

# Povezanost završnih produkata glikacije s objektivnim parametrima kvalitete kože

---

**Leskur, Mateo**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2023**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:307753>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-01-31**



*Repository / Repozitorij:*

[MEFST Repository](#)



UNIVERSITY OF SPLIT



**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**MATEO LESKUR**

**POVEZANOST ZAVRŠNIH PRODUKATA GLIKACIJE S OBJEKTIVNIM  
PARAMETRIMA KVALITETE KOŽE**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:**

**2022./2023.**

**Mentor:**

**dr. sc. Dinko Martinović, dr. med.**

**Split, srpanj, 2023.**

## SADRŽAJ:

<b>1. UVOD.....</b>	<b>1</b>
1.1. Koža.....	2
1.1.1. Razvoj kože.....	2
1.1.2. Funkcije i struktura kože.....	2
1.1.2.1. Epidermis.....	3
1.1.2.2. Dermis.....	4
1.1.2.4. Hipodermis.....	4
1.1.3. Stanične komponente kože.....	4
1.1.3.1. Stanične komponente epidermisa.....	5
1.1.3.2. Stanične komponente dermisa.....	6
1.2. Inervacija kože.....	7
1.3. Cirkulacija kože.....	7
1.4. Starenje kože.....	7
1.4.1. Parametri kvalitete kože.....	8
1.4.2. Tipovi starenja kože.....	9
1.4.2.1. Intrinzično starenje kože.....	9
1.4.2.2. Ekstrinzično starenje kože.....	10
1.4.3. Patofiziologija starenja kože.....	10
1.5. Završni produkti glikacije proteina.....	13
<b>2. CILJ ISTRAŽIVANJA.....</b>	<b>18</b>
<b>3. ISPITANICI I METODE.....</b>	<b>20</b>
3.1. Dizajn i etička načela.....	21
3.2. Ispitanici.....	21
3.3. Objektivna procjena kvalitete kože.....	21
3.4. Mjerenje AGEs-a.....	22
3.5. Statistička analiza.....	22

<b>4. REZULTATI .....</b>	<b>24</b>
<b>5. RASPRAVA.....</b>	<b>29</b>
<b>6. ZAKLJUČCI .....</b>	<b>33</b>
<b>7. POPIS CITIRANE LITERATURE .....</b>	<b>35</b>
<b>8. SAŽETAK.....</b>	<b>46</b>
<b>9. SUMMARY.....</b>	<b>48</b>
<b>10. ŽIVOTOPIS.....</b>	<b>50</b>
<b>11. PRILOZI.....</b>	<b>53</b>

## *Zahvala*

*Ovim putem želim se zahvaliti svom mentoru, dr.sc. Dinku Martinoviću  
na ukazanom povjerenju, pristupačnosti, stručnoj pomoći i podršci  
prilikom izrade ovog diplomskog rada.*

*Nadalje, hvala svim mojim prijateljima, obitelji i kolegama  
na razumijevanju i potpori tijekom cijelog studija.*

*Hvala što ste uvijek tu da slavite moje uspjehe  
i podignete me u trenucima poraza.*

## **1. UVOD**

## 1.1. Koža

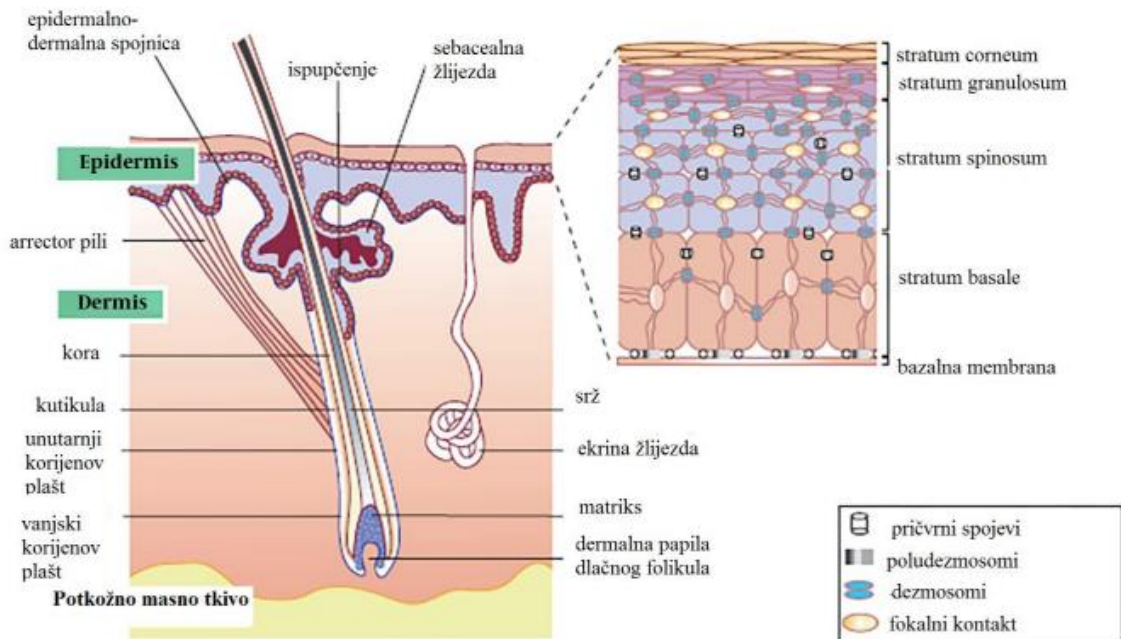
Koža je najveći ljudski organ koje je vrlo osjetljiv te kontinuirano izložen kontaktu s okolinom. Strukturni i funkcionalni odnosi kože su složeni, stoga je anatomska struktura kože važna kako bi se moglo dobro razumjeti značenje kožne barijere, penetracije, apsorpcije te imolonoških aspekata kože kao odgovora na kemikalije, čestice i druge prijetnje. Koža je integrirani, dinamični organ koji ima mnogo bioloških funkcija koje daleko nadilaze njenu ulogu barijere vanjskom okruženju (1).

### 1.1.1. Razvoj kože

Koža je građena od epidermisa, dermisa i hipodermisa. Epidermis potječe iz ektodermalnog tkiva, dok dermis i hipodermis potječu iz mezodermalnog tkiva. Uloga mezoderma je također i stvaranje Langerhansovih stanica. Stanice neuralnog grebena odgovorne za specijalizirane osjetne završetke i stvaranje melanocita migriraju u epidermis tijekom razvoja epidermalnog sloja (2,4).

### 1.1.2. Funkcije i struktura kože

Koža je najveći ljudski organ. Djeluje kao zaprijevka, odnosno štiti tijelo od vanjskih čimbenika i sprječava gubitak važnih tjelesnih elemenata, naročito vode. Koža ima brojne važne vitalne i kozmetičke uloge koje vrši uz pomoć ciljnih struktura i stanica. Uz pomoć melanocita štiti od UV zračenja, dok je debeli rožnati sloj zadužen za zaštitu od kemikalija i čestica te prevenciju gubitka vode i elektrolita. Koža također ima bitnu ulogu u regulaciji temperature, osjetu, sintezi vitamina D, te predstavlja jako izražen psihosocijalni učinak. Koža je sastavljena od tri sloja (5). Koža je također ciljno mjesto djelovanja androgena, koji reguliraju proizvodnju sebuma, složene mješavine lipida koji djeluju antibakterijski ili služe kao vodonepropusna barijera kod nekih životinja. Koža je i ciljno mjesto djelovanja inzulina koji regulira metabolizam ugljikohidrata i lipida. Koža sadrži i apokrine i ekrine znojne žlijezde koje luče sekret koji igra ulogu u biosintezi keratina, kolagena, melanina, lipida, disanji i biotransformaciji ksenobiotika (3). Vanjski sloj kože čini epidermis, koji je u donjem dijelu čvrsto spojen sa unutrašnjim slojem, dermisom. Ispod dermisa nalazi se i sloj rahlog vezivnog tkiva i masti, hipodermis (slika 1.) (5-7).



**Slika 1.** Slika prikazuje detaljan presjek kože. Preuzeto i prilagođeno prema: Weller R, Hunter JA Jr., *Funkcije i struktura kože*. U: Weller R, Hunter JA Jr., urednici. *Klinička Dermatologija*. 4. izdanje. Zagreb: Wiley-Blackwell; 2009. str. 7–31. (5)

### 1.1.2.1. Epidermis

Epidermis je građen od višeslojnog pločastog epitela, sadržavajući mnogo gusto zbijenih slojeva stanica, od kojih su najpovršnije spljoštene i sastavljene od keratina. Epidermis je od dermisa razgraničen bazalnom membranom kojom je ujedno i pričvršćen za dermis. Epidermis nije prokrvljen, a debljina mu varira od 0.1mm na vjeđama do svega 1mm na dlanovima i tabanima (5,8,11).

Sastavljen je od više slojeva. Sloj najbliži površini kože jest rožnati sloj, ispod kojega se nalaze zrnati i trnasti sloj, dok je najdublji bazalni sloj (14,16,20).

Bazalni sloj zasnovan je na bazalnoj membrani. Sastavljen je od cilindričnih stanica s kojih se pružaju mnogi tanki izdanci koji pričvršćuju bazalni sloj za bazalnu membranu koja razgraničava epidermis od dermisa.

Trnasti sloj sastavljen je od keratinocita, gdje dezmosomi fizički vežu susjedne keratinocite te omogućuju nastavak stanične diferencijacije u zrnatom sloju.



Zrnati sloj se sastoji od više slojeva stanica koje su spljoštenije nego one u trnatom sloju. Ove stanice sastavljene su od granula koje sadrže bjelančevine involukrin, lorikrin i profilagrin koje se metaboliziraju specifičnim fosfatazama dok stanice zrnatog sloja nastavljaju diferencijaciju prema rožnatom sloju.

Rožnati sloj izgrađen je od više slojeva plosnatih mrtvih stanica (korneocita). Zajedno te stanice pružaju učinkovitu zaštitu prodoru infektivnih uzročnika i toksičnih kemijskih spojeva. Stanice rožnatog sloja nemaju jezgru koja je obično uništena hidrolizirajućim enzimima (5).

#### *1.1.2.2. Dermis*

Dermis se nalazi između epidermisa i potkožnog masnog tkiva te ima ulogu u strukturnoj i prehrabenoj potpori epidermisa. Najveću debljinu ima na dlanovima i tabanima, dok je najtanji na vjeđama. Tijekom starenja gubi na elastičnosti i volumenu (5,9). Glavna stanična komponenta epidermisa su fibroblasti, te se procesi koji se razvijaju u koži tijekom starenja temelje na glavnim molekularnim mehanizmima povezanim s fibroblastima (14,15).

Dermis je mezodermalnog podrijetla te se sastoji od kolagenih, elastičnih i retikularnih vlakana koja su međusobno isprepletena tvoreći mrežu koja omogućuje napetost u svim smjerovima te daje fizičku potporu živcima i krvnim žilama. Uz fibroblaste, u dermisu prevladavaju mastociti i makrofagi. Dermis se može podijeliti na površinski papilarni sloj koji bez jasno definirane granice prelazi u dublji retikularni sloj. Papilarni sloj je tanak te može stršiti u epidermis tvoreći dermalnu papilu (10,21).

#### *1.1.2.4. Hipodermis*

Hipodermis se nalazi ispod dermisa i sastoji se od potkožnog masnog tkiva, koji nije dio kože, već površinske fascije. Funkcija hipodermisa je mehanička potpora dermisa, učvršćujući ga za obližnji mišić ili kost. Raspored kolagenih i elastičnih vlakana hipodermisa omogućuje prilagodljivost kože. Masno tkivo u ovom sloju tvori nakupine koje se nazivaju i masnim jastučićima (22,23).

#### *1.1.3. Stanične komponente kože*

Epidermalni razvoj kod ljudi je proces koji se odvija u više faza koje čine epidermalna specifikacija, stratifikacija i završna diferencijacija. Razni signalni putevi u različitim fazama razvoja osiguravaju rast i razvoj epidermisa i njegovih staničnih komponenti, a svaki korak u

razvoju epidermisa usko je povezan sa razvojem dermisa i njegovih staničnih komponenti, te mezenhima na kojeg dermis prijanja (30). Glavne stanične komponente epidermisa čine keratinociti, melanociti, Langerhansove stanice i Merkelove stanice, dok su u dermisu to fibroblasti, fagociti, limfociti i mastociti (5).

