SVEUČILIŠTE U SPLITU

MEDICINSKI FAKULTET

VIVIANA MATULIĆ

ŽIVOTNE NAVIKE I RAZINE KRAJNJIH PRODUKATA GLIKACIJE U KOŽI STUDENATA I TRUDNICA: PRESJEČNO ISTRAŽIVANJE

Doktorski rad

Split, 2026.

SVEUČILIŠTE U SPLITU

MEDICINSKI FAKULTET

VIVIANA MATULIĆ

ŽIVOTNE NAVIKE I RAZINE KRAJNJIH PRODUKATA GLIKACIJE U KOŽI STUDENATA I TRUDNICA: PRESJEČNO ISTRAŽIVANJE

Doktorski rad

Split, 2026.

Rad je izrađen u Klinici za ženske bolesti i porode Kliničkog bolničkog centra (KBC) Split.

Mentorica: prof. dr. sc. Ivana Kolčić, dr. med.

Izrada doktorskog rada temeljena je na rezultatima primarnog istraživanja:

1) Association between Mediterranean Diet and Advanced Glycation End Products in University Students: A Cross-Sectional Study. *Nutrients.* 2024, *16*(15), 2483; https://doi.org/10.3390/nu16152483

Zahvala

S osobitom zahvalnošću obraćam se svojoj mentorici, izv. prof. dr. sc. Ivani Kolčić, dr. med., koja je pristala biti moja mentorica i voditi me kroz izradu ove disertacije. Njezino znanje, iskustvo, strpljenje i podrška bili su mi iznimno važni tijekom cijelog procesa. Iako je ovaj put imao svoje uspone i padove, zajedno smo ga privele kraju i na tome sam joj iskreno zahvalna.

Posebnu zahvalnost dugujem svojoj baki Vilmi, koja mi je svojim životom, radom i odnosom prema ljudima bila trajna inspiracija. Svojim roditeljima zahvaljujem na bezuvjetnoj ljubavi, razumijevanju i podršci koju su mi pružali kroz cijeli život.

Mojem suprugu Ivanu zahvaljujem na strpljenju, podršci i razumijevanju u svim trenutcima kada ovaj put nije bio jednostavan. Zahvaljujem i svojim kolegama i prijateljima koji su me pratili, ohrabrivali i imali razumijevanja tijekom izrade ove disertacije.

Ovu disertaciju posvećujem svojoj djeci, Marku i Luki, koji su moj najveći izvor snage, radosti i smisla.

SADRŽAJ

1 UVOD ... 1

1.1 **ŽIVOTNE NAVIKE** ... 2
1.1.1 Zdrave životne navike ... *2*
1.1.2 Nezdrave životne navike ... *5*
1.1.3 Povezanost životnih navika i oksidativnog stresa ... *8*
1.2 **KRAJNJI PRODUKTI GLIKACIJE I OKSIDATIVNI STRES** ... 11
1.2.1 Definicija i molekularna struktura krajnjih produkata glikacije ... *11*
1.2.2 Oksidativni stres ... *17*
1.2.3 Receptori za krajnje produkte glikacije ... *19*
1.2.4 Uloga krajnjih produkata glikacije i povezanost s različitim bolestima ... *21*
1.2.5 Mjerenje razine krajnjih produkata glikacije ... *24*
1.3 **MEDITERANSKA PREHRANA** ... 25
1.3.1 Definicija mediteranske prehrane ... *25*
1.3.2 Moderna piramida mediteranske prehrane ... *25*
1.3.3 Mediteranska prehrana i prevencija razvoja bolesti ... *28*
1.3.4 Mediteranska prehrana i krajnji produkti glikacije ... *29*
1.3.5 Mediteranska prehrana i studenti ... *30*
1.4 **TRUDNOĆA** ... 32
1.4.1 Fiziologija trudnoće i prilagodba na oksidativni stres ... *32*
1.4.2 Krajnji produkti glikacije i oksidativni stres u patofiziologiji komplikacija trudnoće ... *37*
1.4.3 Mediteranska prehrana u trudnoći ... *42*
1.4.4 Druge životne navike u trudnoći ... *44*
1.5 **PROBLEMATIKA ISTRAŽIVANJA** ... 48

2 CILJEVI I HIPOTEZE ... 49

2.1 **HIPOTEZE ISTRAŽIVANJA** ... 50
2.2 **CILJEVI ISTRAŽIVANJA** ... 50

3 MATERIJALI I METODE ... 51

3.1 **USTROJ ISTRAŽIVANJA** ... 52
3.2 **ISPITANICI** ... 52
3.3 **PRIKUPLJANJE PODATAKA I UPITNICI** ... 55
3.4 **MJERENJE KRAJNJIH PRODUKATA GLIKACIJE** ... 57
3.5 **STATISTIČKA ANALIZA PODATAKA** ... 57

4 REZULTATI ... 59

4.1 **KLINIČKE I DEMOGRAFSKE OSOBINE ISPITANIKA** ... 60
4.2 **NAVIKE SPAVANJA, TJELESNA AKTIVNOST I MENTALNO ZDRAVLJE** ... 63
4.3 **NAVIKE PREHRANE I ADHERENCIJA MEDITERANSKOJ PREHRANI U ISPITANIKA** ... 67
4.4 **POVEZANOST ŽIVOTNOG STILA I KRAJNJIH PRODUKATA GLIKACIJE** ... 73

5 RASPRAVA ... 86

5.1 **DOB, SPOL I KRAJNJI PRODUKTI GLIKACIJE** ... 87
5.2 **MEDITERANSKA PREHRANA I KRAJNJI PRODUKTI GLIKACIJE** ... 88
5.3 **KAVA, PUŠENJE I KRAJNJI PRODUKTI GLIKACIJE** ... 96
5.4 **TJELESNA AKTIVNOST, DIGITALNE NAVIKE I KRAJNJI PRODUKTI GLIKACIJE** ... 99
5.5 **PSIHOLOŠKI ASPEKTI ŽIVOTNIH NAVIKA TRUDNICA: STRES, SAN I SAMOPERCEPCIJA ZDRAVLJA** ... 102
5.6 **ŽIVOTNE NAVIKE, KRAJNJI PRODUKTI GLIKACIJE I FETALNO PROGRAMIRANJE** ... 103
5.7 **OGRANIČENJA ISTRAŽIVANJA** ... 104
5.8 **SNAGE ISTRAŽIVANJA** ... 105

6 ZAKLJUČCI ... 107

7 SAŽETAK NA HRVATSKOM JEZIKU ... 109

8 LAIČKI SAŽETAK NA HRVATSKOM JEZIKU 112
9 SAŽETAK NA ENGLESKOM JEZIKU 114
10 LAIČKI SAŽETAK NA ENGLESKOM JEZIKU 117
11 LITERATURA 119
12 ŽIVOTOPIS 140
13 DODATAK 145
13.1 **PRILOG 1. UPITNIK O ŽIVOTNIM NAVIKAMA ZA STUDENTE** 146
13.2 **PRILOG 2. UPITNIK O ŽIVOTNIM NAVIKAMA ZA TRUDNICE** 151

POPIS KRATICA I OZNAKA

AGEs – krajnji produkti glikacije (engl. *Advanced Glycation End-products*)

ALEs – krajnji produkti lipoksidacije (engl. *Advanced Lipoxidation End Products*)

CEL – N(ε)-karboksietil-lizin

CML – N(ε)-karboksimetil-lizin

DNK – deoksiribonukleinska kiselina

GDM – gestacijski dijabetes melitus

GOLD – glioksal-lizinski dimer (engl. *glyoxal-lysine dimer*)

HbA1c – glikozilirani hemoglobin

HMW-AGEs – visokomolekularni krajnji produkti glikacije (engl. *high-molecular-weight AGEs*)

HOMA – engl. *Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance*

hPL – humani placentni laktogen

IPAQ – kratka forma Međunarodnog upitnika o tjelesnoj aktivnosti (engl. *International Physical Activity Questionnaire – Short Form*)

ISSHP – Međunarodno društvo za proučavanje hipertenzije u trudnoći (engl. *International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy*)

ITM – undeks tjelesne mase

LMW – AGEs – niskomolekularni krajnji produkti glikacije (engl. *low-molecular-weight AGEs*)

MDSS – engl. *Mediterranean Diet Serving Score*

MEDAS – engl. *Mediterranean Diet Adherence Screener/Scale*

MET – metabolički ekvivalent zadatka (engl. *metabolic equivalent of task*)

MMP – matriksna metaloproteinaza (engl. *matrix metalloproteinase*)

MOLD – metilglioksal-lizinski dimer (engl. *methylglyoxal-lysine dimer*)

PPROM – prijevremeno prsnuće plodovih ovoja prije termina (engl. *preterm prelabor rupture of membranes*)

PSS-10 – skala percipiranog stresa-10 (engl. *Perceived Stress Scale-10*)

RAGE – receptor za krajnje produkte glikacije (engl. *receptor for advanced glycation end-products*)

RNK – ribonukleinska kiselina

RNS – reaktivni dušikovi spojevi (engl. *reactive nitrogen species*)

ROS – reaktivni kisikovi spojevi (engl. *reactive oxygen species*)

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

sRAGE – topljivi receptor za krajnje produkte glikacije (engl. *soluble receptor for advanced glycation end-products*)

TAGEs – toksični krajnji produkti glikacije (engl. *toxic advanced glycation end-products*)

TNF-α – čimbenik nekroze tumora alfa (engl. *tumor necrosis factor alpha*)

VCAM -1 – vaskularna stanična adhezijska molekula 1 (engl. *vascular cell adhesion molecule 1*)

1 UVOD

1.1 **Životne navike**

Već u antičkim vremenima postojala je svijest o utjecaju životnih navika na zdravlje. Hipokrat, grčki liječnik i filozof, isticao je važnost umjerenosti u prehrani i redovite tjelesne aktivnosti za očuvanje zdravlja, smatrajući da liječnik mora promatrati čovjeka u njegovom cjelokupnom životnom kontekstu. Slične su misli dijelili i istočnjački mudraci, poput Konfucija, koji je naglašavao važnost ravnoteže u prehrani i duhovnoj praksi za dugovječnost i dobrobit. Premda je moderna medicina značajno napredovala, temeljne poruke ovih drevnih učitelja danas su možda aktualnije nego ikad. Danas se ta drevna mudrost ogleda u šest stupova moderne medicine životnog stila (engl. *Lifestyle Medicine*): pravilna prehrana, redovita tjelesna aktivnost, kvalitetan san, upravljanje stresom, izbjegavanje sredstava ovisnosti te njegovanje kvalitetnih međuljudskih odnosa (1).

1.1.1 Zdrave životne navike

Jedan od najranijih i najutjecajnijih dokaza o potencijalu zdravih životnih navika u modificiranju tijeka kroničnih bolesti potječe iz *Lifestyle Heart Trial* studije, koju je proveo Dean Ornish i suradnici (2). U prospektivnom, randomiziranom kontroliranom istraživanju pokazano je da sveobuhvatne promjene životnog stila, koje su uključivale prehranu temeljenu na cjelovitim namirnicama s vrlo niskim udjelom masti, redovitu umjerenu tjelesnu aktivnost, strukturirano upravljanje stresom, prestanak pušenja te psihosocijalnu potporu, mogu dovesti do regresije koronarne ateroskleroze već nakon jedne godine, i to bez primjene hipolipemijske farmakoterapije. Kvantitativna koronarna angiografija pokazala je smanjenje stupnja suženja koronarnih arterija u intervencijskoj skupini, dok je u kontrolnoj skupini zabilježeno daljnje napredovanje aterosklerotskih promjena, uključujući i lezije s izraženijim stupnjem stenoze (2).

Dugoročni rezultati tog istog istraživanja, nakon petogodišnjeg praćenja dodatno su potvrdili održivost i kliničku relevantnost ovakvog pristupa. Sudionici intervencijske skupine ne samo da su uspješno održavali intenzivne promjene životnog stila tijekom cijelog razdoblja praćenja, već je s vremenom zabilježena i izraženija regresija koronarne ateroskleroze u usporedbi s jednogodišnjim ishodima. Suprotno tome, u kontrolnoj skupini došlo je do kontinuiranog i progresivnog pogoršanja stupnja stenoze, uz više nego dvostruko veći broj kardiovaskularnih događaja tijekom petogodišnjeg razdoblja. Ovi nalazi jasno upućuju na to da kumulativni i dugotrajni učinak zdravih životnih navika ima značajan utjecaj na temeljne

patofiziološke mehanizme ateroskleroze, uključujući upalne procese, oksidativni stres i metaboličku disregulaciju (3).

U širem kontekstu, rezultati *Lifestyle Heart Trial* studije naglašavaju da sinergijski učinak prehrane, tjelesne aktivnosti, upravljanja stresom i nepušenja može imati snažniji biološki učinak od pojedinačnih intervencija, osobito kada se primjenjuje dugoročno (3). Ovakvi nalazi pružaju važan konceptualni okvir za razumijevanje kako životne navike mogu utjecati na procese povezane s kroničnom upalom i oksidativnim oštećenjem, čime se dodatno opravdava istraživanje uloge životnog stila u ranijim i osjetljivim populacijama, poput mladih osoba i trudnica (2,3).

Jedno od najznačajnijih istraživanja u području prehrane i sekundarne prevencije negativnih kardiovaskularnih ishoda, *Lyon Diet Heart Study*, pokazalo je da mediteranski prehrambeni obrazac značajno smanjuje rizik ponovne pojave kardiovaskularnih događaja nakon prvog infarkta miokarda (4). U tom randomiziranom kliničkom ispitivanju, bolesnici koji su se pridržavali mediteranske prehrane imali su 50–70 % niži rizik od fatalnog i nefatalnog infarkta miokarda te drugih velikih kardiovaskularnih ishoda u usporedbi s onima na uobičajenoj zapadnjačkoj prehrani, pri čemu je zaštitni učinak bio održiv tijekom višegodišnjeg praćenja i usporediv s učinkom standardne farmakoterapije, uključujući statine (4).

Tjelesna aktivnost također ima ključnu ulogu u dugovječnosti i očuvanju zdravlja, a njezin učinak jasno je potvrđen u velikim populacijskim istraživanjima. Jedna od najopsežnijih prospektivnih analiza, provedena na reprezentativnom uzorku odraslih osoba starijih od 40 godina uključenih u *National Health and Nutrition Examination Survey*, pokazala je jasnu doza–odgovor povezanost između broja dnevno prijeđenih koraka i ukupne smrtnosti (5). Tijekom prosječnog praćenja duljeg od deset godina, osobe koje su dnevno činile manje od 4000 koraka imale su višestruko višu stopu smrtnosti u usporedbi s onima koje su dosezale više razine tjelesne aktivnosti. Već pri oko 8000 koraka dnevno zabilježeno je gotovo 50 % smanjenje rizika od ukupne smrtnosti, dok je pri razini od približno 12 000 koraka dnevno rizik bio niži za oko 65 %, neovisno o dobi, spolu, indeksu tjelesne mase, prehrambenim navikama, pušenju i prisutnosti kroničnih bolesti (5). Zanimljivo je da dodatna analiza intenziteta hodanja, izraženog kroz kadencu koraka, nije pokazala neovisnu povezanost sa smanjenjem smrtnosti nakon prilagodbe za ukupan broj koraka, što upućuje na to da je ukupni volumen tjelesne aktivnosti važniji od njenog intenziteta. Ovi nalazi imaju osobitu važnost za stariju populaciju, budući da sugeriraju da i umjerena, svakodnevna tjelesna aktivnost, ostvarena kroz hodanje, može imati snažan zaštitni učinak na preživljenje (5).

Kvalitetan i obnavljajući san ključan je za očuvanje zdravlja tijekom cijelog života, jer ima temeljnu ulogu u neurološkoj obnovi, konsolidaciji pamćenja, učenju i održavanju sinaptičke ravnoteže. S porastom životne dobi dolazi do značajnih promjena u obrascima spavanja, uključujući smanjenu učinkovitost sna, češća noćna buđenja i veću sklonost poremećajima spavanja, što je potvrđeno u velikim populacijskim istraživanjima, poput *Sleep Heart Health Study*. U toj prospektivnoj kohortnoj studiji, koja je obuhvatila ispitanike u širokom rasponu dobi, starija dob bila je neovisno povezana s izraženijom fragmentacijom sna i povišenim indeksom buđenja, čak i nakon prilagodbe za pretilost i druge poznate čimbenike rizika (6). Poremećaji sna dodatno su učestaliji u osoba s kognitivnim oštećenjem te se narušena kvaliteta sna često javlja i prije klinički očitih neuroloških simptoma, pri čemu je povezana s bržim napredovanjem neurodegenerativnih procesa (7). Sve je više dokaza da kronični poremećaji sna doprinose razvoju sustavne upale niskog stupnja i pojačanog oksidativnog stresa, mehanizama koji imaju ključnu ulogu u patofiziologiji starenja i kroničnih nezaraznih bolesti (8). Fragmentirani i nedostatni san povezan je s povišenim razinama proinflamatornih citokina, narušenom regulacijom glukoze i inzulinske osjetljivosti te povećanom proizvodnjom reaktivnih kisikovih spojeva, što može pospješiti stvaranje i akumulaciju krajnjih produkata glikacije (8). Dugotrajni poremećaji spavanja povezani su ne samo s kognitivnim oštećenjima, već i s razvojem kardiovaskularnih bolesti, metaboličkog sindroma, poremećaja glukoze, depresije i povećane smrtnosti (9).

Kava je jedno od najčešće konzumiranih pića u svijetu, a interes za njezin utjecaj na zdravlje posljednjih je desetljeća znatno porastao. Brojna epidemiološka istraživanja i pregledni radovi upućuju na to da konzumacija kave može imati povoljan učinak na prevenciju kroničnih nezaraznih bolesti, osobito onih povezanih s upalom i oksidativnim stresom, poput pretilosti, metaboličkog sindroma i šećerne bolesti tipa 2 (10). Osim metaboličkih učinaka, dostupni dokazi ukazuju i na povezanost konzumacije kave s nižom incidencijom određenih sijela karcinoma te sa smanjenim rizikom od ukupne smrtnosti u općoj populaciji (10).

Potencijalni zaštitni učinci kave ne mogu se objasniti isključivo djelovanjem kofeina. Sve se više prepoznaje da kava predstavlja složenu biološki aktivnu smjesu koja, osim kofeina, sadrži brojne polifenole i druge bioaktivne spojeve s antioksidativnim i protuupalnim svojstvima. Razlika između učinaka kofeina i ostalih sastavnica kave potaknula je dodatni znanstveni interes, pri čemu se osobita pozornost usmjerava na ulogu polifenola u modulaciji oksidativnog stresa, inzulinske osjetljivosti i upalnih signalnih puteva. Ipak, mehanizmi njihova djelovanja u ljudskom organizmu još uvijek nisu u potpunosti razjašnjeni (11).

Učinak konzumacije kave na kardiovaskularno zdravlje već je desetljećima predmet znanstvenih rasprava. Dok su ranija istraživanja bila usmjerena prvenstveno na koronarnu bolest srca, novija epidemiološka istraživanja i metaanalize proširila su interes i na druge kardiovaskularne ishode, uključujući moždani udar, zatajenje srca i ukupnu kardiovaskularnu smrtnost. Većina dosadašnjih metaanaliza ne podupire povezanost konzumacije kave s povećanim rizikom od kardiovaskularnih bolesti, dok je umjerena konzumacija, najčešće definirana kao 3–5 šalica dnevno, u više analiza povezana sa smanjenim rizikom kardiovaskularnih događaja (10). Suprotni nalazi iz pojedinih kohortnih istraživanja uglavnom se pripisuju metodološkim ograničenjima, uključujući veličinu uzorka, način procjene prehrambenih navika i nedostatak podataka o načinu pripreme kave (10).

Kardiovaskularni učinci kave ne proizlaze isključivo iz djelovanja kofeina. Blokada adenozinskih receptora može utjecati na regulaciju srčane frekvencije i vaskularnog tonusa, dok su klorogenične kiseline i drugi polifenoli povezani s poboljšanjem endotelne funkcije, povećanom bioraspoloživošću dušikova oksida i smanjenjem oksidativnog stresa (11). Ovi mehanizmi mogu pridonijeti sniženju arterijskog tlaka i poboljšanju vaskularne reaktivnosti, čime se objašnjava izostanak povećanog kardiovaskularnog rizika pri umjerenoj konzumaciji kave.

Posebno konzistentni dokazi postoje za inverznu povezanost između konzumacije kave i rizika razvoja šećerne bolesti tipa 2. Sustavne analize i meta-analize pokazale su da je viši unos kave povezan sa značajnim smanjenjem rizika od dijabetesa, pri čemu je zaštitni učinak zabilježen i za kavu s kofeinom i za bezkofeinsku kavu (11). Uz to, antioksidativni i protuupalni učinci polifenola iz kave mogu djelovati sinergijski u smanjenju metaboličkog i kardiovaskularnog rizika.

Unatoč brojnim povoljnim nalazima, važno je naglasiti da se većina dostupnih dokaza temelji na opažajnim istraživanjima, što ograničava donošenje zaključaka o uzročno-posljedičnim odnosima. Trenutačni dokazi, međutim, podupiru uključivanje umjerene konzumacije kave, definirane kao unos do 300–400 mg kofeina dnevno, kao dijela uravnoteženog i zdravog načina života, uz individualizirani pristup, uvažavanje razlika i posebnu pažnju u osjetljivim populacijama, poput trudnica (10,11).

1.1.2 Nezdrave životne navike

Međutim, uz pozitivne čimbenike koji doprinose očuvanju zdravlja, nužno je istaknuti i snažan negativan utjecaj nezdravih životnih navika, uključujući kronični stres, poremećaje

spavanja, pušenje i nepravilnu prehranu, koje značajno povećavaju rizik od razvoja kroničnih nezaraznih bolesti i smanjenja kvalitete života. Među navedenim čimbenicima, nezdrava prehrana prepoznata je kao jedan od najvažnijih, ali ujedno i preventabilnih globalnih rizika za morbiditet i mortalitet.

Prema velikoj međunarodnoj analizi provedenoj u okviru *Global Burden of Disease Study* 2017, koja je obuhvatila podatke iz 195 zemalja i teritorija, suboptimalna prehrana bila je odgovorna za procijenjenih 11 milijuna smrti i 255 milijuna izgubljenih godina zdravog života u 2017. godini, čime je nadmašila sve ostale pojedinačne čimbenike rizika, uključujući i pušenje (12). Analiza je provedena primjenom komparativnog pristupa procjene rizika, pri čemu su kvantificirani doprinosi pojedinih prehrambenih čimbenika smrtnosti i opterećenju bolešću u odrasloj populaciji starijoj od 25 godina. Kao vodeći prehrambeni rizični čimbenici globalno identificirani su visok unos natrija, nizak unos cjelovitih žitarica i nizak unos voća, koji su zajedno činili najveći udio prehrambeno pripisivih smrti (12). Ovi nalazi dosljedni su prethodnim epidemiološkim dokazima, koji povezuju prehranu siromašnu zaštitnim nutrijentima i bogatu solju s povećanim rizikom od kardiovaskularnih bolesti, šećerne bolesti i određenih sijela karcinoma. Iako su dugotrajna randomizirana ispitivanja s kliničkim ishodima rijetka ili neizvediva, kumulativni dokazi iz prospektivnih kohortnih studija i intervencijskih istraživanja s posrednim ishodima snažno podupiru uzročnu povezanost između prehrambenih navika i razvoja kroničnih nezaraznih bolesti. Važno je naglasiti da je ova analiza, unatoč određenim ograničenjima vezanim uz dostupnost i heterogenost prehrambenih podataka, prvi put omogućila sveobuhvatnu i metodološki ujednačenu procjenu globalnog tereta bolesti pripisivog prehrani (12).

Poput sna, i kronični stres ima širok i dubok utjecaj na zdravlje, djelujući istodobno na neuroendokrine, autonomne i ponašajne mehanizme. Dugotrajna aktivacija simpatičkog živčanog sustava i osi hipotalamus–hipofiza–nadbubrežna žlijezda dovodi do povišenih razina kortizola, što narušava funkciju imunološkog i probavnog sustava, povećava kardiovaskularni rizik te pridonosi razvoju metaboličkih poremećaja (13). Istodobno, kronični stres značajno utječe na obrasce ponašanja, potičući nezdrave navike poput lošije prehrane, smanjene tjelesne aktivnosti i poremećaja spavanja, čime se stvara začarani krug koji dodatno pogoršava zdravstvene ishode.

Sve je više dokaza da odnos između stresa i sna nije jednosmjeran, već da postoji izražena individualna osjetljivost na stresom inducirane poremećaje spavanja, poznata kao reaktivnost sna. Osobe s visokom reaktivnošću sna pokazuju izrazito pogoršanje kvalitete sna u stresnim okolnostima, s poteškoćama usnivanja i održavanja sna, dok su osobe s niskom

reaktivnošću sna relativno otporne na stresne podražaje (14). Ova osobina pokazuje obilježja stabilne individualne karakteristike te je povezana s genetskim čimbenicima, obiteljskom anamnezom nesanice i spolom, pri čemu su žene sklonije izraženijoj reaktivnosti sna. Visoka reaktivnost sna prepoznata je kao snažan prediktor razvoja budućeg poremećaja nesanice, osobito težih kliničkih fenotipova, ali i drugih poremećaja poput depresije, anksioznosti i poremećaja rada u smjenama (14). Na neurobiološkoj razini, stres i anksioznost dijele zajedničke neuronske mreže i signalne putove, uključujući strukture limbičkog sustava i njihove veze s autonomnim i endokrinim regulacijskim mehanizmima (13). Akutni i kronični stres potiču promjene u neuralnim krugovima uključenima u emocionalnu obradu, regulaciju nagrade i budnosti, dok istodobno dolazi do disfunkcije autonomne ravnoteže i hormonalne regulacije. Ova neurobiološka preklapanja objašnjavaju zašto kronični stres ne utječe samo na mentalno zdravlje, već ima dalekosežne posljedice na spavanje, emocionalnu regulaciju i ponašajne obrasce povezane sa zdravljem. Važan, ali često zanemaren aspekt kroničnog stresa jest njegov utjecaj na tjelesnu aktivnost. Sustavni pregledi i prospektivne studije dosljedno pokazuju da psihološki stres predviđa smanjenje razine tjelesne aktivnosti i porast sedentarnog ponašanja, osobito u dugotrajno stresnim okolnostima i u starijoj populaciji (15). Iako pojedinci mogu koristiti tjelesnu aktivnost kao strategiju suočavanja sa stresom, većina dokaza upućuje na to da stres djeluje inhibitorno na održavanje redovite tjelesne aktivnosti, osobito kod osoba koje nemaju već uspostavljene navike vježbanja (15). Time stres dodatno posredno povećava kardiometabolički rizik kroz smanjenu energetsku potrošnju i pogoršanje metaboličke regulacije. U cjelini, kronični stres predstavlja snažan, višedimenzionalni čimbenik nezdravog životnog stila koji, kroz izravne neuroendokrine učinke i neizravne promjene ponašanja, značajno doprinosi razvoju poremećaja spavanja, tjelesne neaktivnosti i metaboličke disfunkcije. (15).

Pušenje je potvrđeno kao jedan od najznačajnijih i najbolje dokumentiranih čimbenika rizika za povećanu smrtnost od svih uzroka, uključujući kardiovaskularne bolesti, različite vrste karcinoma i kroničnu opstruktivnu plućnu bolest (16). Dugoročni učinci pušenja na zdravlje sustavno su istraživani u velikim populacijskim kohortama, među kojima se posebno ističe *Seven Countries Study*, jedno od prvih međunarodnih istraživanja koje je omogućilo procjenu univerzalnosti štetnog učinka pušenja u različitim kulturnim i geografskim okruženjima (16). U 25-godišnjem praćenju više od 12 700 muškaraca srednje životne dobi iz Europe, Sjedinjenih Američkih Država i Japana, pušenje je bilo povezano s jasno povišenim rizikom ukupne smrtnosti, neovisno o zemlji podrijetla i drugim poznatim čimbenicima rizika. Nakon prilagodbe za dob, indeks tjelesne mase, razinu serumskog kolesterola, sistolički krvni

tlak i prisutnost kardiovaskularnih bolesti na početku istraživanja, pušači su imali 30 % veći rizik od smrti već pri konzumaciji manje od 10 cigareta dnevno, dok je u osoba koje su pušile 10 ili više cigareta dnevno rizik bio povećan za približno 80 % u odnosu na nepušače (16). Ovi nalazi ukazuju na jasan odnos između intenziteta pušenja i smrtnosti.

Povišeni rizik kod pušača zabilježen je za širok raspon uzroka smrti, uključujući koronarnu bolest srca, cerebrovaskularne bolesti, druge arterijske bolesti, karcinom pluća, ostale zloćudne bolesti te kroničnu opstruktivnu plućnu bolest. Iako su u pojedinim zemljama zabilježene rijetke iznimke u kojima su nepušači imali višu specifičnu smrtnost od pušača, autori su takve nalaze pripisali slučajnim varijacijama povezanim s malim udjelom nepušača i višestrukim usporedbama (16). Ukupni rezultati nedvosmisleno potvrđuju da je štetni učinak pušenja konzistentan i neovisan o kulturološkom kontekstu. U kontekstu nezdravih životnih navika, pušenje predstavlja osobito snažan i višeslojan rizični čimbenik jer, uz izravne toksične učinke duhanskog dima, potiče kroničnu upalu, oksidativni stres i endotelnu disfunkciju, mehanizme koji su zajednički razvoju kardiovaskularnih, metaboličkih i malignih bolesti (16). Nadalje, pušenje je često povezano s drugim nezdravim obrascima ponašanja, poput lošije prehrane, poremećaja spavanja i smanjene tjelesne aktivnosti, čime dodatno pojačava ukupni zdravstveni rizik. Ova univerzalnost i konzistentnost štetnih učinaka čini pušenje jednim od najvažnijih ciljeva preventivnih javnozdravstvenih intervencija (16).

1.1.3 Povezanost životnih navika i oksidativnog stresa

Životni stil ima ključnu ulogu u regulaciji oksidativnog stresa, stanja narušene ravnoteže između stvaranja reaktivnih kisikovih spojeva (engl. *Reactive Oxygen Species*, ROS) i sposobnosti organizma da ih učinkovito neutralizira putem antioksidativnih obrambenih mehanizama. Oksidativni stres predstavlja jedan od temeljnih patofizioloških mehanizama uključenih u razvoj i progresiju brojnih kroničnih nezaraznih bolesti, uključujući kardiovaskularne bolesti, šećernu bolest, neurodegenerativne poremećaje i maligne bolesti (17). Dugotrajna izloženost povećanim razinama prooksidativnih čimbenika dovodi do oštećenja staničnih struktura, osobito mitohondrijske DNK, te do funkcionalnih promjena enzima i signalnih putova, što u konačnici može rezultirati poremećenom genskom ekspresijom i staničnom disfunkcijom (17). Suvremeni način života značajno pridonosi indukciji oksidativnog stresa. Pušenje, pretjerana konzumacija alkohola, nepravilna prehrana bogata visoko procesiranom hranom te nedostatak tjelesne aktivnosti povezani su s povećanim stvaranjem slobodnih radikala i smanjenjem endogenih antioksidativnih kapaciteta. Dodatno, izloženost različitim kemijskim tvarima iz okoliša i prehrambenog lanca može djelovati

sinergijski s navedenim čimbenicima, pojačavajući oksidativno opterećenje organizma (17). Ovi učinci osobito dolaze do izražaja pri kroničnoj izloženosti, kada kumulativni stres premašuje sposobnost fizioloških obrambenih sustava.

S druge strane, zdrave životne navike, uključujući uravnoteženu prehranu bogatu prirodnim antioksidansima, redovitu tjelesnu aktivnost i izbjegavanje štetnih navika, mogu djelovati zaštitno smanjujući razinu oksidativnog stresa. Posebna se pozornost posvećuje prehrambenim komponentama biljnog podrijetla, koje sadrže polifenole i druge bioaktivne spojeve s antioksidativnim svojstvima, a koje mogu modulirati oksidativne procese i pridonijeti održavanju redoks ravnoteže. Međutim, važno je naglasiti da antioksidativni učinci ovih spojeva ovise o dozi, biološkoj raspoloživosti i kontekstu u kojem se primjenjuju, budući da u određenim uvjetima mogu imati i paradoksalne, prooksidativne učinke (17). U tom smislu, oksidativni stres predstavlja ključnu poveznicu između životnog stila i biološkog starenja, kao i između ponašajnih čimbenika rizika i molekularnih promjena koje prethode klinički manifestnim bolestima. Razumijevanje utjecaja životnih navika na oksidativni stres stoga je od središnje važnosti za istraživanje mehanizama koji povezuju način života s nakupljanjem krajnjih produkata glikacije i razvojem kroničnih nezaraznih bolesti (17). Na primjer, duhanski dim sadrži velik broj stabilnih i nestabilnih slobodnih radikala te reaktivnih kisikovih spojeva (ROS) prisutnih u plinovitoj i čestičnoj fazi, koji imaju snažan potencijal za izazivanje oksidativnog oštećenja (18). Udisanje duhanskog dima dovodi do aktivacije imunoloških i upalnih stanica u respiratornom sustavu, posebice alveolarnih makrofaga i neutrofila, čime se dodatno pojačava lokalna proizvodnja oksidansa. Na molekularnoj razini, pojedine komponente duhanskog dima, poput semikinonskih radikala, sudjeluju u redoks ciklusima koji omogućuju kontinuirano stvaranje ROS-a i održavanje oksidativnog stresa. Posljedično dolazi do oštećenja DNK, uključujući nastanak 8-hidroksi-2’-deoksiguanozina, prepoznatog biomarkera oksidativnog oštećenja i karcinogeneze (18). Dodatno, sinergijsko djelovanje duhanskog dima s drugim inhalacijskim česticama iz okoliša, poput fine lebdeće tvari i industrijskih vlakana, može još snažnije pojačati stvaranje hidroksilnih radikala i pogoršati oksidativno opterećenje plućnog tkiva, čime se dodatno povećava rizik od kroničnih plućnih i sistemskih bolesti (18). S druge strane, redovita tjelesna aktivnost ima izražen zaštitni učinak te se smatra temeljem nefarmakološke terapije za brojne kronične bolesti, osobito kardiovaskularne i metaboličke poremećaje. Umjerena tjelesna aktivnost povoljno utječe na brojne čimbenike kardiovaskularnog rizika, uključujući tjelesnu masu, arterijski tlak, inzulinsku osjetljivost, metabolizam glukoze i lipida, endotelnu funkciju te autonomnu regulaciju srčane funkcije. Na staničnoj i molekularnoj razini, tjelesna aktivnost djeluje kao

oblik fiziološkog stresa koji potiče adaptivne mehanizme, među kojima se sve više ističe uloga autofagije, osobito selektivne mitohondrijske autofagije (mitofagije) (19). Održavanjem mitohondrijske kvalitete i učinkovitosti, redovita tjelesna aktivnost doprinosi smanjenju oksidativnog stresa, očuvanju energetske homeostaze i zaštiti kardiovaskularnog sustava. Iako većina dokaza o ovim mehanizmima potječe iz eksperimentalnih istraživanja, dostupni klinički podaci podupiru koncept da umjerena i dugotrajna tjelesna aktivnost predstavlja ključnu strategiju u prevenciji i liječenju kroničnih bolesti povezanih s oksidativnim stresom i starenjem (19). Teorija slobodnih radikala, postavljena prije više od šest desetljeća, ističe reaktivne kisikove spojeve (ROS) kao ključne uzročnike oštećenja staničnih struktura, što posljedično pridonosi procesu starenja i razvoju degenerativnih bolesti. Iako su tijekom vremena razvijene brojne dopunske teorije starenja, većina ih i dalje prepoznaje oksidativni stres kao središnji patofiziološki mehanizam. U tom kontekstu, mitohondriji imaju osobito važnu ulogu kao glavni izvor endogenih ROS-a, dok NADPH-oksidazni (NOX) enzimi dodatno pridonose reguliranoj, ali u patološkim uvjetima pojačanoj proizvodnji slobodnih radikala (19). Povećana aktivnost ovih sustava povezana je s brojnim bolestima vezanim uz starenje, uključujući kardiovaskularne, metaboličke i neurodegenerativne poremećaje.

Oksidativni stres ne dovodi isključivo do izravnog oštećenja lipida, proteina i nukleinskih kiselina, već ima i važnu ulogu u regulaciji procesa staničnog starenja. Jedan od ključnih pokazatelja biološkog starenja je duljina telomera, koja se progresivno skraćuje tijekom života i povezana je s povećanim rizikom od bolesti povezanih sa starenjem (20). Na brzinu skraćivanja telomera značajno utječu okolišni i životni čimbenici, uključujući prehranu, tjelesnu aktivnost, izloženost oksidativnom stresu i upalnim procesima. Ovi čimbenici djeluju dijelom putem modulacije aktivnosti telomeraze, enzima odgovornog za održavanje telomerne duljine i stanične replikativne sposobnosti.

