

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

TADEJA SKUBIC

DIPLOMSKA NALOGA

UNIVERZITETNI ŠTUDIJSKI PROGRAM KOZMETOLOGIJA

Ljubljana, 2017

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

TADEJA SKUBIC

SISTEMATIČNI PREGLED RAZISKAV VPLIVA VITAMINA E NA KOŽO

**SYSTEMATIC REVIEW OF STUDIES EVALUATING VITAMIN E EFFECTS ON
THE SKIN**

UNIVERSITY STUDY PROGRAMME COSMETOLOGY

Ljubljana, 2017

Diplomsko nalogo sem opravljala na Fakulteti za farmacijo pod mentorstvom izr. prof. dr. Janeza Mravljaka, mag. farm.

Zahvala

Zahvaljujem se mentorju izr. prof. dr. Janezu Mravljaku, mag. farm. za vso pomoč in strokovne nasvete pri izdelavi diplomske naloge. Zahvaljujem se tudi mami za izkazano spodbudo in vsem ostalim, ki so mi bili v podporo v času študija.

Izjava

Izjavljam, da sem diplomsko nalogo samostojno izdelala pod mentorstvom izr. prof. dr. Janeza Mravljaka, mag. farm.

Tadeja Skubic

Ljubljana, 2017

KAZALO VSEBINE

1. UVOD	1
1.1. KOŽA	1
1.1.1. STARANJE KOŽE	1
1.1.1.1. Fotostaranje	2
1.2. RADIKALI	4
1.3. OKSIDATIVNI STRES	4
1.3.1. Posledice oksidativnega stresa v koži.....	5
1.4. ANTIOKSIDANTI	5
1.4.1. ANTIOKSIDANTI V KOZMETIKI.....	7
1.4.1.1. Ubikinon.....	8
1.4.1.2. Askorbinska kislina.....	8
1.4.1.3. β -karoten	9
1.4.1.4. Polifenoli	10
1.4.1.5. Vitamin E	11
2. NAMEN DELA.....	14
3. METODE DELA.....	14
3.1 DOLOČITEV ISKALNEGA PROFILA	14
3.2 IZBOR RAZISKAV	14
3.3 IZBOR PODATKOV	15
4. REZULTATI.....	15
4.1. ANALIZA RAZISKAV GLEDE NA LETO PUBLIKACIJE	16
4.2. ANALIZA RAZISKAV PO DRŽAVAH.....	17

4.3. PREGLEDNE ŠTUDIJE	17
4.4. PREGLEDI PREGLEDNIH ŠTUDIJ	24
5. RAZPRAVA	29
6. SKLEP	33
7. VIRI	34

KAZALO SLIK

Slika 1 - Hiearhija antioksidantov	6
Slika 2 - Strukturna formula koencima Q10	8
Slika 3 - Strukturna formula L-askorbinske kisline	9
Slika 4 - Strukturna formula β -karotena	10
Slika 5 - Strukturne formule nekaterih polifenolov	11
Slika 6 - Strukturna formula d- α tokoferola	13
Slika 7 - Proces izbora raziskav	15
Slika 8 - Razdelitev raziskav, vključenih v diplomsko nalogo	16
Slika 9 - Preglednica raziskav glede na leto publikacije	16
Slika 10 - Preglednica števila raziskav po državah.	17

KAZALO PREGLEDNIC

Preglednica I -Kronološka razvrstitev preglednih študij	18
Preglednica II - Predstavitev pregledov preglednih študij z obravnavo učinkovitosti vitamina E na kožo.	24

POVZETEK

Ozadje: Uporaba vitamina E je trenutno v večini omejena na uporabo v kozmetičnih izdelkih, se pa že več kot 50 let uporablja v klinični in eksperimentalni dermatologiji. Je dobro proučevan vitamin, vendar je kljub dolgi zgodovini raziskav število jasnih dokazov o učinkovitosti vitamina E na kožo še vedno majhno.

Namen: Izvedba sistematičnega pregleda raziskav o učinkovitosti vitamina E na kožo.

Metoda: S pomočjo bibliografske baze podatkov Web of Science določili iskalni profil, s katerim smo iskali raziskave s področja vpliva vitamina E na kožo, in sicer do konca decembra 2016. Iskalni profil je bil: (((tocopherol OR vitamin E)) AND (skin OR dermal)) AND clinical study. Vključitveni kriterij je vseboval vse klinične študije in preglede kliničnih študij, ki so raziskovale vpliv vitamina E na kožo. Pri pregledu smo se omejili na članke, napisane v angleškem jeziku.

Rezultati: V sistematičnem pregledu smo obravnavali 15 raziskav, ki so ustrezale vsem vključitvenim in izključitvenim kriterijem (9 kliničnih študij in 6 pregledov kliničnih študij). Večina študij je potrdila učinkovitost vitamina E na kožo. Največji potencial kaže pri zaščiti kože pred UV svetlobo in pri izboljšanju atopičnega dermatitisa, čeprav je število dokazov še vedno premajhno. Predlagane so nadaljnje raziskave: kontrolirane klinične študije na ljudeh z možnostjo rezultatov kronične izpostavitve.

Ključne besede: vitamin E, α -tokoferol, koža, klinična študija

ABSTRACT

Background: Current use of vitamin E is largely limited to cosmetics, although it has been used for 50 years in clinical and experimental dermatology. Vitamin E has been well studied; however there is still a lack of undoubtful evidence providing data for effectiveness of vitamin E on skin.

Objective: To systematically review studies on efficacy of vitamin E on skin.

Methods: Using pre-defined search profile in the database Web of Science we retrieved all clinical studies and meta-analysis on the subject published by the end of December 2016. The search profile used was: (((tocopherol OR vitamin E)) AND (skin OR dermal)) AND clinical study. The inclusion criteria included all studies about efficiency of vitamin E on skin. The search was limited to English articles.

Results: Fifteen studies fulfilled all inclusion and exclusion criteria (9 clinical studies and 6 reviews on clinical studies). Majority of studies confirmed at least some effect of vitamin E on skin. Although there is still a lack of evidence, vitamin E shows its biggest potential as photoprotectant and for atopic dermatitis treatment. More clinically controlled trials in humans are being suggested.

Key words: vitamin E, α -tocopherol, skin, clinical study

SEZNAM OKRAJŠAV

ASC	askorbinska kislina
CAT	katalaza
DNA	deoksiribonukleinska kislina
ECM	zunajcelični matriks
GPX	glutation peroksidaza
GR	glutation reduktaza
GSH	glutation
IU	mednarodna enota
MED	količina ultravijoličnega sevanja, ki povzroči prve znake rdečice na koži
NB-UVB	terapija ultravijolične svetlobe tipa B z ozkim spektrom valovne dolžine (311- 312 nm)
PL	placebo skupina
POSAS	lestvica brazgotinjenja, ocena s strani pacienta in opazovalca
PUVA	terapija ultravijolične svetlobe tipa A in psoralena
ROS	reaktivne kisikove zvrsti
RNS	reaktivne dušikove zvrsti
SCORAD	klinični pripomoček za oceno obsega in resnosti atopijskega dermatitisa
SOD	superoksid dismutaza
UV	ultravijolično sevanje
UVA	ultravijolično sevanje tipa A
UVB	ultravijolično sevanje tipa B
UVC	ultravijolično sevanje tipa C
VE	skupina, ki je prejela vitamin E
ZDA	Združene države Amerike

1. UVOD

Videz kože je odraz biokemičnih in drugih kemičnih dogajanj tako v koži, kot v samem telesu, ki ga pri soljudeh, posebej na obrazu, zaznavamo in podzavestno vrednotimo. Zaradi "sposobnosti sporočanja" je koža organ, ki mu je človeštvo skozi svoj razvoj na različne načine vseskozi skušalo spreminjati videz (1).

1.1.KOŽA

Človeška koža je največji organ in čutilo. Njena površina je okoli 2 m², masa pa do 10 kg (1). Med posameznimi osebami se razlikuje po barvi, poraščenosti, debelini, itd. Kožo sestavljajo tri plasti: epidermis (zunanja plast ali povrhnjica), dermis (srednja plast ali usnjica) in spodnja plast ali podkožje.

Najpomembnejša je barierna funkcija kože, saj ščiti telo pred škodljivimi zunanjimi dejavniki, nenadzorovano izgubo vode skozi kožo, uravnava telesno temperaturo in ohranja delovanje notranjih sistemov (2).

Stanje kože je pomembno v življenju posameznika, ker koža dobrega videza sporoča, da je njen lastnik zdrav (1). Našo kožo lahko vsakodnevno in neposredno opazujemo ter sproti zaznavamo spremembe na njeni površini. Vidne spremembe sicer lahko zaznamo šele v daljšem časovnem obdobju, vendar so kljub temu pomemben indikator naše biološke starosti, čustev, življenjskega sloga, neprestane izpostavljenosti sončnim žarkom, okoljskim onesnaževalcem ali drugim mehanskim in kemičnim vplivom, ki sprožijo nastanek reaktivnih kisikovih in dušikovih zvrsti (ROS, RNS) (1, 3).

1.1.1. STARANJE KOŽE

Staranje kože je rezultat več procesov, ki potekajo v koži neprestano od rojstva pa do smrti (1). Prve znake staranja spremlja upad hormonov (npr. testosterona pri moških in estrogena pri ženskah), izguba mišične mase, zmanjša se biosinteza proteinov in moč antioksidativne zaščite (npr. zmanjša se delež koencima Q₁₀) (5). Postopno kopičenje teh procesov vodi v izgubo strukturne integritete, poslabšanje kožne bariere, izgubo fiziološke funkcije in spremembo videza kože (4,6). Starejšo kožo pogosto spremlja ekstremna suhost, srbečica, manjša elastičnost, žilni zapleti, predrakave spremembe in maligne lezije (6).

Dejavnike, ki pripomorejo k pospešenemu staranju, lahko razdelimo na telesu lastne in na dejavnike iz okolja, zato tudi pravimo, da se koža stara intrinzično in ekstrinzično (5).

Intrinzično, notranje ali kronološko staranje je neizogiben degenerativni proces, ki deluje pod vplivom dedne zasnove in celičnega programiranja. Poteka neprestano, vendar se

kožne spremembe, povezane s staranjem začnejo pojavljati postopoma (6). Naravno obnavljanje celice se začne upočasnjevati že okoli 25. leta in takrat je moč opaziti prve vidne posledice (5). Nekatere spremembe so genetsko pogojene; dejavniki, ki vplivajo nanje so: anatomske razlike, spol, rasa in hormonske spremembe (6, 7). Za intrinzično staranje so značilne manjše, drobne, fine gubice, hiperkeratoza, tanjša epidermalna in dermalna plast ter neenakomeren mikrorelief kože. Zmanjšana je količina kolagena, prav tako je okrnjeno število melanocitov, Langerhansovih celic ter fibroblastev (6).

Ekstrinzično, zunanje ali fotostaranje je izraz, ki opisuje spremembe na koži, katere nastanejo iz ponavljajoče izpostavljenosti UV sevanju, ionizirajočemu sevanju, ekstremni vročini ali mrazu, onesnaženosti okolja, ponavljajočim gibom mišic, ter dejavnikom življenjskega sloga, kot so nepravilna prehrana, kajenje, uživanje alkohola, psihični stres (6,7,8). V primerjavi z intrinzičnim staranjem so pri ekstrinzični spremembi v različnih plasteh kože bolj izrazite (8). Histološke značilnosti fotostarane kože so najbolj vidne v dermisu, kjer zunajcelični matriks (ECM) kaže izrazite spremembe v sestavi (6). Pomembnejše vidne spremembe površine kože so globoke gube, motnje pigmentacije (solarni lentigo, hipo- ali hiperpigmentacija), atrofija kože, suha in hrapava koža, usnjat videz, ohlapnost, teleangiektazije, aktinične keratoze (8, 9). Povečuje se verjetnost za kožne novotvorbe, predrakave spremembe, melanom in druge oblike kožnega raka (7,9). Koža, ki je največkrat izpostavljena soncu (obraz, tilnik, roke) je za te spremembe najdovzetenjša (9). Večina učinkov staranja je pogojenih z okoljskimi vplivi in našim življenjskim slogom, iz česar lahko sklepamo, da k upočasnitvi procesa največ prispevamo sami (3).

1.1.1.1. Fotostaranje

Fotostaranje ali dermatohelioza je prepleten sistem procesov, ki doleti našo kožo zaradi dolgoletne izpostavljenosti sončni svetlobi. Raziskovalci menijo, da največji delež k fotostaranju kože prispevajo spremembe na DNA, ki jih posredno (UVA, kisik) ali neposredno (UVB) povzroča UV svetloba. V časovnih intervalih, ko je koža izpostavljena UV, prihaja do sprememb v strukturi DNA in do mutacij. Nizke in ne predolge obremenitve nezaščitene kože s sončno svetlobo ne predstavljajo večjega problema. Ta se pojavi, ko so izčrpane možnosti zaščite, obrambe in odstranjevanja okvar. Na tej prelomni točki se začnejo v koži sprožati oksidativni stres, ki vodijo do zapletov, katerih skupni rezultat je upadanje vseh funkcij kože, ker se spreminja njena struktura (1).

