

# Povezanost između mediteranske prehrane i razine krajnjih produkata glikacije u koži studenata

---

**Polić, Nikolina**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2019**

*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:171:815090>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-02-07**



*Repository / Repozitorij:*

[MEFST Repository](#)



UNIVERSITY OF SPLIT



**SVEUČILIŠTE U SPLITU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Nikolina Polić**

**POVEZANOST IZMEĐU MEDITERANSKE PREHRANE I RAZINE KRAJNJIH  
PRODUKATA GLIKACIJE U KOŽI U STUDENATA**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:**

**2018./2019.**

**Mentor:**

**Izv. prof. dr. sc. Ivana Kolčić**

**Split, srpanj 2019**

**SVEUČILIŠTE U SPLITU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Nikolina Polić**

**POVEZANOST IZMEĐU MEDITERANSKE PREHRANE I RAZINE KRAJNJIH  
PRODUKATA GLIKACIJE U KOŽI U STUDENATA**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:**

**2018./2019.**

**Mentor:**

**Izv. prof. dr. sc. Ivana Kolčić**

**Split, srpanj 2019**

# SADRŽAJ:

1. UVOD.....	1
1.1. Mediteranska prehrana .....	2
1.1.2. Moderna piramida mediteranske prehrane.....	3
1.1.3. Učinci mediteranske prehrane .....	5
1.2. Krajnji produkti glikacije.....	7
1.2.1. Značaj krajnjih produkata glikacije.....	9
1.2.3. Utjecaj prehrane na razinu krajnjih produkata glikacije.....	11
2. CILJ ISTRAŽIVANJA.....	14
2.1. Cilj istraživanja .....	15
2.2. Hipoteze .....	15
3. MATERIJALI I METODE .....	16
3.1. Ustroj istraživanja.....	17
3.2. Ispitanici .....	17
3.3 Postupci .....	17
3.3.1 Indeks mediteranske prehrane.....	18
3.3.2. Mjerenje krajnjih produkata glikacije .....	20
3.4. Statistička analiza.....	20
4. REZULTATI.....	21
5. RASPRAVA .....	31
6. ZAKLJUČCI.....	35
7. POPIS CITIRANE LITERATURE.....	37
8. SAŽETAK.....	45
9. SUMMERY .....	47
10. ŽIVOTOPIS .....	49

*Zahvaljujem se mojoj mentorici, izv. prof. dr.sc Ivani Kolčić na pristupačnosti, podršci i velikodušnoj pomoći pruženoj u tijeku mog studiranja kao i pisanja ovog rada.*

*Najveće hvala mojim najbližima na nesebičnoj ljubavi, beskrajnoj podršci i razumijevanju tijekom svih ovih godina.*

## **1.UVOD**

Kronične bolesti kao što su kardiovaskularne bolesti, moždani udar, tumori, kronične respiratorne bolesti i dijabetes uzrok su 60% svih smrti u 21. stoljeću, pri čemu se 20% svih kroničnih bolesti javlja u bogatim i razvijenim zemljama, a 80% ih se javlja u srednje i slabije razvijenim zemljama (1). Osim što su uzrok preuranjenog mortaliteta, kronične bolesti uvelike smanjuju kvalitetu života pojedinca i nose sa sobom velike ekonomske troškove, kako za oboljelog i njegovu obitelj, tako i na zajednicu te društvo općenito (2). Ove bolesti uobičajeno se pojavljuju nakon dugotrajne izloženosti nezdravim životnim navikama koje uključuju nezdravu prehranu bogatu visoko zasićenim masnoćama, šećerom i soli, pušenjem duhana i nedovoljnom tjelesnom aktivnosti. Ovakav životni stil uzrokuje nastanak rizičnih faktora kao što su hipertenzija, dislipidemija, dijabetes i pretilost koji djeluju samostalno i sinergistički u nastanku kroničnih bolesti (3).

### **1.1. Mediteranska prehrana**

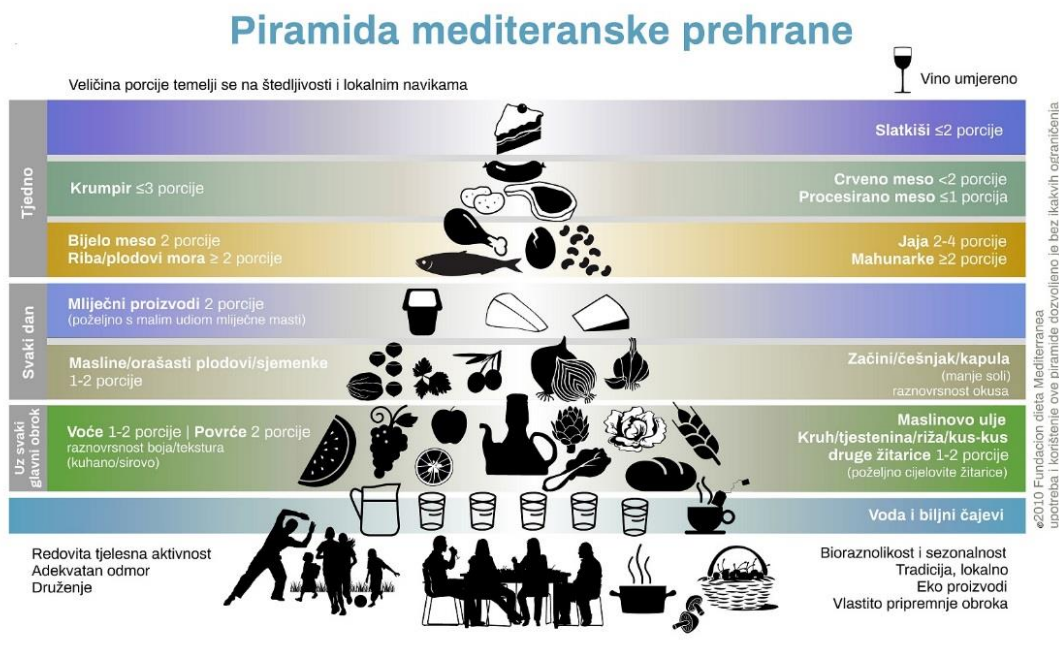
Ključnu ulogu u prepoznavanju, definiranju i promociji prehrane, koju danas poznajemo kao mediteransku, 1950-ih i 60-ih imali su Ancel Keys i Flaminio Fidanza (4). Ova vrsta prehrane kao svoj temelj ima maslinovo ulje. Uz to je karakterističan visoki unos žitarica, mahunarki, voća, povrća, umjereni unos ribe i niski unos mliječnih i mesnih proizvoda. Umjereni unos vina uz obrok također je poželjan (4). Bogata je karotenoidima, vitaminima B, C, E, polifenolima i fitokemikalijama (5).

Mediteranska prehrana nije isključivo plan prehrane, već način života koji uključuje vještine, znanja, rituale i tradiciju vezanu za usjeve, berbu, stočarstvo, ribolov, pohranu, konzerviranje i kuhanje hrane. Osobit naglasak je na dijeljenju i zajedničkom konzumiranju hrane, te komunikaciji i društvenoj razmjeni, afirmaciji i obnovi obiteljskog, grupnog ili društvenog identiteta. Kao takvu UNESCO ju je uvrstio na popis nematerijalne kulturne baštine (6).

Na trećem Međunarodnom Kongresu Međusveučilišnih Centara Istraživanja Kulture Mediteranske Prehrane održanom u Parmi 2009. godine stavljen je naglasak da mediteranska prehrana nije samo zdravi način prehrane koji povoljno utječe na zdravlje pojedinca i smanjuje morbiditet mortalitet, već životni stil koji djeluje povoljno na sve aspekte čovjekova života (5).

### 1.1.2. Moderna piramida mediteranske prehrane

Meditranska prehrana ima brojne inačice ovisno o zemljopisnom području. U Grčkoj je karakterističan najveći unos maslinova ulja i visok unos voća, u Dalmaciji najveći unos ribe, dok je u Italiji za ovu vrstu prehrane karakterističan visok unos povrća (4). Kako bi se pojednostavio prikaz i olakšalo slijedenje principa mediteranske prehrane donesena je nedavno moderna piramida mediteranske prehrane u kojoj su uzete u obzir geografske, socioekonomske i kulturne različitosti. Ove preporuke su napravljene za zdravu odraslu populaciju, u dobi od 18 do 65 godina, a potrebno ih je prilagoditi djeci, trudnicama i osobama narušenog zdravlja. Nova piramida mediteranske prehrane donosi ključne informacije o kvalitativnom i kvantitativnom izboru namirnica, ukazujući na proporcije i učestalost serviranja glavnih skupina namirnica koje slijede principe mediteranske prehrane (Slika 1) (7).



**Slika 1.** Moderna piramida mediteranske prehrane (7)

U podnožju piramide nalazi se hrana biljnog podrijetla koja sadrži važne nutrijente, vlakna i zaštitne tvari koje pridonose dobrom općem stanju, sitosti i održavanju balansirane prehrane. Učestalost konzumacije namirnica koje se nalaze na dnu piramide trebala bi biti veća, dok je za



namirnice koje se nalaze pri vrhu piramide preporučeno jesti manje učestalo. Glavni obroci trebali bi sadržavati žitarice (po mogućnosti nerafinirane), povrće i voće te maslinovo ulje. Savjetuje se dva ili više serviranja povrća po obroku, a kako bi se osigurao dovoljan unos vitamina i minerala barem jedna od porcija bi trebala biti sirova (7). Voće kao najpoželjniji izbor deserta bi bilo poželjno konzumirati u jednom ili dva serviranja po obroku. Naglasak je na širokom opsegu boja i tekstura što se tiče voća i povrća jer se time povećava raznolikost unesenih antioksidansa i zaštitnih tvari.

Idealan unos tekućine je izrazito važan kako bi se održala ravnoteža vode u organizmu. Iako potrebe za tekućinom variraju ovisno o dobi, fizičkoj aktivnosti i vremenskim uvjetima dnevni prosjek bi trebao biti 1,5 – 2 l vode dnevno (ekvivalentno 6-8 čaša). Osim vode prema principima mediteranske prehrane mogu se konzumirati biljni čajevi bez dodanih šećera i bistra juha s malim udjelom masti i soli (7).

Mliječne proizvode preporuča se konzumirati u umjerenim količinama (dva serviranja dnevno), s naglaskom na jogurtima sirevima i drugim fermentiranim mliječnim proizvodima s niskim udjelom masnoća (7).

U mediteranskoj prehrani maslinovo ulje je glavni izvor lipida i poželjno ga je koristiti za kuhanje i začinjavanje hrane. Maslinovo ulje sadrži visok udio nezasićenih masnih kiselina i obilje antioksidansa koji imaju izrazito povoljan učinak na zdravlje (7).

Masline, orašasti plodovi i sjemenke su dobar izvor zdravih proteina, vitamina, minerala i vlakana, te se iz tog razloga preporuča jedno serviranje dnevno (potrebna količina odgovara količini koja stane u jednu šaku).

Upotrebom začina, biljaka, bijelog i crvenog luka povećava se raznolikost okusa i time smanjuje potreba za korištenjem soli.

Prema principima mediteranske prehrane konzumacija ribe i morskih plodova trebala bi biti dva ili više serviranja tjedno, bijelog mesa dva serviranja tjedno, a jaja dva do četiri serviranja tjedno. Crveno meso bilo bi poželjno jesti manje od dva serviranja tjedno (po mogućnosti manji komadi mesa), a mesne prerađevine manje od jednom tjedno. Mahunarke i žitarice su zdravi izvor biljnih proteina i lipida, te mogu služiti kao zamjena mesu. Preporuka je jesti više od dva serviranja ovih namirnica tjedno (7).

Krumpir bi trebalo jesti do tri serviranja tjedno u umjerenim količinama zbog njegovog visokog glikemijskog indeksa. Savjetuje se izbjegavanje konzumacije prženog krumpira te ga umjesto toga pripremati na druge načine.