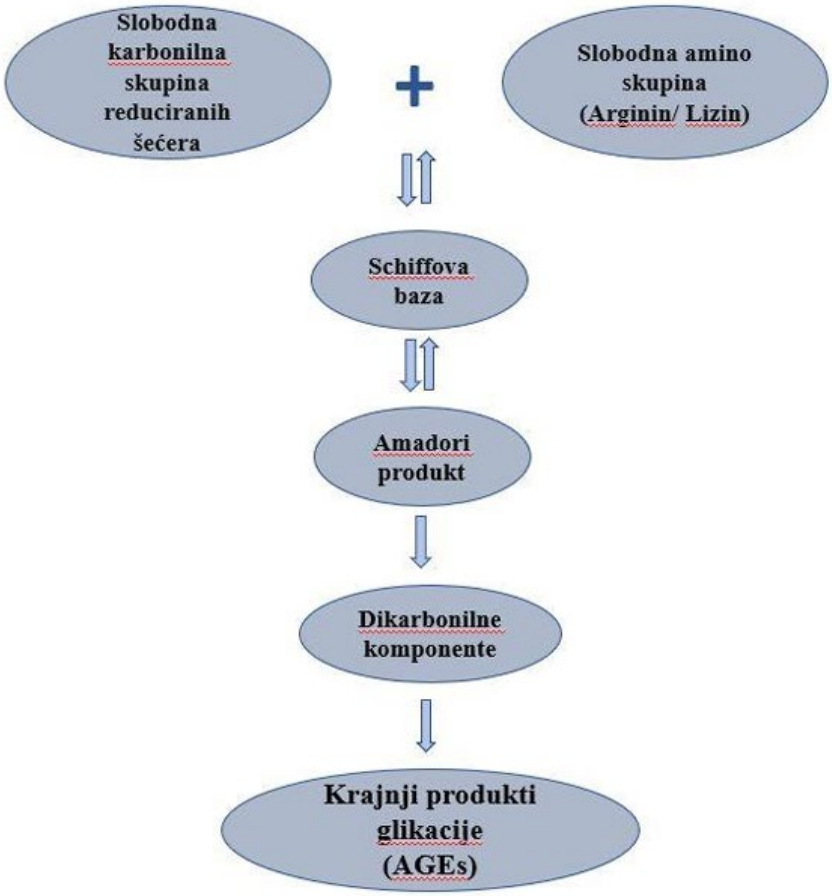
Novija istraživanja ukazuju na to da određeni prirodni spojevi mogu potaknuti aktivnost telomeraze, čime se otvaraju nove perspektive u razumijevanju procesa starenja i potencijalnim strategijama prevencije bolesti povezanih sa starenjem. Iako su ovi nalazi zasad uglavnom potvrđeni u eksperimentalnim uvjetima, oni dodatno naglašavaju važnost životnog stila i prehrambenih čimbenika u modulaciji molekularnih mehanizama starenja, osobito u kontekstu oksidativnog stresa (20).

1.2 **Krajnji produkti glikacije i oksidativni stres**

1.2.1 Definicija i molekularna struktura krajnjih produkata glikacije

Krajnji produkti glikacije (engl. *Advanced Glycation End-products*, AGEs) predstavljaju heterogenu skupinu stabilnih, često ireverzibilnih spojeva koji nastaju neenzimskom reakcijom između karbonilnih skupina reducirajućih šećera i slobodnih amino skupina proteina, lipida i/ili nukleinskih kiselina (21). Ovaj proces, poznat kao Maillardova reakcija, započinje stvaranjem nestabilnih Schiffovih baza, koje se potom pretvaraju u stabilnije Amadori proizvode, a daljnjim kemijskim preinakama, uključujući oksidaciju, dehidraciju i fragmentaciju, nastaju trajni i kemijski raznoliki AGEs spojevi (Slika 1) (22). Zbog svoje stabilnosti i otpornosti na proteolitičku razgradnju, AGEs se mogu akumulirati u tkivima s dugim poluživotom proteina, poput kože, krvnih žila i vezivnog tkiva, čime imaju značajan utjecaj na proces biološkog starenja i razvoj kroničnih bolesti (21).

Procesi koji dovode do nastanka AGEs-a poznati su u kemiji više od jednog stoljeća. Maillard je još 1912. godine opisao neenzimsko tamnjenje koje nastaje tijekom zagrijavanja smjese glukoze i aminokiselina, što je kasnije prepoznato kao ključna reakcija u stvaranju boje, okusa i arome termički obrađene hrane. Iako je Maillardova reakcija u početku proučavana prvenstveno u području prehrambene kemije, s vremenom je postalo jasno da se slični procesi odvijaju i *in vivo*, i pri fiziološkim i pri patološkim uvjetima, osobito u stanjima povišene glikemije, oksidativnog stresa i kronične upale. Otkriće glikiranog hemoglobina (HbA1c) krajem 1960-ih godina predstavljalo je prvi izravni dokaz postojanja endogene neenzimske glikacije u ljudskom organizmu te je otvorilo novo područje istraživanja molekularnih mehanizama povezanih s metaboličkim poremećajima i starenjem.



Slika 1. Proces nastanka krajnjih produkata glikacije (AGEs) ; prevedeno i prilagođeno prema Snelson M. i suradnici. Nutrients. 2019;11:215 (22) Licenca: CC BY 4.0.

AGEs se mogu stvarati endogeno, unutar organizma, ali i unositi egzogeno, unosom hranom ili inhalacijom, primjerice duhanskim dimom. Endogena formacija AGEs-a odvija se sporim, ali kontinuiranim procesima tijekom cijelog života, dok je egzogena izloženost često povezana s modernim načinom života, osobito s konzumacijom visoko procesirane hrane bogate šećerima i mastima te s izlaganjem namirnica visokim temperaturama tijekom pripreme hrane (23). Razvoj zapadnjačkog prehrambenog obrasca, uz smanjenu tjelesnu aktivnost, doveo je do povećane ukupne izloženosti AGEs-ima, čime se dodatno pojačao interes za njihovu ulogu u patogenezi kroničnih nezaraznih bolesti.

Kemijski gledano, nastanak AGEs-a započinje kondenzacijom karbonilne skupine reducirajućeg šećera s amino skupinom, najčešće na bočnim lancima lizina ili arginina u proteinima. Ova reakcija je reverzibilna i dovodi do stvaranja Schiffove baze (aldimina), koja se zatim podvrgava Amadorijevoj preraspodjeli, čime nastaje stabilniji Amadori proizvod (21).

U slučaju ketoznih šećera, analogni proces poznat je kao Heynsova preraspodjela. Amadori i Heynsovi proizvodi smatraju se ranim produktima glikacije te sami po sebi još ne spadaju u skupinu AGEs-a, ali predstavljaju ključne prekursore za njihovo daljnje nastajanje (21).

Važno je naglasiti da različiti šećeri pokazuju različitu reaktivnost u procesu neenzimske glikacije. Iako su ciklički oblici monosaharida termodinamički stabilniji i dominantni u vodenim otopinama, upravo su njihovi otvoreni lančani oblici kemijski reaktivni i sposobni sudjelovati u Maillardovoj reakciji. Zbog veće zastupljenosti otvorenog lanca, fruktoza pokazuje znatno veću reaktivnost u odnosu na glukozu, što ima važne implikacije, kako za *in vivo* glikaciju, tako i za prehrambeni unos AGEs-a. Dodatno, temperatura značajno ubrzava Maillardovu reakciju, zbog čega se AGEs u velikim količinama stvaraju tijekom pečenja, prženja i roštiljanja hrane, dok se njihova endogena formacija u organizmu odvija znatno sporije, ali kontinuirano.

Da bi nastali konačni AGEs, rani produkti glikacije moraju proći daljnje kemijske transformacije, koje uključuju oksidaciju, dehidraciju i fragmentaciju. U tom procesu nastaje skupina visoko reaktivnih dikarbonilnih spojeva, poput glikoksala, metilglikoksala, glikolaldehida, gliceraldehida i 3-deoksiglukoze, koji imaju iznimno snažan potencijal za daljnju glikaciju proteina (21). Ovi spojevi mogu nastajati različitim putevima, uključujući autooksidaciju Amadorijevih produkata (tzv. Hodgeov put), razgradnju aldimina i aminokiselina (Namiki put) te autooksidaciju monosaharida (Wolffov put) (21). Osim toga, reaktivni karbonili mogu nastajati i tijekom normalnih metaboličkih procesa, poput glikolize i fruktolize, što dodatno povezuje metabolički status organizma s razinom glikacijskog stresa.

Reaktivni dikarbonili mogu reagirati s dostupnim amino skupinama i dovesti do stvaranja širokog spektra završnih AGEs-a, koji se kemijski razlikuju po strukturi, podrijetlu i biološkim učincima. Ovisno o vrsti prekursora, AGEs se mogu označavati prema izvoru, primjerice kao glikoksal-derivirani, metilglikoksal-derivirani ili 3-deoksiglukoza-derivirani AGEs. Neki AGEs, poput Nε-(karboksimetil)lizina (CML), mogu nastati iz više različitih prekursora i često se koriste kao markeri ukupnog glikacijskog opterećenja (21). Konačni AGEs mogu postojati kao pojedinačni proteinski adukti ili kao međumolekularne unakrsne veze, koje dodatno narušavaju strukturu i funkciju proteina (21).

Posebnu važnost ima činjenica da se procesi koji dovode do stvaranja AGEs-a često preklapaju s procesima lipidne peroksidacije, pri čemu nastaje srodna skupina spojeva poznata kao krajnji produkti lipoksidacije (ALEs). Iako AGEs i ALEs mogu dijeliti zajedničke prekursore i strukturne sličnosti, radi se o dvjema konceptualno različitim skupinama spojeva, čija se biološka uloga i patofiziološki učinci djelomično razlikuju. U kontekstu ove disertacije,

fokus je stavljen na AGEs nastale neenzimskom glikacijom, s naglaskom na njihovu akumulaciju, biološke učinke i kliničku relevantnost (21).

Molekularna struktura krajnjih produkata glikacije izrazito je raznolika, što odražava kompleksnost kemijskih puteva njihova nastanka, raznolikost prekursora i uvjeta u kojima se formiraju. Do danas je identificiran velik broj kemijski različitih AGE molekula u ljudskim tkivima, tjelesnim tekućinama i prehrambenim proizvodima, pri čemu se njihova biološka svojstva, stabilnost i patofiziološki učinci mogu znatno razlikovati. Među najpoznatijim i najčešće proučavanim predstavnicima AGEs-a nalaze se pentosidin, N(ε)-karboksimetil-lizin (CML), N(ε)-karboksietil-lizin (CEL), različiti glikozil-piridinski spojevi te brojni derivati nastali iz reaktivnih dikarbonilnih intermedijera, poput metilglikoksala i glikoksala (21). Jedna od važnih karakteristika molekularne raznolikosti AGEs-a odnosi se na njihovu sposobnost stvaranja unakrsnih veza između proteinskih lanaca. Takvi umreženi AGEs mogu značajno promijeniti mehanička i biokemijska svojstva tkiva, osobito u proteinima dugog poluživota. Kolagen, elastin i kristalini očne leće posebno su podložni akumulaciji AGEs-a, što s vremenom dovodi do povećane krutosti, smanjene elastičnosti i poremećaja funkcije tkiva. Ovi procesi imaju ključnu ulogu u fiziološkom starenju, ali su znatno ubrzani u patološkim stanjima poput šećerne bolesti, kronične bubrežne bolesti i drugih oblika tzv. karbonilnog stresa (21).

S obzirom na njihova fizikalno-kemijska svojstva, AGEs se često klasificiraju prema sposobnosti emitiranja autofluorescencije i stvaranja proteinskih unakrsnih veza. U tom kontekstu razlikuju se fluorescentni i nefluorescentni AGEs, kao i oni koji induciraju umrežavanje proteina u odnosu na one koji djeluju prvenstveno kao pojedinačni adukti. Pentosidin je najpoznatiji primjer fluorescentnog i unakrsno povezanog AGE-a, dok se CML i CEL ubrajaju u nefluorescentne, ne-umrežene AGEs. Ova podjela ima posebnu metodološku važnost jer fluorescentni AGEs omogućuju neinvazivnu procjenu kumulativnog glikacijskog opterećenja u tkivima pomoću metoda koje se temelje na mjerenju autofluorescencije, poput mjerenja autofluorescencije kože (eng. *skin autofluerence* - SAF) . Unatoč metodološkoj praktičnosti fluorescentnih AGEs-a, važno je naglasiti da oni predstavljaju samo dio ukupnog AGE spektra. CML, iako nefluorescentan, jedan je od najzastupljenijih AGEs-a u ljudskom organizmu te se često koristi kao reprezentativni marker ukupne glikacije. Nastaje djelovanjem više različitih prekursora, uključujući glikoksal i glikolaldehid, te je posebno obilno prisutan u ciljnim tkivima s kasnim komplikacijama šećerne bolesti, poput bubrega, krvnih žila, kože i očiju (21). Slično tome, CEL i metilglikoksal-derivirani hidroimidazoloni predstavljaju važne strukture povezane s metaboličkim poremećajima i povećanim kardiovaskularnim rizikom (21).

Dodatni sloj složenosti u razumijevanju molekularne raznolikosti AGEs-a predstavlja njihova klasifikacija prema molekularnoj masi. Niskomolekularni AGEs (LMW-AGEs) uključuju slobodne ili peptidno vezane spojeve male molekularne mase, dok se visokomolekularni AGEs (HMW-AGEs) odnose na proteinski vezane ili umrežene strukture. LMW-AGEs lakše se apsorbiraju iz prehrane i distribuiraju cirkulacijom, dok HMW-AGEs imaju izraženiju tendenciju akumulacije u tkivima. Ova razlika ima potencijalni značaj za njihovu biološku dostupnost, eliminaciju i patološki učinak. (24).

Posljednjih godina predložena je i nova, konceptualno važna podjela AGEs-a na netoksične AGEs i toksične AGEs (engl. *toxic AGEs*, TAGEs). Ovaj pristup polazi od pretpostavke da nisu svi AGEs nužno patološki, već da neki mogu predstavljati dio fizioloških mehanizama detoksikacije reaktivnih karbonilnih spojeva (25). U tu skupinu ubrajaju se, među ostalima, CML, CEL, pentosidin i pojedini metilglikoksal-derivirani spojevi, koji se smatraju relativno manje reaktivnima u pogledu aktivacije patoloških signalnih puteva. Nasuprot tome, TAGEs predstavljaju podskupinu izrazito reaktivnih i citotoksičnih AGEs-a koji snažno aktiviraju stanične signalne mehanizme putem receptora za AGEs (RAGE) te induciraju proizvodnju reaktivnih kisikovih spojeva i proinflamatornih medijatora (25). Posebnu pažnju privlače tzv. gliceraldehid-derivirani AGEs (Glycer-AGEs), koji nastaju iz intermedijera metabolizma glukoze i fruktoze. Njihova intracelularna akumulacija povezana je s razvojem niza bolesti povezanih sa životnim stilom, uključujući nealkoholnu masnu bolest jetre, kardiovaskularne bolesti, šećernu bolest tipa 2, neurodegenerativne poremećaje i karcinome (25). Važno je naglasiti da nastanak i nakupljanje TAGEs-a nije isključivo vezano uz hiperglikemiju, već i uz prehrambene navike, osobito uz unos rafiniranih šećera i zaslađenih napitaka bogatih fruktozom. Time se dodatno potvrđuje koncept da molekularna struktura i biološki učinci AGEs-a predstavljaju dinamičan odraz metaboličkog i životnog okruženja pojedinca (25).

AGEs nastaju endogenim putem u svim tkivima i tjelesnim tekućinama i u fiziološkim uvjetima, no njihova se produkcija značajno ubrzava u stanjima hiperglikemije i pojačanog oksidativnog/karbonilnog stresa, kao i tijekom starenja i kroničnih upalnih bolesti. Endogena glikacija odvija se pri nižim temperaturama nego u hrani pa je spektar nastalih spojeva uži, a glukoza je najčešći reducirajući šećer u tim reakcijama; povijesno je endogena glikacija prvi put potvrđena identifikacijom HbA1c, gdje se N-terminalni valin hemoglobina veže s glukozom. U nastanku AGEs-a *in vivo* sudjeluje više procesa, uključujući autooksidaciju monosaharida, fragmentaciju Schiffovih baza, razgradnju fruktozamina te stvaranje reaktivnih α,β-dikarbonilnih spojeva iz degradacije glikolitičkih intermedijera i lipidne peroksidacije, pri

čemu su posebno važni metilglikoksal i glikoksal (26). Najosjetljivija mjesta glikacije su bočni lanci lizina i arginina (te određene amino skupine fosfolipida i nukleotida), a stupanj glikacije ovisi o koncentraciji glikirajućeg agensa, prisutnosti katalitičkih faktora i redoks-aktivnih metalnih iona, vremenu izloženosti i poluživotu proteina; stoga se AGEs osobito nakupljaju u dugovječnim izvanstaničnim proteinima poput kolagena, što je klinički relevantno u dijabetesu (26). Organizmu su pritom na raspolaganju obrambeni mehanizmi koji ograničavaju endogenu tvorbu AGEs-a, ponajprije detoksikacija reaktivnih prekursora putem glikoksalaznog sustava ovisnog o glutationu, koji inaktivira najveći dio endogeno nastalog metilglikoksala, dok na razinu glikacijskog opterećenja mogu utjecati i endogeni/egzogeni inhibitori (npr. spojevi poput piridoksamina ili polifenola), što dodatno podupire tezu da je ukupni AGE "pool" rezultat dinamične ravnoteže između nastajanja, detoksikacije i eliminacije te da ga životne navike mogu značajno modulirati (26).

Egzogeni izvori AGEs-a u najvećoj su mjeri povezani s prehrambenim navikama i načinima pripreme hrane. AGEs se u hrani stvaraju tijekom Maillardove reakcije koja se intenzivira pri visokim temperaturama, suhim toplinskim postupcima i dugotrajnoj termičkoj obradi. Prženje, pečenje, roštiljanje i industrijska prerada hrane značajno povećavaju sadržaj prehrambenih AGEs-a, osobito u namirnicama bogatim proteinima i mastima, poput mesa i proizvoda životinjskog podrijetla (27). Nasuprot tome, kuhanje, pirjanje i priprema hrane u vlažnom i kiselom mediju dovode do znatno manjeg stvaranja AGEs-a. Tijekom toplinske obrade nastaje širok spektar spojeva različite molekularne mase, od niskomolekularnih AGEs-a do proteinski vezanih i visokomolekularnih melanoidina, koji pridonose boji i aromi hrane, ali istodobno povećavaju ukupno glikacijsko opterećenje organizma. Sustavno je pokazano da prehrana bogata visoko procesiranom hranom dovodi do porasta cirkulirajućih AGEs-a i pojačanog oksidativnog stresa, dok prehrambeni obrasci s većim udjelom povrća, voća i cjelovitih žitarica, bogatih antioksidansima i zaštitnim fitokemikalijama, mogu usporiti nastanak i apsorpciju prehrambenih AGEs-a (27).

Osim prehrane, pušenje cigareta predstavlja značajan i često zanemaren egzogeni izvor AGEs-a. Tijekom sušenja i sagorijevanja duhana nastaju reaktivni karbonilni spojevi i glikacijski produkti, tzv. glikotoksini, koji u duhanskom dimu mogu brzo reagirati s proteinima i potaknuti stvaranje AGEs-a *in vivo*. Ovi spojevi pokazuju autofluorescentna svojstva, mutagenost i sposobnost umrežavanja proteina te se mogu vezati za serumske proteine pušača, što rezultira povišenim razinama cirkulirajućih AGEs-a u usporedbi s nepušačima. Povećano glikacijsko opterećenje kod pušača povezuje se s ubrzanom aterosklerozom i većim rizikom od kardiovaskularnih i malignih bolesti (28).

Na ukupno stvaranje i biološku dostupnost egzogenih AGEs-a dodatno utječu čimbenici poput pH vrijednosti, trajanja i temperature kuhanja, sastava hrane te prisutnosti prirodnih antioksidansa, koji mogu djelomično inhibirati glikacijske reakcije. Time egzogeni AGEs predstavljaju važnu poveznicu između životnog stila, prehrambenih navika i kumulativnog glikacijskog stresa u organizmu (29).

1.2.2 Oksidativni stres

Oksidativni stres predstavlja temeljni koncept u redoks biologiji i medicini te se definira kao neravnoteža između stvaranja oksidansa, ponajprije reaktivnih kisikovih spojeva (engl. *reactive oxygen species*, ROS), i kapaciteta antioksidativnih obrambenih mehanizama organizma, pri čemu prevladavaju oksidansi. Takva neravnoteža dovodi do poremećaja redoks signalizacije i kontrole, ali i do izravnih molekularnih oštećenja staničnih struktura, uključujući proteine, lipide i nukleinske kiseline. Iako se oksidativni stres često promatra isključivo kao štetan proces, suvremeno shvaćanje naglašava njegovu dvostruku ulogu; ROS su, u fiziološkim koncentracijama, nužni za normalnu staničnu funkciju, uključujući prijenos signala, regulaciju genske ekspresije i obranu od patogena, dok njihovo prekomjerno nakupljanje ima patološke posljedice (30,31).

Reaktivni kisikovi spojevi, među kojima se najčešće ističu superoksidni anion (O_2^-), vodikov peroksid (H_2O_2) i hidroksilni radikal (•OH), nastaju kao prirodni nusprodukti aerobnog staničnog metabolizma. Glavni izvor ROS-a u stanici su mitohondriji, gdje tijekom oksidativne fosforilacije dolazi do "curenja" elektrona iz dišnog lanca i parcijalne redukcije molekularnog kisika. Osim mitohondrija, značajni izvori ROS-a uključuju NADPH-oksidaze (NOX enzime), peroksizome, ksantin-oksidazu te aktivirane imunološke stanice tijekom upalnih procesa. U uvjetima povećanog metaboličkog opterećenja, hiperglikemije, kronične upale ili izloženosti okolišnim stresorima, poput onečišćenja, zračenja i toksina, produkcija ROS-a može višestruko nadmašiti fiziološke razine (32).

U normalnim uvjetima, stanice održavaju finu ravnotežu između stvaranja i uklanjanja ROS-a zahvaljujući složenoj mreži antioksidativnih obrambenih sustava. Ti sustavi uključuju enzimske antioksidanse, poput superoksid-dismutaze, katalaze i glutation-peroksidaze, kao i niskomolekularne antioksidanse, među kojima su glutation, vitamini C i E te brojni prehrambeni polifenoli (30). Važno je naglasiti da antioksidativna zaštita u živom organizmu ne ovisi primarno o egzogenim "antioksidansima" iz prehrane, već o reguliranoj aktivnosti enzima i njihovih pomoćnih sustava. Suvremeni koncept oksidativnog stresa razlikuje fiziološku, adaptivnu razinu ROS-a, tzv. oksidativni eustres, od patološkog oksidativnog

distresa, u kojem dolazi do trajnog oštećenja staničnih komponenti i aktivacije stresnih signalnih puteva (31). Kada antioksidativni kapaciteti više nisu dostatni za neutralizaciju prekomjerne proizvodnje ROS-a, dolazi do oksidativnih oštećenja lipida (lipidna peroksidacija), proteina (oksidacija bočnih lanaca aminokiselina, gubitak funkcije enzima) i DNK (oksidativne lezije baza i lomovi lanca). Takva oštećenja ne samo da narušavaju strukturu i funkciju stanice, već i potiču daljnju proizvodnju ROS-a, čime se uspostavlja začarani krug oksidativnog stresa. Dugotrajna izloženost povišenim razinama ROS-a povezuje se s procesima starenja te s razvojem brojnih kroničnih bolesti, uključujući kardiovaskularne bolesti, šećernu bolest, neurodegenerativne poremećaje, karcinome i kronične upalne bolesti (31). Unatoč snažnim eksperimentalnim dokazima o ulozi oksidativnog stresa u patogenezi bolesti, klinička ispitivanja s antioksidativnim suplementima u ljudi uglavnom nisu pokazala očekivane koristi. Razlozi za to su višestruki i uključuju složenost redoks signalizacije, nemogućnost preciznog identificiranja pojedinaca s patološkim oksidativnim stresom, kao i činjenicu da ROS imaju i esencijalne fiziološke funkcije. Nadalje, antioksidansi mogu u određenim uvjetima djelovati i prooksidativno, a njihova biološka učinkovitost ovisi o dozi, bioraspoloživosti i ciljanom subcelularnom djelovanju. Ovi nalazi upućuju na to da oksidativni stres treba promatrati kao dinamičan i kontekstno ovisan proces, a ne kao jednostavan višak slobodnih radikala (32).

Jedna od ključnih posljedica oksidativnog stresa jest njegova izravna i neizravna uloga u formiranju i akumulaciji krajnjih produkata glikacije (AGEs). U uvjetima povećane produkcije reaktivnih kisikovih spojeva dolazi do intenziviranja lipidne peroksidacije i glikooksidacijskih reakcija, pri čemu nastaju visoko reaktivni karbonilni spojevi, poput glioksala i metilglioksala, ali i drugih aldehida kao što su malondialdehid i 4-hidroksinonenal (33). Ovi reaktivni međuprodukti predstavljaju ključne prekursore za nastanak AGEs-a jer lako reagiraju sa slobodnim amino skupinama proteina, lipida i nukleinskih kiselina, ubrzavajući neenzimske reakcije glikacije i značajno povećavajući endogenu produkciju AGEs-a u stanicama i tkivima. Posebna važnost ovih procesa leži u činjenici da oksidativni stres i glikacija nisu odvojeni patofiziološki mehanizmi, već međusobno snažno isprepleteni procesi. Reaktivni karbonili nastali tijekom lipidne peroksidacije i glikooksidacije mogu dovesti ne samo do stvaranja AGEs-a, već i do nastanka naprednih produkata lipooksidacije (ALEs), pri čemu oba tipa spojeva često dijele zajedničke prekursore i međuproizvode. Takva akumulacija AGE/ALE adukata rezultira kovalentnim umrežavanjem proteina, njihovom oligomerizacijom i agregacijom, što narušava strukturu i funkciju staničnih proteina te remeti proteostazu. Posljedično dolazi do disfunkcije ključnih staničnih procesa, uključujući signalizaciju,

mitohondrijsku funkciju i sustave kontrole kvalitete proteina, kao što su ubiquitin–proteasomski sustav i autofagija (33).

Nakupljeni AGEs ne djeluju samo pasivno kao biljezi oksidativnog oštećenja, već imaju i aktivnu ulogu u daljnjoj amplifikaciji oksidativnog stresa i upale. Vezanjem za specifične stanične receptore, ponajprije receptor za krajnje produkte glikacije (RAGE), AGEs aktiviraju niz signalnih puteva koji uključuju transkripcijske faktore poput NF-κB i dovode do pojačane proizvodnje reaktivnih kisikovih spojeva, proinflamatornih citokina i adhezijskih molekula (33). Time se uspostavlja začarani krug u kojem oksidativni stres potiče stvaranje AGEs-a, a AGEs putem RAGE signalizacije dodatno pojačavaju oksidativni stres i kroničnu upalu.

Ova međusobna povezanost oksidativnog stresa i AGEs-a smatra se ključnim patogenetskim mehanizmom u razvoju brojnih kroničnih i degenerativnih bolesti povezanih sa starenjem. U stanjima poput šećerne bolesti, ateroskleroze, kardiovaskularnih i neurodegenerativnih bolesti, trajno povišene razine ROS-a i AGEs-a dovode do progresivnog oštećenja tkiva, disfunkcije endotela, neurona i drugih dugovječnih stanica te ubrzanog gubitka funkcionalnog integriteta organa. Stoga se AGE/ALE akumulacija danas promatra ne samo kao posljedica oksidativnog stresa, već i kao njegov snažan pojačivač, čime predstavlja središnju poveznicu između metaboličkih poremećaja, kronične upale i staničnog starenja (33).

1.2.3 Receptori za krajnje produkte glikacije

Biološki učinci krajnjih produkata glikacije ne ovise isključivo o njihovoj kemijskoj strukturi i koncentraciji, već u velikoj mjeri o njihovoj interakciji sa specifičnim staničnim receptorima. Unos egzogenih AGEs-a i povećana endogena produkcija AGEs-a aktiviraju različite signalne puteve posredovane nizom receptora, čija je uloga regulacija upalnih odgovora, oksidativnog stresa, stanične homeostaze i uklanjanja modificiranih molekula. Dosad je identificirano nekoliko tipova receptora koji mogu prepoznati AGEs, među kojima se ističu receptor za krajnje produkte glikacije (RAGE), AGE-R1, AGE-R2 i AGE-R3 te različite skupine *scavenger* receptora, uključujući stabilin-1 i stabilin-2 (21). AGE-R1, AGE-R2 i AGE-R3 općenito se smatraju receptorima koji sudjeluju u prepoznavanju, vezanju i uklanjanju AGEs-a, bez izražene aktivacije proinflamatornih signalnih puteva. Njihova se uloga uglavnom povezuje s detoksikacijom i održavanjem stanične homeostaze. AGE-R1 i AGE-R2 su povezani s endoplazmatskim retikulumom i uključeni u procese N-glikozilacije i metabolizma glikana, dok AGE-R3 (galektin-3) ima širi spektar funkcija, uključujući regulaciju stanične adhezije, migracije i diferencijacije (21). Za razliku od RAGE-a, ovi receptori ne potiču

izraženu proizvodnju reaktivnih kisikovih spojeva niti snažan upalni odgovor, zbog čega se smatra da imaju potencijalno zaštitnu ulogu u kontekstu povećanog glikacijskog opterećenja.

Scavenger receptori, osobito stabilin-1 i stabilin-2, imaju ključnu ulogu u uklanjanju AGEs-a putem endocitoze, ponajprije u sinusoidalnim endotelnim stanicama jetre, slezene i limfnog sustava. Stabilin-2 je izrazito eksprimiran u jetri, gdje sudjeluje u čišćenju cirkulirajućih AGEs-a i održavanju metaboličke ravnoteže (21). Iako se vezanje AGEs-a za *scavenger* receptore smatra važnim mehanizmom detoksikacije, pokazano je da kronično povišene razine AGEs-a mogu narušiti njihovu funkciju, čime se smanjuje sposobnost organizma da učinkovito uklanja glikacijski modificirane molekule. Za razliku od navedenih receptora, RAGE predstavlja ključni patofiziološki posrednik štetnih učinaka AGEs-a. RAGE je transmembranski receptor tipa I, koji pripada superfamiliji imunoglobulina i primarno je eksprimiran na endotelnim stanicama, ali i na monocitima, makrofagima, glatkim mišićnim stanicama, neuronima te epitelu različitih tkiva (21). Strukturno, RAGE se sastoji od triju izvanstaničnih imunoglobulinskih domena, jedne transmembranske domene i citoplazmatskog repa koji je nužan za prijenos signala u stanicu. Osim membranski vezanog oblika, postoje i topljivi oblici RAGE-a (sRAGE), nastali alternativnim spajanjem ili proteolitičkim cijepanjem receptora, koji mogu djelovati kao „mamac" za ligande i modulirati biološki odgovor. Vezanje AGEs-a za RAGE ne dovodi do njihove endocitoze i razgradnje, već aktivira unutarstanične signalne puteve, među kojima je najznačajnija aktivacija transkripcijskog faktora NF-κB. Posljedično dolazi do pojačane ekspresije proinflamatornih citokina, adhezijskih molekula i enzima uključenih u stvaranje reaktivnih kisikovih spojeva (21). Na taj način RAGE predstavlja središnju poveznicu između AGEs-a, oksidativnog stresa i kronične upale. Dodatno, RAGE je multiligandni receptor te može vezati i druge molekule povezane s oštećenjem i upalom, poput S100 proteina, amiloid-β peptida i HMGB1, čime se njegova uloga proteže na područja ateroskleroze, neurodegenerativnih bolesti i karcinogeneze (21). Važan aspekt RAGE signalizacije jest činjenica da ona stvara samoodrživi patološki krug: aktivacija RAGE-a povećava proizvodnju ROS-a i ekspresiju samog RAGE-a, čime se osjetljivost stanica na AGEs dodatno pojačava. Ovaj mehanizam posebno je izražen u kroničnim bolestima poput šećerne bolesti i kardiovaskularnih bolesti, ali i u stanjima povezanima sa starenjem. Zanimljivo je da afinitet RAGE-a ovisi o molekularnoj veličini AGEs-a, pri čemu se proteinima vezani, visokomolekularni AGEs učinkovitije vežu za RAGE nego niskomolekularni oblici (21). To upućuje na mogućnost da prehrambeni AGEs ne djeluju izravno na RAGE, već posredno potiču endogenu tvorbu AGEs-a i time aktivaciju RAGE signalizacije. Zbog svoje središnje uloge u upali i oksidativnom stresu, RAGE se sve više istražuje kao potencijalni

biomarker i terapijska meta. Povišene razine topljivog RAGE-a u cirkulaciji povezane su s povećanim rizikom od nepovoljnih ishoda u različitim bolestima, dok eksperimentalni modeli upućuju na to da modulacija RAGE signalizacije može ublažiti oštećenje tkiva i ubrzati reparacijske procese (27).

1.2.4 Uloga krajnjih produkata glikacije i povezanost s različitim bolestima

Patofiziologija starenja, kao i razvoj brojnih nezaraznih kroničnih bolesti, osobito onih povezanih s oksidativnim stresom i sustavnom upalom, usko su povezani s postupnim nakupljanjem krajnjih produkata glikacije (AGEs). Povišene razine različitih AGE spojeva, uključujući Nε-karboksimetil-lizin (CML), Nε-karboksi-etil-lizin (CEL), pentosidin, imidazolone te dimere nastale iz metilglioksala i glioksala (MOLD, GOLD), utvrđene su u bolesnika s kardiovaskularnim bolestima, metaboličkim sindromom, pretilošću, karcinomima, artritisom, autoimunim bolestima i neurodegenerativnim poremećajima poput Alzheimerove bolesti (34).

AGEs imaju štetni učinak na razvoj i progresiju komplikacija dijabetesa, pri čemu njihova tvorba značajno raste u uvjetima kronične hiperglikemije. U dijabetesu je pojačana neenzimska glikacija proteina, aminokiselina i nukleinskih kiselina, potaknuta povećanom dostupnošću glukoze i reaktivnih dikarbonilnih spojeva poput metilglioksala i glioksala, koji predstavljaju ključne prekursore AGEs. Nakupljanje AGE-modificiranih proteina dokazano doprinosi razvoju mikrovaskularnih i makrovaskularnih komplikacija, uključujući dijabetičku nefropatiju, neuropatiju, retinopatiju i kardiovaskularne bolesti, čak i u bolesnika s relativno dobro reguliranom glikemijom (35). Patogeni učinci AGEs dodatno se očituju kroz kovalentnu modifikaciju dugovječnih strukturnih proteina, poput kolagena u bubrezima i srcu, čime se narušava njihova funkcija i elastičnost. Iako se AGE-modificirani proteini postupno uklanjaju fiziološkim prometom proteina, trajno povišena stopa njihove tvorbe u dijabetesu rezultira progresivnim nakupljanjem. Unatoč intenzivnim istraživanjima terapijskih strategija usmjerenih na smanjenje AGEs, uključujući hvatače dikarbonila, indukciju glikoksalaznog sustava i inhibiciju glikacijskih puteva, dosad nijedna intervencija nije pokazala dovoljno snažan i konzistentan klinički učinak, što dodatno naglašava složenost uloge AGEs u patofiziologiji dijabetičkih komplikacija (35).

Zatajenje srca i poremećaji sistoličke srčane funkcije također su usko povezani s nakupljanjem krajnjih produkata glikacije. U velikoj populacijskoj studiji Rotterdam Study pokazano je da je viša razina AGEs, procijenjena mjerenjem kožne autofluorescencije (SAF),

neovisno povezana s većom prevalencijom zatajenja srca u općoj populaciji (36). Osobe s višim SAF vrijednostima imale su gotovo trostruko veće izglede za prisutno zatajenje srca, čak i nakon prilagodbe za tradicionalne kardiovaskularne čimbenike rizika (36). Nadalje, među ispitanicima bez klinički očitog zatajenja srca, povišene razine AGEs bile su povezane sa smanjenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke, izraženom kroz nižu ejekcijsku frakciju. Ova povezanost bila je prisutna i u osoba s dijabetesom i bez dijabetesa, ali je bila izraženija u dijabetičara, što upućuje na sinergistički učinak hiperglikemije i akumulacije AGEs na funkciju miokarda. Navedeni nalazi podupiru hipotezu da kronično nakupljanje AGEs doprinosi strukturnim i funkcionalnim promjenama miokarda, vjerojatno putem povećane krutosti ekstracelularnog matriksa, oksidativnog stresa i RAGE-posredovane upalne signalizacije, čime se povećava rizik od razvoja sistoličkog zatajenja srca (36).

I u kroničnim jetrenim bolestima zabilježene su povišene razine AGEs-a i pojačana ekspresija RAGE-a u jetrenom tkivu, osobito u fazama fibroze i ciroze (37). Vezanjem AGEs-a na RAGE aktiviraju se signalni putevi koji potiču oksidativni stres, upalne procese i aktivaciju jetrenih stelatnih stanica, čime se ubrzava fibrogeneza i progresija bolesti. Eksperimentalni modeli pokazuju da inhibicija RAGE signalizacije dovodi do smanjenja depozicije kolagena i usporavanja rasta hepatocelularnog karcinoma, što upućuje na važnu ulogu AGE–RAGE osi u patogenezi kronične bolesti jetre i hepatokarcinogenezi (37).