Intenziteta in obseg fotostaranja sta odvisna od jakosti, dolžine in pogostosti izpostavitve sončni svetlobi ter tudi od vrste kože in njene pigmentacije (1).

Glede na različne valovne dolžine UV žarke delimo v tri skupine:

UVC (100 - 290 nm) Ne dosežejo površja Zemlje, saj se v celoti absorbirajo v ozonski plasti.

UVB (290 - 320 nm) Predstavljajo 1-10% UV-svetlobe. UVB svetloba doseže površje Zemlje in povzroči največje in najnevarnejše učinke na naši koži. Krajše valovne dolžine se večinoma absorbirajo v epidermisu, kar oslabi predvsem keratinocite, daljše valovne dolžine pa lahko v kožo prodrejo do 189 μm globoko in dosežejo dermis (6, 9). Ker DNA dobro absorbira UVB svetlobo, lahko ta povzroči poškodbe predvsem na njeni strukturi (1). V primeru, ko koža sprejme veliko količino UVB žarkov, ti sprožijo nastanek eritema, čemur sledi porjavitev. So glavni povzročitelji sončnih opeklin, fotostaranja ter drugih posledic sončenja, med katerimi najbolj izstopa kožni rak (44).

UVA (320 - 400 nm) Zemeljsko površje doseže večja količina UVA žarkov, ki v primerjavi z UVB žarki prodirajo globlje v kožo in zato tudi povzročajo hujše poškodbe (9). Prodirajo skozi epidermis in dermis do 1 mm v globino kože, kjer lahko reagirajo tako s keratinociti kot z dermalnimi fibroblasti (6). Ne morejo neposredno poškodovati DNA, tako kot UVC in UVB žarki, temveč to storijo posredno, preko nastanka reaktivnih spojin. Kljub domnevam, da so UVA žarki pretežno neškodljivi, so v novejših raziskavah pokazali, da znatno pospešijo staranje kože in prispevajo k nastanku nekaterih oblik kožnega raka (17).

Znanstveniki so mnenja, da je UV sevanje najpomembnejši zunanji dejavnik, ki najbolj prispeva k poškodbam kože (8). Ko UV žarki priletijo na našo kožo, se jih del od kožne površine odbije, del pa se jih absorbira do zgornjih plasti usnjice. Molekule, ki na koži ali v njej absorbirajo UV sevanje, imenujemo kromofori (melanin, DNA, nekatere beljakovine). Pri tem spremenijo svojo konformacijo ali preidejo v vzbujeno stanje, pri čemer se lahko tvorijo ROS. Vzbujene molekule so zelo reaktivne in povzročijo nastanek fotoproduktov, kot so radikali, lipidni peroksidi, okvarjeni encimi itd. Posledice nastalih produktov so mutacije DNA, okvare encimov in lizosomov, sproščanje mediatorjev vnetja, čemur sledijo okvare celic in tkiv, kronična vnetja in zmanjšanje imunskega odziva (17). UV svetloba poleg poškodb DNA aktivira površinske celične receptorje keratinocitov in fibroblastov, kar privede do poškodb kolagena v zunajceličnem matriksu in do prekinitve njegove sinteze (9). Najbolj preučevan pozitiven učinek UV sevanja je fotosinteza vitamina D_3 , ki

ima v našem telesu številne pomembne funkcije: uravnava količino kalcija v krvi, vpliva na uravnavanje krvnega tlaka in izločanje inzulina (5).

1.2. RADIKALI

Teorija radikalov staranje pojasnjuje kot rezultat nenehne aktivnosti radikalov in s tem kopičenja poškodb v celičnih organelih (5).

Radikali so atomi, ioni ali nevtralne spojine, ki imajo vsaj en nesparjen elektron v zunanji orbitali. Ti elektroni povzročajo nestabilnost in kratko obstojnost radikalskih spojin (5). Zaradi prisotnosti nesparjenega elektrona so paramagnetne snovi, ki običajno zelo hitro reagirajo s snovmi v svoji okolici, ker težijo k stanju, kjer so vsi elektroni v parih (1). To je razlog, da reagirajo z vsem, kar je v neposredni bližini, v telesu so to običajno kar celične beljakovine, membrane ali DNK, kar vodi do poškodbe celic (5).

Hidroksilni radikal, superoksidni anion, vodikov peroksid, peroksilni radikal, singletni kisik, hipoklorit in dušikov oksid so najpomembnejši predstavniki ROS in RSN.

1.3. OKSIDATIVNI STRES

Oksidativni stres je vsako stanje v celici ali tkivu, kjer začnejo prevladovati oksidativni procesi, predvsem nenadzorovane enoelektronske oksidacije, s čimer se poruši prvotno in z antioksidanti nadzorovano ravnotežje med oksidacijami in redukcijami (1). Za pojav oksidativnega stresa je odgovorna vrsta dejavnikov (stresorji), ki so zunanjsa ali notranjsa izvora ali pa gre za kombinacijo obeh virov. Dejavniki, ki povzročajo nastanek oksidativnega stresa, so:

- ionizirajoča sevanja
- sončna svetloba, še posebno njeno UV območje
- vdihavanje ozona z zrakom
- kajenje in sestavine v cigaretnem dimu
- vsa obsežna in kronična vnetja, katerih pogostost raste s staranjem
- vsa druga stanja, kjer pride do dvigov koncentracij ROS ali RSN v posameznih delih našega telesa (1)

Neposredni razlogi za oksidativni stres so:

- nenadni pojav večje količine ROS/RSN, ki je mreža antioksidantov v celici ne zmore onesposobiti
- zmanjšanje nastajanja NAD(P)H in obnavljanja mreže antioksidantov

- zmanjšanje razpoložljive količine NAD(P)H za obnavljanje mreže antioksidantov, hkrati pa se povečuje količina ROS/RNS (1).

1.3.1. Posledice oksidativnega stresa v koži

Oksidativni stres prizadene jedrsko in mitohondrijsko DNA, povzroči peroksidacijo lipidov in aktivacijo matričnih metaloproteaz, posledice pa se kažejo tudi v poškodbah vezivnega tkiva in zmanjšani sintezi kolagena (6, 8). Zaradi oksidativnega stresa pride do zgodnjega staranja kože, prav tako spremlja bolezni, kot so: Alzheimerjeva bolezen, Parkinsonova bolezen, ateroskleroza, astma, revmatoidni artritis, degenerativne poškodbe retine, dermatitis, rak, avtoimunost, srčni infarkt, možganska kap, sladkorna bolezen (1, 15, 16).

UV žarki in fotostimuliran oksidativni stres sprožijo v koži nastanek vnetja, oksidacijo bioloških molekul, stimulacijo žlez lojnic, melanogenezo ter spremembo v sestavi kože. Kot odgovor na povečano koncentracijo oksidiranih lipidov in proteinov v koži, ta izgubi svojo barierno funkcijo. Reaktivne spojine povzročijo povečano razgradnjo in zmanjšano sintezo kolagena, kar vodi do povečanega nastajanja kožnih gub. Reaktivne spojine inducirajo vnetne procese tako, da vplivajo na izražanje ciklooksigenaze II, ta posledično poveča nastajanje prostaglandina E₂, ki spodbudi vnetni proces. Pod vplivom UV žarkov se sintetizira melanin, ki odbija UV žarke oziroma jih absorbira. Deluje pa tudi prooksidativno, in sicer je odgovoren za fotostimuliran nastanek reaktivnih spojin. To pride do izraza predvsem pri oslABLjeni antioksidativni kapaciteti celic. (17).

Reaktivne spojine reagirajo z biološkimi molekulami in jih pri tem poškodujejo. Zato so biološki sistemi razvili obrambne mehanizme, s katerimi se branijo pred njimi. Med nastankom reaktivnih spojin in obrambo med njimi obstaja fiziološko ravnovesje (14).

V telesu se v oksidativnem stresu prepletajo dejavniki notranjega in zunanjega okolja. Na mnoge od njih nimamo neposrednega vpliva, lahko pa vplivamo na kajenje, na izpostavljanje sončni svetlobi, na odnos do dogajanja v našem telesu, na stil življenja in prehranjevanja itd. (1). Negativne vplive oksidativnega stresa lahko deloma preprečimo z uporabo eksogenih antioksidantov (8).

1.4. ANTIOKSIDANTI

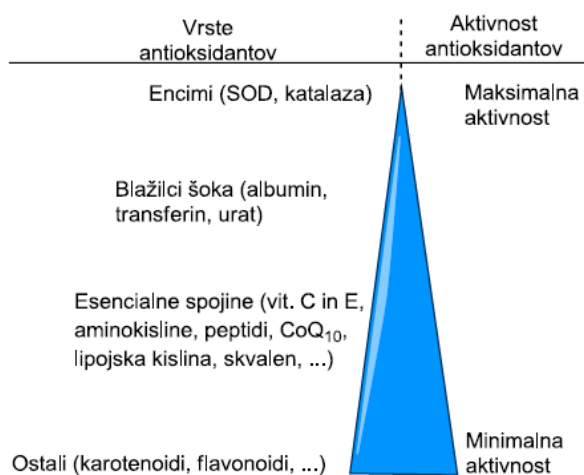
Antioksidant je molekula, ki lahko upočasni ali prepreči oksidacijo drugih molekul (18).

Zmanjšanje oksidativnega stresa dosežejo z odstranjevanjem reaktivnih zvrsti in preprečevanjem njihovega nastajanja (14). V prvi vrsti so reducenti, ki v reakcijah z

radikali ali oksidanti nudijo vodikov atom ali elektron. Cilj vseh teh reakcij je, da se reaktivni radikal ali oksidant pretvori v manj reaktiven radikal ali nereaktiven produkt (1).

Antioksidanti so zelo heterogena skupina snovi. Zaradi sistematičnega pregleda jih delimo v skupine po različnih kriterijih: po izvoru, po strukturi, po fizikalno kemičnih lastnostih, po mehanizmu delovanja in po možnosti obnavljanja (1).

Po izvoru antioksidante delimo na endogene in eksogene. V skupino slednjih spadajo tisti, ki jih moramo v telo vnesti s hrano (9). Mednje uvrščamo tokoferole (vitamin E), askorbinsko kislino (vitamin C), karotenoide, polifenole, flavonoide idr. (1). Antioksidante endogene izvora pa glede na kemijsko strukturo delimo na *neencimske*, med katere uvrščamo glutathion (GSH), sečno kislino, lipojsko kislino, koencim Q₁₀, bilirubin in *encimske*, med katere sodijo superoksid dizmutaza (SOD), glutathion peroksidaza (GPX), glutathion reduktaza (GR) in katalaza (CAT) (6, 9). Predstavniki te kategorije so tudi najučinkovitejši, saj se njihova koncentracija prilagodi potrebam po zmanjšanju oksidativnega stresa (1) (Slika 1). Naše telo s starostjo proizvaja manjše količine antioksidantov (npr. koencima Q₁₀), zato jih je smiselno nadomeščati s prehranskimi dopolnili (1).



Slika 1 - Hierarhija antioksidantov

Na osnovi fizikalno kemijskih lastnosti antioksidante delimo na lipofilne, ki so v celičnih membranah in lipoproteinih (vitamin E, koencim Q₁₀), hidrofilne, ki so v vodnih sredinah (vitamin C) in amfifilne (lipojska kislina) (1). Od njihove razporeditve je odvisno, kje bodo delovali. Tako lipofilni antioksidanti delujejo v celičnih membranah, hidrofilni pa v krvni plazmi in citosolu (19).

Organizem lahko mnoge antioksidante regenerira (GSH, vitamina E in C, lipojska kislina, koencim Q₁₀) ali pa so ti le za enkratno uporabo (likopen, β-karoten, sečna kislina) (1). Zaradi mreže antioksidantov ne pride do reakcije med radikalom antioksidanta in celičnimi sestavinami, ker se to hitreje zgodi z drugim antioksidantom (1). Sposobnost obnavljanja oksidirane oblike antioksidantov nudi dodatno stopnjo zaščite. Vitamin E odstrani radikal tako, da odda vodikov atom in preide v ustrezen radikal. Tega reducira vitamin C ali koencim Q₁₀, nastale radikale reducira lipojska kislina ali glutation, ki se s pomočjo glutation-reduktaze ob porabi NADPH ponovno regenerira. Pri tem ne nastaja nov radikal in tako se radikalska reakcija zaključi (1, 13). Antioksidativna mreža deluje bolje, kot če bi vsak antioksidant sam izpolnjeval svojo funkcijo, saj za učinkovito odstranjevanje radikalov zadostujejo že relativno majhne koncentracije antioksidanta (21). Torej lahko trdimo, da je učinkovitost antioksidantov večja, če ti delujejo v sinergiji, z ustrezno kombinacijo antioksidantov pa zagotovimo optimalno zaščito (20).