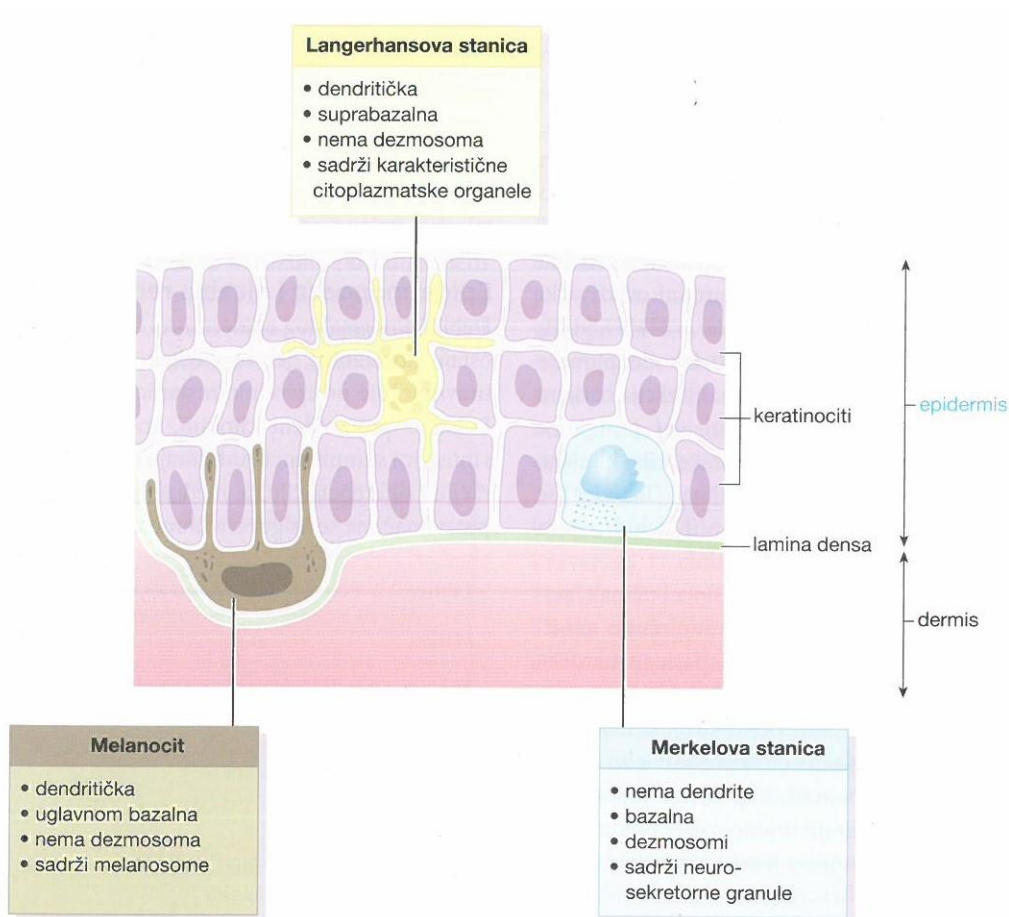
#### *1.1.3.1. Stanične komponente epidermisa*

Keratinociti su glavne stanice trnastog sloja epidermisa koje sintetiziraju keratin (5,12,13). Kao jedan od najvažnijih tipova stanica u koži, keratinociti imaju ključnu ulogu u cijeljenju rana. Imaju bitnu ulogu u strukturnoj potpori te imunološkoj funkciji kože komunicirajući sa T stanicama putem prezentacije antigena (slika 2.) (33). Zaduženi su za keratinizaciju, odnosno proces kojim se keratinocit diferencira migrirajući iz bazalnog sloja prema površini. Tijekom diferencijacije, keratinska vlakna se ujedinjuju u rožnatom sloju uz pomoć filagrina. Cistein, koji se nalazi u keratinu, omogućava koži otpornost na ozljede. Završni produkt keratinizacije je zreli rožnati sloj, koji se sastoji od stanica bogatih proteinima koje sadrže keratin i keratohijalin, okruženima plazmatskom membranom koja je obavijena lipidima koji djeluju kao zaštita prema okolini (5,24).

Melanociti su zaduženi za stvaranje pigmenta, zaštitu od ultraljubičastog zračenja te sudjeluju u patogenezi nastanka najsmrtonosnijeg raka kože, melanoma (slika 2.) (34).

Langerhansove stanice imaju važnu imunološku ulogu. One preuzimaju egzogeni antigen te ga prerađuju i prezentiraju T limfocitima bilo u koži ili u lokalnim limfnim čvorovima (slika 2.) (5).

Merkelove stanice epidermisa ključne su za osjet finog dodira kože putem mehanoreceptora. Za razliku od keratinocita i Langerhansovih stanica, Merkelove stanice nemaju dendritičkih nastavaka (slika 2.) (5).



**Slika 2.** Karakteristike stanica epidermisa. Preuzeto i prilagođeno prema: Weller R, Hunter JA Jr., *Funkcije i struktura kože*. U: Weller R, Hunter JA Jr., urednici. *Klinička Dermatologija*. 4. izdanje. Zagreb: Wiley-Blackwell; 2009. str. 7–31. (5)

### 1.1.3.2. Stanične komponente dermisa

Najvažnije stanice dermisa su fibroblasti, odgovorni za sintezu kolagena, elastina, fibronektina i glukozaminoglikana (5). Fibroblasti su ujedno i glavni tip stanica vezivnoga tkiva, tvoreći i izlučujući bitne sastavnice izvanstaničnog matriksa tijekom normalne homeostaze ili pak ozljede i bolesti (26,35).

Fagociti imaju ulogu u fagocitozi i obrani od bakterija izlučujući citokine, te uz limfocite i mastocite dermisa čine glavne stanične komponente imunološkog sustava kože. Mastociti su prisutni u velikom dijelu vezivnih tkiva, ali su najzastupljeniji oko krvnih žila, kako bi upalni posrednici koje izlučuju mogli brže ući i djelovati u krvotoku (5,17-19).

## **1.2. Inervacija kože**

Živčani sustav kože je iznimno bogat sa oko milijun živčanih vlakana i završetaka, čija se većina nalazi na licu i udovima. Tijela neurona kože nalaze se u ganglijima stražnjih korjenova kralježnične moždine. Većina živčanih završetaka ne prodire dalje od dermisa, dok manji dio prodire i u epidermis. Dio njih je povezan sa Merkelovim stanicama i sudjeluje u interpretaciji finog dodira. Putem nociceptora, žočani završetci identificiraju po mogućnosti štetne podražaje topline i boli, dok podražajem mehanoreceptora specijalizirani djelovi dermisa, Pacinijeva i Meissnerova tjelešca, uočavaju naprezanje kože uzrokovano pritiskom. Autonomni živci inerviraju krvne žile, žlijezde znojnice te mišiće podizače dlake (5,25,27).

## **1.3. Cirkulacija kože**

Kožna cirkulacija vrlo je opsežna te ju čini složena vaskularna mreža putem koje koža crpi hranjive tvari te sudjeluje u izmjeni topline i upalnim procesima. Vaskularna opskrba kože potječe od ogranaka potkožnih arterija koje daju tri spleta; duboki ili potkožni splet, srednji ili kožni splet, te naposljetku površinski ili subpapilarni splet. Udio krvne opskrbe određenoga dijela kože ovisi o metaboličkoj aktivnosti tog mjesta. Arterije prolaze kroz duboku fasciju te se granaju tvoreći spletove kojima opskrbljuju hipodermis i duboke slojeve dermisa čiji daljnji ogranci čine bogatu kapilarnu mrežu kojom se nutrijentima opskrbljuju drugi djelovi dermisa. Ova kompleksna i bogata vaskularizacija kože je ključna kako bi svaki dio kože imao potrebnu i odgovarajuću opskrbu hranjivim tvarima (1). Fiziološki procesi zaslužni za učinkovitu cirkulaciju kože uključuju aktivaciju simpatičkog dijela živčanog sustava reguliranu oslobađanjem noradrenalina, neuropeptida Y i ATP-a uzrokujući vazokonstrikciju, kao i oslobađanjem acetilkolina i vazoaktivnog intestinalnog peptida uzrokujući vazodilataciju (29,31,32,36).

## **1.4. Starenje kože**

Starenje kože nastaju kao posljedica kronološke dobi i utjecaja okoliša. Izloženost raznim čimbenicima okoliša kao što su pušenje, ultraljubičasto zračenje i loša prehrana uzrokuje pojačano boranje kože te smanjenje elastičnosti, dok se na epidermisu pojavljuju teleangiektazije i ožiljkaste pigmentacije. Starenjem koža gubi sve više i više kolagena koji je osnovna komponenta građe kože i čije je smanjenje povezano je s dubinom i brojem bora (5). Starenje kože može se pojaviti u bilo kojem dijelu kože (39,43).

#### 1.4.1. Parametri kvalitete kože

Neki od najvažnijih objektivnih parametara kvalitete kože su (42):

- čvrstoća
- ujednačenost površine
- ujednačenost tona
- sjaj

Uz navedene parametre kvalitete kože koji pomažu kliničarima u pravilnoj dijagnostici i odabiru liječenja pacijenata, bitni su također i elastičnost i vlažnost kože (38,42). Parametri kvalitete kože koji su od važnosti za daljnje razumijevanje tematike utjecaja završnih produkata glikacije na kožu i starenje su i TEWL (od engl. transepidermal water loss), trenje kože, eritem te melanin (70). Količina izgubljene vode kroz rožnati sloj naziva se transepidermalni gubitak vode (TEWL), što je objektivni pokazatelj integriteta kože. TEWL uvelike varira ovisno o čimbenicima poput dobi i anatomskeg položaja (75). Kvaliteta kože od iznimne je važnosti u estetskoj medicini te uvelike utječe na percepciju dobi, zdravlja i privlačnosti među ljudima, dok različiti parametri kvalitete kože pomažu u odabiru valjanog estetskog tretmana i daju uvid u to ima li uopće potrebe za istim. Čak i najmanje promjene kože mogu imati jak psihološki utjecaj na vlastiti doživljaj privlačnosti kože lica. Promjene kože uzrokovane starenjem proizlaze iz promjena na svim razinama tkiva i organskih sustava. Starenje koštanog tkiva dovodi do gubitka potpore i volumena što doprinosi ostarjelom izgledu lica, dok promjene masnog tkiva lica uzrokuju smanjenje volumena i čvrstoće. Gubitkom kolagena i elastina starenjem smanjuje se i elastičnost kože. Značajno pogoršanje elastičnih svojstava kože najizraženije je nakon pedesete godine života (38,40).

Ujednačenost tona kože ponajviše je obilježena količinom melanina u koži, te koža oštećena ultraljubičastim zračenjem može pokazivati znakove hipopigmentacije i hiperpigmentacije. Crvenilo kože uzrokovano je povećanim protokom cirkulacije kroz kožu. Vlažnost i hidratacija kože vidljivi su golim okom i dodirrom. Elastičnost kože je parametar koji se narušava ugroženim rasporedom dermalnih elastičnih vlakana. Debljina kože je isto tako mehaničko svojstvo na koje starenje ostavlja svoj doprinos, te je važan podatak da li je koža pojedinca tanka i zategnuta ili pak debela i opuštena. Trenutačni tretmani usmjereni na poboljšanje parametara kvalitete kože uključuju kemijske pilinge, laser, fokusirani ultrazvuk visokog intenziteta, dermoabraziju, oralne dodatke prehrani te mnoge druge metode. Također,

postoji mnogo dokaza da minimalno invazivni injekcijski postupci koji uključuju botulinum toksin i dermalne filere poboljšavaju vlažnost, elastičnost i hidrataciju kože (42).

#### *1.4.2. Tipovi starenja kože*

Postoje četiri tipa starenja kože, a oni uključuju (43):

- intrinzično starenje
- ekstrinzično starenje
- fotostarenje
- hormonsko starenje

Kao što je već spomenuto, koža je prva linija zaštite od vanjskih utjecaja te je iznimno važan organ za održavanje normalne homeostaze. Tijekom starenja, izvanstanični matriks dermisa se ubrzano oštećuje što utječe na homeostazu i fiziologiju kože. Također, vanjski čimbenici kao što je ultraljubičasto zračenje, te unutarnji poput endokrinih bolesti, mogu još više ubrzati ove procese (45).

##### *1.4.2.1. Intrinzično starenje kože*

Patomehanizmi intrinzičnog starenja kože od iznimne su važnosti za razumijevanje procesa starenja svih slojeva kože te odabir valjanih tretmana u liječenju pacijenta. Intrinzično starenje ponajviše se odvija na područjima kože koji nisu u izravnom doticaju sa sunčevom svjetlosti (46). Kod intrinzičnog starenja kože dolazi do histoloških promjena na razini bazalnog sloja zbog unutrašnjih utjecaja koji uzrokuju rastezljivost i stanjenje kože. Intrinzično starenje kao rezultat dovodi do glatke, blijede, suhe kože smanjene elastičnosti sa finim borama, te se ono događa unutar tkiva dermisa smanjenjem broja fibroblasta, mastocita te smanjenjem proizvodnje kolagena (43).