Hrana bogata šećerom i nezdravim mastima kao što su kolači, slatkiši, zaslađeni voćni sokovi i gazirani sokovi su rezervirani za posebne prilike i zato se savjetuje konzumirati ih samo povremeno (Slika 1).

Moderna piramida mediteranske prehrane stavlja naglasak na socijalizaciju i zajedničko vrijeme koje uključuje zajedničko kuhanje hrane i time prenošenje znanja na mlađe generacije, razgovor i oživljavanje zajednice. Posebna pozornost se pridaje dijeljenju hrane s prijateljima i obitelji i time stvaranje pozitivnog ozračja i jačanja duha zajednice (7). Svakodnevna umjereni tjelesna aktivnost (barem 30 minuta dnevno) dio je moderne piramide mediteranske prehrane kao i odmor, kako noćni, tako i poslije obroka (7).

### **1.1.3. Učinci mediteranske prehrane**

Mediteranska prehrana se povezuje sa smanjenom ukupnom smrtnošću, to je izraženije što je veće pridržavanje principa mediteranske prehrane (8,9). U istraživanju provedenom u Švedskoj na 71 333 sudionika tijekom 15 godina pratilo se pridržavanje osnovnih principa ove vrste prehrane i uspoređivalo s prosječnim trajanjem života (10). Rezultati su pokazali da osobe koje su se pridržavale principa mediteranske prehrane su živjele duže, s razlikom od 2 godine u odnosu na ispitanike koji se nisu pridržavali principa mediteranske prehrane (10). Tome u prilog govori i istraživanje kojim je pokazano da pridržavanje principa ove vrste prehrane se povezuje s većom duljinom telomera i time sporijim starenjem (11).

Osim što se pridržavanje principa mediteranske prehrane povezuje sa smanjenom ukupnom smrtnošću, povezuje se i sa smanjenom incidencijom i smrtnošću od kardiovaskularnih bolesti, smanjenom incidencijom ishemičnih srčanih bolesti (39% niži rizik za mortalitet od koronarne bolesti, 29% niži ukupni kardiovaskularni mortalitet u ljudi srednje i starije životne dobi), smanjenom učestalosti smrtnih ishoda uzrokovanih tumorima i smanjenom pojavnosti Parkinsonove i Alzheimerove bolesti (12,13,14).

Mediteranska prehrana zajedno s tjelesnom aktivnošću povoljno djeluje na metaboličke čimbenike rizika u odraslih (tjelesna težina, indeks tjelesne mase, sistolički i dijastolički krvni

tlak, HOMA-IR indeks inzulinske rezistencije, razinu glukoze u krvi, ukupni kolesterol i HDL kolesterol) (15). Ova vrsta prehrane ima ulogu u primarnoj i sekundarnoj prevenciji kardiovaskularnih bolesti, poboljšava zdravlje kod pretilih i osoba s povećanom tjelesnom težinom. Također sprječava povećanje težine i opsega struka kod osoba koje nisu pretile, te poboljšava metabolički sindrom i smanjuje njegovu učestalost (16). Djeluje kao primarna i sekundarna prevencija dijabetesa tipa 2. Značajna joj je uloga u prevenciji pretilosti i metaboličkog sindroma u zdravih i rizičnih pojedinaca, u smanjenju smrtnosti kod prekomjerne tjelesne težine ili u pretilih osoba, u smanjenju učestalosti dijabetesa tipa 2 i kardiovaskularnih bolesti kod zdravih pojedinaca kao i u smanjenju težine simptoma kod oboljelih. (16).

Mediteranska prehrana u trudnoći se također pokazala izrazito povoljna po majku i plod. Povezuje se s povoljnim učinkom na zdravlje majke i djeteta posebno za gestacijski dijabetes majke i kongenitalne učinke (17). Iz tog razloga trudnicama i onima koje pokušavaju začeti treba savjetovati da slijede načela mediteranske prehrane kako bi potencijalno smanjile, na primjer, vjerojatnost atopije u potomstva i gestacijski dijabetes u majke (17). Pridržavanje principa mediteranske prehrane u trudnoći i djetinjstvu smanjuje incidenciju otežanog disanja u djeteta čime djeluje protektivno na nastanak astme (18).

Obiljem antioksidanasa, vitamina i nezasićenih masti, smanjenjem oksidativnog stresa i kronične upale, te povoljnim učinkom na metabolizam, mediteranska prehrana poboljšava kognitivne funkcije (19). Pridržavanje principa ove vrste prehrane također smanjuje rizik nastanka ishemičnog i hemoragičnog moždanog udara (20). Postoje i naznake za pozitivno djelovanje na raspoloženje. Na primjer, zajedno s tjelesnom aktivnošću, mediteranska prehrana povećava optimizam, a dokazano je i da djeluje povoljno u terapiji depresije (14,21).

Osim navedenog, postoji i niz istraživanja koji pokazuje blagotvorne učinke mediteranske prehrane na niz drugih zdravstvenih ishoda. Na primjer, u terapiji pacijenata s reumatoidnim artritismom pri niskoj aktivnosti bolesti ova vrsta prehrane zajedno s tjelesnom aktivnošću i konvencionalnom terapijom poboljšavala je kvalitetu života oboljelih (22). Njen učinak očitovao se i u pozitivnom učinku na smanjenje incidencije frakture kuka (23).

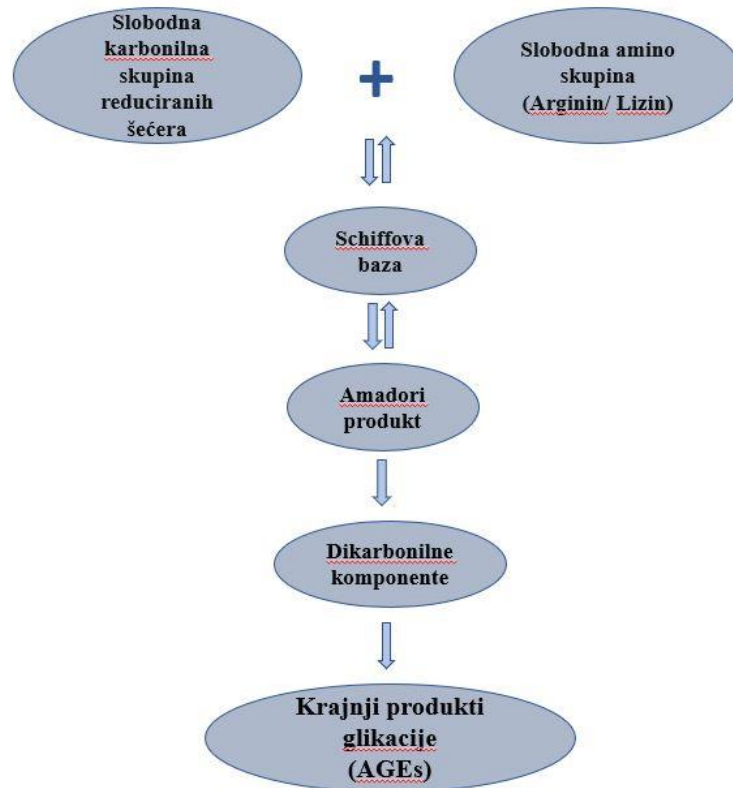
Mediteranska prehrana smanjuje smrtnosti od karcinoma i smanjuje rizik za nastanak tumora debelog crijeva, želuca, jetre, prostate, dojke, glave i vrata što je rezultat većeg unosa voća, povrća i cjelovitih žitarica (24). Osobito je izražen povoljni učinak ove vrste prehrane na smanjenje rizika od nastanka kolorektalnog karcinoma (24). U istraživanju provedenom na

3976 žena tijekom dvadesetogodišnjeg praćenja pronađeno je da pridržavanje principa mediteranske prehrane smanjuje rizik od estrogen receptor negativnog karcinoma dojke u postmenopauzi (25). Ova vrsta prehrane zbog obilja antioksidansa, vlakana, fitokemikalija i nezasićenih masnih kiselina ima i povoljan učinak na smanjenje rizika od karcinoma endometrija (26).

## 1.2. Krajnji produkti glikacije

Louis- Camille Millard je 1912. godine došao do reakcije koja je prekursor za nastanak krajnjih produkata glikacije, a utječe na boju, okus i prihvatljivost hrane. Ova reakcija osobito poznata u području znanosti koja proučava hranu poznata je kao Millardova reakcija (27). Radi se o neenzimskom reakcijskom procesu u kojem karbonilne skupine reduciranih šećera reagiraju sa slobodnim amino skupinama na proteinima (28). Krajnji produkti glikacije (engl. *Advanced glycation endproducts* AGEs) nastaju endogenim i egzogenim putem.

Pri endogenom formiranju AGEs-a nakon Millardove reakcije u kojoj su reagirale karbonilne skupine reduciranih šećera, kao što je glukoza, s reaktivnim amino skupinama proteina dolazi do formiranja nestabilnog aldiminskog spoja, Schiffove baze. Ova reakcija je izrazito brza i reverzibilna. Schiffova baza se može potom izmijeniti i formirati stabilan Amadori produkt (kao što je HbA1C) koji se nakuplja u kratkovječnim i dugovječnim tkivima kroz nekoliko tjedana. Amadori produkt podliježe oksidativnoj degradaciji pri čemu se stvaraju  $\alpha$ -oksoaldehidi, izrazito reaktivne dikarbonilne komponente. Oni potom reagiraju s slobodnim amino skupinama na proteinima, te se pri kompleksnim izmjenama koje uključuju kondenzaciju, dehidrataciju, hidrolizu ili unakrsne reakcije stvaraju visoko heterogeni, često fluorescentni, netopljivi i ireverzibilni AGEs-i. Oni se akumuliraju i štete dugovječnim proteinima kao što je kolagen u ekstracelularnom matriksu (Slika 2) (29).



**Slika 2.** Nastanak krajnjih produkata glikacije (30).

Do danas su u tkivima identificirani različiti krajnji produkti glikacije koji se razlikuju ovisno o njihovim različitim svojstvu fluorescencije i različitim strukturnim vezama.

Razlikujemo florescirajuće krajnje produkte glikacije kao što je pentozidin, te ne florescirajuće krajnje produkte glikacije u koje ubrajamo N-karboksimetil-lizin, N-karboksietil-lizin, glukosepan, fruktoza-lizin, glioksal-lizin dimer i metilglioksal-lizin dimer (29).

Osim endogeno, AGEs se formiraju i egzogenim putem koji je izrazito značajan. Na egzogeno formiranje krajnjih produkata glikacije utječe prehrana i pušenje. Glikirani proteini nastali djelovanjem temperature na hranu puno su raznolikiji od onih koji su nastali fiziološki reakcijama organizma. Starenjem se ovako izmijenjeni proteini nakupljaju u tijelu i takvi imaju ulogu u brojnim kroničnim bolestima povezanim s dobi (30).

Nakupljanje AGEs-a u tijelu povezana je sa njegovom povećanom proizvodnjom, smanjenom degradacijom i bubrežni klirens. U bubregu se filtrirani krajnji produkti glikacije

razgrađuju uz pomoć stanica proksimalnog tubula, a ostatak se izlučuje u urinu. Kada se zbog povećanog oksidativnog stresa dogode hemodinamske i metaboličke promjene dolazi do smanjene razgradnje AGEs-a i smanjenog klirensa. Rezultat toga je dodatno oštećenje bubrežne funkcije i zadržavanje AGEs-a unutar organizma (29).