Avtooksidacije nenasičenih maščobnih kislin so radikalske reakcije, ki sodijo med najbolj nezaželene, vendar na njih lahko vplivamo z antioksidanti. Lipidne radikalske peroksidacije tako kot ostale radikalske reakcije potekajo v treh fazah:

- Indukcijska faza - nastanek radikalov (homolitska cepitev, z UV sevanjem povzročen nastanek superoksidnega radikala, enoelektronske biokemične reakcije)
- Verižna reakcija - nastajanje vedno novih radikalov in razgradnih produktov maščobnih kislin
- Prekinitev verižne reakcije - nastanek stabilnih spojin

Antioksidanti svojo nalogo začnejo opravljati v fazi verižne reakcije, kjer poskrbijo, da se skupaj s kratkoživimi radikali pretvorijo v stabilne, nereaktivne radikale. S pomočjo antioksidativnih spojin, ki jih vgradimo v kozmetične produkte, pomagamo nadomestiti endogene kožne antioksidante, ter tako upočasnimo degenerativne spremembe kože (22).

Radikali nastajajo v organizmu tudi v normalnih fizioloških procesih (celično dihanje), zato je telo razvilo številne obrambne sisteme, ki celice bodisi varujejo pred radikali (jih lovijo ali preprečujejo njihov nastanek) bodisi popravljajo nastale poškodbe DNA (10).

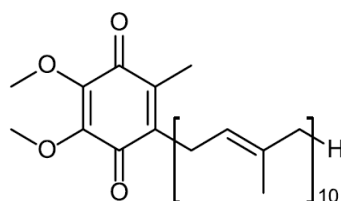
1.4.1. ANTIOKSIDANTI V KOZMETIKI

Koncentracijo in aktivnost antioksidantov v koži, ki se zaradi oksidativnega stresa občutno zmanjšajo, lahko popravimo z uporabo kozmetičnih izdelkov (17). Za antioksidant v kozmetičnem izdelku želimo, da zaščiti oksidativno občutljive sestavine in hkrati varuje

kožo pred oksidacijskimi procesi. Do vidnih rezultatov pridemo šele z uporabo zelo učinkovitih antioksidantov, ki pa so pogosto zaradi velike reaktivnosti nestabilni. Pri izbiri antioksidanta smo pozorni na spojine, ki jih želimo zaščititi, vrsto izdelka, stabilnost antioksidanta v izbrani obliki, ostalih prisotnih antioksidantov in sprejemljivosti izbranega antioksidanta na koži (22).

1.4.1.1. Ubikinon

Ubikinon ali koencim Q₁₀ je lipidotopen antioksidant, ki je prisoten skoraj v vseh evkariontskih celicah in lipoproteinih. Pri ljudeh ubikinon vsebuje deset izopropenskih enot - zato Q₁₀ (1). Nahaja se lahko v reducirani obliki kot ubikinol ali oksidirani obliki kot ubikinon (17). Ubikinon je v celicah del dihalne verige, kjer prenaša elektrone, tako da prehaja iz oksidirane (ubikinon) v reducirano (ubikinol) obliko. Ubikinol prepreči oksidativne poškodbe bioloških molekul (1, 17). Dermalno apliciran ubikinon dobro prehaja v globlje plasti kože in zmanjšuje nastajanje ROS, lipidno peroksidacijo in poškodbe DNA. Tako pride do zmanjšanja kožnih gub, povečanja sinteze DNA in hialuronske kisline ter do inhibicije povečanja izražanja metaloproteaz matriksa in kolagenaze v fibroblastih. Njegova koncentracija v koži s starostjo upada (17, 22). Dermalno nanešen poveča antioksidativno kapaciteto kože. Poleg tega je ubikinon termo- in fotostabilen, ni citotoksičen in ne povzroča iritacij, dobro ga prenašajo tudi ljudje z občutljivo kožo. Težave pri vgrajevanju v kozmetične izdelke predstavlja njegova lipofilnost, kristalizacija pri temperaturah nižjih od 40 °C, visok redukcijski potencial in močna, rumeno-oranžna obarvanost spojine. To je tudi razlog, da se v kozmetiki uporablja le v relativno nizkih koncentracijah (< 1%) (21, 22).



Slika 2 - Strukturna formula koencima Q₁₀

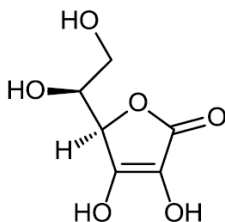
1.4.1.2. Askorbinska kislina

Askorbinska kislina ali vitamin C je najpomembnejši vodotopni neencimski antioksidant (1). Je poglavitna komponenta kože, ki jo v telo vnašamo s hrano (citrusi, zelenjava), pijačo ali v obliki prehranskih dopolnil, saj je naše telo ne more sintetizirati (23). Deluje

kot lovilec radikalov in reducent. Odstranjuje predstavnike ROS in RNS tako, da odda elektron in se pri tem oksidira do stabilnejšega askorbilnega radikala (24). Pred peroksidacijo varuje plazemske lipide, membrane in lipoproteine (1).

Askorbinska kislina je tudi bistveni kofaktor nekaterih encimov, ki sodelujejo pri sintezi kolagena in elastina, kar privede do zmanjšanja videza gub (1, 6). Deluje kot inhibitor tirozinaze, ki je ključni encim pri sintezi melanina, zato zmanjšuje pigmentacijo kože, kar je tudi razlog, da ga uporabljamo v izdelkih za posvetlitev kože. Obstajajo dokazi, da askorbinska kislina pozitivno učinkuje pri vnetnih boleznih kože (npr. psoriaza), zmanjšuje pa tudi eritem, ki nastane pri izpostavitvi UV svetlobi (22).

Vitamin C, vgrajen v kozmetičen izdelek, z lovljenjem radikalov ščiti kožo. (22). Askorbat je zelo nestabilen, hitro oksidira in zaradi svoje hidrofilnosti težko difundira v kožo. Oksidacije ne vodijo samo v izgubo aktivne snovi, pride tudi do rumenenja izdelka, kar z estetskega vidika ni sprejemljivo. V kozmetične izdelke zato najpogosteje vgrajujemo njegove estre, ki so stabilnejši, bolj kompatibilni, ne dražijo kože ter lažje penetrirajo vanjo (11). Vitamin C se lahko obnaša tudi kot prooksidant, saj lahko reducira Fe^{3+} v Fe^{2+} . Ti vstopajo v Fentonovo reakcijo pri kateri se tvori hidroksilni radikal, ki sproža oksidativne procese in lipidno peroksidacijo (24).

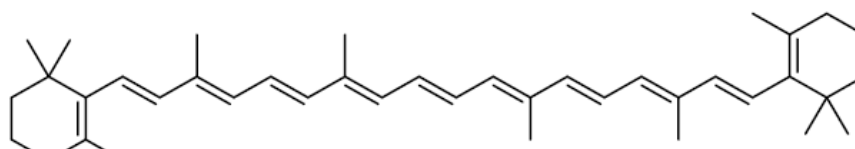


Slika 3 - Strukturna formula L-askorbinske kisline

1.4.1.3. β -karoten

Je lipofilen antioksidant, ki ga v telo vnašamo s hrano. Najdemo ga v rdeče-oranžno obarvanem sadju in zelenjavi. Hrana, bogata z β -karotenom, je predvsem rastlinskega izvora, medtem ko vitamin A vsebuje predvsem hrana živalskega izvora (17). Spada v skupino karotenoidov, med katere sodijo tudi lutein, likopen, astaksantin. Je prekurzor vitamina A, kar pomeni, da se v jetrih pretvarja v retinol (24).

Zaradi svoje nestabilnosti se v kozmetičnih izdelkih večinoma uporabljajo derivati vitamina A (17). β -karoten je osnovna sestavina proizvodov za zaščito kože pred sončnimi žarki. Njegova sistemska uporaba dokazano preprečuje poškodbe povzročene z UV sevanjem (8). Peroralna aplikacija učinkovito preprečuje lipidne peroksidacije, omogoča odstranjevanje $^1\text{O}_2$, zaviranje angiogeneze, proliferacije ter celične apoptoze (17). V primerjavi z nekaterimi drugimi antioksidanti iz mreže, β -karoten ni sposoben obvarovati ali regenerirati α -tokoferola in v kombinaciji z njim ne izkazuje sinergizma (1).

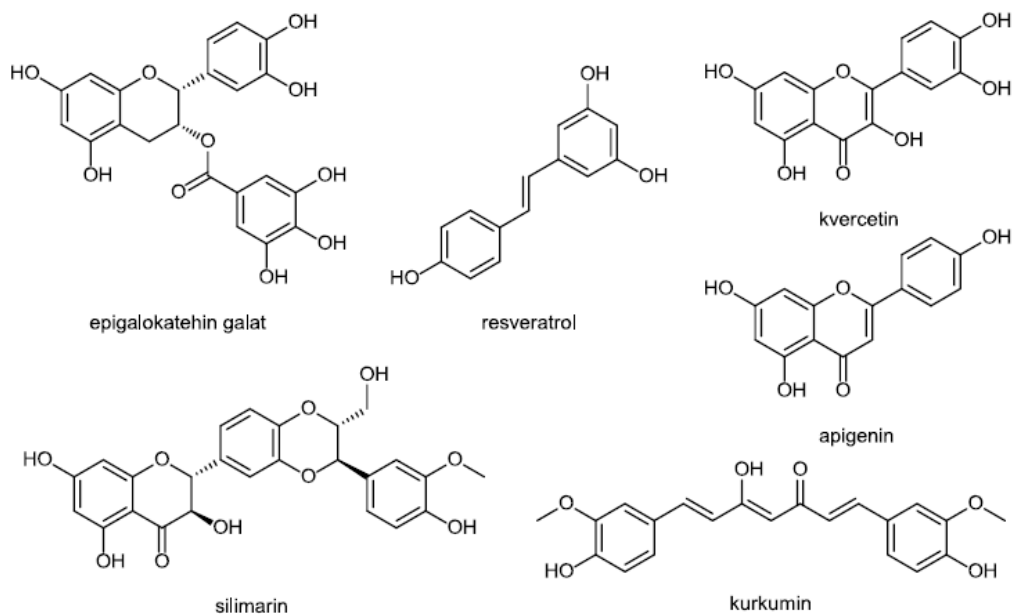


Slika 4 - Strukturna formula β -karotena

1.4.1.4. Polifenoli

Polifenoli so spojine, ki imajo po dve ali več aromatskih hidroksilnih skupin na benzenovem obroču. Rastline so bogat vir fenolnih spojin, kjer imajo različne funkcije: prispevajo k barvi rastlin, imajo protimikrobno in protiglivično delovanje, varujejo rastline pred zajedavci in poškodbami zaradi UV sevanja, kelirajo kovinske ione in nudijo antioksidativno zaščito pred reaktivnimi zvrstmi, ki se tvorijo med fotosintezo (1).

Med pomembnejše polifenole prištevamo: resveratrol, kvercetin, epigalokatehin galat, apigenin, silimarin in kurkumin (17). Polifenoli delujejo protivnetno in imajo sposobnost celjenja ran. K antioksidativnim lastnostim največ prispeva sposobnost doniranja elektronov ali vodikov, k zaščiti pred oksidativnim stresom pa prispevajo tudi s sprožitvijo izražanja endogenih encimskih zaščitnih mehanizmov v celici. Kožo ščitijo tako, da preprečujejo poškodbe, povzročene z UV sevanjem, vplivajo pa tudi na rast, diferenciacijo in apoptozo celic (1,6). Vprašljivo pa je dopolnjevanje prehrane z eksogeno vnesenimi tovrstnimi antioksidanti, saj lahko izkazujejo prooksidativne učinke. Fiziološki pomen rastlinskih fenolov kot anti- in prooksidantov *in vivo* še ni v celoti ocenjen. Tako na primer eugenol in gosipol inhibirata lipidno peroksidacijo, medtem, ko njuna radikala, lahko poškodujeta molekule DNA (1).



Slika 5 - Strukturne formule nekaterih polifenolov

1.4.1.5. Vitamin E

Vitamin E je najpomembnejši lipofilni antioksidant v koži in tudi najbolj uporabljen naravni antioksidant v dermalnih pripravkih (6). Nahaja se v osmih izomernih oblikah: štirje tokoferoli in štirje tokotrienoli (alfa, beta, gama in delta oblika) (1,6). Vsem oblikam je skupno kromanolno jedro, razlikujejo pa se po številu in substituciji metilnih skupin, pripetih na obroč, ter nasičenosti izoprenske lipofilne stranske verige (17). Za antioksidativno delovanje je bistvena fenolna skupina, ki je donor vodika ali elektrona (1). Največjo biološko aktivnost ima α -tokoferol, ki je v človeškem telesu prisoten v največji količini, sledi mu γ -tokoferol, ki ga je 5-10 krat manj (1).