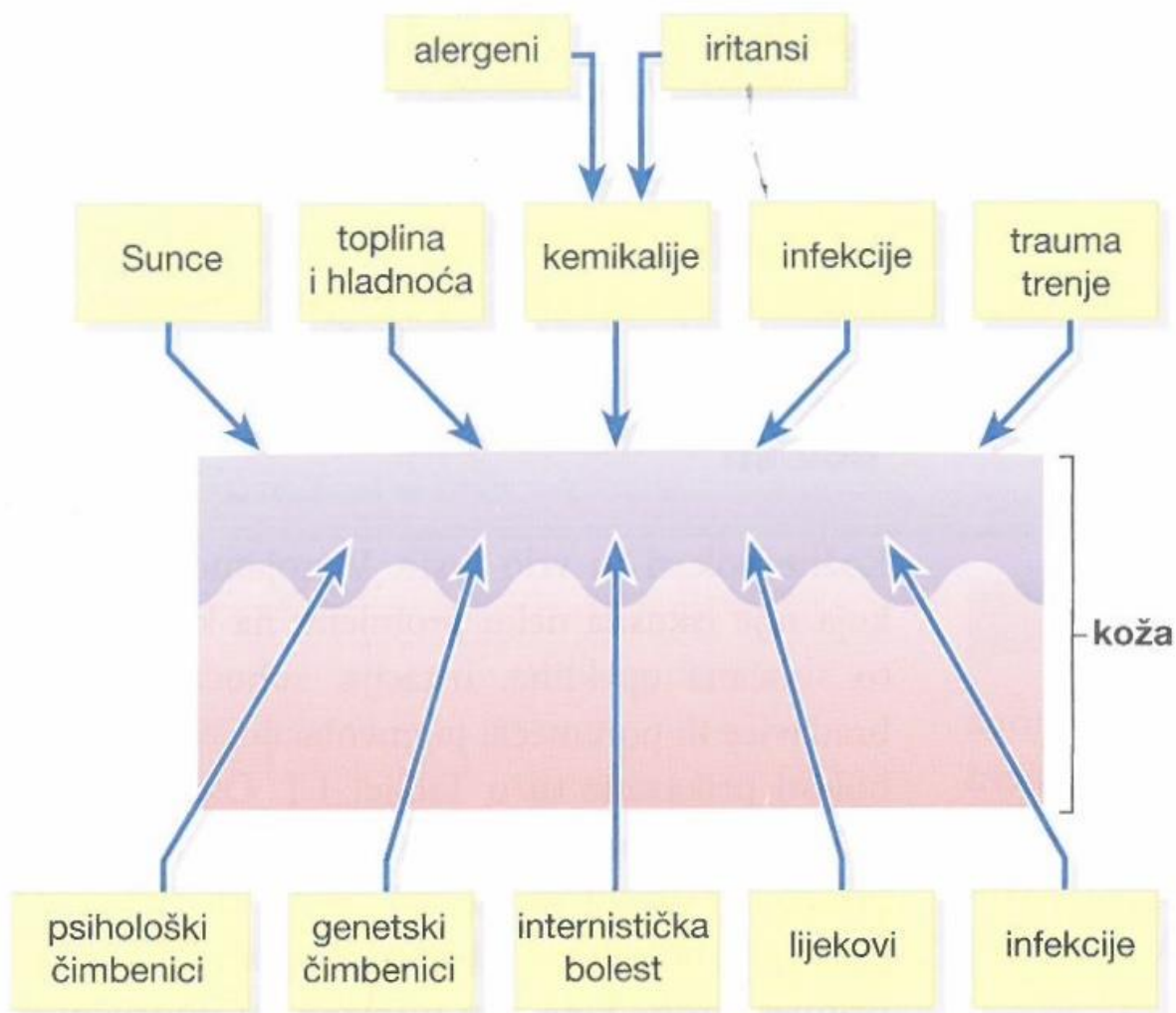
U intrinzično starenje kože spada i hormonsko starenje, zbog jakog utjecaja hormonalnih promjena. Stvaranje spolnih hormona u spolnim žlijezdama, hipofizi i nadbubrežnim žlijezdama već kreće opadati krajem dvadesetih, dok se estrogeni i progesteron smanjuju paralelno sa menopauzom. To smanjenje estrogena i androgena povećava nastanak bora na koži, pridonosi suhoći kože, uzrokuje epidermalnu atrofiju te razgradnju kolagena i gubitak elastičnosti (37,44,46).

#### *1.4.2.2. Ekstrinzično starenje kože*

Ekstrinzično starenje kože uzrokovano je prekomjernim izlaganjem kože sunčevoj svjetlosti koja se sastoji od vidljive svjetlosti i one nevidljive koja je najštetnija za kožu (43). Fotostarenje kože može se smatrati nadogradnjom kronološkog starenja kože izlaganjem ultraljubičastom zračenju (46). Ekstrinzično starenje druga je vrsta starenja koja je uzrokovana pretežito utjecajem okoliša. Učinci produljenog izlaganja ultraljubičastom zračenju su opasnosti od najvećega značaja u okolišu koje uzrokuju ekstrinzično starenje. Ultraljubičasto zračenje uzrokuje oštećenje vezivoga tkiva pokrećući kompleksnu kaskadu preciznih molekularnih reakcija. Na koži ostarjeloj fotostarenjem često se razvijaju dobroćudne i zloćudne novotvorine (47). Kada sunčeve zrake dođu u dodir sa keratinocitima i fibroblastima na molekularnoj razini, aktiviraju receptore na površini stanica i pokreću kaskadu prijenosa signala, što dovodi do brojnih molekularnih promjena koje rezultiraju razgradnjom kolagena u izvanstaničnom matriksu i prestankom njegove sinteze (48,50).

#### *1.4.3. Patofiziologija starenja kože*

Kod starenja kože vremenom dolazi do smanjenja količine fibroblasta u dermisu kože, stanične komponente koja je odgovorna za sintezu kolagena te izgradnju krvnih žila odgovornih za krvnu opskrbu kože što kao posljedica dovodi do starenja formiranjem bora i smanjenjem elastičnosti kože. Starenje je prirodna ljudska pojava koja uključuje promjene na koži poput smanjenja hidratacije kože te disocijacije dermisa i epidermisa do koje dolazi zbog utjecaja mnogih endogenih i egzogenih čimbenika koji uz to što uzrokuje mnoge kožne bolesti pridonose i ubrzanom starenju kože (slika 3.) (5). Intrinzično ostarjela koža ima smanjen sadržaj kolagena i elastina, dok ekstrinzično ostarjela koža ima hiperplaziju elastičnog tkiva i deblji epidermis (41,70).



**Slika 3.** Unutrašnji i vanjski čimbenici koji utječu na starenje kože. Preuzeto i prilagođeno prema: Weller R, Hunter JA Jr., Funkcije i struktura kože. U: Weller R, Hunter JA Jr., urednici. Klinička Dermatologija. 4. izdanje. Zagreb: Wiley-Blackwell; 2009. str. 7–31. (5)

Starenje kože uzrokuju različiti patofiziološki mehanizmi kao što su glikacija proteina, nastanak slobodnih kisikovih radikala te brojni drugi. Koža izložena suncu postepeno dovodi do gubitka kolagena tipa VII što narušava vezu između dermisa i epidermisa i dovodi do ekstrinzičnog starenja kože (43).

Dermalne promjene značajno utječu na stanicu i komponente staničnog matriksa što dovodi do stanjenja dermisa. Starenje uzrokuje promjenu fibroblasta dermisa, uključujući povećanje proizvodnje metaloproteinaze matriksa i smanjenje njenih inhibitora što dovodi do samog smanjenja populacije fibroblasta i njihovog funkcionalnog kapaciteta. Do propadanja



dermalnog matriksa dolazi paralelno s opadanjem proizvodnje kolagena, što posljedično dovodi do gubitka turgora dermisa zbog smanjenja glukozaminoglikana i hijaluronske kiseline. Potpuna dezorganizacija kože rezultat je nereda kolagenih vlakana te njihove nepravilne orijentacije i debljine, dok elastična vlakna trpe nepovratne strukturne i sastavne promjene koje uzrokuju pojavom slabije funkcionalnog amorfno elastičnog elastina (49,51). Dermalni kolagen u koži zaštićen od sunca osoba starijih od osamdeset godina propada za 75% u usporedbi s mladim odraslim osobama (70).

Žlijezde lojnice, ekrine i apokrine žlijezde imaju ključnu ulogu u termoregulaciji i reepitelizaciji (70). Žlijezde lojnice povećavaju svoju aktivnost ne mijenjajući veličinu dok proizvodnja sebuma opada. Broj ekrinih i apokrinih žlijezda lojnica opada pokazujući staničnu degeneraciju, a njihova reaktivnost na kolinergičnu i toplinsku stimulaciju je smanjena. Zbog smanjene funkcije osjetnog živca, sposobnost kapilara da prenose krv kroz kožu je narušena. Također se starenjem smanjuje otpuštanje vazodilatatora iz endotela krvnih žila te tako i dodatno narušava prokrvljenost kože. (52,53)

Rožnati sloj, koji zadržava istu debljinu, starenjem se mijenja u procesu staničnog razvoja epidermisa. Svaka stanica rožnatog sloja dobiva veću površinu uz nepromijenjenu strukturu lipida. Iako je količina ukupnih lipida smanjena, raspodjela kolesterola, ceramida i slobodnih masnih kiselina je normalna. Sintetizira se znatno manje kolesterola (49). Usporavanje sposobnosti rožnatog sloja da se regenerira nakon poremećaja barijere starenjem vjerojatno je uzrokovano smanjenim odgovorom citokina (54). Količina aminokiselina u stanicama rožnatoga sloja se smanjuje, dok sve do sedamdesete godine pH vrijednost kože ostaje konstantna (55).

Zbog općeg trenda sve manjeg izlaganja suncu, sinteza vitamina D te endokrina uloga kože se smanjuje s godinama, što rezultira nedostatkom vitamina D. Na diferencijaciju i razvoj kože negativno utječe nedostatak aktivnog vitamina D (56). Proliferativni i regenerativni odgovori na oštećenje kože smanjeni su u epidermalnim i dermalnim odjeljcima (57). Koža starenjem ima sve manji udio vode, te je taj gubitak vode još dodatno ubrzan ukoliko postoji neka druga patologija, što također doprinosi osjetljivosti kože na unutarnje i vanjske čimbenike. Starenje također otežava dermalnu regeneraciju i zacijeljivanje (49,57).

Utvrđene promjene na koži smanjuju učinkovitost urođene i stečene imunološke aktivnosti. Obrambenim sustavima kože postaje sve teže identificirati potencijalne uzroke i reagirati na njih, a samim time i adekvatno obraniti od istih. Osim toga, ugrožena je stanična

signalizacija, što smanjuje učinkovitost sekundarnog upalnog odgovora na infekcije, otrovne tvari i ozljede (54). Kada je kožna barijera ugrožena, tijelo je izloženo različitim alergenima, što može povećati rizik od razvoja dermatitisa. Također je veća vjerojatnost iritacije kože kemikalijama ili drugim mogućim iritansima (58,59).

### **1.5. Završni produkti glikacije proteina**

Završni produkti glikacije proteina (engl. Advanced glycation end products – AGEs) su biomarkeri koji nastaju kao neenzimatski nusprodukti interakcija između proteina ili lipida i glukoze te se mogu koristiti za praćenje i procjenu napredovanja kroničnog bubrežnog zatajenja, šećerne bolesti, bolesti perifernih arterija i kardiovaskularnih bolesti. Završni produkti glikacije proteina su nehomogeni, kemijski raznoliki spojevi koji nastaju endogeno ili egzogeno različitim mehanizmima i putevima u tijelu tijekom oksidativnih procesa ili neenzimske glikacije proteina i lipida (60,62,68). Kako reducirajuća glukoza kemijski mijenja protein dodavanjem elementa, završni produkti glikacije (AGEs) se stvaraju tijekom oksidativnog stresa. Stabilna struktura nastaje dodatkom ketonske ili aldehidne skupine, koja može međudjelovati, umrežiti se i agregirati s proteinima. Ova stabilna struktura može uzrokovati odgođenu promjenu i nakupljanje otrovnih kemikalija (61).

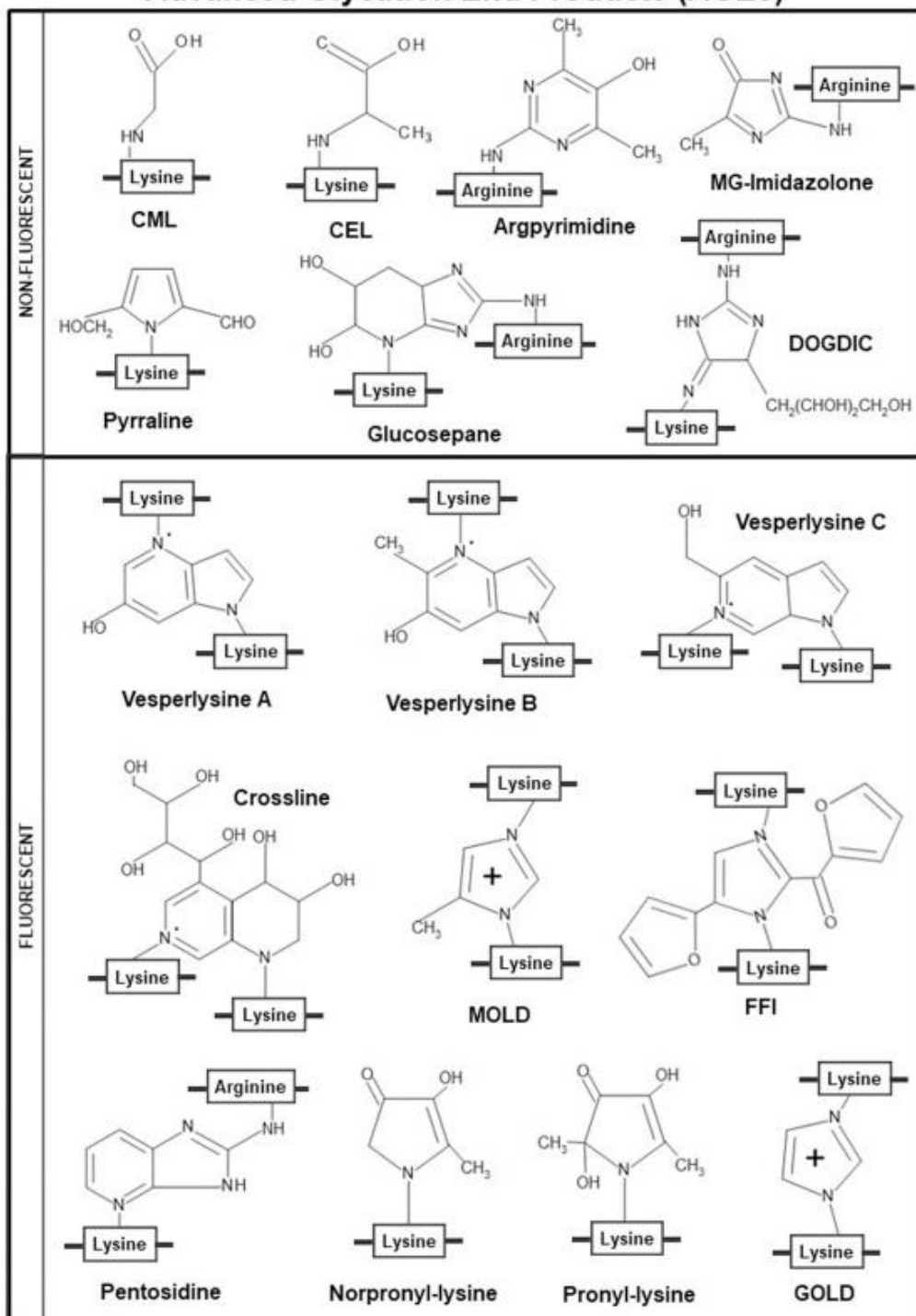
Završni produkti napredne glikacije (AGEs) su endogeno proizvedeni ili egzogeno izvedeni spojevi izvedeni iz Maillardove reakcije. AGEs se nakupljaju s godinama zbog njihovog kontinuiranog procesa nastanka i sporog raspadanja, što je dodatno pogoršano hiperglikemijom, hiperlipidemijom, oksidativnim stresom i upalom (70). Maillardova reakcija uzrokuje glikaciju proteina u tri faze: stvaranje Schiffovih baza, rana proizvodnja nestabilnih prekursora AGEs-a i kasna proizvodnja ireverzibilnih produkata AGEs-a (74).

