SVEUČILIŠTE U SPLITU

MEDICINSKI FAKULTET

Marijana Vučković, dr. med.

Povezanost mediteranske prehrane, sastava tijela, nutritivnog statusa i razine depresije s razinom krajnjih produkata glikacije u koži bolesnika s transplantiranim bubregom

Doktorski rad

Split, 2026.

SVEUČILIŠTE U SPLITU

MEDICINSKI FAKULTET

Marijana Vučković, dr. med.

Povezanost mediteranske prehrane, sastava tijela, nutritivnog statusa i razine depresije s razinom krajnjih produkata glikacije u koži bolesnika s transplantiranim bubregom

Doktorski rad

Institucija u kojoj je rad izrađen: Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu

Mentor: izv.prof.dr.sc. Josipa Radić, dr.med.

Zahvala

Sadržaj

1. PREGLED OBJEDINJENIH RADOVA 1
2. 2.1. UVOD 1
2.1.1. Kronična bubrežna bolest 1
2.1.3. Dugoročni ishodi nakon transplantacije bubrega i kardiometabolički rizik 3
2.1.4. Nutritivni status i promjene sastava tijela u bolesnika s transplantiranim bubregom 5
2.1.6. Mediteranska prehrana i njezin utjecaj na metaboličko i kardiovaskularno zdravlje 7
2.1.7. Mediteranska prehrana u bolesnika s transplantiranim bubregom 7
2.1.8. Psihološki aspekti transplantacije bubrega 8
2.1.9. Povezanost prehrane, nutritivnog statusa i depresije u kroničnim bolestima 9
2.1.10. Krajnji produkti glikacije kao netradicionalni čimbenik rizika u bolesnika s transplantiranim bubregom 10
3. CILJ OBJEDINJENIH RADOVA 13
4. SAŽETI PREGLED METODOLOGIJE OBJEDINJENIH ISTRAŽIVANJA 15
4.1. Ustroj istraživanja 15
4.2. Ciljna populacija i opći kriteriji uključenja 15
4.3. Opis pojedinih objedinjenih istraživanja 15
4.3.1. Istraživanje o pridržavanju mediteranske prehrane 15
4.3.2. Istraživanje o razini depresije 16
4.3.3. Istraživanje o krajnjim produktima glikacije 16
4.4. Kriteriji isključenja 16
4.4.1. Opći kriteriji isključenja 16
4.4.2. Specifični kriteriji isključenja 17
4.5. Prikupljanje podataka i mjerenja 20
4.6. Etička načela 24
5. SAŽETI PREGLED REZULTATA OBJEDINJENIH RADOVA 25
5.1. Pridržavanje mediteranske prehrane i povezanost s nutritivnim statusom i sastavom tijela u bolesnika s transplantiranim bubregom 25
5.2. Depresivni simptomi i njihova povezanost sa sastavom tijela i prehrambenim obrascem u bolesnika s transplantiranim bubregom 30
5.3. Krajnji produkti glikacije kao pokazatelj kardiovaskularnog rizika i njihova povezanost sa sastavom tijela i prehrambenim obrascem u bolesnika s transplantiranim bubregom 35

6. RASPRAVA....40
7. ZNANSTVENI DOPRINOS OBJEDINJENIH RADOVA....44
8. ZAKLJUČCI....45
9. SAŽETAK....46
10. SUMMARY....49
11. ŽIVOTOPIS....51
12. RADOVI OBJEDINJENI U DOKTORSKOM RADU....54
13. LITERATURA....55

POPIS OZNAKA I KRATICA

AGE – krajnji produkti glikacije (engl. *advanced glycation end-products*)

Alb – albumin

AU – proizvoljne jedinice (engl. *arbitrary units*)

BDI-II – Beckov upitnik depresije II (engl. *Beck Depression Inventory-II*)

CGA – klasifikacija kronične bubrežne bolesti prema uzroku, kategoriji glomerularne filtracije i kategoriji albuminurije

CI – interval pouzdanosti (engl. *confidence interval*)

CKD-EPI – *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*

CRP – C-reaktivni protein

E – broj eritrocita

eGFR – procijenjena glomerularna filtracija (engl. *estimated glomerular filtration rate*)

ERA – *European Renal Association*

HD – hemodijaliza

HDL – lipoprotein visoke gustoće (engl. *high-density lipoprotein*)

IQR – interkvartilni raspon (engl. *interquartile range*)

ITM – indeks tjelesne mase

KBB – kronična bubrežna bolest

KBC – klinički bolnički centar

KDIGO – *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*

KV – kardiovaskularni

LASSO – *Least Absolute Shrinkage and Selection Operator*

LDL – lipoprotein niske gustoće (engl. *low-density lipoprotein*)

MCV – srednji volumen eritrocita (engl. *mean corpuscular volume*)

MDSS – Mediterranean Diet Serving Score

MIS – *Malnutrition-Inflammation Score*

OR – omjer vjerojatnosti (engl. *odds ratio*)

PD – peritonejska dijaliza

PEP – proteinsko-energetska pothranjenost

QALY – godina života prilagođena kvaliteti (engl. *quality-adjusted life year*)

SAF – fluorescencija kože (engl. *skin autofluorescence*)

SD – standardna devijacija

SE – standardna pogreška (engl. *standard error*)

TB – transplantacija bubrega

TBARS – tvari koje reagiraju s tiobarbiturnom kiselinom (engl. *thiobarbituric acid reactive substances*)

UV – ultraljubičasto zračenje (engl. *ultraviolet*)

VLDL – lipoprotein vrlo niske gustoće (engl. *very-low-density lipoprotein*)

WHtR – omjer opsega struka i tjelesne visine (engl. *waist-to-height ratio*)

WMA – Svjetsko liječničko udruženje (engl. *World Medical Association*)

1. PREGLED OBJEDINJENIH RADOVA

2. 2.1. UVOD

2.1.1. Kronična bubrežna bolest

Kronična bubrežna bolest (KBB) definira se kao poremećaj strukture ili funkcije bubrega prisutan najmanje tri mjeseca, koji ima utjecaj na zdravlje pojedinca. Prema smjernicama Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) iz 2024. godine, kriteriji za definirenje KBB uključuju smanjenu procijenjenu glomerularnu filtraciju (eGFR < 60 mL/min/1,73 m²) i/ili prisutnost jednog ili više pokazatelja bubrežnog oštećenja tijekom najmanje tri mjeseca (1). Pokazatelji bubrežnog oštećenja uključuju albuminuriju (omjer albumina i kreatinina u urinu ≥ 30 mg/g odnosno ≥ 3 mg/mmol), abnormalnosti sedimenta urina, perzistentnu hematuriju, elektrolitske i druge poremećaje uzrokovane bolestima bubrežnih tubula, histološki dokazane abnormalnosti, strukturne abnormalnosti utvrđene slikovnim metodama te stanje nakon transplantacije bubrega (TB) (1) . KBB se klasificira prema uzroku bolesti (C, i), kategoriji glomerularne filtracije (G1–G5) i kategoriji albuminurije (A1–A3), odnosno prema CGA klasifikaciji (KDIGO). Kombinacija kategorija eGFR-a i albuminurije omogućuje procjenu rizika progresije KBB, zatajenja bubrega, kardiovaskularnih (KV) događaja i smrtnosti (1).

Procjenjuje se kako je 2023. godine KBB zahvaćala približno 788 milijuna osoba starijih od 20 godina diljem svijeta, dok se u Republici Hrvatskoj procjenjuje da je iste godine s KBB živjelo oko 373 tisuće stanovnika (2). Te se godine KBB svrstala među deset vodećih uzroka smrti na svjetskoj razini, zauzimajući deveto mjesto, uz zabilježen porast globalno dobno standardizirane stope smrtnosti od 6,1 % u razdoblju od 1990. do 2023. godine (2).

Šećerna bolest i arterijska hipertenzija među vodećim su uzrocima KBB, dok etiologija KBB obuhvaća i različite glomerularne, tubulointersticijske, vaskularne, nasljedne i druge bolesti bubrega (1). Napredovanjem KBB povećava se rizik razvoja brojnih komplikacija, uključujući anemiju, poremećaje mineralnog i koštanog metabolizma, metaboličku acidozu te poremećaje elektrolita (1). Osobito je značajan povećani KV rizik u bolesnika s KBB, pri čemu su niže vrijednosti eGFR-a i više vrijednosti albuminurije povezane s većim rizikom od KV događaja i smrtnosti (1).

Liječenje KBB usmjereno je na liječenje osnovne bubrežne bolesti, usporavanje progresije gubitka bubrežne funkcije, smanjenje KV rizika te prevenciju i liječenje komplikacija, a odabir terapijskih postupaka prilagođava se uzroku i stadiju KBB, stupnju albuminurije, riziku progresije KBB i pridruženim bolestima (1).

Unatoč suvremenim mogućnostima liječenja, u dijela bolesnika KBB napreduje do završnog stadija zatajenja bubrežne funkcije, kategorije G5 definirane vrijednošću eGFR < 15 mL/min/1,73 m² (1). Metode nadomještanja bubrežne funkcije uključuju hemodijalizu, peritonejsku dijalizu i TB (3). Prema podacima ERA registra, 31. prosinca 2023. godine 1101 osoba na milijun stanovnika, odnosno približno jedan od 910 stanovnika, liječena je nekom od metoda nadomještanja bubrežne funkcije, uključujući dijalizu ili TB (3).

2.1.2. Transplantacija bubrega

Transplantacija bubrega predstavlja preferiranu metodu nadomještanja bubrežne funkcije u bolesnika s završnim stadijem zatajenja bubrežne funkcije (1). U usporedbi s dugotrajnim liječenjem dijalizom, TB je povezana s boljim preživljenjem, manjim rizikom KV događaja i boljom kvalitetom života (4). U bolesnika s bubrežnim zatajenjem uvrštenih na listu čekanja za TB ona je povezana s približno 55 % manjim rizikom smrtnosti u odnosu na nastavak liječenja dijalizom(HR 0,45; 95 % CI 0,39–0,54) (5).

Uz navedene kliničke prednosti, TB dugoročno može biti i ekonomski povoljnija u usporedbi s dijaliznim liječenjem (6) . Sustavni pregled 13 ekonomskih analiza različitih metoda nadomještanja bubrežne funkcije pokazao je da je TB bila ekonomski najpovoljnija metoda u usporedbi s hemodijalizom i peritonejskom dijalizom, uz najveći broj godina života prilagođenih kvalitetom (engl. quality-adjusted life years, QALY) i najniži trošak po QALY-u u tim istraživanjima (6). U zasebnoj analizi provedenoj u 14 država Europske unije TB je bila ekonomski dominantna u odnosu na dugotrajno dijalizno liječenje u svim analiziranim državama i godinama (7). Prosječno razdoblje potrebno da uštede povezane s TB nadoknade njezine početne troškove iznosilo je 3,12 godine (7).

TB stoga predstavlja važnu metodu nadomještanja bubrežne funkcije u odgovarajuće odabranih bolesnika sa zatajenjem bubrega, ali zahtijeva dugotrajno praćenje zbog komplikacija povezanih s funkcijom presatka, imunosupresivnim liječenjem te metaboličkim i KV rizikom (8).

2.1.3. Dugoročni ishodi nakon transplantacije bubrega i kardiometabolički rizik

Bolesnici s transplantiranim bubregom imaju visoku učestalost tradicionalnih KV čimbenika rizika, poput arterijske hipertenzije, šećerne bolesti, pretilosti, dislipidemije i pušenja, koji su dodatno pogoršani čimbenicima specifičnima za TB kao što su dugotrajno liječenje dijalizom, oslabljena funkcija presatka, upala, novonastala šećerna bolest nakon TB te imunosupresivna terapija, osobito inhibitori kalcineurina i kortikosteroidi (9).

Između 65 % i 75 % bolesnika s transplantiranim bubregom ima kalcifikacije koronarnih arterija, što je manje nego u bolesnika na dijalizi, ali i dalje značajno više nego u zdravih ispitanika. Fenotip ubrzanog napredovanja kalcifikacije koronarnih arterija zabilježen je u čak 76 % bolesnika s transplantiranim bubregom pet godina nakon TB, što pridonosi godišnjoj incidenciji infarkta miokarda od 1,5–2,6 % i stopi smrtnosti od 25 % unutar godinu dana nakon akutnog koronarnog sindroma u ovoj populaciji (10–13).

Još jedan važan čimbenik KV rizika u bolesnika s transplantiranim bubregom jest arterijska hipertenzija, koja pogađa 80–90 % bolesnika (14). Arterijska hipertenzija nakon TB usko je povezana s hipertrofijom lijeve klijetke, srčanim zatajenjem te lošijim ishodima grafta i KV bolesti. Regulacija arterijskog tlaka ključna je za poboljšanje dugoročnih ishoda TB, osobito ako se uzme u obzir da je stopa regulacije arterijskog tlaka u ovoj populaciji niža u usporedbi s drugim populacijama (15).

Poremećaji metabolizma lipida česti su u bolesnika s transplantiranim bubregom te mogu pridonijeti KV morbiditetu i mortalitetu ove skupine bolesnika (16,17). Viša životna dob, pušenje, šećerna bolest, pretilost, prekomjeran unos kalorija i/ili zasićenih masti, konzumacija alkohola, napitaka ili hrane s visokim udjelom šećera, smanjena tjelesna aktivnost, hipotireoza, proteinurija, bubrežna insuficijencija te genetski čimbenici mogu predisponirati nastanak hiperkolesterolemije i/ili hipertrigliceridemije (17,18). Imunosupresivna terapija također doprinosi dislipidemiji, kao na primjer hipertrigliceridemija je povezana s primjenom takrolimusa, a razvoju pogoduju visoke

razine lijeka te smanjena aktivnost lipoprotein-lipaze (19). Nadalje, kortikosteroidi mogu pojačati aktivnost acetil-koenzim A karboksilaze i sintetaze slobodnih masnih kiselina, povećati jetrenu sintezu lipoproteina vrlo niske gustoće (VLDL), smanjiti aktivnost receptora za lipoproteine niske gustoće (LDL) i aktivnost 3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzim A reduktaze te inhibirati lipoprotein-lipazu (20). Liječenje dislipidemije uključuje tjelesnu aktivnost, smanjen unos zasićenih masnih kiselina prehranom te primjenu hipolipemika. Bolesnici s hipertrigliceridemijom trebaju biti na hipokalorijskoj dijeti koja ograničava unos jednostavnih šećera i alkohola, uz ograničavanje unosa masti na manje od 30 % ukupnog dnevnog kalorijskog unosa (18).
Posttransplantacijska šećerna bolest (engl. post-transplantation diabetes mellitus, PTDM) jedna je od dugoročnih metaboličkih komplikacija nakon TB. PTDM nastaje kao posljedica međudjelovanja čimbenika prisutnih prije TB, kao što su pretilost i metabolički sindrom, pri čemu imunosupresivna terapija predstavlja najvažniji čimbenik rizika za razvoj PTDM nakon TB. Mehanizmi nastanka PTDM uključuju metabolički stres povezan s pretilošću i inzulinskom rezistencijom, koji nepovoljno djeluje na β-stanice gušterače, te štetan učinak inhibitora kalcineurina, osobito takrolimusa, na funkciju β-stanica (21,22).
PTDM je povezan s povećanim rizikom ukupne smrtnosti, KV događaja te gubitka presatka te stoga predstavlja važnu poveznicu između tradicionalnog metaboličkog KV rizika i transplantacijski specifičnih čimbenika koji obilježavaju razdoblje nakon TB (21). Međutim, samo tradicionalni čimbenici rizika ne objašnjavaju u potpunosti visok KV morbiditet i mortalitet u ovoj populaciji bolesnika (18,23).
Ovu skupinu bolesnika dodatno ugrožava i niz netradicionalnih KV čimbenika rizika, među kojima se ističu anemija, poremećaji koštano-mineralnog metabolizma i sekundarni hiperparatireoidizam, proteinurija, odbacivanje bubrežnog presatka, infekcije te promjene nutritivnog statusa i sastava tijela specifične za razdoblje nakon TB (24,25). Anemija nakon TB povezana je s hipertrofijom lijevog ventrikula (26). Poremećaji koštano-mineralnog metabolizma i perzistentni sekundarni hiperparatireoidizam pridonose razvoju kalcifikacija te povećane krutosti krvnih žila. Značajan neovisan prediktor KV rizika u ovoj populaciji jest i albuminurija, koja je povezana sa smanjenim preživljenjem i većom učestalošću KV bolesti. Dodatan čimbenik rizika, specifičan za posttransplantacijsko razdoblje, jest i odbacivanje presatka, koje putem upalnih mehanizama povećava rizik nastanka neželjenih KV događaja za 3–3,4 puta. Nadalje, infekcija citomegalovirusom dodatno djeluje proaterosklerotski (27). Također, promjene nutritivnog statusa

i sastava tijela koje slijede nakon TB, a koje su pod utjecajem dobi, spola, neželjenih učinaka imunosupresivne terapije i razine tjelesne aktivnosti, značajno utječu na ukupni KV rizik i funkciju bubrežnog presatka (28–30).

2.1.4. Nutritivni status i promjene sastava tijela u bolesnika s transplantiranim bubregom

U pretransplantacijskom razdoblju bolesnici su izloženi visokom riziku razvoja proteinsko-energetske pothranjenosti (PEP) (31). U bolesnika s KBB stadija G3–G5 prevalencija PEP-a je 11 do 54 %, dok je među bolesnicima liječenih dijalizom prevalencija 28–54 % (32). PEP nastaje međudjelovanjem smanjenog unosa energije i proteina te metaboličkih i kataboličkih poremećaja vezanih uz uremiju. U patogenezi PEP važnu ulogu imaju i kronična upala, metabolička acidoza, povećana potrošnja energije, hormonski poremećaji, smanjena tjelesna aktivnost, pridružene bolesti te sam postupak dijalize, koji dodatno potiču gubitak mišićne i masne mase (33).

Nasuprot tomu, nakon TB dolazi do značajnih metaboličkih promjena i promjena životnog stila, što često rezultira povećanjem tjelesne mase, osobito izraženim tijekom prve godine nakon TB (34). Porast tjelesne mase tijekom prve godine nakon TB zabilježen je u gotovo 50 % bolesnika (35,36). Posebno je rizičan porast razine visceralne masti, koji se povezuje s povećanim rizikom razvoja inzulinske rezistencije i posttransplantacijske šećerne bolesti (35).