Pomanjkanje vitamina E v prehrani pri ljudeh ne povzroči očitnih bolezenskih znakov, saj začne njegova plazemska koncentracija vidneje upadati šele po nekaj mesecih. Njegovo pomanjkanje je sicer redko, opazimo pa ga lahko pri ljudeh s črevesno motnjo absorpcije, pri tistih z mutacijo na prenašalnem proteinu za α -tokoferol in pri dojenčkih z nizko porodno težo (39). Normalne koncentracije v plazmi lahko vzdržujemo z dnevnim vnosom med 10 in 30 mg vitamina E; najvišji še varen vnos pa je 200 mg dnevno (1). Po zaužitju vitamin E potrebuje približno 7 dni, da opazimo njegov vpliv na koncentracijo v koži (39).

Prehranski viri, ki so bogati z vitaminom E, so pšenični kalčki, rastlinska olja in hrana, ki ga vsebuje (npr. margarina), oreščki (zlasti mandlji in lešniki), semena in zelena listnata zelenjava (1).

Lipofilna narava vitamina E ga uvršča med poglavitne antioksidante v celičnih membranah in lipoproteinih. Najdemo ga v vseh slojih kože, največ pa ga je prisotnega v roženi plasti, kamor lahko prispe na dva načina: z zunanje strani, v primeru, ko ga žleze lojnice izločijo na površino kože ali pa iz živih plasti povrhnjice pride skupaj s keratinociti (6).

Najbolj pojasnjena funkcija vitamina E je njegova vloga pri varovanju bioloških membran. Večkrat nenasičene maščobne kisline so pomembna komponenta celičnih membran, ki jih pogosto prizadene lipidna peroksidacija. Vitamin E, vgrajen v celične membrane, kot donor vodika ali elektrona prekine verižno oksidacijo lipidov (39). Tokoferoli in tokotrienoli namreč zavirajo lipidno peroksidacijo, ker reagirajo z lipidnimi peroksilnimi radikali veliko hitreje, kot bi ti reagirali z verigami sosednjih maščobnih kislin (1).

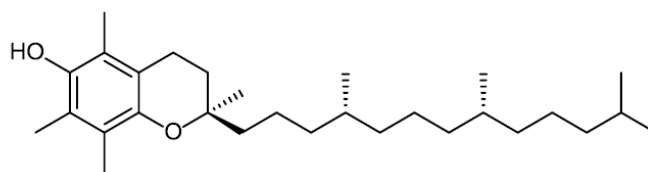
Vitamin E poveča sposobnost vezave vode v roženo plast, zato ob nanosu na kožo poveča njeno hidratacijo. Pozitivni učinki njegove uporabe pred ali po izpostavitvi UV sevanju, vključujejo: zmanjšanje eritema, edema in preobčutljivosti na sončno svetlobo. Prav tako uspešno omejuje nastanek gub in pojavnost tumorjev ter preprečuje vnetne reakcije kože. Pred oksidativnim stresom celico zavaruje s stimulacijo sinteze glutationa in zaviranjem aktivnosti encimov, ki sintetizirajo reaktivne spojine (17). Nekatere obetajoče raziskave so pokazale njegov pozitiven vpliv na zdravljenje kožnih stanj: melazme, sindroma rumenih nohtov, brazgotin, atopičnega dermatitisa (39).

Prosta oblika vitamina E je precej nestabilna in občutljiva na svetlobo, zato aktivno hidroksilno skupino zaščitijo s tvorbo estra z očetno ali jantarno kislino. Takšen derivat vitamina E je stabilnejši, za antioksidativno učinkovitost pa je potrebna predhodna metabolna aktivacija, to je hidroliza estra, ki mora poteči *in vivo* (17).

Njegove antioksidativne lastnosti so odvisne od konstantnega obnavljanja s pomočjo drugih antioksidantov. Askorbinska kislina in glutation sta ključna pri njegovem obnavljanju, saj tokoferilnemu radikalnemu donirata vodikove atome in ga s tem reducirata. Zaradi vloge, ki jo ima askorbinska kislina na obnavljanje vitamina E, so raziskovali tudi vpliv kombinacije obojega. Zaradi sinergističnega delovanja vitaminov E in C pri peroralnem uživanju je verjetnost, da je zaščita pred eritemom, povzročenim z UV sevanjem večja, kot če bi vitamina jemali posamično. Kljub temu narašča število dokazov o škodljivih učinkih jemanja previsokih odmerkov vitamina E (> 1000 IU/dan). Tokoferoli

se vpletejo v delovanje vitamina K in s tem vplivajo na prekomerno strjevanje krvi, posežejo pa lahko tudi v metabolizem drugih zdravil. Ali prehranska dopolnila z visokimi odmerki tokoferola prinašajo koristi rednim uživalcem, ostaja odprto vprašanje (1).

Dermalni nanos vitamina E se je za razliko od peroralnega vnosa izkazal za bolj varnega, zgolj z manjšimi neželenimi učinki, kot sta blažja iritacija in preobčutljivost kože (39). Izdelke z vitaminom E uporabljamo pri suhi koži, aknah, ishemični koži, za nego kože v zrelih letih, v kozmetičnih izdelkih pa ima tudi vlogo stabilizatorja (22).



Slika 6 - Strukturna formula d- α -tokoferola

2. NAMEN DELA

Vitamin E je v različnih oblikah pogosta sestavina kozmetičnih izdelkov. Pogosto ga najdemo v formulacijah šmink, senčil za veke, pudrih, kremah, balzamih za lase ipd. Največkrat deluje kot antioksidant in kot sestavina v izdelkih za nego kože. Pričakujemo, da bo glede na pogosto uporabo vitamina E v kozmetičnih izdelkih izvedeno visoko število raziskav, ki ukvarjajo s to problematiko.

Namen diplomske naloge je s pomočjo literature sistematično pregledati raziskave, ki so vrednotile vpliv vitamina E na kožo. Osredotočili se bomo predvsem na klinične raziskave. Poskušali bomo ugotoviti ali obstajajo dokazi, ki opredeljujejo vpliv vitamina E na kožo. Zanimalo nas bo, ali so ti vplivi pozitivni oziroma negativni. Ocenili bomo tudi, kako se spreminja število raziskav na tem področju.

3. METODE DELA

3.1. DOLOČITEV ISKALNEGA PROFILA

V bibliografski bazi podatkov Web of Science smo najprej določili iskalni profil, s katerim smo iskali raziskave s področja vpliva vitamina E na kožo, in sicer do konca decembra 2016. Iskalni profil, ki smo ga uporabili je bil sledeč: (((tocopherol OR vitamin E)) AND (skin OR dermal)) AND clinical study. Zastavili smo ga tako, da smo zajeli vse klinične študije o delovanju vitamina E na kožo. Ker smo naše rezultate želeli interpretirati iz raziskav v angleškem jeziku, smo iskalni profil omejili z dodatnim kriterijem iskanja in sicer: *english*.

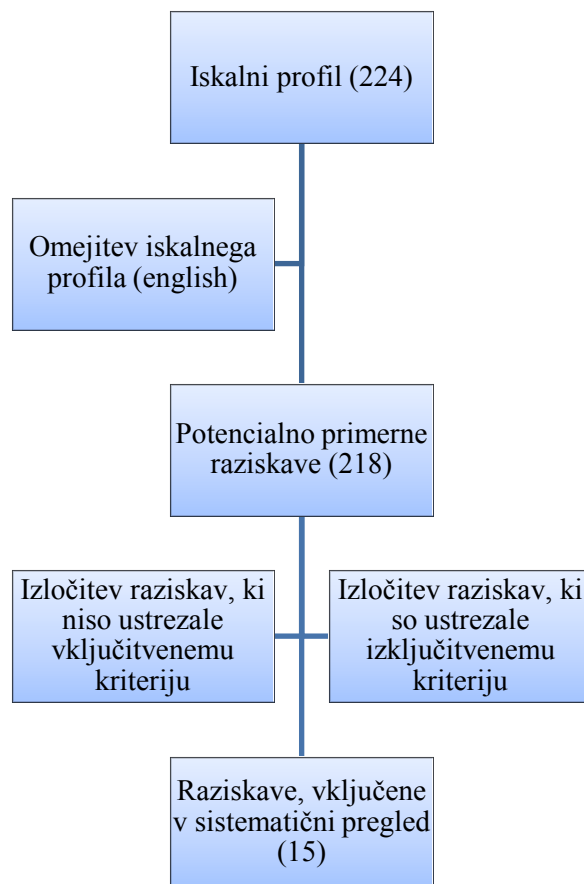
3.2. IZBOR RAZISKAV

Po pregledu povzetkov najdenih raziskav (218), ki so ustrezale iskanemu profilu, smo izbrali raziskave, primerne za nadaljnji sistematični pregled. Držali smo se meril, da obravnavo literature omejimo samo na klinične študije, katerih namen je ugotavljanje delovanje vitamina E na kožo. Vključitveni kriterij je vseboval vse meta-analize, klinične študije in preglede kliničnih študij, ki so raziskovale vpliv vitamina E. Naknadno smo izločili še vse publikacije, ki:

- a. Niso obravnavale delovanje vitamina E neposredno na kožo.
- b. So obravnavale delovanje formulacije, ki vsebuje vitamin E, vendar njegovi učinki niso bili posebej predstavljeni v rezultatih.

c. Niso bile v celoti dostopne.

Raziskave, ki niso ustrezale naštetim kriterijem, smo iz sistematičnega pregleda izločili. Publikacije, ki smo jih vključili v sistematični pregled, smo natančno proučili. Proces izbora raziskav je predstavljen na sliki 7.



Slika 7 - Proces izbora raziskav

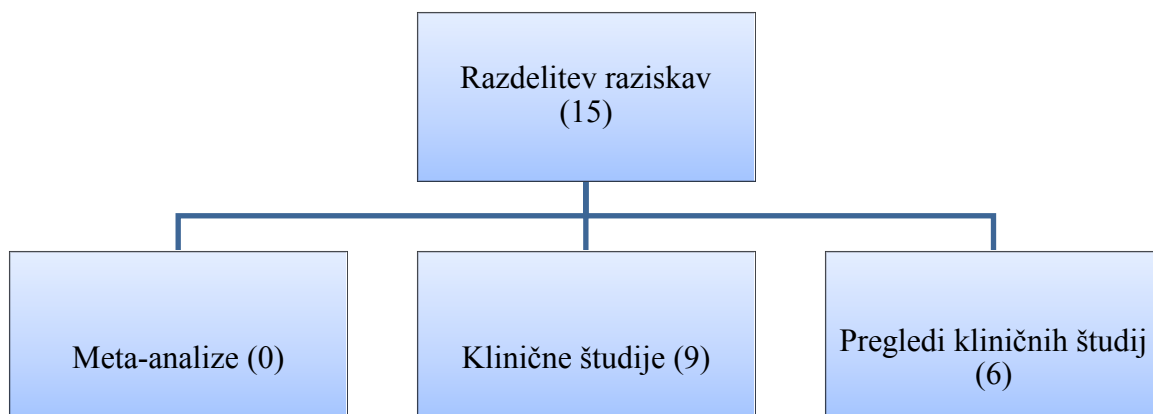
3.3. IZBOR PODATKOV

S pregledom vsebine smo si v računalniškem programu Microsoft Excel beležili ključne informacije, ki smo jih želeli pridobiti iz posamezne raziskave: *naslov*, *avtor*, *leto* publikacije in *država*, kjer je bila publikacija izdana. Izpisali smo tudi naslednje podatke: *namen* študije in *metoda* študije. Ob vsaki raziskavi smo zapisali tudi *zaključek* o vplivu vitamina E na kožo, ki ga je največkrat podal že avtor sam.

4. REZULTATI

V podatkovni bazi Web of Science smo z iskalnim profilom našli 224 raziskav. Izločili smo 6 zadetkov, ki niso bili napisani v angleškem jeziku. Preostalih 218 zadetkov smo

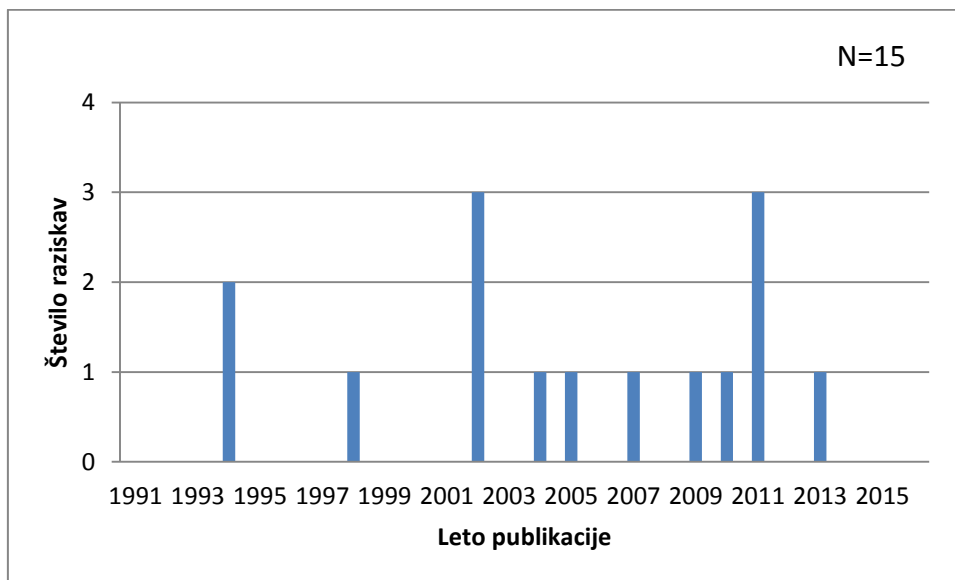
obravnali, kot potencialno primerne raziskave. Po natančnem pregledu in selekciji s pomočjo vključitvenih in izključitvenih kriterijev smo 203 neuporabnih raziskav izločili. Ostalo je 15 ustreznih publikacij, ki smo jih vključili v sistematični pregled literature in analizirali. Razdelitev raziskav, vključenih v sistematični pregled, je prikazana na sliki 8.