Samo će višak završnih produkata glikacije imati štetan učinak na organizam jer se oni prirodno proizvode kao dio normalnog metabolizma našeg tijela (62). Štetni učinci su prvenstveno vidljivi kada postoji oksidativni stres kojeg AGEs potiču (63). Kada je organizam pod metaboličkim stresom i slobodnih radikala ima više nego antioksidansa koji ih mogu ukloniti, dolazi do oksidacije i oštećenja stanica, tkiva i organa u tijelu, do ometanja stvaranja kolagena vezanjem za stanične receptore za AGEs, što kasnije rezultira vaskularnom krutošću intersticija te mitohondrijskom disfunkcijom (64). Aterosklerotski procesi izazvani navedenim uzrocima s vremenom napreduju i posjeduju negativne posljedice na naše zdravlje kada se AGEs vežu za svoj receptor, aktivirajući unutarstanične signalne puteve antiupalnih gena (65). Reaktivni dikarbonili, koji nastaju tijekom proizvodnje, skladištenja i fizioloških uvjeta hrane

autooksidacijom glukoze, peroksidacijom lipida te glikolizom, ključni su produkti u fiziologiji nastanka završnih produkata glikacije (66,67). Cigaretni dim, obroci bogati rafiniranim ugljikohidratima, hiperkalorične dijetе, hrana kuhana na visokim temperaturama i sjedilački način živta sam su neke od varijabli okoliša koje uzrokuju razvoj AGEs. U ovakvim situacijama oksidativni stres narušava metaboličke odgovore posredovane inzulinom (62).

U ljudskoj krvi pronađeno je više od dvadeset krajnjih produkata glikacije proteina, a oni se mogu podijeliti u fluorescente i nefluorescentne (slika 4.) (62).

## Advanced Glycation End Products (AGEs)



**Slika 4.** Podjela završnih produkata glikacije proteina (AGEs) na fluorescentne i nefluorescentne. Preuzeto i prilagođeno prema: Almengló C, Rodriguez-Ruiz E, Alvarez E, López-Lago A, González-Juanatey JR, Garcia-Allut JL. Minimal invasive fluorescence

methods to quantify advanced glycation end products (AGEs) in skin and plasma of humans. *Methods*. 2022;203:103–7. (69)

Degradacija povezana sa starenjem i kovalentno umrežavanje u izvanstaničnom matriksu uzrokovani su manifestacijom AGEs-a, osobito u vezivnom tkivu. Propadanje hrskavice, ligamenata, očnih leća, kao i gubitak fleksibilnosti kože i krvnih žila, povezuje se s adhezijskim proteinima kao što su kolagen, laminin i elastin. Dokazano je da je nakupljanje AGEs-a i lipofuscina, fluorescentnog pigmenta starosti koji je tipično smeđe boje, povezano sa starenjem i sa kroničnim bolestima uzrokovanim inhibicijom proteosomalne i lizosomske razgradnje proteina ovisnom o dobi (73).

Oksidativni stres i oštećenje proteina mogu dovesti do neurodegenerativnih bolesti poput Alzheimerove, Parkinsonove, Huntingtonove bolesti i ALS-a. Ove bolesti imaju zajedničke patogenetske značajke, uključujući disfunkciju mitohondrija, prekomjerno nakupljanje kisikovih radikala i neuroinflamaciju. Koncentracija AGEs-a u moždanom tkivu i cerebrospinalnoj tekućini ukazuje na neuropatološke i biokemijske promjene koje uključuju upalu i smrt neurona. AGE-s mogu stimulirati ekspresiju inducibilne sintetaze dušikovog oksida (iNOS), uzrokujući povećano stvaranje dušikovog oksida izazvano traumatskom ozljedom mozga (73).

Ateroskleroza i dijabetes kronične su bolesti uzrokovane nakupljanjem AGEs-a izazvano oksidativnim stresom. Hiperglikemija može izazvati oksidativni stres i oštećenje tkiva, što dovodi do upale i oksidacije LDL-a (od engl. low-density lipoprotein) povećavajući njihovu aterogenost, također sprječavajući glikaciju HDL-a (od engl. high-density lipoprotein). Prijenos oksidiranih lipida u lipoproteinskim kompleksima igra ulogu u patogenezi ateroskleroze, pri čemu su LDL povezani sa visokim rizikom, dok HDL štite od progresije bolesti (73).

AGEs-i se primarno apsorbiraju oralnim unosom, a zatim usmjeravaju u želučanu i intestinalnu fazu. AGEs-i koji se mogu apsorbirati izlučuju se urinom, dok spojevi koji se ne apsorbiraju odlaze u donji dio crijeva, gdje ih crijevna mikrobiota djelomično probavlja. AGEs-i vezani na proteine i peptide hidrolizirani su pepsinom prije intestinalne faze. Apsorpcija ovisi o molekularnoj težini i hidrofobnosti, pri čemu viši hidrofobni AGEs lakše prolaze kroz bazolateralnu membranu. AGEs-i se apsorbiraju u crijevne stanice kao dipeptidi, koji se hidroliziraju u aminokiseline i idu dalje do bazolateralne membrane. AGEs vezan na proteine ima veći afinitet prema RAGE (od engl. receptor for advanced glycation end

products) nego AGEs vezan na peptide i aminokiseline, što ih čini težim za probavu i pročišćavanje putem bubrega (68).

Otprilike jedna trećina AGEs-a izlučuje se urinom kod zdravih osoba, dok manje od 5% kod osoba s bolestima poput dijabetes melitusa, proporcionalno oralnom unosu, ali bubrezi imaju ograničenu sposobnost eliminacije. Fekalno izlučivanje proporcionalno je unosu bez ograničenja. Studije o izlučivanju urina na psima i mačkama pokazuju da više prerađene hrane povećava omjer AGEs-a otkrivenih u urinu (68).

AGEs igraju ulogu u bolestima i poremećajima kroz kovalentno umrežavanje proteina, lipida i DNA, uzrokujući biokemijsko oštećenje i poremećaj stanica. Interakcija s receptorima, osobito na AGE-RAGE osi, dovodi do kaskadnih reakcija, proliferacije, autofagije i apoptoze. Ostali načini uključuju stvaranje ROS-a, oštećenje mitohondrijske funkcije, AGEs-e kao antigene koji uzrokuju imunološke reakcije i alergije uzrokovane AGEs-ima.

Nedavne studije povezale su razinu AGEs-a s kvalitetom kože i potencijalnom ulogom AGEs-a u starenju kože. Postoji pozitivna korelaciju između AGEs-a i melanina, eritema i TEWL-a, a negativna korelacija između AGEs-a i hidratacije i trenja. AGEs je također pokazao značajnu povezanost s hidratacijom kože i trenjem, što sugerira da bi AGEs mogli biti povezani sa složenom fiziologijom kože i njezinim procesom starenja (70).

## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**

**Cilj istraživanja:**

Cilj ove presječne studije je ispitati razinu AGEs-a u općoj populaciji te evaluirati njihov odnos s objektivnim parametrima kvalitete kože.

**Hipoteze:**

1. AGEs ima značajnu pozitivnu korelaciju s razinom melanina u općoj populaciji.
2. AGEs ima značajnu pozitivnu korelaciju s razinom eritema u općoj populaciji.
3. AGEs ima značajnu pozitivnu korelaciju s razinom TEWL-a u općoj populaciji.
4. AGEs ima značajnu negativnu korelaciju s razinom hidracije kože u općoj populaciji.
5. AGEs ima značajnu negativnu korelaciju s razinom frikcije kože u općoj populaciji.



### **3. ISPITANICI I METODE**

### **3.1. Dizajn i etička načela**

Ovo presječno opservacijsko istraživanje provedeno je na Zavodu za maksilofacijalnu kirurgiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu u vremenskom razdoblju od veljače 2022. do lipnja 2022. godine.

Svi su ispitanici bili obaviješteni o svrsi, ciljevima i postupcima istraživanja prije njegova početka. Štoviše, svi uključeni subjekti potpisali su pismeni informirani pristanak za sudjelovanje u ovoj studiji. Etičko povjerenstvo Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu odobrilo je studiju (br: 003-08/22-03/0003, Prilog 1) i provedena je u skladu s najnovijom Helsinškom deklaracijom (2013.) Također, tijekom i nakon istraživanja štite se prava i osobni podaci ispitanika u skladu sa Zakonom o zaštiti prava bolesnika (NN 169/04, 37/08) i Zakonom o zaštiti osobnih podataka (NN 103/03-106/12), a istraživanje je usklađeno s odredbama Kodeksa liječničke etike i deontologije (NN 55/08, 139/15).

### **3.2. Ispitanici**

Studija je uključivala volontere koji su regrutirani preko zdravstvenih radnika, poznanika, studenata i prijatelja. Kriteriji za uključivanje bili su: dob između 18 i 80 godina; Fitzpatrick tipovi kože I-III. Kriteriji isključenja bili su: ožiljci, tetovaže ili drugi tragovi kože na volarnoj strani podlaktice dominantne ruke; aktivna maligna bolest; šećerna bolest; kardiovaskularnih bolesti; bolesti jetre i bubrega; kronične i akutne kožne bolesti; pušenje; prekomjerna konzumacija alkohola.

Medicinska dokumentacija svih potencijalnih ispitanika provjerena je prije uključivanja u studiju. Za uključivanje je pregledano 174 ispitanika, no 12 ispitanika nije zadovoljilo gore navedene kriterije. Dakle, konačan broj uključenih ispitanika bio je 162.

### **3.3. Objektivna procjena kvalitete kože**

Procjenu kvalitete kože proveo je isti iskusni istraživač koristeći instrument za procjenu kvalitete kože MP6 (Courage + Khazaka GmbH, Köln, Njemačka). Instrument procjenjuje nekoliko parametara kože neinvazivnim sondama. Transepidermalni gubitak vode (TEWL) kao objektivni pokazatelj funkcije kožne barijere procijenjen je pomoću Tewameter® TM 300. Hidratacija kože procijenjena je pomoću Corneometra® CM 825. Količina kožnog melanina i eritema procijenjeni su pomoću Mexameter® MX 18. Na kraju,

frikcija kože procijenjeno je pomoću Frictiometer® FR 700. Prije početka studije sve sonde su kalibrirane prema uputama proizvođača (86,87).

Svi su sudionici bili podvrgnuti mjerenjima u prostoriji u kojoj su se pažljivo pratili uvjeti zraka. Vlažnost zraka održavana je na 40-55% pomoću ovlaživača zraka Philips 3000i (Koninklijke Philips N.V., Amsterdam, Nizozemska) dok je sobna temperatura održavana na 20-22 °C pomoću ugrađenih klima uređaja. Sudionici su najprije sjedili u prostoriji 20 minuta kako bi se koža prilagodila gore navedenim uvjetima. Dobile su upute da se ujutro na dan mjerenja istuširaju i da strogo izbjegavaju korištenje bilo kakve šminke, krema za kožu ili bilo kakvih drugih preparata za kožu. Sva mjerenja su provedena na podlaktici dominantne ruke. Sonde su držane pod pravim kutom i nježno prislonjene na kožu za optimalan kontakt, a sva mjerenja su obavljena tri puta nakon čega je izračunata srednja vrijednost. Nakon svakog sudionika sonde su dezinficirane i pripremljene za sljedećeg ispitanika (88,89)

Dodatno, kako bi se testirala moguća varijabilnost unutar promatrača, nekoliko je sudionika podvrgnuto objektivnoj procjeni koristeći sonde tri različita dana. Nije bilo statistički značajne razlike između njihovih rezultata.