Nadalje, pretilost i porast tjelesne mase nakon TB povezani su s nepovoljnim metaboličkim promjenama, uključujući viši rizik nastanka ili pogoršanja postojeće arterijske hipertenzije, dislipidemije i arterijske krutosti, što posljedično povećava KV rizik ove populacije bolesnika (37,38). Podaci o uzročnoj povezanosti pretilosti nakon TB i sveukupne smrtnosti, kao i KV ishoda, nisu jednoznačni u literaturi (39). Jedan od mogućih razloga jest činjenica da se pretilost u većini istraživanja definira indeksom tjelesne mase (ITM), kojim nije moguće razlikovati masno i nemasno tkivo ni raspodjelu masnog tkiva, zbog čega se njime može nedovoljno precizno procijeniti metabolički i KV rizik pojedinog bolesnika sa transplantiranim bubregom (39).

Mnogobrojni metabolički, farmakološki i životni čimbenici utječu na porast tjelesne mase i razvoj pretilosti nakon TB. Nakon TB, uz povlačenje simptoma uremije te prestanak ograničenja u unosu hrane bogate kalijem, fosforom i tekućinom, koje je bilo prisutno za vrijeme liječenja dijalizom,

dolazi do povećanja apetita i energetskog unosa (40,41). Razina tjelesne aktivnosti ostaje i dalje snižena uz nižu masu mišićne mase i slabiju tjelesnu kondicija karakterističnu za završni stadij KBB (41).

Bolesnici su često pothranjeni prije TB, sa smanjenom mišićnom masom (42), dok smanjena tjelesna aktivnost, neadekvatna prehrana i neželjeni učinci kortikosteroidne terapije povećavaju rizik razvoja sarkopenije i u razdoblju nakon TB (43,44). Gubitak mišićne mase i snage u bolesnika s transplantiranim bubregom povezan je s brojnim nepovoljnim kliničkim ishodima. Mišićna masa mjerena ekskrecijom kreatinina te mišićna snaga mjerena dinamometrom u bolesnika s transplantiranim bubregom povezani su s rizikom smrtnosti od svih uzroka, neovisno o drugim potencijalnim prognostičkim čimbenicima (45). Ukupna prevalencija sarkopenije u bolesnika s transplantiranim bubregom procjenjuje se na približno 26 %, a niži ITM je čimbenik povezan s većom vjerojatnošću prisutnosti sarkopenije (46). Sarkopenija i smanjena mišićna masa u ovoj populaciji bolesnika povezane su s nižom razinom tjelesne aktivnosti, duljim trajanjem hospitalizacije, lošijom dugoročnom funkcijom i preživljenjem bubrežnog presatka te većom smrtnošću (47–49).

2.1.5. Prehrana u bolesnika s transplantiranim bubregom

Prehrana bolesnika s KBB jedna je od najrestriktivnijih zbog ograničenja unosa proteina, kalija, fosfora, kalcija i tekućine (50). Nakon TB dolazi do naglog prekida dugogodišnjih prehrambenih restrikcija, što u kombinaciji s povećanjem apetita uzrokovanog kortikosteroidnom terapijom često rezultira promjenom prehrambenih navika i višim energetskim unosom, tzv. „slavljeničkim jedenjem” (engl. celebratory eating) (51). U ranom poslijetransplantacijskom razdoblju bolesnici su izloženi riziku povećanog katabolizma proteina zbog terapije visokim dozama kortikosteroida, pa je potreban povećani unos proteina kako bi se zadovoljile potrebe povezane s oporavkom i cijeljenjem nakon TB (52). S druge strane, u dugoročnom praćenju bolesnika s transplantiranim bubregom česte su neadekvatne prehrambene navike, ponajprije povećan energetski unos te veći unos proteina, šećera, fosfora i natrija u odnosu na preporučene vrijednosti (53). Posebno je izražen povećan unos masti i zasićenih masnih kiselina, dok je unos vlakana nedostatan (53).

Unatoč navedenom, strukturirana nutritivna skrb i edukacija nakon TB često izostaju, a dostupne preporuke nerijetko su heterogene i usmjerene na pojedine nutrijente umjesto na cjelokupni

prehrambeni obrazac. Postoje i velike razlike u organizaciji skrbi i dostupnosti nutricionista između transplantacijskih centara. Također, o prehrani u nekon TB ne postoje jasne smjernice stručnih društava (54).

2.1.6. Mediteranska prehrana i njezin utjecaj na metaboličko i kardiovaskularno zdravlje

Mediteranska prehrana se temelji na svakodnevnom unosu žitarica, voća, povrća i maslinova ulja, uz dovoljan unos tekućine, umjerenu konzumaciju mliječnih proizvoda te učestali unos orašastih plodova i začinskog bilja umjesto soli. Na tjednoj razini preporučuju se češća konzumacija ribe, mahunarki, jaja i bijelog mesa, dok se crveno meso, prerađevine i krumpir ograničavaju, a slatkiši i zaslađena pića ostavljaju za rijetke prigode. Osim navedenih prehrambenih smjernica, piramida mediteranske prehrane uključuje i stil života koji potiče zajedničke obroke, društvenu povezanost, svakodnevnu umjerenu tjelesnu aktivnost te dovoljno odmora (55). Mediteranska prehrana jedan je od najviše proučavanih prehrambenih obrazaca. Nedavna *umbrella review* metaanaliza pokazala je kako viša razina adherencije mediteranskoj prehrani smanjuje rizik od ukupne smrtnosti, incidencije koronarne bolesti i infarkta miokarda. Također, mediteranska prehrana povezana je s ukupnom incidencijom raka te manjim rizikom od obolijevanja od neurodegenerativnih bolesti, posebice demencije i Alzheimerove bolesti. Nadalje, postoje i snažni dokazi o ulozi mediteranske prehrane u prevenciji razvoja šećerne bolesti. Osim toga, ovaj prehrambeni obrazac povezan je s povoljnijim kardiometaboličkim profilom te dokazanim povoljnim utjecajem na tjelesnu masu, opseg struka, ukupni kolesterol, HDL (engl. *high-density lipoprotein cholesterol*) kolesterol, razinu glukoze te sistolički i dijastolički arterijski tlak (56).

2.1.7. Mediteranska prehrana u bolesnika s transplantiranim bubregom

Mediteranska prehrana jedan je od najistraživanijih obrazaca prehrane u bolesnika s transplantiranim bubregom te je povezana s brojnim povoljnim zdravstvenim ishodima (57). Rezultati istraživanje na 78 stabilnih bolesnika s transplantiranim bubregom pokazalo su kako je mediteranska prehrana povezana sa značajnim smanjenjem ukupnog kolesterola za oko 10%, triglicerida za 6,5% te LDL (engl. *low-density lipoprotein cholesterol*) kolesterola za 10,4%, bez promjene HDL kolesterola i ITM-a (58).

Nadalje, u istraživanjima u kojima je tijekom 6 mjeseci kod 21 bolesnika s transplantiranim bubregom primjenjivana modificirana mediteranska prehrana u usporedbi s prehranom sa niskim udijelim masti, kod 16 ispitanika utvrđena je niža razina ukupnog kolesterola i LDL-kolesterola, niža razina inzulina te porast oleinske kiseline (59). Također, zabilježeno je poboljšanje parametara oksidativnog stresa (porast aktivnosti superoksid-dismutaze, pad tvari reaktivne s tiobarbiturnom kiselinom (engl. *thiobarbituric acid-reactive substances,* TBARS) u plazmi u odnosu na porast u kontrolnoj skupini) (60). Rezultati prospektivnog kohortnog istraživanja na 160 bolesnika s transplantiranim bubregom pokazali su kako je najviši tercil adherencije mediteranskoj prehrani povezan s značajno nižim rizikom za razvoj metaboličkog sindroma tijekom jednogodišnjeg praćenja u odnosu na prehranu bogatu mastima i šećerima (61).

2.1.8. Psihološki aspekti transplantacije bubrega

Unatoč smanjenju učestalosti depresije nakon TB u odnosu na bolesnike sa završnim stadijem zatajenja bubrežne funkcije koji se liječe dijalizom (62), depresivni simptomi i dalje su česti u ovoj populaciji bolesnika, s procijenjenom prevalencijom od 26 % (62). U bolesnika s transplantiranim bubregom brojni socioekonomski, psihološki, demografski, funkcionalni i klinički čimbenici povezani su s rizikom razvoja depresije (63). Među demografskim i socioekonomskim čimbenicima povezanim s depresivnim simptomima u ovoj populaciji posebno se ističu viša dob, niži stupanj obrazovanja, nezaposlenost, lošiji financijski status, samački život i slabija socijalna podrška. Nadalje, među psihološkim, kliničkim i funkcionalnim čimbenicima izdvajaju se postojanje depresija prije TB, negativan stav prema TB, niža kvaliteta života, lošija funkcija presatka, veći morbiditet i prisutnost komorbiditeta, prethodne epizode odbacivanja presatka te lošija kvaliteta sna (63).

U ovoj populaciji bolesnika depresija je povezana s lošijom kvalitetom života, smrtnošću od svih uzroka, smrtnošću od KV uzroka, lošijom funkcijom presatka te gubitkom presatka (64,65). Jedan od ključnih mehanizama koji se smatra odgovornim za lošiju funkciju presatka povezanu s depresijom u bolesnika s transplantiranim bubregom jest niža razina adherencije imunosupresivnoj terapiji (64,66). Unatoč navedenim spoznajama, probir na depresiju nije standardiziran u svim centrima, što dovodi do nedovoljne razine prepoznavanja i liječenja depresije u ovoj populaciji bolesnika(64). Nadalje, iako su pojedina istraživanja pokazala povezanost depresije i ishoda nakon

TB, i dalje su nedostatni podaci u literaturi o povezanosti depresije s nutritivnim statusom, prehrambenim navikama i sastavom tijela u ovoj populaciji bolesnika.

Tradicionalni, transplantacijski specifični i netradicionalni čimbenici kardiovaskularnog rizika koji pridonose povećanom kardiovaskularnom morbiditetu i mortalitetu te nepovoljnim dugoročnim ishodima nakon transplantacije bubrega shematski su prikazani na Slici 3.

2.1.9. Povezanost prehrane, nutritivnog statusa i depresije u kroničnim bolestima

Kao posljedica prisutnih depresivnih simptoma može doći do promjene u apetitu, izboru hrane, motivacije i razine tjelesne aktivnosti, što za posljedicu može dovesti do neželjenih promjena nutritivnog statusa (67,68). Nadalje, nepovoljni prehrambeni obrasci i neadekvatan nutritivni status mogu dovesti do razvoja depresivnih simptoma aktivacijom različitih neželjenih upalnih, metaboličkih i psihosocijalnih mehanizama. (69).

Rezultati nedavno objavljenog istraživanja na 289 bolesnika s transplantiranim bubregom pokazali su kako je viša razina depresivnih simptoma bila povezana s manje povoljnim prehrambenim ponašanjem (70). Osim depresije, prehrambenom ponašanju značajno doprinose stavovi, percipirane koristi od pojedinog prehrambenog obrasca, prepreke u dostupnosti namirnica te razina socijalne podrške bolesnicima s transplantiranim bubregom. Također, bolesnici s transplantiranim bubregom i normalnim ITM-om, bez anamneze odbacivanja presatka, s kraćim vremenom proteklim od TB te bez financijskog opterećenja pridržavali su se povoljnijih prehrambenih obrazaca (70).

Rezultati prospektivnog kohortnog istraživanja na 104 bolesnika liječenih hemodijalizom ukazuju na lošiju kvalitetu života u bolesnika s depresijom (71). Također, nije nađena statistički značajna razlika u nutritivnom statusu s obzirom na postojanje depresije, kao ni moguća povezanost parametara nutritivnog statusa s postojanjem depresije. Međutim, nađena je statistički značajna povezanost između razine serumskog fosfora i C-reaktivnog proteina (CRP) kao markera upale s razinom depresivnih simptoma (71).

Nadalje, u bolesnika liječenih hemodijalizom utvrđena je povezanost višeg zbroja pothranjenosti i upale (*engl. Malnutrition-Inflammation Score, MIS*), validiranog kompozitnog indeksa koji integrira pokazatelje nutritivnog statusa i kronične upale u bolesnika liječenih hemodijalizom, s

izraženijim simptomima depresije, kao i da povišeni MIS korelira s lošijom kvalitetom života u ovoj populaciji, što dodatno naglašava međuovisnost nutritivnog, psihološkog i funkcionalnog statusa u navedenoj populaciji bolesnika (72,73).

Podaci o povezanosti prehrambenih obrazaca, nutritivnog statusa i depresije u populaciji bolesnika s transplantiranim bubregom ograničeni su u dostupnoj literaturi.

Sustavni pregled i meta-analiza longitudinalnih istraživanja ukazali su na dvosmjerni odnos između pretilosti i depresije, pri čemu je pretilost pozitivan prediktor nastanka depresije, a depresija povećava vjerojatnost razvoja pretilosti (74). Takav odnos upućuje na složenu međusobnu povezanost psiholoških čimbenika, prehrambenih obrazaca i nutritivnog statusa.

Nadalje, prema nedavno objavljenim podatcima, značajan učinak na smanjenje razine depresivnih simptoma kod odraslih osoba koje boluju od depresije pokazale su nutritivne intervencije usmjerene na mediteransku prehranu, što ukazuje na potencijal nutritivnih promjena u liječenju depresije (75). Nažalost, u populaciji bolesnika s transplantiranim bubregom podaci o toj povezanosti su oskudni.

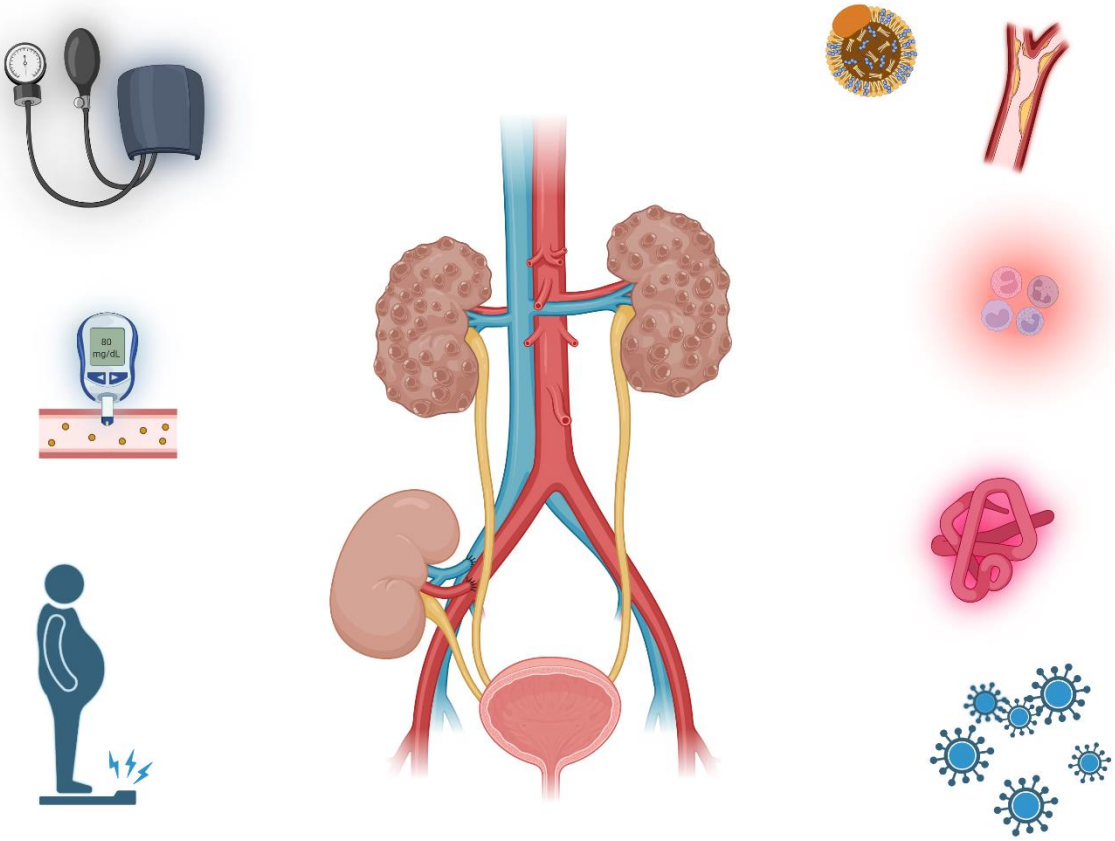
2.1.10. Krajnji produkti glikacije kao netradicionalni čimbenik rizika u bolesnika s transplantiranim bubregom

Krajnji produkti uznapredovale glikacije (*engl. Advanced Glycation End Products*, AGE) skupina su stabilnih spojeva koji nastaju egzogeno ili endogeno različitim mehanizmima iz različitih prekursora. Općenito, AGE nastaju neenzimskom kondenzacijom između karbonilnih skupina reducirajućih šećera i slobodnih amino skupina nukleinskih kiselina, proteina ili lipida, nakon čega slijede daljnja preuređenja koja dovode do stabilnih, ireverzibilnih krajnjih produkata (76,77).

Njihovo stvaranje u fiziološkim uvjetima je sporo, ali je značajno ubrzano u stanjima kronične upale, hiperglikemije i oksidativnog stresa (76,78). Budući da bubrezi imaju ključnu ulogu u uklanjanju cirkulirajućih AGE, u bolesnika s KBB dolazi do postupnog nakupljanja zbog smanjenog bubrežnog klirensa i pojačanog endogenog stvaranja (79,80). Povišene razine AGE povezane su s aktivacijom upalnih i oksidativnih signalnih puteva, razvojem endotelne disfunkcije, povećanom krutošću krvnih žila i ubrzanom aterosklerozom, pa se smatraju važnim netradicionalnim čimbenikom KV rizika (76,81).

Nakon TB koncentracije AGE u pravilu se smanjuju zahvaljujući djelomičnom ili potpunom oporavku bubrežne funkcije, ali u velikog broja bolesnika ostaju više nego u općoj populaciji (79,82). Tome pridonose zaostala tkivna akumulacija AGE prije TB, nepotpuno obnovljena bubrežni klirens, trajna aktivacija upalnih puteva i oksidativnog stresa te metabolički učinci imunosupresivne terapije (83–85). Novija istraživanja upućuju na to da povišene razine AGE u bolesnika nakon TB mogu biti povezane s većim rizikom od KV događaja, kronične disfunkcije presatka, nepovoljnijih dugoročnih ishoda (84,85) te ubrzane arterioskleroze (86). Koncentracija AGE u koži, mjerena autofluorescencijom kože (engl. *skin autofluor*escence – SAF), povezana je s višim KV rizikom (87) i izraženijom vaskularnom kalcifikacijom (88) u populaciji bolesnika s KBB. Postoje dokazi o povezanosti nižih vrijednosti AGE u ispitanika koji se pridržavaju postulata mediteranske prehrane, i u općoj populaciji (89), u bolesnika sa šećernom bolešću (90) te u žena u predmenopauzi (91). Nadalje, u općoj populaciji utvrđena je povezanost između vrijednosti AGE, mase masnog tkiva (92) i mišićne mase (93).