Mjerenje glikiranih proteina moguće je imunokemijskim i instrumentalni metodama. U imunokemijske metode ubraja se enzimski povezani imunosorbentni test ili ELISA koji ne zahtjeva skupu opremu ali mu je nedostatak nespecifičnost zbog prirode upotrijebljenih antitijela, te računanje AGEs-a u "jedinicama" po prosječnom dijelu. U instrumentalne metode korištene za kvantificiranje AGEs-a u hrani koriste se tekućinska kromatografija u kombinaciji s detekcijom fluorescencije ili masenom spektrometrijom, a u nekim slučajevima plinska spektrofotometrija. Prednost instrumentalnih metoda je što su točne, ponovljive i AGEs su izraženi u miligramima (mg) po kilogramu (kg) proteina, mg / 100 grama (g) hrane ili mg / prosječnu veličinu porcije (27).

Krajni produkti glikacije koji su akumulirani u tkivu mogu se mjeriti invazivno biopsijom kože i neinvazivno mjerenjem autofluorescencije kože (31). Autofluorescencija kože je izravno povezan s fluorescentnim i ne fluorescentnim krajnjim produktima glikacije u bioptatu kože te se može primijeniti kao metoda procjene akumulacije krajnjih produkata glikacije u koži (29).

### **1.2.1. Značaj krajnjih produkata glikacije**

Tijekom života krajnji produkti glikacije nakupljaju se u svim tkivima pa tako i u koži. Normalno se ovaj proces odvija sporo ali u stanjima hiperglikemije i oksidativnog stresa nakupljanje krajnjih produkata glikacije odvija se znatno brže (28). Njihovo nakupljanje povezuje se s razvojem i komplikacijama kroničnih bolesti i sa starenjem (32). Imaju važnu ulogu u nastanku kroničnih bolesti povezanih s dobi, kao što su dijabetes, bubrežno zatajenje, kardiovaskularne bolesti, te u nastanku kardiovaskularnih, neuroloških i nefroloških komplikacija dijabetesa (28). Promjene glikiranih proteina u tkivu sporije se mijenjaju i odražavaju stanje organizma kroz dulji period. Iz tog razloga smatraju se boljim prediktorom rizika za nastanak komplikacija od dijabetesa nego što su mjerenje HbA1C u krvi ili drugi konvencionalni rizični faktori kao što su pušenje i krvni tlak (29).

Prehrana sa smanjenom koncentracijom glikiranih proteina smanjuje inzulinsku rezistenciju, kolesterol i lipoproteine niske gustoće (engl. *Low Density Lipoprotein*, LDL), dok je u pacijenata s dijabetesom tipa 2 uočena manja koncentracija inzulina natašte, faktora tumorske nekroze  $\alpha$ , molekula adhezije vaskularnih stanica-1, 8-izoprostana, razina AGEs-a u cirkulaciji kao i broj njihovih receptora (33). Nakupljanje glikiranih proteina u tkivu je za 30% više kod bolesnika s dijabetesom u odnosu na zdravu populaciju iste dobi. Povećana razina AGEsa u ovih ljudi povezuje se s mikrovaskularnim i makrovaskularnim komplikacijama bolesti, atrofijom mozga i depresijom, koje se često javljaju u dijabetesu, kao i većim mortalitetom od dijabetesa tipa 2 (34,35). Jedno od istraživanja pokazalo je da količina glikiranih proteina u tkivu nedijabetičara ovisi o dobi, indeksu tjelesne mase, HbA1c, klirensu kreatinina, polimorfizmu gena NAT2, trenutnom statusu pušenja, broju pušačkih godina i konzumaciji kave (36). U dijabetičara su isti parametri utjecali na vrijednost glikacije proteina u tkivu, osim konzumacije kave (36). AGEs može također služiti kao prediktor oštećenja glomerularne filtracije prilagođen početnom gubitku albumina urinom i bubrežnoj funkciji (37). Ova vrijednost može služiti i kao neovisni prediktor dijabetičke retinopatije, nefropatije i neuropatije u bolesnika s dijabetesom tipa 2 (38). Pretpostavlja se da nakupljeni glikirani proteini u bolesnika s dijabetesom tipa 2 pridonose gubitku mišićne mase i snage, što vodi sarkopeniji i dijapeniji (39).

U trudnica s gestacijskim dijabetesom razina AGE-sa u tkivu korelira s makrosomijom novorođenčeta (40).

Kod starije populacije veća glikacija proteina u tkivima povezana je s povećanjem stupnja karotidne ateroskleroze koja se mjeri kao ukupna površina plaka i neovisna je o dijabetesu i kardiovaskularnim rizičnim čimbenicima (41). Razina AGE-sa korisna je za otkrivanje hipertrofije lijevog ventrikula, neadekvatne mase lijevog ventrikula i dijasoličke disfunkcije (42). Osim ovog, može služiti i kao neovisni marker za akutni infarkt miokarda, ukazivati na budući vaskularni morbiditet i mortalitet kod bolesnika s infarktom miokarda s elevacijom ST spojnice (engl. *ST elevation myocardial infarction*, STEMI), predviđa amputacije, te smrtnost i koronarne događaje u bolesnika s bolestima perifernih arterija, u osoba s psorijazom predviđa rizik od nastanka preuranjene arteroskleroze i u bolesnika s transplantiranim bubregom rizik od kardiovaskularnih bolesti, a u osoba s kardiovaskularnim bolestima rizik od komplikacije ovih bolesti, kao što je bubrežno zatajenje (34,43,44,35).

Nakon konzumiranja prehrane bogate glikiranim proteinima smanjena je kontraktilnost ventrikularnih kardiomiocita (45). Sistemska upala (povećan CRP), preddijabetes i starenje povezani su s nakupljanjem glikiranih proteina u tkivu, čime je povećavan rizik od kardiovaskularnih bolesti u ovih osoba (46).

U osoba koje boluju od bubrežnih bolesti glikacija proteina u tkivu neovisni je pokazatelj mortaliteta od kardiovaskularnih bolesti u bolesnika na hemodijalizi, jaki je i neovisni prognostički čimbenik mortaliteta i kroničnog gubitka transplantanta u osoba s transplantiranim bubregom, te govori o elastičnosti arterija i dijastoličkoj funkciji u osoba na hemodijalizi i peritonealnoj dijalizi (34). U djece s kroničnom bubrežnom bolesti, razina glikacije proteina u tkivu povezana je s ranim vaskularnim komplikacijama (47).

Kako u cijelom tijelu, tako i u koži se nakupljaju glikirani proteini koji potom unakrsno reagiraju s proteinima kao što su kolagen i elastin te tako dovode do njihovog oštećenja. Posljedica ovih reakcija je nastajanje bora, smanjenje elastičnosti kože i stariji izgled (48). Osim toga, glikirani proteini u tkivu uzrokuju skraćenje, razrjeđenje i neorganiziranost kolagenskih vlakana, što dovodi do smanjenja elasticiteta i do smanjenja debljine kože s povećanom kontrakcijom i sporijim cijeljenjem rana (49).

### **1.2.3. Utjecaj prehrane na razinu krajnjih produkata glikacije**

Različite namirnice dovode do glikacije proteina u različitom omjeru ovisno o njihovom nutritivnom sastavu. One koje su bogate proteinima i mastima pogoduju formiranju AGE-sa u većoj mjeri (50). Češćim konzumiranjem ribe, mahunarki, nemasnih mliječnih proizvoda, povrća, voća i cjelovitih žitarice, te smanjenom potrošnjom zasićenih masti, masnog mesa, punomasnih mliječnih proizvoda i prerađene hrane možemo smanjiti unos egzogenih glikiranih proteina (51). Osim samog nutritivnog sastava namirnica na glikaciju proteina utječe izrazito način njihove pripreme. Hrana pripremana na visokoj i suhoj toplini kao što je pečenje i prženje ima znatno veću razinu AGEs-a u odnosu na hranu koja je kraće tretirana na nižim temperaturama uz dovoljnu vlažnost (Tablica 1).

Primjerice, upotrebom iste količine piletine, ali njenom različitom obradom u istom vremenskom razdoblju, proizvest će se vrlo različitu količinu AGEs-a (50). Općenito govoreći,



hrana životinjskog podrijetla, kuhana na visokoj temperaturi tijekom duljeg vremenskog razdoblja i pod suhim uvjetima, imat će najviši AGEs (50).

U istraživanjima rađenima na pacijentima na dijalizi, vegetarijanska prehrana je bila povezana sa smanjenom glikacijom proteina u tkivu (52,53).

Mariniranje hrane koje je tipično u mediteranskoj, azijskoj i nekim drugim vrstama prehrane ima povoljan učinak na AGEs . Korištenjem limunova soka i octa snižava se pH te tako smanjuje glikacija proteina (51).

**Tablica 1.** Primjeri namirnica s različitim razinama AGEs-om ovisno o načinu pripreme (51)

<b>Visoki AGEs</b>		<b>Niski AGEs</b>	
Namirnice	AGEs	Namirnice	AGEs
Govedina (pržena)	9522	Govedina (kuhana)	2433
Piletina (pečena)	5975	Piletina (kuhana)	2232
Goveđe hrenovke (pečene)	10143	Goveđe hrenovke (kuhane)	6739
Janjetina (pečena)	2188	Janjetina (kuhana)	1096
Pastrva (pečena)	3012	Pastrva (kuhana)	2063
Krumpir (prženi)	694	Krumpir (kuhan)	17

U istraživanju rađenom na 10 946 zdravih Japanaca u dobi od 20 do 70 godina, čimbenici koji su bili povezani sa smanjenom glikacijom proteina u tkivu su bili nepušenje, redovito jedenje doručka i izbjegavanje hrane bogate šećerom (54).

Osim što pušenje uzrokuje povećanu glikaciju proteina i pasivno pušenje ima isti učinak ovisno o vremenu provedenom u okruženju duhanskog dima (55). U istraživanju provedenom na 50 zdravih ispitanika, pušača, koji su tijekom 60 dana uzimali dodatke prehrani bogate polifenolima s dodatkom kofeina i bioperina i selena, te u muškoj formuli s dodatkom sijena, a u ženskoj fermetirane soje, pokazalo se da uzimanje ovakvih suplemenata značajno smanjuje glikaciju proteina u tkivu u žena (56).

Uobičajeni komercijalni zaslađivači, kao što je fruktozom bogat kukuruzni sirup koji sadrži više od 50% fruktoze, podliježu glikaciji 10 puta brže od glukoze što povećava glikaciju proteina u tkivima (57).

Opaženo je da konzumacija kave povećava glikaciju proteina u tkivima. Njen učinak ovisi o količini popijene kave dnevno, dok kava bez kofeina nije povezana s porastom glikacije proteina. Uzrok porasta fluorescencije u koži zbog konzumacije kave mogu biti povezan s prisutnošću fluorofora u njoj. Uz to prženje zrna kave tijekom obrade može pridonijeti nastanku AGEs-a, a kofein također posjeduje fluorescentna svojstva (28).

## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**

## **2.1. Cilj istraživanja**

Ispitati razinu glikiranih proteina u koži mlade i zdrave populacije, studenata nekoliko fakulteta Sveučilišta u Splitu: Medicinskog fakulteta, Odjela zdravstvenih studija i Pomorskog fakulteta. Dodatno, cilj ovog istraživanja je istražiti postoji li povezanost između prehrambenih navika, posebice mediteranske prehrane i razine krajnjih produkata glikacije u koži u studenata.

## **2.2. Hipoteze**

1. Studenti koji se pridržavaju principa mediteranske prehrane imaju nižu razinu krajnjih produkata glikacije u koži, u odnosu na one koji se ne pridržavaju principa mediteranske prehrane
2. Studenti nepušači imaju nižu razinu krajnjih produkata glikacije u koži, u odnosu na one koji puše
3. Studenti starije dobi imaju višu razinu krajnjih produkata glikacije u koži, u odnosu na one mlađe

### **3. MATERIJALI I METODE**

### **3.1. Ustroj istraživanja**

Ovo istraživanje po ustroju je presječno istraživanje.