Slika 8 - Razdelitev raziskav, vključenih v diplomsko nalogo

Raziskave smo obravnavali ločeno glede na to, ali je šlo za meta-analize, klinične študije ali preglede kliničnih študij. Meta-analiz, ki bi ustrezale našim kriterijem, ni bilo.

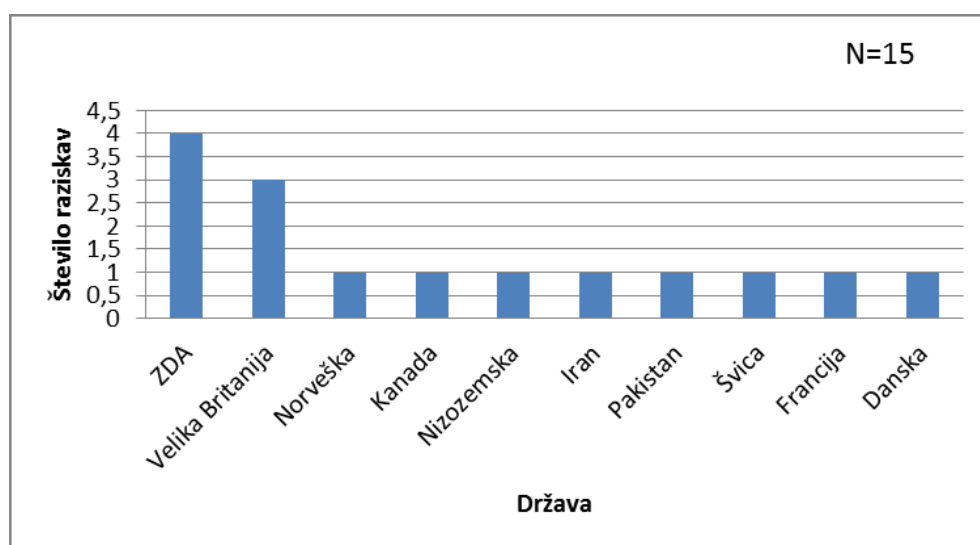
4.1. ANALIZA RAZISKAV GLEDE NA LETO PUBLIKACIJE



Slika 9 - Preglednica raziskav glede na leto publikacije

Vitamin E so odkrili leta 1922. Raziskovalci so takrat raziskovali njegov vpliv na kožo predvsem v regenerativni medicini (42). Kot je predstavljeno na sliki 9, je bila najstarejša raziskava objavljena v letu 1994. Do leta 2000 smo našli 3 raziskave, po letu 2000 pa 12. Število in zgoščenost publikacij na temo vpliva vitamina E na kožo je po letu 2000 naraščalo. Iz teh podatkov lahko sklepamo, da so takrat izdelovalci začeli z večjim marketinškim pristopom o antioksidantih kot dodani vrednosti kozmetičnim izdelkom. Prodaja in izdelava *anti-aging* izdelkov sta bili v porastu. Večje število literature po letu 2000 tako kaže na večjo potrebo po preverjanju trditev proizvajalcev.

4.2. ANALIZA RAZISKAV PO DRŽAVAH



Slika 10 - Preglednica števila raziskav po državah.

Iz slike 10 lahko razberemo, da so največ raziskav s področja vpliva vitamina E na kožo opravili v Združenih državah Amerike. Z nekoliko manj raziskavami ji sledi Velika Britanija, v preostalih državah pa je bila opravljena po 1 raziskava.

4.3. KLINIČNE ŠTUDIJE

V preglednici I je predstavljeno 9 kliničnih študij, ki ustrezajo iskalnemu profilu in odgovarjajo na raziskovalno vprašanje.

Preglednica I - Kronološka razvrstitev kliničnih študij

Zaporedna št. študije	Avtor in leto izdaje študije	Država	Namen študije	Raziskava	Rezultati	Zaključek
1. Evaluation of the photoprotective effect of oral vitamin E supplementation	Werningaus, K in sod., 1994 (27)	ZDA	Preučiti posledice dolgotrajnega uživanja antioksidantov na epidermalne poškodbe kože, povzročene z UV sevanjem.	Dvojno slepa, kontrolirana študija. Zdravi prostovoljci so v obdobju šestih mesecev dnevno uživali 400 IU vitamina E (α -tokoferol acetat) oziroma placebo. Kot odgovor na izpostavitve UV sevanju so ob začetku, po enem in po šestih mesecih določili vrednost MED ¹ in histološki odziv.	Vrednost MED se med skupinami znotraj poskusa ni precej razlikovala. Število celic opekline proizvedenih zaradi trikratne izpostavitve vrednosti MED se prav tako ni znatno razlikovalo med skupinama. Raven vitamina E v plazmi se je skromno dvignila, vzorci ki so jih pridobili pri biopsiji kože so pa ostali nespremenjeni tako po enem kot po šestih mesecih rednega uživanja vitamina E.	Med vitamin E skupino in placebo skupino ni bila zaznana nobena klinična ali histološka sprememba kot odgovor na UVB sevanje. Dnevno uživanje 400 IU ni zagotovilo foto-zaščite kože.
2. An epidemic outbreak of papular and follicular contact-dematitis to tocopheryl linoleate in cosmetics	Perrenoud, D in sod., 1994 (28)	Švica	Spomladi 1992 je v Švici zaradi nove kozmetične linije veliko ljudi dobilo papilarne in folikularne izpuščaje. Cilj je bil pridobiti epidemološke in klinične podatke za identifikacijo in mehanizem snovi, ki je	Dermatologi so pregledali 263 pacientov, analiziranih je bilo tudi dodatnih 642 primerov, ki so jih potrošniki prijavili proizvajalcem. 77 pacientov je opravilo test z obližem, 26 od teh obširnejšega, 15 jih je ponavljajoče opravljalo odprt aplikacijski test v obdobju 4 tednov. Kontrolni test in test uporabe je bil izveden na 73 oziroma 25 osebkih. Poleg tega je bilo opravljeno dodatnih 12 biopsij kože.	Lezije so bile papularne ali folikularne, razširjene po koži, z izrazito in dolgotrajno srbečico, ki je naraščala ob potenju ali ob toplotni izpostavitvi. V nekaj primerih so bile papule lokalizirane na površini rdečine, kar je namigovalo bolj na iritacijo kot na alergijo kože. Biopsije kože so pokazale znake folikulitusa in	Čeprav so bili estri vitamina E desetletja varni v široki uporabi, je bil vitamin E linolat vzrok približno tisočim primerom folikularnega kontaktnega dermatitisa. Oksidirani derivati vitamina

¹ MED: Količina ultravijoličnega sevanja, ki povzroči prve znake rdečice na koži.

			povzročila izpuščaje.		perifolikulitusa s spremembo interfolikularnega epidermisa. Test z obližem in test uporabe sta razkrila, da je sestavina odgovorna za posledice vitamin E linolat (R)-mešanica tokoferilnih estrov, pretežno tokoferil linolata.	E lahko delujejo kot hapteni in/ali kot iritanti, z možnostjo sinergističnega delovanja.
3. Modulation of UV-light-induced skin inflammation by alpha-tocopherol and L-ascorbic acid: A clinical study using solar simulated radiation	Fuchs, J in sod., 1998 (29)	Velika Britanija	Preučiti, ali peroralni odmerki α -tokoferola, L-askorbinske kisline ali kombinacija obeh, sodelujejo pri nastanku vnetja, povzročena s sončnim sevanjem in izmeriti koncentracijo vitaminov v keratinocitih pred in po jemanju odmerkov.	Randomizirana, kontrolirana klinična raziskava. 40 zdravih prostovoljcev je bilo naključno razdeljeno v 4 skupine, ki so 50 dni prejemale odmerke različnih spojin. <u>Skupina 1</u> : 2 g α -tokoferol/dan, <u>skupina 2</u> : 3 g Asc. / dan, <u>skupina 3</u> : 2 g α -tokoferola 2/ dan v kombinaciji z 3 g Asc./ dan in <u>skupina 4</u> : placebo. Koncentracijo α -tokoferola in Asc. v keratinocitih so izmerili pred jemanjem dopolnil in po 50 dneh jemanja. Vpliv odmerka na UV eritem je bil določen z reflektivno spektrofotometrijo. Z vizualno oceno so po jemanju dopolnil določili vrednost MED.	50 dni po jemanju je raven α -tokoferola v keratinocitih narasla v skupini 1 in 3. Raven Asc je narasla v skupini 2 in 3. V skupini 3 se je vrednost MED po jemanju povečala iz 103 +/- 29 mJ/cm ² na 183 +/- 35 mJ/cm ² . Po jemanju Asc. ali Asc. v kombinaciji z α -tokoferolom se je koncentracija vitamina C v keratinocitih znatno povečala. Rezultati so pokazali, da ni prišlo do statistično signifikantne zaščite kože pred sončnim sevanjem kljub velikim odmerkom α -tokoferola ali Asc. Kombinacija teh dveh spojin pa predstavlja majhno zaščito pred UVB in UVA sevanjem, ki povzroča eritem.	Prehranska dopolnila z visokimi odmerki α -tokoferola in askorbinska k. (sinergistično delujeta) lahko zavirajo nastanek sončnih opeklin. (SPF 2)

<p>4. UVB photoprotection with antioxidants: Effects of oral therapy with d-alpha-tocopherol and ascorbic acid on the minimal erythema dose</p>	<p>Mireles-Rocha, H in sod., 2002 (30)</p>	<p>Norveška</p>	<p>Ovrednotiti stopnjo zaščite pred UVB žarki s pomočjo antioksidantov in ugotoviti učinke zdravljenja z d-alfa tokoferolom in askorbinsko kislino na vrednost MED.</p>	<p>Enojna slepa študija. 45 zdravih prostovoljcev razdeljenih v 3 skupine, ki so 1 teden, 1 krat na dan prejemale različne odmerke učinkovin. Skupina 1: je prejela d-α-tokoferol 1,200 I.U. dnevno, skupina 2: 2 g Asc. dnevno in skupina 3: 2 g Asc in d-α-tokoferola 1,200 IU dnevno. Vrednost MED so določili s pomočjo testa z obližem pred in po tretmajih.</p>	<p>Vrednost MED je narasla iz 60 to 65 mJ/cm² v skupini 1 in iz 50 to 70 mJ/cm² v skupini 3. V skupini 2 ni prišlo do nobenih sprememb.</p>	<p>Povečanje vrednosti MED je bilo najbolj značilno pri skupini 3, kjer je d-α-tokoferol predpisan v kombinaciji z Asc prinesel najboljše fotoprotektivni učinek. Ugotovitve potrjujejo sinergistično delovanje med vitaminoma.</p>
<p>5. The effects of vitamin E on the skin lipid peroxidation and the clinical improvement in vitiligo patients treated with PUVA</p>	<p>Akyol, M in sod., 2002 (31)</p>	<p>Francija</p>	<p>Preučiti učinke na lipidno peroksidacijo in klinično izboljšanje pacientov z vitiligom, ki so zdravljeni s PUVA² terapijo.</p>	<p>Zdravljenje 1. in 2. skupine je trajalo 6 mesecev. 1. skupina (n = 15) je bila zdravljena s psoralenom in UVA terapijo 2. skupina (n = 15) pa je poleg zdravljenja s psoralenom in UV terapijo dnevno jemala 900 IU vitamina E.</p>	<p>Med 1.in 2. skupino ni bilo nobene značilne razlike pri kliničnem izboljšanju. Prva skupina je imela večjo razliko med ravnjo lipoperoksidov pred in po zdravljenju, pri drugi skupini te razlike ni bilo.</p>	<p>Vitamin E lahko omeji oksidativni stres, ki nastane pri PUVA terapiji, vendar ne vpliva na klinično izboljšanje vitiligo lezij.</p>

² PUVA terapija: terapija ultravijolične svetlobe tipa A in psoralena.