Povišene razine AGE u bolesnika s transplantiranim bubregom rezultat su kombinacije smanjenog bubrežnog klirensa, metaboličkih poremećaja i povišenog unosa hranom. Bubrezi imaju ključnu ulogu u eliminaciji cirkulirajućih AGE, stoga i umjereno snižena funkcija presatka može dovesti do njihove akumulacije (79,94). Unos AGE hranom ovisi o vrsti namirnica i načinu njihove pripreme. Osobito visoke koncentracije AGE zabilježene su u namirnicama bogatim proteinima i mastima koje su pripremljene metodama suhe topline, poput pečenja, prženja ili roštiljanja, dok metode pripreme hrane koje uključuju niže temperature i prisutnost vode, poput kuhanja, pirjanja ili kuhanja na pari, rezultiraju znatno nižim sadržajem ovih spojeva (95). Podaci o povezanosti AGE s parametrima sastava tijela i pridržavanjem postulata mediteranske prehrane u bolesnika s transplantiranim bubregom i dalje su nedostatni. Tradicionalni, transplantacijski specifični i netradicionalni čimbenici koji pridonose povećanom kardiovaskularnom riziku u bolesnika nakon transplantacije bubrega shematski su prikazani na Slici 1.



Slika 1. Tradicionalni, transplantacijski specifični i netradicionalni čimbenici kardiovaskularnog rizika nakon transplantacije bubrega.

Izrađeno pomoću BioRender.com.

3. CILJ OBJEDINJENIH RADOVA

Doktorski rad temelji se na objedinjavanju tri međusobno povezana znanstvena istraživanja provedena na populaciji bolesnika sa transplantiranim bubregom.

Navedena istraživanja polaze od zajedničke istraživačke osnove i usmjerena su na procjenu povezanosti prehrambenih navika, nutritivnog statusa, sastava tijela, razine simptoma depresije te razine krajnjih produkata glikacije s kliničkim pokazateljima u ove specifične populacije bolesnika. Ciljevi doktorskog rada definirani su kroz jedan opći cilj te više posebnih ciljeva koji proizlaze iz pojedinačnih objedinjenih radova.

3.1. Opći cilj doktorskog rada

Opći cilj ovog doktorskog rada jest ispitati međusobnu povezanost pridržavanja mediteranske prehrane, nutritivnog statusa i sastava tijela, razine depresije te razine AGE u koži u bolesnika s transplantiranim bubregom, s ciljem boljeg razumijevanja njihovog zajedničkog doprinosa kardiometaboličkom riziku i kliničkim ishodima u ovoj populaciji.

3.2. Posebni ciljevi pojedinih radova

Posebni ciljevi prvog objedinjenog istraživanja bili su:

- procijeniti razinu pridržavanja mediteranske prehrane u bolesnika s transplantiranim bubregom,
- ispitati povezanost pridržavanja mediteranske prehrane s parametrima nutritivnog statusa i sastava tijela,
- analizirati odnos pojedinih sastavnica mediteranske prehrane s antropometrijskim, kliničkim i laboratorijskim pokazateljima.

Posebni ciljevi drugog objedinjenog istraživanja bili su:

- utvrditi učestalost depresivnih simptoma u populaciji bolesnika s transplantiranim bubregom,
- ispitati povezanost razine depresije s parametrima sastava tijela i nutritivnog statusa,

- analizirati povezanost pridržavanja mediteranske prehrane i pojedinih njezinih sastavnica s prisutnošću i intenzitetom depresivnih simptoma.

Posebni ciljevi trećeg objedinjenog istraživanja bili su:

- procijeniti razinu AGE u koži bolesnika s transplantiranim bubregom metodom kožne autofluorescencije,
- ispitati povezanost razine AGE s parametrima sastava tijela i nutritivnog statusa,
- ispitati povezanost pridržavanja mediteranske prehrane i pojedinih prehrambenih komponenti s razinom AGE.
- Integracijom navedenih ciljeva nastoji se pružiti cjelovit uvid u složene međusobne odnose prehrambenih, tjelesnih i psiholoških čimbenika te njihove povezanosti s netradicionalnim pokazateljima kardiovaskularnog rizika u bolesnika s transplantiranim bubregom.

4. SAŽETI PREGLED METODOLOGIJE OBJEDINJENIH ISTRAŽIVANJA

4.1. Ustroj istraživanja

Sva tri istraživanja objedinjena u ovom doktorskom radu prema razini i namjeni predstavljaju primijenjena istraživanja, dok su prema načinu dobivanja podataka primarna istraživanja. Prema specifičnom ustroju sva su istraživanja provedena kao presječna, monocentrična istraživanja.

4.2. Ciljna populacija i opći kriteriji uključenja

Ciljnu populaciju činili su odrasli bolesnici (≥ 18 godina) s funkcionalnim bubrežnim transplantatom, koji su dali pisani informirani pristanak i zadovoljili kriterije uključenja. Tijekom 2019. godine u Dnevnoj bolnici Zavoda za nefrologiju i dijalizu Kliničkog bolničkog centra Split praćeno je ukupno 159 bolesnika s transplantiranim bubregom, koji su činili osnovnu kohortu za provedbu objedinjenih istraživanja.

Svi ispitanici upoznati su s prirodom, ciljevima i načinom provedbe istraživanja te su prije uključenja potpisali informirani pristanak. Istraživanja su provedena u skladu s načelima Helsinške deklaracije, uz prethodno odobrenje nadležnog Etičkog povjerenstva.

4.3. Opis pojedinih objedinjenih istraživanja

4.3.1. Istraživanje o pridržavanju mediteranske prehrane

Istraživanje o pridržavanju mediteranske prehrane provedeno je u razdoblju od srpnja do listopada 2019. godine. Polazišnu populaciju činilo je 159 bolesnika s funkcionalnim bubrežnim transplantatom koji su se pratili u Kliničkom bolničkom centru (KBC) Split. Nakon primjene općih kriterija isključenja, u analizu su uključeni ispitanici koji su u potpunosti ispunili upitnik *Mediterranean Diet Serving Score* (MDSS) i imali dostupne podatke o sastavu tijela.

U završnu analizu uključen je ukupno 116 ispitanika, od kojih je bilo 51 žena (43,97 %). Ovi ispitanici činili su analitički uzorak prvog objedinjenog istraživanja.

4.3.2. Istraživanje o razini depresije

Istraživanje usmjereno na procjenu razine depresivnih simptoma provedeno je u razdoblju od srpnja do listopada 2019. godine na istoj polazišnoj kohorti od 159 bolesnika s funkcionalnim bubrežnim transplantatom praćenih u Dnevnoj bolnici Zavoda za nefrologiju i dijalizu, Klinike za unutarnje bolesti u KBC Split. Nakon primjene općih kriterija isključenja te specifičnih kriterija vezanih uz procjenu depresije, u analizu su uključeni ispitanici koji su u potpunosti ispunili upitnik Beck Depression Inventory-II (BDI-II).

U završnu analizu uključeno je 115 ispitanika, 54 žene (46,96 %). Ovaj uzorak predstavljao je skuopinu ispitanika analiziranu u drugom radu ovoga objedinjenog istraživanja.

4.3.3. Istraživanje o krajnjim produktima glikacije

Istraživanje o razini krajnjih produkata glikacije provedeno je na poduzorku osnovne kohorte bolesnika s funkcionalnim bubrežnim transplantatom praćenih u KBC Split. Polazišnu populaciju činilo je 155 bolesnika s transplantiranim bubregom. Nakon primjene općih kriterija isključenja te specifičnih kriterija vezanih uz mjerenje i interpretaciju razine AGE, u analizu su uključeni samo ispitanici s dostupnim i valjano izmjerenom vrijednosti AGE-a.

U završnu analizu uključeno je ukupno 85 ispitanika, među kojima je bilo 35 žena (41,18 %). Za razliku od prethodna dva istraživanja, ovo istraživanje provedeno je tijekom duljeg vremenskog razdoblja, od 2019. do 2021. godine, što je bilo uvjetovano ograničenom dostupnošću uređaja za mjerenje AGE. Unatoč produljenom razdoblju prikupljanja podataka, kriteriji uključenja i isključenja, kao i način odabira ispitanika, ostali su nepromijenjeni i u potpunosti usklađeni s prethodnim istraživanjima.

4.4. Kriteriji isključenja

4.4.1. Opći kriteriji isključenja

Opći kriteriji isključenja, primjenjivi na sva tri istraživanja, uključivali su:

- nepokretne bolesnike zbog nemogućnosti provođenja mjerenja sastava tijela;

- bolesnike s amputiranim udovima zbog nemogućnosti mjerenja sastava tijela;
- bolesnike s ugrađenim srčanim elektrostimulatorom ili automatskim defibrilatorom zbog nemogućnosti mjerenja sastava tijela;
- bolesnike s teškom demencijom ili psihoorganskim sindromom koji onemogućuju pouzdanu komunikaciju;
- bolesnike s aktivnom malignom bolešću;
- bolesnike koji su u trenutku istraživanja bili liječeni zbog akutne infekcije.

4.4.2. Specifični kriteriji isključenja

Specifični kriteriji isključenja razlikovali su se ovisno o pojedinom istraživanju:

Za istraživanje o pridržavanju mediteranske prehrane:

- ispitanici koji nisu u potpunosti ispunili MDSS upitnik.

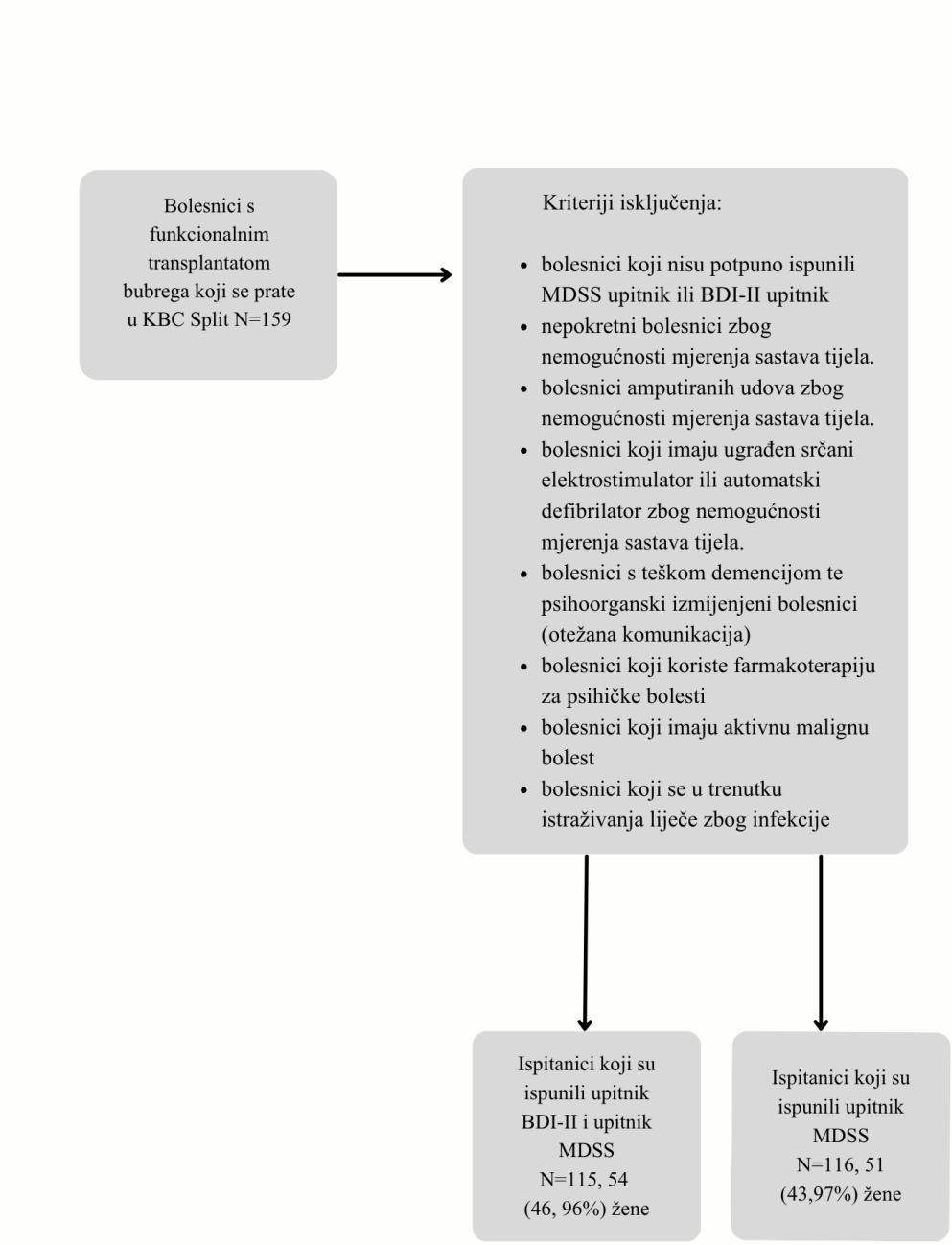
Za istraživanje o razini depresije:

- ispitanici koji nisu u potpunosti ispunili BDI-II upitnik;
- ispitanici koji su koristili farmakoterapiju za psihičke bolesti.

Za istraživanje o krajnjim produktima glikacije:

- ispitanici bez dostupnog mjerenja razine AGE;
- ispitanici kod kojih izmjerene vrijednosti AGE nisu upućivale na prisutnost KV rizika;
- ispitanici koji prije TB nisu bili liječeni dijalizom.

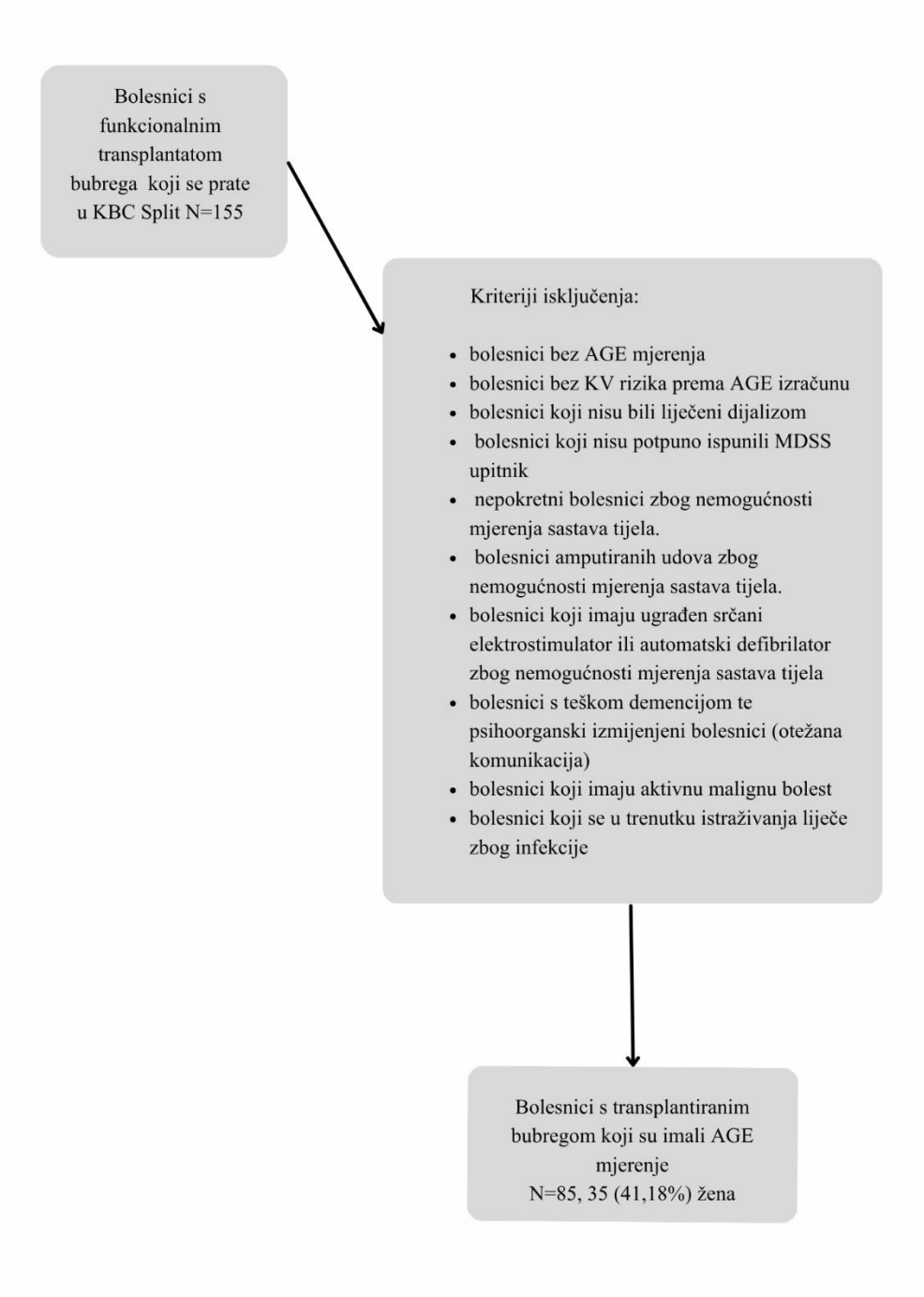
Hodogram istraživanja koja su uključivala mediteransku prehranu i razinu depresije prikazan je na Slici 2. dok je hodogram istraživanja koji je uključivao AGE mjerenje koje je provedeno u dužem vremenskom periodu prikazan na Slici 3.



Slika 2. Hodogram istraživanja o mediteranskoj prehrani i razini depresije

Kratice: KBC – Klinički bolnički centar; N – broj ispitanika; KV – kardiovaskularni; MDSS – Mediterranean Diet Serving Score; BDI-II – Beck Depression Inventory-II.

Izvor: vlastita izrada autorice pomoću platforme Canva. Autorska prava: autorica disertacije, uz poštovanje licencnih uvjeta platforme Canva.



Slika 3. Hodogram istraživanja o krajnjim produktima glikacije

Kratice: KBC – Klinički bolnički centar; AGE – krajnji produkti glikacije; N – broj ispitanika; KV – kardiovaskularni.
Izvor: vlastita izrada autorice pomoću platforme Canva. Autorska prava: autorica disertacije, uz poštovanje licencnih uvjeta platforme Canva.