Krajnji produkti glikacije također se povezuju s razvojem multiple skleroze, kronične upalne demijelinizacijske bolesti središnjeg živčanog sustava (38). Istraživanja su pokazala povišene razine AGEs-a u plazmi i moždanom tkivu bolesnika s multiplom sklerozom, što upućuje na njihovu ulogu u održavanju kronične upale. Aktivacija upalnih stanica, uključujući mikrogliju i astrocite, povezana je s povećanom metaboličkom aktivnošću i stvaranjem AGEs-a, koji se vezanjem na RAGE dodatno uključuju u amplifikaciju upalnog odgovora. Time AGEs mogu pridonijeti perzistentnoj neuroinflamaciji i oštećenju mijelina, što je ključno obilježje patofiziologije multiple skleroze (38).

Posebno osjetljiva populacija su trudnice, kod kojih su uočene promjene u razinama topljivog receptora za AGEs (sRAGE) u serumu u slučajevima prijevremenog poroda (39), preeklampsije (40,41), i gestacijskog dijabetesa melitusa (42,43). I u fiziološkoj trudnoći dolazi do dinamičnih promjena u AGE–RAGE osi, što je potvrđeno longitudinalnim istraživanjima koja su pokazala smanjenje cirkulirajućih razina Nε-karboksimetil-lizina (CML) i sRAGE-a prema kraju trudnoće, uz istodobno povišene razine sRAGE-a u pupkovini, što upućuje na moguću zaštitnu, placentarno posredovanu ulogu sRAGE-a u ograničavanju učinaka AGEs-a na fetus (44). Ovi nalazi dodatno potvrđuju povezanost AGEs-a s upalnim i metaboličkim

prilagodbama u trudnoći te naglašavaju njihovu potencijalnu ulogu u majčinsko-fetalnoj signalizaciji (44).

Uz prehranu i tjelesnu neaktivnost, značajni doprinos povećanju razine AGEs imaju i štetne životne navike, poput pušenja (45,46) i prekomjerne konzumacije kave (47), (25). Poznato je da se stvaranje AGEs ubrzava tijekom prirodnog procesa starenja, ali i pod utjecajem kronične hiperglikemije, oksidativnog stresa, upalnih stanja, konzumacije prerađene hrane te izloženosti duhanskom dimu. S druge strane, mediteranska prehrana, koja se temelji na visokom unosu voća, povrća, ribe, cjelovitih žitarica, maslinovog ulja i orašastih plodova, prepoznata je kao prehrambeni obrazac s niskim sadržajem AGEs-a. Osim izbora namirnica, tradicionalne kulinarske metode pripreme, koje izbjegavaju prženje i pečenje na visokim temperaturama, dodatno smanjuju nastanak AGEs (48). Brojna istraživanja potvrđuju zaštitni učinak mediteranskog prehrambenog obrasca protiv pretilosti, metaboličkog sindroma, kardiovaskularnih bolesti i karcinoma, što se prvenstveno pripisuje visokom unosu antioksidansa i niskom unosu zasićenih masti (49). Mediteranski životni stil uz prehranu, uključuje i tradicionalne, ekološki uzgojene lokalne namirnice te lokalnu kulturu pripreme hrane. Tjelesna aktivnost je također dio Mediteranskog životnog stila (50). Višestruke studije pokazale su da redovita tjelesna aktivnost povoljno djeluje na smanjenje razine AGEs, kako u zdravih osoba, tako i u onih s kroničnim bolestima, dodatno naglašavajući važnost cjelovitog pristupa zdravlju kroz promjenu nezdravih životnih navika (51,52).

1.2.5 Mjerenje razine krajnjih produkata glikacije

Mjerenje krajnjih produkata glikacije (AGEs) u ljudskom tkivu tradicionalno se provodilo invazivnim metodama, poput biopsije kože, koja omogućuje izravno kvantificiranje AGEs u kolagenu kože i drugim proteinima. U tipičnom postupku biopsije, mali uzorak kože se izrezuje i podvrgava biokemijskoj analizi – često uporabom kromatografskih ili imunohistokemijskih tehnika – radi otkrivanja i određivanja koncentracije specifičnih AGEs, poput N(ε)-karboksimetillizina (CML) ili pentozidina. Ova metoda omogućuje visoku specifičnost i procjenu kako fluorescentnih, tako i nefluorescentnih AGEs, no ograničena je svojom invazivnošću, mogućom nelagodom za ispitanika i nepraktičnošću za ponovljena ili opsežna ispitivanja (53,54). Kako bi se prevladala ta ograničenja, razvijene su neinvazivne metode poput one koja koristi autofluorescenciju kože (SAF). SAF koristi prirodna fluorescentna svojstva određenih AGEs koji se nakupljaju u koži, osobito u kolagenu. Tehnika se provodi tako da se mali dio kože (najčešće podlaktice) osvijetli ultraljubičastim (UV) svjetlom, obično u rasponu valnih duljina od 300 do 420 nm, čime se aktiviraju AGEs (53). Emisija svjetlosti (autofluorescencija) zatim se mjeri u rasponu od 420 do 600 nm pomoću spektrometra. Omjer emitirane i apsorbirane svjetlosti računa se i izražava u arbitrarnim jedinicama, čime se dobiva zamjenski pokazatelj nakupljanja AGEs u tkivu (53).

Pokazano je da SAF vrijednosti koreliraju s razinama AGEs dobivenim biopsijom kože, osobito za fluorescentne AGEs vezane uz kolagen, kao i s dugoročnom glikemijskom kontrolom i funkcijom bubrega (55–58). Ipak, korelacija može biti slabija za nefluorescentne AGEs ili kod osoba s tamnijim tonom kože, gdje melanin može ometati mjerenje (53).

AGE Reader (DiagnOptics) je široko korišten uređaj koji se temelji na SAF principu. Omogućuje brzo, neinvazivno i ponovljivo procjenjivanje AGEs u koži usmjeravanjem UV svjetla na kožu i mjerenjem intenziteta nastale autofluorescencije. Postupak traje svega nekoliko sekundi i ne zahtijeva vađenje krvi niti post, što ga čini pogodnim za rutinsku kliničku, kao i istraživačku primjenu. AGE Reader je temeljito validiran i koristi se u istraživanjima koja procjenjuju rizik od kardiovaskularnih bolesti i dijabetesa, budući da je SAF povezan s mikro- i makrovaskularnim komplikacijama u dijabetičara. Iako SAF metoda ne zamjenjuje dijagnostičke testove poput oralnog testa tolerancije na glukozu, predstavlja praktičan alat za stratifikaciju rizika i praćenje oštećenja tkiva povezanih s AGE-ovima (55). Biopsija kože ostaje zlatni standard za izravno kvantificiranje AGEs, ali neinvazivno mjerenje SAF-om – osobito uz uređaje poput AGE Reader-a – pruža prikladnu, za pacijente prihvatljivu i klinički relevantnu alternativu za procjenu nakupljanja AGEs i povezanog rizika od bolesti.

1.3 **Mediteranska prehrana**

1.3.1 Definicija mediteranske prehrane

Pojam mediteranska prehrana danas se koristi za opis tradicionalnih prehrambenih navika zemalja koje okružuju Sredozemno more, a smatra se jednim od najzdravijih prehrambenih obrazaca u svijetu. Naziv potječe od grčke riječi „δίαιτα“ (diaita), što znači „način života“. Iako je teško precizno odrediti njezin početak, vjeruje se da je mediteranska prehrana nastajala paralelno s razvojem civilizacija na području između istočnog Sredozemlja i Perzijskog zaljeva, obuhvaćajući Mezopotamiju, Kanaan i sjeverni Egipat. Povijesni zapisi svjedoče o razmjeni hrane među tim kulturama – primjerice, izvozu vina i maslina iz Kanaana u Egipat – dok je Grčka, osobito otok Kreta, prva počela s uzgojem maslina oko 3500. godine pr. Kr (59). Maslinova grančica postala je simbol mira, a zahvaljujući Aleksandru Velikom, grčki prehrambeni utjecaj proširio se i na Bliski istok, čime se Grčka smatra kolijevkom mediteranske prehrane, koja se kasnije proširila i na Rimsko Carstvo (59) (60). Mediteransku prehranu prvi je znanstveno opisao američki istraživač Ancel Keys tijekom 1960-ih, kroz poznato Istraživanje u sedam zemalja (*Seven Countries Study*), definirajući je kao prehranu siromašnu zasićenim mastima, a bogatu biljnim uljima, karakterističnu za Grčku i južnu Italiju (61). Prema izvornoj definiciji, mediteranska prehrana uključuje visok unos cjelovitih žitarica, voća, povrća, maslinovog ulja, orašastih plodova i mahunarki, umjeren unos mliječnih proizvoda, ribe, jaja, peradi i vina te nizak unos crvenog i prerađenog mesa (62). Sastavnice ove prehrane bogate su bioaktivnim tvarima poput nezasićenih masnih kiselina, vlakana, vitamina, minerala i antioksidansa, za koje se smatra da pridonose njezinim povoljnim učincima na zdravlje. Mediteranska prehrana temelji se na maslinovom ulju, ali uključuje i širi životni stil – znanja, tradicije i običaje vezane uz uzgoj, pripremu i konzumaciju hrane (59) (61).

1.3.2 Moderna piramida mediteranske prehrane

Mediteranska prehrana ne predstavlja jedinstven obrazac, već obuhvaća niz varijacija koje se razlikuju ovisno o zemljopisnom, kulturnom i socioekonomskom kontekstu pojedinih regija mediteranskog bazena. Na primjer, u Grčkoj je zabilježen najveći unos maslinovog ulja i voća, u Dalmaciji prevladava konzumacija ribe, dok se u Italiji ističe visoki unos povrća. Upravo zbog tih razlika, stručnjaci su razvili suvremenu piramidu mediteranske prehrane koja uzima u obzir lokalne posebnosti, sezonalnost namirnica te kulturne i ekonomske razlike među

stanovništvom mediteranske regije (63). Ova modernizirana piramida namijenjena je prvenstveno zdravoj odrasloj populaciji u dobi od 18 do 65 godina, no njezine smjernice zahtijevaju prilagodbu za specifične skupine poput djece, trudnica i osoba s kroničnim bolestima. Piramida nudi strukturirane i vizualno jasne preporuke o vrstama, količinama i učestalosti konzumacije osnovnih skupina namirnica koje čine temelj mediteranske prehrane, čime olakšava primjenu načela ove prehrane u svakodnevnom životu. Suvremena piramida mediteranske prehrane donosi preporuke o učestalosti i količini unosa pojedinih skupina namirnica s ciljem održavanja zdravlja i nutritivne ravnoteže. Na dnevnoj razini, preporučuje se da svaki glavni obrok sadrži žitarice (po mogućnosti cjelovite), povrće, voće te maslinovo ulje kao glavni izvor masti. Povrće bi trebalo biti prisutno u dva ili više serviranja po obroku, pri čemu se savjetuje da barem jedna porcija bude sirova, kako bi se osigurao dovoljan unos vitamina, minerala i zaštitnih tvari. Voće se preporučuje konzumirati u jednom do dva serviranja po obroku, idealno kao desert, s naglaskom na raznolikost boja i tekstura zbog šireg spektra unesenih vitamina, minerala, vlakana i antioksidansa (63). Dnevni unos vode trebao bi iznositi od 1,5 do 2 litre, ovisno o individualnim potrebama, a uz vodu se mogu konzumirati i nezaslađeni biljni čajevi te niskomasne juhe s niskim udjelom soli. U svakodnevnoj prehrani preporučuje se i umjeren unos fermentiranih mliječnih proizvoda poput jogurta i sira, u količini od dvije porcije dnevno, s naglaskom na proizvode s nižim udjelom masti, zbog sadržaja kalcija, ali i potencijalnog doprinosa unosu zasićenih masti. Maslinovo ulje, osobito ekstra djevičansko, zauzima središnje mjesto u piramidi zbog svoje visoke nutritivne vrijednosti i otpornosti na visoke temperature, čime je pogodno i za kuhanje i za začinjavanje jela (63). Uz to, orašasti plodovi, sjemenke i masline predstavljaju vrijedan izvor zdravih masnoća, proteina, vitamina i vlakana te se preporučuju u manjim dnevnim količinama kao međuobrok. Začini, aromatično bilje, luk i češnjak doprinose raznolikosti okusa i mirisa u jelima te smanjuju potrebu za dodatkom soli, a ujedno su i izvor mikronutrijenata i bioaktivnih tvari. U skladu s kulturnim običajima i osobnim uvjerenjima, prihvatljiva je i umjerena konzumacija vina tijekom obroka – primjerice, jedna čaša dnevno za žene i dvije za muškarce – uz uvjet da ne postoji kontraindikacija za njegovu konzumaciju. Na tjednoj razini preporučuje se raznolika konzumacija bjelančevina biljnog i životinjskog podrijetla. Riba i školjke trebale bi se konzumirati barem dva puta tjedno, a preporučuje se uključivanje i bijelog mesa te jaja u količini od dvije do četiri porcije tjedno. Mahunarke u kombinaciji sa žitaricama predstavljaju iznimno vrijedan biljni izvor proteina i korisna su alternativa mesu. Krumpir se može uključiti u prehranu do tri puta tjedno, najbolje u svježem i kuhanom obliku, dok se prženi krumpir preporučuje izbjegavati zbog visokog glikemijskog indeksa. Unos crvenog mesa treba biti

ograničen na manje od dvije porcije tjedno, a prerađeno meso na manje od jedne porcije tjedno, zbog njihove povezanosti s razvojem kroničnih bolesti poput kardiovaskularnih bolesti i karcinoma. Na vrhu prehrambene piramide nalaze se namirnice koje je poželjno konzumirati rijetko i u malim količinama – prvenstveno proizvodi bogati šećerima i zasićenim mastima, poput slastica, zaslađenih pića i industrijski prerađene hrane (63). Ove energetski guste namirnice najčešće nemaju značajnu nutritivnu vrijednost, a njihova pretjerana konzumacija povezuje se s povećanim rizikom od pretilosti, metaboličkih poremećaja i dentalnih problema.

Uz prehrambene preporuke, suvremena piramida mediteranske prehrane obuhvaća i šire aspekte životnog stila, naglašavajući važnost socijalne dimenzije prehrane i svakodnevne tjelesne aktivnosti. Poseban naglasak stavlja se na zajedničku pripremu i konzumaciju obroka, čime se potiče međugeneracijsko prenošenje znanja, jačanje obiteljskih veza i zajedničko provođenje vremena. Dijeljenje hrane s obitelji i prijateljima pridonosi stvaranju pozitivne emocionalne atmosfere i osjećaju pripadnosti zajednici. Osim toga, preporučuje se svakodnevna umjerena tjelesna aktivnost, u trajanju od najmanje 30 minuta, kao i osiguravanje kvalitetnog noćnog sna i kratkih perioda odmora nakon obroka, što sve zajedno čini integralni dio mediteranskog načina života (63).

1.3.3 Mediteranska prehrana i prevencija razvoja bolesti

Brojne su studije pokazale blagotvoran učinak mediteranske prehrane na zdravlje, pri čemu se posebna pažnja usmjerava na njezinu sposobnost smanjenja upalnih procesa i oksidativnog stresa, što doprinosi prevenciji kroničnih bolesti. „*Seven Countries Study*“ pokazala je da je učestalost koronarne bolesti srca znatno niža u mediteranskim regijama (Grčka i južna Italija), gdje prehrana obiluje voćem, povrćem, žitaricama, mahunarkama i ribom (64). Ovi nalazi ukazuju na ulogu antioksidansa i nezasićenih masnih kiselina iz hrane u smanjenju kardiovaskularnog rizika, uz sinergijski doprinos zdravog životnog stila (59) (64). *Lyon Diet Heart Study* dodatno je potvrdila zaštitnu ulogu mediteranske prehrane, pri čemu su ispitanici koji su slijedili dijetu bogatu maslinovim uljem, orašastim plodovima i ribom imali do 70% nižu stopu smrtnosti nakon preboljenog infarkta miokarda (65). Brzi početak povoljnog učinka sugerira snažan protuupalni i antioksidativni potencijal ove prehrane (4). PREDIMED studija pružila je snažnu kliničku potvrdu da mediteranska prehrana obogaćena ekstra djevičanskim maslinovim uljem ili orašastim plodovima značajno smanjuje incidenciju velikih kardiovaskularnih događaja kod osoba s visokim rizikom, što dodatno naglašava važnost bioaktivnih spojeva u prevenciji bolesti putem smanjenja oksidativnog stresa (66). Studije o dugovječnosti, poput istraživanja provedenih u Grčkoj, Australiji i u sklopu HALE studije, pokazuju da pridržavanje tradicionalnog mediteranskog prehrambenog obrasca produljuje očekivano trajanje života i smanjuje smrtnost (67). Ključan doprinos daju prehrambene komponente bogate antioksidansima i protuupalnim tvarima, poput voća, povrća i umjerene konzumacije vina (68), (69), (67).

Studije o raku, uključujući Lyon Diet Heart Study i grčki EPIC projekt, pokazale su da veće pridržavanje mediteranskoj prehrani rezultira smanjenjem incidencije i mortaliteta od raka (65,70). Antioksidativna svojstva brojnih sastavnica mediteranske prehrane, poput polifenola iz maslinovog ulja i flavonoida iz voća i povrća, ključna su u inhibiciji karcinogeneze. (70). Učinak na metabolički sindrom i dijabetes tipa 2 također je potvrđen kroz više istraživanja i meta-analiza koje pokazuju da mediteranska prehrana poboljšava sve komponente metaboličkog sindroma i značajno smanjuje rizik od razvoja dijabetesa (71). Ovaj učinak pripisuje se smanjenju upalne aktivnosti i poboljšanju oksidativne ravnoteže kroz unos antioksidanasa i nezasićenih masti (72), (71).

1.3.4 Mediteranska prehrana i krajnji produkti glikacije

Mediteranska prehrana prepoznata je kao jedan od najzdravijih prehrambenih obrazaca, s dokazanim povoljnim učinkom na smanjenje kardiovaskularnog rizika, metaboličkih poremećaja i ukupne smrtnosti. U posljednjem desetljeću sve je više dokaza da upravo smanjenje akumulacije krajnjih produkata glikacije (AGEs) predstavlja jedan od ključnih bioloških puteva kojim mediteranska prehrana ostvaruje svoje zaštitne učinke (48).

Mediteranska prehrana karakterizirana je visokim unosom voća, povrća, mahunarki, cjelovitih žitarica, orašastih plodova i maslinovog ulja, uz umjeren unos ribe i nizak unos crvenog mesa, prerađene hrane i dodanih šećera. Ovakav prehrambeni obrazac prirodno je siromašan egzogenim AGEs-ima, osobito zbog preferiranja metoda pripreme hrane pri nižim temperaturama (kuhanje, pirjanje), čime se ograničava stvaranje krajnjih produkata glikacije tijekom termičke obrade. Uz to, visok sadržaj antioksidansa, polifenola i nezasićenih masnih kiselina dodatno smanjuje endogeno stvaranje AGEs-a inhibicijom oksidativnih i glikacijskih procesa. (48) (73).

Presječna analiza u okviru ILERVAS projekta pokazala je da je visoka adherencija mediteranskoj prehrani neovisno povezana s nižim vrijednostima kožne autofluorescencije (SAF), neinvazivnog pokazatelja subkutane akumulacije AGEs-a (48). Ispitanici s visokom adherencijom mediteranskoj prehrani imali su značajno niže SAF vrijednosti u usporedbi s onima slabije adherencije, neovisno o razini tjelesne aktivnosti. Analiza pojedinih komponenti prehrane pokazala je da su visoki unos povrća, voća i orašastih plodova te nizak unos zaslađenih bezalkoholnih pića posebno povezani sa smanjenjem SAF-a. Ovi rezultati naglašavaju da upravo kvalitativni sastav prehrane, a ne samo energetski unos ili tjelesna aktivnost, ima ključnu ulogu u modulaciji akumulacije AGEs-a. (48).

Intervencijske studije dodatno potvrđuju da se razine cirkulirajućih AGEs-a mogu smanjiti primjenom mediteranskog prehrambenog obrasca. U istraživanju provedenom u pretilih i prekomjerno teških žena, tromjesečna hipokalorijska mediteranska prehrana dovela je do značajnog smanjenja serumskih razina karboksimetil-lizina (CML), jednog od najčešće proučavanih AGEs-a, uz istodobno poboljšanje parametara inzulinske rezistencije i lipidnog profila (73). Iako nije bilo moguće razlučiti neovisni učinak same prehrane u odnosu na kalorijsku restrikciju, rezultati jasno upućuju na to da prehrana siromašna AGEs-ima može smanjiti sistemsku izloženost ovim štetnim spojevima (73).

Dugoročni učinci mediteranske prehrane na metabolizam AGEs-a i kliničke ishode potvrđeni su i u randomiziranim studijama. U okviru CORDIOPREV studije pokazano je da

petogodišnja primjena mediteranske prehrane dovodi do značajnog smanjenja serumskih razina metilglioksala, reaktivnog prekursora AGEs-a, dok takav učinak nije uočen u skupini na prehrani s niskim udjelom masnoća (engl. *low fat diet*) (74). Nadalje, svako standardno odstupanje smanjenja metilglioksala nakon mediteranske prehrane bilo je povezano i s više nego dvostruko većom vjerojatnošću remisije šećerne bolesti tipa 2 u bolesnika s koronarnom bolešću srca (74). Ovi nalazi upućuju na to da modulacija AGE metabolizma može predstavljati jedan od ključnih molekularnih mehanizama kojima mediteranska prehrana povoljno utječe na metaboličke ishode (74).

Dostupni dokazi ukazuju da mediteranska prehrana djeluje kao prehrambeni obrazac s niskim sadržajem AGEs-a, koji ne samo da smanjuje egzogeni unos ovih spojeva, već i povoljno utječe na njihovo endogeno stvaranje, akumulaciju i signalizaciju. Smanjenje akumulacije AGEs-a, procijenjeno putem serumskih markera i kožne autofluorescencije, predstavlja važan patofiziološki most koji povezuje mediteransku prehranu sa smanjenjem oksidativnog stresa, poboljšanjem inzulinske osjetljivosti i smanjenjem dugoročnog kardiometaboličkog rizika.

1.3.5 Mediteranska prehrana i studenti

Nedavna istraživanja sve više ukazuju na istovremene prednosti i izazove u pridržavanju mediteranske prehrane među mladima, posebice među studentskom populacijom. Međutim, brojne europske studije dosljedno pokazuju da, unatoč dobro dokumentiranim pozitivnim učincima mediteranske prehrane na akademsku uspješnost, mentalno zdravlje i opće psihofizičko stanje, većina studenata ne slijedi ovaj prehrambeni obrazac u dovoljnoj mjeri. (75) (76). Tako je, primjerice, istraživanje *10.001 Dalmatinac*, koje je obuhvatilo sudionike s hrvatskih otoka i obalnih gradova, pokazalo da samo 23% ukupne populacije zadovoljava kriterije adherencije na mediteransku prehranu, pri čemu je najniža razina pridržavanja zabilježena upravo u najmlađoj dobnoj skupini (svega 12%). (77) Ovakav obrazac nije karakterističan samo za Hrvatsku; slični rezultati dobiveni su i u Španjolskoj i na Cipru, gdje je većina studenata prijavila samo prosječnu ili nisku adherenciju na mediteransku prehranu. Zanimljivo je da su viši stupnjevi adherencije na mediteransku prehranu bili povezani s općenito zdravijim životnim navikama, uključujući redovitu tjelesnu aktivnost i konzumaciju doručka (76) (78). Studija HOLISTIC, kao i srodna istraživanja, dodatno ističu povezanost mediteranske prehrane s boljim emocionalnim blagostanjem, manjim rizikom od depresivnosti te boljim subjektivnim doživljajem vlastitog zdravlja u studentskoj populaciji

(79). Ipak, unatoč prepoznatim koristima, studenti često napuštaju tradicionalne obrasce mediteranske prehrane i prihvaćaju zapadnjački stil prehrane, osobito tijekom boravka izvan roditeljskog doma. Pokazalo se da čimbenici poput dobi, tjelesne aktivnosti i uključivanja obitelji u pripremu obroka pozitivno utječu na pridržavanje mediteranske prehrane, dok sama edukacija, primjerice kroz sveučilišne kolegije, nije dovoljna da bi se osigurale promjene u prehrambenom ponašanju (75) (76). Potrebne su ciljane intervencije i edukativni programi koji će poticati primjenu načela mediteranske prehrane među studentskom populacijom. Održavanje ovog prehrambenog obrasca moglo bi imati ključnu ulogu u očuvanju fizičkog i mentalnog zdravlja mladih odraslih osoba u osjetljivom razdoblju prijelaza u samostalniji način života.

1.4 **Trudnoća**

1.4.1 Fiziologija trudnoće i prilagodba na oksidativni stres

Trudnoća uzrokuje značajne anatomske i fiziološke promjene u tijelu trudnice s ciljem potpore razvoju embrija i fetusa. Ove prilagodbe zahvaćaju kardiovaskularni, respiratorni, bubrežni, metabolički i imunološki sustav, osiguravajući optimalne uvjete za fetalni rast i očuvanje majčinog zdravlja.

Tijekom normalne trudnoće dolazi do postupnog i značajnog povećanja volumena plazme, koji se povećava za približno 50%, pri čemu se najveći dio tog porasta ostvaruje do 34. tjedna gestacije (80). Opseg povećanja volumena plazme proporcionalan je porođajnoj masi novorođenčeta te odražava prilagodbu majčinog organizma povećanim metaboličkim i cirkulacijskim zahtjevima trudnoće. Budući da je porast volumena plazme izraženiji od povećanja mase eritrocita, dolazi do fiziološke hemodilucije, što se klinički očituje smanjenjem koncentracije hemoglobina, hematokrita i broja eritrocita. Unatoč tome, vrijednosti srednjeg volumena eritrocita (MCV) i srednje koncentracije hemoglobina u eritrocitu (MCHC) u pravilu ostaju nepromijenjene, što upućuje na razrjeđenje krvi, a ne na poremećaj eritropoeze. Broj trombocita tijekom trudnoće pokazuje tendenciju postupnog smanjenja, iako najčešće ostaje unutar referentnih vrijednosti. U oko 5–10 % trudnica vrijednosti trombocita do termina mogu pasti u raspon od 100–150 × 10^9/L, bez prisutnosti patološkog procesa. Zbog toga se trombocitopenija u trudnoći klinički definira tek pri vrijednostima trombocita nižim od 100 × 10^9/L, što je važno za razlikovanje fizioloških promjena od patoloških stanja (80).

Trudnoća je praćena znatno povećanim potrebama za mikronutrijentima uključenima u hematopoezu i metabolizam. Potrebe za željezom rastu dva do tri puta, ne samo zbog sinteze hemoglobina, već i zbog fetalnog rasta te aktivnosti brojnih enzima. Istodobno se potrebe za folatom povećavaju od deset do dvadeset puta, dok se potrebe za vitaminom B_{12} udvostručuju, što naglašava važnost adekvatnog nutritivnog unosa tijekom trudnoće (80).

Značajne promjene zahvaćaju i koagulacijski sustav, pri čemu trudnoća predstavlja stanje fiziološke hiperkoagulabilnosti, koja ima zaštitnu ulogu u pripremi organizma za hemostazu nakon poroda. Tijekom trudnoće dolazi do porasta koncentracija pojedinih čimbenika zgrušavanja, osobito faktora VIII, IX i X, dok se razina fibrinogena može povećati i do 50% (80). Istodobno je smanjena fibrinolitička aktivnost te dolazi do smanjenja koncentracije prirodnih antikoagulanasa, poput antitrombina i proteina S. Ove promjene pomiču ravnotežu hemostaze u smjeru koagulacije, čime se povećava rizik od venske tromboze

tijekom trudnoće i u ranom postpartalnom razdoblju, koje traje najmanje 12 tjedana nakon poroda.

Unatoč tim promjenama, standardni laboratorijski testovi koagulacije, uključujući aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (aPTT), protrombinsko vrijeme (PT) i trombinsko vrijeme (TT), u pravilu ostaju unutar referentnih vrijednosti u odsutnosti koagulopatije ili terapije antikoagulansima. Dodatni čimbenik koji doprinosi trombotskom riziku jest venska staza u donjim ekstremitetima, povezana s vazodilatacijom i smanjenim venskim protokom, osobito izraženim na lijevoj strani zbog kompresije lijeve ilijačne vene anatomskim odnosima s ilijačnom i ovarijskom arterijom (80).

Zabilježen je znatan porast volumena plazme, koji nadmašuje porast mase eritrocita, što rezultira tzv. fiziološkom anemijom trudnoće. Ova prilagodba smanjuje viskoznost krvi, podržava povećane cirkulacijske zahtjeve te poboljšava isporuku kisika i nutrijenata fetusu. (81).

Kardiovaskularni sustav

Kardiovaskularni sustav prolazi kroz osobito izražene promjene kako bi se zadovoljile povećane metaboličke potrebe majke i fetusa te osigurala adekvatna uteroplacentarna perfuzija. Volumen plazme i ukupni volumen krvi počinju rasti već u prvom tromjesečju, s početnim povećanjem od približno 15%, a taj se porast nastavlja tijekom cijele trudnoće, dosežući maksimum u trećem tromjesečju. Povećanje volumena krvi omogućuje opskrbu uteroplacentarne cirkulacije, ali istodobno dovodi do fiziološke hemodilucije i relativnog smanjenja koncentracije albumina. Srce se prilagođava tim promjenama blagim anatomskim remodeliranjem, uključujući lateralnu i kranijalnu dislokaciju zbog elevacije dijafragme te blagu hipertrofiju lijeve klijetke, pri čemu ejekcijska frakcija u pravilu ostaje očuvana. Srčani minutni volumen povećava se nelinearno tijekom trudnoće i može porasti do 40–45 % u jednoplodnoj trudnoći, s vrhuncem u ranom trećem tromjesečju (81). Rani porast minutnog volumena prvenstveno je posljedica smanjenja sistemskog vaskularnog otpora (*afterloada*), a ne povećanja udarnog volumena, kako se ranije smatralo. Ovo smanjenje perifernog otpora posljedica je hormonskog djelovanja, osobito progesterona, relaksina i estrogena, koji potiču vazodilataciju putem dušikova oksida i drugih vazodilatacijskih medijatora (81). Kompenzatorni porast frekvencije srca dodatno doprinosi povećanju minutnog volumena, osobito u prvom tromjesečju.

U kasnijim stadijima trudnoće, povećana veličina gravidne maternice može mehanički komprimirati donju šuplju venu, što dovodi do smanjenja venskog povrata i *preload*-a, osobito u ležećem položaju. Istodobno, protok krvi kroz uteroplacentarnu cirkulaciju dostiže maksimum, s višestrukim povećanjem uterinog arterijskog protoka. Ove promjene mogu rezultirati blagim smanjenjem minutnog volumena pred kraj trudnoće, no taj se učinak uglavnom kompenzira daljnjim porastom frekvencije srca i redistribucijom protoka prema vitalnim organima i placenti.

Arterijski krvni tlak tijekom trudnoće pokazuje karakterističan obrazac, pri čemu sistolički tlak uglavnom ostaje stabilan, dok dijastolički tlak opada i doseže najniže vrijednosti sredinom drugog tromjesečja, a potom se postupno vraća prema početnim vrijednostima. Ove promjene odražavaju smanjenje sistemskog vaskularnog otpora i učinkovitu kardiovaskularnu prilagodbu trudnoći. Sveukupno, kardiovaskularne prilagodbe u trudnoći omogućuju povećanu opskrbu kisikom i nutrijentima bez značajnog povećanja opterećenja srca, čime se održava fiziološka ravnoteža između potreba majke i fetusa (81).

Respiratorni sustav

Trudnoća povećava osjetljivost organizma na oksidativni stres, dijelom zbog porasta metaboličkih potreba majke i fetusa, ali i zbog blage, fiziološke sustavne upalne reakcije koja prati normalnu gestaciju. Povećana proizvodnja reaktivnih kisikovih i dušikovih spojeva (ROS i RNS) zabilježena je već u ranim fazama trudnoće te se smatra dijelom adaptivnih mehanizama, iako njihova neravnoteža može pridonijeti razvoju komplikacija trudnoće (82).

Respiratorni sustav prolazi izražene funkcionalne prilagodbe s ciljem osiguravanja adekvatne oksigenacije fetusa i učinkovitog uklanjanja ugljikova dioksida. Dolazi do porasta respiracijskog volumena i minute ventilacije, što rezultira blagom kroničnom respiracijskom alkalozom. Snižene vrijednosti parcijalnog tlaka CO_2 u arterijskoj krvi olakšavaju transplacentarni prijenos CO_2 iz fetalne u majčinu cirkulaciju, dok istodobno blago povišene vrijednosti parcijalnog tlaka O_2 poboljšavaju fetalnu oksigenaciju (83). Unatoč respiracijskoj alkalozi, pH krvi ostaje gotovo nepromijenjen zahvaljujući bubrežnoj kompenzaciji povećanim izlučivanjem bikarbonata. Hormonalne promjene imaju ključnu ulogu u regulaciji disanja tijekom trudnoće. Progesteron značajno povećava osjetljivost respiracijskog centra na CO_2, što dovodi do pojačane ventilacije već u prvom tromjesečju, prije nego što mehanički čimbenici postanu izraženiji. Osim središnjeg učinka, progesteron uzrokuje relaksaciju glatke

muskulature dišnih putova, djelujući bronhodilatacijski, dok estrogen pojačava ekspresiju i osjetljivost progesteronskih receptora u respiracijskim centrima (83). Mehanički učinci rastuće maternice dovode do elevacije dijafragme i smanjenja funkcionalnog rezidualnog kapaciteta, no ukupni plućni kapacitet ostaje uglavnom nepromijenjen zahvaljujući povećanju inspiracijskog kapaciteta i prilagodbi prsnog koša. Tijekom tjelesne aktivnosti trudnice zadržavaju očuvanu aerobnu sposobnost. Povećani ventilacijski odgovor na opterećenje omogućuje zadovoljenje povećanih metaboličkih potreba bez značajnog narušavanja respiratorne mehanike. Iako se osjećaj dispneje javlja kod većine trudnica, osobito u ranoj trudnoći, on se smatra fiziološkom posljedicom pojačane ventilacije i promijenjene percepcije disanja, a ne pokazateljem respiratorne patologije. (83).

Bubrežna funkcija

Bubrežni protok krvi i glomerularna filtracija (GFR) znatno se povećavaju već u ranoj trudnoći, pri čemu porast GFR-a doseže i do 50 % u odnosu na stanje prije trudnoće (84). Ova adaptacija omogućuje učinkovito izlučivanje metaboličkog otpada majke i fetusa te dovodi do fiziološkog sniženja serumskih vrijednosti kreatinina, ureje i mokraćne kiseline. Povećana filtracija i tubularna prilagodba ključne su za održavanje homeostaze u uvjetima rastućih metaboličkih potreba i povećanog volumena cirkulirajuće tekućine. Istodobno dolazi do promjena u regulaciji vode i elektrolita. Sniženje praga za žeđ i lučenje antidiuretskog hormona rezultira nižom plazmatskom osmolalnošću i blago sniženim vrijednostima serumskog natrija, što se smatra fiziološkim nalazom u trudnoći. Unatoč povećanju intravaskularnog volumena za 30–50%, arterijski tlak se u drugom tromjesečju snižava, ponajprije zbog smanjenog sistemskog vaskularnog otpora i promijenjene osjetljivosti na vazokonstriktorne hormone. Aktivacija renin–angiotenzin–aldosteronskog sustava predstavlja ključni mehanizam prilagodbe. Povišene razine aldosterona potiču zadržavanje natrija i vode, čime se podržava ekspanzija plazmatskog volumena i adekvatna uteroplacentarna perfuzija (84). Paralelni porast progesterona ima zaštitnu ulogu jer antagonizira učinak aldosterona na distalni tubul, sprječavajući razvoj hipokalemije unatoč pojačanom zadržavanju natrija.

Strukturne promjene bubrega također su česte u trudnoći. Bubrezi se povećavaju u duljini i volumenu, a fiziološka hidronefroza, osobito izraženija desno, javlja se u velikog broja trudnica kao posljedica hormonski uvjetovane relaksacije glatke muskulature i mehaničke kompresije uretera rastućom maternicom. Ove promjene smatraju se benignim, ali imaju

klinički značaj jer mogu utjecati na interpretaciju laboratorijskih nalaza i osjetljivost na urinarne infekcije. (81) (84).

Gastrointestinalni sustav

Djelovanjem progesterona dolazi do opuštanja glatke muskulature gastrointestinalnog trakta, što rezultira smanjenim tonusom donjeg ezofagealnog sfinktera i usporenim crijevnim motilitetom (81). Posljedično, žgaravica i gastroezofagealni refluks česti su simptomi u trudnoći, a njihova se pojavnost dodatno pojačava smanjenjem pH želučanog sadržaja i povećanom količinom želučanih sekreta. Opuštanje glatke muskulature također pridonosi mučnini i povraćanju, koji se javljaju u većine trudnica, osobito u prvom tromjesečju. Smanjena peristaltika i moguće usporeno pražnjenje želuca često dovode do konstipacije, nadutosti i osjećaja gastrointestinalne nelagode. Iako ove promjene mogu biti simptomatski neugodne, one imaju i potencijalno povoljan učinak jer produljeno vrijeme prolaska hrane kroz probavni sustav omogućuje učinkovitiju apsorpciju nutrijenata, što je važno za povećane metaboličke potrebe majke i optimalan fetalni rast. Time se probavne prilagodbe u trudnoći mogu promatrati kao dio složenog, hormonski posredovanog mehanizma kojim se organizam trudnice prilagođava zahtjevima gestacije. (81).