### **3.4. Mjerenje AGEs-a**

Razine AGEs-a mjerene su autofluorescencijom kože (engl. *skin autofluorescence*, SAF) koju je procijenio isti iskusni istraživač pomoću AGE-Reader SU (DiagnOptics Technologies BV, Groningen, Nizozemska). SAF je izračunat kao prosječni intenzitet svjetlosti u rasponu 420-600 nm podijeljen s prosječnim intenzitetom svjetlosti u rasponu 300-420 nm, a rezultat je izražen u proizvoljnim jedinicama (engl. *arbitrary unit*, AU). Mjerenja SAF-a provedena su na istoj lokaciji dominantne podlaktice kao i prethodna procjena kože. Dominantna podlaktica pacijenata postavljena je na uređaj za tri uzastopna mjerenja i izračunata je srednja vrijednost triju mjerenja kako bi se postigla točna AGEs vrijednost (90).

### **3.5. Statistička analiza**

Sve statističke analize provedene su korištenjem statističkog računalnog programa MedCalc® (verzija 22.009, MedCalc Software, Ostend, Belgija) dok su svi grafovi izrađeni korištenjem računalnog programa SigmaPlot® (verzija 14.0, Systat Software Inc, San Jose, CA, SAD ). Normalnost distribucije procijenjena je Kolmogorov-Smirnovljevim testom. Sve kvalitativne varijable prikazane su kao cijeli broj (postotak). Sve normalno distribuirane kontinuirane kvantitativne varijable prikazane su kao srednja vrijednost  $\pm$  standardna

devijacija, dok su sve nenormalno distribuirane kontinuirane kvantitativne varijable i sve nekontinuirane kvantitativne varijable prikazane kao medijan (interkvartilni raspon). Pomoću statističkog programa napravljene su tri tercile ovisno o dobi ispitanika: mlađa dobna skupina (<33 godine, N=80), srednja dobna skupina (33-56 godina, N=80) i starija dobna skupina (>56 godine, N=77). Usporedba između tri skupine provedena je pomoću jednosmjerne analize varijance (ANOVA) s *post hoc* Scheffeovim testom ili pomoću Kruskal-Wallisovog testa s *post hoc* Dunnovim testom. Korelacija je izračunata korištenjem Pearsonovog koeficijenta korelacije ili Spearmanovog koeficijenta korelacije. Na kraju, provedena je višestruka linearna regresijska analiza kako bi se odredili značajni nezavisni prediktori za razine AGEs-a. Iz ove smo analize izvijestili o p-vrijednostima s nestandardiziranim  $\beta$ -koeficijentima, standardnom pogreškom i t-vrijednostima. Razina statističke značajnosti u ovom istraživanju je bila postavljena na p-vrijednost < 0,05.

## **4. REZULTATI**

U istraživanje je bilo uključeno 162 ispitanika, od čega 63 (38,9%) muškaraca i 99 (61,1%) žena (Tablica 1). Prosječna dob je bila 39 (21.0-64.0) godina te je prosječni BMI  $25,9 \pm 3,6 \text{ kg/m}^2$  (Tablica 1).

Ispitivani uzorak je podijeljen na dvije grupe, mlađu (N=83) i stariju (N=79) dok je granica bila 40 godina starosti. Pri usporedbi antropometrijskih obilježja između ovih skupina, pronađena je statistički viši BMI u starijoj skupini ( $p = 0.001$ ) (Tablica 1).

Nadalje, pri usporedbi objektivnih parametara kože, pronađeno je da mlađa grupa ima statistički značajno višu razinu hidracije kože ( $p < 0.001$ ), frikcije ( $p = 0.042$ ) te značajno nižu razinu TEWL-a ( $p = 0.003$ ) u usporedbi sa starijom grupom (Tablica 1). Nije pronađena statistički značajna razlika u drugim objektivnim parametrima kože (Tablica 1).

**Tablica 1.** Antropometrijske karakteristike i objektivni parametri kože u ispitivanom uzorku.

Parameter	Ispitivani uzorak (N = 162)	Mlađa grupa (<40) (N = 83)	Starija grupa (≥40) (N = 79)	p
Muški spol (N,%)	63 (38.9)	32 (38.6)	31 (39.2)	0.942 <sup>*</sup>
Ženski spol (N, %)	99 (61.1)	51(61.4)	48 (60.8)	
Dob (godine)	39 (21.0-64.0)	21 (19.0-33.0)	64.0 (51.0-72.0)	<0.001 <sup>‡</sup>
Tjelesna visina (cm)	$175.8 \pm 10.2$	$176.4 \pm 10.0$	$175.1 \pm 10.5$	0.400 <sup>†</sup>
Tjelesna masa (kg)	$80.9 \pm 17.7$	$78.3 \pm 16.1$	$83.4 \pm 19.0$	0.069 <sup>†</sup>
BMI ( $\text{kg/m}^2$ )	$25.9 \pm 3.6$	$24.9 \pm 3.3$	$26.8 \pm 3.7$	0.001 <sup>†</sup>
Melanin (AU)	102 (68.0-135.0)	94 (65.0-130.0)	106 (72.0-140.0)	0.182 <sup>‡</sup>
Eritem (AU)	$258.3 \pm 78.5$	$255.3 \pm 80.0$	$261.5 \pm 77.3$	0.615 <sup>†</sup>
Hidracija (AU)	$49.7 \pm 11.4$	$53.1 \pm 10.6$	$46.1 \pm 11.1$	<0.001 <sup>†</sup>
Frikcija (AU)	253 (153–382)	275 (173-470)	230 (126-369)	0.042 <sup>‡</sup>
TEWL (AU)	$10.4 \pm 3.2$	$9.6 \pm 3.1$	$10.9 \pm 3.1$	0.003 <sup>†</sup>

Podaci su prikazani kao cijeli brojevi (postotak), aritmetička sredina  $\pm$  standardna devijacija ili kao medijan (interkvartilni raspon).

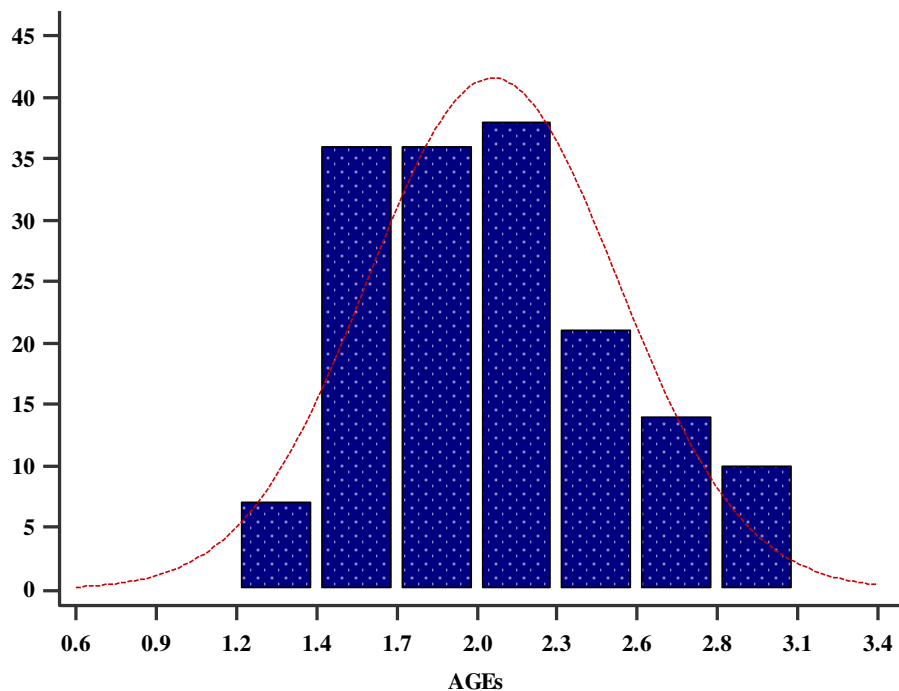
**Kratice:** BMI – indeks tjelesne mase; TEWL – transepidermalni gubitak vode; AGEs – završni produkti napredne glikacije.

<sup>\*</sup> hi-kvadrat

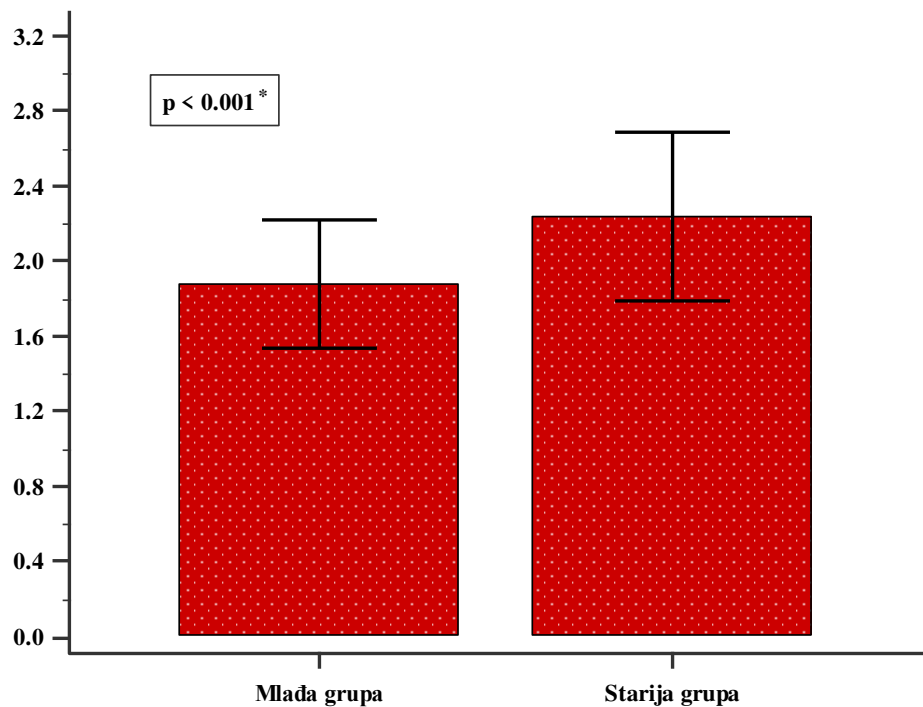
<sup>†</sup> student t-test

<sup>‡</sup> Mann-Whitney U test

Prosječna razina AGEs-a u ispitivanom uzorku je bila  $2.05 \pm 0.43 \text{ AU}$  (Slika 1). Pri usporedbi razine AGEs-a između starije i mlađe grupe, pronađeno je da potonja ima statistički značajno nižu razinu AGEs-a ( $1.8 \pm 0.3$  vs  $2.2 \pm 0.4 \text{ AU}$ ;  $p < 0.001$ ) (Slika 2).



**Slika 1.** Histogram koji prikazuje raspodjelu AGEs-a u ispitivanom uzorku (N=162).



**Slika 2.** Usporedba razine AGEs-a između mlađe grupe (N=83) i starije grupe (N=79).

\* student t-test

Korelacijska analiza između AGEs-a i objektivnih parametara kože je pokazala da postoji značajna pozitivna korelacija s razinom melanina ( $p < 0.001$ ) u obje grupe (Tablica 2). Također, pronađena je značajna negativna korelacija između AGEs-a i razine hidracije kože ( $p < 0.001$ ) u obje grupe (Tablica 2). Nadalje, značajna pozitivna korelacija je pronađena i između AGEs-a i razine TEWL-a ( $p < 0.001$ ) u obje grupe (Slika 3).

**Tablica 2.** Korelacija objektivnih parametara kože s razinom AGEs-a u različitim grupama prema dobi.

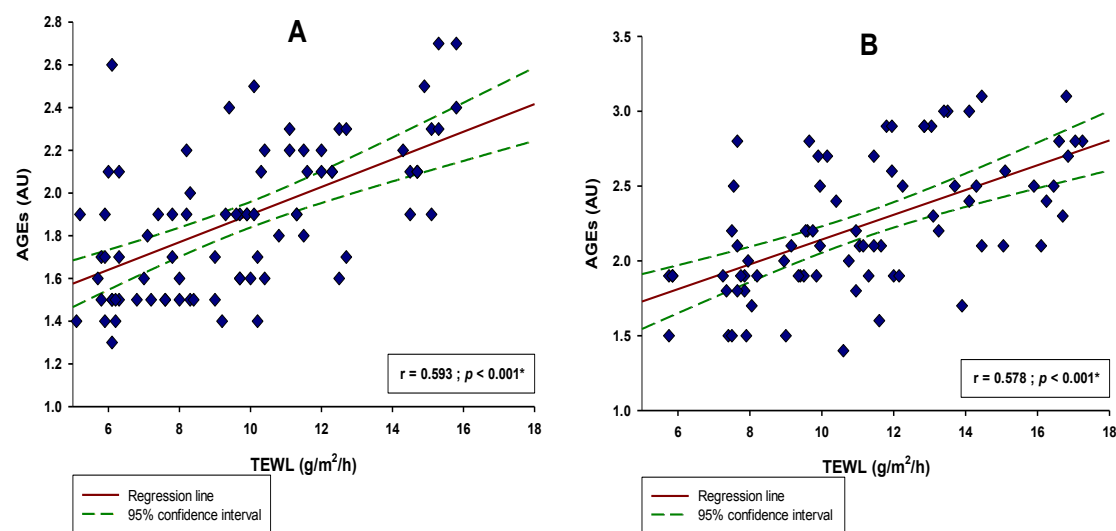
Parameter	Mlađa grupa ( $<40$ ) (N = 83)		Starija grupa ( $\geq 40$ ) (N = 79)	
	r	p	r	r
Melanin (AU)	0.467	$<0.001$	0.501	$<0.001$ <sup>†</sup>
Eritem (AU)	0.132	0.234	0.109	0.338 <sup>†</sup>
Hidracija (AU)	-0.489	$<0.001$	-0.497	$<0.001$ <sup>†</sup>
Frikcija(AU)	-0.199	0.071	-0.211	0.061*

Svi podatci su prikazani kao aritmetička sredina  $\pm$  standardna devijacija ili medijan (interkvartilni raspon).