4.5. Prikupljanje podataka i mjerenja

Laboratorijski nalazi

Pri dolasku na redovnu kontrolu nefrologa bolesnicima je izvađen uzorak periferne venske krvi. Prikupljeni su podaci o vrijednostima sljedećih laboratorijskih parametara: uree (mmol/L), kreatinina (μmol/L), urata (mmol/L), albumina (g/L), fosfata (mmol/L), CRP (mg/L), kalcija (mmol/L), glukoze (mmol/L), triglicerida (mmol/L), ukupnog kolesterola (mmol/L), LDL (engl. low-density lipoprotein cholesterol) kolesterola (mmol/L), hemoglobina (g/L), broja eritrocita ($\times 10^{12}$/L), srednjeg staničnog volumena (*engl. mean corpuscular volume* – MCV; fL), natrija (mmol/L), kalija (mmol/L) te razine glomerularne filtracije procijenjene formulom CKD-EPI (mL/min/1,73 m^2).

Sastav tijela

Procijenjen je sastav tijela multifrekventnim segmentnim analizatorom sastava tijela (Tanita MC-780) koji uz pomoć tehnologije bioelektrične impendancije daje podatke o tjelesnoj masi (kg), mišićnoj masi (kg), bezmasnoj masi (kg), masnoj masi (kg) i postotku masne mase (%), visceralnoj masti, masi trupa (kg) i postotku masne mase trupa (%), masi skeletnih mišića (kg) i postotku mase skeletnih mišića (%) i faznom kutu (°) te procijenjenoj metaboličkoj dobi (godine). Ispitanici su vagani na tašte, ispražnjenog mjehura te im je bilo savjetovano da dan prije mjerenja ne jedu pretjerano, ne konzumiraju alkohol niti da intenzivno vježbaju (96).

Jačina stiska šake

Ispitanicima je također određena jačina stiska šake dominantne ruke u 3 uzastopna mjerenja te izračunatu srednju vrijednosti koristeći hidraulički dinamometar (Seahan, Koreja).

Antropometrijska mjerenja

Za svakog ispitanika od antropometrijskih mjerenja određeni su visina pomoću visinomjera te opseg struka i opseg nadlaktice, mjereni nerastezljivom mjernom vrpcom. Izračunati su ITM te omjer struka i visine (WHtR,) za svakog ispitanika.

Medicinska dokumentacija

Pregledom dostupne medicinske dokumentacije i u razgovoru s bolesnicima prikupljeni su podaci o duljini liječenja KBB, o postojanju i liječenju arterijske hipertenzije, šećerne bolesti, srčanožilnih komplikacija, kao i o vremenu proteklom od TB, vrsti i trajanju dijaliznog liječenja prije TB. Također su prikupljeni podaci o propisanoj terapiji, primarnoj bubrežnoj bolesti i navici pušenja.

Mediteranska prehrana

Procjena pridržavanja mediteranske prehrane napravljena je pomoću indeksa mediteranske prehrane (*engl. Mediterranean Diet Serving Score* - MDSS) s obzirom na konzumaciju različitih namirnica i skupina namirnica u vremenskim intervalima po obroku, danu ili tjednu. Hrana je podijeljena u četrnaest skupina namirnica, a bodovi se daju prema novoj mediteranskoj piramidi prehrane na sljedeći način: tri boda za voće, povrće, maslinovo ulje i žitarice ako se konzumiraju uz svaki obrok; dva boda za mliječne proizvode i orašaste plodove ako se konzumiraju svakodnevno; jedan bod za preporučeni broj obroka tjedno za krumpir (≤3), mahunarke (≥2), jaja (2–4), ribu (≥2), bijelo meso (2), crveno meso (<2) , slatkiše (≤2) i fermentirana pića (1-2 čaše dnevno). Veća vrijednost zbroja označava bolje pridržavanje mediteranske prehrane. Najveći mogući zbroj je 24, a cut-off vrijednost koja označava pridržavanje mediteranske prehrane određena je MDSS zbrojem ≥ 14 (97).

Procjena depresije

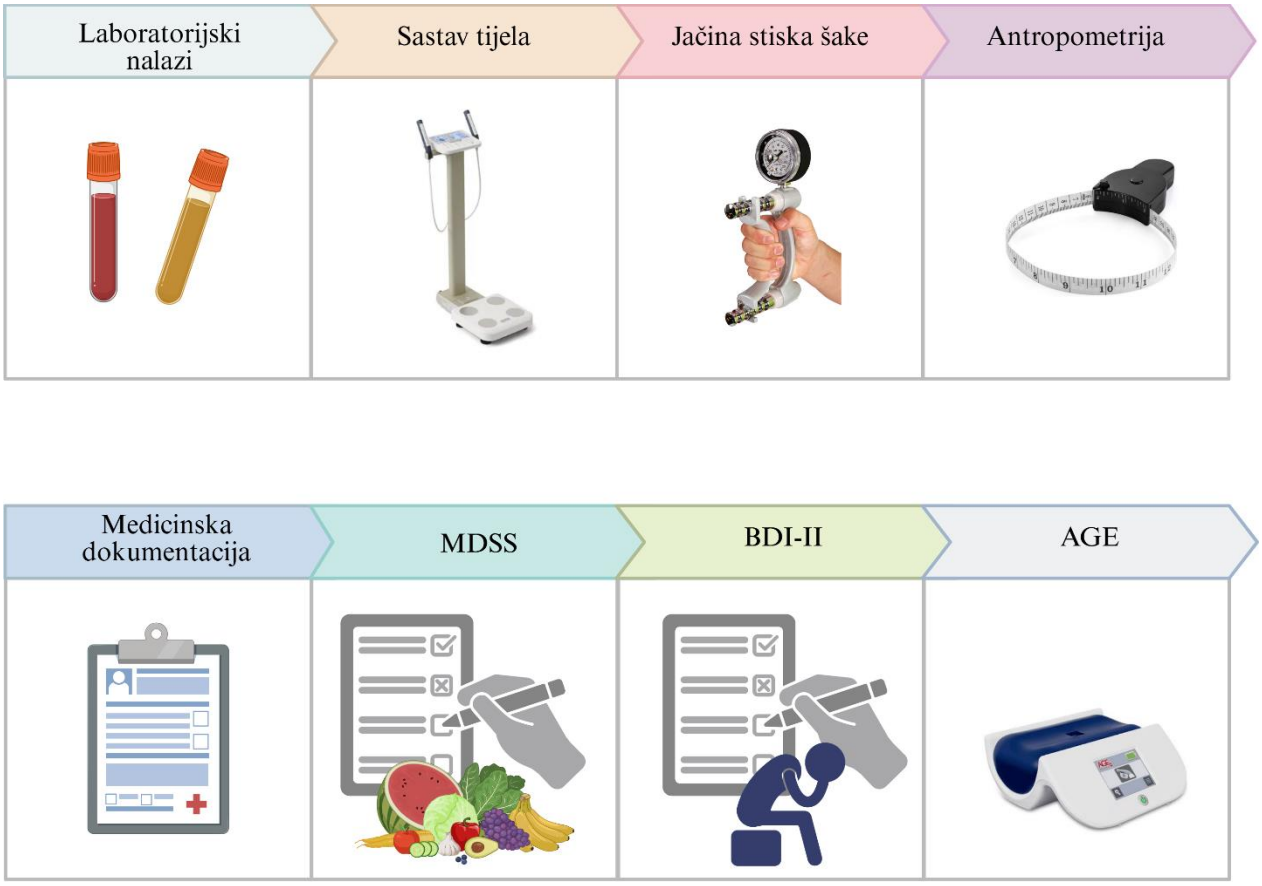
Za procjenu težine simptoma depresije korišten je upitnik Beck Depression Inventory-II (BDI-II) (98). Upitnik se sastoji od 21 pitanja, a odgovori se kreću od 0 do 3, pri čemu 3 označava teže simptome depresije. Maksimalni rezultat je 63, a granične vrijednosti određene su na sljedeći način:

0–13 kao nepostojana ili minimalna depresija, 14–19 kao blaga depresija, 20–28 kao umjerena depresija i 29–63 kao teška depresija. Zbog niskog broja boelsnika s transplantiranim bubregom u skupinama umjerene i teške depresije, izrađena je binarna varijabla, a granična vrijednost od 14 označava prisutnost depresije.

Mjerenje krajnjih produkata glikacije u koži

AGE su mjereni na koži pomoću autofluorescencije kože (engl. skin autofluorescence – SAF), neinvazivnog stolnog uređaja (AGE Reader mu, Diagnostic's Technologies BV, Groningen, Nizozemska). SAF se izražava proizvoljnim jedinicama (AU) (99). Uređaj koristi ultraljubičastu (UV) A lampu koja emitira svjetlost i ugrađeni spektrometar za izračunavanje SAF-a dijeljenjem pobudne svjetlosti s emitiranom svjetlošću. Prije mjerenja koža dominantne podlaktice sudionika očišćena je alkoholom i postavljena na uređaj. Sva mjerenja obavljena su na dijelu kože bez vidljivih abnormalnosti. Za svakog sudionika obavljena su tri uzastopna mjerenja, a izračunata je srednja vrijednost SAF-a. Izmjerena razina SAF-a uzeta je u obzir zajedno s dobi sudionika te je izračunat rezultat koji je razvrstao sudionike u jednu od četiri skupine (nikakva, ograničena, povećana, definitivna) prema njihovom KV riziku pomoću aplikacije proizvođača. Četiri skupine zatim su spojene u dvije skupine za statističku analizu, pri čemu je ograničeni rizik kategoriziran kao blagi do umjereni KV rizik, a povećani i definitivni kao visoki KV rizik.

Shematski prikaz provedenih postupaka i korištenih metoda prikazan je na Slici 4.



Slika 4. Shematski prikaz metodologije istraživanja i postupaka prikupljanja podataka.

Kratice: MDSS – Mediterranean Diet Serving Score; BDI-II – Beck Depression Inventory-II; AGE –Advanced Glycation End Products (krajnji produkti glikacije).
Izrađeno pomoću BioRender.com. Licenca: u skladu s uvjetima korištenja platforme BioRender.

Statistički postupci

Normalnost raspodjele kontinuiranih varijabli ispitana je putem Shapiro-Wilk testa. Ako su podaci slijedili normalnu raspodjelu, rezultati su prikazani pomoću srednje vrijednosti ($\bar{x}$) i standardne devijacije (SD), a ukoliko je raspodjela značajno odstupala od normalne, rezultati su prikazani pomoću medijana i interkvartilnog raspona (IQR, *engl. interquartile range*). Kategorijske varijable opisane su brojem i postotkom. Za usporedbu podataka i ispitivanje značajnosti pojedinih varijabli

između dvije skupine bolesnika korišteni su sljedeći testovi: hi- kvadrat (χ^2) za kategoričke varijable, T test za parametrijske kontinuirane varijable te Mann- Whitney U test za neparametrijske kontinuirane varijable. Kako bi se odredila povezanost između varijabli od interesa s ostalim mjerenim varijablama izračunat je Spearmanov koeficijent korelacije uz pripadajuću p vrijednost. Univarijantna i multivarijantna linearna (zavisna varijabla MDSS zbroj) i logistička (zavisna varijabla pridržavanje principa mediteranske prehrane određenih kao MDSS ≥14) regresijska analiza napravljene su kako bi se ispitao učinak istraživanih varijabli na varijablu od interesa. Multivarijantni modeli uključivali su dob, spol, vrijeme proteklo od TB i duljinu trajanja dijalize prije TB. Rezultati linearne regresije prikazani su u obliku regresijskog koeficijenta (β) i standardne greške (SE, *engl. standard error*), dok su za logističku regresiju β vrijednosti pretvorene u omjer vjerojatnosti (OR, *engl. odds ratio*) s 95% intervalom pouzdanosti (CI, *engl. confidence interval*). U svim je analizama p vrijednost manja od 0,05 smatrana statistički značajnom. Za cjelokupnu statističku obradu podataka korišten je statističko-programski jezik R v3.2.2 (100).

4.6. Etička načela

Protokol istraživanja odobrilo je Etičko povjerenstvo Kliničkog bolničkog centra Split (Ur.br. 2181-147-01/06/M.S.-19-2, Klasa: 500-03/19-01/72. te Ur.br. 2181-147-01/06/M.S.-19-2, Klasa: 500-03/19-01/38.). Istraživanje je provedeno u skladu s etičkim načelima Helsinške deklaracije Svjetskog liječničkog udruženja (WMA, 1964.–2013.).

Plan istraživanja bio je u potpunosti usklađen s odredbama Zakona o zaštiti prava pacijenata (NN 169/04, 37/08), Zakona o provedbi Opće uredbe o zaštiti podataka (NN 42/18) te Kodeksa liječničke etike i deontologije (NN 55/08, 139/15), čime je osigurana zaštita prava, dostojanstva i osobnih podataka svih sudionika istraživanja.

Svi ispitanici bili su pravodobno i na razumljiv način obaviješteni o svrsi, prirodi i planu istraživanja te su prije uključivanja u istraživanje dali pisanu suglasnost za sudjelovanje. Svakom ispitaniku detaljno su objašnjeni svi postupci uključeni u istraživanje, kao i mogući rizici povezani sa sudjelovanjem.

5. SAŽETI PREGLED REZULTATA OBJEDINJENIH RADOVA

5.1. Pridržavanje mediteranske prehrane i povezanost s nutritivnim statusom i sastavom tijela u bolesnika s transplantiranim bubregom

U prvom objedinjenom istraživanju analizirano je ukupno 116 bolesnika s funkcionalnim bubrežnim transplantatom, od kojih je 51 (43,97 %) bilo žena. Medijan dobi ispitanika iznosio je 60 godina (IQR 16), a medijan vremena proteklog od TB 4,75 godina (IQR 7).

Prosječna vrijednost ukupnog MDSS zbroja iznosila je 10,57 ± 4,15 bodova. Samo 29 ispitanika (25,0 %) ispunilo je kriterij pridržavanja mediteranske prehrane (MDSS ≥ 14), dok se 87 ispitanika (75,0 %) nije pridržavalo preporučenog prehrambenog obrasca.

Usporedba ispitanika koji su se pridržavali postulata mediteranske prehrane (MDSS ≥ 14) i onih koji se nisu pridržavali (MDSS < 14) nije pokazala statistički značajne razlike u dobi, spolu, vremenu proteklom od transplantacije, trajanju dijaliznog liječenja prije transplantacije, kao ni u laboratorijskim, antropometrijskim i parametrima sastava tijela (Tablica 1).

Tablica 1. Osnovne karakteristike ispitivane populacije i razlike s obzirom na pridržavanje mediteranske prehrane

Varijabla	**Ukupno (N = 116)**	**Bez pridržavanja MDSS < 14 (N = 87)**	**Pridržavanje MDSS ≥ 14 (N = 29)**	***P***
Vrijeme proteklo od tTB (godine), medijan (IQR)	4,75 (7)	4,25 (6,62)	5 (8,25)	
Peritonejska dijaliza (PD), N (%)	42 (36,84)	30 (35,29)	12 (41,38)	
Hemodijaliza (HD), N (%)	65 (57,02)	50 (58,82)	15 (51,72)	
PD + HD, N (%)	7 (6,14)	5 (5,88)	2 (6,90)	0,801
Trajanje dijalize prije TB (godine), medijan (IQR)	2 (4)	2 (3,67)	2 (3)	0,599
Dob (godine), medijan (IQR)	60 (16)	60 (16)	60 (12)	0,833
Žene, N (%)	51 (43,97)	36 (41,38)	15 (51,72)	0,450
Arterijska hipertenzija, N (%)	99 (85,34)	73 (83,91)	26 (89,66)	0,649
Šećerna bolest, N (%)	24 (20,69)	16 (18,39)	8 (27,59)	0,427
Kronična bubrežna bolest (eGFR < 60 mL/min/1,73 m^2), N (%)	79 (71,82)	60 (72,29)	19 (70,37)	1,000
CRP (mg/L), medijan (IQR)	2,4 (4,15)	2,2 (4,35)	2,9 (3,15)	0,993
E ($\times 10^{12}$/L), medijan (IQR)	4,65 (0,7)	4,62 (0,69)	4,72 (0,57)	0,443
Hemoglobin (g/L), medijan (IQR)	135 (18,5)	133 (17)	136 (18)	0,629

Kalij (mmol/L), srednja vrijednost (SD)	4,12 (0,48)	4,16 (0,47)	3,97 (0,51)	0,065
Kreatinin (μmol/L), medijan (IQR)	124 (49,75)	127 (47)	115 (86,5)	0,909
Urea (mmol/L), medijan (IQR)	9,8 (5)	9,6 (4,65)	10,1 (6,4)	0,424
eGFR (mL/min/1,73 m^2), medijan (IQR)	47,2 (25,5)	47,1 (24,7)	47,3 (30,5)	0,687
Visina (cm), srednja vrijednost (SD)	173,09 (10,01)	173,34 (9,34)	172,3 (12,06)	0,639
Tjelesna masa (kg), medijan (IQR)	77,05 (19,03)	76,4 (19,2)	82,2 (18,4)	0,841
ITM (kg/m^2), srednja vrijednost (SD)	26,27 (4,01)	26,26 (3,87)	26,3 (4,5)	0,959
Opseg struka (cm), srednja vrijednost (SD)	99,29 (13,03)	99,56 (12,87)	98,59 (13,67)	0,746
WHtR, srednja vrijednost (SD)	0,58 (0,07)	0,58 (0,07)	0,58 (0,08)	0,940
Masna masa (kg), medijan (IQR)	19,1 (10,85)	19,05 (10,95)	19,2 (10,1)	0,775
Masna masa (%), srednja vrijednost (SD)	23,23 (8,87)	23,27 (8,67)	23,1 (9,66)	0,933
Bezmasna masa (kg), medijan (IQR)	59,6 (18,35)	59,9 (16,9)	54,7 (21,55)	0,802
Visceralna mast, srednja vrijednost (SD)	9,13 (3,85)	9,18 (3,82)	8,96 (4,02)	0,803
Mišićna masa (kg), medijan (IQR)	56,6 (17,8)	56,9 (16,75)	51,9 (20,55)	0,821

Skeletna mišićna masa (kg), medijan (IQR)	32 (12,3)	32,25 (11,48)	27,2 (16,2)	0,799
Skeletna mišićna masa (%), medijan (IQR)	41,4 (8,85)	41,15 (8,5)	43,5 (10,35)	0,834
Ukupni MDSS bodovi, srednja vrijednost (SD)	10,57 (4,15)			
MDSS ≥ 14 bodova, N (%)	29 (25)			

Kratice: IQR – interkvartilni raspon, TB- transplantacija bubrega, PD – peritonejska dijaliza, N – broj ispitanika, HD – hemodijaliza, eGFR – procijenjena glomerularna filtracija, CRP – C-reaktivni protein, E – broj eritrocita, SD – standardna devijacija, ITM – indeks tjelesne mase, WHtR – omjer opsega struka i tjelesne visine, MDSS – Mediterranean Diet Serving Score.