Endokrine i metaboličke prilagodbe u trudnoći: uloga posteljice

Rana trudnoća obilježena je anaboličkim metaboličkim stanjem, koje karakterizira povećana osjetljivost perifernih tkiva na inzulin (81). Ova faza pogoduje pohrani glukoze u obliku glikogena te sintezi i skladištenju masti u majčinim tkivima, stvarajući energetske rezerve potrebne za kasniju gestaciju. Navedene promjene posredovane su povišenim razinama estrogena, progesterona i humanog placentnog laktogena (hPL), uz istodobnu hiperplaziju β-stanica gušterače i relativno povišenu sekreciju inzulina (81).

Kako trudnoća napreduje prema drugom i osobito trećem tromjesečju, dolazi do postupnog razvoja fiziološke inzulinske rezistencije, potaknute prvenstveno hormonima posteljice, uključujući humani placentni laktogen i placentni hormon rasta (81). Ova prilagodba osigurava održavanje povišenih postprandijalnih koncentracija glukoze u majčinoj cirkulaciji, čime se omogućuje kontinuirana i dostatna opskrba fetusa glavnim energetskim supstratom. Istodobno se pojačava jetrena glukoneogeneza, dodatno pridonoseći stabilnosti glikemije u kasnoj trudnoći.

Metaboličke promjene zahvaćaju i metabolizam lipida. U ranoj trudnoći potiče se lipogeneza i nakupljanje masnog tkiva, dok u trećem tromjesečju dolazi do pojačane lipolize. Masne kiseline i glicerol tada služe kao primarni izvor energije za majku, dok se glukoza i aminokiseline preferencijalno usmjeravaju prema fetusu. Ovakva metabolička podjela osigurava optimalan fetalni rast uz očuvanje majčinih energetskih potreba.

Uz metaboličke prilagodbe, trudnoća je obilježena i značajnim promjenama u endokrinoj osi majka–posteljica. Estrogen potiče hiperplaziju i hipertrofiju laktotrofnih stanica hipofize, što rezultira povišenim razinama prolaktina, dok posteljica preuzima ključnu ulogu u lučenju hormona rasta specifičnog za trudnoću. Istodobno se razvija stanje relativnog hiperkortizolizma zbog povećane sinteze kortikotropin-oslobađajućeg hormona u posteljici, čime se dodatno moduliraju metabolički i imunološki odgovori trudnice (81).

Hormoni štitnjače također prolaze prilagodbe, s porastom ukupnih koncentracija tiroksina i trijodtironina uslijed estrogenom posredovanog povećanja tiroksin-vezujućeg globulina, dok slobodne frakcije hormona ostaju uglavnom stabilne. Ova fina regulacija omogućuje održavanje eutireoidnog stanja majke, uz istodobnu ključnu ulogu hormona štitnjače u ranom neurološkom razvoju fetusa. (81).

Imunološki sustav

Trudnoća zahtijeva precizno reguliran imunološki odgovor kako bi se omogućila tolerancija na semi-alogeni fetus. To uključuje promjene u sastavu imunoloških stanica i profilu citokina, čime se potiče imunološka tolerancija uz zadržavanje zaštite od patogena. (82).

Trudnoća inherentno povećava osjetljivost na oksidativni stres zbog pojačane metaboličke aktivnosti i sistemske upale. Višak reaktivnih kisikovih spojeva (ROS) može uzrokovati stanična oštećenja i povezuje se s nepovoljnim ishodima trudnoće poput preeklampsije, zastoja rasta fetusa i spontanog pobačaja. Antioksidativna obrana majčinog organizma, koja uključuje elemente u tragovima poput bakra, cinka, mangana i selena, ključna je za ublažavanje štetnih učinaka oksidativnog stresa. (85).

1.4.2 Krajnji produkti glikacije i oksidativni stres u patofiziologiji komplikacija trudnoće

Oksidativni stres, definiran kao neravnoteža između pojačane proizvodnje reaktivnih kisikovih i dušikovih spojeva (ROS/RNS) i učinkovitosti antioksidativnih obrambenih mehanizama organizma, predstavlja jedan od ključnih patofizioloških mehanizama u razvoju

komplikacija trudnoće (82). Trudnoća je sama po sebi stanje povećane osjetljivosti na oksidativni stres, što proizlazi iz pojačanih metaboličkih zahtjeva, intenzivne mitohondrijske aktivnosti te fiziološke, niskogradijentne sustavne upalne reakcije. Posljedično dolazi do povećane cirkulacije ROS i RNS, osobito u drugom i trećem tromjesečju, kada su zahtjevi fetoplacentarne jedinice najveći. Povišeni oksidativni stres ima izravan učinak na funkciju posteljice, narušavajući endotelnu homeostazu, regulaciju vaskularnog tonusa i prijenos kisika i nutrijenata prema fetusu. Takva disfunkcija posteljice smatra se središnjim mehanizmom u nastanku brojnih nepovoljnih ishoda trudnoće, uključujući preeklampsiju, prijevremeni porod i gestacijski dijabetes melitus (GDM) (82). U tim stanjima zabilježene su promjene u aktivnosti antioksidativnih enzima, poput superoksid-dismutaze, glutation-peroksidaze i katalaze, kao i povišene razine biomarkera lipidne peroksidacije i oksidativnog oštećenja (82).

Dodatno, oksidativni stres tijekom trudnoće usko je povezan s pojačanim stvaranjem i nakupljanjem krajnjih produkata glikacije (AGEs). AGEs nastaju u uvjetima hiperglikemije, oksidativnog stresa i upale te djeluju kao snažni pojačivači patoloških procesa. Njihovo nakupljanje u cirkulaciji i tkivima trudnice potiče glikooksidacijske reakcije, povećava produkciju reaktivnih karbonilnih spojeva i dodatno narušava funkciju endotelnih i imunoloških stanica. Na taj način AGEs djeluju sinergistički s oksidativnim stresom, stvarajući začarani krug koji održava upalni odgovor i vaskularnu disfunkciju. (82)

Preeklampsija je multisustavna bolest trudnoće nejasne etiologije, specifična za ljudsku vrstu te predstavlja najčešći oblik hipertenzivne bolesti u trudnoći s učestalošću od približno 2–7%. Dijagnoza se postavlja nakon 20. tjedna gestacije pojavom arterijske hipertenzije (sistolički tlak ≥ 140 mm Hg i/ili dijastolički tlak ≥ 90 mm Hg) u trudnica koje prethodno nisu imale hipertenziju, uz pridruženu proteinuriju ili znakove disfunkcije majčinskih organa i/ili posteljice. Prema suvremenim smjernicama Međunarodnog društva za proučavanje hipertenzije u trudnoći (eng. *International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy* - ISSHP), dijagnoza se temelji na prisutnosti hipertenzije uz jednu ili više dodatnih značajki, uključujući proteinuriju, zahvaćenost jetre, bubrega, neurološkog ili hematološkog sustava te znakove posteljične disfunkcije poput intrauterinog zastoja rasta ploda ili patoloških doplerskih nalaza uteroplacentarne cirkulacije (86). Danas je općeprihvaćeno da postoje dvije kliničko-patofiziološke inačice preeklampsije: rana (*early-onset*) i kasna (*late-onset*). Rana preeklampsija, često nazivana i placentarnom, rjeđa je, ali povezana s teškom posteljičnom insuficijencijom, neadekvatnom placentacijom i povećanim rizikom nepovoljnih perinatalnih ishoda. Nasuprot tome, kasna preeklampsija čini većinu slučajeva, ima blažu zahvaćenost

posteljice te se češće povezuje s majčinskom metaboličkom i kardiovaskularnom predispozicijom (86).

Ključna morfološka značajka neuspješne placentacije u preeklampsiji jest očuvanje mišićnog sloja spiralnih arterija, što sprječava njihovu adekvatnu transformaciju u niskorezistentne krvne žile. Posljedično se povećava sklonost vazokonstrikciji te dolazi do ponavljanih epizoda hipoksije i reperfuzije u intervilloznom prostoru posteljice. Ovaj ishemijsko-reperfuzijski proces snažan je poticaj za razvoj oksidativnog stresa.

Oksidativni stres definira se kao neravnoteža između stvaranja oksidanasa, ponajprije reaktivnih kisikovih spojeva (ROS), i učinkovitosti antioksidativnih obrambenih mehanizama organizma, što rezultira oštećenjem staničnih struktura i poremećajem signalnih puteva. ROS, koji se primarno stvaraju u mitohondrijima tijekom oksidativne fosforilacije, u uvjetima hipoksije i reperfuzije nastaju u povećanim količinama te mogu uzrokovati oštećenje DNK, RNK, proteina i lipida staničnih membrana. U bolesnica s preeklampsijom povišene razine ROS-a dokazane su kako u posteljici, tako i u majčinoj cirkulaciji (86).

Kao posljedica oksidativnog oštećenja posteljice dolazi do pojačanog otpuštanja proinflamatornih citokina, slobodne stanične DNK, egzosoma te antiangiogenih čimbenika poput topljivog Flt-1 (sFlt-1) i topljivog endoglina (sEng). Ovi čimbenici djeluju sinergistički na endotel majke, povećavajući njegovu osjetljivost na upalne medijatore poput TNF-α te potičući generaliziranu endotelnu disfunkciju, čija je klinička manifestacija drugi stadij bolesti obilježen pojavom hipertenzije, proteinurije i edema. (86).

U takvom patološkom mikrookruženju dolazi do pojačanog endogenog stvaranja krajnjih produkata glikacije (AGEs), osobito u uvjetima oksidativnog stresa i metaboličke neravnoteže. AGEs dodatno pogoršavaju oksidativni i upalni odgovor vezanjem na svoj receptor RAGE, koji je eksprimiran na površini endotelnih stanica, trofoblasta i imunoloških stanica. Aktivacija AGE–RAGE signalne osi dovodi do pokretanja ključnih intracelularnih signalnih puteva, uključujući NF-κB i MAPK, što rezultira pojačanom ekspresijom proinflamatornih citokina poput TNF-α i IL-6, kao i adhezijskih molekula poput VCAM-1 (44). Posljedično dolazi do progresivne endotelne disfunkcije, smanjenja bioraspoloživosti dušičnog oksida (NO), povećanja vaskularne propusnosti i poremećaja regulacije vaskularnog tonusa.

Istodobno, AGEs u posteljici potiču oksidativni stres i mehanički ometaju invaziju trofoblasta putem umrežavanja kolagena i drugih komponenti izvanstaničnog matriksa, čime se dodatno pogoršava placentna insuficijencija i održava začarani krug hipoksije, upale i vaskularne disfunkcije. Klinička i eksperimentalna istraživanja potvrđuju ovu patofiziološku

povezanost, pokazujući povišene razine AGEs, TNF-α i VCAM-1 u majčinoj i pupkovinskoj krvi te u posteljičnom tkivu trudnica s teškom preeklampsijom. Promjene u razinama topljivog receptora za AGEs (sRAGE) dodatno upućuju na poremećenu regulaciju AGE–RAGE signalizacije, pri čemu smanjene razine sRAGE-a u fetalnoj cirkulaciji mogu umanjiti njegov zaštitni učinak protiv štetnog djelovanja AGEs-a. (40).

Prijevremeni porod, definiran kao porod prije navršenog 37. tjedna gestacije, predstavlja jedan od vodećih uzroka perinatalnog mortaliteta i morbiditeta, a najčešće je povezan s prijevremenim prsnućem ovoja ploda (PPROM) ili aktivacijom intrauterine upale. Sve je više dokaza da oksidativni stres ima ključnu ulogu u inicijaciji i progresiji ovih patoloških procesa, djelujući izravno na fetalne ovoje, posteljicu i miometrij (87).

U uvjetima redoks-neravnoteže dolazi do pojačane proizvodnje reaktivnih kisikovih spojeva (ROS), koji uzrokuju strukturna oštećenja fetalnih ovoja degradacijom kolagena i elastina. Ovaj proces posredovan je aktivacijom matriksnih metaloproteinaza (MMP), osobito MMP-2 i MMP-9, čime se slabi mehanička otpornost amniona i koriona te povećava sklonost njihovoj rupturi. Eksperimentalni i klinički podaci upućuju na to da oksidativno oštećenje fetalnih stanica inducira njihovu prijevremenu staničnu senescenciju, prvenstveno putem aktivacije p38 MAPK signalnog puta. Senescentne fetalne stanice potom otpuštaju uterotonične i proinflamatorne signale koji mogu djelovati kao okidači poroda, fiziološki u terminu, ali patološki u prijevremenom porodu (87).

U takvom oksidativnom i upalnom mikrookruženju dolazi i do pojačanog endogenog stvaranja krajnjih produkata glikacije (AGEs), koji dodatno kompromitiraju integritet fetalnih ovoja stvaranjem kovalentnih poprečnih veza između proteina izvanstaničnog matriksa. AGEs djeluju ne samo strukturno, već i biološki aktivno, ponašajući se kao tzv. *alarmini* ili DAMP-molekule (damage-associated molecular patterns) koje aktiviraju urođeni imunološki odgovor. Njihovo vezanje na receptor za krajnje produkte glikacije (RAGE), koji je eksprimiran u amniju, korionu i posteljici, pokreće sterilnu upalnu reakciju neovisnu o infekciji (88).

Aktivacija AGE–RAGE osi u fetalnim ovojnicama dovodi do aktivacije NF-κB signalnog puta i upalnih mehanizama, što rezultira pojačanom sintezom proupalnih citokina, interleukina (IL-1β, IL-6, IL-8), kemokina i prostaglandina, osobito PGE_2 (88). Ovi medijatori potiču sazrijevanje cerviksa, povećavaju kontraktilnost miometrija i dodatno ubrzavaju proces prijevremenog poroda. Važno je naglasiti da se ova upala često odvija kao sterilna upala, bez dokazane intraamniotske infekcije, što objašnjava zašto dio slučajeva PPROM-a nije povezan s mikrobiološkim uzročnicima. (88).

Klinička istraživanja dodatno potvrđuju uključenost AGE–RAGE sustava u patogenezu prijevremenog poroda. U trudnica s PPROM-om i prijetećim prijevremenim porodom opisane su promjene u koncentracijama topljivih oblika RAGE-a (sRAGE) te njegovih liganada, uključujući AGEs i HMGB1, kako u plazmi tako i u izvanstaničnim vezikulama (89). Dinamika sRAGE-a tijekom trudnoće sugerira da poremećena regulacija ove signalne osi može smanjiti njegov zaštitni učinak kao „lažnog receptora“, čime se pojačava djelovanje membranskog RAGE-a i održava upalni odgovor (39) (89).

Posebno je značajno da su povišene razine AGEs u majčinom serumu zabilježene već u prvom tromjesečju trudnoće kod žena koje su kasnije razvile prijevremeni porod ili PPROM (90). Studije pokazuju da povišene rane koncentracije AGEs imaju visoku osjetljivost u predviđanju rizika za prijevremeni porod, neovisno o prisutnosti klasičnih rizičnih čimbenika ili kliničkih znakova infekcije. Ovi nalazi upućuju na potencijalnu ulogu AGEs-a kao ranih biomarkera patološke aktivacije upalno-oksidativnih mehanizama koji prethode kliničkoj manifestaciji prijevremenog poroda. (90)

Osim toga, AGEs imaju ključnu ulogu u narušavanju metaboličke ravnoteže, čime doprinose razvoju inzulinske rezistencije i hiperglikemije, a time i gestacijskog dijabetesa. Za pravilan rast i razvoj ploda važna je doprema glukoze iz tijela majke u plod, zbog čega glukoza prolazi posteljicu olakšanom difuzijom. Na početku trudnoće dolazi do hiperplazije Langerhansovih otočića i povećanog lučenja inzulina te dolazi do pojačane osjetljivosti na inzulin. U drugom i trećem tromjesečju dolazi do inzulinske rezistencije zbog dijabetogenih hormona, kao što su prolaktin, kortizol, progesteron i humani placentarni laktogen, koji smanjuju osjetljivost perifernih receptora na inzulin (80).

Gestacijski dijabetes melitus (GDM) obično se smatra složenom i heterogenom metaboličkom bolešću koju obilježavaju inzulinska rezistencija i relativni nedostatak inzulina, a čiji razvoj ovisi o međudjelovanju genetske predispozicije i okolišnih čimbenika. Fiziološka inzulinska rezistencija trudnoće, posredovana hormonima posteljice, u određenog broja žena prelazi adaptivne granice, što rezultira hiperglikemijom tijekom drugog i trećeg tromjesečja. Osim toga, novi dokazi sugeriraju da upalne reakcije također igraju važnu ulogu u patologiji i razvoju GDM-a. Hiperglikemija i oksidativni stres u GDM-u potiču pojačano endogeno stvaranje krajnjih produkata glikacije (AGEs), koji dodatno pogoršavaju inzulinsku rezistenciju i disfunkciju β-stanica gušterače. Sustavni pregledni članak i meta-analiza pokazali su snažnu povezanost između povišenih razina AGEs-a i GDM-a, uz istodobno više vrijednosti indeksa tjelesne mase (ITM), HOMA-IR (engl. *Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance*) i HbA1c u trudnica s GDM-om u usporedbi s normoglikemijskim trudnicama (91).

Ovi nalazi upućuju na to da AGEs nisu samo posljedica hiperglikemije, već aktivni sudionici u patofiziološkim mehanizmima koji povezuju GDM s kasnijim razvojem šećerne bolesti tipa 2 i njezinim komplikacijama. AGEs ostvaruju svoje patološke učinke putem vezanja na receptor za krajnje produkte glikacije (RAGE), čime se aktiviraju signalni putevi uključeni u upalu, oksidativni stres i endotelnu disfunkciju, uključujući NF-κB (91). Posljedično dolazi do pojačanog otpuštanja proinflamatornih citokina i slobodnih radikala, što dodatno narušava metaboličku homeostazu u trudnoći. Ovakav začarani krug hiperglikemije, oksidativnog stresa i AGE–RAGE signalizacije smatra se jednim od ključnih mehanizama progresije GDM-a (91).

U tom kontekstu, posebnu pažnju privlači neinvazivno mjerenje akumulacije AGEs-a putem kožne autofluorescencije**,** koja odražava dugotrajnu izloženost hiperglikemiji i koncept tzv. „metaboličke memorije“. Studije su pokazale da trudnice s GDM-om imaju povišene vrijednosti SAF-a u usporedbi s normoglikemijskim trudnicama, dok su najviše vrijednosti zabilježene u žena s preegzistentnim dijabetesom (92). Nadalje, SAF raste proporcionalno broju kriterija koji upućuju na prethodnu ili dugotrajnu hiperglikemiju, čime se potvrđuje njegova vrijednost kao markera kumulativnog metaboličkog opterećenja u trudnoći (92).

Klinički značaj SAF-a dodatno je potvrđen u istraživanjima koja su pokazala da povišene vrijednosti SAF-a u trudnica s dijabetesom snažno predviđaju rizik fetalne makrosomije. U velikoj kohortnoj studiji, majke koje su rodile makrosomna novorođenčad imale su značajno više vrijednosti SAF-a već pri prvom pregledu, a ta je povezanost ostala statistički značajna i nakon prilagodbe za HbA1c, tip dijabetesa, paritet i druge potencijalne čimbenike (93). Ovi rezultati upućuju na to da SAF, kao pokazatelj dugotrajne glikemijske izloženosti, može bolje odražavati intrauterino metaboličko okruženje od kratkoročnih mjera kontrole glikemije (93).

Važno je naglasiti da se prognostička vrijednost SAF-a zadržava i u skupini trudnica s isključivo gestacijskim dijabetesom, što ukazuje da povišena akumulacija AGEs-a ne mora nužno biti posljedica preegzistentne šećerne bolesti, već može odražavati ranije, subkliničke poremećaje metabolizma glukoze. Stoga se SAF nameće kao potencijalno vrijedan alat u ranoj stratifikaciji rizika za nepovoljne perinatalne ishode, osobito makrosomiju, u trudnoćama kompliciranim GDM-om (92) (93).

1.4.3 Mediteranska prehrana u trudnoći

Očekuje se da tijekom trudnoće žene posvećuju povećanu pozornost zdravim životnim navikama, pri čemu pravilna prehrana ima središnju ulogu u očuvanju zdravlja majke i

optimalnom razvoju ploda. Trudnoća je razdoblje izraženih metaboličkih, imunoloških i vaskularnih prilagodbi, tijekom kojih prehrambeni čimbenici značajno oblikuju intrauterini okoliš i procese ranog životnog programiranja.

Mediteranska prehrana, koja se temelji na visokom unosu voća, povrća, cjelovitih žitarica, mahunarki, orašastih plodova i maslinovog ulja uz umjerenu konzumaciju ribe, osigurava optimalan unos esencijalnih mikronutrijenata, antioksidansa i nezasićenih masnih kiselina. Ovakav prehrambeni obrazac povezuje se sa smanjenjem sistemske upale i oksidativnog stresa te povoljno djeluje na proces placentacije i funkciju posteljice, osobito u ranim fazama trudnoće (94).

Rezultati sustavnih pregleda i meta-analiza dosljedno pokazuju da je pridržavanje mediteranske prehrane tijekom trudnoće povezano sa smanjenim rizikom za razvoj gestacijskog dijabetesa melitusa, hipertenzivnih poremećaja i preeklampsije (95). Randomizirana kontrolirana ispitivanja potvrđuju značajno smanjenje incidencije GDM-a, dok kohortne studije dodatno ukazuju na inverznu povezanost između visoke adherencije mediteranskoj prehrani i rizika od prijevremenog poroda, niske porođajne mase te intrauterinog zastoja rasta ploda (95).

Povoljni učinci mediteranske prehrane ne ograničavaju se isključivo na metaboličke i vaskularne ishode majke, već se protežu i na zdravlje potomstva. Prehrana bogata antioksidansima, polifenolima i esencijalnim masnim kiselinama povezana je s boljim fetalnim rastom, duljom gestacijskom dobi pri porodu te manjim rizikom određenih nepovoljnih perinatalnih ishoda. Nutritivna gustoća i nizak glikemijski indeks mediteranske prehrane doprinose stabilnijoj glikoregulaciji tijekom trudnoće, dok istodobno osiguravaju adekvatan unos nutrijenata ključnih za fetalni somatski i neurološki razvoj (96).

Osim neposrednih koristi u trudnoći, mediteranska prehrana ima i dubok učinak na fetalno programiranje – proces putem kojeg intrauterino okruženje oblikuje dugoročne zdravstvene ishode potomstva. Pokazano je da prehrana bogata mediteranskim sastavnicama povoljno utječe na epigenetske mehanizme, poput promjena u metilaciji DNK, koje su povezane s boljim metaboličkim i kardiovaskularnim profilima u djece (97). Ovi epigenetski učinci mogu biti temelj smanjenog rizika od pretilosti u djetinjstvu, povoljnijih kardiometaboličkih pokazatelja i boljeg kognitivnog razvoja kod djece izloženih mediteranskoj prehrani in utero (97) (98). Nadalje, smanjenje majčine upale i oksidativnog stresa tijekom trudnoće, koje mediteranska prehrana omogućuje, može doprinijeti manjoj učestalosti atopijskih bolesti i neurorazvojnih poremećaja u djece (94). Mediteranska prehrana tijekom trudnoće pruža višedimenzionalne koristi: podupire metaboličko i vaskularno zdravlje

trudnice, optimizira rast i razvoj fetusa te može dugoročno zaštititi buduće generacije od kroničnih bolesti putem mehanizama fetalnog programiranja.

1.4.4 Druge životne navike u trudnoći

Tjelesna aktivnost predstavlja jednu od ključnih zdravih životnih navika u trudnoći te ima važnu ulogu u očuvanju majčinog zdravlja i optimalnog fetalnog razvoja. Povijesno gledano, postojala je zabrinutost da bi tjelesno opterećenje tijekom trudnoće moglo dovesti do kompeticije za supstrate između majke i fetusa te posljedično ugroziti fetalni rast. Međutim, opsežna eksperimentalna i klinička istraživanja provedena tijekom posljednjih nekoliko desetljeća pokazala su da je umjerena aerobna tjelesna aktivnost tijekom trudnoće sigurna za majku i fetus kroz cijelu gestaciju, uz jasne kratkoročne i dugoročne zdravstvene koristi.

Fiziološke prilagodbe trudnoće, osobito kardiovaskularne i metaboličke promjene, omogućuju prilagodbu organizma na akutni i kronični fizički napor. Povećani volumen krvi, srčani minutni volumen i poboljšana oksigenacija tkiva pridonose učinkovitijoj isporuci kisika i nutrijenata fetusu tijekom vježbanja. Istodobno, trudnice tijekom akutne tjelesne aktivnosti pokazuju blago izmijenjene ventilacijske i hemodinamske odgovore u usporedbi s negravidnim ženama, no bez negativnih učinaka na uteroplacentarni protok ili fetalni srčani ritam pri umjerenim intenzitetima opterećenja (99).

Kronična izloženost aerobnoj tjelesnoj aktivnosti prije i tijekom trudnoće povezana je s brojnim povoljnim prilagodbama, uključujući povećanje aerobnog kapaciteta, bolju regulaciju tjelesne mase i poboljšanu metaboličku učinkovitost. Studije su pokazale da trudnice koje redovito vježbaju imaju veći volumen eritrocita i plazme u usporedbi sa sedentarnim trudnicama, što dodatno poboljšava transport kisika i hranjivih tvari prema fetusu (99). Posljedično, novorođenčad majki koje su bile tjelesno aktivne tijekom trudnoće često imaju urednu porođajnu masu, ali niži udio masnog tkiva, što se smatra povoljnim metaboličkim ishodom (99).

Na temelju dosljednih dokaza o sigurnosti i koristima tjelesne aktivnosti, brojne međunarodne stručne organizacije, uključujući Američko društvo porodničara i ginekologa, preporučuju umjerenu aerobnu aktivnost u trajanju od 20 do 30 minuta većinu dana u tjednu tijekom nekomplicirane trudnoće (99). Unatoč tim preporukama, procjenjuje se da tek 10–15% trudnica postiže preporučenu razinu tjelesne aktivnosti, što se djelomično pripisuje individualnim i kulturološkim čimbenicima, ali i nedovoljnoj edukaciji i poticanju od strane zdravstvenih djelatnika (99).

Važno je naglasiti da se sigurnost tjelesne aktivnosti odnosi prvenstveno na umjereni intenzitet vježbanja. Iako zdrave i dobro trenirane trudnice mogu tolerirati i veće intenzitete opterećenja, produljena anaerobna aktivnost i dugotrajno maksimalno opterećenje mogu dovesti do hipertermije, dehidracije i pojačane uterine aktivnosti, što potencijalno povećava rizik za fetalni distres. Stoga se preporuke temelje na individualnoj procjeni, uz izbjegavanje ekstremnih opterećenja i aktivnosti koje nose povećan rizik od ozljede (99).

Pušenje u trudnoći povezano je s brojnim nepovoljnim ishodima, uključujući prijevremeni porod, intrauterini zastoj rasta, nisku porođajnu masu, mrtvorođenost, povećanu potrebu za liječenjem u jedinici intenzivnog neonatalnog liječenja te oštećenje razvoja pluća i probavnog sustava novorođenčeta. Rizik je često dozno-ovisan – veći broj cigareta dnevno povezan je s većim rizikom prijevremenog poroda, mrtvorođenosti i neonatalnih komplikacija (100). Pušenje u prvom tromjesečju posebno je povezano s poremećajem razvoja i funkcije posteljice, uključujući hipoksiju resica, promjene angiogeneze i povećanu DNK-štetu uz istodobno smanjenu ekspresiju antioksidativnih enzima (101).

Jedan od ključnih mehanizama djelovanja pušenja u trudnoći je pojačani oksidativni stres i aktivacija upalnih putova u posteljici i fetalnim ovojnicama. Komponente duhanskog dima povećavaju stvaranje reaktivnih kisikovih vrsta, lipidnu peroksidaciju i apoptotska oštećenja u posteljici te mijenjaju ekspresiju gena uključenih u odgovor na oksidativni stres, metabolizam ksenobiotika i upalu (102). Noviji radovi ukazuju i na ulogu receptora za krajnje produkte glikacije (RAGE): kondenzat cigaretnog dima aktivira RAGE na stanicama fetalnih ovojnica, pojačava NF-κB signalizaciju, otpuštanje citokina te aktivnost gelatinaza, što dovodi do razgradnje ekstracelularnog matriksa i slabljenja ovojnica, doprinoseći prijevremenom prsnući plodovih ovoja i prijevremenom porodu (101) (102) (103). Pušenje je također izvor egzogenih krajnjih produkata glikacije (AGEs), a pušači imaju višu razinu AGEs-a u cirkulaciji i tkivima. Pokazano je da se AGEs majke prenose na fetus preko posteljice i kasnije putem majčina mlijeka, a dojenčad majki koje puše u trudnoći i tijekom laktacije ima povišene vrijednosti AGEs u koži (103). Pretpostavlja se da dimom inducirani AGEs doprinose oštećenju razvoja i funkcije posteljice te fetalnom programiranju metaboličkih i kardiovaskularnih bolesti, djelomično preko RAGE-posredovanog oksidativnog stresa i upale. Ovaj koncept dodatno je potkrepljen nalazima da AGEs uzrokuju oksidativna oštećenja u različitim stanicama vezanjem na RAGE, što se povezuje s intrauterinim zastojem rasta, komplikacijama trudnoće i kasnijim povećanim kardiometaboličkim rizikom (102) (103) (104).

Kofein je najčešće konzumirana psihoaktivna tvar u svijetu, a značajan udio žena nastavlja s njegovim unosom i tijekom trudnoće. Epidemiološke studije dosljedno upućuju na povezanost konzumacije kofeina u trudnoći s nepovoljnim gestacijskim ishodima, uključujući spontani pobačaj, intrauterini zastoj rasta ploda i nisku porođajnu masu. Iako kofein u općoj populaciji pokazuje određene povoljne učinke na metaboličko i kardiovaskularno zdravlje, u trudnoći se njegovi učinci razlikuju zbog promijenjene farmakokinetike, smanjene aktivnosti enzima citokroma P450 te ograničene sposobnosti fetusa za metabolizam kofeina (105).

Eksperimentalni i translacijski modeli ukazuju na to da kofein može nepovoljno djelovati na rane faze trudnoće, uključujući kontraktilnost jajovoda, embrionalni razvoj, uterinu receptivnost i proces placentacije. Osobito je važno istaknuti da su učinci kofeina izrazito individualni, što upućuje na ulogu genetskih i epigenetskih čimbenika u modulaciji osjetljivosti na izloženost kofeinu. Sve je više dokaza da čak i relativno niski dnevni unosi kofeina (100–200 mg) mogu biti povezani s povećanim rizikom od nepovoljnih ishoda trudnoće, što dovodi u pitanje postojanje univerzalno sigurne granice unosa kofeina u trudnoći. Stoga se u kliničkoj praksi preporučuje oprezan i ograničen unos kofeina tijekom trudnoće, osobito u ranim fazama gestacije, kada su procesi implantacije i placentacije najosjetljiviji. (105).

Poremećaji trajanja i kvalitete sna česti su tijekom trudnoće zbog hormonalnih promjena, mehaničkih čimbenika i psihološkog opterećenja, a sve je više dokaza da imaju klinički relevantan utjecaj na ishode trudnoće. Prospektivne kohortne studije pokazale su da kratko trajanje sna, osobito ≤7 sati noću u drugom tromjesečju, značajno povećava rizik od prijevremenog poroda, dok je dulje trajanje sna (>9 sati) povezano sa smanjenim rizikom, iako su ovi nalazi djelomično heterogeni (106). Nasuprot tome, trajanje i kvaliteta sna u ranoj trudnoći nisu dosljedno povezani s niskom porođajnom masom ili djecom malom za gestacijsku dob.

Biološki mehanizmi koji povezuju poremećaje sna s nepovoljnim perinatalnim ishodima uključuju aktivaciju upalnih i oksidativnih putova. Trudnice s izraženim nedostatkom sna imaju povišene razine upalnih biljega i markera oksidativnog stresa, uključujući malondialdehid i protein-karbonile, uz istodobno nepovoljnije neonatalne ishode poput niže porođajne mase i nižih Apgar vrijednosti (107). Sustavni pregledi dodatno potvrđuju da loša kvaliteta sna tijekom trudnoće nije ograničena samo na perinatalno razdoblje, već može imati dugoročne posljedice na zdravlje potomstva, uključujući poremećaje sna, metaboličke promjene, razvojne i neurobihevioralne ishode u djetinjstvu (108). Ovi nalazi naglašavaju važnost prepoznavanja i pravodobnog rješavanja poremećaja sna kao dijela cjelovitog pristupa očuvanju zdravlja majke i djeteta.

Psihološki stres tijekom trudnoće, uključujući izloženost značajnim životnim događajima i kroničnom radnom stresu, prepoznat je kao važan čimbenik rizika za nepovoljne opstetričke i neonatalne ishode. Prospektivna istraživanja pokazala su da s trudnoćom povezani stresni događaji i povišene razine percipiranog stresa, anksioznosti i depresivnih simptoma povećavaju učestalost instrumentalnog poroda te su povezani s nepovoljnim neonatalnim pokazateljima, uključujući niži pH pupkovinske krvi i veću pojavnost neonatalne hipoglikemije (109). Istodobno, razine glukoze natašte mogu modulirati odnos između majčinog stresa i ishoda trudnoće, upućujući na međudjelovanje psihološkog stresa i metaboličke regulacije. Nadalje, rezultati opsežne sustavne analize i meta-analize pokazali su da je psihosocijalni stres na radnom mjestu povezan s povećanim rizikom od preeklampsije, prijevremenog poroda i gubitka trudnoće, uz istodobno smanjenje porođajne mase novorođenčadi (110). Ovi nalazi potvrđuju da stres predstavlja relevantan, ali često zanemaren okolišni čimbenik koji kroz neuroendokrine, upalne i metaboličke mehanizme može nepovoljno utjecati na zdravlje majke i ploda, naglašavajući potrebu za njegovim ranijim prepoznavanjem i ciljanom prevencijom tijekom trudnoće (110).

1.5 **Problematika istraživanja**

Krajnji produkti glikacije (AGEs) sve se više prepoznaju kao ključni biomarkeri u patofiziologiji brojnih kroničnih bolesti, a njihovo nakupljanje usko je povezano s različitim aspektima životnog stila, uključujući prehranu, tjelesnu aktivnost, pušenje i druge svakodnevne navike. Dosadašnja istraživanja uglavnom su bila usmjerena na populacije starije životne dobi, često s već razvijenim kroničnim bolestima poput dijabetesa, kardiovaskularnih ili bubrežnih bolesti, dok su podaci o povezanosti životnih navika i AGEs u mlađoj, još uvijek zdravoj populaciji – kao i u trudnica – vrlo ograničeni. S obzirom na činjenicu da su rezultati prethodnog istraživanja na studentskoj populaciji pokazali izrazito nizak stupanj pridržavanja načelima mediteranske prehrane, ali i povezanost pojedinih životnih navika s razinama AGEs (111), postoji jasna potreba za daljnjim istraživanjem ovog odnosa. Posebno je važno usmjeriti se na ranu intervenciju i promociju zdravlja u mlađoj populaciji, prije nego se razviju trajne metaboličke promjene i kronične komplikacije. Ovo istraživanje ima za cilj ispitati povezanost životnih navika – s naglaskom na pridržavanje mediteranskoj prehrani – s razinama AGEs u dvije specifične skupine: mladih, zdravih studentica te trudnica u prvom tromjesečju trudnoće. Uključivanjem trudnica, ovo će biti prvo istraživanje koje istodobno promatra višestruke čimbenike životnog stila i njihovu povezanost s AGEs tijekom trudnoće, razdoblja poznatog po metaboličkoj osjetljivosti i dugoročnom utjecaju na zdravlje potomstva kroz mehanizme fetalnog programiranja. Rezultati istraživanja mogli bi doprinijeti razvoju ciljano usmjerenih javnozdravstvenih strategija koje promiču zdrav životni stil još od rane odrasle dobi, kao i u trudnoći, s ciljem prevencije kroničnih bolesti i očuvanja zdravlja budućih generacija.

2 CILJEVI I HIPOTEZE

2.1 **Hipoteze istraživanja**

H*0* istraživanja:

1) Studenti i trudnice koje se pridržavaju principa mediteranske prehrane imati će nižu razinu krajnjih produkata glikacije u koži, u odnosu na one koji se ne pridržavaju principa mediteranske prehrane.
2) Studenti nepušači imat će nižu razinu krajnjih produkata glikacije u koži, u odnosu na one koji puše.
3) Studenti i trudnice starije životne dobi imat će višu razinu krajnjih produkata glikacije u koži, u odnosu na one mlađe.
4) Trudnice će imati višu razinu krajnjih produkata glikacije u koži u odnosu na studentice koje nisu trudne.

2.2 **Ciljevi istraživanja**

Ciljevi istraživanja:

1) Ispitati povezanost između životnih navika (mediteranska prehrana, tjelesna aktivnost, navike spavanja, pušenje) i razine krajnjih produkata glikacije u koži mlade i zdrave populacije - studenata.

2) Ispitati povezanost između životnih navika (mediteranska prehrana, tjelesna aktivnost, navike spavanja, pušenje) i razine krajnjih produkata glikacije u koži mlade i zdrave populacije - trudnica.