**Kratice:** AGEs – završni produkti napredne glikacije.

\* Spearmanova korelacija

† Pearsonova korelacija



**Slika 3.** Korelacija između razine AGEs-a i razine TEWL-a u (A) mlađoj grupi i (B) starijoj grupi.

**Kratice:** TEWL—transepidermalni gubitak vode; AGEs – završni produkti napredne glikacije.

\* Pearsonova korelacija



Multipla linearna regresijska analiza pokazala je da je razina AGEs-a kao zavisne varijable zadržala značajnu povezanost s dobi ( $\beta \pm SE$ ,  $0,006 \pm 0,001$ ,  $p < 0,001$ ), melaninom ( $0,002 \pm 0,0005$ ,  $p < 0,001$ ) i TEWL-om ( $0,027 \pm 0,006$ ,  $p < 0,001$ ) kao pozitivnim prediktorima (Tablica 3). Štoviše, zadržala je značajnu povezanost s hidracijom ( $-0,006 \pm 0,002$ ,  $p < 0,001$ ) kao negativnim prediktorom (Tablica 3).

**Table 3.** Multipla linearna regresijska analiza nezavisnih prediktora za razinu AGEs-a values u cijelom ispitivanom uzorku (N=162).

Parametar	$\beta^\dagger$	SE $^\ddagger$	t	p
Dob	0.006	0.001	5.446	<0.001
BMI	-0.007	0.006	-1.165	0.245
Melanin	0.002	0.0005	4.661	<0.001
Eritem	0.0004	0.0002	1.631	0.104
Hidracija	-0.006	0.002	-3.165	<0.001
Frikcija	-0.0001	0.0001	-1.765	0.079
TEWL	0.061	0.007	8.714	<0.001

**Kratice:** BMI – indeks tjelesne mase; TEWL – transepidermalni gubitak vode; AGEs – završni produkti napredne glikacije.

$\dagger$  nestandardizirani koeficijent  $\beta$

$\ddagger$  standardna greška

## **5. RASPRAVA**

AGEs predstavljaju složenu i heterogenu skupinu spojeva koja je uvelike uključena u kvalitetu raznih svojstava kože. Nakupljaju se u dermalnom elastinu i kolagenu u koži te interakcijom s membranom dermalnih fibroblasta mogu utjecati na proces starenja kože. Cilj ove presječne opservacijske studije je bio ispitati razinu AGEs-a u općoj populaciji te evaluirati njihov odnos s objektivnim parametrima kvalitete kože koji uključuju: razinu melanina, eritema, TEWL-a, hidracije i frikcije.

Lee i suradnici su u svojoj studiji pokazali da su AGEs povećali proizvodnju melanina, aktivnost tirozinaze i ekspresiju molekula povezanih s melanogenezom. Nadalje, dijelovi uzgojene ljudske kože koji su korišteni, pokazali su razmjerno višu pigmentaciju melanina nakon izlaganja AGEs-u na temelju omjera pigmentiranih epidermalnih područja prema ukupnim epidermalnim područjima. Sve to ukazuje da AGEs mogu utjecati na melanogenezu (71). Fang i suradnici su u svom radu pronašli da AGEs značajno pospješuju melanogenezu povećanjem aktivnosti tirozinaze i ekspresijom transkripcijskog povezanog s mikroftalmijom. Istaknuli su da je promelanogeneza AGEs-a potvrđena u ex vivo uzgojenim kožnim i mišjim modelima. Ova otkrića upućuju na to da dermalni AGEs stimuliraju melanogenezu i pridonose razvoju hiperpigmentacijskih poremećaja povezanih s fotostarenjem (72). Kod naših ispitanika pronašli smo značajnu pozitivnu korelaciju između razine AGEs-a i količine melanina te se sukladno tim saznanjima priklanjamo rezultatima navedenih studija.

Međutim, također smo pronašli značajnu negativnu korelaciju između AGEs-a i hidratacije i frikcije. Dob je bila značajan čimbenik koji je utjecao i na razinu AGEs-a i na kvalitetu kože. Subanalize su provedene na različitim dobnim skupinama kako bi se smanjio utjecaj vezan uz dob na povezanost između parametara kvalitete kože i AGEs-a.

Naše je istraživanje također otkrilo značajnu pozitivnu povezanost između AGEs-a i TEWL-a. Ova studija je među prvima za koju znamo da proučava odnos između TEWL-a i AGEs-a. Naši su nalazi, međutim, donekle u skladu s drugim usporedivim istraživanjima (75,76) koja se bave AGEs-ima i njihovim utjecajem na kožu. U jednoj studiji je utvrđeno da je kožna barijera dodatno oštećena glikacijom, koja također mijenja način na koji funkcioniraju epidermalni strukturni proteini poput transglutaminaze-1 i filagrina (77). Sva ova istraživanja, uključujući i naše vlastito, sugeriraju da AGEs-i mogu oštećivati kožnu barijeru i umanjiti njezinu zaštitnu ulogu. Također, uočili smo da je nedavna sustavna studija otkrila da je TEWL smanjen kod osoba starijih od 65 godina (78). Činjenica da je granična vrijednost za našu stariju dobnu skupinu bila 40 godina možda je doprinijela nedostatku

značajne razlike između mlađih i starijih pacijenata koje smo uočili. Nakupljanje AGEs-a u različitim tkivima može biti pokazatelj i kronološkog starenja. Karakteristične naznake starenja kože koje uključuju smanjenu otpornost na mehanički stres, usporeno zacjeljivanje rana i poremećenu dermalnu vaskularizaciju, djelomično su posljedica procesa glikacije i formiranja glikacijskih završnih produkata. Tijekom starenja, koža postaje suha, tanja i manje elastična, a pojavljuju se i tamne mrlje i bore. Endogeni i egzogeni AGEs-i imaju važnu ulogu u tom procesu. Endogeni AGEs proizvode se i nakupljaju u koži starenjem i u bolestima povezanim s upalnim reakcijama ili kroničnim metaboličkim poremećajima dok egzogeni AGEs proizlaze iz prehrane, upotrebe duhana, izlaganja UV zračenju i onečišćenja zraka koji su predisponirajući čimbenici za njihov nastanak.

Ključno je uočiti da smo u ovoj studiji pronašli jaku negativnu vezu između AGEs-a i hidratacije kože. Adekvatna hidratacija je neophodna za funkcioniranje kože, a brojni ključni mehanizmi oslanjaju se na gradijent vode u koži. Jedan od tih mehanizama je proteoliza filagrina od strane keratinocita dok AGEs-i oštećuju ovu funkciju (79). U svjetlu ovoga, čini se da AGEs-i ne samo da ometaju fiziološke procese, koji izravno oštećuju funkciju kože kao barijere, već narušavaju funkciju kože i povećanjem TEWL-a, što pogoršava već ozbiljno oštećenje kože na nekoliko razina (80).

Konačno, otkrili smo značajan obrnuti odnos između AGEs-a i frikcije (trenja) kože. Trenje je biomehanička karakteristika kože koja opisuje koliko je otporna u kontaktu sa okolinom. Prethodna istraživanja pokazala su da su trenje kože i hidratacija kože u pozitivnoj korelaciji (81). Ne postoje vidljive razlike između mlađih i starijih ispitanika, prema brojnim istraživanjima, dok je niz studija otkrio vidljivu razliku (84,85).

Rezultati studije koju su proveli Yoo i suradnici pokazali su da je oralna primjena blokatora AGEs-a smanjila njihovu prisutnost, kako u krvi tako i u tkivima kože, povećala aktivnosti antioksidativnih enzima, smanjila upalne citokine i povećala sadržaj kolagena i hijaluronske kiseline. Kao rezultat, smanjile su se bore na koži, a koža je postala elastičnija i bolje hidratizirana. Ti rezultati ukazuju da blokatori AGEs-a mogu inhibirati starenje kože poticanjem antiglikacije i stoga su izuzetno koristan sastojak koji poboljšava stanje kože (82).

Verzija i suradnici su pokazali da je dugotrajno vrijeme obnavljanja kolagena u koži glavni razlog nakupljanja AGEs-a (83). Kolagen je ključan ne samo za mehanički okvir kože već i za razne stanične procese. Glikacija mijenja biomehanička svojstva kolagena, rezultirajući povećanom krutosti i osjetljivosti na mehaničke podražaje. Osim toga, mijenja se

električni naboj proteina, što ometa njegova aktivna mjesta, time narušavajući sposobnost pravilne interakcije s okolnim stanicama i proteinskom mrežom, te sposobnost pretvorbe L-arginina u dušikov oksid koji je ključni ko-faktor u stvaranju križnih veza kolagenskih vlakana. To rezultira poremećajem strukture kože i smanjenjem njenog regenerativnog potencijala. Zhu i suradnici su u svojoj studiji pokazali da AGEs u epidermisu mogu poremetiti migraciju i razmnožavanje keratinocita, što rezultira smanjenom sposobnošću popravka oštećenja kože i usporenim cijeljenjem rana. Također, nakupljanje AGEs-a može imati direktan ili indirektan utjecaj na pigmentaciju kože i njezine optičke karakteristike (84).

Zaključno, AGEs mijenjaju strukturu i funkciju ključnih proteina poput kolagena i elastina, koji su odgovorni za čvrstoću i elastičnost kože što dovodi do povećane krutosti i smanjene otpornosti na mehanički stres. Mogu poremetiti migraciju i razmnožavanje keratinocita, što rezultira smanjenom sposobnošću kože za samoobnavljanje i zacjeljivanje rana te mogu utjecati na stanične signalne puteve i izazvati upalne reakcije. Mogu imati utjecaj na sintezu melanina što može dovesti do nepravilnosti u pigmentaciji kože. Igraju i važnu ulogu u procesu starenja kože i mogu doprinijeti pojavi bora, suhoće, neujednačene pigmentacije i smanjenjoj elastičnosti.

Studija ima niz ograničenja. Njezin dizajn poprečne studije prvenstveno smanjuje autentičnost bilo kakvih uzročnih zaključaka. Također, način prehrane utječe na glikaciju, što utječe na količinu AGEs-a. Nadalje, bilo je teško potpuno isključiti zbunjujuće čimbenike. Budući da je za istraživanje korišten samo jedan centar ili regija, veličina uzorka je poprilično malena. Nadalje, iako je studija provedena prije ljeta, na naše je rezultate mogla utjecati stalna izloženost suncu u našim područjima, koja imaju velik broj sunčanih sati tijekom cijele godine. Nadalje, varijabilnost promatrača mogla je utjecati na rezultate neinvazivnih tehnika korištenih za mjerenje parametara kože. No, smatramo da je to umanjeno do prihvatljive razine pogreške time što je postojao samo jedan istraživač i time što su napravljena tri mjerenja iz kojih je određena srednja vrijednost. Posljednje, ali ne i najmanje važno, kožni sebum nije mjereno jer je bio izrazito nizak na volarnoj strani podlaktice, što je otežavalo statističku analizu i bilo kakvo tumačenje rezultata.

## **6. ZAKLJUČCI**

1. Mlađa grupa ima višu razinu hidracije kože, frikcije te nižu razinu TEWL-a u usporedbi sa starijom grupom.
2. Pri usporedbi razine AGEs-a između starije i mlađe grupe, pronađeno je da mlađa grupa ima statistički značajno nižu razinu AGEs-a.
3. Pronađena je pozitivna korelacija između AGEs-a i razine melanina u obje grupe. Također, pronađena je negativna korelacija između AGEs-a i razine hidracije kože u obje grupe.
4. Pronađena je značajna povezanost AGEs-a s dobi, melaninom i TEWL-om kao pozitivnim prediktorima. Štoviše, dokazana je značajna povezanost s hidracijom kao negativnim prediktorom.