### **3.2. Ispitanici**

Istraživanje je provedeno u razdoblju od ožujka do svibnja 2019. godine među studentima medicine 5. i 6. godine Medicinskog fakulteta u Splitu, studentima sestrinstva i primaljstva Sveučilišnog odjela zdravstvenih studija te studentima Pomorskog fakulteta u Splitu. Kako bismo imali što veći odaziv studenata, zamolili smo profesore svih studijskih programa da nam ustupe 15-20 minuta vremena prije ili nakon redovite nastave, za svaku godinu i smjer studija pojedinačno. Za provođenje ovog ispitivanja dobili smo suglasnost Etičkog povjerenja Medicinskog fakulteta u Splitu, koji su priznali i ostali studijski programi.

Akadske godine 2018/2019. na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Splitu studiralo je 80 studenata 5. godine studija i 69 studenata 6. godine studija. Pri Sveučilišnom odjelu zdravstvenih studija na Sveučilištu u Splitu u akademskoj godini 2018/2019 upisano je ukupno 154 studenata sestrinstva i primaljstva, od toga 115 na smjeru sestrinstva i 39 na smjeru primaljstva na svim godinama studija. Na Pomorskom fakultetu Sveučilišta u Splitu u toj godini je bilo upisano 942 studenata, od kojih nam je dostupno bilo njih 771. U istraživanju je sudjelovalo ukupno 759 studenata, pri čemu je odziv bio 90% među studentima medicine, 81,1% među studentima sestrinstva i primaljstva te 65,8% među studentima pomorstva.

### **3.3 Postupci**

Ispitivanje se sastojalo od ispunjavanja upitnika o životnim navikama i mjerenja krajnjih produkata glikacije u koži dominantne podlaktice. Anketiranje je bilo anonimno, a pristanak ispitanika za sudjelovanje smo dobili usmenim putem prije samog ispitivanja.

Upitnik koji smo koristili sadržavao je podatke o dobi, spolu, studijskom programu, prosjeku ocjena te navikama studenata (prehrani, pušenju, tjelesnoj aktivnosti, stresu, spavanju).

Na početku upitnika studenti su trebali ocijeniti svoje zdravlje odabirom broja na skali od 0 do 10, gdje je 0 predstavljalo bolesno stanje, dok je 10 predstavljalo potpuno zdravlje. U upitniku smo također ispitali podatke o tjelesnoj visini i težini, te smo na temelju toga izračunavali indeks tjelesne mase (ITM), prema formuli :

$$\text{ITM} = \frac{\text{težina(kg)}}{\text{visina}^2 (\text{m}^2)}$$

U dijelu upitnika o prehrambenim navikama pitali smo ispitanike o broju glavnih obroka i međuobroka tijekom radnih dana i tijekom slobodnih dana/vikenda te doručkuju li i koliko dana u tjednu.

### 3.3.1 Indeks mediteranske prehrane

Prehrambene navike studenata mjerili smo uz pomoć indeksa mediteranske prehrane (engl. *Mediterranean Diet Serving Score*, MDSS), koji se temelji na najnovijim informacijama vezanim za piramidu mediteranske prehrane, precizan je i jednostavan za korištenje (58). Temelji se na mjerenju unosa određenih skupina namirnica po obroku, danu ili tjednu. Ispitanicima se dodjeljuju bodovi 1,2 ili 3 ovisno o tome koliko često konzumiraju određenu skupinu namirnica u odnosu na preporuke prema piramidi mediteranske prehrane (Tablica 2) (60). Upitnik naglašava važnost konzumacije namirnica koje su preporučene u svakom obroku. Tako se optimalan unos voća, povrća, maslinovog ulje i žitarica boduje s 3 boda. Za preporučeni unos namirnica čija se konzumacija preporuča svaki dan dobivaju se 2 boda. U tu skupinu ubrajamo mliječne proizvode i orašaste plodove. Pridržavanjem preporuka o unosu krumpira, mahunarki, jaja, ribe, bijelog i crvenog mesa, čija se konzumacija preporuča na tjednoj osnovi i dobiva se 1 bod. Odrasli koji konzumiraju 1-2 čaše vina ili piva uz obrok dobivaju 1 bod. Kada je unos namirnica veći ili manji od preporučenog ispitanik dobiva 0 bodova za taj odgovor (58).

**Tablica 2.** Način bodovanja i indeks mediteranske prehrane (58)

	<b>PREPORUKA*</b>	<b>BODOVI</b>
Voće	1-2 porcije/ glavno jelo**	3
Povrće	≥ 2 porcije/glavno jelo**	3
Žitarice <sup>a</sup>	1-2 porcije/ glavno jelo**	3
Krumpir	≤ 3 porcije/tjedno	1
Maslinovo ulje <sup>b</sup>	1 porcija/ glavni obrok	3
Orašasti proizvodi	1-2 porcije/ dan	2
Mliječni proizvodi <sup>c</sup>	2 porcije/dnevno	2
Mahunarke	≥ 2 porcije/ tjedno	1
Jaja	2-4 porcije/ tjedno	1
Riba	≥2 porcije/ tjedno	1
Bijelo meso <sup>d</sup>	2 porcije/ tjedno	1
Crveno meso <sup>e</sup>	< 2 porcije/tjedno	1
Slastice <sup>f</sup>	≤ 2 porcije/ tjedno	1
Fermentirana pića <sup>g</sup>	1-2 čaše/dnevno	1
Ukupan zbroj: 24		

\*Prema piramidi mediteranske prehrane

\*\*glavni obroci- doručak, ručak, večera

<sup>a</sup> kruh, pahuljice, riža, tjestenina

<sup>b</sup> Maslinovo ulje korišteno na kruhu, salatama ili za pečenje

<sup>c</sup> mlijeko, jogurt, sir, sladoled

<sup>d</sup> perad

<sup>e</sup> svinjetina, govedina, janjetina

<sup>f</sup> šećer, bomboni, kolači, zaslađeni voćni sokovi

<sup>g</sup> vino i pivo



### 3.3.2. Mjerenje krajnjih produkata glikacije

Prilikom ispunjavanja upitnika o životnim navikama ispitanicima smo mjerili krajnje produkte glikacije. Mjerenje je rađeno jednostavnom i neinvazivnom metodom uz pomoć uređaja AGE Reader, (DiagnOptics, Groningen, Nizozemska). Ispitanici bi naslonili podlakticu dominantne ruke volarnom stranom na uređaj te bi za 12 sekundi dobili rezultat. Ukoliko je na toj ruci postojala neka kožna abnormalnost, mjerenje je rađeno na drugoj ruci. Uređaj pri mjerenju emitira ultraljubičasto svjetlo valne duljine od maksimalnih 370 nm, što dovodi do aktivacije svojstva autofluorescencije koju posjeduju AGEs u koži (u frekvencijskom području od 300-420 nm) (31). Autofluorescencija kože izražava se u arbitrarnim jedinicama (AU) koja se izračunava kao omjer između prosječnog inteziteta emisije po nm u rasponu od 420-600 nm i prosječnog ekscitacijskog inteziteta po nm u rasponu od 300- 420 nm (31). Rezultat se množi sa 100 kako bi se kompenzirao učinak pigmentacije kože na autoflorescenciju apsorpcijom svjetlosti. Postotak autoflorescencije kože izražen je kroz prosječnu vrijednost za bijelce (29).

### 3.4. Statistička analiza

Kategorijske varijable su u opisane korištenjem apsolutnih brojeva i postotaka. Numeričke varijable opisane su korištenjem medijana i interkvartilnog raspona (IKR) zbog odstupanja od normalne razdiobe (Kolmogorov–Smirnov-ljev test).

Za usporedbu kategorijskih varijabli korišten je  $\chi^2$  test, dok je za usporedbu numeričkih varijabli korišten Kruskal-Wallis-ov test ili Mann-Whitney U test, ovisno o broju uspoređivanih skupina. Korelacija među numeričkim varijablama testirana je pomoću Spearman-ovog testa rang korelacije.

Analiza podataka provedena je korištenjem SPSS statističkog programa (IBM SPSS Statistics v22). Kada je P vrijednost bila <0,05 to je smatrano statistički značajnim rezultatom.

## **4. REZULTATI**

U istraživanje je uključeno ukupno 759 studenata Sveučilišta u Splitu (134 studenta medicine, 125 studenata sestrinstva i primaljstva i 500 studenata pomorstva). Osobine ispitanika prema studijima prikazane su u Tablici 3. Zabilježena je statistički značajna razlika u sastavu ispitanika po spolu ( $P < 0,001$ ). Studentice su zastupljene u većem udjelu (71,6%) na studiju medicine u odnosu na studente (28,4%). Na studiju sestrinstva i primaljstva također su studentice više zastupljene (94,4%) u odnosu na studente (5,6%), dok je na studiju pomorstva raspodjela prema spolu obrnuta. Među ispitanicima na ovom studiju bilo je 72,8% studenata i 27,2% studentica (Tablica 3). Medijan dobi na studiju medicine iznosio je 24,0 godine (IKR=1,0), na studiju sestrinstva i primaljstva 21,0 godine (IKR=2,0), isto kao i na pomorskom studiju (Tablica 3). Među studijima nađena je statistički značajna razlika u dobi studenata ( $P < 0,001$ ) kao i u prosjeku ocjena ( $P < 0,001$ ) (Tablica 3). Medijan prosjeka ocjena u studenata medicine bio je 4,0 (IKR=0,6), dok je u studenata sestrinstva i primaljstva kao i u studenata pomorskog fakulteta on iznosio 3,5 (IKR=0,9) (Tablica 3).

Statistički značajna razlika među studentima pronađena s obzirom na indeks tjelesne mase ( $P < 0,001$ ). U studenata medicine medijan tjelesne mase iznosio je  $22,2 \text{ kg/m}^2$  (IKR=3,6), u studenata sestrinstva i primaljstva on je iznosio  $21,9 \text{ kg/m}^2$  (IKR=3,9), dok je u studenata pomorskog fakulteta on iznosio  $23,6 \text{ kg/m}^2$  (IKR=3,4) (Tablica 3). Nije pronađena statistički značajna razlika među studentima u njihovoj samoprocjeni zdravlja ( $P = 0,064$ ), ali jest u broju dana u tjednu kada doručkuju ( $P = 0,046$ ). Medijana dana u tjednu u kojima su doručkovali u studenata medicine bio je 7,0 (IKR=3,0), u studenata sestrinstva i primaljstva 5,0 (IKR=4,0), dok je u studenata pomorstva bio 6,0 (IKR=4,0) (Tablica 3). Što se tiče pušenja pronađena je statistički značajna razlika među studentima ovisno o studiju koji pohađaju ( $P < 0,001$ ). Najviše nepušača bilo je na studiju medicine (69,7%), dok je na istom studiju bilo 17,4% aktivnih pušača, te 12,9% bivših pušača. Na pomorskom studiju zabilježen je najveća prevalencija aktivnih pušača (39,8%), dok se 21,4% studenata izjasnilo da su bivši pušači, a tek je 38,8% studenata odgovorilo da nikad nisu pušili. Na studiju sestrinstva i primaljstva aktivnih pušača je bilo 22,4%, bivših pušača 16,0% i nepušača 61,6% (Tablica 3).