3) Istražiti postoji li razlika u razini krajnjih produkata glikacije u koži između trudnica i žena koje nisu trudne, uzevši u obzir dob i doprinos životnih navika (mediteranska prehrana, tjelesna aktivnost, navike spavanja i pušenje).

3 MATERIJALI I METODE

3.1 **Ustroj istraživanja**

Ovo istraživanje po ustroju je presječno istraživanje.

3.2 **Ispitanici**

U istraživanje su uključene dvije skupine ispitanika; skupina studenata i skupina trudnica. Istraživanje na prvoj skupini provedeno je u razdoblju od prosinca 2018. godine do svibnja 2019. godine, i to među studentima Pomorskog fakulteta, studentima sestrinstva i primaljstva Sveučilišnog odjela zdravstvenih studija te studentima Medicinskog fakulteta u Splitu, u okviru HOLISTic studije (Habits, Orthorexia nervosa and LIfestyle in STudents; ClinicalTrials.gov NCT04252924) (112).

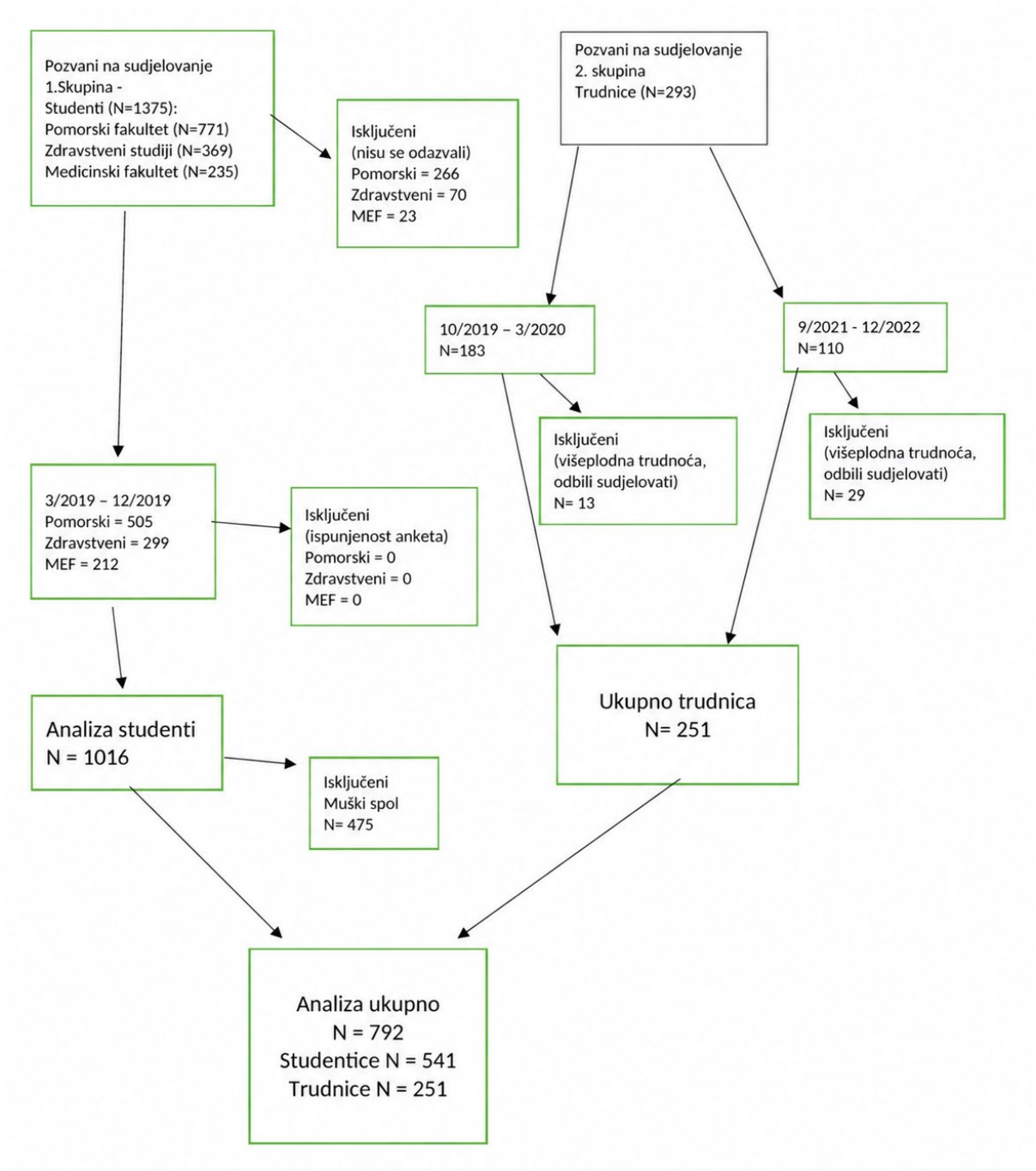
Na Pomorskom fakultetu Sveučilišta u Splitu akademske godine 2018/2019. studiralo je 942 studenta, a dostupno za uključivanje je bilo 771 redovitih studenata. Pri Sveučilišnom odjelu zdravstvenih studija na Sveučilištu u Splitu te godine studiralo je 369 studenta. Na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Splitu bilo je upisano 235 studenta. Jedini kriterij uključenja bila je dob od navršenih 18 godina. Ukupno je 1.016 studenata sudjelovalo u istraživanju, pri čemu je odaziv za sudjelovanje u istraživanju bio 65,5% među studentima pomorstva, 81,0% među studentima sestrinstva i primaljstva te 90,2% među studentima medicine. Dijagram tijeka i uključenja ispitanika prikazan je na Slici 5.

Druga skupina ispitanika uključila je trudnice koje su došle na redoviti kombinirani test (rani test probira za otkrivanje kromosomopatija u razdoblju od 12. do 14. tjedna trudnoće) u Klinici za ženske bolesti i porode KBC-a Split, u razdoblju od listopada 2019. godine do ožujka 2020. godine te od 22. rujna do 31. prosinca 2021. godine (prekid uzorkovanja se dogodio zbog COVID-19 pandemije). Ukupno je u istraživanje uključena 251 trudnica, dok je za njih 293 ponuđeno sudjelovanje u istraživanju, mjerenje AGEs i ispunjavanje ankete, što čini odaziv od 85,7%. Sve trudnice su dobrovoljno pristale na sudjelovale te su potpisale informirani pristanak. Jedini kriterij isključenja bila je višeplodna trudnoća.

Istraživanje je provedeno u skladu s Helsinškom deklaracijom i odobreno je od strane relevantnih etičkih povjerenstava. Istraživanje na poduzorku studenata dobilo je odobrenje Etičkog povjerenstva Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu (2181-198-03-04-18-0027, 17. travnja 2018.), kao i Etičkog povjerenstva Sveučilišnog odjela za zdravstvene studije (2181-228-07-19-0021, 28. svibnja 2019.). Etičko povjerenstvo Pomorskog fakulteta Sveučilišta u Splitu uvažilo je i potvrdilo je suglasnost već dobivenih etičkih odobrenja za provođenje istraživanja među studentima. Studenti nisu potpisivali informirani pristanak, nego

su dali svoj usmeni pristanak nakon što su im objašnjeni cilj i postupak istraživanja, a prije ispunjavanja upitnika, koji je bio anoniman (nisu se uzimali osobni podaci od ispitanika). Također, studenti su imali priliku za postavljanje pitanja prije odluke o sudjelovanju.

Istraživanje na poduzorku trudnica odobrilo je Etičko povjerenstvo Medicinskog fakulteta u Splitu i Etičko povjerenstvo Kliničkog bolničkog centra Split (Klasa: 500-03/19-01/94, Ur.br.: 2181-147-01/06/M.S.-19-2 i M.S.-20-03). Trudnice su potpisale informirani pristanak za sudjelovanje u istraživanju.



Slika 2. Dijagram tijeka istraživanja.

3.3 **Prikupljanje podataka i upitnici**

Upitnik za prvu skupinu ispitanika, tj. za studente (Prilog 1.), uključivao je pitanja o njihovom spolu, navršenim godinama života, upisanom fakultetu, tjelesnoj masi i visini (potrebno za izračun indeksa tjelesne mase, ITM) te životnim navikama (prehrambene navike, navike spavanja, pušenje, tjelesna aktivnost, procjena kvalitete života), kao što je to detaljno opisano u HOLISTic studiji (112). Studenti su trebali ocijeniti percepciju vlastitog zdravlja na Likertovoj ljestvici od 0 do 10, gdje je 0 označavalo izrazito narušeno zdravlje, a 10 potpuno zdravlje.

Navika pušenja se određivala jednim pitanjem, s ponuđenim odgovorima: nepušač, bivši pušač, aktivni pušač. U dijelu upitnika koji je sadržavao pitanja o prehrambenim navikama, pitali smo sudionike o učestalosti doručkovanja, tj. koliko dana u tjednu obično doručkuju. Kako bismo procijenili usklađenost prehrambenih navika studenata s obrascem mediteranske prehrane, korišten je validirani upitnik o mediteranskoj prehrani (*Mediterranean Diet Serving Score*, MDSS) (113) , koji se pokazao kao valjan i jednostavan instrument za korištenje i u hrvatskoj populaciji i na hrvatskom jeziku (114). MDSS upitnik mjeri unos 14 skupina namirnica iz mediteranske piramide, promatrano po obroku, dnevno ili tjedno, ovisno o smjericama. Pri tome se naglašava važnost konzumacije namirnica poput voća, povrća, maslinovog ulja i žitarica, koje bi trebalo jesti u svakom glavnom obroku i to svaki dan (za svaku od tih skupina namirnica dobivaju se po 3 boda u slučaju pridržavanja preporuka). Dnevni unos također je potreban za mliječne proizvode i orašaste plodove (dodjeljuje se po 2 boda za svaku skupinu), dok bi se preostale skupine namirnica trebale konzumirati na tjednoj razini (krumpir, riba, mahunarke, jaja, bijelo i crveno meso te slatkiši - po jedan bod se dodjeljuje za pridržavanje preporuka za svaku skupinu hrane). Dodatno, odrasle osobe koje piju čašu vina uz jedan glavni obrok dnevno dobivaju 1 bod. Maksimalni MDSS rezultat iznosi 24 boda, a predložena granična vrijednost za pridržavanje mediteranske prehrane je 14 bodova (113,114).

Također smo procjenjivali i unos kave, a mogući odgovori bili su: dva ili više puta dnevno, jednom dnevno, tri puta tjedno, dva puta tjedno, jednom tjedno, jednom mjesečno ili rijetko.

Navike spavanja procjenjivane su odvojeno za radne i slobodne dane, gdje smo pitali ispitanike o uobičajenom vremenu kada idu na spavanje i vremenu kada se bude. To nam je omogućilo da izračunamo prosječno vrijeme provedeno u spavanju, izraženo u satima. Tjelesna

aktivnost procijenjena je korištenjem Međunarodnog upitnika o tjelesnoj aktivnosti, kratka forma (*the International Physical Activity Questionnaire* - IPAQ; kratka forma) (115), a izračunali smo i metabolički ekvivalent zadatka (MET-min) tjedno, kao i vrijeme provedeno u sjedećem položaju tijekom dana (h/dan). Prema IPAQ protokolu bodovanja, razina tjelesne aktivnosti može se kategorizirati u nisku razinu aktivnosti (ne zadovoljava kriterije za umjerenu i visoku razinu aktivnosti), umjerenu razinu aktivnosti (minimalno 600 MET-min/tjedno) i visoku razinu aktivnosti (najmanje 1.500 MET-min/tjedno intenzivne razine aktivnosti ili ukupno 3.000 MET-min/tjedno). Uz to, ispitanici su odgovorili na pitanje o tome koliko u prosjeku vremena na dan provedu gledajući TV-a (h/dan) te vrijeme korištenja mobitela (h/dan).

Razina percipiranog stresa procijenjena je pomoću Skale percipiranog stresa-10 (*Perceived Stress Scale*; PSS-10) (116), s mogućim rasponom bodova između nula i 40, pri čemu viši rezultat ukazuje na višu razinu stresa percipiranog tijekom jednog mjeseca neposredno prije sudjelovanja u studiji.

Uz percepciju stresa, ispitana je i percepcija kvalitete života ispitanika, optimizma prema budućnosti, percepcija sreće, kao i osjećaja tjeskobe. Pri tome se koristila Likertova skala , na način da je mogući raspon odgovora bio između 0 i 10 (0 = izuzetno niska kvaliteta života, 10 = odlična kvaliteta života; za pitanje o procjeni optimizma za budućnost 0 =nimalo optimističan/na, 10 = izuzetno optimističan/na; za pitanje o procjeni osjećaja sreće mogući odgovori su bili 0 = nimalo, 10 = krajnje sretan/sretna; dok su za osjećaj tjeskobe mogući odgovori bili u rasponu između 0 = nimalo i 10 = krajnje tjeskoban/tjeskobna).

Upitnik za prikupljanje podataka od druge skupine ispitanica – trudnica (Prilog 2.), bio je vrlo sličan, ali prilagođen u nekim dijelovima te je imao u početnom dijelu i pitanja o ginekološkoj i opstetričkoj anamnezi (kada je bila zadnja menstruacija, koliko traje menstruacijski ciklus i krvarenje, koliko je bilo trudnoća i poroda, koja se vrsta kontracepcije koristila, kakve su bile prethodne trudnoće i porođaji (uredni/ komplikacije), sadašnja trudnoća je li prirodna ili dobivena medicinski potpomognutom oplodnjom). Zatim su slijedila pitanja o sadašnjem zdravlju: imaju li povišeni tlak, povišeni šećer ili povišene masnoće, te imaju li još neke bolesti za koje uzimaju terapiju. Ostali dio upitnika o životnim navikama je bio jednak kao i za studente.

3.4 **Mjerenje krajnjih produkata glikacije**

U ispitivanju su se svim ispitanicima mjerili krajnji produkti glikacije neinvazivnom metodom, uz pomoć uređaja AGE Reader (DiagnOptics, Groningen, Nizozemska). Mjerenje se vrši tako da se na uređaj nasloni volarna strana podlaktice dominantne ruke te se za 12 sekundi prikaže rezultat na ekranu uređaja. Uređaj pri mjerenju emitira ultraljubičasto svjetlo valne duljine od maksimalnih 370 nm te dovodi do aktivacije svojstva autofluorescencije koju prirodno posjeduju AGEs koji su prisutni u koži. Autofluorescencija kože izražava se u arbitrarnim jedinicama (AU), koja se izračunava kao omjer između prosječnog intenziteta emisije po nm u rasponu od 420-600 nm i prosječnog ekscitacijskog intenziteta po nm u rasponu od 300-420 nm (117). Kako bi se kompenzirao učinak pigmentacije kože na autoflurescenciju apsorpcijom svjetlosti, rezultat se množi sa 100. Postotak autofluorescencije kože izražen je kroz prosječnu vrijednost za bijelu rasu (58).

3.5 **Statistička analiza podataka**

U analizi prikupljenih podataka koristile su se metode opisne i analitičke statistike. Kategorijske varijable su prikazane uvijek i kao apsolutni brojevi i kao postoci. Numeričke varijable su se opisale korištenjem medijana i interkvartilnog raspona (IQR), zbog razdiobe podataka koja je odstupala os normalne (testiranje je provedeno Kolmogorov-Smirnovljevim testom).

U bivarijatnoj analizi korišteni su statistički testovi hi-kvadrat test i Mann-Whitneyjev U test.

U poduzorku studentica i trudnica provedena je analiza korelacije između varijabli, korištenjem Pearsonovog testa korelacije (za analizu korelacije između razine AGEs u koži i odrednica životnog stila te pokazatelja mentalnog zdravlja).

U analizi je korištena i multivarijantna linearna regresija, kako bi se istražila povezanost između pridržavanja mediteranske prehrane i ostalih životnih navika u poduzorku trudnica i studentica. Dodatno, u analizi je korištena i multivarijantna linearna regresija, kako bi se procijenila povezanost između odrednica životnog stila i razine AGEs u koži (zavisna varijabla). Regresijska analiza je provedena odvojeno u poduzorku studenata (studenti i studentice), kao i u objedinjenom uzorku trudnica i studentica. Pri tome su prediktorske varijable koje su istovremeno unesene u regresijski model uključivale dob, spol, fakultet (studenti medicine smatrani su referentnom skupinom), pušenje (aktivni pušači bili su referentna skupina), ITM, trajanje spavanja tijekom radnih i neradnih dana, razinu tjelesne

aktivnosti (visoka razina je bila referentna skupina), vrijeme sjedenja, percipirani stres, učestalost doručkovanja (broj dana u tjednu), unos kave i pridržavanje mediteranskog obrasca prehrane. Drugi regresijski model uključivao je sve prethodno korištene prediktore, osim što je u model uključena i usklađenost sa svih 14 MDSS komponenti, umjesto ukupnog pridržavanja mediteranskog obrasca , kako bi se mogao procijeniti pojedinačni doprinos svake skupine hrane (uključujući maslinovo ulje, voće, povrće, žitarice, orašaste plodove, mliječne proizvode, mahunarke, krumpir, jaja, riba, bijelo meso, crveno meso, slatkiši i vino), uz unos kave (ordinalna varijabla).

Konačno, izrađen je dodatni multivarijantni linearni regresijski model u poduzorku studenata i studentica, gdje je samoprocijenjena percepcija zdravlja bila varijabla ishoda, a prediktorske varijable uključivale su dob, spol, fakultet (studenti medicine smatrani su referentnom skupinom), pušenje (aktivni pušači bili su referentna skupina), ITM, trajanje spavanja, razinu tjelesne aktivnosti (visoka razina je bila referentna skupina), percipirani stres, pridržavanje mediteranske prehrane te razina AGEs.

Statistička analiza provedena je korištenjem programa IBM SPSS Statistics (v21.0; IBM, Armonk, NY, SAD), a rezultati s $p < 0,05$ smatrani su statistički značajnima.

4 REZULTATI

4.1 **Kliničke i demografske osobine ispitanika**

Osobine ispitanika prikazane su u Tablici 1 (studenti i studentice) i Tablici 2 (studentice i trudnice). U istraživanje je uključeno 1016 studenata, od čega 475 muškaraca (46,8%) i 541 žena (53,2%; Tablica 1). Dob se nije statistički razlikovala prema spolu (muškarci su u prosjeku imali 21 godinu (interkvartilni raspon, IKR 3) vs. žene 21 (IKR 5); p = 0,673). Raspodjela po spolu prema sastavnicama Sveučilišta u Splitu bila je statistički značajno različita, pa su tako na Pomorskom fakultetu prevladavali muškarci (73,1%), dok su na Odjelu zdravstvenih studija predominantno bile uključene žene (87,6%; p < 0,001; Tablica 1).
U odnosu na žene, muškarci su imali viši ITM (24,2 (2,9) vs. 21,6 (3,2); p < 0,001) te su vlastito zdravlje procjenjivali povoljnije (9 (2) vs. 8 (1); p < 0,001; Tablica 1).

U podjeli ispitanika prema spolu, vidljivo je da se status pušenja statistički značajno razlikovao između muškaraca i žena (p = 0,016). Među aktivnim pušačima bilo je 155 muškaraca (50,3%) i 153 žene (49,7%), među bivšim pušačima 89 muškaraca (52,7%) i 80 žena (47,3%), dok je u skupini onih koji nikad nisu pušili zabilježeno 221 muškarca (42,2%) i 303 žene (57,8%).

Žene su imale viši MDSS rezultat (6 (6) vs. 5 (5); p < 0,001) i češće su zadovoljavale kriterij adherencije mediteranskoj prehrani (MDSS ≥ 14). Tako je 8,3% žena bilo adherentno mediteranskoj prehrani, naspram 3,8% muškaraca (p = 0,003). Razina AGEs u koži bila je statistički značajno viša u studentica u odnosu na studente, pri čemu je medijan vrijednosti u studentica iznosio 1,5 (IKR 0,3) a u studenata 1,4 (IKR 0,3; P<0,0001; Tablica 1).

Tablica 1. Osobine studenata prema spolnoj raspodjeli (N=1016)

	Muškarci N=475	**Žene N=541**	***P****
Dob (godine); medijan (IKR[a])	21,0 (3,0)	21,0 (5,0)	0,673*
Fakultet; n (%)			<0,001†
Medicina	69 (32,5)	143 (67,5)	
Zdravstveni studiji	37 (12,4)	262 (87,6)	
Pomorski studiji	369 (73,1)	136 (26,9)	
Pušenje; n (%)			0,016†
Aktivni pušači	155 (50,3)	153 (49,7)	
Bivši pušači	89 (52,7)	80 (47,3)	
Nikad nije pušio/la	221 (42,2)	303 (57,8)	
ITM[b] (kg/m^2); medijan (IKR)	24.2 (2,9)	21,6 (3,2)	<0,001*
Percepcija zdravlja; medijan (IKR)	9,0 (2,0)	8,0 (1,0)	<0,001*
MDSS[c] rezultat; medijan (IKR)	5,0 (5,0)	6,0 (6,0)	<0,001*
Adherentni mediteranskoj prehrani (MDSS[c] ≥14); n (%)	18 (3,8)	45 (8,3)	0,003†
AGEs[d] spojevi; medijan (IKR)	1,4 (0,3)	1,5 (0,3)	<0,001*

* Mann-Whitney *U* test
† hi-kvadrat test
[a] IKR - interkvartilni raspon
[b] Indeks tjelesne mase
[c] MDSS - *Mediterranean Diet Serving Score*
[d] AGEs spojevi - krajnji produkti uznapredovale glikacije od eng. *Advanced Glycation End Products*

U istraživanje je dodatno uključeno i 251 trudnica (33,5%), kojima je pridružena usporedna skupina koja se sastojala od 499 studentica (66,5%) (Tablica 2). Trudnice i studentice su se razlikovale prema dobi, pri čemu su trudnice u prosjeku imale 30 godina (interkvartilni raspon (IKR) 7,0 godina), a studentice 21,0 godinu (IKR 4,0 g; P<0,001) (Tablica 2). Među studenticama je 30% ispitanica aktivno pušilo, dok je 15,7% trudnica izjavilo kako puše duhan u trenutku anketiranja. Trudnice su u višem postotku bile zastupljene u podskupini bivših pušača od studentica (47,6% nasuprot 14,7%), dok samo nešto više od trećine trudnica nije nikada pušilo duhan (36,7%), kao i 55,2% studentica (P<0,001). Uz to, trudnice su u prosjeku imale viši indeks tjelesne mase u trenutku neposredno prije trudnoće, koji je u prosjeku iznosio 23,0 kg/m^2, dok su studentice imale prosjek ITM-a od 22,0 kg/m^2 (IKR 3,0; P<0,001; Tablica 2).

Samopercepcija zdravlja je bila nešto više u trudnica u odnosu prema studenticama (medijan 9,0 i IKR 2,0 nasuprot 8,0 i IKR 2,0; P<0,001). Razina AGEs u koži nije bila statistički značajno različita između podskupina trudnica i studentica (Tablica 2).

Tablica 1. Osobine ispitanica prema skupinama uključenim u istraživanje (trudnice i studentice)

	Trudnice N=251	**Studentice N=499**	***P****
Dob (g); medijan (IKR[a])	30,0 (7,0)	21,0 (4,0)	<0,001*
Pušenje; N (%)			<0,001[†]
Aktivno	39 (15,7)	149 (30,1)	
Bivši pušači	118 (47,6)	73 (14,7)	
Nisu nikad pušile	91 (36,7)	273 (55,2)	
ITM[b#] (kg/m^2); medijan (IKR)	23,0 (4,0)	22,0 (3,0)	<0,001*
Percepcija zdravlja; medijan (IKR)	9,0 (2,0)	8,0 (2,0)	<0,001*
AGEs[c]; medijan (IKR)	2,0 (0,5)	2,0 (1,0)	0,054*

* Mann-Whitney *U* test
[†] hi-kvadrat test
[a] IKR - interkvartilni raspon
[b] ITM - Indeks tjelesne mase, [#]prije trudnoće
[c] AGEs - krajnji produkti uznapredovale glikacije, od eng. *Advanvced Glycation End Products*

4.2 **Navike spavanja, tjelesna aktivnost i mentalno zdravlje**

Razlika između studenata i studentica je postojala i u drugim osobinama povezanim s navikama i načinom života. Trajanje spavanja u studenata i studentica tijekom radnih dana nije se razlikovalo (7,2 h (1,5) vs. 7,3 h (1,5); p = 0,706), dok su studentice tijekom neradnih dana spavale dulje (9 h (1,5) vs. 8,5 h (1); p < 0,001; Tablica 3). Spolne razlike bile su izražene i u razini tjelesne aktivnosti (p < 0,001), pri čemu je među ispitanicima s visokom razinom aktivnosti bilo 248 muškaraca (60,8%) i 160 žena (39,2%). Muškarci su češće pripadali skupini s visokom razinom tjelesne aktivnosti (60,8% u skupini visoka aktivnost), dok su žene češće prijavljivale sjedilačko ponašanje (vrijeme sjedenja 5 (4,5) vs. 4,5 (4) h/dan; p = 0,008) te viši percipirani stres (20 (10) vs. 17 (9); p < 0,001) (Tablica 3).

Tablica 2. Životne navike studenata prema spolnoj raspodjeli (N=1016)

	Muškarci N=475	**Žene N=541**	***P****
Vrijeme spavanja tijekom radnih dana (h); medijan (IKR)	7,2 (1,5)	7,3 (1,5)	0,706*
Vrijeme spavanja tijekom slobodnih dana (h); medijan (IKR)	8,5 (1,0)	9,0 (1,5)	<0,001*
Razina tjelesne aktivnosti; n (%)			<0,001†
Niska	104 (40,0)	156 (60,0)	
Umjerena	123 (35,3)	225 (64,7)	
Visoka	248 (60,8)	160 (39,2)	
Vrijeme sjedenja (h/dan); medijan (IKR)	4,5 (4,0)	5,0 (4,5)	0,008*
Rezultat percipiranog stresa; medijan (IKR)	17,0 (9,0)	20,0 (10,0)	<0,001*
Učestalost doručkovanja (puta/tjedno); medijan (IKR)	6.0 (3,3)	7,0 (3,0)	0,272*

* Mann-Whitney *U* test
† hi-kvadrat test
[a] IKR - interkvartilni raspon

Trudnice su prijavile duže vrijeme spavanja tijekom radnih dana u odnosu na studentice (8,0 h, IKR 1,0 naspram 7,0 h, IKR 2,0; P<0,001; Tablica 4). Uz to, trudnice su se u višem postotku osjećale osvježeno nakon buđenja radnim danima nego studentice (24,2% vs 9,3%), dok su se studentice češće osjećale jako umorno i pospano nakon buđenja (3,2% trudnica i 20,6% studentica; P<0,001). Spavanje tijekom slobodnih dana je u prosjeku u obje skupine iznosilo 9 sati, ali uz razliku u mjeri varijabilnosti i time sa statistički značajnom razlikom (P=0,001). Više od polovice trudnica se osjećalo osvježeno nakon buđenja slobodnim danima (56,9%), slično kao i studentice (53,42%), dok se 3,2% studentica i 1,2% trudnica osjećalo jako umorno i pospano nakon buđenja slobodnim danima (P=0,218; Tablica 4).

Trudnice su više vremena tijekom dana provodile u gledanju TV-a (2h, IKR 2,0 nasuprot 1,0h, IKR 2,0; P<0,001), dok su studentice u prosjeku dvostruko više vremena koristile mobitel (trudnice 2,0 h, IKR 2,0; studentice 4,0 h, IKR 3,0; P<0,001; Tablica 4).

Ukupna prosječna razina tjelesne aktivnosti u tjednu, izražena u MET jedinicama (MET minute na tjedan), u trudnica je iznosila 1.188,0 (IKR 2.293,0), dok je u studentica bila viša i iznosila je 1.426,0 (IKR 2.248,0; P=0,036). Prema kategorijama tjelesne aktivnosti, nisku razinu tjelesne aktivnosti imalo je 37,5% trudnica i 29,1% studentica, dok je visoku razinu aktivnosti prijavilo 21,9% trudnica i 29,7% studentica (P=0,025; Tablica 4). Obje skupine ispitanica prijavile su kako u prosjeku sjede 5 sati na dan, bez statistički značajne razlike (P=0,948), dok su trudnice hodale u prosjeku više vremena u odnosu na studentice (60 minuta na dan, IKR 65,0 nasuprot 25,0 minuta, IKR 45,0; P<0,001). Nekoliko puta tjedno sportom su se bavile češće studentice, njih 23,9% i 13,4% trudnica, dok se 32,8% trudnica i 30,0% studentica uopće nisu bavile sportom (P=0,011). Trudnice su također u nižem postotku na tjednoj razini vježbale u teretani (4,9% nasuprot 14,9%), dok je 82,4% trudnica izjavilo kako uopće ne vježbaju u teretani, kao i 65,2% studentica (P<0,001). Prema sudjelovanju u drugim vrstama rekreacije nije bilo razlike između promatranih skupina (P=0,134; Tablica 4).

Tablica 3. Navike spavanja i razine tjelesne aktivnosti među trudnicama i studenticama

	Trudnice N=251	**Studentice N=499**	***P****
Spavanje tijekom radnih dana (h); medijan (IKR[a])	8,0 (1,0)	7,0 (2,0)	<0,001*
Osjećaj nakon buđenja radnim danima; N (%)			<0,001†
osvježeno	60 (24,2)	46 (9,3)	
djelomično umorno i pospano	180 (72,6)	347 (70,1)	
jako umorno i pospano	8 (3,2)	102 (20,6)	
Spavanje tijekom slobodnih dana (h); medijan (IKR)	9,0 (1,0)	9,0 (2,0)	0,001*
Osjećaj nakon buđenja slobodnim danima; N (%)			0,218†
Osvježeno	141 (56,9)	266 (53,4)	
djelomično umorno i pospano	104 (41,9)	216 (43,4)	
jako umorno i pospano	3 (1,2)	16 (3,2)	
Gledanje TV-a (h/dan); medijan (IKR)	2,0 (2,0)	1,0 (2,0)	<0,001*
Korištenje računala (h/dan); medijan (IKR)	1,0 (4,0)	1,0 (2,0)	0,001*
Korištenje mobitela (h/dan); medijan (IKR)	2,0 (2,0)	4,0 (3,0)	<0,001*
Ukupno MET[b]-min/tjedan; medijan (IKR)	1.188,0 (2.293,0)	1.426,0 (2.248,0)	0,036*
Razina tjelesne aktivnosti (IPAQ-SF[c]); N (%)			0,025†
Niska	94 (37,5)	145 (29,1)	
Umjerena	102 (40,6)	206 (41,3)	
Visoka	55 (21,9)	148 (29,7)	
Hodanje (min/dan); medijan (IKR)	60,0 (65,0)	25,0 (45,0)	<0,001*
Sjedenje (h/dan); medijan (IKR)	5,0 (5,0)	5,0 (5,0)	0,948*
Bavljenje sportom; N (%)			0,011†
Da, nekoliko puta tjedno	33 (13,4)	106 (23,9)	
Da, barem 1 tjedno	49 (19,8)	71 (16,0)	
Da, rijetko	84 (34,0)	134 (30,2)	
Ne	81 (32,8)	133 (30,0)	
Vježbanje u teretani; N (%)			<0,001†
Da, nekoliko puta tjedno	12 (4,9)	66 (14,9)	
Da, barem 1 tjedno	4 (1,6)	11 (2,5)	
Da, rijetko	27 (11,1)	77 (17,4)	
Ne	201 (82,4)	289 (65,2)	
Druga vrsta rekreacije (npr. ples, joga, pilates i sl.); N (%)			0,134†
Da, nekoliko puta tjedno	34 (14,2)	69 (15,5)	
Da, barem 1 tjedno	40 (16,7)	60 (13,5)	
Da, rijetko	34 (14,2)	92 (20,7)	
Ne	132 (55,0)	223 (50,2)	

* Mann-Whitney *U* test

† hi-kvadrat test

[a] IKR - interkvartilni raspon

[b] MET – Metabolic Equivalent of Task

[c] IPAQ-SF – *International Physical Activity Questionnaire Short Form*

Pokazatelji mentalnog zdravlja prema skupinama ženskih ispitanica prikazani u Tablici 5. Trudnice su u prosjeku imale nešto višu razinu percepcije sreće (medijan u trudnica 9,0, IKR 1,0 nasuprot 8,0 u studentica, IKR 1,0; P<0,001) i optimizma za budućnost (medijan u trudnica 9,0, IKR 2,0 nasuprot 8,0 u studentica, IKR 4,0; P<0,001), dok je u studentica zabilježena viša razina percepcije tjeskobe (medijan u trudnica 2,0, IKR 3,0 nasuprot 4,0 u trudnica, IKR 5,0; P<0,001) i stresa (medijan u trudnica 15,0, IKR 9,0 nasuprot 20,0 u trudnica, IKR 10,0; P<0,001; Tablica 5). Korištenjem graničnih vrijednosti za percepciju stresa, među trudnicama je bilo 2,4% ispitanica koje su prijavile visoku razinu stresa, dok je u studentica taj postotak bio znatno viši - 17,6% ispitanica, a nisku razinu stresa je imalo 41,4% trudnica i 19,0% studentica (P<0,001).

Tablica 4. Pokazatelji mentalnog zdravlja među trudnicama i studenticama

	Trudnice N=251	**Studentice N=499**	***P****
Kvaliteta života; medijan (IKR[a])	8,0 (1,0)	8,0 (1,0)	<0,001*
Percepcija sreće; medijan (IKR)	9,0 (1,0)	8,0 (3,0)	<0,001*
Percepcija tjeskobe; medijan (IKR)	2,0 (3,0)	4,0 (5,0)	<0,001*
Optimizam za budućnost; medijan (IKR)	9,0 (2,0)	8,0 (4,0)	<0,001*
Percipirana razina stresa (PSS-10[b]); medijan (IKR)	15,0 (9,0)	20,0 (10,0)	<0,001*
Percipirana razina stresa (PSS-10); N (%)			<0,001†
Niska	104 (41,4)	95 (19,0)	
Umjerena	138 (55,0)	308 (61,7)	
Visoka	6 (2,4)	88 (17,6)	

* Mann-Whitney *U* test
† hi-kvadrat test
[a] IKR - interkvartilni raspon
[b] PSS-10 – skala percipiranog stresa od eng. *Percived Stress Scale*

4.3 **Navike prehrane i adherencija mediteranskoj prehrani u ispitanika**

Karakteristike studenata prema adherenciji mediteranskoj prehrani (MP) prikazane su u Tablici 6.

U cijelom uzorku adherencija mediteranskoj prehrani bila je niska (6,2%; 63/1036). Adherentni studenti se nisu razlikovali po dobi u odnosu na neadherentne studente (21,5 (4) vs. 21 (3); $p = 0,673$). Međutim, usporedba studenata prema adherenciji mediteranskoj prehrani (MDSS ≥ 14 bodova) pokazala je da su se skupine razlikovale u više varijabli. Studenti su se razlikovali po sastavnici Sveučilišta ($p < 0,001$). Najniža je adherencija zabilježena kod studenata Pomorskog fakulteta (3,9%), zatim na Odjelu zdravstvenih studija (7,4%), dok su studenti medicine imali najviši udio ispitanika adherentnih mediteranskoj prehrani (9,9%). Nadalje, razlikovali su se i prema pušačkom statusu ($p = 0,016$), pri čemu je adherencija bila izraženija među onima koji nikada nisu pušili (7,9%) u usporedbi s aktivnim pušačima (4,5%) i bivšim pušačima (4,7%). Skupine su se razlikovale i u ITM-u ($p < 0,001$) te u samoprocjeni zdravlja ($p < 0,001$). Adherentni ispitanici su imali niži ITM (22,6 kg/m^2 (3,4) vs. 22,9 kg/m^2 (3,8); $p < 0,001$) te povoljniju procjenu zdravlja (9 (1) vs. 9 (2); $p < 0,001$). Adherentni studenti su imali povoljniji profil ostalih životnih navika; kraće spavanje tijekom neradnih dana (8 h (1) vs. 9 h (1,5); $p < 0,001$), manje vremena sjedenja (4 h (4,0) vs. 5 h (4,5) sati/dan; $p = 0,008$) i niži percipirani stres (16,5 (11) vs. 19 (9); $p < 0,001$). Zabilježena je i razlika u raspodjeli razine tjelesne aktivnosti ($p < 0,001$). U pogledu izražaja AGEs spojeva u koži, medijan je bio jednak u obje skupine (1,5), ali je zabilježena statistički značajna razlika ($p < 0,001$), uz različit interkvartilni raspon (0,5 u adherentnih naspram 0,4 u neadherentnih studenata; Tablica 6).