## **7. POPIS CITIRANE LITERATURE**



1. Chandra SA, Stokes AH, Hailey R, Merrill CL, Melich DH, DeSmet K i sur. Dermal toxicity studies: Factors impacting study interpretation and outcome. *Toxicol Pathol.* 2015;43:474–81.
2. Fenner J, Silverberg NB. Skin diseases associated with atopic dermatitis. *Clin Dermatol.* 2018;36:631–40.
3. Hadi H, Awadh AI, Hanif NM, Md Sidik NFA, Mohd Rani MRN, Suhaimi MSM. The investigation of the skin biophysical measurements focusing on daily activities, skin care habits, and gender differences. *Skin Res Technol.* 2016;22:247–54.
4. Hall BK. Germ layers, the neural crest and emergent organization in development and evolution. *Genesis.* 2018;56:e23103.
5. Weller R, Hunter JA Jr., Funkcije i struktura kože.U: Weller R, Hunter JA Jr.,urednici. *Klinička Dermatologija.* 4. izdanje. Zagreb: Wiley-Blackwell; 2009. str. 7–31.
6. Machado M, Hadgraft J, Lane ME. Assessment of the variation of skin barrier function with anatomic site, age, gender and ethnicity: Assessment of the variation of skin barrier function. *Int J Cosmet Sci.* 2010;32:397–409.
7. Arda O, Göksügür N, Tüzün Y. Basic histological structure and functions of facial skin. *Clin Dermatol.* 2014;32:3–13.
8. Baroni A, Buommino E, De Gregorio V, Ruocco E, Ruocco V, Wolf R. Structure and function of the epidermis related to barrier properties. *Clin Dermatol.* 2012;30:257–62.
9. Haydont V, Bernard BA, Fortunel NO. Age-related evolutions of the dermis: Clinical signs, fibroblast and extracellular matrix dynamics. *Mech Ageing Dev.* 2019;177:150–6.

10. Haydont V, Neiveyans V, Fortunel NO, Asselineau D. Transcriptome profiling of human papillary and reticular fibroblasts from adult interfollicular dermis pinpoints the “tissue skeleton” gene network as a component of skin chrono-ageing. *Mech Ageing Dev.* 2019;179:60–77.
11. Monavarian M, Kader S, Moeinzadeh S, Jabbari E. Regenerative scar-free skin wound healing. *Tissue Eng Part B Rev.* 2019;25:294–311.
12. Abdayem R, Haftek M. *Ann Dermatol Venereol.* 2018;145:293–301.
13. de Szalay S, Wertz PW. Protective barriers provided by the epidermis. *Int J Mol Sci.* 2023;24.
14. Boismal F, Serror K, Dobos G, Zuelgaray E, Bensussan A, Michel L. Vieillesse cutané: Physiopathologie et thérapies innovantes. *Med Sci (Paris).* 2020;36:1163–72.
15. Woodley DT. Distinct fibroblasts in the papillary and reticular dermis: Implications for wound healing. *Dermatol Clin.* 2017;35:95–100.
16. Lipozenčić J. Uloga kože, razvitak kože, pregled građe i funkcija kože. U: Lipozenčić J, urednik. *Dermatovenerologija.* 3. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2008. str. 5–9.
17. Janson D, Saintigny G, Mahé C, El Ghalbzouri A. Papillary fibroblasts differentiate into reticular fibroblasts after prolonged in vitro culture. *Exp Dermatol.* 2013;22:48–53.
18. Asselineau D, Pigeon H, Mine S. Etude des sous-populations de fibroblastes : une approche “développementaliste” de la physiologie et du vieillissement de la peau. *J Soc Biol.* 2008;202:7–14.
19. Zorina A, Zorin V, Isaev A, Kudlay D, Vasileva M, Kopnin P. Dermal fibroblasts as the main target for skin anti-age correction using a combination of regenerative medicine methods. *Curr Issues Mol Biol.* 2023;45:3829–47.

20. Eckhart L, Zeeuwen PLJM. The skin barrier: Epidermis vs environment. *Exp Dermatol*. 2018;27:805–6.
21. Rippa AL, Kalabusheva EP, Vorotelyak EA. Regeneration of dermis: Scarring and cells involved. *Cells*. 2019;8:607.
22. Blasi M, Blasi J, Domingo T, Pérez-Bellmunt A, Miguel-Pérez M. Anatomical and histological study of human deep fasciae development. *Surg Radiol Anat*. 2015;37:571–8.
23. Pirri C, Fede C, Petrelli L, Guidolin D, Fan C, De Caro R i sur. Elastic Fibres in the subcutaneous tissue: Is there a difference between superficial and muscular fascia? A cadaver study. *Skin Res Technol*. 2022;28:21–7.
24. Psarras A, Vital EM. Keratinocytes: From passive targets to active mediators of systemic autoimmunity. *Sci Transl Med*. 2022;14:eabo3961.
25. Cohen JA, Wu J, Kaplan DH. Neuronal regulation of cutaneous immunity. *J Immunol*. 2020;204:264–70.
26. Correa-Gallegos D, Jiang D, Rinkevich Y. Fibroblasts as confederates of the immune system. *Immunol Rev*. 2021;302:147–62.
27. Blake KJ, Jiang XR, Chiu IM. Neuronal regulation of immunity in the skin and lungs. *Trends Neurosci*. 2019;42:537–51.
28. Zorina A, Zorin V, Kudlay D, Kopnin P. Age-related changes in the fibroblastic differon of the dermis: Role in skin aging. *Int J Mol Sci*. 2022;23:6135.
29. Siebenmann C, Keramidas ME, Rundqvist H, Mijwel S, Cowburn AS, Johnson RS i sur. Cutaneous exposure to hypoxia does not affect skin perfusion in humans. *Acta Physiol (Oxf)*. 2017;220:361–9.

30. Hu MS, Borrelli MR, Hong WX, Malhotra S, Cheung ATM, Ransom RC, i sur. Embryonic skin development and repair. *Organogenesis*. 2018;14:46–63.
31. Begey A-L, Liu KL, Lo M, Josset-Lamaugarny A, Picard N, Gauthier C i sur. Cutaneous and renal vasodilatory response to local pressure application: A comparative study in mice. *Microvasc Res*. 2018;115:44–51.
32. Kenney WL. Edward F. Adolph Distinguished Lecture: Skin-deep insights into vascular aging. *J Appl Physiol*. 2017;123:1024–38.
33. Piipponen M, Li D, Landén NX. The immune functions of keratinocytes in skin wound healing. *Int J Mol Sci*. 2020;21:8790.
34. Belote RL, Le D, Maynard A, Lang UE, Sinclair A, Lohman BK, i sur. Human melanocyte development and melanoma dedifferentiation at single-cell resolution. *Nat Cell Biol*. 2021;23:1035–47.
35. Lendahl U, Muhl L, Betsholtz C. Identification, discrimination and heterogeneity of fibroblasts. *Nat Commun*. 2022;13:3409.
36. Cracowski J-L, Roustit M. Human skin microcirculation. *Compr Physiol*. 2020;10:1105–54.
37. Rorteau J, Chevalier FP, Fromy B, Lamartine J. Vieillesse et intégrité de la peau: De la biologie cutanée aux stratégies anti-âge. *Med Sci (Paris)*. 2020;36:1155–62.
38. Goldie K, Kerscher M, Fabi SG, Hirano C, Landau M, Lim TS, et al. Skin quality - A holistic 360° view: Consensus results. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2021;14:643–54.
39. Csekes E, Račková L. Skin aging, cellular senescence and natural polyphenols. *Int J Mol Sci*. 2021;22:12641.

40. Kim JC, Park TJ, Kang HY. Skin-aging pigmentation: Who is the real enemy? *Cells*. 2022;11:2541.
41. Schneider L-A, Wlaschek M, Scharffetter-Kochanek K. Hautalterung - Klinik und Pathogenese. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2003;1:223–33.
42. Humphrey S, Manson Brown S, Cross SJ, Mehta R. Defining skin quality: Clinical relevance, terminology, and assessment: Clinical relevance, terminology, and assessment. *Dermatol Surg*. 2021;47:974–81.
43. Chaudhary M, Khan A, Gupta M. Skin ageing: Pathophysiology and current market treatment approaches. *Curr Aging Sci*. 2020;13:22–30.
44. Shin SH, Lee YH, Rho N-K, Park KY. Skin aging from mechanisms to interventions: focusing on dermal aging. *Front Physiol*. 2023;14:1195272.
45. Bonté F, Girard D, Archambault J-C, Desmoulière A. Skin changes during ageing. *Subcell Biochem*. 2019;91:249–80.
46. Kohl E, Steinbauer J, Landthaler M, Szeimies R-M. Skin ageing: Skin ageing. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011;25:873–84.
47. Tobin DJ. Introduction to skin aging. *J Tissue Viability*. 2017;26:37–46.
48. Fisher GJ. The pathophysiology of photoaging of the skin. *Cutis*. 2005;75:5–8.
49. Fore J. A review of skin and the effects of aging on skin structure and function. *Ostomy Wound Manage*. 2006;52:24–35.
50. Franco AC, Aveleira C, Cavadas C. Skin senescence: mechanisms and impact on whole-body aging. *Trends Mol Med*. 2022;28:97–109.

51. Dąbrowska AK, Spano F, Derler S, Adlhart C, Spencer ND, Rossi RM. The relationship between skin function, barrier properties, and body-dependent factors. *Skin Res Technol.* 2018;24:165–74.
52. Zouboulis CC, Boschnakow A. Chronological ageing and photoageing of the human sebaceous gland. *Clin Exp Dermatol.* 2001;26:600–7.
53. Humbert P, Sainthillier JM, Mac-Mary S, Petitjean A, Creidi P, Aubin F. Capillaroscopy and videocapillaroscopy assessment of skin microcirculation: dermatologic and cosmetic approaches. *J Cosmet Dermatol.* 2005;4:153–62.
54. Ye J, Garg A, Calhoun C, Feingold KR, Elias PM, Ghadially R. Alterations in cytokine regulation in aged epidermis: implications for permeability barrier homeostasis and inflammation. I. IL-1 gene family. *Exp Dermatol.* 2002;11:209–16.
55. Chambers ES, Vukmanovic-Stejic M. Skin barrier immunity and ageing. *Immunology.* 2020;160:116–25.
56. Lips P. Vitamin D physiology. *Prog Biophys Mol Biol.* 2006;92:4–8.
57. Farage MA, Miller KW, Elsner P, Maibach HI. Structural characteristics of the aging skin: a review. *Cutan Ocul Toxicol.* 2007;26:343–57.
58. Rinnerthaler M, Bischof J, Streubel MK, Trost A, Richter K. Oxidative stress in aging human skin. *Biomolecules.* 2015;5:545–89.
59. Huang S, Strange A, Maeva A, Siddiqui S, Bastien P, Aguayo S i sur. Quantitative nanohistology of aging dermal collagen. *Front Aging.* 2023;4:1178566.
60. Poulsen M, Hedegaard R, Andersen J, de Courten B, Bügel S, Nielsen J i sur. Advanced glycation endproducts in food and their effects on health. *Food and Chem Toxicol.* 2013;60:10–37.

61. de Vos LC, Lefrandt JD, Dullaart RP, Zeebregts CJ, Smit AJ. Advanced glycation end products: An emerging biomarker for adverse outcome in patients with peripheral artery disease. *Atherosclerosis*. 2016;254:291.
62. Perrone A, Giovino A, Benny J, Martinelli F. Advanced Glycation End Products (AGEs): Biochemistry, Signaling, Analytical Methods, and Epigenetic Effects. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2020; 1–18.
63. Gill V, Kumar V, Singh K, Kumar A, Kim J. Advanced Glycation End Products (AGEs) May Be a Striking Link Between Modern Diet and Health. *Biomolecules*. 2019;9:888.
64. Bettiga A, Fiorio F, Di Marco F, Trevisani F, Romani A, Porrini E *et al*. The Modern Western Diet Rich in Advanced Glycation End-Products (AGEs): An Overview of Its Impact on Obesity and Early Progression of Renal Pathology. *Nutrients*. 2019;11:1748.
65. den Engelsen C, van den Donk M, Gorter KJ, Salome PL, Rutten GE. Advanced glycation end products measured by skin autofluorescence in a population with central obesity. *Dermatoendocrinol*. 2012;4:33–8.
66. Hellwig M, Gensberger-Reigl S, Henle T, Pischetsrieder M. Food-derived 1,2-dicarbonyl compounds and their role in diseases. *Semin Cancer Biol*. 2018;49:1–8.
67. Nowotny K, Schroter D, Schreiner M, Grune T. Dietary advanced glycation end products and their relevance for human health. *Ageing Res Rev*. 2018;47:55–66.
68. Twarda-Clapa A, Olczak A, Białkowska AM, Koziółkiewicz M. Advanced glycation end-products (AGEs): Formation, chemistry, classification, receptors, and diseases related to AGEs. *Cells*. 2022;11:1312.
69. Almengló C, Rodriguez-Ruiz E, Alvarez E, López-Lago A, González-Juanatey JR, Garcia-Allut JL. Minimal invasive fluorescence methods to quantify advanced

glycation end products (AGEs) in skin and plasma of humans. *Methods*. 2022;203:103–7.