U multivarijatnoj linearnoj regresijskoj analizi, u kojoj je ukupni MDSS rezultat analiziran kao kontinuirana varijabla uz prilagodbu za dob, spol, vrijeme proteklo od TB i trajanje dijaliznog liječenja prije TB, viši MDSS rezultat bio je značajno povezan s većom mišićnom masom. Također, viši MDSS rezultat zabilježen je u ispitanika sa šećernom bolešću u usporedbi s onima bez šećerne bolesti.

Kada je pridržavanje mediteranske prehrane analizirano kao binarna varijabla, utvrđeno je kako je pridržavanje postulata mediteranske prehrane povezano s višom razinom serumske razine albumina i fosfata (Tablica 2).

Tablica 2. Povezanost pridržavanja mediteranske prehrane i mjerenih parametara (prikazane su samo statistički značajne vrijednosti).

Prediktor	**MDSS zbroj (linearna regresija)**			**MDSS cut-off 14 bodova (logistička regresija)**		
	Prilagođeno za dob, spol, vrijeme od TB, trajanje dijalize			**Prilagođeno za dob, spol, vrijeme od TB, trajanje dijalize**		
	β	**SE**	***p***	**OR**	**95 % CI**	***p***
Šećerna bolest	2,545	1,198	0,037	2,22	0,6–8,19	0,232
Alb (g/L)	0,106	0,114	0,356	1,19	1–1,41	0,046
P (mmol/L)	2,909	2,130	0,176	13,36	1,16–154,15	0,038
Skeletna mišićna masa (kg)	0,240	0,102	0,021	1,09	0,96–1,23	0,184

Kratice: MDSS – Mediterranean Diet Serving Score; Alb – albumin (g/L); P – fosfati (mmol/L); TB – transplantacija bubrega; CI – interval pouzdanosti; SE – standardna pogreška; OR – omjer vjerojatnosti.

Analizom pojedinih skupina namirnica utvrđeno je da je pridržavanje preporuka za konzumaciju voća bilo povezano s nižim serumskim razinama fosfora, dok je pridržavanje preporuka za unos povrća bilo povezano s većom masom skeletnih mišića. Pridržavanje preporuka za unos žitarica bilo je povezano s nižim razinama kalija, dok je pridržavanje preporuka za unos krumpira bilo povezano s nižim razinama LDL-kolesterola. Dnevna konzumacija maslinova ulja bila je povezana s nižim razinama triglicerida, a dnevna konzumacija orašastih plodova s nižom masnom masom, izraženom i u kilogramima i u postotku. Pridržavanje preporuka o unosu jaja bilo je povezano s nižim vrijednostima ITM, omjera struka i visine, triglicerida te masne mase.

5.2. Depresivni simptomi i njihova povezanost sa sastavom tijela i prehrambenim obrascem u bolesnika s transplantiranim bubregom

U drugom objedinjenom istraživanju analizirano je ukupno 115 ispitanika s transplantiranim bubregom, od kojih je 54 (46,96 %) bilo žena. Medijan dobi iznosio je 60 godina (IQR 16).

Depresivni simptomi, definirani rezultatom ≥ 14 bodova na BDI-II zbroju, zabilježeni su u 25 ispitanika (21,7 %), dok 90 ispitanika (78,3 %) nije imalo izražene depresivne simptome. Medijan BDI-II rezultata u ukupnoj populaciji iznosio je 8 (IQR 10).

Ispitanici s depresivnim simptomima bili su značajno stariji u usporedbi s ispitanicima bez depresivnih simptoma (67 vs. 60 godina; p = 0,011). Između skupina nisu zabilježene statistički značajne razlike u spolu, vremenu proteklom od TB, trajanju dijaliznog liječenja, pušačkom statusu ni u većini laboratorijskih parametara (Tablica 3).

Analizom parametara sastava tijela utvrđeno je da su ispitanici s depresivnim simptomima imali nižu razinu skeletne mišićne mase izraženu u kg (28,25 vs. 32,10; p = 0,042) te niži udio skeletne mišićne mase (38,4 % vs. 42,3 %; p = 0,012). Također, u skupini ispitanika s depresivnim simptomima zabilježene su niže vrijednosti MCV (85,38 vs. 88,29 fL; p = 0,024) (Tablica 3). Razina pridržavanja mediteranske prehrane, izražena ukupnim MDSS rezultatom ili binarnom varijablom, nije se statistički značajno razlikovala između ispitanika s obzirom na prisutnost depresivnih simptoma.

Tablica 3. Osnovne karakteristike i razlike s obzirom na prisutnost depresivnih simptoma u dalmatinskih bolesnika s transplantiranim bubregom

Varijabla	**Ukupno (N = 115)**	**Bez depresije (N = 90)**	**Depresija (N = 25)**	***P****
BDI-II zbroj, medijan (IQR)	8 (10)	6 (7)	18 (11)	<0,001
Dob (godine), medijan (IQR)	60 (16)	60 (16)	67 (12)	0,011
Žene, N (%)	54 (46,96)	41 (45,56)	13 (52)	0,730
Muškarci, N (%)	61 (53,04)	49 (54,44)	12 (48)	
Vrijeme proteklo od TB (godine), medijan (IQR)	5 (7)	5 (6,88)	7 (8,25)	0,190
Trajanje dijalize prije TB (godine), medijan (IQR)	2 (3,5)	2 (3)	4 (4)	0,080
Pušači, N (%)	52 (50,98)	40 (51,28)	12 (50)	0,874
Bivši pušači, N (%)	26 (25,49)	19 (24,36)	7 (29,17)	
Nepušači, N (%)	24 (23,53)	19 (24,36)	5 (20,83)	
Arterijska hipertenzija, N (%)	99 (86,09)	78 (86,67)	21 (84)	0,989
Šećerna bolest, N (%)	26 (22,61)	19 (21,11)	7 (28)	0,647
Kronična bubrežna bolest (eGFR < 60 mL/min/1,73 m^2), N (%)	78 (71,56)	63 (73,26)	15 (65,22)	0,618
Visina (cm), srednja vrijednost (SD)	172,68 (10,06)	173,1 (10,27)	171,2 (9,35)	0,407

Tjelesna masa (kg), medijan (IQR)	78,51 (14,69)	79,16 (14,63)	76,21 (14,94)	0,378
ITM (kg/m²), srednja vrijednost (SD)	26,21 (4,1)	26,26 (4)	26,06 (4,51)	0,836
Opseg nadlaktice (cm), medijan (IQR)	29 (7)	28,5 (7)	30 (7,75)	0,888
Opseg struka (cm), srednja vrijednost (SD)	99,2 (12,54)	99,12 (12,51)	99,5 (12,95)	0,901
WHtR, srednja vrijednost (SD)	0,58 (0,07)	0,57 (0,07)	0,59 (0,08)	0,417
Snaga stiska šake (lb), medijan (IQR)	40 (19)	42 (16,7)	34 (19,5)	0,134
Albumin (g/L), medijan (IQR)	42 (4)	42 (4,5)	41 (5)	0,082
MCV (fL), srednja vrijednost (SD)	87,67 (5,5)	88,29 (5,44)	85,38 (5,21)	0,024
Skeletna mišićna masa (kg), medijan (IQR)	31,25 (11,77)	32,1 (12,07)	28,25 (9,25)	0,042
Skeletna mišićna masa (%), medijan (IQR)	40,9 (7,93)	42,3 (8,55)	38,4 (5,73)	0,012
Ukupni MDSS bodovi, srednja vrijednost (SD)	10,45 (4,27)	10,78 (4,35)	9,26 (3,84)	0,131
MDSS ≥ 14 bodova, N (%)	27 (25,47)	24 (28,92)	3 (13,04)	0,202

* P-vrijednosti dobivene hi-kvadrat testom za kategoričke varijable, t-testom za parametrijske kontinuirane varijable te Mann–Whitney U testom za neparametrijske varijable. Kratice: TB- transplantacija bubrega, BDI-II – Beck Depression Inventory-II, IQR – interkvartilni raspon, N – broj ispitanika, eGFR – procijenjena glomerularna filtracija, SD – standardna

devijacija, ITM – indeks tjelesne mase, WHtR – omjer opsega struka i tjelesne visine, MCV – srednji volumen eritrocita, MDSS –Mediterranean Diet Serving Score.

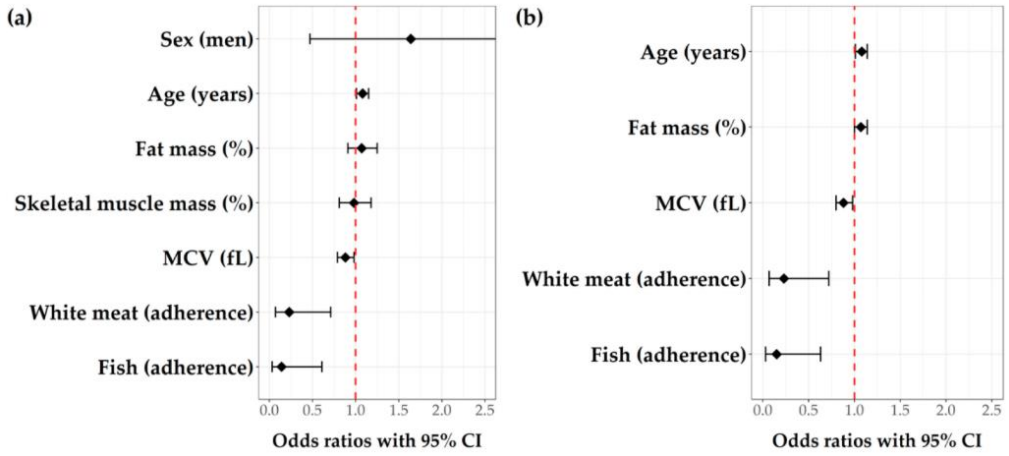
U multivarijatnim logističkim regresijskim analizama, prilagođenima za dob, spol i procijenjenu glomerularnu filtraciju, prisutnost depresivnih simptoma bila je povezana s povezana s većom tjelesnom masom, većim opsegom struka, većom masnom masom, višim ITM, većom visceralnom masom trupa, većim opsegom nadlaktice te višim razinama triglicerida (Tablica 4).

Tablica 4. Multivarijatna logistička regresijska analiza za prisutnost depresivnih simptoma u ispitanika s transplantiranim bubregom (model 1; prilagođeno za dob, spol i procijenjenu glomerularnu filtraciju; prikazane su samo statistički značajne povezanosti)

Prediktor	**OR**	**95 % CI**	***P***	**Nagelkerke R^2**
Tjelesna masa (kg)	1,08	1,01–1,16	0,033	0,16
Opseg struka (cm)	1,09	1,01–1,19	0,034	0,20
Masna masa (%)	1,12	1,01–1,24	0,038	0,13
Masna masa (kg)	1,15	1,02–1,30	0,022	0,18
ITM (kg/m^2)	1,29	1,03–1,63	0,030	0,16
Visceralna masa trupa (kg)	1,29	1,04–1,60	0,019	0,19
Opseg nadlaktice (cm)	1,38	1,05–1,80	0,019	0,26
Trigliceridi (mmol/L)	5,83	1,02–33,48	0,048	0,32

Kratice: OR – omjer vjerojatnosti; CI – interval pouzdanosti; ITM – indeks tjelesne mase;; R^2 – koeficijent determinacije.

Konačni regresijski model prikazan na Slici 1. Pokazao je kako su starija dob, veći udio masne mase, niži MCV te nepridržavanje preporuka mediteranske prehrane za unos ribe i bijelog mesa glavni prediktori razine depresivnih simptoma u ovoj populaciji.



Slika 1. Multivarijatne logističke regresijske analize prisutnosti depresivnih simptoma u dalmatinskih bolesnika s transplantiranim bubregom

(a) Model 2, nakon primjene Boruta algoritma za odabir varijabli i uklanjanja parametara s visokom kolinearnošću (AIC = 103,15; Nagelkerke R^2 = 0,387; Hosmer–Lemeshow test dobrote prilagodbe, p = 0,939);
(b) Model 3, konačni model, nakon postupne (stepwise) logističke regresije s unaprijednim i unazadnim odabirom varijabli (AIC = 99,81; Nagelkerke R^2 = 0,380; Hosmer–Lemeshow test dobrote prilagodbe, p = 0,852).

Kratice: MCV – srednji stanični volumen (fL), CI- interval pouzdanosti.

5.3. Krajnji produkti glikacije kao pokazatelj kardiovaskularnog rizika i njihova povezanost sa sastavom tijela i prehrambenim obrascem u bolesnika s transplantiranim bubregom

Nakon primjene kriterija uključenja i isključenja, u završnu analizu uključeno je ukupno 85 bolesnika s transplantiranim bubregom. Na temelju vrijednosti AGE, izmjerenih metodom kožne autofluorescencije, ispitanici su klasificirani u dvije skupine prema KV riziku. Skupinu s blagim do umjerenim KV rizikom činilo je 26 ispitanika (31 %), s medijanom vrijednosti AGE od 2,6

(IQR 0,28), dok je 59 ispitanika (69 %) svrstano u skupinu s visokim KV rizikom, s medijanom vrijednosti AGE od 3,6 (IQR 0,95).

Bolesnici s visokim KV rizikom bili su statistički značajno stariji u odnosu na ispitanike s blagim do umjerenim rizikom (67 ± 12 vs. 54 ± 28,5; $p < 0,001$). U toj skupini zabilježen je i značajno veći udio bolesnika koji su prije TB bili liječeni hemodijalizom ili kombinacijom peritonejske dijalize i hemodijalize (80 % vs. 42 %; $p = 0,003$), kao i veći udio bolesnika s prisutnom KBB nakon TB (81 % vs. 46 %; $p = 0,002$). Između skupina nisu utvrđene statistički značajne razlike u pušačkom statusu niti u antropometrijskim pokazateljima.

Opće karakteristike ispitivane populacije te razlike prema postojanju KV rizika prikazane su u Tablici 5.
Bolesnici s visokim KV rizikom imali su više vrijednosti ureje (10,8 ± 4,85 vs, 8,0 ± 3,47; $p = 0,002$) te niže vrijednosti eGFR-a (39,7 ± 16,55 vs. 61,95 ± 34,43; $p = 0,009$). Ostali laboratorijski parametri nisu se značajno razlikovali između skupina.

Od parametara sastava tijela, bolesnici s visokim KV rizikom imali su statistički značajno višu metaboličku dob (53,18 ± 11,25 vs. 46,38 ± 16,; $p = 0,033$) te niže vrijednosti faznog kuta (4,98 ± 0,76 vs.5,36 ± 0,67; $p = 0,036$). Ostali parametri sastava tijela nisu pokazali statistički značajne razlike između skupina.

Pridržavanje mediteranske prehrane, procijenjeno pomoću MDSS upitnika, bilo je nisko u obje skupine ispitanika. Ukupno je 12 % svih ispitanika zadovoljilo kriterije pridržavanja mediteranske prehrane (MDSS ≥ 14). U skupini s visokim KV rizikom zabilježen je nešto veći udio ispitanika koji su se pridržavali preporuka u odnosu na skupinu s nižim rizikom (14 % vs. 8 %), no ta razlika nije bila statistički značajna. Analizom pojedinačnih skupina namirnica, statistički značajna razlika između skupina utvrđena je jedino u pridržavanju preporuka za konzumaciju slatkiša, pri čemu su ispitanici s visokim KV rizikom pokazali veće pridržavanje preporuka (66 % vs. 35 %; $p = 0,014$).

Tablica 5. Opće karakteristike ispitanika i razlike prema klasifikaciji kardiovaskularnog rizika

Varijabla	Ukupno (N = 85)	Blagi do umjereni KV rizik prema AGE (N = 26)	Visoki KV rizik prema AGE (N = 59)	*P**
Dob (godine), medijan (IQR)	63 (15)	54 (28,5)	67 (12)	<0,001
Spol – žene, N (%)	35 (41,18)	12 (46,15)	23 (38,98)	0,704
AGE, medijan (IQR)	3,3 (1,2)	2,6 (0,28)	3,6 (0,95)	<0,001
Vrijeme od TB (godine), medijan (IQR)	8 (9)	4,5 (8,75)	8 (10,5)	0,109
Trajanje dijalize prije TB (godine), medijan (IQR)	2 (3,75)	2 (1,98)	2,5 (4,69)	0,082
Tip dijalize – PD, N (%)	27 (31,76)	15 (57,69)	12 (20,34)	0,003
Tip dijalize – HD, N (%)	43 (50,59)	8 (30,77)	35 (59,32)	
Tip dijalize – PD + HD, N (%)	15 (17,65)	3 (11,54)	12 (20,34)	
Pušenje – nikada, N (%)	35 (41,18)	14 (63,64)	21 (52,50)	0,353
Pušenje – bivši pušači, N (%)	15 (17,65)	3 (13,64)	12 (30,00)	
Pušenje – sadašnji pušači, N (%)	12 (14,11)	5 (22,73)	7 (17,50)	
Arterijska hipertenzija – da, N (%)	80 (94,12)	24 (92,31)	56 (94,92)	1,000
Šećerna bolest – da, N (%)	20 (23,53)	4 (15,38)	16 (27,12)	0,369

Kronična bubrežna bolest (eGFR < 60 mL/min/1,73 m²), N (%)	60 (70,59)	12 (46,15)	48 (81,36)	0,002
Kardiovaskularna bolest – da, N (%)	25 (29,41)	5 (19,23)	20 (33,90)	0,267
Cerebrovaskularna bolest – da, N (%)	11 (12,94)	3 (11,54)	8 (13,56)	1,000
Albumin (g/L), srednja vrijednost (SD)	41,76 (2,93)	42,18 (2,77)	41,59 (3)	0,420
CRP (mg/L), medijan (IQR)	2,15 (4)	1,55 (2,67)	2,65 (4,42)	0,243
Kreatinin (µmol/L), medijan (IQR)	131 (52)	115,5 (61,5)	135 (46,5)	0,063
Ureja (mmol/L), medijan (IQR)	9,7 (5,7)	8 (3,47)	10,8 (4,85)	0,002
eGFR (mL/min/1,73 m²), medijan (IQR)	43 (28,6)	61,95 (34,43)	39,7 (16,55)	0,009

Kratice: N – broj ispitanika, KV – kardiovaskularni, AGE – krajnji produkti glikacije (advanced glycation end products), TB- transplantacija bubrega, IQR – interkvartilni raspon, PD – peritonejska dijaliza, HD – hemodijaliza, eGFR – procijenjena glomerularna filtracija, SD – standardna devijacija, CRP – C-reaktivni protein.