Tablica 5. Osobine studenata prema adherenciji mediteranskoj prehrani (MP)

	Studenti adherentni za MP[a] (MDSS[b]≥14) N=63 (6,2%)	**Studenti neadherentni za MP (MDSS<14) N=953 (93,8%)**	***P****
Dob (godine); medijan (IKR[c])	21,5 (4,0)	21,0 (3,0)	0,673*
Fakultet; n (%)			<0,001†
Medicina	21 (9,9)	191 (90,1)	
Zdravstveni studiji	22 (7,4)	275 (92,6)	
Pomorski studiji	20 (3,9)	487 (96,1)	
Pušenje; n (%)			0,016†
Aktivni pušači	14 (4,5)	296 (95,5)	
Bivši pušači	8 (4,7)	161 (95,3)	
Nikad nije pušio/la	41 (7,9)	481 (92,1)	
ITM[d] (kg/m2); medijan (IKR)	22,6 (3,4)	22,9 (3,8)	<0,001*
Percepcija zdravlja; medijan (IKR)	9,0 (1,0)	9,0 (2,0)	<0,001*
Vrijeme spavanja tijekom radnih dana (h); medijan (IKR)	7,0 (1,2)	7,3 (1,5)	0,706*
Vrijeme spavanja tijekom slobodnih dana (h); medijan (IKR)	8,0 (1,0)	9,0 (1,5)	<0,001*
Razina tjelesne aktivnosti; n (%)			<0,001†
Niska	12 (4,6)	247 (95,4)	
Umjerena	23 (6,6)	326 (93,4)	
Visoka	28 (6,9)	380 (93,1)	
Vrijeme sjedenja (h/dan); medijan (IKR)	4,0 (4,0)	5,0 (4,5)	0,008*
Rezultat percipiranog stresa; medijan (IKR)	16,5 (11,0)	19,0 (9,0)	<0,001*
Učestalost doručkovanja (puta/tjedno); medijan (IKR)	7,0 (2,0)	6,0 (3,0)	0,272*
AGEs[e] spojevi; medijan (IKR)	1,5 (0,5)	1,5 (0,4)	<0,001*

* Mann-Whitney *U* test
† hi-kvadrat test
[a] MP - mediteranska prehrana
[b] MDSS - *Mediterranean Diet Serving Score*
[c] IKR – interkvartalni raspon
[d] ITM – indeks tjelesne mase
[e] AGEs spojevi - krajnji produkti uznapredovale glikacije od eng. *Advanced Glycation End Products*

Navike prehrane i obrasci konzumiranja hrane u trudnica i studentica su prikazani u Tablici 7. Tako su trudnice u prosjeku konzumirale doručak svaki dan u tjednu, dok je kod studentica medijan doručkovanja iznosio 6 dana u tjednu (IKR 3,0; P<0,001). Obje skupine ispitanica su imale u prosjeku tri glavna obroka kroz dan i dva međuobroka, kako radnim danima, tako i tijekom slobodnih dana, bez statističke razlike između skupina.

Trudnice su u većini kuhale često, njih 82,0%, za razliku od studentica (26,0%), dok je 18,3% studentica reklo kako uopće ne kuhaju svoje obroke, što je izjavilo tek neznatni udio trudnica (0,8%; P<0,001). Ispitanice su se razlikovale i prema navikama grickanja dok gledaju TV ili za kompjutorom, na način da su studentice učestalije prakticirale grickanje često (22,4% nasuprot 8,8%), a trudnice su u većem postotku rekle kako uopće nemaju naviku grickanja (27,7% nasuprot 20,4% u studentica; P<0,001).

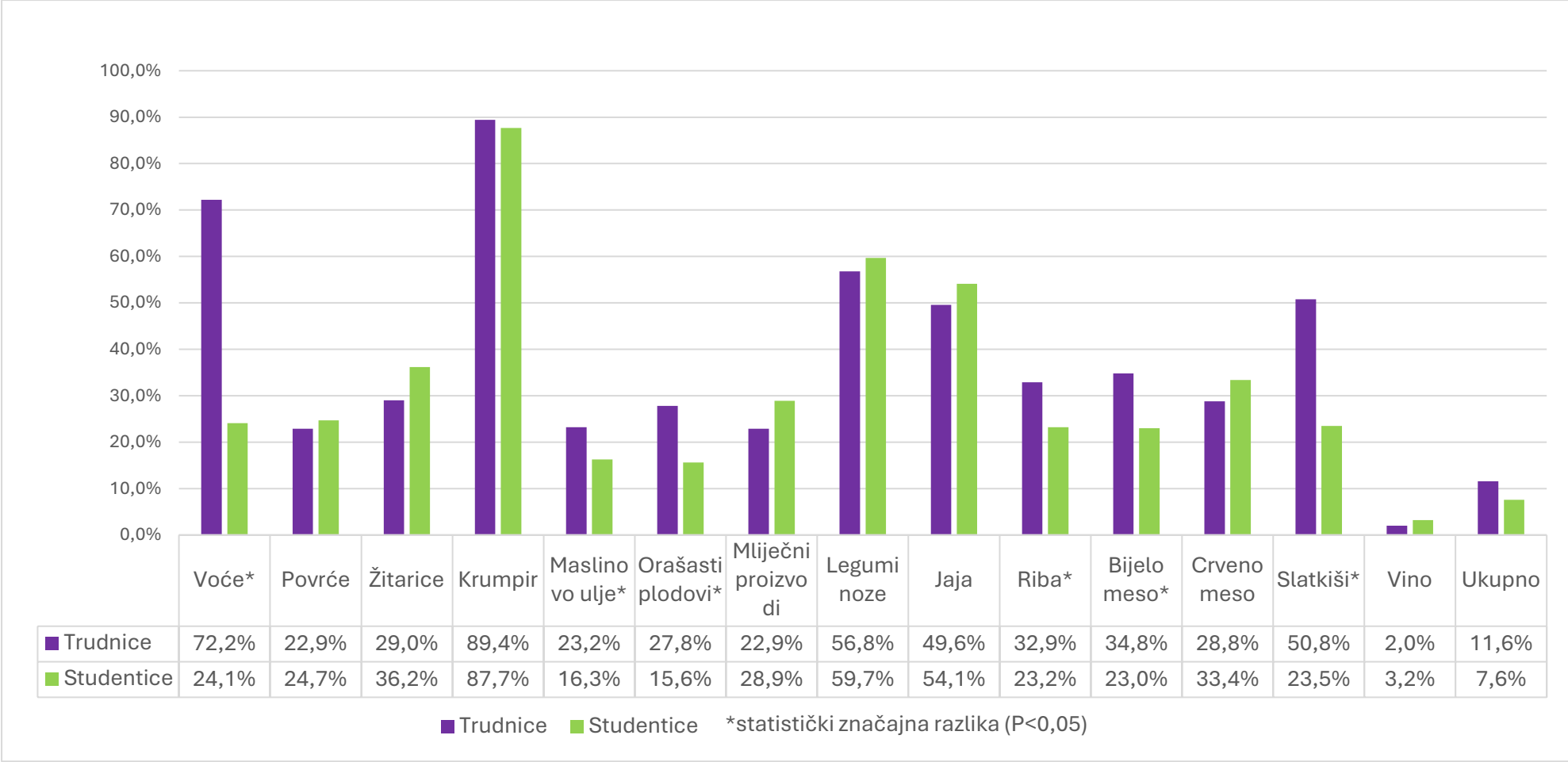
Prosječna vrijednost zbroja bodova na ljestvici mediteranske prehrane (MDSS) je u podskupini trudnica iznosio 9,0 (IKR 5,0), a u podskupini studentica 6,0 bodova (IKR 6,0; P<0,001). Trudnice su u nešto višem postotku zadovoljile kriterije za adherenciju mediteranskoj prehrani (11,6%) u odnosu prema studenticama (7,6%), ali bez statistički značajne razlike (P=0,074; Tablica 7).

Tablica 6. Prehrambene navike prema skupinama ispitanica (trudnice i studentice)

	Trudnice N=251	**Studentice N=499**	***P****
Učestalost doručkovanja (broj dana/tjedan); medijan (IKR[a])	7,0 (0,0)	6,0 (3,0)	<0,001*
Broj glavnih obroka radnim danima; medijan (IKR)	3,0 (1,0)	3,0 (1,0)	0,107*
Broj međuobroka radnim danima; medijan (IKR)	2,0 (1,0)	2,0 (1,0)	0,793*
Broj glavnih obroka slobodnim danima; medijan (IKR)	3,0 (1,0)	3,0 (1,0)	0,108*
Broj međuobroka slobodnim danima; medijan (IKR)	2,0 (1,0)	2,0 (1,0)	0,252*
Kuhanje; N (%)			<0,001†
Da, često	201 (82,0)	129 (26,0)	
Da, ponekad	42 (17,1)	276 (55,6)	
Ne	2 (0,8)	91 (18,3)	
Navika grickanja; N (%)			<0,001†
Da, često	22 (8,8)	111 (22,4)	
Da, ponekad	158 (63,5)	284 (57,3)	
Ne	69 (27,7)	101 (20,4)	
MDSS[b] zbroj; medijan (IKR)	9,0 (5,0)	6,0 (6,0)	<0,001*
Mediteranska prehrana (MDSS≥14); N (%)	29 (11,6)	38 (7,6)	0,074†

* Mann-Whitney *U* test
† hi-kvadrat test
[a] IKR - interkvartilni raspon
[b] MDSS - *Mediterranean Diet Serving Score*

Usklađenost s preporukama za unos pojedinih skupina namirnica uključenih u piramidu mediteranske prehrane i MDSS sustav bodovanja prikazana je na Slici 6. Najveća razlika između trudnica i studentica uočena je kod unosa voća, pri čemu je 72,2% trudnica i 24,1% studentica primjereno konzumiralo voće (P<0,001). Trudnice su također adekvatnije koristile maslinovo ulje u usporedbi sa studenticama (23,2% nasuprot 16,3%; P=0,023), isto kao i orašaste plodove (27,8% nasuprot 15,6%; P<0,001), ribu (32,9% nasuprot 23,2%; P=0,005), bijelo meso (34,8% nasuprot 23,0%; P=0,001) i slatkiše (50,8% nasuprot 23,5%; P<0,001). Za ostale skupine namirnica nije pronađena razlika u učestalosti pridržavanja smjernica. Najviša razina pridržavanja preporuka je zabilježena za konzumaciju krumpira (89,4% i 87,7%; P=0,503), dok je u pridržavanju glavnih komponenti mediteranske prehrane, poput povrća, maslinovog ulja, žitarica, mliječnih proizvoda i orašastih plodova, zabilježena niska adherencija u obje istraživane skupine, najčešće u manje od 30% ispitanica (Slika 3).



	Voće*	Povrće	Žitarice	Krumpir	Maslinovo ulje*	Orašasti plodovi*	Mliječni proizvodi	Legumi noze	Jaja	Riba*	Bijelo meso*	Crveno meso	Slatkiši*	Vino	Ukupno
Trudnice	72,2%	22,9%	29,0%	89,4%	23,2%	27,8%	22,9%	56,8%	49,6%	32,9%	34,8%	28,8%	50,8%	2,0%	11,6%
Studentice	24,1%	24,7%	36,2%	87,7%	16,3%	15,6%	28,9%	59,7%	54,1%	23,2%	23,0%	33,4%	23,5%	3,2%	7,6%

Slika 3. Usklađenost unosa pojedinih skupina namirnica uključenih u mediteransku prehranu s preporukama moderne piramide u trudnica i studentica

Kako bi se dodatno istražila povezanost pridržavanja mediteranske prehrane s preostalim životnim navikama u poduzorku trudnica i studentica, provedena je multivarijantna linearna regresija i rezultati su prikazani u Tablici 8. Studentice su imale statistički značajno nižu vjerojatnost pridržavanja mediteranske prehrane u odnosu prema trudnicama (β=-1,144; 95% IP -2,078 – -0,210; P=0,016). Ispitanice koje su redovitije konzumirale doručak imale su statistički značajno veću vjerojatnost pridržavanja smjernica mediteranske prehrane (β=0,271; 95% IP 0,124 – 0,418; P<0,001), jednako kao i ispitanice koje su učestalije konzumirale kavu (β=0,091; 95% IP 0,033 – 0,148; P=0,002; Tablica 8). Ispitanice koje su imale nisku razinu tjelesne aktivnosti imale su manju vjerojatnost pridržavanja smjernica mediteranske prehrane u odnosu prema ispitanicama s visokom razinom aktivnosti (β=-1,276; 95% IP -2,040 – -0,512; P=0,001). Uz to, duže vrijeme korištenja mobitela u danu bilo je povezano s lošijim pridržavanjem mediteranske prehrane (β=-0,148; 95% IP -0,263 – -0,033; P=0,012). Preostale varijable nisu bile statistički značajne (Tablica 8).

Tablica 7. Povezanost između životnih navika i mediteranske prehrane u trudnica i studentica, korištenjem modela multivarijantne linearne regresijske analize (MDSS zbroj - *Mediterranean Diet Serving Score* kao zavisna varijabla)

	Beta	**95% IP**	***P****
Studentice (trudnice su poredbena skupina)	-1,144	-2,078 – -0,210	**0,016**
Dob (g)	0,034	-0,033 – 0,102	0,315
ITM[a] (kg/m^2)	0,062	-0,026 – 0,150	0,170
Nepušači (pušači su poredbena skupina)	0,277	-0,485 – 1,039	0,476
Bivši pušači (pušači su poredbena skupina)	0,459	-0,403 – 1,322	0,296
Percepcija zdravlja	0,130	-0,072 – 0,332	0,206
Spavanje tijekom radnih dana (h)	-0,110	-0,365 – 0,144	0,394
Spavanje tijekom slobodnih dana (h)	-0,066	-0,315 – 0,184	0,606
Učestalost doručkovanja (dana/tjedan)	0,271	0,124 – 0,418	**<0,001**
Učestalost konzumacije kave	0,091	0,033 – 0,148	**0,002**
Percipirana razina stresa (PSS-10[b] zbroj)	0,001	-0,046 – 0,047	0,977
Niska razina tjelesne aktivnosti (IPAQ-SF[c]; visoka razina je poredbena skupina)	-1,276	-2,040 – -0,512	**0,001**
Umjerena razina tjelesne aktivnosti (IPAQ-SF; visoka razina je poredbena skupina)	-0,546	-1,260 – 0,167	0,133
Gledanje TV-a (h/dan)	0,134	-0,110 – 0,377	0,282
Korištenje mobitela (h/dan)	-0,148	-0,263 – -0,033	**0,012**

[a] ITM – indeks tjelesne mase
[b] PSS-10 - skala percipiranog stresa od eng. *Percived Stress Scale*
[c] IPAQ-SF – *International Physical Activity Questionnaire Short Form*

4.4 **Povezanost životnog stila i krajnjih produkata glikacije**

U multivarijantnom linearnom regresijskom modelu proučavanja utjecaja razine AGEs spojeva u studenata (prilagođenom za dob, spol, studij, pušenje, ITM, spavanje, tjelesnu aktivnost, sjedilačko ponašanje, stres, učestalost doručka i unos kave) prikazanom u Tablici 9, AGEs su bili pozitivno povezani s dobi (β = 0,547; B = 0,038; 95% IP 0,035 do 0,042; P < 0,001) te s unosom kave (β = 0,087; B = 0,005; 95% IP 0,002 do 0,008; P = 0,001). Ženski spol također je bio neovisno povezan s višom razinom AGEs (β = 0,124; B = 0,080; 95% IP 0,038 do 0,121; P < 0,001).

U odnosu na studente medicine, studenti pomorskog fakulteta imali su više AGEs vrijednosti (β = 0,116; B = 0,075; 95% IP 0,028 do 0,122; P = 0,002), dok razlika za zdravstvene studije nije bila statistički značajna (P = 0,130). Pušenje je bilo jasno povezano s AGEs-ima. U usporedbi s aktivnim pušačima, bivši pušači (β = −0,090; B = −0,077; 95% IP −0,126 do −0,029; P = 0,002) i osobe koje nikada nisu pušile (β = −0,146; B = −0,095; 95% IP −0,135 do −0,054; P < 0,001) imali su niže AGEs vrijednosti. Niska razina tjelesne aktivnosti (u odnosu na visoku) bila je povezana s višim AGEs-ima (β = 0,060; B = 0,044; 95% IP 0,004 do 0,085; P = 0,033; Tablica 9).

Također je važno naglasiti varijable koje nisu pokazala neovisnu povezanost s razinom AGEs spojeva. Naime, ITM (P = 0,424), trajanje sna tijekom radnik dana (P = 0,508) i neradnih dana (0,654), vrijeme sjedenja (P = 0,245) te razina percipiranog stresa (P = 0,262) nisu bili značajni prediktori AGEs-a. Nadalje, umjerena razina tjelesne aktivnosti nije se razlikovala u odnosu na visoku (0,652). Učinak doručkovanja bio je statistički značajan, ali „graničan“ u smislu intervala pouzdanosti (B = −0,008; 95% IP −0,015 do 0,000; P = 0,038).

Što se tiče mediteranskog prehrambenog obrasca u cjelini u poduzroku studenata i studentica, ukupni MDSS rezultat (ukupni zbroj bodova) nije bio neovisno povezan s razinom AGEs (β = 0,011; B = 0,014; 95% IP −0,052 do 0,080; P = 0,675; Tablica 9). Međutim, u modelu koji je umjesto ukupnog rezultata na MDSS upitniku uključio adherenciju prema pojedinim skupinama namirnica (Tablica 10), izdvojile su se dvije komponente; adekvatan unos povrća bio je povezan s nižim razinama AGEs-a (β = −0,061; B = −0,017; 95% IP −0,032 do −0,001; P = 0,038), dok je adherencija preporučenom unosu maslinova ulja bila povezana s višim razinama AGEs spojeva (β = 0,077; B = 0,025; 95% IP 0,008 do 0,042; P = 0,005). Ostale prehrambene skupine (npr. voće, žitarice, orašasti plodovi, mliječni proizvodi, mahunarke, riba, meso, slatkiši i vino) nisu pokazale statistički značajnu povezanost s AGEs spojevima (sve P > 0,05; Tablica 10).

Tablica 8. Povezanost između odrednica životnog stila i razine AGEs spojeva u poduzorku studenata, korištenjem modela multivarijantne linearne regresijske analize

	Nestandardizirani koeficijenti			**Standardizirani koeficijenti**	
	B	**95% IP donja granica**	**95% IP gornja granica**	**B**	***P****
Dob	0,038	0,035	0,042	0,547	<0,001
Žene (muškarci su referentna skupina)	0,080	0,038	0,121	0,124	<0,001
Fakultet (medicina je referentna skupina)					
Zdravstveni studiji	0,037	-0,011	0,084	0,052	0,130
Pomorski studiji	0,075	0,028	0,122	0,116	0,002
Pušenje (aktivni pušači su referentna skupina)					
Bivši pušači	-0,077	-0,126	-0,029	-0,090	0,002
Nikad nije pušio/la	-0,095	-0,135	-0,054	-0,146	<0,001
ITM[a] (kg/m^2)	0,002	-0,003	0,008	0,022	0,424
Vrijeme spavanja tijekom radnih dana (h/noć)	0,005	-0,009	0,018	0,018	0,508
Vrijeme spavanja tijekom slobodnih dana (h/noć)	-0,003	-0,015	0,009	-0,012	0,654
Razina tjelesne aktivnosti (visoka je referentna skupina)					
Niska	0,044	0,004	0,085	0,060	0,033
Umjerena	0,009	-0,029	0,046	0,013	0,652
Vrijeme sjedenja (h/dan)	0,003	-0,002	0,008	0,030	0,245
Rezultat percipiranog stresa (PSS-10[b])	0,001	-0,001	0,004	0,030	0,262
Učestalost doručkovanja (puta/tjedno)	-0,008	-0,015	0,000	-0,053	0,038
Konzumacija kave	0,005	0,002	0,008	0,087	0,001
Adherencija MP[c] (MDSS[d] bodovi)	0,014	-0,052	0,080	0,011	0,675

[a] ITM – indeks tjelesne mase
[b] PSS-10 - skala percipiranog stresa od eng. *Percived Stress Scale*
[c] MP – mediteranska prehrana
[d] MDSS - *Mediterranean Diet Serving Score*

Tablica 10. Povezanost između adherencije prema skupinama mediteranskih namirnica s razinom AGEs spojeva u podskupini studenata, koristeći model multivarijantne linearne regresijske analize (model je prilagođen za dob, spol, fakultet, pušenje, ITM, sate spavanja tijekom radnih i slobodnih dana, razinu tjelesne aktivnosti, vrijeme sjedenja, razinu percipiranog stresa, učestalost doručkovanja i konzumaciju kave)

	Nestandardizirani koeficijent			**Standardizirani koeficijent**	
	B	**95% IP donja granica**	**95% IP gornja granica**	**Beta**	***P****
Konzumacija voća	-0,002	-0,017	0,013	-0,007	0,798
Konzumacija povrća	-0,017	-0,032	-0,001	-0,061	0,038
Konzumacija žitarica	-0,009	-0,020	0,003	-0,039	0,131
Konzumacija maslinovog ulja	0,025	0,008	0,042	0,077	0,005
Konzumacija orašastih plodova	-0,003	-0,027	0,021	-0,008	0,782
Konzumacija mliječnih proizvoda	0,000	-0,019	0,019	-0,001	0,971
Konzumacija krumpira	0,020	-0,030	0,070	0,020	0,433
Konzumacija mahunarki	-0,005	-0,040	0,030	-0,008	0,774
Konzumacija jaja	0,004	-0,029	0,036	0,006	0,818
Unos ribe	0,018	-0,021	0,056	0,025	0,361
Konzumacija bijelog mesa	-0,004	-0,045	0,037	-0,005	0,838
Konzumacija crvenog mesa	0,010	-0,029	0,050	0,014	0,611
Konzumacija slatkiša	0,011	-0,032	0,055	0,015	0,608
Konzumacija vina	0,019	-0,055	0,092	0,013	0,616

U poduzorku studentica i trudnica provedena je analiza korelacije između varijabli. U Tablici 11. prikazani su rezultati korelacije između razine AGEs u koži i odrednica životnog stila te pokazatelja mentalnog zdravlja u trudnica, dok su rezultati korelacije za studentice prikazani u Tablici 12.

U skupini trudnica, AGEs su bili u pozitivnoj korelaciji samo s dobi (r=0,205; P=0,001; Tablica 11). Dob trudnica je bila u negativnoj korelaciji i s vremenom korištenja mobitela (r=-0,376; P<0,001) te dužinom spavanja i radnim danima (r=-0,295; P<0,001) i slobodnim danima (r=-0,276; P<0,001), dok je u pozitivnoj korelaciji bila s korištenjem računala (r=0,184; P=0,004) i brojem dana konzumacije doručka kroz tjedan (r=0,0,132; P=0,038).

Indeks tjelesne mase je bio negativno koreliran s percepcijom zdravlja (r=-0,211; P=0,001), dok je percepcija zdravlja bila pozitivno povezana s konzumacijom doručka (r=0,127; P=0,049), percepcijom kvalitete života (r=0,419; P<0,001), kao i osjećajem sreće (r=0,268; P<0,001) i optimizma (r=0,168; P=0,009).

Stupanj pridržavanja mediteranske prehrane bio je negativno povezan s vremenom korištenja mobitela (r=-0,164; P=0,010), a pozitivno s konzumacijom doručka (r=0,150; P=0,019) i razinom tjelesne aktivnosti (r=0,182; P=0,004).

Percepcija stresa bila je negativno povezana s percepcijom zdravlja (r=-0,178 ; P=0,005) i učestalošću konzumiranja doručka (r=-0,168; P=0,008), kao i s kvalitetom života (r=-0,386; P<0,001), percepcijom sreće (r=-0,447; P<0,001) i optimizma (r=-0,389; P<0,001), dok je stres bio u pozitivnoj korelaciji s percepcijom tjeskobe (r=0,549; P<0,001; Tablica 11).

Tablica 9. Rezultati korelacije između odrednica životnog stila s razinom AGEs spojeva u koži i pokazateljima mentalnog zdravlja u trudnica (rezultati su prikazani kao koeficijent korelacije r i P vrijednost za svaku korelaciju)

	ITM[a]	Percepcija zdravlja	TV	Računalo	Mobitel	Spavanje radni dani	Spavanje slobodni dani	MDSS[b] zbroj	Doručak tjedno	PSS-10[c]	Kvaliteta života	Sretn
Dob	0,034	-0,060	-0,049	0,184	-0,376	-0,295	-0,276	0,068	0,132	-0,086	-0,106	-0,0
	0,610	0,352	0,439	**0,004**	**<0,001**	**<0,001**	**<0,001**	0,284	**0,038**	0,178	0,097	0,3
ITM	1,000	-0,211	0,031	0,021	-0,082	-0,078	-0,086	0,005	-0,128	0,125	-0,125	-0,0
		0,001	0,645	0,757	0,216	0,238	0,193	0,937	0,054	0,059	0,059	0,3
Percepcija zdravlja		1,000	-0,083	0,022	-0,085	-0,134	-0,152	0,080	0,127	-0,178	0,419	0,2
			0,201	0,736	0,190	**0,037**	**0,018**	0,215	**0,049**	**0,005**	**<0,001**	**<0,0**
TV (h/dan)			1,000	-0,085	0,246	0,144	0,197	0,020	-0,066	0,020	-0,089	-0,0
				0,189	**<0,001**	**0,023**	**0,002**	0,753	0,302	0,751	0,168	0,5
Računalo (h/dan)				1,000	0,023	-0,076	-0,042	0,100	0,118	-0,068	0,087	0,0
					0,727	0,237	0,511	0,122	0,066	0,294	0,178	0,2
Mobitel (h/dan)					1,000	0,134	0,228	-0,164	-0,127	0,125	-0,096	-0,0
						0,036	**<0,001**	**0,010**	**0,047**	0,051	0,136	0,1
Spavanje radni dani (h/dan)						1,000	0,509	-0,028	-0,079	0,016	-0,116	-0,0
							<0,001	0,656	0,215	0,807	0,069	0,8
Spavanje slobodni dani							1,000	-0,054	0,017	0,067	-0,066	-0,0
								0,401	0,793	0,295	0,305	0,9
MDSS								1,000	0,150	-0,124	0,080	0,1
									0,019	0,052	0,214	0,0
Doručak tjedno									1,000	-0,168	0,118	0,1
										0,008	0,066	0,1
PSS-10 zbroj										1,000	-0,386	-0,4
											<0,001	**<0,0**
Kvaliteta života											1,000	0,5
												<0,0
Sretno												1,0
Tjeskobno												
Optimistično												
MET-min/tj.												

[a] ITM – indeks tjelesne mase
[b] MDSS - *Mediterranean Diet Serving Score*
[c] PSS-10 - skala percipiranog stresa od eng. *Percived Stress Scale*
[d] MET – *Meatbolic Equivalent of Task*
[e] AGEs spojevi - krajnji produkti uznapredovale glikacije od eng. *Advanced Glycation End Products*

U podskupini studentica, razina AGEs u koži bila je pozitivno povezana s dobi (r=0,307; P<0,001) i percepcijom optimizma za budućnost (r=0,152; P=0,003), dok je negativna korelacija zabilježena s duljinom spavanja tijekom slobodnih dana (r=-0,090; P=0,045) i učestalošću konzumiranja doručka tijekom tjedna (r=-0,092; P=0,040; Tablica 12). Nije utvrđena statistički značajna povezanost razine AGEs s ITM-om, percepcijom zdravlja, vremenom gledanja televizije, korištenjem računala ili mobitela, duljinom spavanja tijekom

radnih dana, ukupnim MDSS zbrojem, percipiranom razinom stresa, kvalitetom života, percepcijom sreće, tjeskobe ni ukupnom razinom tjelesne aktivnosti.

Dob studentica bila je pozitivno povezana s ITM-om (r=0,114; P=0,012), MDSS zbrojem (r=0,152; P=0,001), percepcijom sreće (r=0,140; P=0,005), optimizmom za budućnost (r=0,169; P=0,001), ukupnom tjelesnom aktivnošću izraženom u MET-min/tjedan (r=0,121; P=0,007) i razinom AGEs u koži (r=0,307; P<0,001). S druge strane, dob je bila negativno povezana s vremenom korištenja mobitela (r=-0,230; P<0,001), duljinom spavanja tijekom slobodnih dana (r=-0,130; P=0,004) i percipiranom razinom stresa (r=-0,192; P<0,001).

Indeks tjelesne mase studentica bio je pozitivno povezan s vremenom korištenja računala (r=0,128; P=0,005) i MDSS zbrojem (r=0,092; P=0,043), dok je negativna povezanost zabilježena s učestalošću konzumiranja doručka tijekom tjedna (r=-0,141; P=0,002). Percepcija zdravlja bila je negativno povezana s vremenom gledanja televizije (r=-0,099; P=0,029), percipiranom razinom stresa (r=-0,352; P<0,001) i percepcijom tjeskobe (r=-0,229; P<0,001), a pozitivno s kvalitetom života (r=0,460; P<0,001), percepcijom sreće (r=0,318; P<0,001) i optimizmom za budućnost (r=0,312; P<0,001).

Vremena provedena pred ekranima bila su međusobno povezana, pri čemu je gledanje televizije pozitivno koreliralo s korištenjem računala (r=0,104; P=0,020) i mobitela (r=0,184; P<0,001). Gledanje televizije bilo je pozitivno povezano s percipiranom razinom stresa (r=0,162; P<0,001), a negativno s kvalitetom života (r=-0,124; P=0,013) i optimizmom za budućnost (r=-0,104; P=0,041). Dulje korištenje mobitela bilo je povezano s nižim MDSS zbrojem (r=-0,117; P=0,009), višom razinom percipiranog stresa (r=0,093; P=0,040) i nižom ukupnom tjelesnom aktivnošću (r=-0,151; P=0,001).

MDSS zbroj bio je pozitivno povezan s učestalošću konzumiranja doručka (r=0,127; P=0,005) i ukupnom tjelesnom aktivnošću (r=0,150; P=0,001), dok nije bio povezan s razinom AGEs u koži. Percipirana razina stresa bila je negativno povezana s kvalitetom života (r=-0,514; P<0,001), percepcijom sreće (r=-0,634; P<0,001), optimizmom za budućnost (r=-0,500; P<0,001) i ukupnom tjelesnom aktivnošću (r=-0,120; P=0,008), a pozitivno s percepcijom tjeskobe (r=0,623; P<0,001; Tablica 12).

Tablica 10. Rezultati korelacije između odrednica životnog stila s razinom AGEs spojeva u koži i pokazateljima mentalnog zdravlja u studentica (rezultati su prikazani kao koeficijent korelacije r i P vrijednost za svaku korelaciju)

	ITM[a]	Percepcija zdravlja	TV	Računalo	Mobitel	Spavanje radni dani	Spavanje slobodni dani	MDSS[b] zbroj	Dorucak tjedno	PSS-10[c]	Kvaliteta života	Sretno	Tjeskobno	Optimistično	MET[d]-min/tj	AGEs[e]
Dob	0,114 0,012	0,029 0,521	0,007 0,878	0,046 0,309	-0,230 <0,001	0,006 0,896	-0,130 0,004	0,152 0,001	-0,044 0,329	-0,192 <0,001	0,045 0,365	0,140 0,005	-0,085 0,089	0,169 0,001	0,121 0,007	0,307 <0,001
ITM	1,000	-0,068 0,140	0,002 0,957	0,128 0,005	0,039 0,385	-0,031 0,497	-0,046 0,312	0,092 0,043	-0,141 0,002	0,079 0,084	-0,092 0,071	0,023 0,647	-0,054 0,284	0,079 0,123	0,042 0,357	0,080 0,076
Percepcija zdravlja		1,000	-0,099 0,029	-0,034 0,456	-0,026 0,572	0,018 0,696	-0,041 0,364	0,038 0,403	0,080 0,078	-0,352 <0,001	0,460 <0,001	0,318 <0,001	-,0229 <0,001	0,312 <0,001	0,033 0,472	-0,058 0,206
TV (h/dan)			1,000	0,104 0,020	0,184 <0,001	0,044 0,331	0,069 0,123	-0,035 0,432	-0,028 0,529	0,162 <0,001	-0,124 0,013	-0,023 0,643	0,086 0,084	-0,104 0,041	-0,023 0,614	0,031 0,494
Računalo (h/dan)				1,000	0,077 0,087	-0,077 0,087	-0,080 0,075	0,022 0,626	-0,059 0,191	0,061 0,175	-0,062 0,212	-0,062 0,218	0,052 0,301	-0,008 0,874	-0,040 0,369	0,077 0,086
Mobitel (h/dan)					1,000	0,018 0,681	0,124 0,006	-0,117 0,009	-0,010 0,817	0,093 0,040	-0,058 0,247	-0,005 0,914	0,038 0,443	-0,021 0,675	-0,151 0,001	-0,055 0,218
Spavanje radni dani						1,000	0,348 <0,001	-0,089 0,048	0,073 0,105	-0,117 0,010	0,081 0,105	0,145 0,004	-0,086 0,088	0,086 0,090	-0,031 0,490	-0,006 0,893
Spavanje slobodni dani							1,000	-0,085 0,058	0,079 0,080	-0,014 0,763	0,009 0,855	0,004 0,934	0,017 0,737	-0,083 0,104	-0,141 0,002	-0,090 0,045
MDSS								1,000	0,127 0,005	-0,010 0,829	0,042 0,400	-0,038 0,451	0,021 0,672	0,023 0,651	0,150 0,001	0,003 0,942
Dorucak tjedno									1,000	-0,084 0,064	0,090 0,071	0,009 0,852	-0,022 0,662	-0,009 0,853	-0,067 0,134	-0,092 0,040
PSS – 10 zbroj										1,000	-0,514 <0,001	-0,634 <0,001	0,623 <0,001	-0,500 <0,001	-0,120 0,008	0,002 0,968
Kvaliteta života											1,000	0,566 <0,001	-0,352 <0,001	0,530 <0,001	0,033 0,514	-0,041 0,416
Sretno												1,000	-0,531 <0,001	0,532 <0,001	0,063 0,209	0,066 0,184
Tjeskobno													1,000	-0,411 <0,001	-0,038 0,453	-0,044 0,378
Optimistično														1,000	0,078 0,125	0,152 0,003
MET-min/tj.															1,000	-0,009 0,841

[a] ITM – indeks tjelesne mase

[b] MDSS - *Mediterranean Diet Serving Score*

[c] PSS-10 - skala percipiranog stresa od eng. *Percived Stress Scale*
[d] MET – *Meatbolic Equivalent of Task*
[e] AGEs spojevi - krajnji produkti uznapredovale glikacije od eng. *Advanced Glycation End Products*

Korištenjem multivarijatne linearne regresije dodatno je analizirana povezanost između odrednica životnog stila i razine AGEs u koži (zavisna varijabla) u objedinjenom uzorku trudnica i studentica (Tablica 13). Dob ispitanica bila je pozitivno povezana s razinom AGEs u koži (β=0,029; 95% IP 0,021 – 0,038; P<0,001), slično kao i učestalost konzumacije kave (β=0,011; 95% IP 0,004 – 0,018; P=0,002).

S druge strane, razina pridržavanja mediteranske prehrane bila je negativno povezana s razinom AGEs u koži ispitanica (β=-0,009; 95% IP -0,019 – -0,001; P=0,048).

Trudnice nisu imale veću vjerojatnost povećane razine AGEs u koži u odnosu prema studenticama (β=-0,091; 95% IP -0,206 – 0,025; P=0,124; Tablica 13). Niti preostale odrednice životnog stila nisu bile statistički značajno povezane s razinom AGEs u koži u trudnica i studentica (Tablica 13).

Tablica 11 Povezanost između odrednica životnog stila i razine AGEs u koži u trudnica i studentica, korištenjem multivarijantne linearne regresijske analize (AGEs je zavisna varijabla)

	Beta	**95% IP**	***P****
Trudnice (studentice su poredbena skupina)	-0,091	-0,206 – 0,025	0,124
Dob (g)	0,029	0,021 – 0,038	**<0,001**
ITM[a] (kg/m^2)	0,005	-0,006 – 0,016	0,343
Nepušači (pušači su poredbena skupina)	-0,052	-0,146 – 0,042	0,276
Bivši pušači (pušači su poredbena skupina)	-0,019	-0,125 – 0,088	0,731
Percepcija zdravlja	-0,016	-0,041 – 0,009	0,212
Spavanje tijekom radnih dana (h)	0,017	-0,014 – 0,049	0,280
Spavanje tijekom slobodnih dana (h)	-0,007	-0,038 – 0,024	0,654
MDSS[b] zbroj	-0,009	-0,019 – -0,001	**0,048**
Učestalost doručkovanja (dana/tjedan)	-0,009	-0,027 – 0,009	0,330
Učestalost konzumacije kave	0,011	0,004 – 0,018	**0,002**
Percipirana razina stresa (PSS-10[c] zbroj)	0,001	-0,006 – 0,005	0,873
Niska razina tjelesne aktivnosti (IPAQ-SF[d]; visoka razina je poredbena skupina)	-0,023	-0,118 – 0,072	0,637
Umjerena razina tjelesne aktivnosti (IPAQ-SF; visoka razina je poredbena skupina)	-0,06	-0,148 – 0,029	0,185
Gledanje TV-a (h/dan)	0,013	-0,017 – 0,043	0,395
Korištenje mobitela (h/dan)	0,003	-0,011 – 0,017	0,696

[a] ITM – indeks tjelesne mase

[b] MDSS - *Mediterranean Diet Serving Score*

[c] PSS-10 - skala percipiranog stresa od eng. *Percived Stress Scale*

[d] IPAQ-SF - *International Physical Activity Questionnaire Short Form*

Kreiran je dodatni model multivarijatne linearne regresije, kako bi se detaljno analizirala i povezanost između adherencije prema sastavnicama mediteranske prehrane i razine AGEs u koži u objedinjenom uzorku trudnica i studentica (Tablica 14). Pri tome je dob i dalje bila statistički značajno pozitivno povezana s razinom AGEs u koži ispitanica (β=0,029; 95% IP 0,020 – 0,037; P<0,001), jednako kao i učestalost konzumacije kave (β=0,011; 95% IP 0,004 – 0,019; P=0,002; Tablica 14). Od 14 sastavnica mediteranske prehrane, samo je konzumacija povrća bila statistički značajno povezana s razinom AGEs u koži (β=-0,051; 95% IP -0,084 – -0,019; P=0,002; Tablica 13).