<p>6. Evaluation of dietary intake of vitamin E in the treatment of atopic dermatitis: a study of the clinical course and evaluation of the immunoglobulin E serum levels</p>	<p>Tsourelis-Nikita, E in sod., 2002 (32)</p>	<p>Velika Britanija</p>	<p>Narediti primerjavo med učinki jemanja placeba in vitamina E (400 IU/dan) na subjektivne simptome in na raven igE v serumu na 96 prostovoljnih atopičnim dermatitisom.</p>	<p>Enojna, slepa študija je bila opravljena na 96 prostovoljnih naključno razdeljenih v 2 skupini. 50 oseb je peroralno prejelo 400 IU (268 mg) vitamina E naravnega izvora, enkrat na dan, 8 mesecev. 46 oseb je prejelo isto količino placeba enako časovno obdobje. Skupina VE = skupina, ki je prejela vitamin E Skupina PL = placebo skupina</p>	<p>4 osebam zdravljenih z vitaminom E se je stanje poslabšalo v primerjavi s 36 osebami, ki so dobivale placebo terapijo. Pri 6 osebah skupine VE in 5 osebah skupine PL ni prišlo do nobene spremembe. Izboljšanje stanja je bilo moč opaziti pri 10 osebah v skupini VE in pri 4 osebah v skupini PL. 23 od 50 oseb v VE skupini je pokazalo velik napredek v primerjavi z 1 osebo v PL skupini. Pri 7 osebah od 50 v skupini VE so opazili skorajšnje popolno izboljšanje, v PL skupini takega primera ni bilo. Pri ženskah je bil napredek atopičnega dermatitisa počasnejši kot pri moških v obeh skupinah. Prav tako je bil procent popolnega izboljšanja večji pri ženskah (5 žensk in 2 moška). Raven IgE v serumu je variirala od 1005 do 490 IU/mL v VE skupini in od 1239 do 812 IU/mL v PL skupini v obdobju 8 mesecev. Osebam, ki so pokazale velik napredek pri zdravljenju in tistim, ki so skoraj popolnoma ozdravele,</p>	<p>Povezava med jemanjem vitamina E, IgE nivoji in kliničnimi spremembami atopičnih lezij kaže na to, da bi bil vitamin E odlična učinkovina za zdravljenje atopičnega dermatitisa.</p>
--	---	-------------------------	---	---	--	---

					se je raven igE v serumu zmanjšala za 62%. Razlika pri skupini PL pa je znašala 34,4%. Pri obeh skupinah ni prišlo do zapletov. Prišlo je do izboljšanja rdečice na obrazu. Izpuščaji so izginili kot posledica zmanjšanja rdečice.	
7. Response of Vitiligo to Narrowband Ultraviolet B and Oral Antioxidants	Elgoweini, Maha; Nour El Din N., 2009 (33)	ZDA	Določiti učinkovitost peroralno zaužitih antioksidantov in NB-UVB ³ terapije za zdravljenje vitiliga.	24 pacientov z vitiligom so razdelili v 2 skupini. V skupini A so jih zdravili s kombinacijo NB-UVB in vitamina E, v skupini B pa samo z NB-UVB. Izboljšanje so zaznavali preko repigmentacije že obstoječih lezij.	20 pacientov je zaključilo študijo. V skupini A je prišlo do repigmentacije pri 72,7% pacientov in v skupini B pri 55,6% pacientov. Pri 70% pacientov v skupini A in 85% v skupini B je prišlo do blagega eritema. Povišanje plazemskega GSH ni bilo signifikantno.	Peroralno zaužit vitamin E je pomožna učinkovina pri terapiji, ker preprečuje lipidno peroksidacijo celične membrane in poveča učinkovitost NB-UVB terapije.
8. A prospective, randomised, double-blinded trial to study the efficacy of topical tocotrienol in the prevention of hypertrophic scars	Khoo, TL in sod., 2011 (34)	Velika Britanija	Ovrednotiti učinkovitost dermalno nanešenega tokotrienola pri preprečevanju nastanka hipertrofičnih brazgotin.	Prospektivna, randomizirana, dvojno slepa študija izvedena na 122 pacientih, ki so imeli kirurške brazgotine. Osebe so bile razdeljene v 2 skupini. V eni so bili pacienti topikalno izpostavljeni 5% tokotrienolu, v drugi pa so dobivali placebo. Pacienti so si morali pripravek nanašati na brazgotine dvakrat na	Med skupinama ni bilo nobene signifikantne statistične razlike med parametri brazgotin, v kategoriji: POSAS, fotografska ocena brazgotine in Dopplerjevo slikanje.	Tokotrienol ni imel nobenega specifičnega učinka na izgled brazgotin do 4 mesece po operaciji. Laser Dopplerjevo slikanje ima obetajoločo vlogo

³ NB-UVB terapija: terapija ultravijolične svetlobe tipa B z ozkim spektrom valovne dolžine (311-312 nm)

				dan, 6 tednov, začenši z drugim tednom po operaciji. Brazgotine so bile ocenjene takoj po operaciji, 2., 6. in 16. teden. Uporabljene so bile naslednje 3 metode: klinična ocena z uporabo POSAS, fotografska ocena z dvema neodvisnima ocenjevalcema, ki sta uporabljala vizualno analogno lestvico in laser Dopplerjevo slikanje. 85 oseb je opravilo vsa štiri ocenjevanja (tokotrienol skupina: 45 pacientov, placebo skupina: 40 pacientov)		kot orodje pri ocenjevanju stanja brazgotin.
9. Randomized controlled trial using vitamins E and D supplementation in atopic dermatitis	Javanbakht, MH in sod., 2011 (35)	Iran	Oceniti učinke jemanja vitamina E in D na klinično izražanje atopičnega dermatitisa.	45 pacientov z atopičnim dermatitisom je bilo vključeno v randomizirano, dvojno-slepo, placebo-kontrolirano študijo. Naključno so bili razdeljeni v 4 skupine. Študija je trajala 60 dni. Skupina P (n = 11): placebo vitamina D in E, skupina D (n = 12): 1600 IU vitamina D ₃ plus placebo vitamina E, skupina E (n = 11): 600 IU α -tokoferola plus placebo vitamina D, skupina DE (n = 11): 1600 IU vitamina D ₃ plus 600 IU α -tokoferola. Serum 25(OH) vitamina D in plazma α -tokoferola je bila določena pred in po koncu študije. Klinične izboljšave so ocenili s SCORAD.	Vrednost SCORAD se je po 60 dneh zmanjšala v skupinah D, E in DE za 34,8%, 35,7% in 64,3%.	Študija potrjuje, da vitamin D in E prispevata k zdravljenju atopičnega dermatitisa.

4.4. PREGLEDI KLINIČNIH ŠTUDIJ

Zanimalo nas je, koliko je kliničnih študij, člankov, meta-analiz in sistematičnih pregledov, ki ugotavljajo učinkovitost vitamina E na kožo. Iskali smo, kdaj so bili pregledi nazadnje napisani, na katerih študijah so temeljili in kaj so ugotovili.

V razpredelnici II je predstavljeno 6 pregledov kliničnih študij.

Preglednica II - Predstavitev pregledov kliničnih študij z obravnavo učinkovitosti vitamina E na kožo.

Naslov	Avtor/ji in leto izdaje	Število vključenih študij	Potrjena učinkovitost	Komentar študij, ki so obravnavale učinkovitost vitamina E
1. Influence of oral antioxidants on ultraviolet radiation-induced skin damage in humans	K. Swindells in sod., 2004 (36)	4	NE	Nasprotujoči si rezultati, premajhno število študij.
2. Vitamin E: Critical Review of Its Current Use in Cosmetic and Clinical Dermatology	Jens J. Thiele in sod., 2005 (37)	38	DA	Nasprotujoči si rezultati.
3. Vitamin E in human skin: Organ-specific physiology and considerations for its use in dermatology	Jens J. Thiele in sod., 2007 (38)	60	DA	Nasprotujoči si rezultati.

4. Vitamins and photoaging: Do scientific data support their use?	Jamie Zussman in sod., 2010 (39)	16	NE	Nasprotujoči si rezultati.
5. Vitamins and cutaneous wound healing	S. Sinno in sod., 2011 (40)	10	DA	Nasprotujoči si rezultati.
6. Vitamin E and its clinical challenges in cosmetic and reconstructive medicine with focus on scars; a review	Nasrin Rahmani in sod., 2013 (41)	21	DA	Nasprotujoči si rezultati.

V nadaljevanju smo obsežnejše predstavili izsledke šestih pregledov kliničnih študij.

Swindells, K; Rhodes, LE: Influence of oral antioxidants on ultraviolet radiation-induced skin damage in humans. Photodermatology photoimmunology & photomedicine Dec 2004; 20(6):297-304.

Raziskovalci so se lotili preiskovanja več vrst antioksidantov, zato smo pregledali le tiste študije, ki so bile relevantne za naše diplomsko delo. V pregled so bile vključene štiri študije, ki so obravnavale, če in kako peroralni vnos vitamina E pomaga pri zaščiti kože pred UV sevanjem. Pri dveh študijah so ugotovili, da peroralna aplikacija vitamina E ne vpliva na spremembe vrednosti MED in da parametri oksidativnega stresa ostajajo vseskozi enaki. Preostali dve študiji sta se ukvarjali z vplivi jemanja vitamina E na nastanek melanoma oziroma bazalno celičnega karcinoma. Rezultati so pokazali, da jemanje vitamina E ni preprečilo nastanka melanoma ali drugače vplivalo nanj. Swindells in Rhodes sta zaključila, da zgolj jemanje vitamina E ne zagotavlja zaščite kože pred UV svetlobo. Zaradi majhnega števila študij jakost teh podatkov ni visoka.

Thiele, JJ; Hsieh, SN; Ekanayake-Mudiyanselage, S: Vitamin E: Critical Review of Its Current Use in Cosmetic and Clinical Dermatology. Dermatologic surgery 2005 Jul; 31 (7):805-813, Part: 2

V pregledu je bilo obravnavanih več raziskovalnih vprašanj, osredotočili smo se predvsem na osemindvajset študij, ki so zajele tematiko učinkovitosti vitamina E na kožo oziroma na možnosti njegove uporabe v kozmetičnih izdelkih.

Dokazi o prednostih vitamina E pri nastanku brazgotin so bili pomanjkljivi. Dve študiji sta dokazali neučinkovitost vitamina E pri preprečevanju nastanka brazgotin, medtem, ko sta dve prikazali pozitivne rezultate pri celjenju ran, na katere je bil dermalno nanešen vitamin E. Thiele in sodelavci so poskušali zbrati predvsem dokaze, ki pričajo o zaščitni vlogi vitamina E pred UV svetlobo. Avtorji so pregledali devetindvajset študij, od tega jih je bilo šest izvedenih na ljudeh, ostalih triindvajset pa na živalih. Vseh devetindvajset študij je govorilo v prid foto-zaščitni vlogi vitamina E. Če je na kožo nanešen pred UV izpostavitvijo, zmanjša tako akutne kot kronične odzive kože. Manjša je pojavnost eritema, edema, opeklin ter gub. V pregled so vključili tudi pet študij o vplivu vitamina E na atopijski dermatitis in kožnega raka. Podatki nakazujejo na statistično značilno učinkovitost dermalne in peroralne aplikacije vitamina E pri foto-zaščiti kože in stabilizaciji njene bariere.

Thiele, Jens J.; Ekanayake-Mudiyanselage, Swarna: Vitamin E in human skin: Organ-specific physiology and considerations for its use in dermatology. Molecular aspects of medicine volume Oct-Dec 2007; 28(5-6): 646-667

Gre za novejšo različico pregleda preglednih študij, ki so jo napisali Thiele in sodelavci. V tej publikaciji je bilo vključenih šestdeset študij, kar je za petindvajset več kot v starejši verziji iz leta 2005. Kot dokaze o foto-zaščitnem delovanju vitamina E so navedli isto število študij (29). Z njimi so dokazali, da aplikacija vitamina E pred UV izpostavitvijo signifikantno zmanjša eritem, edem in opeklino, prav tako zmanjša lipidno peroksidacijo ter imunosupresijo. Z dermalnimi formulacijami vitamina E so se ublažili tudi kronični odzivi kože, kot so gubice in pogostost kožnega raka. V pregled so vzeli eno študijo, ki obravnava varnost uživanja vitamina E med nosečnostjo. Ta je potrdila, da uživanje vitamina E med nosečnostjo (med 50 IU in 1000 IU na dan) ne povzroča nikakršnih neželenih učinkov. Uporabnost peroralnega uživanja pred in po dermatoloških operacijah

so določali na podlagi štirinajstih kliničnih študij, način uporabe in količino vitamina E v izdelkih za nego kože pa so opredelili s pomočjo podatkov, izdanih s strani FDA, CFTA ter štirih študij. Pri enajstih pregledanih študijah so določali uporabo in učinke pri dermatoloških stanjih, kot je alergijski kontakti dermatitis, a gotovega zaključka ni bilo moč podati. V eni izmed študij so preverjali učinkovitost sinergističnega delovanja vitamina E in C in zaključili, da bi dodatek te kombinacije novejšim zaščitnim izdelkom pred soncem, lahko dvignil potencial zaščite kože. Samo dermalna uporaba vitamina E naj ne bi zadostovala za ojačenje antioksidativne zaščite kože ali preprečitev fotostaranja. So pa raziskovalci zaključili, da je dokazov o zaščitnih učinkih pred UV svetlobo vitamina E dovolj, da potrdijo njegovo uspešnost pri zaščiti kože pred UVA in UVB žarki.