U svrhu identifikacije prediktora visokog kardiovaskularnog rizika temeljenog na vrijednostima AGE te prediktora povišenih razina AGE provedene su multivarijatne regresijske analize primjenom LASSO metode.

Logistički LASSO regresijski model, u koji su uključena ukupno 24 potencijalna prediktora, identificirao je dob (LASSO koeficijent 0,098; p = 0,001), tip dijaliznog liječenja prije transplantacije (LASSO koeficijent 1,621; p = 0,273), prisutnost KBB (LASSO koeficijent 1,670; p = 0,017), razinu kalcija (LASSO koeficijent −1,322; p = 0,371), razinu C-reaktivnog proteina

(CRP) (LASSO koeficijent 0,075; p = 0,828), razinu ureje (LASSO koeficijent 0,002; p = 0,950), udio skeletne mišićne mase (LASSO koeficijent 0,092; p = 0,221), masu masnog tkiva trupa (LASSO koeficijent −0,021; p = 0,451) te pridržavanje preporuka za unos pojedinih skupina namirnica, uključujući žitarice (LASSO koeficijent −1,017; p = 0,218), crveno meso (LASSO koeficijent 0,851; p = 0,490) i slatkiše (LASSO koeficijent 0,926; p = 0,112), kao varijable povezane s visokim kardiovaskularnim rizikom temeljenim na vrijednostima AGE u bolesnika s transplantiranim bubregom.

Linearni LASSO regresijski model, u kojem je razina AGE analizirana kao kontinuirana varijabla, izdvojio je dob (LASSO koeficijent 0,018; p = 0,005), tip dijaliznog liječenja (LASSO koeficijent 0,095; p = 0,411), trajanje dijaliznog liječenja (LASSO koeficijent 0,030; p = 0,171), prisutnost KV bolesti (LASSO koeficijent 0,154; p = 0,383) i KBB (LASSO koeficijent 0,435; p = 0,018), razinu CRP-a (LASSO koeficijent 0,029; p = 0,113), razinu fosfora (LASSO koeficijent −0,293; p = 0,479), razinu urata (LASSO koeficijent 0,002; p = 0,008), masu masnog tkiva trupa (LASSO koeficijent −0,046; p = 0,002) te pridržavanje preporuka za unos orašastih plodova (LASSO koeficijent 0,454; p = 0,031) kao varijable povezane s višim razinama AGE.

6. RASPRAVA

Ovaj doktorski rad temelji se na trima istraživanjima provedenima na populaciji bolesnika s transplantiranim bubregom, a njegov je opći cilj ispitati povezanost pridržavanja mediteranske prehrane, nutritivnog statusa i sastava tijela, razine depresije te razine AGE u koži u toj populaciji te predstavlja jedne od prvih rezultata iz navedene tematike.

Razina pridržavanja mediteranske prehrane u populaciji bolesnika s transplantiranim bubregom u Dalmaciji niska je (25 % u prvom istraživanju, a u drugom istraživanju, koje se provodilo tijekom dužeg vremenskog razdoblja, još je niža te iznosi samo 12 %). U nedavno objavljenom istraživanju na talijanskoj populaciji bolesnika s transplantiranim bubregom pridržavanje postulata mediteranske prehrane, procijenjeno MEDI-LITE zbrojem, bilo je 44,7% (101), a u istraživanju na nizozemskoj populaciji navedenih bolesnika, u kojem se za procjenu pridržavanja postulata mediteranske prehrane koristio MDS upitnik, visok stupanj adherencije iznosio je 54% (102).

Navedene razlike među studijama djelomično se mogu objasniti različitom metodologijom i različitim alatima korištenima za procjenu pridržavanja mediteranskoj prehrani. MDSS upitnik korišten u našem istraživanju određuje pridržavanje preporučenom broju porcija pojedinih skupina namirnica, dok se MEDI-LITE upitnik temelji na učestalosti konzumacije hrane (103), a MDS procjena temelji se na unosu pojedinih sastavnica mediteranske prehrane u odnosu na medijan ispitivane populacije što predstavlja izazov u izravnoj usporedbi rezultata (104). Nadalje, simptomi depresije bili su prisutni u 21,7 % ispitanika u ovom istraživanju što je u razmjeru s rezultatima ranijih istraživanja (62).
Bitna odrednica ispitivane populacije bila je i visoka zastupljenost visokog KV rizika procijenjenog kožnim AGE, koja je iznosila čak 69 %. U dosadašnjim istraživanjima na bolesnicima s transplantiranim bubregom navedeni alat nije korišten za procjenu KV rizika te je izravna usporedba onemogućena, no ovaj je rezultat u skladu s poznatim podatcima o visokoj zastupljenosti KV događaja kao uzroka smrtnosti u populaciji bolesnika s transplantiranim bubregom (18,23,50). U prilog potencijalnoj korisnosti kožnog AGE u procjeni KV rizika u bolesnika s transplantiranim bubregom govori i povezanost veće učestalosti kardiovaskularnih događaja i razine AGE nađena u našoj populaciji.
Pronađena značajna povezanost pridržavanja mediteranske prehrane i više razine mišićne mase te albumina kao markera uhranjenosti u bolesnika s transplantiranim bubregom govori u prilog

međusobnoj povezanosti ovog prehrambenog obrasca, nutritivnog statusa i sastava tijela u ovoj populaciji. Dodatno, pronađena je povezanost pridržavanja preporuka o svakodnevnom unosu povrća i više razine mišićne mase. Ovo su prvi rezultati u literaturi koji govore u prilog poveznici mediteranske prehrane i mišićne mase u bolesnika s transplantiranim bubregom. Rezultati prospektivnih istraživanja na općoj populaciji ukazuju na pozitivan učinak mediteranske prehrane na mišićnu masu, brzinu hoda i fizičku izvedbu (105). Dodatno, u prilog doprinosu mediteranske prehrane nutritivno-metaboličkim odrednicama populacije bolesnika s transplantiranim bubregom govore i nađene poveznice između pridržavanja unosa pojedinih namirnica po postulatima mediteranske prehrane i parametara lipidograma, ITM-a, omjera struka i visine te masne mase.

Nepridržavanje preporuka mediteranske prehrane za unos ribe i bijelog mesa pokazalo se kao jedan od glavnih prediktora razine depresivnih simptoma u bolesnika s transplantiranim bubregom ispitivanih ovim istraživanjem. Također, u literaturi ne postoje direktni rezultati za usporedbu u populaciji bolesnika s transplantiranim bubregom. Nedostatan unos ribe vjerojatno dovodi do smanjenja razine omega-3 masnih kiselina za koje postoje dokazi da u suplementaciji djeluju pozitivno na ishode liječenja depresivnih bolesnika (106,107). Rezultati o poveznici depresije i prisutnosti mesa u prehrani su inkonzistentni uz visoku heterogenost dokaza pri čemu primjerice rezultati nedavno objavljenog sustavnog pregleda i meta-analize sugeriraju protektivan učinak bezmesne prehrane na razvoj depresije (108), dok su rezultati druge meta-analize pokazali kako su osobe koje su jele meso u odnosu na vegane imale niži rizik za razvoj depresije i anksioznosti (109).
Osim poveznice depresivnih simptoma sa sastavnicama mediteranske prehrane, rezultati ovog istraživanja ukazuju i na povezanost prisutnosti depresivnih simptoma i parametara sastava tijela.

Naime, pronađena je povezanost prisutnosti depresivnih simptoma s većom tjelesnom masom, većim opsegom struka, većom masnom masom, višim ITM, većom visceralnom masom trupa, većim opsegom nadlaktice te višim razinama triglicerida u bolesnika stransplantiranim bubregom.

S obzirom na presječni ustroj istraživanja nije moguće utvrditi smjer ove povezanosti. Podatci o povezanosti depresivnih simptoma i sastava tijela ubolesnika s transplantiranim bubregom izrazito su ograničeni te ovo istraživanje predstavlja jedno od prvih koji su istraživali navedenu problematiku.
Povezanost više razine ITM s višom razinom depresivnih simptoma nađena u ovom istraživanju

usporediva je s rezultatima istraživanja na oko 48 tisuća bolesnika s transplantiranim bubregom kod kojih je razina ITM veća od 35 kg/m^2 bila povezana s većom pojavnošću depresivnog poremećaja (110).
U ovom istraživanju pronađena je i povezanost pojedinih sastavnica mediteranske prehrane s razinom kožnih AGE te KV rizikom procijenjenim prema vrijednostima AGE. Međutim, s obzirom na nisku razinu pridržavanja mediteranskoj prehrani u ispitivanoj populaciji te presječni ustroj istraživanja, potreban je oprez pri tumačenju navedenih rezultata.

Bolesnici s transplantiranim bubregom s visokim KV rizikom, procijenjenim prema kožnim AGE, imali su nižu razinu eGFR te višu metaboličku dob i niži fazni kut. Fazni kut je bioimpedancijski pokazatelj integriteta staničnih membrana i stanične mase te je smatran kao koristan pokazatelj nutritivnog i funkcionalnog statusa (111). U bolesnika s transplantiranim bubregom niže vrijednosti faznog kuta bile su povezane sa sarkopenijom te s većim rizikom smrtnosti tijekom dugoročnog praćenja (112,113). Niže vrijednosti faznog kuta u bolesnika s transplantiranim bubregom i višim KV rizikom, procijenjenim pomoću AGE, mogu upućivati i na nepovoljan nutritivni status ove skupine bolesnika. U prilog povezanosti više razine AGE i lošije bubrežne funkcije govore i rezultati multivarijatne analize, prema kojima je prisutnost KBB bila značajno povezana s višim vrijednostima AGE, a u modelu su kao značajni izdvojeni i tip te trajanje dijaliznog liječenja prije TB. Ovi rezultati u skladu su s prospektivnim istraživanjem na 285 bolesnika s transplantiranim bubregom, kod kojih je AGE, određen autofluorescencijom kože, pokazao pozitivnu povezanost s dobi primatelja, sistoličkim arterijskim tlakom, pušenjem, vrijednostima CRP-a te trajanjem dijaliznog liječenja prije TB, dok je utvrđena negativna povezanost s koncentracijom vitamina C u plazmi, početnim klirensom kreatinina te promjenom klirensa kreatinina tijekom jedne godine nakon TB (83). U literaturi je također pronađena poveznica između AGE i gubitka funkcije presatka (114). Slični rezultati dobiveni su u istraživanju u kojem je AGE procijenjen pomoću kožne autofluorescencije, pri čemu je bio negativno povezan s eGFR-om te povezana s višim procijenjenim KV rizikom i pokazateljima subkliničke ateroskleroze (85). Navedeni rezultati podupiru važnu ulogu smanjene bubrežne funkcije i metaboličkih čimbenika u akumulaciji AGE u koži nakon TB. Potrebna su daljnja prospektivna istraživanja u populaciji bolesnika s transplantiranim bubregom kako bi se detaljnije razjasnio smjer poveznica nađenih ovim istraživanjem.

6.1. Ograničenja israživanja

Ključno ograničenje objedinjenih istraživanja jest presječni ustroj, koji ne omogućuje utvrđivanje uzročno-posljedičnih odnosa između promatranih čimbenika. Također, dodatno ograničenje predstavlja monocentričan dizajn te relativno malen broj ispitanika u pojedinim podskupinama, posebice u podskupini ispitanika s depresivnim simptomima te podskupinama ispitanika koji se pridržavaju postulata mediteranske prehrane, što može ograničiti mogućnost generalizacije rezultata. Nadalje, procjena mediteranske prehrane temeljena je na samoprocjenskom upitniku koji ne sadrži količinu hrane ni veličinu porcije, zbog čega postoji rizik pogreške prisjećanja te precjenjivanja ili podcjenjivanja stvarnog unosa hrane. Nisu prikupljeni podatci o razini tjelesne aktivnosti ni načinu pripreme hrane, što treba uzeti u obzir pri interpretaciji rezultata povezanosti prehrambenih navika s AGE, s obzirom na značajan utjecaj načina termičke obrade hrane na prehrambeni unos AGE. Za procjenu depresivnih simptoma korišten je samoprocjenski BDI-II upitnik, zbog čega dobiveni rezultati odražavaju prisutnost i intenzitet depresivnih simptoma, a ne klinički potvrđenu dijagnozu depresije. Kožna autofluorescencija također predstavlja neizravni pokazatelj tkivnog nakupljanja AGE, a ne izravno mjerenje pojedinačnih AGE spojeva. Veća multicentrična, prospektivna istraživanja s većom varijabilnošću prehrambenih navika potrebna su za višu razinu dokaza.

7. ZNANSTVENI DOPRINOS OBJEDINJENIH RADOVA

Navedena istraživanja prikazuju osobitosti bolesnika s transplantiranim bubregom, razinu pridržavanja postulatima mediteranske prehrane, nutritivni status, razinu simptoma depresije te razinu AGE-a u navedenoj populaciji bolesnika.

Do sada nisu provedena slična istraživanja koja pružaju uvid u povezanost razine pridržavanja mediteranskoj prehrani, mišićne mase, depresije i AGE-a u populaciji bolesnika s transplantiranim bubregom. Rezultati ovog istraživanja upućuju na važnost pridržavanja mediteranske prehrane u ovoj populaciji. Temeljem naših rezultata može se zaključiti da je razina pridržavanja mediteranskoj prehrani u bolesnika s transplantiranim bubregom niska te da je učestalost prekomjerne uhranjenosti visoka u ovoj skupini bolesnika. Nepostojanje strukturirane nutritivne skrbi govori u prilog nedovoljnoj osviještenosti zdravstvenih djelatnika o važnosti pravovremene edukacije bolesnika o prehrani i mogućoj prevenciji neželjenih ishoda na taj način. Također je utvrđena povezanost parametara razine depresije i AGE-a u koži s parametrima sastava tijela, kliničkim parametrima te sastavnicama mediteranske prehrane. Rezultati navedenih istraživanja bit će korisni i u svakodnevnoj kliničkoj praksi, u edukaciji zdravstvenih djelatnika i bolesnika s transplantiranim bubregom o važnosti prehrane u različitim razdobljima nakon TB, što u konačnici može unaprijediti svakodnevnu kliničku praksu. Temeljem spoznaja o mediteranskoj prehrani, depresiji i nutritivnom statusu koje će proizaći iz ovog istraživanja može se postaviti osnova za razvoj strukturirane nutritivne skrbi za bolesnike s transplantiranim bubregom. Nadalje, navedeni rezultati mogu biti od velike koristi kliničarima i nutricionistima koji u svojim centrima imaju mogućnost provođenja nutritivne skrbi putem izbora i prilagodbe nutritivne terapije kod ove zahtjevne skupine bolesnika.

8. ZAKLJUČCI

1. Pridržavanje mediteranske prehrane u bolesnika s transplantiranim bubregom je nisko te je povezano s povoljnijim pokazateljima nutritivnog statusa i sastava tijela, osobito mišićne mase i albumina.
2. Pojedine sastavnice mediteranske prehrane bile su povezane s povoljnijim antropometrijskim, metaboličkim i laboratorijskim obilježjima.
3. Depresivni simptomi bili su prisutni u značajnog udjela bolesnika s transplantiranim bubregom te su bili povezani s nepovoljnijim obilježjima sastava tijela, osobito manjom skeletnom mišićnom masom.
4. Starija dob, veći udio masne mase, niži MCV te nepridržavanje preporuka za unos ribe i bijelog mesa izdvojili su se kao prediktori depresivnih simptoma.
5. Visoki KV rizik procijenjen na temelju kožnih AGE bio je čest u bolesnika s transplantiranim bubregom te je bio povezan s višom dobi, prisutnošću KBB, prethodnim dijaliznim liječenjem i lošijom funkcijom presatka.
6. Više razine kožnih AGE bile su povezane s dobi, kroničnom bubrežnom bolešću, razinom urata, nižom masom masnog tkiva trupa i pridržavanjem preporuka za unos orašastih plodova.
7. Pronađena je povezanost pridržavanja mediteranske prehrane s nutritivnim statusom i sastavom tijela te međusobna povezanost nutritivnih, psiholoških i metaboličkih čimbenika u bolesnika s transplantiranim bubregom.
8. Navedeni rezultati podupiru potrebu za cjelovitim i individualiziranim pristupom praćenju bolesnika s transplantiranim bubregom, koji uključuje procjenu prehrambenih navika, nutritivnog statusa, sastava tijela, depresivnih simptoma i kardiovaskularnog rizika.

9. SAŽETAK

Pozadina:

Transplantacija bubrega značajno poboljšava preživljenje i kvalitetu života bolesnika s krajnjim stadijem zatajenja bubrežne funkcije. Ipak, bolesnici s transplantiranim bubregom i dalje imaju povećan kardiovaskularni i metabolički rizik te promjene nutritivnog statusa, sastava tijela i psihološkog stanja. Prehrambene navike, uključujući pridržavanje mediteranske prehrane, mogu biti povezane s navedenim čimbenicima, međutim njihova međusobna povezanost, uključujući povezanost s razinom krajnjih produkata glikacije, u bolesnika s transplantiranim bubregom još je nedovoljno istražena.

Cilj:

Cilj ovog rada bio je ispitati povezanost pridržavanja mediteranske prehrane, nutritivnog statusa i sastava tijela, razine depresivnih simptoma te razine krajnjih produkata glikacije (AGE) u koži bolesnika s transplantiranim bubregom.

Metode:

Provedena su tri presječna, monocentrična istraživanja na odraslim bolesnicima s transplantiranim bubregom i funkcionalnim bubrežnim presatkom. Pridržavanje mediteranske prehrane procijenjeno je pomoću indeksa *Mediterranean Diet Serving Score* (MDSS), pri čemu je vrijednost ≥14 označavala pridržavanje mediteranske prehrane. Razina depresivnih simptoma procijenjena je pomoću Beckova upitnika depresije II (od engl. *Beck Depression Inventory-II*, BDI-II), a sastav tijela analizom bioelektrične impedancije. Razina AGE u koži mjerena je neinvazivnom metodom autofluorescencije kože. Prikupljeni su i analizirani podaci o drugim kliničkim, antropometrijskim i laboratorijskim pokazateljima.