Podskupina trudnica nije se značajno razlikovala u odnosu prema studenticama u razini AGEs-a u koži u regresijskoj analizi (P=0,208; Tablica 14).

Tablica 14. Povezanost između adherencije prema pojedinačnim sastavnicama mediteranske prehrane, uključujući i druge odrednice životnog stila, i razine AGEs spojeva u koži u poduzorku trudnica i studentica, korištenjem multivarijantne linearne regresijske analize (AGEs je zavisna varijabla)

	Beta	**95% IP**	***P****
Trudnice (studentice su poredbena skupina)	-0,079	-0,202 – 0,044	0,208
Dob (g)	0,029	0,020 – 0,037	**<0,001**
ITM[a] (kg/m^2)	0,006	-0,005 – 0,017	0,322
Nepušači (pušači su poredbena skupina)	-0,048	-0,143 – 0,047	0,325
Bivši pušači (pušači su poredbena skupina)	-0,022	-0,130 – 0,086	0,688
Percepcija zdravlja	-0,016	-0,041 – 0,09	0,208
Spavanje tijekom radnih dana (h)	0,018	-0,014 – 0,050	0,264
Spavanje tijekom slobodnih dana (h)	-0,006	-0,037 – 0,025	0,711
Percipirana razina stresa (PSS-10[b] zbroj)	<0,001	-0,006 – 0,050	0,874
Niska razina tjelesne aktivnosti (IPAQ-SF[c]; visoka razina je poredbena skupina)	-0,034	-0,130 – 0,061	0,482
Umjerena razina tjelesne aktivnosti (IPAQ-SF; visoka razina je poredbena skupina)	-0,073	-0,162 – 0,015	0,105
Gledanje TV-a (h/dan)	0,011	-0,019 – 0,042	0,463
Korištenje mobitela (h/dan)	0,005	-0,010 – 0,019	0,530
Učestalost doručkovanja (dana/tjedan)	-0,008	-0,027 – 0,010	0,368
Učestalost konzumacije kave	0,011	0,004 – 0,019	**0,002**
Primjerena konzumacija skupina namirnica - sastavnica mediteranske prehrane (poredbena skupina je neprimjerena konzumacija)			
Konzumacija voća	0,003	-0,026 – 0,033	0,821
Konzumacija povrća	-0,051	-0,083 – -0,019	**0,002**
Konzumacija žitarica	-0,010	-0,036 – 0,015	0,428
Konzumacija krumpira	0,022	-0,090 – 0,134	0,699
Konzumacija maslinovog ulja	0,012	-0,020 – 0,044	0,458
Konzumacija orašastih plodova	-0,007	-0,054 – 0,040	0,777
Konzumacija mliječnih proizvoda	-0,006	-0,049 – 0,038	0,801
Konzumacija grahorica	0,048	-0,029 – 0,124	0,222
Konzumacija jaja	-0,025	-0,097 – 0,047	0,496
Konzumacija ribe	-0,013	-0,097 – 0,070	0,753
Konzumacija bijelog mesa	-0,018	-0,100 – 0,064	0,660
Konzumacija crvenog mesa	-0,012	-0,089 – 0,065	0,766
Konzumacija slatkiša	-0,007	-0,088 – 0,074	0,868
Konzumacija vina	0,138	-0,080 – 0,357	0,215

[a] ITM – indeks tjelesne mase
[b] PSS-10 - skala percipiranog stresa od eng. *Percived Stress Scale*
[c] IPAQ-SF - *International Physical Activity Questionnaire Short Form*

Završno, kreiran je i model multivarijatntne linearne regresijske analize u poduzorku studenata i studentica, kako bi se procijenila povezanost između odrednica životnog stila i samoprocjene zdravlja (Tablica 15). Žene su nepovoljnije procjenjivale zdravlje od muškaraca (β = −0,094; B = −0,276; 95% IP −0,513 do −0,038; P = 0,023). U usporedbi sa studentima medicine, studenti zdravstvenih studija navodili su bolju percepciju zdravlja (β = 0,105; B = 0,334; 95% IP 0,069 do 0,599; P = 0,014), dok je za pomorski fakultet navedena razlika bila granično statistički neznačajna (β = 0,085; P = 0,065).

Pušenje je i u ovom modelu bilo statistički relevantno, pa su bivši pušači (β = 0,074; B = 0,286; 95% IP 0,017 do 0,554; P = 0,037) i nepušači (β = 0,111; B = 0,325; 95% IP 0,110 do 0,540; P = 0,003) imali povoljniju samoprocjenu zdravlja u odnosu na aktivne pušače. Viša razina percipiranog stresa bila je povezana s lošijom percepcijom zdravlja (β = −0,352; B = −0,073; 95% IP −0,087 do −0,060; P < 0,001). Nadalje, veći MDSS rezultat, i time bolja adherencija na mediteransku prehranu, bio je povezan s boljom samoprocjenom zdravlja (β = 0,066; B = 0,026; 95% IP 0,002 do 0,050; P = 0,037). Nasuprot tome, razina AGEs spojeva nije bila povezana sa samoprocjenom zdravlja u studenata (β = −0,010; P = 0,796).

Konačno, u regresijskom modelu samoprocjene zdravlja, važno je naglasiti kako samoprocjena zdravlja nije bila povezana s dobi (P = 0,151), ITM-om (P = 0,242), trajanjem spavanja (radnim danima, P = 0,140; neradnim danima, P = 0,275) te razinom tjelesne aktivnosti (niska, P= 0,900; umjerena, P = 0,237).

Tablica 12. Povezanost između odrednica životnog stila i AGEs spojeva i samoprocijenjene percepcije zdravlja u modelu multivarijatntne linearne regresijske analize u poduzorku studenata i studentica

	Nestandardizirani koeficijenti			**Standardizirani koeficijenti**	***P****
	B	**95% IP donja granica**	**95% IP gornja granica**	**Beta**	
Dob	-0,018	-0,042	0,006	-0,056	0,151
Žene (muškarci su referentna skupina)	-0,276	-0,513	-0.038	-0,094	0,023
Fakultet (medicina je referentna skupina)					
Zdravstveni studiji	0,334	0,069	0,599	0,105	0,014
Pomorski studiji	0,248	-0,015	0,511	0,085	0,065
Pušenje (aktivni pušači su referentna skupina)					
Bivši pušači	0,286	0,017	0,554	0,074	0,037
Nikad nije pušio/la	0,325	0,110	0,540	0,111	0,003
ITM[a] (kg/m^2)	-0,019	-0,051	0,013	-0,040	0,242
Vrijeme spavanja tijekom radnih dana (h/noć)	0,058	-0,019	0,135	0,050	0,140
Vrijeme spavanja tijekom slobodnih dana (h/noć)	0,039	-0,031	0,110	0,037	0,275
Razina tjelesne aktivnosti (visoka je referentna skupina)					
Niska	0,015	-0,217	0,247	0,004	0,900
Umjerena	-0,128	-0,340	0,084	-0,042	0,237
Rezultat percipiranog stresa (PSS-10[b])	-0,073	-0,087	-0,060	-0,352	<0,001
Adherencija MP[c] (MDSS[d] bodovi)	0,026	0,002	0,050	0,066	0,037
AGEs[e] spojevi	-0,045	-0,387	0,297	-0,010	0,796

[a] ITM – indeks tjelesne mase

[b] PSS-10 - skala percipiranog stresa od eng. *Percived Stress Scale*

[c] MP – mediteranska prehrana

[d] MDSS - *Mediterranean Diet Serving Score*

[e] AGEs spojevi - krajnji produkti uznapredovale glikacije od eng. *Advanced Glycation End Products*

5 RASPRAVA

5.1 **Dob, spol i krajnji produkti glikacije**

Sukladno očekivanjima i prijašnjim rezultatima iz literature, dob je bila povezana s višim razinama AGEs. Starenje se smatra važnim čimbenikom u neenzimatskoj glikaciji proteina, što je potvrđeno u više prethodnih istraživanja (47,57,118–120), kao i u našem. Istraživanja na bijeloj zdravoj populaciji pokazala su da vrijednost kožne autofluorescencije (eng. *Skin autofluorescence;* SAF) linearno raste s dobi, dok neka od tih istraživanja nisu pronašli povezanost sa spolom (120). Trebamo biti svjesni da akumulacija AGEs u koži odražava kumulativnu izloženost endogenim i egzogenim izvorima glikacije tijekom života. NQplus studija na 957 ispitanika također je pokazala da je SAF bio povezan s dobi i u muškaraca i u žena (47).

Povezanost između dobi i razine AGEs može se objasniti smanjenom ekspresijom i aktivnošću antioksidativnih enzima, poput glikoksalaze, ključnog enzima u detoksikaciji reaktivnih karbonilnih spojeva poput metilglioksala (118). Osim toga, s porastom dobi dolazi do postupne akumulacije produkata Maillardove reakcije. Istraživanja su pokazala da kasni produkti glikacije i glikooksidacije u kožnom kolagenu višestruko rastu s dobi (121). Jedan od važnih mehanizama koji doprinosi tom procesu je spor promet kolagena u tkivima. Pošto kolagen ima relativno dug poluživot, podložan je postupnom nakupljanju AGEs tijekom vremena (122). Dodatno, nakupljanje AGEs u koži povezano je i s biomehaničkim promjenama u tkivu, pri čemu smanjenje elastičnosti kože prati porast SAF (123).

Pozitivna povezanost između ženskog spola i razine AGEs također je zabilježena u nekoliko prethodnih studija (124–126). Mook i suradnci su istraživali razlike u razini kožne autofluorescencije između spolova i različitih etnički skupina te su utvrdili više vrijednosti kod žena. Zatim su raspravljali o mogućim čimbenicima koji mogu utjecati na mjerenje kožne autofluorescencije, kao što je uporaba losiona za tijelo (124). Pokazano je da primjena takvih preparata može povećati izmjerene vrijednosti SAF, iako se vrijednosti mogu smanjiti nakon pranja kože, u nekim slučajevima učinak može trajati i dva tjedna (127).

Lutgers i suradnici utvrdili su višu razinu kožne autofluorescencije u žena mlađih od 56 godina sa šećernom bolešću tipa 2, što upućuje na mogući učinak spolnih hormona na akumulaciju. Spolni hormoni utječu na brzinu izmjene kolagena, što bi moglo objasniti nestanak razlike u akumulaciji AGEs između muškaraca i žena u postmenopauzi (126).

5.2 **Mediteranska prehrana i krajnji produkti glikacije**

U analiziranoj populaciji mladih i zdravih studenata nismo utvrdili značajnu povezanost između krajnjih produkata glikacije i ukupne adherencije mediteranskoj prehrani. Ovakav nalaz treba promatrati uzimajući u obzir izrazito niske razine pridržavanja mediteranskog obrasca prehrane u našoj skupini ispitanika.

Unatoč izostanku povezanosti s ukupnim MDSS rezultatom, pojedine komponente mediteranske prehrane pokazale su jasne obrasce povezanosti s razinom krajnjih produkata glikacije. Studenti koji su redovitije doručkovali i konzumirali veće količine povrća imali su niže razine krajnjih produkata glikacije, dok su višu razinu kožne autofluorescencije imali ispitanici koji su prema preporukama konzumirali maslinovo ulje te oni s većim unosom kave. Ovi rezultati upućuju na to da pojedine prehrambene navike mogu imati mjerljiv utjecaj na akumulaciju AGEs, neovisno o ukupnoj adherenciji cjelovitom mediteranskom obrascu prehrane.

Prethodna istraživanja su pokazala povoljan učinak mediteranske prehrane na smanjenje razine krajnjih produkata glikacije (48), (74), (128), (129). ILERVAS projekt koji je obuhvatio 2.626 ispitanika srednje životne dobi bez kardiovaskularnih bolesti i dijabetesa melitusa tipa 2, koristio je MEDAS upitnik (engl. *Mediterranean Diet Adherence Scale*) te su im rezultati pokazali da je viša adherencija mediteranskoj prehrani povezana s nižim razinama krajnjih produkata glikacije koristeći kožnu autofluorescenciju, kao što je bio slučaj u ovom istraživanju. Osobito su im visoki unos povrća, voća i orašastih plodova te nizak unos zaslađenih bezalkoholnih pića neovisno bili povezani s nižim razinama AGEs. (48). Slično tome, u CORDIOPREV studiji adherencija mediteranskoj prehrani je pokazala da dovodi do smanjenja serumskih koncentracija metilglioksala i karboksimetilizina, uz modulaciju ekspresije AGER1 i RAGE receptora (69). Smanjenje razine metilglioksala bilo je povezano s remisijom dijebetesa melitusa tipa 2 u bolesnika s koronarnom bolešću srca. (74). Meta-analiza randomiziranih kontrolnih ispitivanja pokazala je da prehrana s niskom udjelom AGEs rezultira smanjenjem inzulinske rezistencije i povoljnijim lipidnim profilom. Ipak, autori naglašavaju da su ovi učinci izraženiji u osoba s postojećim kardiometaboličkim čimbenicima rizika dok u metabolički zdravoj populaciji učinak može biti manje izražen (130). Mendes i suradnici su u sustavnom pregledu kliničkih ispitivanja pokazali da mediteranska prehrana, osobito ona bogata jednostruko nezasićenim masnim kiselinama i siromašna prehrambenim AGEs, smanjuje serumske koncentracije AGEs i ekspresiju RAGE, a povećava ekspresiju zaštitnog AGER1 receptora (128).

Slično tome, sustavni pregled Oliveira i suradnika pokazao je da adherencija mediteranskoj prehrani kroz najmanje od četiri tjedna dovodi do smanjenja serumskih AGEs i kožne autofluorescencije, uz povoljne promjene u ekspresiji gena uključenih u metabolizam glikacije. Predloženi mehanizmi uključuju nizak sadržaj prehrambenih AGEs i rafiniranih šećera te visok udio monozasićenih masnih kiselina, polifenola i prehrambenih vlakana (131).

Nedavno istraživanje Erim i suradnika provedeno na 200 zdravih mladih odraslih osoba potvrđuje ovu povezanost (126). Koristeći MEDAS upitnik i mjerenje kožne autofluorescencije AGE Reader uređajem, pokazali su značajnu negativnu korelaciju između visoke adherencije mediteranskoj prehrani i razine krajnjih produkata glikacije. Istodobno su razine AGEs-a bile pozitivno povezane s dobi i antropometrijskim pokazateljima, uključujući ITM i opseg struka. Ovi rezultati sugeriraju da čak i u mlađoj populaciji pridržavanje mediteranskoj prehrani može biti povezano s nižim glikacijskim opterećenjem i potencijalno s nižim kardiovaskularnim rizikom (132).

Unatoč navedenim dokazima, ni u nedavnom istraživanju provedenom među primateljima bubrežnog presatka niti u našem istraživanju iz iste populacije nije utvrđena povezanost između MDSS rezultata i razine AGEs (133). Jedno od mogućih objašnjenja jest izrazito niska razina adherencije mediteranskom obrascu prehrane među primateljima bubrežnog presatka 12%, te u našem istraživanju među studentima, koja je u našem uzorku iznosila svega 3,9% među studentima Pomorskog fakulteta, 7,4% među studentima zdravstvenih studija te 9,9% među studentima Medicinskog fakulteta.

Nažalost, ovakva niska razina adherencije među mladima nije izoliran nalaz. Istraživanje provedeno među španjolskim studentima prve godine studija pokazalo je prosječnu adherenciju od svega 4,9 bodova od mogućih 10 (nije korišten MEDAS ni MDSS upitnik), pri čemu su mlađi i tjelesno neaktivni studenti imali veću vjerojatnost niske adherencije (76). Slični rezultati zabilježeni su i među 387 studenata medicine u Peruu, gdje je korišten MEDAS upitnik te je nađena adherencija od 38,5%, od toga su 52,7% bile žene (128). Također je viša razina tjelesne aktivnosti ispitana IPAQ upitnikom, koji smo i mi koristili, bila pozitivno povezana s adherencijom mediteranskoj prehrani, dok su pušenje i viši ITM bili povezani s lošijim pridržavanjem (134).

Sustavni pregled koji je analizirao prepreke i olakšavajuće čimbenike u usvajanju mediteranske prehrane pokazao je da na pridržavanje utječu brojni čimbenici, uključujući socio-kulturne, financijske, motivacijske i okolišne čimbenike, kao i percepciju vremena potrebnog za pripremu hrane te cijenu maslinova ulja i orašastih plodova (135). Ovi radovi

pokazuju zašto se mediteranski obrazac tradicionalne prehrane sve teže održava čak i u zemljama mediteranske regije.

U mlađim generacijama u populaciji južne Hrvatske i ranije je identificirana niska adherencija tradicionalnom načinu prehrane te je potvrđeno udaljavanje od mediteranskog načina života u više istraživanja (77,136,137). U presječnom istraživanju kohorte 10 0001 Dalmatinac na 2.768 ispitanika iz Splita te s otoka Korčule i Visa korišten je MDSS upitnik te je ukupna adherentnost mediteranskoj prehrani bila 23%, s posebno niskim postotkom u mladoj populaciji, od samo 12% (77).

U istraživanju Gerić i suradnika sudjelovalo je 3.326 ispitanika iz hrvatske populacije, čiji su podaci prikupljeni online upitnikom te je sudjelovanje bilo dobrovoljno (130). Za adherenciju mediteranskoj prehrani koristili su MEDAS upitnik s prosječnim rezultatom 7,6 od ukupno mogućih 14 bodova. Nižu razinu adherencije su imali mlađi ispitanici, muškarci, osobe nižeg socioekonomskog statusa i stanovnici kontinentalnog dijela zemlje. Kako bi ispitali potencijalnu financijsku prepreku adherencije, autori su procijenili trošak mediteranskog prehrambenog obrasca te je analiza troškova pokazala da je pravilno planirani mediteranski jelovnik usporediv, čak i nešto jeftiniji od standardnog uravnoteženog jelovnika. Međutim, nisu ga usporedili s energetski gustim prehrambenim obrascem s ultraprerađenom hranom (136).

Ova zabrinjavajuća situacija zahtijeva ozbiljno razmatranje jer ukazuje na potrebu za ciljanim intervencijama usmjerenima na očuvanje mediteranske prehrane i kulturnog identiteta regije. To je osobito važno s obzirom na propuštenu priliku za dugoročnu zaštitu zdravlja, imajući u vidu dokazane dobrobiti mediteranske prehrane za tjelesno i mentalno zdravlje (138).

Zanimljivo je da smo čak i u uzorku mladih i općenito zdravih studenata utvrdili pozitivnu povezanost između boljeg pridržavanja mediteranskoj prehrani i povoljnije samoprocjene zdravlja. Ovaj nalaz dodatno potvrđuje da mediteranska prehrana u ovoj populaciji predstavlja dio šireg obrasca zdravog životnog stila.

Među komponentama mediteranske prehrane utvrdili smo pozitivnu povezanost između adekvatnog unosa maslinova ulja i razine AGEs. Ovaj nalaz je suprotan našim očekivanjima, s obzirom na to da je pokazano kako maslinovo ulje, osobito ekstra djevičansko maslinovo ulje, ima protuupalna i antioksidativna svojstva (139,140). Međutim, činjenica da je prehrana bogata maslinovim uljem ne znači nužno da je siromašna prehrambenim AGEs spojevima. Kao što smo pokazali u ovom istraživanju, naši ispitanici nisu se pridržavali mediteranskog obrasca prehrane; stoga njihov prehrambeni obrazac može biti bogat ne samo jednostruko nezasićenim masnim kiselinama prisutnima u maslinovu ulju, već i zasićenim

masnim kiselinama, koje su tipične za zapadnjački prehrambeni obrazac i koje su povezane s povišenim biljezima glikacije (128).

Mediteranska prehrana ne smatra se samo dijetom, već cjelovitim prehrambenim obrascem, koji podrazumijeva konzumaciju hrane u kompleksnim kombinacijama. Stoga pojedinačna komponenta, poput maslinova ulja, sama po sebi možda nije dovoljna za ostvarivanje povoljnih učinaka cjelokupnog prehrambenog obrasca. Također, Uribarii i sur. su napravili vodič za smanjenje krajnjih produkata glikacije u prehrani te dali AGE vrijednosti za 549 namirnica među kojima je i maslinovo ulje, ekstra djevičansko maslinovo ulje koje ima veće vrijednosti od suncokretovog ulja, repičinog ulja i kukuruznog ulja, te su prikazali da zagrijavanjem ulja podižu se vrijednosti prehrambenih krajnjih produkata glikacije (22). U našem istraživanju nismo procjenjivali način pripreme hrane tako da ne možemo znati ni kako su naši ispitanici konzumirali ulje (26).

Postoji značajan nedostatak istraživanja koja specifično kvantificiraju utjecaj maslinova ulja na akumulaciju AGEs u tkivima. Stoga su potrebna dodatna istraživanja kako bi se razjasnili i objasnili naši rezultati.

Naše istraživanje je ukazalo na negativnu povezanost između unosa povrća i razine AGEs te je time u skladu s prethodnim istraživanjima (48,141). Pigmenti prisutni u povrću djeluju kao antioksidansi i bioflavonoidi te imaju terapijske učinke u prevenciji i liječenju različitih bolesti zato je važno konzumirati različito povrće (142). Povrće je bogato polifenolima i flavonoidima koji imaju antioksidativna svojstva te mogu inhibirati stvaranje krajnjih produkata glikacije smanjujući oksidativni stres. Polifenoli također inhibiraju apsorpciju glukoze, potiču lučenje inzulina, smanjuju jetrenu produkciju glukoze te poboljšavaju periferni unos glukoze (143).

Dodatno, vlakna iz povrća moduliraju postprandijalni glikemijski odgovor, a njihova fermentacija djelovanjem crijevne mikrobiote dovodi do stvaranja kratkolančanih masnih kiselina, koje poboljšavaju inzulinsku signalizaciju i osjetljivost te regulaciju glikemije (144). Ovi mehanizmi mogu objasniti povezanost između većeg unosa povrća i nižih razina AGEs, što je utvrđeno u našem istraživanju, ali i u drugim studijama (48,118).

Uočili smo i da su studenti koji su češće konzumirali doručak imali niže razine AGEs. Ovi rezultati u skladu su s nalazima Isamija i suradnika na 10 946 ispitanika, koji su pokazali da svakodnevna konzumacija doručka i izbjegavanje zaslađene hrane imaju učinak na snižavanje razine AGEs (118). S druge strane, preskakanje doručka povezano je s lošijom glikemijskom kontrolom i višim vrijednostima HbA1c (145,146). Preskakanje doručka uzrokuje veću varijabilnost glukoze tijekom dana, smanjenu inzulinsku osjetljivost te povećanu

oksidaciju masti unatoč višim postprandijalnim koncentracijama inzulina, što dugoročno povećava metabolički rizik (147).

U ovom istraživanju trudnice su pokazale značajnu bolju adherenciju mediteranskoj prehrani u usporedbi sa studenticama. Medijan MDSS rezultata iznosio je 9 bodova u trudnica i 6 bodova u studentica, dok je kriterije za adherenciju mediteranskoj prehrani zadovoljilo 11,6% trudnica i 7,6% studentica. Iako razlika u udjelu adherentnih ispitanica nije dosegnula statističku značajnost, trudnice su dosljedno pokazivale povoljnije prehrambene obrasce, uključujući redovitije konzumiranje doručka, češće pripremanje obroka kod kuće te veću usklađenost s preporukama za unos voća, maslinovog ulja, ribe, bijelog mesa i orašastih plodova. Istodobno su rjeđe prijavljivale naviku grickanja i imale bolju usklađenost s preporukama za slatkiše. Ovi rezultati upućuju da trudnoća predstavlja razdoblje u kojem žene češće prakticiraju zdravije prehrambene navike, ali ukupna adherencija mediteranskoj prehrani u populaciji trudnica iz Dalmacije ostaje relativno niska.

Naši rezultati su u skladu s istraživanjima koja pokazuju da se tijekom trudnoće prehrambene navike često poboljšavaju, ali da je pridržavanje mediteranskom prehrambenom obrascu i dalje je daleko od optimalnog. U portugalskoj kohorti trudnica praćenih od ranog tromjesečja trudnoće, gotovo 40% žena je pokazalo pogoršanje adherencije mediteranskoj prehrani između prvog i drugog tromjesečja, što potvrđuje da ni u tradicionalno mediteranskim zemljama trudnoća sama po sebi ne jamči održavanje zdravog prehrambenog obrasca. Autori su posebno istaknuli važnost redovite konzumacije povrća kao čimbenika povezanog s boljim održavanjem mediteranske prehrane tijekom trudnoće (148). Slično tome, u našem istraživanju trudnice su pokazivale povoljnije prehrambene navike, ali je ukupna adherencija relativno niska, što upućuje postupno udaljavanje od tradicionalnog mediteranskog načina života čak i u dalmatinskoj populaciji.

Zanimljivo je da rezultati među europskim mediteranskim zemljama pokazuju znatne razlike. U istraživanju Flor-Alemany i suradnika, provedenom među trudnicama u 14.-16. tjednu trudnoće, visoku adherenciju mediteranskoj prehrani imalo je 41,3% španjolskih trudnica, dok je u švedskoj kohorti taj udio iznosio 18,9% (149). U još novijem istraživanju iz Valencije čak 81,2% trudnica pokazivalo je dobru adherenciju mediteranskoj prehrani prema MEDAS upitniku (150). Usporede li se ti rezultati s naših 11,6% adherentnih trudnica, vidljivo je da su trudnice iz naše populacije znatno udaljenije od mediteranskog prehrambenog obrasca nego trudnice iz pojedinih dijelova Španjolske. Razlike između istraživanja djelomično se mogu objasniti korištenjem različitih instrumenata za procjenu adherencije, uključujući MEDAS i MDSS upitnike, ali je malo vjerojatno da metodološke razlike u cijelosti

objašnjavaju ovako velik raspon rezultata. Ovi rezultati podupiru tezu o postupnoj zapadnjačkoj transformaciji prehrambenih navika, obilježenoj većim unosom ultra prerađene hrane, jednostavnih šećera i industrijski pripremljenih proizvoda te manjim unosom tradicionalnih sastavnica mediteranske prehrane (148).

Posebno je zanimljivo da su trudnice u našem istraživanju imale značajno bolji MDSS rezultat nego studentice, dok istodobno nije postojala statistički značajna razlika u razini krajnjih produkata glikacije između skupina. Međutim, u multivarijatnoj regresijskoj analizi viša adherencija mediteranskoj prehrani bila je neovisno povezana s nižom razinom AGEs spojeva u koži u ispitanica (β=-0,009; P=0,048). Ovaj rezultat sugerira da mediteranski prehrambeni obrazac može imati zaštitnu ulogu u smanjenju glikemijskog opterećenja organizma, što je u skladu s prethodnim istraživanjima koja su pokazala povezanost mediteranske prehrane s nižim razinama AGEs (48,74,128–132). Istodobno, izostanak razlike u SAF-u između trudnica i studentica može se objasniti činjenicom da kožna autofluorescencija predstavlja pokazatelj dugoročne kumulativne izloženosti metaboličkim i okolišnim čimbenicima. Stoga relativno nedavne promjene prehrambenih navika tijekom rane trudnoće vjerojatno još nisu bile dovoljno dugotrajne da bi rezultirale mjerljivim razlikama u akumulaciji AGEs između promatranih skupina.

Hipoteza da će trudnice imati višu razinu krajnjih produkata glikacije u koži u odnosu na studentice koje nisu trudne bila je postavljena na temelju poznatih fizioloških i metaboličkih promjena u trudnoći, osobito povećanog oskidativnog stresa i promjena u upalnom odgovoru majke (82,151). U istraživanju Morrisa i suradnika, koje je uključilo 19 trudnica s preeklampsijom, 19 zdravih trudnica usklađene prema gestacijskoj dobi, dobi i paritetu te zdravih 7 netrudnih ženareproduktivne dobi, pokazano je da su lipidni hidroperoksidi i malondialdehid bili značajno viši u urednoj trudnoći i u preeklampsiji u odnosu na netrudne žene (151). Noviji pregledni raddodatno opisuje trudnoću kao stanje povećane osjetljivosti na oksidativni stres zbog metaboličkih promjena, prooksidativne aktivnosti posteljice i povećanog stvaranja kisikovih i dušikovih spojeva (82). S obzirom na to da oksidativni stres sudjeluje u procesu glikooksidacije i može ubrzati stvaranje krajnjih produkata glikacije, bilo je biološki opravdano pretpostaviti da bi i razina AGEs-a mogla biti viša u trudnoći (152,153). Reddy u preglednom radu navodi da pojačani oksidativni stres ubrzava stvaranje AGEs-a, dok AGEs vezanjem za RAGE receptor mogu dodatno potaknuti stvaranje reaktivnih spojeva, upalu i daljnje oksidativno oštećenje, čime nastaje svijevrsni začarani krug (152). Lappas i suradnici dodatno povezuju hiperglikemiju, oksidativni stres, AGE-RAGE os, upalu i placentarnu funkciju, osobito u kontekstu gestacijskog dijabetesa i drugih metabolički nepovoljnih stanja u

trudnoći (153). Međutim, dostupna istraživanja koja su izravnije uspoređivala trudnice i netrudne žene ne pokazuju jednoznačno da je uredna trudnoća povezana s višim razinama AGEs-a, nego upućuju na to da su povišene vrijednosti izraženije u patološkim trudnoćama, osobito u preeklamsij ii gestacijskom dijabetesu (44,154–156). Chekir i suranici su u istraživanju koje je uključilo 10 zdravih netrudnih, 10 zdravih trudnica i 10 trudnica s teškom preeklamspijompokazali da nije bilo statistički značajne razlike u serumskim razinama AGEs između zdravih trudnica i zdravih netrudnih žena, dok su žene s preeklampsijom imale značajno više vrijednosti AGEs u serumu i posteljici (154). Bodzek i suradnici su u većem istraživanju, koje je uključilo 40 trudnica s preeklampsijom, 40 zdravih trudnica u 31 zdravu netrudnu ženu, pokazali da su koncentracije AGEs-a i CML bile niže u žena s preeklampsijom nego u netrudnih žena, a koncenracija CML niža u zdravih trudnica nego u netrudnih žena (155). Suprotno nalazima Bodzeka i suradnika, druga su istraživanja pokazala povišene razine i aktivaciju AGE-RAGE sustava u teškoj preeklampsiji, uključujući nakupljanje AGES-a u majčinoj krvi, krvi iz pupkovine i placentarnom tkivu, zbog čega se AGEs razmatraju i kao mogući biljezi ili rani prediktori preeklampsije (40,41,157). U longitudinalnom istraživanju na 31 zdravoj trudnici od 30. tjedna trudnoće do porođaja pokazali su da se koncentracije CML i sRAGE značajno smanjile prema kraju trudnoće, dok se malondialdehid kao marker oksidativnog stresa nije značajno mijenjao (44). Sustavni pregled Salmen i suradnika pokazuje da su istraživanja kožne autofluoresencije u trudnoći, osobito u trudnoćama s gestacijskim dijabetesom, još uvik malobrojna i heterogena te da se rezultati razlikuju prema tipu ispitanica, gestacijsoj dobi, metaboličkom statusu i metodu mjerenja AGEs-a (156). U ovom istraživanju uspoređen je veći uzorak žena nego u većini navedenih radova, odnosno 251 trdunica u ranoj trudnoći i 499 studentica koje nisu trudne, pri čemu nije pronađena statistički značajna razlika u razini krajnjih produktata glikacije u koži između pronađenih skupina. Ovakav rezultat može se objasniti time što su u istraživanje uključene uglavnom zdrave trudnice u ranoj trudnoći, prije razvoja izraženije inzulinske rezistencije i metaboličkih promjena karakterističnih na kasniju trudnoću, kao i time što kožna autofluorescencija odražava dugoročnu akumulaciju AGEs-a u kožnom kolagenu, a ne nužno kratkotrajne promjene oksidativnog stresa (44,156).

Rezultati istraživanja iz Irana navode da trudnice češće mijenjaju prehrambene navike nakon saznanja o trudnoći upravo zbog svijesti o mogućem utjecaju prehrane na zdravlje fetusa. U istraživanju su trudnice navodile kako ih trudnoća motivira na zdraviji izbor hrane, redovitije obroke i veće pridržavanje preporuka zdravstvenih djelatnika (158). Takva povećana zdravstvena svijest mogla bi objasniti zašto su trudnice u našem istraživanju pokazale bolju adherenciju mediteranskoj prehrani od studentica.

Posebno je zanimljivo da su sudionice istraživanja Garcia i suradnika kao jednu od najčešćih strategija za održavanje zdrave prehrane navodile planiranje obroka i pripremu hrane unaprijed. Također su naglašavale važnost raznovrsnosti prehrane, redovitog unosa voća i povrća te korištenja manje procesirane hrane (159). Veća učestalost kuhanja među trudnicama može se objasniti i promjenom prioriteta koja nastupa tijekom trudnoće. Dok studentice često pripremaju obroke prvenstveno zbog praktičnosti, dostupnosti ili financijskih razloga, trudnice češće navode zdravstvene motive. Garcia i suradnici pokazali su da žene tijekom trudnoće prehranu promatraju kao aktivan način utjecaja na zdravlje nerođenog djeteta, zbog čega su spremnije ulagati vrijeme u planiranje i pripremu obroka (159).

U našem istraživanju trudnice su značajno češće pripremale obroke kod kuće u usporedbi sa studenticama. Iako nisu prikupljeni podaci o specifičnim metodama pripreme hrane, ovaj rezultat može biti važan u kontekstu izloženosti prehrambenim krajnjim produktima glikacije. Naime, osim samog izbora namirnica, način njihove termičke obrade predstavlja jedan od ključnih čimbenika koji određuje sadržaj AGEs u prehrani. Uribarri i suradnici pokazali su da suha toplina, uključujući pečenje, prženje i roštiljanje, potiče stvaranje novih AGEs za više od 10 do 100 puta u odnosu na sirovu hranu, dok metode pripreme koje uključuju veću količinu vode, poput kuhanja, pirjanja, poširanja i kuhanja na pari, rezultiraju znatno nižim koncentracijama ovih spojeva (22). Primjerice, kuhana piletina sadržavala je približno pet puta manje AGEs od pečene ili pržene piletine. Autori su također pokazali da mariniranje mesa u limunovu soku ili octu prije termičke obrade značajno smanjuje stvaranje novih AGEs tijekom kuhanja (26).

Ovi rezultati posebno su zanimljivi u kontekstu mediteranske prehrane, koja se ne razlikuje od zapadnjačkog prehrambenog obrasca samo po vrsti namirnica, nego i po tradicionalnim metodama njihove pripreme. Mediteranska kuhinja obilježena je većim udjelom kuhanih variva, juha, mahunarki, povrća, ribe pripremljene kuhanjem ili pečenjem na nižim temperaturama te čestom uporabom limunova soka, rajčice i drugih kiselih sastojaka tijekom pripreme hrane. Upravo su takvi postupci povezani sa smanjenim stvaranjem prehrambenih AGEs.

Dodatno, namirnice koje čine temelj mediteranske prehrane, poput voća, povrća, mahunarki i cjelovitih žitarica, prirodno sadrže vrlo niske koncentracije AGEs čak i nakon termičke obrade, za razliku od namirnica bogatih mastima i proteinima životinjskog podrijetla koje su posebno podložne stvaranju AGEs tijekom pripreme hrane (26). Stoga je moguće da bolja adherencija mediteranskoj prehrani i češća priprema obroka kod kuće među trudnicama pridonose nižoj ukupnoj izloženosti prehrambenim AGEs. Međutim, unatoč povoljnijim

prehrambenim navikama trudnica, u našem istraživanju nisu utvrđene značajne razlike u razinama kožnih AGEs između trudnica i studentica.

5.3 **Kava, pušenje i krajnji produkti glikacije**

Naši rezultati o pozitivnoj povezanosti konzumacije kave i razine AGEs u skladu su s nalazima Van Waateringe i suradnika, koji su pokazali dozi ovisnu povezanost između konzumacije kave i razine kožne autofluorescencije (SAF), kako u nedijabetičkoj populaciji, tako i u osoba sa šećernom bolešću tipa 2 (119). Sličnu povezanost između unosa kofeina i kožne fluorescencije pokazali su i Eny i suradnici u populaciji osoba sa šećernom bolešću tipa 1 (160).

Važno je naglasiti da je prosječna dob ispitanika u našoj studiji iznosila oko 20 godina, dok su u studiji Van Waateringe ispitanici bili u prosjeku gotovo 30 godina stariji (119). U mlađoj populaciji bez izraženog kardiometaboličkog rizika, povišene vrijednosti SAF-a povezane s konzumacijom kave vjerojatno imaju drugačije biološko značenje nego u starijoj populaciji s većom prevalencijom metaboličkih poremećaja. Moguće je da u mladih zdravih osoba povećana autofluorescencija više odražava kemijska svojstva konzumiranih spojeva nego stvarnu akumulaciju patogenih AGEs u tkivu (119).