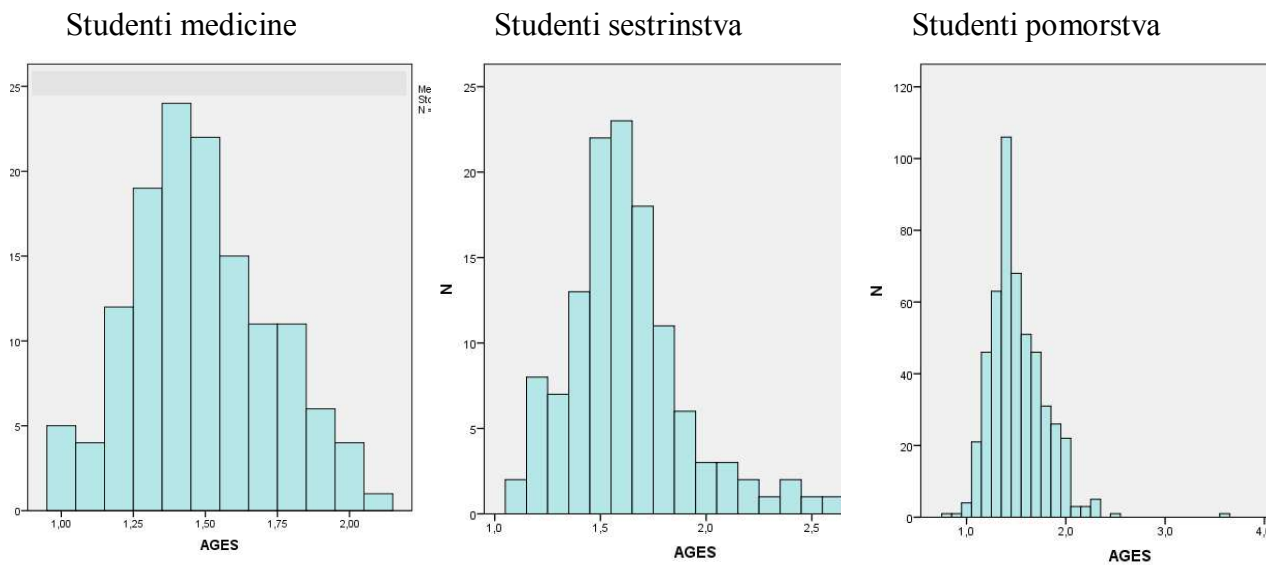
Zabilježena je statistički značajna razlika obzirom na indeks mediteranske prehrane među studijima. Medijan indeksa mediteranske prehrane u studenata medicine iznosio je 8,0 (IKR=6,0), u studenata sestrinstva i primaljstva bio je 8,0 (IKR=5,0), dok je u studenata pomorstva on iznosio

6,0 (IKR=5,0) ( $P<0,001$ ; Tablica 3). Statistički značajna razlika ( $P<0,001$ ) među različitim studijima pronađena je i u broju studenata koji se pridržavaju principa mediteranske prehrane. Na studiju medicine 16,4% studenata se pridržavalo principa mediteranske prehrane, na studiju sestrinstva i primaljstva 8,9% studenata, dok se na pomorskom studiju principa mediteranske prehrane pridržava 5,4% studenata (Tablica 3). Količina krajnjih produkata glikacije u koži pokazala je statistički značajnu razliku među studijima. U studenata medicine medijan krajnjih produkata glikacije iznosio je 1,5 (IKR=0,3), u studenata sestrinstva i primaljstva on je iznosio 1,6 (IKR=0,3), a u studenata pomorskog fakulteta medijan krajnjih produkata glikacije iznosio je 1,5 (IKR=0,4) ( $P<0,001$ ; Tablica 3).

**Tablica 3.** Osobine ispitanika s obzirom na studij koji pohađaju

	<b>Studenti medicine N=134</b>	<b>Studenti sestrinstva i primaljstva N=125</b>	<b>Studenti pomorstva N=500</b>	<b>P</b>
<b>Spol; N (%)</b>				<0,001*
<b>Muški</b>	38 (28,4)	7 (5,6)	364 (72,8)	
<b>Ženski</b>	96 (71,6)	118 (94,4)	136 (27,2)	
<b>Dob (godine); medijan (IKR)</b>	24,0 (1,0)	21,0 (2,0)	21,0 (3,0)	<0,001#
<b>Prosjek ocjena; medijan (IKR)</b>	4,0 (0,6)	3,5 (0,9)	3,5 (0,9)	<0,001#
<b>ITM (kg/m<sup>2</sup>); medijan (IKR)</b>	22,2 (3,6)	21,9 (3,9)	23,6 (3,4)	<0,001#
<b>Samoprocjena zdravlja; medijan (IKR)</b>	8,5 (1,0)	9,0 (1,0)	9,0 (1,0)	0,064#
<b>Navike pušenja; N (%)</b>				<0,001*
Nepušači	92 (69,7)	77 (61,6)	189 (38,8)	
Bivši pušači	17 (12,9)	20 (16,0)	104 (21,4)	
Aktivni pušači	23 (17,4)	28 (22,4)	194 (39,8)	
<b>Doručkovanje (N dana u tjednu); medijan (IKR)</b>	7,0 (3,0)	5,0 (4,0)	6,0 (4,0)	0,046#
<b>MDSS; medijan (IKR)</b>	8,0 (6,0)	8,0 (5,0)	6,0 (5,0)	<0,001#
<b>Pridržavaju se mediteranske prehrane; N (%)</b>	22 (16,4)	11 (8,9)	27 (5,4)	<0,001*
<b>AGEs; medijan (IKR)</b>	1,5 (0,3)	1,6 (0,3)	1,5 (0,4)	<0,001#

IKR- interkvartilni raspon, ITM – indeks tjelesne mase, MDSS – *Mediterranean Diet Serving Score*; AGEs – krajnji produkti glikacije, (*Advanced Glycation Endproducts*); \* $\chi^2$  test; #Kruskal-Wallis-ov test



**Slika 3.** Razdioba AGEs s obzirom na studij koji ispitanici pohađaju

Slika 3. prikazuje razdiobu krajnjih produkata glikacije u studenata obzirom na studij koji pohađaju. Vidljivo je da je u studenata Pomorskog fakulteta zabilježena veća varijabilnost i raspon vrijednosti AGEs-a, u odnosu na ostala dva studija.

Osobine ispitanika obzirom na spol prikazane su u Tablici 4. U istraživanje je bilo uključeno ukupno 409 studenata i 350 studentica.

Uočena je statistički značajna razlika s obzirom na njihovu dob ( $P < 0,001$ ). Medijan dobi studenata iznosio je 21,0 (IKR=3,0), a studentica 22,0 (IKR=3,0) (Tablica 4.). Također je uočena statistički značajna razlika među spolovima obzirom na prosjek ocjena ( $P < 0,001$ ). Medijan prosjeka ocjena u studenata je iznosio 3,4 (IKR=0,9), a u studentica 3,8 (IKR=0,5) (Tablica 4).

U studenata je medijan tjelesne mase iznosio 24,1 kg/m<sup>2</sup> (IKR=2,9), dok je u studentica medijan tjelesne mase bio 21,5 kg/m<sup>2</sup> (IKR=3,4) ( $P < 0,001$ ; Tablica 4.). Statistički značajna razlika pronađena je za samoprocjenu zdravlja među spolovima ( $P < 0,001$ ). Studenti su procijenili svoje zdravlje medijanom od 9,0 (IKR=2,0), dok je u studentica medijan samoprocjene zdravlja bio 8,0 (IKR=1,8) (Tablica 4).

Prema navikama pušenja i broju dana u tjednu kada doručkuju nije uočena statistički značajna razlika obzirom na spol (Tablica 4).

Obzirom na indeks mediteranske prehrane uočena je statistički značajna razlika između studenata i studentica ( $P < 0,001$ ). Medijan indeksa mediteranske prehrane u studenata je iznosio 6,0 (IKR=5,0), dok je u studentica medijan bio 8,0 (IKR=6,0) (Tablica 4). Također je uočena statistički značajna razlika među spolovima u pridržavanju principa mediteranske prehrane ( $P = 0,005$ ) (Tablica 4).

Prema izmjerenim vrijednostima krajnjih produkata glikacije u koži podlaktice postoji statistički značajna razlika među spolovima. Medijan za ovu vrijednost u studenata je iznosio 1,4 (IKR=0,3), dok je u studentica medijan bio 1,5 (IKR=0,3) ( $P < 0,001$ ; Tablica 4).

**Tablica 4.** Osobine ispitanika s obzirom na spol

	<b>Studenti</b> <b>N=409</b>	<b>Studentice</b> <b>N=350</b>	<b>P</b>
<b>Dob (godine); medijan (IKR)</b>	21,0 (3,0)	22,0 (3,0)	<0,001 <sup>§</sup>
<b>Prosjek ocjena; medijan (IKR)</b>	3,4 (0,9)	3,8 (0,5)	<0,001 <sup>§</sup>
<b>ITM (kg/m<sup>2</sup>); medijan (IKR)</b>	24,1 (2,9)	21,5 (3,4)	<0,001 <sup>§</sup>
<b>Samoprocjena zdravlja; medijan (IKR)</b>	9,0 (2,0)	8,0 (1,8)	<0,001 <sup>§</sup>
<b>Navike pušenja; N (%)</b>			0,088*
Nepušači	177 (44,6)	181 (52,2)	
Bivši pušači	84 (21,2)	57 (16,4)	
Aktivni pušači	136 (34,3)	109 (31,4)	
<b>Doručkovanje (N dana u tjednu); medijan (IKR)</b>	6,0 (4,0)	6,0 (3,0)	0,461 <sup>§</sup>
<b>MDSS; medijan (IKR)</b>	6,0 (5,0)	8,0 (6,0)	<0,001 <sup>§</sup>
<b>Pridržavaju se mediteranske prehrane; N (%)</b>	22 (5,4)	38 (10,9)	0,005*
<b>AGEs; medijan (IKR)</b>	1,4 (0,3)	1,5 (0,3)	<0,001 <sup>§</sup>

IKR- interkvartilni raspon, ITM – indeks tjelesne mase, MDSS – *Mediterranean Diet Serving Score*, AGEs – krajnji produkti glikacije, (*Advanced Glycation End products*); \* $\chi^2$  test, <sup>§</sup>Mann-Whitney U test

U Tablici 5. prikazane su osobine ispitanika obzirom na njihove navike pušenja. U uzorku je bilo 245 aktivnih pušača, 141 bivši pušač i 358 nepušača. Statistički značajna razlika među ispitanicima obzirom na njihove navike pušenja pronađena je u broju dana u tjednu kada doručkuju ( $P < 0,001$ ) i za vrijednosti krajnjih produkata glikacije ( $P < 0,001$ ). Medijan za broj dana u tjednu kada doručkuju kod aktivnih pušača bio je 5,0 (IKR=4,0), kod bivših pušača 6,0 (IKR=3,0), a kod nepušača 7,0 (IKR=3,0) (Tablica 5).



Obzirom na prosjek ocjena uočena je statistički značajna razlika između aktivnih pušača, bivših pušača i nepušača ( $P=0,001$ ). Medijan prosjeka ocjena u aktivnih pušača iznosio je 3,5 (IKR=1,0), u bivših pušača 3,5 (IKR=0,8), dok je u nepušača zabilježen medijan 3,7 (IKR=0,8) (Tablica 5). U samoprocjeni zdravlja među ispitanicima obzirom na njihove navike pušenja uočena je statistički značajna razlika ( $P=0,001$ ). Medijan samoprocjene zdravlja u aktivnih pušača bio je 8,0 (IKR=1,0), dok je u bivših pušača i nepušača on iznosio 9,0 (IKR=2,0) (Tablica 5). Statistički značajna razlika među ispitanicima prema ovoj raspodjeli nije pronađena za dob ( $P=0,891$ ), indeks tjelesne mase ( $P=0,071$ ), indeks mediteranske prehrane ( $P=0,200$ ) i za pridržavanje principa mediteranske prehrane ( $P=0,157$ ) (Tablica 5).