Rezultati:

Pridržavanje mediteranske prehrane bilo je nisko. U prvom istraživanju, među 116 bolesnika s transplantiranim bubregom, samo se 25 % pridržavalo mediteranske prehrane prema MDSS-u. Više vrijednosti MDSS-a bile su neovisno povezane s većom mišićnom masom, dok je pridržavanje mediteranske prehrane bilo povezano s višim vrijednostima serumskog albumina i fosfata. Depresivni simptomi bili su prisutni u 21,7 % bolesnika. Nakon prilagodbe za dob, spol i procijenjenu glomerularnu filtraciju, depresivni simptomi bili su povezani s većom tjelesnom

masom, opsegom struka, indeksom tjelesne mase, masnom masom, masom visceralnog masnog tkiva trupa, opsegom nadlaktice i razinom triglicerida. Veća izraženost depresivnih simptoma bila je povezana s višom dobi, većim udjelom masne mase, nižim srednjim volumenom eritrocita te nepridržavanjem preporuka mediteranske prehrane za unos ribe i bijelog mesa. U istraživanju AGE, 69 % bolesnika imalo je visok kardiovaskularni rizik procijenjen na temelju povišene razine kožnih AGE. Ti su bolesnici imali lošiju bubrežnu funkciju, višu metaboličku dob i niži fazni kut. Više razine kožnih AGE bile su povezane s višom dobi, prisutnošću kronične bubrežne bolesti, višom razinom serumskih urata, nižom masom masnog tkiva trupa te pridržavanjem preporuka mediteranske prehrane za unos orašastih plodova.

Zaključak:

Bolesnici s transplantiranim bubregom imali su nisku razinu pridržavanja postulata mediteranske prehrane, značajnu izraženost depresivnih simptoma te visok kardiovaskularni rizik povezan s povišenim razinama kožnih AGE. Dobiveni rezultati upućuju na složenu međusobnu povezanost pridržavanja mediteranske prehrane, nutritivnog statusa i sastava tijela, depresivnih simptoma te nakupljanja AGE u bolesnika s transplantiranim bubregom.

LAIČKI SAŽETAK:

Transplantacija bubrega značajno poboljšava preživljenje i kvalitetu života bolesnika s krajnjim stadijem zatajenja bubrežne funkcije. Ipak, bolesnici s transplantiranim bubregom i dalje imaju povećan rizik za razvoj bolesti srca i krvnih žila, bolesti povezanih s metabolizmom te promjena statusa uhranjenosti, sastava tijela i psihološkog stanja. Tome mogu doprinijeti prehrambene navike i pridržavanje mediteranske prehrane, no ta povezanost nije sa sigurnošću utvrđena. Ova doktorska disertacija ima za cilj ispitati povezanost pridržavanja mediteranske prehrane, nutritivnog statusa i sastava tijela, razine depresivnih simptoma te razine krajnjih produkata glikacije u koži bolesnika s transplantiranim bubregom.

Provedena su tri istraživanja na odraslim bolesnicima s transplantiranim bubregom i funkcionalnim bubrežnim presatkom. Ispitanicima su procijenjeni stupanj pridržavanja mediteranske prehrane, razina depresivnih simptoma, sastav tijela, razina krajnjih produkata glikacije u koži i drugi važni

parametri. Samo se jedna četvrtina bolesnika s transplantiranim bubregom pridržavala mediteranske prehrane, a tegobe s depresijom imala je otprilike petina ispitanika. Izraženiji depresivni simptomi bili su povezani s većom tjelesnom težinom, većom količinom masnog tkiva, višim trigliceridima i slabijim pridržavanjem pojedinih preporuka mediteranske prehrane. U drugom istraživanju 69 % bolesnika imalo je povišene razine štetnih spojeva koji se nakupljaju u koži i upućuju na povećan rizik od bolesti srca i krvnih žila. Njihove više razine bile su povezane sa starijom dobi, slabijom funkcijom bubrega te određenim pokazateljima tjelesnog sastava i prehrambenim navikama. Zaključno, bolesnici s transplantiranim bubregom imali su nisku razinu pridržavanja postulata mediteranske prehrane, značajno izražene depresivne simptome te visok rizik od razvoja oboljenja srca i krvnih žila.

10. SUMMARY

Association of Mediterranean Diet Adherence with Nutritional Status, Depression, and Advanced Glycation End Products in Kidney Transplant Recipients

Background: Kidney transplantation significantly improves the survival and quality of life of patients with end-stage kidney disease. However, these patients still have increased cardiovascular and metabolic risks and show signs of altered nutritional status, body composition, and psychological state. Dietary habits, such as adherence to the Mediterranean diet, may affect many of these parameters; however, interactions between these parameters in kidney transplant recipients are not sufficiently researched.

Objective: The aim of this thesis is to investigate the associations between adherence to the Mediterranean diet, nutritional status, body composition, depressive symptoms, and skin advanced glycation end products (AGEs) in kidney transplant recipients.

Methods: Three cross-sectional, single-centre studies were carried out in adult kidney transplant recipients with a functioning graft. Adherence to the Mediterranean diet was assessed using the Mediterranean Diet Serving Score (MDSS) (≥14 points indicating Mediterranean diet adherence). The presence of depressive symptoms was measured using the Beck Depression Inventory-II (BDI-II), and body composition was assessed by bioelectrical impedance analysis. Skin AGE content was measured non-invasively by the skin autofluorescence technique. Other clinical, anthropometric, and laboratory parameters were measured and analysed.

Results: Adherence to the Mediterranean diet was poor. In the first study, among 116 kidney transplant recipients, only 25% adhered to the Mediterranean diet according to the MDSS. Higher MDSS values independently correlated with higher muscle mass, while adherence to the Mediterranean diet correlated with higher serum albumin and phosphate levels. Depressive symptoms were present in 21.7% of participants. After adjustment for age, sex, and estimated glomerular filtration rate, depressive symptoms were associated with higher body weight, waist circumference, body mass index, fat mass, visceral trunk fat mass, mid–upper arm circumference, and triglyceride levels. Greater severity of depressive symptoms correlated with older age, a higher percentage of fat mass, lower mean corpuscular volume, and lack of adherence to Mediterranean diet recommendations regarding fish and white meat consumption. In the AGE study, 69% of

participants had high cardiovascular risk assessed by skin AGE levels. These participants had worse kidney function, higher metabolic age, and a lower phase angle. Factors correlating with higher skin AGEs were age, chronic kidney disease, serum urate level, trunk fat mass, and adherence to Mediterranean diet recommendations regarding nut consumption.

Conclusion: Kidney transplant recipients showed poor adherence to the Mediterranean diet, a considerable burden of depressive symptoms, and a high AGE-associated cardiovascular risk. Overall, these findings highlight the complex interrelationship between adherence to the Mediterranean diet, nutritional status and body composition, depressive symptoms, and AGE accumulation in kidney transplant recipients.

PLAIN SUMMARY

Kidney transplantation significantly improves survival and quality of life in patients with end-stage kidney disease. However, kidney transplant recipients remain at increased risk of developing cardiovascular and metabolic diseases, as well as changes in nutritional status, body composition, and psychological well-being. Dietary habits and adherence to the Mediterranean diet may contribute to these outcomes, although these associations have not yet been fully established. This doctoral dissertation aims to investigate the associations between adherence to the Mediterranean diet, nutritional status and body composition, depressive symptoms, and the accumulation of advanced glycation end products (AGEs) in the skin of kidney transplant recipients.

Three studies were conducted among adult kidney transplant recipients with functioning kidney grafts. Adherence to the Mediterranean diet, depressive symptoms, body composition, skin AGE levels, and other relevant health parameters were assessed. Only one-quarter of kidney transplant recipients adhered to the Mediterranean diet, while approximately one-fifth experienced depressive symptoms. More pronounced depressive symptoms were associated with higher body weight, greater body fat mass, elevated triglyceride levels, and lower adherence to certain Mediterranean diet recommendations. In another study, 69% of patients had elevated levels of harmful compounds that accumulate in the skin and indicate an increased risk of cardiovascular disease. Higher levels of these compounds were associated with older age, poorer kidney function, and certain measures of body composition and dietary habits.

In conclusion, kidney transplant recipients demonstrated low adherence to Mediterranean dietary recommendations, a considerable burden of depressive symptoms, and a high risk of cardiovascular disease.

11. ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODATCI

Ime i prezime: Marijana Vučković

Elektronička pošta: marijana.vuckovic@kbsplit.hr

Državljanstvo: hrvatsko

Datum i mjesto rođenja: 18. srpnja 1994., Split

IZOBRAZBA

2001. – 2009. Osnovna škola fra Pavla Vučkovića, Sinj

2009. – 2013. Gimnazija Dinka Šimunovića, Sinj

2020. Završen sveučilišni integrirani prijediplomski i diplomski studij Medicina

Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu

Stečeno zvanje: doktorica medicine

2022. – danas - Specijalizacija iz nefrologije

Klinički bolnički centar Split, Klinika za unutarnje bolesti, Zavod za nefrologiju i dijalizu

Poslijediplomski doktorski studij Medicina utemeljena na dokazima

Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu

MATERINSKI JEZIK

Hrvatski jezik

OSTALI JEZICI

Engleski jezik – C1 razina

Talijanski jezik – B1 razina

OSTALE AKTIVNOSTI

Aktivno sudjelovanje u znanstvenoistraživačkom radu iz područja nefrologije, transplantacijske medicine, arterijske hipertenzije, kardiovaskularnog rizika i kliničke prehrane.

Autorica i koautorica 45 znanstvenih radova objavljenih u međunarodnim indeksiranim časopisima te 68 kongresnih priopćenja prezentiranih na domaćim i međunarodnim stručnim i znanstvenim skupovima.

Aktivno sudjelovanje na domaćim i međunarodnim stručnim i znanstvenim skupovima.

Sudjelovanje u stručnim edukacijama iz područja nefrologije, arterijske hipertenzije i transplantacijske medicine, uključujući:

ESH Summer School, 2022.

Transplantation School, 2023.

Salzburg Weill Cornell Seminar, 2023.

Budapest Nephrology School, 2024.

Sudjelovanje u moderiranju stručnih skupova, predavanja i stručnih rasprava.

Kontinuirano stručno usavršavanje iz područja nefrologije, dijalize i transplantacije bubrega.

12. RADOVI OBJEDINJENI U DOKTORSKOM RADU

Vučković M, Radić J, Gelemanović A, Raos H, Bučan Nenadić D, Kolak E, i sur. Mediterranean Diet Adherence and Nutritional Status in Dalmatian Kidney Transplant Recipients-Are They Related? Nutrients. 2021;13:3246.

Vučković M, Radić J, Gelemanović A, Bučan Nenadić D, Kolak E, Radić M. Associations between Depression, Nutritional Status and Mediterranean Diet in Dalmatian Kidney Transplant Recipients. Nutrients. 2021;13:4479.

Radić J, Vučković M, Gelemanović A, Kolak E, Bučan Nenadić D, Begović M, i sur. Associations between Advanced Glycation End Products, Body Composition and Mediterranean Diet Adherence in Kidney Transplant Recipients. Int J Environ Res Public Health. 2022;19:11060.

13. LITERATURA

1. Stevens PE, Ahmed SB, Carrero JJ, Foster B, Francis A, Hall RK, i sur. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney Int. 2024;105(4):S117–314.
2. Mark PB, Stafford LK, Grams ME, Aalruz H, Abd ElHafeez S, Abdelgalil AA, i sur. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease in adults, 1990–2023, and its attributable risk factors: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2023. The Lancet. 2025;406(10518):2461–82.
3. Hoekstra MWF, Boenink R, Bonthuis M, Boerstra BA, Astley ME, Montez de Sousa IR, i sur. The ERA Registry Annual Report 2023: epidemiology of kidney replacement therapy in Europe, with a focus on age comparisons. Clin Kidney J. 2026;19 (5).
4. Tonelli M, Wiebe N, Knoll G, Bello A, Browne S, Jadhav D, i sur. Systematic review: kidney transplantation compared with dialysis in clinically relevant outcomes. Am J Transplant. 2011 (10):2093–109.
5. Chaudhry D, Chaudhry A, Peracha J, Sharif A. Survival for waitlisted kidney failure patients receiving transplantation versus remaining on waiting list: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2022;376:e068769.
6. Wulandari W, Alfaqeeh M, Zakiyah N, Shafie AA, Suwantika AA. Cost-Utility Analyses of Hemodialysis, Peritoneal Dialysis, and Kidney Transplantation in Patients with End-Stage Kidney Disease: A Systematic Review. Clinicoecon Outcomes Res. 2025;17:883–95.
7. Iuga H, Balcı MA, Mihon S, Akgüller Ö, Elec FI. Kidney transplantation versus maintenance dialysis in 14 EU countries: cost savings, payback time, and budget impact. Front Public Health. 2026;14:1801439.
8. Eckardt KU, Kasiske BL, Zeier MG. Special Issue: KDIGO Clinical Practice Guideline for the Care of Kidney Transplant Recipients. American Journal of Transplantation. 2009;9:S1–155.
9. Beaudrey T, Bedo D, Weschler C, Caillard S, Florens N. From Risk Assessment to Management: Cardiovascular Complications in Pre- and Post-Kidney Transplant Recipients: A Narrative Review. Diagnostics 2025, Vol 15, Page 802. 2025;15(7):802.
10. Andersson C, Hansen D, Sørensen SS, McGrath M, McCausland FR, Torp-Pedersen C, i sur. Long-term cardiovascular events, graft failure, and mortality in kidney transplant recipients. Eur J Intern Med. 2024;121:109–13
11. Kasiske BL, Maclean JR, Snyder JJ. Acute myocardial infarction and kidney transplantation. Journal of the American Society of Nephrology. 2006;17(3):900–7.
12. Birdwell KA, Jaffe G, Bian A, Wu P, Ikizler TA. Assessment of arterial stiffness using pulse wave velocity in tacrolimus users the first year post kidney transplantation: a prospective cohort study. BMC Nephrol. 2015;16(1).

13. Van Craenenbroeck AH, Chinnappa S, Dounousi E, Fernandez-Fernandez B, Iatridi F, Mark PB, i sur. New kidneys, old risks: cardiovascular challenges after transplantation. Nephrology Dialysis Transplantation. 2026;41(6):998–1010.
14. Patel D, Modi K, Patel A. Hypertension in Renal Transplant Patient. International Journal of Pharmaceutical and Clinical Research, 2014;6(4):377–84.
15. Pisano A, Mallamaci F, D'Arrigo G, Bolignano D, Wuerzner G, Ortiz A, i sur. Assessment of hypertension in kidney transplantation by ambulatory blood pressure monitoring: a systematic review and meta-analysis. Clin Kidney J. 2022;15(1):31–42.
16. Agarwal A, Prasad GVR. Post-transplant dyslipidemia: Mechanisms, diagnosis and management. World J Transplant. 2016;6(1):125.
17. Kobashigawa JA, Kasiske BL. Hyperlipidemia in solid organ transplantation. Transplantation. 1997;63(3):331–8.
18. Reggiani F, Moroni G, Ponticelli C. Cardiovascular Risk after Kidney Transplantation: Causes and Current Approaches to a Relevant Burden. J Pers Med. 2022;12(8):1200.
19. Tory R, Sachs-Barrable K, Goshko CB, Hill JS, Wasan KM. Tacrolimus-induced elevation in plasma triglyceride concentrations after administration to renal transplant patients is partially due to a decrease in lipoprotein lipase activity and plasma concentrations. Transplantation. 2009;88(1):62–8.
20. Kockx M, Glaros E, Leung B, Ng TW, Berbée JFP, Deswaerte V, i sur. Low-Density Lipoprotein Receptor-Dependent and Low-Density Lipoprotein Receptor-Independent Mechanisms of Cyclosporin A-Induced Dyslipidemia. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2016;36(7):1338–49.
21. Sharif A, Chakkera H, de Vries APJ, Eller K, Guthoff M, Haller MC, i sur. International consensus on post-transplantation diabetes mellitus. Nephrology Dialysis Transplantation. 2024;39(3):531–49.
22. Rysz J, Franczyk B, Radek M, Ciałkowska-rysz A, Gluba-brzózka A. Diabetes and Cardiovascular Risk in Renal Transplant Patients. Int J Mol Sci. 2021 Apr 1;22(7):3422.
23. Neale J, Smith AC. Cardiovascular risk factors following renal transplant. World J Transplant. 2015;5(4):183.
24. Ahmadi SF, Zahmatkesh G, Streja E, Molnar MZ, Rhee CM, Kovesdy CP, i sur. Body Mass Index and Mortality in Kidney Transplant Recipients: A Systematic Review and Meta-Analysis. Am J Nephrol. 2014;40(4):315.
25. Birdwell KA, Park M. Post-Transplant Cardiovascular Disease. Clin J Am Soc Nephrol. 2021;16(12):1878.
26. Rigatto C, Foley R, Jeffery J, Negrijn C, Tribula C, Parfrey P. Electrocardiographic left ventricular hypertrophy in renal transplant recipients: prognostic value and impact of blood pressure and anemia. J Am Soc Nephrol. 2003;14(2):462–8.
27. Belal AA, Santos AH, Kazory A. Non-traditional cardiovascular risk factors after kidney transplantation. World J Nephrol. 2025;14(4):110896.
28. Ersoy A, Baran B, Ersoy C, Kahvecioglu S, Akdag I. Calcineurin inhibitors and post-transplant weight gain. Nephrology. 2008;13(5).