70. Martinovic D, Tokic D, Usljebrka M, Lupi-Ferandin S, Cigic L, Vanjaka Rogosic L i sur. The association between the level of advanced glycation end products and objective skin quality parameters. *Life (Basel)*. 2023;13:256.
71. Lee EJ, Kim JY, Oh SH. Advanced glycation end products (AGEs) promote melanogenesis through receptor for AGEs. *Sci Rep*. 2016;6:27848.
72. Fang J, Ouyang M, Qu Y, Wang M, Huang X, Lan J i sur. Advanced glycation end products promote melanogenesis by activating NLRP3 inflammasome in human dermal fibroblasts. *J Invest Dermatol*. 2022;142:2591–602.
73. Moldogazieva NT, Mokhosoev IM, Mel'nikova TI, Porozov YB, Terentiev AA. Oxidative stress and advanced lipoxidation and glycation end products (ALEs and AGEs) in aging and age-related diseases. *Oxid Med Cell Longev*. 2019;2019:3085756.
74. Maurelli M, Gisondi P, Girolomoni G. Advanced glycation end products and psoriasis. *Vaccines (Basel)*. 2023;11.
75. Yokota, M, Masaki H, Okano Y, Tokudome Y. Effect of glycation focusing on the process of epidermal lipid synthesis in a reconstructed skin model and membrane fluidity of stratum corneum lipids. *Dermatoendocrinology*. 2017, 9, e1338992.
76. Park H-Y, Kim J-H, Jung M, Chung CH, Hasham R, Park CS i sur. A long-standing hyperglycaemic condition impairs skin barrier by accelerating skin ageing process: A long-standing hyperglycaemic condition impairs skin barrier. *Exp Dermatol*. 2011;20:969–74.
77. Chen C-Y, Zhang J-Q, Li L, Guo M-M, He Y-F, Dong Y-M i sur. Advanced glycation end products in the skin: Molecular mechanisms, methods of measurement, and inhibitory pathways. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:837222.



78. Kottner J, Lichterfeld A, Blume-Peytavi U. Transepidermal water loss in young and aged healthy humans: a systematic review and meta-analysis. *Arch Derm Res.* 2013;305:315–23.
79. De Decker I, Notebaert M, Speeckaert MM, Claes KEY, Blondeel P, Van Aken E, i sur. Enzymatic deglycation of damaged skin by means of combined treatment of fructosamine-3-kinase and fructosyl-amino acid oxidase. *Int J Mol Sci.* 2023;24:8981.
80. Hiramoto K, Imai M, Tanaka S, Ooi K. Changes in the AGE/macrophage/TNF- $\alpha$  pathway affect skin dryness during KK-Ay/TaJcl mice aging. *Life (Basel).* 2023;13:1339.
81. Cua AB, Wilhelm KP, Maibach HI. Frictional properties of human skin: relation to age, sex and anatomical region, stratum corneum hydration and transepidermal water loss. *Br J Dermatol.* 1990;123:473–9.
82. Yoo JH, Lee JS, Jang JH, Jung JI, Kim EJ, Choi S-Y. AGEs Blocker<sup>TM</sup> (goji berry, fig, and Korean mint mixed extract) inhibits skin aging caused by streptozotocin-induced glycation in hairless mice. *Prev Nutr Food Sci.* 2023;28:134–40.
83. Verzijl N, DeGroot J, Thorpe SR, Bank RA, Shaw JN, Lyons TJ i sur. Effect of collagen turnover on the accumulation of advanced glycation end products. *J Biol Chem.* 2000;275:39027–31.
84. Zhu P, Yang C, Chen L-H, Ren M, Lao G-J, Yan L. Impairment of human keratinocyte mobility and proliferation by advanced glycation end products-modified BSA. *Arch Derm Res.* 2011;303:339–50.
85. Gerhardt L-C, Strässle V, Lenz A, Spencer ND, Derler S. Influence of epidermal hydration on the friction of human skin against textiles. *J R Soc Interface.* 2008;5:1317–28.

86. Zhu YH, Song SP, Luo W, Elias PM, Man MQ. Characterization of skin friction coefficient, and relationship to stratum corneum hydration in a normal Chinese population. *Skin Pharmacol Physiol*. 2011;24:81–6.
87. Rosado C, Pinto P, Rodrigues L.M. Comparative assessment of the performance of two generations of Tewameter: TM210 and TM300. *Int J Cosmet Sci*. 2005;27:237–241.
88. Snatchfold J, Targett D. Exploratory study to evaluate two clinical methods for assessing moisturizing effect on skin barrier repair. *Skin Res Technol*. 2019;25:251–257.
89. Martinovic D, Lupi-Ferandin S, Tokic D, Usljebrka M, Rados A, Pojatina A i sur. Objective Skin Quality Assessment after Reconstructive Procedures for Facial Skin Defects. *J Clin Med*. 2022;11:4471.
90. Waqas K, Chen J, Rivadeneira F, Uitterlinden A.G, Voortman T, Zillikens M.C. Skin Autofluorescence, a Noninvasive Biomarker of Advanced Glycation End-products, Is Associated With Frailty: The Rotterdam Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2022;77:2032–2039.

## **8. SAŽETAK**

**Cilj istraživanja:** Svrha ovog istraživanja bila je utvrditi razinu AGEs-a u općoj populaciji te evaluirati njihov odnos s objektivnim parametrima kvalitete kože.

**Ispitanici i metode:** Ovo presječno opservacijsko istraživanje provedeno je na Zavodu za maksilofacijalnu kirurgiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu. U studiji je sudjelovalo 162 ispitanika. Ispitivani uzorak je podijeljen na dvije grupe, mlađu (N=83) i stariju (N=79) dok je granica bila 40 godina starosti. Kriteriji za uključivanje bili su: dob između 18 i 80 godina; Fitzpatrick tipovi kože I-III. Procjenu kvalitete kože proveo je isti iskusni istraživač koristeći instrument za procjenu kvalitete kože MP6. Razine AGEs-a mjerene su autofluorescencijom kože. Svi su sudionici bili podvrgnuti mjerenjima u prostoriji u kojoj su se pažljivo pratili uvjeti zraka.

**Rezultati:** Pronađeno je da mlađa grupa ima statistički značajno višu razinu hidracije kože, frikcije te značajno nižu razinu TEWL-a u usporedbi sa starijom grupom. Nije pronađena statistički značajna razlika u drugim objektivnim parametrima kože. Također, mlađa grupa ima značajno manju razinu AGEs-a u usporedbi sa starijom. Korelacijska analiza između AGEs-a i objektivnih parametara kože je pokazala da postoji značajna pozitivna korelacija s razinom melanina u obje grupe. Također, pronađena je značajna negativna korelacija između AGEs-a i razine hidracije kože u obje grupe. Nadalje, značajna pozitivna korelacija je pronađena i između AGEs-a i razine TEWL-a u obje grupe.

**Zaključak:** Mlađa grupa ima višu razinu hidracije kože, frikcije te veću količinu AGEs-a, a nižu razinu TEWL-a u usporedbi sa starijom grupom. Pronađena je pozitivna korelacija između AGEs-a i razine melanina i TEWL-a u obje grupe. Također, pronađena je negativna korelacija između AGEs-a i razine hidracije kože u obje grupe.

## **9. SUMMARY**

**Diploma thesis title:** Relationship between advanced glycation end products and objective parameters of skin quality.

**Objectives:** The purpose of this research was to determine the level of AGEs in the general population and to evaluate their relationship with objective parameters of skin quality.

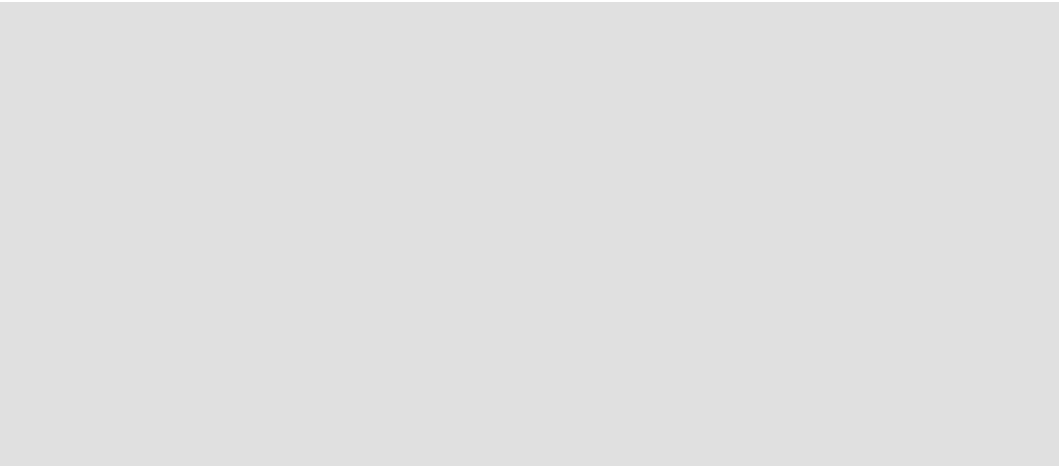
**Patients and methods:** This cross-sectional observational study was conducted at the Department of Maxillofacial Surgery, Faculty of Medicine, University of Split. 162 respondents participated in the study. The examined sample was divided into two groups, younger (N=83) and older (N=79), while the limit was 40 years of age. The inclusion criteria were: age between 18 and 80 years; Fitzpatrick skin types I-III. Skin quality assessment was performed by the same experienced researcher using the MP6 skin quality assessment instrument. AGEs levels were measured by skin autofluorescence. All participants were subjected to measurements in a room where air conditions were carefully monitored.

**Results:** It was found that the younger group has a statistically significantly higher level of skin hydration, friction and a significantly lower level of TEWL compared to the older group. No statistically significant difference was found in other objective skin parameters. Also, the younger group has a significantly lower level of AGEs compared to the older group. Correlation analysis between AGEs and objective skin parameters showed that there is a significant positive correlation with the level of melanin in both groups. Also, a significant negative correlation was found between AGEs and the level of skin hydration in both groups. Furthermore, a significant positive correlation was found between AGEs and TEWL levels in both groups.

**Conclusion:** The younger group has a higher level of skin hydration, friction and a higher amount of AGEs, and lower level of TEWL compared to the older group. A positive correlation was found between AGEs and the level of melanin and TEWL in both groups. Also, a negative correlation was found between AGEs and the level of skin hydration in both groups.

## **10. ŽIVOTOPIS**

## **OSOBNI PODACI**



## **OBRAZOVANJE**

- 2005. – 2013. Osnovna škola Vjekoslav Parać, Solin
- 2012. – 2016. IV. Gimnazija „Marko Marulić“ Split
- 2016. – 2017. Sveučilište u Zagrebu, Fakultet elektrotehnike i računarstva, preddiplomski studij Računarstva
- 2017. – 2023. Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet, Integrirani preddiplomski i diplomski studij Medicine

## **ZNANJA I VJEŠTINE**

- Strani jezici: engleski – aktivno, talijanski – pasivno
- Vozačka dozvola B kategorije
- Posjedovanje organizacijskih, administrativnih i socijalnih vještina

## **OSTALO**

Znanstveni radovi:

1. Martinovic D, Tokic D, Usljebrka M, Lupi-Ferandin S, Leskur M, Vanjaka Rogosic L, i sur. The association between the level of advanced glycation end products and objective skin quality parameters. *Life (Basel)*. 2023;13:256.



2. Bacic B, Barčot O, Sabljic J, Dumančić S, Markoski B, Leskur M. Extraperitoneal caesarean advantages: Less pain, faster recovery, no formation of intraperitoneal adhesions and future prevention against new antibiotic-resistant bacterial strains? 2023.

## **11. PRILOZI**

## Prilog 1. Rješenje Etičkog povjerenstva KBC-a Split



Etičko povjerenstvo

Klasa: 003-08/22-03/0003

Ur. br.: 2181-198-03-04-22-0004

Split, 14. veljače 2022.

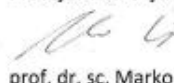
### MIŠLJENJE

Etičkog povjerenstva povodom prijave istraživanja:

#### **Ispitivanje objektivnih pokazatelja kvalitete kože te njihova povezanost sa završnim produktima glikacije proteina u općoj populaciji.**

- I. Zaprimljen je zahtjev izv. prof. dr. sc. Joška Božića, dr. med. za odobrenjem znanstvenog istraživanja pod nazivom **Ispitivanje objektivnih pokazatelja kvalitete kože te njihova povezanost sa završnim produktima glikacije proteina u općoj populaciji** – provedba znanstvenog istraživanja na ljudima. Predviđeno je da ovo istraživanje započne u veljači 2022. godine te da traje tri mjeseca, a provodit će se u prostorijama Katedre za patofiziologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu. Glavni cilj ovog istraživanja je ispitati objektivne parametre kvalitete kože u općoj populaciji te ispitati njihovu moguću poveznicu s razinom završnih produkata glikacije proteina.
- II. Etičko povjerenstvo Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu je, prilikom raspravljanja o ovom predmetu, uzelo u obzir izjavu prijavitelja da ne postoje očekivani rizici za ispitanike. Također je uzeta u obzir izjava da će identitet ispitanika (zdravog ili pacijenta) uvijek ostati anoniman.
- III. Sukladno odredbi članka 16. Etičkog kodeksa Medicinskog fakulteta u Splitu Povjerenstvo je zauzelo stajalište kako je predmetno istraživanje **u skladu s odredbama Etičkog kodeksa** koje reguliraju istraživanja na ljudima u znanstvenom, istraživačkom i stručnom radu i etičkim načelima Helsinške deklaracije.
- IV. Mišljenje je doneseno jednoglasno.

Predsjednik Povjerenstva:

  
prof. dr. sc. Marko Ljubković



#### Dostaviti:

- izv. prof. dr. sc. Joško Božić, dr. med.
- arhiv Etičkog povjerenstva Medicinskog fakulteta
- arhiv Fakulteta