**Tablica 5.** Osobine ispitanika s obzirom na navike pušenja

	<b>Aktivni pušači N=245</b>	<b>Bivši pušači N=141</b>	<b>Nepušači N=358</b>	<b>P</b>
<b>Dob (godine); medijan (IKR)</b>	22,0 (3,0)	22,0 (3,0)	21,5 (3,8)	0,891 <sup>#</sup>
<b>Prosjek ocjena; medijan (IKR)</b>	3,5 (1,0)	3,5 (0,8)	3,7 (0,8)	0,001 <sup>#</sup>
<b>ITM (kg/m<sup>2</sup>); medijan (IKR)</b>	23,1 (3,2)	23,4 (3,5)	22,8 (4,1)	0,071 <sup>#</sup>
<b>Samoprocjena zdravlja; medijan (IKR)</b>	8,0 (1,0)	9,0 (2,0)	9,0 (2,0)	0,001 <sup>#</sup>
<b>Doručkovanje (N dana u tjednu); medijan (IKR)</b>	5,0 (4,0)	6,0 (3,0)	7,0 (3,0)	<0,001 <sup>#</sup>
<b>MDSS; medijan (IKR)</b>	7,0 (5,0)	7,0 (6,0)	7,0 (5,0)	0,200 <sup>#</sup>
<b>Pridržavaju se mediteranske prehrane; N (%)</b>	36 (10,1)	9 (6,4)	15 (6,1)	0,157*
<b>AGEs; medijan (IKR)</b>	1,5 (0,4)	1,5 (0,4)	1,4 (0,3)	<0,001 <sup>#</sup>

IKR- interkvartilni raspon, ITM – indeks tjelesne mase, MDSS – *Mediterranean Diet Serving Score*; AGEs – krajnji produkti glikacije, (*Advanced Glycation Endproducts*); \* $\chi^2$  test; <sup>#</sup>Kruskal-Wallis-ov test

U Tablici 6. prikazane su osobine ispitanika obzirom na pridržavanje principa mediteranske prehrane. Statistički značajna razlika je uočena za dob, na način da su studenti koji se pridržavaju mediteranske prehrane bili u prosjeku stariji ( $P=0,007$ ), za prosjek ocjena, pri čemu su studenti koji se pridržavaju mediteranske prehrane imali bolji prosjek ( $P=0,006$ ), za doručkovanje (studenti koji se pridržavaju mediteranske prehrane su doručkovali češće tijekom tjedna,  $P=0,002$ ) te za broj bodova na ljestvici mediteranske prehrane ( $P<0,001$ , Tablica 6). Nije bilo razlike s obzirom na indeks tjelesne mase ( $P=0,804$ ), samoprocjenu zdravlja ( $P=0,719$ ) i za razinu krajnjih produkata glikacije ( $P=0,264$ ) (Tablica 6).

**Tablica 6.** Osobine ispitanika s obzirom na pridržavanje mediteranske prehrane

	<b>Pridržavaju se mediteranske prehrane N=60</b>	<b>Ne pridržavaju se mediteranske prehrane N=697</b>	<b>P</b>
<b>Dob (godine); medijan (IKR)</b>	23,0 (3,0)	21,0 (3,0)	0,007 <sup>§</sup>
<b>Prosjek ocjena; medijan (IKR)</b>	4,0 (0,6)	3,5 (1,0)	0,006 <sup>§</sup>
<b>ITM (kg/m<sup>2</sup>); medijan (IKR)</b>	23,1 (4,0)	23,1 (3,7)	0,804 <sup>§</sup>
<b>Samoprocjena zdravlja; medijan (IKR)</b>	9,0 (2,0)	9,0 (2,0)	0,719 <sup>§</sup>
<b>Doručkovanje (N dana u tjednu); medijan (IKR)</b>	7,0 (2,0)	6,0 (4,0)	0,002 <sup>§</sup>
<b>MDSS; medijan (IKR)</b>	15,0 (2,0)	7,0 (5,0)	<0,001 <sup>§</sup>
<b>AGEs; medijan (IKR)</b>	1,6 (0,5)	1,5 (0,4)	0,264 <sup>§</sup>

IKR- interkvartilni raspon, ITM – indeks tjelesne mase, MDSS – *Mediterranean Diet Serving Score*, AGEs – krajnji produkti glikacije (*Advanced Glycation Endproducts*); <sup>§</sup>Mann-Whitney U test

Povezanost između razine krajnjih produkata glikacije u koži podlaktice, dobi, indeksa tjelesne mase, indeksa mediteranske prehrane, brojem dana u tjednu u kojem ispitanici konzumiraju doručak, samoprocjenom zdravlja i prosjekom ocjena prikazana je u Tablici 7. Pozitivna i

statistički značajna korelacija dobivena je između razine krajnjih produkata glikacije i dobi ( $P < 0,001$ ), dok je negativna korelacija uočena između razine krajnjih produkata glikacije i broja dana u tjednu kojima se konzumira doručak ( $P = 0,007$ ) i samoprocjene zdravlja ( $P = 0,006$ ) (Tablica 7). Nije uočena korelacija razine krajnjih produkata glikacije s ITM-om niti s mediteranskom prehranom.

**Tablica 7.** Povezanost između AGEs, dobi, ITM-a i mediteranske prehrane - korelacija

	AGEs	Dob	ITM	MDSS	Doručkovan je	Samoprocjena zdravlja	Prosječna ocjena
<b>AGEs</b>	1,000	0,282	0,022	0,038	-0,099	-0,101	0,028
		<0,00	0,539	0,294	0,007	0,006	0,507
<b>Dob</b>		1,000	0,054	0,092	-0,017	-0,075	0,270
			0,143	0,012	0,638	0,043	<0,001
<b>ITM</b>			1,000	-0,056	-0,064	0,058	-0,113
				0,124	0,081	0,118	0,008
<b>MDSS</b>				1,000	0,207	0,109	0,180
					<0,001	0,003	<0,001
<b>Doručkovanje</b>					1,000	0,146	0,079
						<0,001	0,064
<b>Samoprocjena zdravlja</b>						1,000	-0,032
							0,452

Brojevi u tablici su Spearman rho koeficijent korelacije (P vrijednost); AGEs – krajnji produkti glikacije, (*Advanced Glycation Endproducts*), ITM – indeks tjelesne mase, MDSS – *Mediterranean Diet Serving Score*

## **5. RASPRAVA**

Ovim istraživanjem nismo uspjeli pronaći povezanost između konzumacije mediteranske prehrane i vrijednosti krajnjih produkata glikacije mjerenih u koži podlaktice studenata. Prosječna vrijednost AGEs-a u studenata koji su se hranili po principima mediteranske prehrane bila je 1,6, dok je u studenata koji se nisu hranili po principima mediteranske prehrane prosječna vrijednost krajnjih produkata glikacije iznosila 1,5. Od ukupno 759 anketiranih studenata, samo ih se 60 (7,9%) hranilo po principima mediteranske prehrane. Na Medicinskom fakultetu, od 134 studenta uključenih u istraživanje, 22 studenta se hranilo po principima mediteranske prehrane (16,4%). Od 125 anketiranih studenata sestrištva i primaljstva 11 (8,9%) ih se hranilo po principima mediteranske prehrane, dok se od 500 anketiranih studenata pomorskog fakulteta ukupno 27 studenata (5,4%) hranilo po principima ove prehrane. Dobiveni rezultati ukazuju da se izrazito mali broj studenata hrani po principima mediteranske prehrane, što je osobito izraženo među studentima nemedicinske struke. Istovremeno su razlike u izmjenjenim vrijednostima krajnjih produkata glikacije izrazito male, čemu može biti uzrok činjenica da se radi većinom o mladoj i zdravoj populaciji. Mali broj ispitanika koji se hrane po principima mediteranske prehrane i općenito male razlike u vrijednosti izmjenjenih krajnjih produkata glikacije mogući su uzrok zbog kojeg nismo mogli pronaći povezanost između ova dva parametra.

Nalik našem istraživanju, provedena je studija na uzorku od 2646 sredovječnih ispitanika u sklopu ILERVAS studije, u kojoj je ispitivana povezanost između razine krajnjih produkata glikacije i mediteranske prehrane (59). Istraživači su uspjeli pokazati povezanost između ova dva parametra u osoba koji su se izrazito pridržavali principa mediteranske prehrane. Kada su umjesto pridržavanja principa mediteranske prehrane gledali povezanost pojedinih namirnica i niske razine AGEs-a u koži, pokazalo se da konzumacija više od dvije porcije povrća dnevno i više od tri porcije voća dnevno, konzumacija manje od jednog zaslađenog soka te više od dva serviranja orašastih plodova tjedno neovisno smanjuju razinu krajnjih produkata glikacije (59).

Slično istraživanje proveli su Joachim Nymann Hjerrild, Alexander Wobbe i suradnici na 216 ispitanika. Od ukupnog broja, 182 ispitanika su činili muški atletičari, a 34 ispitanika su bili kontrole sa sedentarnim načinom života (60). Rezultati ovog istraživanja ukazuju da razina krajnjih produkata glikacije raste s dobi, povećanom konzumacijom kave, vina, alkohola, a smanjuje se s većom konzumacijom vode. Prehrambene navike u tom su radu podijeljene na zapadnjački model prehrane i mediteranski princip prehrane i kada su ova dva principa prehrane uspoređivana s dobi, pokazalo se da konzumacija zapadnog modela prehrane u mladosti rezultira porastom krajnjih

produkata glikacije za 0,3 jedinice u odnosu na ispitanike koji su se hranili po principima mediteranske prehrane (60).

Promatrajući odnos između vrijednosti krajnjih produkata glikacije, u ovom smo istraživanju pronašli smo statistički značajnu razliku između studenata koji su aktivni pušači i bivši pušači u odnosu na nepušače. Od ispitivane skupine bilo je 245 aktivnih pušača i 141 bivši pušač. Prosječna vrijednost razine AGEs-a u ovim skupinama iznosio je 1,5 . U 353 studenata nepušača koji su sudjelovali u ovom istraživanju prosječna vrijednost izmjerene razine AGEs-a iznosila je 1,4 . U sličnim istraživanjima uočena je također povezanost između ova dva parametra. Jedan od mogućih uzroka zbog kojeg dolazi do porasta krajnjih produkata glikacije u pušača jest porast sistemskog oksidativnog stresa nakon pušenja duhana. U istraživanju provedenom na 8905 ispitanika koji su sudjelovali u LifeLines kohortnoj studiji pronađena je statistički značajna povezanost između vrijednosti krajnjih produkata glikacije i intenziteta pušenja duhana (61). Također je pronađena povećana razina AGEs-a u osoba koje su bile izložene duhanskom dimu, a porast vrijednosti postupno ovisno o broju sati u kojima su ispitanici bili izloženi duhanskom dimu (61). Studija provedena na 428 zdravih bijelaca također je pokazala da pušenje povećava razinu krajnjih produkata glikacije u tkivu za apsolutni porast od 0,16 arbitrarnih jedinica (62). Pretpostavku da su štetni učinci duhana izraženiji sa starijom dobi nisu uspjeli dokazati (62). Ta ista studija uočila je i da razina krajnjih produkata glikacije raste linearno s dobi, otprilike za 0,023 arbitrarne jedinice po godini života do sedamdesete godine (62). Naše istraživanje također je pokazalo povezanost između razine krajnjih produkata glikacije i dobi.

U nedostatke ovog istraživanja možemo ubrojiti presječan ustroj istraživanja u kojem ne možemo govoriti o uzročno-posljedičnoj povezanosti između promatranih parametara. Nadalje, istraživanje je provedeno putem upitnika u kojem su se ispitanici trebali prisjetiti svojih prehrambenih i drugih životnih navika, što je moglo rezultirati pojavom odstupanja od prisjećanja (engl. *recall bias*). Iako je ispitivani uzorak dosta velik, mali postotak ispitanika koji se hrane po principima mediteranske prehrane i mala odstupanja u razinama krajnjih produkata glikacije, obzirom da se radi o mladim i zdravim ispitanicima, jedan su od nedostataka ovog istraživanja.

Prednost ovog istraživanja je relativno velik uzorak ispitanika i visoki postotak odziva ispitanika, koji može odražavati prosječne prehrambene navike studenata u Splitu i u Hrvatskoj te ukazati u kojoj mjeri se pridržavaju principa mediteranske prehrane, koja se smatra tradicionalnom vrstom prehrane na ispitivanom području.