29. Wissing KM, Pipeleers L. Obesity, metabolic syndrome and diabetes mellitus after renal transplantation: Prevention and treatment. Transplantation Reviews. W.B. Saunders; 2014. p. 37–46.
30. Lentine KL, Rocca-Rey LA, Bacchi G, Wasi N, Schmitz L, Salvalaggio PR, i sur. Obesity and cardiac risk after kidney transplantation: Experience at one center and comprehensive literature review. Transplantation. 2008;86(2):303–12.
31. Hanna RM, Ghobry L, Wassef O, Rhee CM, Kalantar-Zadeh K. A Practical Approach to Nutrition, Protein-Energy Wasting, Sarcopenia, and Cachexia in Patients with Chronic Kidney Disease. Blood Purif. 2020;49(1–2).
32. Carrero JJ, Stenvinkel P, Cuppari L, Ikizler TA, Kalantar-Zadeh K, Kaysen G, i sur. Etiology of the Protein-Energy Wasting Syndrome in Chronic Kidney Disease: A Consensus Statement From the International Society of Renal Nutrition and Metabolism (ISRNM). Journal of Renal Nutrition. 2013;23(2):77–90.
33. Carrero JJ, Thomas F, Nagy K, Arogundade F, Avesani CM, Chan M, i sur. Global Prevalence of Protein-Energy Wasting in Kidney Disease: A Meta-analysis of Contemporary Observational Studies From the International Society of Renal Nutrition and Metabolism. Journal of Renal Nutrition. 2018;28(6):380–92.
34. Sabbatini M, Ferreri L, Pisani A, Capuano I, Morgillo M, Memoli A, i sur. Nutritional management in renal transplant recipients: A transplant team opportunity to improve graft survival. Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases. 2019;29(4).
35. Gelpi R, Casas A, Taco O, Sanchez-Baya M, Nassiri M, Bolufer M, i sur. Kidney Transplant: More than Immunological Problems. J Clin Med. 2025;14(6):2101.
36. Barroso Hernández S, Álvarez López Á, Rodríguez Sabillón JA, López Arnaldo C, Hernández Gallego R, García de Vinuesa Calvo E, i sur. Effect of weight change after renal transplantation on outcomes of graft survival. Nefrología (English Edition). 2022;42(5):568–77.
37. Heleniak Z, Illersperger S, Brakemeier S, Dębska-Ślizień A, Budde K, Halleck F. Obesity, Fat Tissue Parameters, and Arterial Stiffness in Renal Transplant Recipients. Transplant Proc. 2020;52(8).
38. Devine PA, Courtney AE, Maxwell AP. Cardiovascular risk in renal transplant recipients. J Nephrol. 2018;32(3):389.
39. Oniscu GC, Abramowicz D, Bolignano D, Gandolfini I, Hellemans R, Maggiore U, i sur. Management of obesity in kidney transplant candidates and recipients: A clinical practice guideline by the DESCARTES Working Group of ERA. Nephrology Dialysis Transplantation. 2021;37(Suppl 1):i1.
40. Moreau K, Desseix A, Germain C, Merville P, Couzi L, Thiébaut R, i sur. Evolution of body composition following successful kidney transplantation is strongly influenced by physical activity: results of the CORPOS study. BMC Nephrol. 2021;22(1):31.
41. Dienemann T, Ziolkowski SL, Bender S, Goral S, Long J, Baker JF, i sur. Changes in Body Composition, Muscle Strength, and Fat Distribution Following Kidney Transplantation. American Journal of Kidney Diseases. 2021;78(6):816–25.

42. Sabatino A, Cuppari L, Stenvinkel P, Lindholm B, Avesani CM. Sarcopenia in chronic kidney disease: what have we learned so far? Journal of Nephrology. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2021. p. 1347–72.
43. Ujszaszi A, Czira ME, Fornadi K, Novak M, Mucsi I, Molnar MZ. Quality of life and protein-energy wasting in kidney transplant recipients. Int Urol Nephrol. 2012;44(4).
44. Menna Barreto APM, Barreto Silva MI, Pontes KS da S, Costa MS da, Rosina KT de C, Souza E, i sur. Sarcopenia and its components in adult renal transplant recipients: prevalence and association with body adiposity. British Journal of Nutrition. 2019;122(12).
45. van Vliet IMY, Post A, Kremer D, Boslooper-Meulenbelt K, van der Veen Y, de Jong MFC, i sur. Muscle mass, muscle strength and mortality in kidney transplant recipients: results of the TransplantLines Biobank and Cohort Study. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2022;13(6):2932–43.
46. Zhang JZ, Shi W, Zou M, Zeng QS, Feng Y, Luo ZY, i sur. Diagnosis, prevalence, and outcomes of sarcopenia in kidney transplantation recipients: A systematic review and meta-analysis. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2022;14(1):17.
47. Oterdoom LH, Van Ree RM, De Vries APJ, Gansevoort RT, Schouten JP, Van Son WJ, i sur. Urinary creatinine excretion reflecting muscle mass is a predictor of mortality and graft loss in renal transplant recipients. Transplantation. 2008;86(3):391–8.
48. Druckmann I, Yashar H, Schwartz D, Schwartz IF, Goykhman Y, Kliuk Ben-Bassat O, i sur. Presence of Sarcopenia before Kidney Transplantation Is Associated with Poor Outcomes. Am J Nephrol. 2022;53(6):427.
49. Yanishi M, Tsukaguchi H, Kimura Y, Koito Y, Yoshida K, Seo M, i sur. Evaluation of physical activity in sarcopenic conditions of kidney transplantation recipients. Int Urol Nephrol. 2017;49(10):1779–84.
50. Sgambat K, Amalya K, Moudgil A. Nutritional challenges across the spectrum of chronic kidney disease. Asian Journal of Pediatric Nephrology. 2019;2
51. Hori S, Ichikawa K, Morizawa Y, Gotoh D, Itami Y, Nakai Y, i sur. Clinical Significance of Postoperative Nutritional Status as a Prognostic Factor in Kidney Transplant Recipients. Transplant Proc. 2019;51(6).
52. Chadban S, Chan M, Fry K, Patwardhan A, Ryan C, Trevillian P, i sur. Protein requirement in adult kidney transplant recipients. Nephrology. 2010;15(SUPPL. 1):S68–71.
53. Kluch M, Kurnatowska I, Matera K, Łokieć K, Puzio T, Czkwianianc E, i sur. Nutrition Trends in Patients Over the Long Term After Kidney Transplantation. Transplant Proc. 2020;52(8):2357–62.
54. Schneider S, Biggerstaff D, Barber TM. Dietary Guidelines Post Kidney Transplant: Is This the Missing Link in Recovery and Graft Survival? Transplant International. 2025;38:14288.
55. 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(12A):2274–84.

56. Dinu M, Pagliai G, Casini A, Sofi F. Mediterranean diet and multiple health outcomes: an umbrella review of meta-analyses of observational studies and randomised trials. Eur J Clin Nutr. 2018;72(1):30–43.
57. Afsar B, Afsar RE, Lentine KL. Mediterranean Diet: How Useful is it in Kidney Transplant Patients? Current Transplantation Reports 2026 13:1. 2026;13(1):8-.
58. Barbagallo CM, Cefalù AB, Gallo S, Rizzo M, Noto D, Cavera G, i sur. Effects of Mediterranean diet on lipid levels and cardiovascular risk in renal transplant recipients. Nephron. 1999;82(3).
59. Stachowska E, Wesolowska T, Safranow K, Domanski L, Rac M, Dziedziejko V, i sur. Simple dietary interventions reduce the risk factors of atherosclerosis in renal graft recipients. Journal of Renal Nutrition. 2005;15(3):291–7.
60. Stachowska E, Wesołowska T, Olszewska M, Safranow K, Millo B, Domański L, i sur. Elements of Mediterranean diet improve oxidative status in blood of kidney graft recipients. British Journal of Nutrition. 2005;93(3).
61. Nafar M, Noori N, Jalali-Farahani S, Hosseinpanah F, Poorrezagholi F, Ahmadpoor P, i sur. Mediterranean diets are associated with a lower incidence of metabolic syndrome one year following renal transplantation. Kidney Int. 2009;76(11):1199–206.
62. Palmer S, Vecchio M, Craig JC, Tonelli M, Johnson DW, Nicolucci A, i sur. Prevalence of depression in chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis of observational studies. Kidney Int. 2013;84(1):179–91.
63. Lusia Veater N, East L. Exploring depression amongst kidney transplant recipients: A literature review; Exploring depression amongst kidney transplant recipients: A literature review. 2016.
64. Chilcot J, Spencer BWJ, Maple H, Mamode N. Depression and Kidney Transplantation. Transplantation. 2014;97(7).
65. Zelle DM, Dorland HF, Rosmalen JGM, Corpeleijn E, Gans ROB, Homan van der Heide JJ, i sur. Impact of Depression on Long-Term Outcome After Renal Transplantation. Transplantation. 2012;94(10).
66. Cukor D, Newville H, Jindal R. Depression and immunosuppressive medication adherence in kidney transplant patients. Gen Hosp Psychiatry. 2008;30(4):386–7.
67. Quirk SE, Williams LJ, O'Neil A, Pasco JA, Jacka FN, Housden S, i sur. The association between diet quality, dietary patterns and depression in adults: a systematic review. BMC Psychiatry. 2013;13:175.
68. Jacka FN, Berk M. Depression, diet and exercise. Medical Journal of Australia. 2013;199(S6).
69. Marx W, Lane M, Hockey M, Aslam H, Berk M, Walder K, i sur. Diet and depression: exploring the biological mechanisms of action. Mol Psychiatry. 2021;26(1):134–50.
70. Fang J, Lin X, Wei C, Wang Q, Lin K, Zhang S, i sur. Factors associated with dietary behaviour in kidney transplant recipients: a cross-sectional study. Front Nutr. 2025;12:1467667.

71. Barros A, Costa BE da, Mottin CC, d'Avila DO. Depression, quality of life, and body composition in patients with end-stage renal disease: a cohort study. Revista Brasileira de Psiquiatria. 2016;38(4):301–6.
72. Micozkadioglu H, Micozkadioglu I, Zumrutdal A, Erdem A, Ozdemir FN, Sezer S, i sur. Relationship between depressive affect and malnutrition-inflammation complex syndrome in haemodialysis patients. Nephrology (Carlton). 2006;11(6):502–5.
73. Bilgic A, Akgul A, Sezer S, Arat Z, Ozdemir FN, Haberal M. Nutritional status and depression, sleep disorder, and quality of life in hemodialysis patients. J Ren Nutr. 2007;17(6):381–8.
74. Luppino FS, De Wit LM, Bouvy PF, Stijnen T, Cuijpers P, Penninx BWJH, i sur. Overweight, obesity, and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. Arch Gen Psychiatry. 2010;67(3):220–9.
75. Bizzozero-Peroni B, Martínez-Vizcaíno V, Fernández-Rodríguez R, Jiménez-López E, Núñez de Arenas-Arroyo S, Saz-Lara A, i sur. The impact of the Mediterranean diet on alleviating depressive symptoms in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Nutr Rev. 2025;83(1):29–39.
76. Goldin A, Beckman JA, Schmidt AM, Creager MA. Advanced Glycation End Products. Circulation. 2006;114(6).
77. Singh R, Barden A, Mori T, Beilin L. Advanced glycation end-products: a review. Diabetologia. 2001;44(2):129–46.
78. Goh SY, Cooper ME. Clinical review: The role of advanced glycation end products in progression and complications of diabetes. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93(4):1143–52.
79. Hartog JWL, Smit AJ, van Son WJ, Navis G, Gans ROB, Wolffenbuttel BHR, i sur. Advanced glycation end products in kidney transplant patients: a putative role in the development of chronic renal transplant dysfunction. American Journal of Kidney Diseases. 2004;43(6).
80. Stinghen AEM, Massy ZA, Vlassara H, Striker GE, Boullier A. Uremic Toxicity of Advanced Glycation End Products in CKD. J Am Soc Nephrol. 2016 Feb 1;27(2):354–70.
81. Ramasamy R, Yan SF, Herold K, Clynes R, Schmidt AM. Receptor for advanced glycation end products: fundamental roles in the inflammatory response: winding the way to the pathogenesis of endothelial dysfunction and atherosclerosis. Ann N Y Acad Sci. 2008;1126:7–13.
82. Crowley LE, Johnson CP, McIntyre N, Fluck RJ, McIntyre CW, Taal MW, i sur. Tissue advanced glycation end product deposition after kidney transplantation. Nephron Clin Pract. 2013;124(1–2):54–9.
83. Hartog JWL, de Vries APJ, Bakker SJL, Graaff R, van Son WJ, van der Heide JJH, i sur. Risk factors for chronic transplant dysfunction and cardiovascular disease are related to accumulation of advanced glycation end-products in renal transplant recipients. Nephrology Dialysis Transplantation. 2006;21(8).
84. Sotomayor CG, Gomes-Neto AW, van Londen M, Gans ROB, Nolte IM, Berger SP, i sur. Circulating Advanced Glycation Endproducts and Long-Term Risk of Cardiovascular

Mortality in Kidney Transplant Recipients. Clinical Journal of the American Society of Nephrology. 2019;14(10).
85. 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. PLoS One. 2018;13(8).
86. Liu X, Liu K, Wang Z, Liu C, Han Z, Tao J, i sur. Advanced glycation end products accelerate arteriosclerosis after renal transplantation through the AGE/RAGE/ILK pathway. Exp Mol Pathol. 2015;99(2).
87. Shardlow A, McIntyre NJ, Kolhe N V., Nellums LB, Fluck RJ, McIntyre CW, i sur. The association of skin autofluorescence with cardiovascular events and all-cause mortality in persons with chronic kidney disease stage 3: A prospective cohort study. PLoS Med. 2020;17(7).
88. Wang AYM, Wong CK, Yau YY, Wong S, Chan IHS, Lam CWK. Skin autofluorescence associates with vascular calcification in chronic kidney disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2014;34(8):1784–90.
89. 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. 2020;59(3):1233–42.
90. Gutierrez-Mariscal FM, Cardelo MP, de la Cruz S, Alcala-Diaz JF, Roncero-Ramos I, Guler I, i sur. Reduction in Circulating Advanced Glycation End Products by Mediterranean Diet Is Associated with Increased Likelihood of Type 2 Diabetes Remission in Patients with Coronary Heart Disease: From the Cordioprev Study. Mol Nutr Food Res. 2021;65(1).
91. Rodríguez JM, Balich LL, Concha MJ, Mizón C, Barnett DB, Acevedo GB, i sur. Reduction of serum advanced glycation end-products with a low calorie Mediterranean diet. Nutr Hosp. 2015;31(6):2511–7.
92. Semba RD, Arab L, Sun K, Nicklett EJ, Ferrucci L. Fat Mass Is Inversely Associated with Serum Carboxymethyl-Lysine, An Advanced Glycation End Product, in Adults,. J Nutr. 2011;141(9).
93. Kato M, Kubo A, Sugioka Y, Mitsui R, Fukuhara N, Nihei F, i sur. Relationship between advanced glycation end-product accumulation and low skeletal muscle mass in Japanese men and women. Geriatr Gerontol Int. 2017;17(5).
94. Mcintyre NJ, Fluck RJ, Mcintyre CW, Taal MW. Skin autofluorescence and the association with renal and cardiovascular risk factors in chronic kidney disease stage 3. Clin J Am Soc Nephrol. 2011;6(10):2356–63.
95. Uribarri J, Peppa M, Cai W, Goldberg T, Lu M, Baliga S, i sur. Dietary glycotoxins correlate with circulating advanced glycation end product levels in renal failure patients. American Journal of Kidney Diseases. 2003;42(3).
96. Mc780—User Manual.
97. 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(6).

98. BDI–2 - Beck Depression Inventory | Pearson Assessments US [Internet]. [cited 2026 Sep 22]. Available from: https://www.pearsonassessments.com/en-us/Store/Professional-Assessments/Personality-/Beck-Depression-Inventory/100000159.com
99. 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. 2021. doi:10.1016/j.ymeth.2020.12.003
100. R: The R Project for Statistical Computing [Internet]. [cited 2026 Sep 22]. Available from: https://www.r-project.org/
101. Tarsitano MG, Porchetti G, Caldara R, Secchi A, Conte C. Obesity and Lifestyle Habits among Kidney Transplant Recipients. Nutrients. 2022;14(14):2892.
102. Osté MCJ, Corpeleijn E, Navis GJ, Keyzer CA, Soedamah-Muthu SS, Van Den Berg E, i sur. Mediterranean style diet is associated with low risk of new-onset diabetes after renal transplantation. BMJ Open Diabetes Res Care. 2017;5(1).
103. Sofi F, Dinu M, Pagliai G, Marcucci R, Casini A. Validation of a literature-based adherence score to Mediterranean diet: the MEDI-LITE score. Int J Food Sci Nutr. 2017;68(6):757–62.
104. Trichopoulou A, Martínez-González MA, Tong TYN, Forouhi NG, Khandelwal S, Prabhakaran D, i sur. Definitions and potential health benefits of the Mediterranean diet: Views from experts around the world. BMC Med. 2014;12(1).
105. Dominguez LJ, Veronese N, Smith L, Ragusa FS, Schirò P, Di Bella G, i sur. Associations Between Adherence to the Mediterranean Diet and Incident Sarcopenia in Prospective Cohort Studies. Nutrients. 2025;17(2):313.
106. Grosso G, Micek A, Marventano S, Castellano S, Mistretta A, Pajak A, i sur. Dietary n-3 PUFA, fish consumption and depression: A systematic review and meta-analysis of observational studies. J Affect Disord. 2016;205.
107. Grosso G, Pajak A, Marventano S, Castellano S, Galvano F, Bucolo C, i sur. Role of Omega-3 Fatty Acids in the Treatment of Depressive Disorders: A Comprehensive Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. PLoS One. 2014;9(5):e96905.
108. Luque-Martínez A, Ávila-Jiménez ÁF, Reinoso-Espín Á, Araújo-Jiménez MÁ, Martos-Salcedo CR, González-Domenech P, i sur. Meat Consumption and Depression: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. Nutrients . 2025 Mar 1;17(5):811.
109. Dobersek U, Teel K, Altmeyer S, Adkins J, Wy G, Peak J. Meat and mental health: A meta-analysis of meat consumption, depression, and anxiety. Crit Rev Food Sci Nutr. 2023;63(19):3556–73.
110. Dobbels F, Skeans MA, Snyder JJ, Tuomari A V., Maclean JR, Kasiske BL. Depressive Disorder in Renal Transplantation: An Analysis of Medicare Claims. American Journal of Kidney Diseases. 2008;51(5):819–28.
111. Norman K, Stobäus N, Pirlich M, Bosy-Westphal A. Bioelectrical phase angle and impedance vector analysis - Clinical relevance and applicability of impedance parameters. Clinical Nutrition. 2012;31(6):854–61.

112. Kosoku A, Uchida J, Nishide S, Kabei K, Shimada H, Iwai T, i sur. Association of sarcopenia with phase angle and body mass index in kidney transplant recipients. Scientific Reports 2020 10:1. 2020;10(1):266-.
113. kaya E, Bakir A, Koseoglu YK, Velidedeoglu M, Trabulus S, Seyahi N. Association of Nutritional Assessment by Phase Angle With Mortality in Kidney Transplant Patients in an 8-Year Follow-Up. Progress in Transplantation. 2019;29(4):321–6.
114. Hartog JWL, Gross S, Oterdoom LH, van Ree RM, de Vries APJ, Smit AJ, i sur. Skin-Autofluorescence Is an Independent Predictor of Graft Loss in Renal Transplant Recipients. Transplantation. 2009;87(7).