Zussman, Jamie; Ahdout, Jennifer; Kim, Jenny: Vitamins and photoaging: Do scientific data support their use? Journal of the american academy of dermatology Sep 2010; 63(3): 507-525.

V tem pregledu so se dermatologi sistematično lotili pregleda dokazov o peroralni in dermalni uporabi vitaminov v procesu fotostaranja. Pri pregledu so Zussman in sodelavci vrednotili delovanje več vrst vitaminov. Osredotočili smo se na vitamin E in njegove funkcije pri upočasnevanju in preprečevanju znakov fotostaranja. Najdenih je bilo šestnajst študij. Vse so potrdile učinkovitost vitamina E pri zmanjševanju UV poškodb. Pri eni študiji so omenili škodljive posledice uživanja prevelikih odmerkov vitamina E. V nasprotju s peroralno uporabo se je dermalna aplikacija izkazala za zelo varno. Nezaželeni učinki dermalne uporabe vitamina E so načeloma omejeni le na blažjo iritacijo kože. Štiri študije so obravnavale sinergistično delovanje vitamina E in C. Devet študij je proučevalo vplive dermalnega nanosa, pet pa peroralne aplikacije. Avtorji pregledne študije so zaključili, da iz dobljenih podatkov lahko sklepamo na učinkovitost vitamina E v dermalnih pripravkih pri glajenju gub, izboljšanju pigmentacije in teksture kože. Prav tako menijo, da bi morala vsaka formulacija, ki vsebuje vitamin E, vsebovati tudi vitamin C, ne zgolj zaradi njegove sposobnosti obnavljanja, pač pa tudi zaradi povečanja stabilnosti vitamina E v formulaciji. Izpostavili so, da obstaja veliko dokazov, ki podpirajo odločitev zdravnikov pri priporočanju uporabe vitaminov za zdravljenje ali preprečevanja fotostaranja. Še vedno pa tega najbolje preprečimo z izogibanjem soncu in uporabo zaščitnih izdelkov pred soncem.

Sinno SI, Lee DS, Khachemoune A: Vitamins and cutaneous wound healing. J Wound Care. 2011 Jun; 20(6):287-93.

Sinno in sodelavci so opravili sistematični pregled literature po treh podatkovnih bazah (MEDLINE, Cochrane Database of Systematic Reviews in Google Scholar), kjer so iskali študije, ki so preučevale vpliv vitaminov na celjenje ran. V pregledu so opisali mehanizem delovanja vitaminov A, C, E, D, K in B. Priporočena klinična uporaba vitamina E je bila dermalni nanos na kožo. Predstavljeni so bili rezultati take uporabe, in sicer: zaščita pred UV svetlobo, zaščita pred fotostaranjem ter vpliv na izgled hipertrofičnih brazgotin. Našli smo deset kliničnih študij, ki so ugotovljale vpliv vitamina E na zdravljenje ran. Pri osmih študijah so prišli do zaključka, da vitamin E pozitivno vpliva na proces zdravljenja ran. Raziskovalci so zapisali, da je sicer uporaba vitamina E pri tem procesu najbolj kontroverzna, saj so nekatere študije dokazale inhibitorni učinek vitamina E na sintezo kolagena in posledično poslabšanje izgleda brazgotin. Zaključili so z mislijo, da je potrebno več raziskav na ljudeh pri kroničnih ranah.

Rahmani NI, Hashemi SA, Ehteshami S.: Vitamin E and its clinical challenges in cosmetic and reconstructive medicine with focus on scars; a review. J Pak Med Assoc. 2013 Mar; 63(3):380-2.

Rahmani in njegovi sodelavci so pregledali članke, objavljene na temo učinkovitosti vitamina E pri preprečevanju tvorjenja brazgotin. Najdenih je bilo enaindvajset preglednih študij. Od tega jih šest poroča o negativnih posledicah dermalnega nanosa vitamina E na kožo, kot je kontaktni dermatitis, ali pa so raziskovalci odkrili, da vitamin E ni signifikantno vplival na zdravljenje ali preprečevanje nastanka brazgotin. Preostalih petnajst raziskav priča o zaželenih učinkih vitamina E, kot je zdravljenje ran in atopičnega dermatitisa, zmanjševanje rasti melanoma in zaščita kože pred UV svetlobo. Zaključili so, da ni zadostnega števila prepričljivih dokazov, ki bi potrjevali klinične učinke njegove uporabe ter, da je njegova uporaba priljubljena pri pacientih predvsem zaradi kozmetičnih razlogov.

5. RAZPRAVA

V diplomski nalogi smo odgovarjali na vprašanje: Ali obstaja dokaz o učinkovitosti vitamina E na kožo in ali so ti učinki pozitivni ali negativni? S pomočjo zastavljenega iskalnega profila smo v podatkovni bazi Web of Science do konca decembra 2016 poiskali študije, ki so ustrezale vnaprej določenemu vključitvenemu kriteriju, jih selekcionirali ter končno skupino izbrali za sistematičen pregled.

V diplomskem delu smo obravnavali devet kliničnih študij in šest pregledov kliničnih študij. V skupini prvih je šest kliničnih študij ugotavljajo učinkovitost vitamina E na določeno stanje vitiliga, atopičnega dermatitisa ali brazgotin, preostale tri so raziskovale vprašanje o zaščitnem učinku vitamina E pred UV svetlobo. Medtem, ko je polovica pokazala pozitiven rezultat, druga polovica ni prepoznala signifikantnih razlik med uporabo in neuporabo vitamina E pri zdravljenju prej omenjenih dermatoloških stanj. Do zaključka o neučinkovitosti so prišli Khoo in sod., ko so vrednotili učinkovitost dermalno nanešenega 5% tokotrienola pri preprečevanju nastanka hipertrofičnih brazgotin (34). Akyol in sod. so ugotovili, da vitamin E ne vpliva na klinično izboljšanje vitiligo lezij, ter da le omeji oksidativni stres, ki nastane pri PUVA terapiji (31), medtem, ko so Elgoweini in sod., prišli do zaključkov, da peroralno zaužit vitamin E služi kot učinkovita pomožna učinkovina pri NB-UVB terapiji, ker preprečuje lipidno peroksidacijo celične membrane (33). Zanimivo, je, da so pri slednji študiji pacienti krajši čas dobivali manjši odmerek vitamina E kot pacienti v študiji Akyol in sod. (31). To lahko pripišemo različni učinkovitosti terapij.

Čeprav so bili estri vitamina E desetletja varni za uporabo in so še dandanes pogosta sestavina kozmetičnih izdelkov, je bil vitamin E linoleat, kot sestavina kozmetične linije, vzrok približno tisočim primerom folikularnega kontaktnega dermatitisa. Rezultati te enkratne študije nakazujejo, da oksidirani derivati vitamina E lahko delujejo kot iritanti (28). Derivati vitamina E so sicer stabilnejši in manj občutljivi na svetlobo v primerjavi s prosto obliko vitamina E, vendar glede na rezultate raziskav Thiele-a in sod., tudi manj primerni za zaščito kože pred UV sevanjem (17, 38).

Pri treh študijah so se raziskovalci osredotočali na vprašanje o zaščitnih učinkih vitamina E pred UV svetlobo, od teh sta dve kazali v prid vitaminu E. Gre za študiji (29) in (30), kjer je bil α -tokoferol predpisan v kombinaciji z askorbinsko kislino. Tu rezultati pričajo o največjem fotoprotektivnem učinku, kar pojasnjuje sinergistično delovanje med

vitaminoma. Mega odmerki (2 g α -tokoferola, 3 g askorbinske kisline), kot so jih poimenovali znanstveniki, zadostujejo za zaščito kože pred sončnimi opeklinami. Vendar je bil faktor zaščite zgolj 2, kar pa z lahkoto presežejo vse zaščitne izdelke pred soncem. Kljub temu zna biti sistemska zaščita priročna in se z njo znebimo težav s premalo nanešenega izdelka. Mogoče je, da bi peroralna aplikacija formulacije lahko uspešno ščitila kožo skozi daljše ali celotno življenjsko obdobje. Nasprotno je raziskava Werninghaus in sod. (27) prišla do zaključka, da dnevno uživanje 400 IU vitamina E ni zagotovilo fotozaščite kože. Osebe v študiji (27) so vitamin E prejemale kar šest mesecev, osebe v študiji (29) 50 dni in v študiji (30) samo 7 dni. Razliko v rezultatu, ki nakazuje neučinkovitost vitamina E tudi skozi daljše časovno obdobje, lahko torej pripišemo manjšim odmerkom in temu, da so odmerki vsebovali zgolj vitamin E in ne njegove kombinacije z askorbinsko kislino. Vitamin E je močan inhibitor lipidne peroksidacije, v procesu katere se oksidira do tokoferilnega radikala. Vitamin C ga regenerira nazaj do α -tokoferola in ta zaključena krožna reakcija je odgovorna za priljubljeno souporabo vitamina C in E. Pozitivne posledice sinergističnega delovanja so bile opisane tudi v študiji (35), katere namen je bil oceniti učinke jemanja vitamina E in D na klinično izražanje atopičnega dermatitisa. Raziskovalci so zapisali, da podatki pridobljeni iz študije zadostujejo za zaključek, da peroralno uživanje kombinacije vitamina D in E izboljša stanje atopičnega dermatitisa. Pri pacientih z atopičnim dermatitisom je značilno povečana količina protiteles razreda IgE v krvi, ki jo vitamin E in D znižujeta in s tem preprečujeta vnetne reakcije kože. Eden izmed dejavnikov atopičnega dermatitisa so tudi ROS, ki jih vitamina s svojimi antioksidativnimi lastnostmi uspešno odstranjujeta. Predlagane so nadaljnje študije dermalne uporabe omenjene kombinacije ter raziskave na večjem številu ljudi. Izboljšanje atopičnih lezij so v svoji študiji zabeležili tudi Tsourelis-Nikita in sod., ki so zaključili, da bi bil vitamin E lahko odlična učinkovina za zdravljenje atopičnega dermatitisa (32).

Diplomska naloga zajema tudi šest pregledov kliničnih študij. Zanimalo nas je predvsem, ali bomo prišli do enakih dognanj, kot ob analizi kliničnih študij.

Pojavnost kožnega raka je v porastu, zato povečana potreba po razvoju in raziskavah peroralne zaščite pred UV sevanjem. Pozitivna stran take zaščite je, da učinek ni odvisen od zadostne količine nanešenega izdelka. Po drugi strani pa je večina takih študij izvedena na živalskih modelih in celičnih kulturah, ki niso dober pokazatelj človeškega delovanja in uživanja prehranskih dopolnil (36). Prav tako raziskovalci pogosto omenjajo pomanjkanje

študij, ki bi temeljile na kroničnih UV poškodbah pri ljudeh. Seveda, je tak vzorec preiskovancev težko pridobiti, predvsem zaradi etičnih razlogov. V koži imamo naravne mehanizme, ki nas varujejo pred oksidativnim stresom, eden takšnih je tudi vitamin E, ki se največkrat nahaja v membranah. Iskanje najbolj učinkovitega načina dviga stopnje te naravne obrambe je torej smiseln pristop k varovanju kože pred UV poškodbami. Swindells in sod. (36) so ugotovili, da zgolj jemanje vitamina E ne zadostuje za zaščito kože pred UV sevanjem, njegovi klinični učinki se znatno povečajo šele pri souporabi z vitaminom C. To potrjuje ugotovitve, da bi za optimalno zaščito potrebovali kombinacijo različnih antioksidantov. V nasprotju s peroralno aplikacijo, dermalno nanešen vitamin E učinkovito ščiti pred UV poškodbami kože. Kljub temu, da ni trdnih dokazov, da bi bil vitamin E učinkovit pri zaščiti kože, je zaradi odsotnosti neželenih učinkov dovolj varen za dermalno uporabo. Kot že rečeno, beležimo veliko primerov, ki potrjujejo njegovo zaščitno vlogo, ko je dermalno nanešen na kožo. To bi lahko pojasnili z razlago, da način aplikacije vpliva na njegovo učinkovitost. Ker je raven vitamina E v koži pri dermalni aplikaciji večja, kot pri peroralni, dermalno nanešen vitamin E zagotavlja boljšo zaščito pred UV poškodbami, kot peroralno zaužit vitamin.

Pregleda kliničnih študij (37) in (38) so Thiele in sod. objavili v razmiku dveh let in v novejšem pregledu uporabili dvaindvajset študij več. Oba pregleda sta priložila veliko dokazov o učinkovitosti dermalno nanešenega vitamina E pred UV poškodbami. Pregled iz leta 2007 vsebuje nekoliko več raziskav o uporabi vitamina E po dermatoloških posegih, pri celjenju ran in izboljšanju videza brazgotin. Podatki, pridobljeni iz študij ne zadostujejo, da bi lahko o tem podali zanesljiv zaključek, nakazujejo pa trend istočasne uporabe dermalnih pripravkov in prehranskih dopolnil, ki ponujajo večjo verjetnost pri uspešnem reševanju nezaželenih stanj kože. Na rezultate študij, ki so sicer nakazovale na neuspešno zdravljenje brazgotin, bi lahko vplivala stabilnost in formulacija vitamina E. Do podobnih vprašanj in sklepov so prišli raziskovalci v pregledih (40) in (41). Večina študij potrjuje ugodne učinke vitamina E na zdravljenje ran in brazgotin. Kljub številnim študijem za boljše razumevanje delovanja vitaminov pri celjenju ran svetujejo večje število kontroliranih kliničnih raziskav na ljudeh, predvsem na kroničnih ranah. Ker vitamin E ni zdravilo, je število placebo-kontroliranih študij znatno manjše, kot če bi ga uvrščali v to skupino.