U ovom radu nismo uspjeli dokazati povezanost između pridržavanja principa mediteranske prehrane i razine krajnjih produkata glikacije u koži studenata. Unatoč relativno velikom uzorku od 759 ispitanika, samo 60 studenata se pridržavalo principa mediteranske prehrane (7,9%). Zbog ovako niske učestalosti mediteranske prehrane, naši rezultati bi mogli biti lažno negativni jer nisu mogli u dovoljnoj mjeri pokazati učinak mediteranske prehrane na razine krajnjih produkata glikacije u tkivu. Stoga je potrebno napraviti daljnja istraživanja s većim uzorkom, kako bi se sa sigurnošću moglo reći postoji li povezanost između ova dva parametra.

## **6. ZAKLJUČCI**



Kratki prikaz dobivenih rezultata u ovom istraživanju:

1. Nije pronađena povezanost između pridržavanja principa mediteranske prehrane i razine krajnjih produkata glikacije
2. Razina krajnjih produkata glikacije statistički je značajno niža u studenata koji su nikad nisu pušili, u odnosu na pušače i bivše pušače
3. Uočena je statistički značajna povezanost između dobi i razine krajnjih produkata glikacije, na način da s porastom dobi raste i razina krajnjih produkata glikacije
4. Postoji statistički značajna povezanost između učestalosti navike doručkovanja i razine krajnjih produkata glikacije, na način da su studenti koji doručkuju više dana u tjednu imali nižu razinu krajnjih produkata glikacije
5. Postoji statistički značajna povezanost između samoprocjene zdravlja i razine krajnjih produkata glikacije, na način da su studenti koji su svoje zdravlje procjenili boljim imali nižu razinu krajnjih produkata glikacije

## **7. POPIS CITIRANE LITERATURE**

1. WHO. Preventing Chronic Diseases: a Vital Investment [Internet]. WHO global report. World Health Organization; 2005 [citirano 11. lipanj 2019.]. str. 1–202. Dostupno na: [https://www.who.int/chp/chronic\\_disease\\_report/part1/en/](https://www.who.int/chp/chronic_disease_report/part1/en/)
2. World Health Organisation. WHO | Overview - Preventing chronic diseases: a vital investment [Internet]. Who. World Health Organization; 2015 [citirano 11. lipanj 2019.]. Dostupno na: [https://www.who.int/chp/chronic\\_disease\\_report/part1/en/](https://www.who.int/chp/chronic_disease_report/part1/en/)
3. Steyn K, Damasceno A. Lifestyle and Related Risk Factors for Chronic Diseases. U: Jamison D, Feachem R, Makgoba M, et al. E, ur. Disease and Mortality in Sub-Saharan Africa. 2nd izd. Washington (DC): The International Bank for Reconstruction and Development / The World Bank; 2006.
4. Mediterranean dietary patterns in the 1960s - Seven Countries Study | The first study to relate diet with cardiovascular disease. [Internet]. [citirano 13. lipanj 2019.]. Dostupno na: <http://www.sevencountriesstudy.com/mediterranean-dietary-patterns/>
5. Vitiello V, Germani A, Capuzzo Dolcetta E, Donini LM, Del Balzo V. The New Modern Mediterranean Diet Italian Pyramid. *Ann Ig.* 2016;28:179–86.
6. UNESCO. UNESCO Culture Sector - Intangible Heritage [Internet]. Intangible cultural heritage. 2014 [citirano 13. lipanj 2019.]. str. 1. Dostupno na: <http://www.unesco.org/culture/ich/index.php?lg=en&pg=00311&topic=mp&cp=IR>
7. Bach-Faig A, Berry EM, Lairon D, Reguant J, Trichopoulou A, Dernini S, i sur. Mediterranean diet pyramid today. *Science and cultural updates. Public Health Nutr.* 2011;14:2274–84.
8. Serum cholesterol and coronary heart disease - Seven Countries Study | The first study to relate diet with cardiovascular disease. [Internet]. [citirano 16. lipanj 2019.]. Dostupno na: <https://www.sevencountriesstudy.com/serum-cholesterol-and-coronary-heart-disease/>
9. Soltani S, Jayedi A, Shab-Bidar S, Becerra-Tomás N, Salas-Salvadó J. Adherence to the Mediterranean Diet in Relation to All-Cause Mortality: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Adv Nutr.* 2019. [citirano 16. lipanj 2019.]; Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31111871>

10. Bellavia A, Tektonidis TG, Orsini N, Wolk A, Larsson SC. Quantifying the benefits of Mediterranean diet in terms of survival. *Eur J Epidemiol.* 2016;31:527–30.
11. Crous-Bou M, Fung TT, Prescott J, Julin B, Du M, Sun Q, i sur. Mediterranean diet and telomere length in Nurses' Health study: Population based cohort study. *BMJ.* 2014;349:g6674.
12. Sofi F, Cesari F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Adherence to Mediterranean diet and health status: Meta-analysis. *BMJ.* 2008;337:673–5.
13. Tong TYN, Wareham NJ, Khaw KT, Imamura F, Forouhi NG. Prospective association of the Mediterranean diet with cardiovascular disease incidence and mortality and its population impact in a non-Mediterranean population: The EPIC-Norfolk study. *BMC Med.* 2016;14:135.
14. Online Scientist. Mediterranean Diet Score - Seven Countries Study | The first study to relate diet with cardiovascular disease. [Internet]. [citirano 17. lipanj 2019.]. Dostupno na: <https://www.sevencountriesstudy.com/glossary2/mediterranean-diet-score/>
15. Malakou E, Linardakis M, Armstrong MEG, Zannidi D, Foster C, Johnson L, i sur. The Combined Effect of Promoting the Mediterranean Diet and Physical Activity on Metabolic Risk Factors in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *Nutrients.* 2018;10:1577.
16. Franquesa M, Pujol-Busquets G, García-Fernández E, Rico L, Shamirian-Pulido L, Aguilar-Martínez A, i sur. Mediterranean Diet and Cardiometabolic Risk: A Systematic Review through Evidence-Based Answers to Key Clinical Questions. *Nutrients.* 2019;11:655.
17. Amati F, Hassounah S, Swaka A. The Impact of Mediterranean Dietary Patterns During Pregnancy on Maternal and Offspring Health. *Nutrients.* 2019;11:1098.
18. Zhang Y, Lin J, Fu W, Liu S, Gong C, Dai J. Mediterranean diet during pregnancy and childhood for asthma in children: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Pediatr Pulmonol.* 2019;54:949-61.

19. Loughrey DG, Lavecchia S, Brennan S, Lawlor BA, Kelly ME. The Impact of the Mediterranean Diet on the Cognitive Functioning of Healthy Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Adv Nutr.* 2017;8:571–86.
20. Chen GC, Neelakantan N, Martín-Calvo N, Koh WP, Yuan JM, Bonaccio M, i sur. Adherence to the Mediterranean diet and risk of stroke and stroke subtypes. *Eur J Epidemiol.* 2019;34:337–49.
21. Jacka FN, O’Neil A, Opie R, Itsiopoulos C, Cotton S, Mohebbi M, i sur. Correction to: A randomised controlled trial of dietary improvement for adults with major depression (the „SMILES“ trial). *BMC Med.* 2018;16:23.
22. García-Morales JM, Lozada-Mellado M, Hinojosa-Azaola A, Llorente L, Ogata-Medel M, Pineda-Juárez JA, i sur. Effect of a Dynamic Exercise Program in Combination With Mediterranean Diet on Quality of Life in Women With Rheumatoid Arthritis. *JCR J Clin Rheumatol.* 2019;1.
23. Kunutsor SK, Laukkanen JA, Whitehouse MR, Blom AW. Adherence to a Mediterranean-style diet and incident fractures: pooled analysis of observational evidence. *Eur J Nutr.* 2018;57:1687–700.
24. Schwingshackl L, Hoffmann G. Adherence to Mediterranean diet and risk of cancer: An updated systematic review and meta-analysis of observational studies. *Cancer Med.* 2015;4:1933–47.
25. van den Brandt PA, Schulpen M. Mediterranean diet adherence and risk of postmenopausal breast cancer: results of a cohort study and meta-analysis. *Int J Cancer.* 2017;140:2220–31.
26. Filomeno M, Bosetti C, Bidoli E, Levi F, Serraino D, Montella M, i sur. Mediterranean diet and risk of endometrial cancer: A pooled analysis of three italian case-control studies. *Br J Cancer.* 2015;112:1816–21.
27. Davis KE, Prasad C, Vijayagopal P, Juma S, Imrhan V. Advanced Glycation End Products, Inflammation, and Chronic Metabolic Diseases: Links in a Chain? *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2016;56:989–98.
28. Botros N, Sluik D, van Waateringe RP, de Vries JHM, Geelen A, Feskens EJM. Advanced

- glycation end-products (AGEs) and associations with cardio-metabolic, lifestyle, and dietary factors in a general population: the NQplus study. *Diabetes Metab Res Rev.* 2017;33:e2892.
29. Da Moura Semedo C, Webb M, Waller H, Khunti K, Davies M. Skin autofluorescence, a non-invasive marker of advanced glycation end products: Clinical relevance and limitations. *Postgraduate Medical Journal.* 2017;93:289–94.
  30. Snelson M, Coughlan MT. Dietary advanced glycation end products: Digestion, metabolism and modulation of gut microbial ecology. Sv. 11, *Nutrients.* Multidisciplinary Digital Publishing Institute; 2019;11:215.
  31. Gerrits EG, Lutgers HL, Kleefstra N, Groenier KH, Smit AJ, Gans ROB, i ostali. Skin advanced glycation end product accumulation is poorly reflected by glycemic control in type 2 diabetic patients (ZODIAC-9). *J Diabetes Sci Technol.* 2008;2:572–7.
  32. Byun K, Yoo YC, Son M, Lee J, Jeong GB, Park YM, i ostali. Advanced glycation end-products produced systemically and by macrophages: A common contributor to inflammation and degenerative diseases. *Pharmacology and Therapeutics.* 2017;177:44–55.
  33. Baye E, Kiriakova V, Uribarri J, Moran LJ, De Courten B. Consumption of diets with low advanced glycation end products improves cardiometabolic parameters: Meta-analysis of randomised controlled trials. *Sci Rep.* 2017;7:2266.
  34. Røpke MA. Clinical Validation [Internet]. *Biomarker Validation: Technological, Clinical and Commercial Aspects.* 2015 [citirano 19. lipanj 2019.]. str. 207–30. Dostupno na: <https://www.diagnoptics.com/age-reader/clinical-validation/>
  35. Fokkens BT, Smit AJ. Skin fluorescence as a clinical tool for non-invasive assessment of advanced glycation and long-term complications of diabetes. *Glycoconj J.* 2016;33:527–35.
  36. van Waateringe RP, Slagter SN, van der Klauw MM, van Vliet-Ostaptchouk J V., Graaff R, Paterson AD, i sur. Lifestyle and clinical determinants of skin autofluorescence in a population-based cohort study. *Eur J Clin Invest.* 2016;46:481–90.
  37. Vélayoudom-Céphise FL, Rajaobelina K, Helmer C, Nov S, Pupier E, Blanco L, i sur. Skin autofluorescence predicts cardio-renal outcome in type 1 diabetes: A longitudinal study. *Cardiovasc Diabetol.* 2016;15:127.