Ko smo primerjali klinične študije in preglede kliničnih študij, smo opazili, da je bil raziskovalni poudarek na zaščitni vlogi vitamina E pred UV svetlobo, kar lahko pripišemo trendu želja po zmanjševanju in odpravljanju posledic fotostaranja. Z vzponom kozmetične industrije je število formulacij, ki obljublajo odpravo kliničnih znakov fotostaranja, močno naraslo. Skupni zaključek vseh študij je enoten in sicer, da ni dovolj kakovostnih kontroliranih kliničnih študij na ljudeh, ki bi učinkovitost vitamina E preverjali dlje časa. Kot pomanjkljivost kliničnih raziskav izstopa majhno število testirancev, pri katerih raziskovalci niso upoštevali razlike v njihovem načinu življenja. Prisotnost oksidativnega stresa pri kadilcih je večja, torej so nasprotujoči rezultati študij delovanja vitamina E kot antioksidanta lahko posledica različne ravni oksidativnega stresa pri preiskovancu. Opazili smo, da je večina študij preučevala vitamin E kot zaščito pred UV izpostavitvijo, kot pa kot del formulacije, ki zmanjšuje znake staranja.

Pri primerjavi kliničnih študij in pregledov kliničnih študij smo ugotovili, da so raziskovalci prišli do podobnih dognanj. Večina rezultatov je govorilo v prid zaščitni vlogi vitamina E pred UV svetlobo, ko je ta dermalno nanešen na kožo. Raziskovalci pa niso bili poenoteni glede vpliva na stanje vitiliga in brazgotin, so pa enotno potrdili uporabo vitamina E za izboljšanje atopičnega dermatitisa. Svoje študije so pretežno zaključili z mislijo, da je potrebnih več raziskav, ki bi dale večje število prepričljivih dokazov.

Kljub temu, da primanjkuje nedvoumnih dokazov, uporabo vitamina E pogosto predlagajo pri zdravljenju nekaterih kožnih stanj kot so melazma, sindrom rumenih nohtov, brazgotine in atopični dermatitis.

Glede na objavljeno literaturo smo poskušali odgovoriti na zastavljeno diplomsko vprašanje in prišli do zaključka, da vitamina E gotovo vpliva na kožo, ali so ti učinki v celoti pozitivni, pa ne moremo trditi. Večina študij je zaradi nasprotujočih si rezultatov pustila odprto vprašanje in podala komentar o možnostih izboljšanja nadaljnjih raziskav.

6. SKLEP

- Učinkovitost vitamina E na kožo je dokazana.
- Največji zaščitni učinek vitamina E pred UV svetlobo, je dosežen v kombinaciji z askorbinsko kislino.
- Nanos vitamina E na kožo zagotavlja boljšo zaščito pred UV svetlobo kot njegova peroralna aplikacija.
- Pri zdravljenju dermatoloških stanj vitamin E kaže največji potencial kot učinkovina, ki bi jo uporabljali pri izboljšanju atopičnega dermatitisa.
- Kljub dolgi zgodovini raziskav je število dokazov o učinkovitosti vitamina E pri zdravljenju dermatoloških motenj in zaščiti kože pred UV svetlobo, še vedno omejeno.
- Večina študij ni prišla do jasnih in dokončnih zaključkov.
- Predlagane so nadaljnje raziskave: kontrolirane klinične študije na ljudeh z možnostjo rezultatov kronične izpostavitve.

7. VIRI

1. Mravljak J, Pečar S: Šumi življenja, Slovensko farmacevtsko društvo, Ljubljana, 2015
2. Gawkröder D. J: Dermatology: An illustrated colour texts, 3rd edition, Edinburgh: Churchill Livingstone, 2002: 2.
3. Poljšak B: Skin aging, free radicals and antioxidants, Nova Science, New York, 2012: 1-6
4. Farage M, Miller K, Elsner P, Maibach H: Characteristics of Aging skin, Advances in Wound Care, 2013; 2 (1) : 5-10
5. Poljšak B: Kaj lahko naredim sam, da bi se staral počasneje?: 10 znanstveno utemeljenih nasvetov za lepo in zdravo življenje v poznih letih, samozaložba, Ljubljana, 2012
6. Barel A. O, Paye M, Maibach I. H: Handbook of cosmetic science and technology, 3rd edition, Informa Healthcare USA, New York, 2009: 1, 291-293,301-310
7. Farage M.A, Miller K. W, Elsner P, Maibach H.I: Intrinsic and extrinsic factors in skin aging: a review, International Journal of Cosmetic Science 2008; 30:87-95 (<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1468-2494.2007.00415.x/full>, https://www.researchgate.net/publication/5474261_Intrinsic_and_extrinsic_factors_in_skin_ageing_A_review); dostop: 10.1. 2017
8. Poljšak B, Glavan U, Dahmane R: Skin cancer, free radicals and antioxidants. International Journal of Cancer Research and Prevention 2011; 4 (3): 193-217
9. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/930164>); dostop: 12.1.2017
10. Rozman B, Gašperlin M, Kristl J: Preventivno delovanje naravnih antioksidantov na nastanek kožnega raka pod vplivom ultravijoličnih žarkov. Med Razgl 2006; 45: 141-153
11. Piskule P, Vrednotenje antioksidativnih lastnosti pri izbranih 5-benzilidenrodaninih s kinetiko redukcije 2,2-difenil-1-pikrilhidrazila, diplomsko delo, Fakulteta za farmacijo, 2016
12. <http://www.rice.edu/~jenky/sports/antiox.html>; dostop: 5.1.2017
13. Pečar S: Radikali v našem okolju, Kemija v šoli in družbi, 2, 2006: 26-30
14. Mravljak J: Radikali in oksidativni stress, Farmaceutski vestnik 2015: 66: 127-132
15. Osredkar J: Oksidativni stress. Zdrav vestn 2012: 81: 393-406 (<http://www.dlib.si/details/URN:NBN:SI:doc-XT6KNQ6K>)

16. Poljšak B, Dahmane R: Free radicals and extrinsic skin aging. *Dermatol res Pract* 2012; Article ID 135206; 1-4
17. Kočevar Glavač N, Zvonar A: Kozmetologija kože II: Koža in sonce: Kozmetično aktivne sestavine: izdelki za zaščito in aktivno nego kože (strokovno izobraževanje), Fakulteta za farmacijo, Ljubljana, 2012: 65-70.
18. <https://en.wikipedia.org/wiki/Antioxidant>; dostop: 5.1.2017
19. Gašperlin M, Gosenca M: Main approaches for delivering antioxidant vitamins through the skin to prevent skin ageing. *Expert opinion in the drug delivery* 2011. 1-15.
20. Thiele J, Elsner P: Oxidants and antioxidants in cutaneous biology, Karger, Basel, 2001; 29: 157-164
21. Farage M. A, Miller K.W, Maibach H.I: Textbook of aging skin, Springer- Verlag, Berlin Heidelberg, 2010: 1069-1078
22. Trojak A, Kristl J: Antioksidanti: aktivne sestavine kozmetičnih izdelkov. *Farm Vestn* 1999; 50: 443-453
23. Bogdan Alleman I, Baumann L: Antioxidants Used in Skin Care Formulations, *Skin Therapy Letter, ZDA*, 2008; 13: 5-8.
24. http://www.ffa.uni-lj.si/fileadmin/datoteke/FK/Gradiva_FK/2010/Seminarji/Antioksidanti.pdf; dostop:
25. https://en.wikipedia.org/wiki/Vitamin_A; dostop: 23.1.2017
26. Xu MJ, Plezia PM, Alberts DS, Emerson SS, Peng YM, Sayers SM, Liu Y, Ritenbaugh C, Gensler HL. : Reduction in plasma or skin alpha-tocopherol concentration with long term oral-administration of beta-carotene in humans and mice. *J Natl Cancer Inst.* 1992 Oct 21;84(20):1559-65.
27. Werninghaus K, Meydani M, Bhawan J, Margolis R, Blumberg JB, Gilchrist BA.: Evaluation of the photoprotective effect of oral vitamin E supplementation. *Arch Dermatol.* 1994 Oct;130(10):1257-61.
28. Perrenoud D, Homberger HP, Auderset PC, Emmenegger R, Frenk E, Saurat JH, Hauser C.: An epidemic outbreak of papular and follicular contact dermatitis to tocopheryl linoleate in cosmetics. Swiss Contact Dermatitis Research Group. *Dermatology.* 1994;189(3):225-33.

29. Fuchs J, Kern H: Modulation of UV-light-induced skin inflammation by alpha-tocopherol and L-ascorbic acid: A clinical study using solar simulated radiation, *Free Radic Biol Med.* 1998 Dec;25(9):1006-12.
30. Mireles-Rocha H, Galindo I, Huerta M, Trujillo-Hernández B, Elizalde A, Cortés-Franco R. UVB photoprotection with antioxidants: effects of oral therapy with d-alpha-tocopherol and ascorbic acid on the minimal erythema dose. *Acta Derm Venereol.* 2002;82(1):21-4.
31. Akyol M, Celik VK, Ozcelik S, Polat M, Marufihah M, Atalay A.: The effects of vitamin E on the skin lipid peroxidation and the clinical improvement in vitiligo patients treated with PUVA. *Eur J Dermatol.* 2002 Jan-Feb;12(1):24-6.
32. Tsourelis-Nikita E, Hercogova J, Lotti T, Menchini G.: Evaluation of dietary intake of vitamin E in the treatment of atopic dermatitis: a study of the clinical course and evaluation of the immunoglobulin E serum levels. *Int J Dermatol.* 2002 Mar;41(3):146-50.
33. Elgoweini M, Nour El Din N.: Response of vitiligo to narrowband ultraviolet B and oral antioxidants. Response of Vitiligo to Narrowband Ultraviolet B and Oral Antioxidants. *J Clin Pharmacol.* 2009 Jul;49(7):852-5.
34. Khoo TL1, Halim AS, Zakaria Z, Mat Saad AZ, Wu LY, Lau HY.: A prospective, randomised, double-blinded trial to study the efficacy of topical tocotrienol in the prevention of hypertrophic scars. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2011 Jun;64(6): e137-45.
35. Javanbakht MH1, Keshavarz SA, Djalali M, Siassi F, Eshraghian MR, Firooz A, Seirafi H, Ehsani AH, Chamari M, Mirshafiey A.: Randomized controlled trial using vitamins E and D supplementation in atopic dermatitis. *J Dermatolog Treat.* 2011 Jun;22(3):144-50
36. Swindells, K; Rhodes, LE: Influence of oral antioxidants on ultraviolet radiation-induced skin damage in humans. *Photodermatology photoimmunology & photomedicine* Dec 2004; 20(6):297-304.
37. Thiele, JJ; Hsieh, SN; Ekanayake-Mudiyanselage, S: Vitamin E: Critical Review of Its Current Use in Cosmetic and Clinical Dermatology. *Dermatologic surgery* 2005 Jul; 31 (7):805-813, Part: 2

38. Thiele, Jens J.; Ekanayake-Mudiyanselage, Swarna: Vitamin E in human skin: Organ-specific physiology and considerations for its use in dermatology. *Molecular aspects of medicine* volume Oct-Dec 2007; 28(5-6): 646-667
39. Zussman, Jamie; Ahdout, Jennifer; Kim, Jenny: Vitamins and photoaging: Do scientific data support their use? *Journal of the american academy of dermatology* Sep 2010; 63(3): 507-525.
40. Sinno S1, Lee DS, Khachemoune A: Vitamins and cutaneous wound healing. *J Wound Care*. 2011 Jun; 20(6):287-93.
41. Rahmani N1, Hashemi SA, Ehteshami S.: Vitamin E and its clinical challenges in cosmetic and reconstructive medicine with focus on scars; a review. *J Pak Med Assoc*. 2013 Mar; 63(3):380-2.
42. MacKay D, Miller AL. Nutritional support for wound healing. *Altern Med Rev* 2003; 8: 359-77.
43. http://www2.zf.uni-lj.si/images/stories/datoteke/Zalozba/Zdravje_starejsih_ljudi.pdf; dostop: 7.2.2017
44. https://www.revija-vita.com/vita/59/Vpliv_UV-%C5%BEarkov_na_ko%C5%BEo; dostop: 7.2.2017
45. Denise Leskovar, Segmentiranje uporabnic medicinske kozmetike, magistrsko delo, Ekonomsko-poslovna fakulteta Maribor, 2006