38. Osawa S, Katakami N, Sato I, Ninomiya H, Omori K, Yamamoto Y, i sur. Skin autofluorescence is associated with vascular complications in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications*. 2018;32:839–44.
39. Mori H, Kuroda A, Ishizu M, Ohishi M, Takashi Y, Otsuka Y, i sur. Association of accumulated advanced glycation end-products with a high prevalence of sarcopenia and dynapenia in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Investig*. 2019.
40. Foussard N, Cougnard-Grégoire A, Rajaobelina K, Delcourt C, Helmer C, Lamireau T, i sur. Skin Autofluorescence of Pregnant Women With Diabetes Predicts the Macrosomia of their Children. *Diabetes*. 2019;db180906.
41. Juić A, Östling G, Persson M, Engström G, Nilsson PM, Melander O, i sur. Skin autofluorescence as a measure of advanced glycation end product levels is associated with carotid atherosclerotic plaque burden in an elderly population. *Diabetes Vasc Dis Res*. 2019;147916411984531.
42. Wang CC, Wang YC, Wang GJ, Shen MY, Chang YL, Liou SY, i sur. Skin autofluorescence is associated with inappropriate left ventricular mass and diastolic dysfunction in subjects at risk for cardiovascular disease. *Cardiovasc Diabetol*. 2017;16(1):15.
43. Ergun T, Yazici V, Yavuz D, Seckin-Gencosmanoglu D, Ozen G, Salman A, i sur. Advanced glycation end products, a potential link between psoriasis and cardiovascular disease: A case–control study. *Indian J Dermatol*. 2019;64:201.
44. Calviño J, Cigarran S, Gonzalez-Tabares L, Menendez N, Latorre J, Cillero S, i sur. Advanced glycation end products (AGEs) estimated by skin autofluorescence are related with cardiovascular risk in renal transplant. Aguilera AI, urednik. *PLoS One*. 2018;13:e0201118.
45. Deluyker D, Evens L, Beliën H, Bito V. Acute exposure to glycated proteins reduces cardiomyocyte contractile capacity. *Exp Physiol*. 2019;104:997-1003.
46. Kopeć-Pyciarz K, Makulska I, Zwolińska D, Łaczmanski Ł, Baran W. Skin Autofluorescence, as a Measure of AGE Accumulation in Individuals Suffering from Chronic Plaque Psoriasis. *Mediators Inflamm*. 2018;2018:1–6.

47. Makulska I, Szczepańska M, Drożdż D, Polak-Jonkisz D, Zwolińska D. Skin autofluorescence as a novel marker of vascular damage in children and adolescents with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol*. 2015;30:811–9.
48. AGE Reader in anti-aging [Internet]. [citirano 19. lipanj 2019.]. Dostupno na: <https://www.diagnoptics.com/age-reader/age-reader-anti-aging/>
49. Van Putte L, De Schrijver S, Moortgat P. The effects of advanced glycation end products (AGEs) on dermal wound healing and scar formation: a systematic review. *Scars, Burn Heal*. 2016;2:205951311667682.
50. Uribarri J, del Castillo MD, de la Maza MP, Filip R, Gugliucci A, Luevano-Contreras C, i ostali. Dietary Advanced Glycation End Products and Their Role in Health and Disease. *Adv Nutr*. 2015;6:461–73.
51. Uribarri J, Woodruff S, Goodman S, Cai W, Chen X, Pyzik R, i ostali. Advanced glycation end products in foods and a practical guide to their reduction in the diet. *J Am Diet Assoc*. 2010;110:911-16.e12.
52. Nongnuch A, Davenport A. The Effect of On-Line Hemodiafiltration, Vegetarian Diet, and Urine Volume on Advanced Glycosylation End Products Measured by Changes in Skin Auto-Fluorescence. *Artif Organs*. 2018;42:1078–85.
53. Nongnuch A, Davenport A. The effect of vegetarian diet on skin autofluorescence measurements in haemodialysis patients. *Br J Nutr*. 2015;113:1040–3.
54. Isami F, West BJ, Nakajima S, Yamagishi SI. Association of advanced glycation end products, evaluated by skin autofluorescence, with lifestyle habits in a general Japanese population. *J Int Med Res*. 2018;46:1043–51.
55. Van Waateringe RP, Mook-Kanamori MJ, Slagter SN, Van Der Klauw MM, Van Vliet-Ostapchouk J V., Graaff R, i sur. The association between various smoking behaviors, cotinine biomarkers and skin autofluorescence, a marker for advanced glycation end product accumulation. *PLoS One*. 2017;12:e0179330.
56. Vasto S, Accardi G, Aiello A, Di Gaudio F, Barera A, Indelicato S, i sur. Dietary Supplements as Surrogate of Mediterranean Diet in Healthy Smoking Subjects.



Rejuvenation Res. 2018;21:37–43.

57. Cooke J. Dietary Reduction of Advanced Glycation End Products: An Opportunity for Improved Nutrition Care. *J Ren Nutr.* 2017;27:e23–6.
58. Monteagudo C, Mariscal-Arcas M, Rivas A, Lorenzo-Tovar ML, Tur JA, Olea-Serrano F. Proposal of a mediterranean diet serving score. *PLoS One.* 2015;10:e0128594.
59. Sánchez E, Betriu À, Salas-Salvadó J, Pamplona R, Barbé F, Purroy F, i sur. Mediterranean diet, physical activity and subcutaneous advanced glycation end-products' accumulation: a cross-sectional analysis in the ILERVAS project. *Eur J Nutr.* 2019.
60. Hjerrild JN, Wobbe A, Stausholm MB, Larsen AE, Josefsen CO, Malmgaard-Clausen NM, i ostali. Effects of Long-Term Physical Activity and Diet on Skin Glycation and Achilles Tendon Structure. *Nutrients.* 2019;11:1409.
61. Van Waateringe RP, Mook-Kanamori MJ, Slagter SN, Van Der Klauw MM, Van Vliet-Ostaptchouk J V., Graaff R, i sur. The association between various smoking behaviors, cotinine biomarkers and skin autofluorescence, a marker for advanced glycation end product accumulation. *Nagaraj R, urednik. PLoS One.* 2017;12:e0179330.
62. Koetsier M, Lutgers HL, de Jonge C, Links TP, Smit AJ, Graaff R. Reference values of skin autofluorescence. *Diabetes Technol Ther.* 2010;12:399–403.

## **8. SAŽETAK**

**Cilj istraživanja:** Cilj ovog istraživanja bio je ispitati postoji li povezanost između mediteranske prehrane i razine krajnjih produkata glikacije u studenata Sveučilišta u Splitu.

**Materijali i metode:** U ovom presječnom istraživanjem uključeno je 759 studenata koji pohađaju tri fakulteta Sveučilišta u Splitu. Istraživanje je provedeno na Medicinskom fakultetu na 5. i 6. godini studija (N=134), studiju sestrinstva i primaljstva pri Sveučilišnom odjelu zdravstvenih studija (N=125), te na Pomorskom fakultetu (N=500). Studenti su ispunjavali upitnik o životnim navikama. Prilikom ispunjavanja upitnika izmjerena im je krajnjih produkata glikacije (engl. *Advanced Glycation End-products*, AGEs) u koži podlaktice pomoću neinvazivnog uređaja AGE Reader (DiagnOptics, Groningen, Nizozemska). U kojoj mjeri se studenti pridržavaju principa mediteranske prehrane procijenili smo korištenjem indeksa mediteranske prehrane (engl. *Mediterranean Diet Serving Score*, MDSS). U analizi podataka korišten je hi-kvadrat test, Mann-whitney U test, Kruskal-Wallis-ov test i Spearman-ov test rang korelacije.

**Rezultati:** U ovom istraživanju nismo pokazali povezanost između izmjerene vrijednosti krajnjih produkata glikacije i mediteranske prehrane. Od 759 ispitanika, samo se 60 studenata pridržavalo principa mediteranske prehrane (7,9%). Pronašli smo statistički značajno nižu vrijednost AGEs-a u nepušača u odnosu na studente koji su bivši ili aktivni pušači ( $P < 0,001$ ). Također je uočena statistički značajna pozitivna korelacija između razine krajnjih produkata glikacije i dobi ispitanika ( $P < 0,001$ ) te negativna korelacija između razine krajnjih produkata glikacije i učestalosti doručkovanja ( $P = 0,007$ ) i samoprocjene zdravlja studenata ( $P = 0,006$ ).

**Zaključak:** Studenti Sveučilišta u Splitu imali su jako nisku zastupljenost mediteranske prehrane. Stoga je potrebno provesti daljnja istraživanja na većem uzorku, kako bi se moglo utvrditi postoji li povezanost između razine krajnjih produkata glikacije u koži i mediteranske prehrane.

## **9. SUMMERY**

**Graduation title thesis:** Association between the Mediterranean diet and advanced glycation end products in students

Non communicable diseases, which are the major cause of morbidity and mortality in the 21<sup>st</sup> century, are mainly caused by unhealthy lifestyles. Mediterranean diet has been associated with lower all-cause mortality, and has a lot of health benefits, specifically in the prevention of cardiovascular and metabolic diseases.

**Objective:** The aim of this study was to investigate the association between advanced glycation end products measured in skin and adherence to the principals of the Mediterranean diet in students of the University of Split. Advanced glycation end products (AGEs) accumulate over a person's lifetime, but this process occurs more rapidly in people with unhealthy lifestyle habits and especially in patients with conditions such as diabetes, renal failure and cardiovascular disease.

**Materials and Methods:** A cross-sectional study involved 759 students of the University of Split, including 134 medical students, 125 nursing and midwifery students and 500 maritime students. Students were asked to fill out a questionnaire on their habits, followed by non-invasive measurement of AGEs using the device AGE Reader, (Diagnoptics, Groningen, Netherlands). In order to examine the dietary habits of students, we used a score which estimates Mediterranean diet compliance (Mediterranean Diet Serving Score, MDSS).

**Results:** In this study, we didn't find a statistically significant association between the Mediterranean diet and level of advanced glycation end products in the skin. Of 759 students who participated in this study only 7.9% of students were following principals of the Mediterranean diet. Level of AGEs was statistically significantly lower in students who never smoked compared to students who are active smokers or who used to smoke before ( $P < 0.001$ ). There was statistically significant positive correlation between age and AGEs ( $P < 0.001$ ), and a negative correlation between the level of AGEs and number of days in which students usually have breakfast ( $P = 0.007$ ), as well as for the self-assessed health rating ( $P = 0.006$ ).

**Conclusion:** Only a small percentage of students followed the principals of the Mediterranean diet. This requires a larger study in order to determine whether the Mediterranean diet has any effect on the level of advanced glycation products in the skin.

## **10. ŽIVOTOPIS**

## **OSOBNI PODACI:**

**Ime i prezime:** Nikolina Polić

**Datum i mjesto rođenja:** 21.3.1994, Hrvatska

**Adresa stanovanja:** Varaždinska 51, 21 000 Split, Hrvatska

**Državljanstvo:** hrvatsko

**E-adresa:** [nikolina.polic@gmail.com](mailto:nikolina.polic@gmail.com)

## **OBRAZOVANJE:**

2000. – 2008. - Osnovna škola „Kman -Kocunar“, Split

2008. – 2012. - 1. Jezična gimnazija Split

2012. - 2019. - Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, studijski program Medicina

## **ZNANJA I VJEŠTINE:**

- Aktivno korištenje engleskog jezika
- Položen C2 ispit iz engleskog jezika
- Pasivno korištenje talijanskog jezika
- Vozačka dozvola B kategorije
- Upotreba Microsoft Office™ alata (MS Word, MS Power Point, MS Excel)

## **DRUGE AKTIVNOSTI:**

2018. i 2019. - Sudjelovanje na skupu predavanja i radionica „Praktična znanja za studente“, Split, Republika Hrvatska

2018. - Sudjelovanje u projektu popularizacije znanosti pod pokroviteljstvom Ministarstva znanosti i obrazovanja „Zdrava prehrana ili zdrava dijeta: znanost ili znanstvena fantastika?“

2019. - Sudjelovanje u projektu popularizacije znanosti pod pokroviteljstvom Ministarstva znanosti i obrazovanja „Znanost na tanjuru: hrana Mediterana“