Mehanizmi koji bi mogli objasniti povišene vrijednosti SAF-a u konzumenata kave uključuju prisutnost fluorescentnih spojeva u samoj kavi te nastanak melanoidina tijekom procesa prženja zrna kave, koji predstavlja oblik Maillardove reakcije. Melanoidini i drugi produkti prženja mogu doprinositi autofluorescentnom signalu neovisno o klasičnim endogenim AGEs nastalim u kontekstu hiperglikemije i oksidativnog stresa. Budući da se AGEs u napitcima nalaze u topljivom obliku, njihova bioraspoloživost može biti veća u odnosu na AGEs iz čvrste hrane, što dodatno može pridonijeti povećanju vrijednosti SAF-a (161).

Istodobno, kava je jedan od najznačajnijih prehrambenih izvora polifenola, osobito klorogenične kiseline, čiji se dnevni unos procjenjuje između 0,5 i 1 g kod umjerenih konzumenata kave. Klorogenična kiselina pokazuje antioksidativna svojstva, smanjuje oksidativni stres i inhibira aktivnost glukoza-6-fosfataze, što može rezultirati nižim koncentracijama glukoze u plazmi (162). In vitro istraživanja pokazala su i da klorogenična kiselina može inhibirati stvaranje AGEs (163). Međutim, tijekom procesa prženja dolazi do značajnog smanjenja sadržaja klorogenične kiseline, što potencijalno umanjuje njezin zaštitni učinak (164).

Epidemiološki podaci dosljedno pokazuju da je umjerena konzumacija kave povezana s nižim rizikom kardiovaskularnih bolesti (165), šećerne bolesti tipa 2 (143) te ukupne

smrtnosti (166). Stoga se nameće zaključak da povišene vrijednosti SAF-a u konzumenata kave ne moraju nužno odražavati povećani kardiometabolički rizik, već mogu predstavljati specifičan autofluorescentni signal povezan s kemijskim sastavom kave. Van Waateringe i suradnici upozoravaju da bi korištenje SAF-a kao prediktora kardiovaskularnog rizika moglo dovesti do precjenjivanja stvarnog rizika kod osoba s visokom konzumacijom kave (119). Dodatno, osobe koje konzumiraju kavu češće su i pušači, što može predstavljati dodatno objašnjenje viših razina AGEs u osoba koje konzumiraju kavu (143). U tom kontekstu, važno je razmotriti neovisni učinak pušenja na akumulaciju AGEs.

U našem istraživanju utvrdili smo niže razine AGEs u ispitanika koji ne puše i u bivših pušača, što je u skladu s prethodnim istraživanjima koji duhanski dim navode kao jedan od glavnih egzogenih izvora AGEs. Velika presječna studija provedena na 10.946 ispitanika u Japanu u dobi od 20 do 79 godina također je pokazala jasnu povezanost između pušenja cigareta i razine AGEs. U tom istraživanju bivši pušaći su imali više razine AGE-a te je dulja povijest pušenja korelirala je s povišenim AGE-om (118). Van Waateringe i suradnici dodatno su utvrdili povezanost između različitih obrazaca pušenja i razine SAF, uz izražen učinak ovisan o dozi (113). U našem istraživanju potvrdili smo i njihov nalaz da prestanak pušenja ima reverzibilan učinak na razinu SAF, što upućuje na dinamičnu prirodu akumulacije egzogenih AGEs (119).

Iako su podaci o izvorima relativno ograničeni, biološki mehanizam je dobro utemeljen. Izgaranje duhanskih proizvoda dovodi do stvaranja AGEs putem Maillardove reakcije, pri čemu nastaju ključni ligandi za proupalno RAGE signaliziranje. Glikotoksini, visoko reaktivni produkti glikacije prisutni u dimu cigareta i vodenim ekstraktima duhana, mogu brzo inducirati stvaranje AGEs te uzrokovati mutacije DNK. Ovi spojevi induciraju nastanak AGEs unutar nekoliko sati, dok glukoza-6-fosfat i glukoza isti proces potiču tijekom razdoblja od nekoliko dana do nekoliko tjedana. Takva ubrzana formacija glikacijskih produkata dodatno pojačava oksidativni stres i upalne procese putem aktivacije RAGE signalnog puta (28,167,168)

Za razliku od potencijalno benignog povećanja SAF-a u konzumenata kave, učinak pušenja na razinu AGEs ima jasnu patofiziološku osnovu te je izravno povezan s prooksidativnim i proupalnim učincima cigaretnog dima. Ovo dodatno naglašava važnost pušenja kao snažnog modificirajućeg čimbenika u akumulaciji AGEs već u mladoj populaciji.

U našem istraživanju prevalencija aktivnog pušenja među trudnicama iznosila je iznosila čak 15,7%, uz udio of 47,6% bivših pušačica. Ovi rezultati ukazuju da je pušenje i dalje zastupljeno ponašanje u trudnoći, iako se može uočiti pomak prema smanjenju prevalencije uspoređujući s ranijim podacima.

Na svjetskoj razini, sustavni pregled i meta-analize procijenili su ukupnu prevalenciju pušenja u trudnoći na 1,7%, dok je u europskoj regiji ona znantno viša i iznosi oko 8,1% (169). Međutim, unutar Europe postoji značajna heterogenost, s prevalencijama koje u pojedinim zemljama prelaze 20%. Hrvatska se svrstava među zemlje s višom prevalencijom, s ranije objavljenim procjenama od 9,9% do 23,1% (169). Multicentrično europsko istraživanje na 15 zemalja pokazalo je da je prevalencije pušenja tijekom trudnoće u Hrvatskoj iznosila 18,9%, što je više od prosjeka većine zapadnoeurospkih zemalja (170).

Uspoređujući ove podatke s našim rezultatima (15,7%), može se zaključiti da je prevalencija pušenja među trudnicama i dalje relativno visoka, ali je ipak nešto niža u odnosu na ranije europske i nacionalne podatke. Ovaj nalaz može upućivati na postupno poboljšanje učinka javnozdravstvenih intervencija i svijesti o štetnosti pušenja u trudnoći, ali i dalje naglašava potrebu za dodatnim preventivnim mjerama.

Posebno je vrijedna usporedba s ranijim lokalnim podacima iz iste ustanove. Istraživanje provedeno u Kliničkom bolničkom centru Split početkom 2000-ih godina pokazalo je prevalenciju pušenja među trudnicama od 23% (171). U odnosu na te podatke, naši rezultati ukazuju na smanjenje prevalencije pušenja tijekom posljednja dva desetljeća.

Važno je naglasiti i dinamiku prestanka pušenja tijekom trudnoće. U europskom istraživanju pokazano je da oko 73,8 % žena koje su pušile prije trudnoće prestane pušiti nakon saznanja o trudnoći, a njih 26,2% nastavlja pušiti (170). Ovi podaci su u skladu s našim rezultatima koji pokazuju postojanje značajnog udjela bivših pušačica, što ukazuje da trudnoća predstavlja ključni motivacijski trenutak za promjenu životnih navika. Ali činjenica da dio žena nastavlja pušiti unatoč poznatim rizicima ističe složenost ovog ovisničkog ponašanja.

Biološke posljedice pušenja u trudnoći su dobro dokumentirane. Meta-analiza koja je uključila 229.000 trudnoća pokazala je da pušenje tijekom trudnoće povećava rizik nepovoljnih perinatalnih ishoda, uključujući prijevremeni porođaj, nisku porođajnu masu i razvoj pretilosti u djece (172). Ovi podaci dodatno naglašavaju važnost prekidanja pušenja u trudnoći, zbog dugoročnih poslljedica na zdravlje potomstva.

Unatoč jasnim zdravstvenim rizicima, pušenje u trudnoći snažno je povezano s psihosocijalnim i sociodemografskim čimbenicima. Više istraživanja je pokazalo da žene koje nastavljaju pušiti tijekom trudnoće češće imaju nižu razinu obrazovanja i zdravstvenu pismenost, žive bez partnera i imaju veću vjerojatnost neplanirane trudnoće (170). Slični obrasci zabilježeni su i u portugalskoj populaciji, gdje su trudnice koje češće puše bile niže obrazovane i imale izraženije simptome anksioznosti te su rjeđe percipirale intervencije za prestanak pušenja kao korisne (173). Dodatno, psihološki čimbenici, osobito anksioznost i

stres, igraju važnu ulogu u održavanju pušenja tijekom trudnoće. Pušenje se često koristi kao mehanizam suočavanja sa stresom, pri čemu kratkotrajni anksiolitički učinak nikotina dovodi do začaranog kruga ovisnosti (173).

Zanimljivo je da se pušenje tijekom trudnoće rijetko pojavljuje izolirano, nego je dio šireg obrasca rizičnih ponašanja. U ranijem istraživanju provedenom u Kliničkom bolničkom centru Split pokazano je da su trudnice koje puše češće konzumirale i alkohol i kavu (171). Regionalne razlike također igraju važnu ulogu. Viša prevalencija u istočnoj i južnoj Europi objašnjava se kulturnim obrascima, socioekonomskim čimbenicima i ciljanim marketingom duhanske industrije prema ženama. Osim toga, istraživanja pokazuju da se prevalencija pušenja među mladim ženama u tim regijama ne smanjuje istim tempom kao u zapadnim zemljama (170).

Važno je naglasiti i ulogu zdravstvenog sustava. Iako većina trudnica tijekom antenatalnih pregleda bude upitana o pušenju, broj onih koje su upućene na strukturirane programe prestanka pušenja i dalje je nizak (173). Na kraju, važno je istaknuti da trudnoća predstavlja jedinstveno razdoblje povećane motivacije za promjenu ponašanja. Već raniji lokalni podaci iz naše ustanove naglašavaju trudnoću kao prozor prilike za prestanak pušenja, što potvrđuju i naši rezultati kroz udio bivših pušačica. Međutim, održavanje apstinencije nakon porođaja predstavlja dodatni izazov, budući da se značajan udio žena vraća pušenju unutar prve godine nakon poroda (173).

Naši rezultati ukazujuu da unatoč određenom smanjenu prevalencije pušenja u trudnoći u odnosu na ranija razdoblja, ovaj problem i dalje ostaje izražen u našoj populaciji. Usporedba s europskim i svjetskim podacima potvrđuje da je Hrvatska i dalje među zemljama s višom prevalencijom pušenja, dok analizma psiholoških i sociodemografskih čimbenika ukazuje na potrebu ciljanih i multidisciplinarnih intervencija usmjerenih na najrizičnije skupine trudnica.

5.4 **Tjelesna aktivnost, digitalne navike i krajnji produkti glikacije**

Naši rezultati su u skladu s istraživanjem Isami i suradnika na 10.946 ispitanika, koji su također utvrdili pozitivnu povezanost između niže razine tjelesne aktivnosti i viših razina AGEs (118). Ali istraživanje od Kellow i suradnika na 256 ispitanika koji su također koristili IPAQ upitnik nije pronađena povezanost, što objašnjavaju s tim da upitnik procjenjuje razinu tjelesne aktivnosti tijekom zadnjih 7 dana, a ne reflektira dugoročnije navike tjelesne aktivnosti (174). Pokazano je u istraživanju na 1.074 djece da viša razina tjelesne aktivnosti i bolja

kardiorespiratorna kondicija u djece imaju učinak na smanjenje stvaranja AGEs, nevezano za ITM (175).

Pretpostavlja se da tjelesna aktivnost može reverzibilno djelovati na rane produkte glikacije te potaknuti stvaranje topljivog RAGE receptora (sRAGE), koji se potom veže na AGEs i djeluje kao kompetitivni inhibitor liganada koji aktiviraju membranski RAGE receptor (REF?). Kotani i suradnici su na starijim osobama proveli intervencijsku studiju, gdje su pokazali pad sRAGE nakon 6 mjeseci povećane tjelesne aktivnosti (52). U istraživanju Kunimoto i suradnika s ispitanicima koji imaju kardiovaskularne bolesti, pokazano je da ispitanici s višim vrijednostima SAF imaju manji kapacitet za tjelesnu aktivnost (176). Ovi podaci pokazuju koliko je važno od rane dobi započeti i poticati tjelesnu aktivnost, ali nam daje i nadu da nikad nije kasno za započeti.

U našem istraživanju studenice su imale višu ukupnu razinu tjelesne aktivnosti izraženu u MET-minutama tjedno u odnosu na trudnice (1.426,0 nasuprot 1.188,0 MET-min/tjedan; P=0,036), dok je visoku razinu tjelesne aktivnosti prijavilo 29,7% studenica u 21,9% trudnica, a nisku razinu imalo je 37,5% trudnica i 29,1% studentica. Studentice su se češće nekoliko puta tjedno bavile sportom (23,9% nasuprot 13,4%) i češće vježbale u teretani (14,9% nasuprot 4,9%), dok su trudnice hodale značajno više vremena tijekom dana (prosječno 60 minuta dnevno nasuprot 25 minuta; P<0,001). Unatoč razlikama u razini aktivnosti, obje skupine su prijavile približno jednako vrijeme sjedenja tijekom dana, medijan od 5 sati dnevno.

Naši rezultati pokazuju da su studentice imale izraženiji obrazac intenzivnije rekreativne aktivnosti i strukturiranog vježbanja, dok su trudnice češće prakticirale hodanje kao dominantni oblik svakodnevne aktivnosti. Prethodna istraživanja pokazuju da se tijekom trudnoće često smanjuje intenzitet organizirane tjelesne aktivnosti i sporta, dok raste udio lakših oblika aktivnosti poput hodanja i kućanskih aktivnosti. U istraživanju na trudnicama i žena u babinju u Indoneziji većina ispitanica nije dostizala preporučenih 150 minuta umjerene tjelesne aktivnosti tjedno, a trudnice su imale i niže vrijednosti ukupne tjelesne aktivnosti i više sjedilačkog ponašanja (177).

Brojni čimbenici mogu objasniti nižu razinu intenzivne tjelesne aktivnosti među trudnicama. U prethodnim istraživanjima trudnice najčešće navode manjak energije, umor, nedostatak vremena, obiteljske i kućanskih obaveze, strah od mogućih komplikacija u trudnoći te nedostatak jasnih uputa o sigurnom vježbanju tijekom trudnoće kao glavne prepreke redovitoj tjelesnoj aktivnosti (177). Također, trudnoća predstavlja specifično životno razdoblje u kojem žene često prilagode životne navike prema obrascima koje smatraju sigurnije za trudnoću, te se hodanje često percipira kao prihvatljiv, siguran i lako dostupan oblik aktivnosti.

S druge strane, studentice su u našem istraživanju imale izraženije obrasce digitalnog i sjedilačkog ponašanja. Studentice su koristile mobitel dvostruko više vremena od trudnica, s medijanom od 4 sata dnevno u odnosu na 2 sata dnevno kod trudnica (P<0,001). Također su češće prijavljivale naviku grickanja tijekom gledanja televizije ili korištenja računala. Ovakvi rezultati u skladu su s modernim konceptom digitalnog i sjedilačkog načina života u mlađoj populaciji.

Meta-analiza 17 istraživanja na više od 23.000 mladih osoba pokazala je značajnu negativnu povezanost između razine tjelesne aktivnosti i problematične uporabe mobilnih telefona (178). Mladi s većom izloženošću mobitelima i digitalnim sadržajima češće imaju nižu razinu tjelesne aktivnosti, lošiju kvalitetu spavanja, višu razinu stresa i više simptoma anksioznosti i depresivnosti. Autori navode da studenti često koriste mobitele kao način suočavanja sa stresom i negativnim emocijama, pri čemu povećana digitalna izloženost dodatno doprinosi sjedilačkom načinu života (178).

Naši rezultati dodatno podupiru koncept međusobno povezanih životnih navika. U skupini trudnica viša adherencija mediteranskoj prehrani bila je pozitivno povezana s višom razinom tjelesne aktivnosti (r=0,182; P=0,004) i redovitijom konzumacijom doručka (r=0,150; P=0,019), dok je bila negativno povezana s vremenom korištenja mobitela (r=-0,164; P=0,010). U multivarijatnoj regresijskoj analizi ispitanice s niskom razinom tjelesne aktivnosti imale su manju vjerojatnost pridržavanja mediteranske prehrane u odnosu na ispitanice s visokom razinom aktivnosti (β=-1,276; P=0,001), dok je dulje korištenje mobitela bilo povezano s lošijom adherencijom mediteranskoj prehrani (β=-0,148; P=0,012).
Slični obrasci prethodno su opisani i u HOLISTIc istraživanju provedenom među studentima više mediteranskih zemalja, gdje su bolja adherencija mediteranskoj prehrani, viša razina tjelesne aktivnosti i kvalitetniji obrasci spavanja bili povezani s boljim mentalnim zdravljem i nižim razinama stresa (112). Naši rezultati nadopunjuju ove rezultate i pokazuju da studentice s izraženijim sjedilačkim i digitalnim navikama istodobno imaju višu razinu stresa, lošije obrasce spavanja i lošiju adherenciju mediteranskoj prehrani.

Unatoč povezanosti životnih navika međusobno, u našem istraživanju tjelesna aktivnost nije bila značajno povezana s razinom krajnjih produkata glikacije u multivarijatnoj analizi. Ovakav rezultat može se objasniti činjenicom da kožna autofluorescencija predstavlja dugoročni kumulativni marker glikacijskom i oksidativnog opterećenja, dok IPAQ-SF procjenjuje tjelesnu aktivnost tijekom posljednjih sedam dana. Kratkoročne promjene životnih navika, osobitno u mlađoj i zdravoj populaciji, možda još nisu dovoljne za razvoj mjerljivih razlika u akumulaciji AGEs u koži.

5.5 **Psihološki aspekti životnih navika trudnica: stres, san i samopercepcija zdravlja**

U našem istraživanju trudnice su imale bolju samopercepciju zdravlja, niže razine percipiranog stresa i kvalitetnije obrasce spavanju u usporedbi sa studenticama. Ovakav nalaz može se na prvi pogled činiti neočekivanim, budući da se trudnoća često opisuje kao razdoblje povećane emocionalne ranjivosti i fizioloških promjena. Međutim, naše rezultate potrebno je interpretirati u kontekstu specifičnih karakteristika ispitivane populacije, osobito činjenice da su trudnice uključene u istraživanje bile u 11.-14. tjednu trudnoće, odnosno u razdoblju kada su najizraženije tegobe rane trudnoće kod dijela žena već ublažene, dok fizičko opterećenje kasne trudnoće još nije izraženo.

Prethodna istraživanja potvrđuju da su anksioznost, poremećaji spavanja i stres česti u trudnoći, ali pokazuju i da njihov intezitet i učestalost variraju tijekom gestacije. U prospektivnom istraživanju Pascal i suradnika provedenom na 630 trudnica u Španjolskoj, visoke razine stresa zabilježene su u 23,1% trudnica, visoke razine anksioznosti u 20,7%, a 81,1% ih je imalo lošu kvalitetu spavanja u trećem tromjesječju. Autori su pokazali da se anksioznost i poremećaji spavanja pogoršavaju tijekom trudnoće, osobito u trećem tromjesječju (179). Ovi podaci mogu djelomično objasniti zašto su trudnice u našem istraživanju pokazale povoljnije rezultate u odnosu na studentice, budući da smo procjenjivali žene u ranijoj fazi trudnoće, prije razvoja ograničenja pokretljivosti, somatskih tegoba i poremećaja spavanja karakterističnih za kasnu trudnoću.

S duge strane, studentska populacija predstavlja skupinu izloženu kroničnom psihološkom opterećenju. Prethodna istraživanja pokazala su da između 27% i 57% studenata ima znakove psihološkog distresa, gdje su akademski pritisak, loša kvaliteta spavanja i emocionalna iscrpljenost međusobno povezani. Lošija kvaliteta spavanja u studenata povezana je s višim razinama percipiranog stresa, negativnom percepcijom vlastitog zdravlja i lošijom emocionalnom regulacijom (180). Ovi mehanizmi mogu objasniti zašto su studentice u našem istraživanju imale nepovoljnije rezultate u domeni mentalnog zdravlja i životnih navika u odnosu na trudnice.

Važno je naglasiti da bolji rezultati trudnica u našem istraživanju ne znače da je trudnoća zaštitni čimbenik za mentalno zdravlje. Mnoga istraživanja pokazala su da su anksioznost, stres u poremećaji spavanja tijekom trudnoće povezani s nepovoljnim opstetričkim i neonatalnim ishodima, kao što su gestacijski dijabetes, prijevremeni porod, hipertenzivni poremećaji, niža

porođajna masa i promjene fetalnog neurološkog razvoja. Posebno je važan koncept fetalnog programiranja, prema kojem prenatalni stres može dugoročno utjecati na neuroendokrini razvoj i kasnije socioemocionalno funkcioniranje djeteta (179).

5.6 Životne navike, krajnji produkti glikacije i fetalno programiranje

Važnost mediteranske prehrane u trudnoći dodatno nadilazi njezin odnos s krajnjim produktima glikacije. U randomiziranom kliničkom ispitivanju IMPACT-BCN intervencija temeljena na mediteranskoj prehrani tijekom trudnoće bila je povezana sa smanjenjem percipiranog stresa i anksioznosti te s poboljšanjem kvalitete spavanja u odnosu na uobičajenu skrb (181). Ovi nalazi su osobito važni u kontekstu našeg istraživanja jer su trudnice, u usporedbi sa studenticama, imale povoljnije pokazatelje samoprocjene zdravlja, nižu razinu percipiranog stresa i bolju kvalitetu spavanja. Mediteranska prehrana stoga se ne može promatrati isključivo kao prehrambeni obrazac, nego kao dio šireg zdravog životnog stila, koji može biti povezan s boljim psihološkim stanjem, kvalitetnijim snom i povoljnijim neuroendokrinim odgovorom na stres.

U istraživanju koje su proveli Di Renzo i suradnici, žene koje su poboljšale ili zadržale adherenciju mediteranskoj prehrani imale su novorođenčad veće porođajne mase u usporedbi sa ženama kod kojih se adherencija pogoršala, dok su žene s niskom adherencijom imale veći gestacijski prirast tjelesne mase. Autori pritom naglašavaju da za trudnoću nije važna samo količina unesene hrane, nego i kvaliteta prehrane (182). Taj je zaključak osobito važan za interpretaciju naših rezultata, jer bolje prehrambene navike trudnica ne treba promatrati samo kroz trenutačni učinak na kožnu autofluorescenciju, nego i kroz moguće učinke na metaboličko okruženje majke, funkciju posteljice, fetalni rast i dugoročno zdravlje potomstva.

U tom kontekstu posebno je važan koncept fetalnog programiranja. Rad Dearden i Ozanne dodatno naglašava da pretilost, gestacijski dijabetes i nepovoljno metaboličko stanje majke tijekom trudnoće nisu povezani samo s neposrednim perinatalnim komplikacijama, nego i s dugoročnim rizikom pretilosti, inzulinske rezistencije, šećerne bolesti tipa 2 i kardiovaskularnih bolesti u potomstva (183). Prema Barkerovoj hipotezi i kasnijem konceptu razvojnog podrijetla zdravlja i bolesti, nepovoljni čimbenici u intrauterinom okolišu tijekom kritičnih razdoblja razvoja mogu trajno utjecati na strukturu i funkciju organa te odrediti kasniji rizik razvoja metaboličkih, kardiovaskularnih i endokrinih bolesti (REF?). Fetalno programiranje ne odnosi se samo na pothranjenost, nego i na širi spektar metaboličkih poremećaja, uključujući pretilost, hiperglikemiju, inzulinsku rezistenciju, oksidativni stres i upalu. Budući da krajnji produkti glikacije nastaju upravo u uvjetima hiperglikemije,

oksidativnog stresa i kronične upale, oni se mogu smatrati jednim od mogućih pokazatelja nepovoljnog metaboličkog okruženja (183,184). U tom smislu, zdravije životne navike u trudnoći mogu predstavljati priliku za smanjenje međugeneracijskog prijenosa metaboličkog rizika.

Naši rezultati podupiru važnost takvog pristupa. Iako trudnice nisu imale niže razine kožnih AGEs u odnosu na studentice, činjenica da su imale povoljnije prehrambene navike, češće pripremale obroke kod kuće, redovitije doručkovale, imale niži stres i bolji san pokazuje da trudnoća može biti razdoblje pozitivne promjene ponašanja. Međutim, s obzirom na to da je akumulacija AGEs dugotrajan proces, intervencije usmjerene na prehranu i životne navike vjerojatno bi trebale započeti prije trudnoće, odnosno već u mlađoj odrasloj dobi. Upravo usporedba studentica i trudnica u ovom istraživanju pokazuje kontinuitet životnih navika od reproduktivne dobi prema trudnoći i naglašava važnost ranog preventivnog djelovanja.

5.7 **Ograničenja istraživanja**

Ovo istraživanje ima nekoliko nedostataka koje je potrebno uzeti u obzir pri interpretaciji rezultata. Jedno od glavnih ograničenja je presječni ustroj istraživanja, zbog čega nije moguće donositi zaključke o uzročno-posljedičnoj povezanosti između životnih navika, pridržavanja mediteranske prehrane i razine krajnjih produkata glikacije u koži. Stoga se dobiveni rezultati mogu tumačiti kao povezanosti među promatranim varijablama, ali ne i kao dokaz izravnog učinka pojedinih životnih navika na akumulaciju AGEs.

Nadalje, podatci o prehrambenim i drugim životnim navikama prikupljeni su pomoću upitnika, što može dovesti do pristranosti prisjećanja, osobito kod pitanja koja zahtijevaju procjenu učestalosti konzumacije pojedinih namirnica, tjelesne aktivnosti, vremena provedenog u sjedenju ili korištenja elektroničkih uređaja. Uz to, budući da se radilo o samoprocjenskim upitnicima, moguće je i odstupanje zbog društveno poželjnih odgovora, osobito u skupini trudnica, koje tijekom trudnoće mogu biti dodatno motivirane prikazati svoje navike zdravijima nego što one stvarno jesu.

Dodatno ograničenje predstavlja činjenica da je istraživanje uključilo uglavnom mladu i relativno zdravu populaciju studenata te trudnice u ranoj trudnoći. Upravo zbog toga razlike u razini krajnjih produkata glikacije u koži između pojedinih skupina mogle su biti manje izražene nego što bi bile u starijoj populaciji, u ispitanika s većim metaboličkim rizikom ili u trudnica u kasnijim razdobljima trudnoće. Usporedba trudnica i studentica također je bila obilježena razlikom u dobi između skupina, što je djelomično uzeto u obzir u multivarijatnim

analizama, ali mogućnost rezidualnog utjecaja dobi i drugih nemjerenih čimbenika ne može se u potpunosti isključiti.

Razina krajnjih produkata glikacije procijenjena je metodom kožne autofluorescencije, koja predstavlja neinvazivan i praktičan pokazatelj dugoročnije akumulacije AGEs u koži. Međutim, ovim pristupom nisu mjerene pojedinačne frakcije AGEs u serumu, kao što su CML, CEL ili metilglioksal, niti su istodobno određivani biokemijski biljezi oksidativnog stresa i upale. Zbog toga nije bilo moguće detaljnije razlučiti doprinos endogenog stvaranja AGEs, prehrambenog unosa AGEs i oksidativnog stresa u objašnjenju dobivenih nalaza.

Također, istraživanjem nisu izravno procijenjeni unos prehrambenih AGEs ni pojedini načini pripreme hrane, poput prženja, pečenja ili kuhanja, koji mogu značajno utjecati na količinu AGEs unesenu prehranom. Iako MDSS upitnik omogućuje procjenu pridržavanja principa mediteranske prehrane, on ne daje potpun uvid u tehnike pripreme hrane, stupanj termičke obrade i ukupni prehrambeni AGE-teret. Naposljetku, trudnice nisu longitudinalno praćene kroz sva tromjesečja trudnoće niti su analizirani ishodi trudnoće i perinatalni ishodi, zbog čega nije bilo moguće procijeniti mijenjaju li se razine AGEs tijekom trudnoće niti jesu li povezane s kasnijim majčinim ili fetalnim ishodima.

5.8 **Snage istraživanja**

Snage ovog istraživanja uključuju relativno velik ukupni uzorak ispitanika i uključivanje dviju različitih, ali epidemiološki važnih populacija: studenata i trudnica. Posebna snaga istraživanja je velik uzorak žena korišten za usporedbu trudnica i studentica koje nisu trudne, s obzirom na to da je u analizu uključena 251 trudnica i 499 studentica. Takav broj ispitanica veći je od uzoraka u većini prethodno objavljenih istraživanja koja su uspoređivala razine AGEs ili pojedinih AGE biljega u trudnica i netrudnih žena, što povećava vrijednost dobivenih rezultata.

Dodatna prednost istraživanja je uključivanje trudnica u približno jednakom i ranom razdoblju trudnoće, tijekom redovitog probira u prvom tromjesečju. Time je smanjena heterogenost s obzirom na gestacijsku dob i omogućeno je bolje tumačenje nalaza u kontekstu rane trudnoće, prije razvoja izraženijih metaboličkih promjena karakterističnih za kasnije razdoblje trudnoće. Ovakav pristup posebno je važan jer je većina dosadašnjih istraživanja AGEs u trudnoći provedena u kasnijim tromjesečjima ili u skupinama trudnica s komplikacijama, poput gestacijskog dijabetesa i preeklampsije.

Važna snaga istraživanja je i primjena neinvazivne metode mjerenja krajnjih produkata glikacije u koži pomoću uređaja AGE Reader. Ova metoda omogućuje

jednostavnu, brzu i za ispitanike prihvatljivu procjenu kožne autofluorescencije kao pokazatelja dugoročnije akumulacije AGEs, bez potrebe za invazivnim uzimanjem bioloških uzoraka. Time je omogućeno provođenje mjerenja u velikom broju ispitanika i u populacijama u kojima su jednostavnost i sigurnost metode osobito važne, kao što su trudnice.

Ovo istraživanje je jedno od rijetkih koje istodobno povezuje mediteransku prehranu, različite životne navike i razinu krajnjih produkata glikacije u koži u populaciji trudnica te ih uspoređuje s netrudnim ženama. Osim prehrambenih navika, istraživanje je obuhvatilo tjelesnu aktivnost, sjedenje, spavanje, percipirani stres, pušenje, konzumaciju kave i samoprocjenu zdravlja, čime je omogućen širi uvid u životni stil ispitanika. Takav cjelovit pristup daje dodatnu vrijednost istraživanju jer omogućuje promatranje AGEs ne samo u odnosu na pojedinačnu prehrambenu komponentu, nego u odnosu na širi obrazac ponašanja i životnih navika.

Rezultati ovog istraživanja imaju i potencijalnu javnozdravstvenu vrijednost. Podatci o niskoj adherenciji mediteranskoj prehrani među studentima, kao i o razlikama u životnim navikama između trudnica i studentica, mogu se koristiti za planiranje edukativnih i preventivnih intervencija usmjerenih na mlade odrasle osobe i žene reproduktivne dobi. Budući da je mediteranska prehrana tradicionalno prisutna na području Dalmacije, rezultati dodatno naglašavaju potrebu za očuvanjem i promicanjem zdravih prehrambenih obrazaca već prije trudnoće, a ne tek nakon njezina nastupa.

6 ZAKLJUČCI

1. U populaciji studenata nije pronađena statistički značajna povezanost između ukupnog pridržavanja principa mediteranske prehrane i razine krajnjih produkata glikacije u koži.
2. Redovito doručkovanje i veći unos povrća bili su povezani s nižom razinom krajnjih produkata glikacije u koži studenta.
3. Studenti nepušači imali su nižu razinu krajnjih produkata glikacije u koži u odnosu na aktivne pušače.
4. Dob je bila statistički značajno pozitivno povezana s razinom krajnjih produkata glikacije u koži i u studenata i u trudnica.
5. Trudnice su imale povoljnije prehrambene i životne navike u odnosu na studentice, uključujući viši MDSS rezultat, redovitije su doručkovale, češće su pripremale obroke kod kuće, a imale su i nižu razinu razinu percipiranog stresa, bolje obrasce spavanja i više su u prosjeku hodale.
6. Nije pronađena statistički značajna razlika u razini krajnjih produkata glikacije u koži između trudnica i studentica koje nisu trudne.
7. U ukupnom uzorku studentica i trudnica viši MDSS rezultat bio je neovisno povezan s nižom razinom krajnjih produkata glikacije u koži, što upućuje na moguću zaštitnu ulogu kvalitetnijeg prehrambenog obrasca.

7 SAŽETAK NA HRVATSKOM JEZIKU

Cilj: Cilj ovog istraživanja bio je ispitati povezanost između životnih navika, uključujući mediteransku prehranu, tjelesnu aktivnost, navike spavanja te pušenje i razine krajnjih produkata glikacije u koži u uzorku studenata i trudnica. Dodatni cilj bio je istražiti postoji li razlika u razini krajnjih produkata glikacije u koži između trudnica i studentica koje nisu trudne, uzimajući u obzir dob i doprinos životnih navika.

Materijali i metode: Provedeno je presječno istraživanje u dvije skupine ispitanika. Prvu skupinu činilo je 1.016 studenata Sveučilišta u Splitu, a drugu skupinu 251 trudnica, koje su uključene u istraživanje tijekom redovitog probira u 12.–14. tjednu trudnoće u Klinici za ženske bolesti i porode KBC-a Split. Za usporedbu s trudnicama korišten je poduzorak od 499 studentica. Podaci o životnim navikama prikupljeni su upitnicima. Pridržavanje mediteranske prehrane procijenjeno je upitnikom Mediterranean Diet Serving Score (MDSS), tjelesna aktivnost upitnikom IPAQ-SF, a percipirani stres ljestvicom PSS-10. Razina krajnjih produkata glikacije u koži mjerena je neinvazivno uređajem AGE Reader. U statističkoj analizi korištene su bivarijatne metode, korelacijska analiza i multivarijatna linearna regresija.

Rezultati: U populaciji studenata zabilježena je vrlo niska adherencija mediteranskoj prehrani, koja je iznosila 6,2%. Ukupni MDSS rezultat nije bio neovisno povezan s razinom krajnjih produkata glikacije u koži studenata. Međutim, redovitije doručkovanje i primjeren unos povrća bili su povezani s nižom razinom krajnjih produkata glikacije. Više razine AGEs u studenata bile su povezane s višom dobi, ženskim spolom, aktivnim pušenjem, većim unosom kave i niskom razinom tjelesne aktivnosti. U usporedbi sa studenticama, trudnice su imale viši MDSS rezultat i nešto učestaliju adherenciju mediteranskoj prehrani (11,6% nasuprot 7,6%), češće su doručkovale, češće su pripremale obroke kod kuće, imale su bolju samoprocjenu zdravlja, nižu razinu percipiranog stresa i povoljnije obrasce spavanja. Unatoč tome, razina krajnjih produkata glikacije u koži nije se statistički značajno razlikovala između trudnica i studentica. U ukupnom uzorku ženskih ispitanica, viši MDSS rezultat bio je neovisno povezan s nižom razinom AGEs u koži.

Zaključci: Rezultati ovog istraživanja pokazuju da su životne navike povezane s razinom krajnjih produkata glikacije u koži već u mladoj i pretežno zdravoj populaciji. Ukupna adherencija mediteranskoj prehrani u studenata bila je niska i nije bila povezana s AGEs, ali su pojedine prehrambene navike, osobito redovito doručkovanje i unos povrća, bile povezane s nižim razinama AGEs. Trudnice su imale povoljnije životne navike od studentica, ali bez

značajne razlike u razini AGEs, što upućuje na kumulativnu prirodu kožne autofluorescencije. Rezultati naglašavaju važnost promicanja zdravih životnih navika već u mlađoj životnoj dobi i prije trudnoće.

8 LAIČKI SAŽETAK NA HRVATSKOM JEZIKU

Ciljevi:

Cilj ovog istraživanja bio je ispitati jesu li svakodnevne životne navike povezane s nakupljanjem štetnih spojeva u koži (krajnji produkti glikacije), koji nastaju tijekom života pod utjecajem prehrane, starenja, pušenja i drugih čimbenika. Posebno se istraživalo imaju li osobe koje se bolje pridržavaju mediteranske prehrane nižu razinu tih spojeva te razlikuju li se trudnice od studentica koje nisu trudne.

Materijali i metode:

Istraživanje je provedeno među studentima Sveučilišta u Splitu i trudnicama koje su dolazile na redoviti pregled u ranoj trudnoći. Sudionici su ispunili upitnike o prehrani, pušenju, tjelesnoj aktivnosti, spavanju, stresu i općoj procjeni vlastitog zdravlja. Pridržavanje mediteranske prehrane procijenjeno je posebnim upitnikom. Razina krajnjih produkata glikacije u koži mjerena je jednostavnom i bezbolnom metodom, uređajem koji očitava promjene u koži preko podlaktice.

Rezultati:

Među studentima je pridržavanje mediteranske prehrane bilo nisko (6,2%). Ukupni rezultat mediteranske prehrane nije bio povezan s razinom krajnjih produkata glikacije, ali su studenti koji su redovitije doručkovali i jeli više povrća imali niže vrijednosti tih štetnih spojeva u koži. Više vrijednosti zabilježene su kod starijih studenata, studentica, pušača i osoba koje su češće pile kavu. Trudnice su imale zdravije navike od studentica: češće su doručkovale, češće su kuhale kod kuće, imale su bolji rezultat mediteranske prehrane, manje stresa i bolje spavanje. Ipak, razina krajnjih produkata glikacije u koži nije se razlikovala između trudnica i studentica.

Zaključci:

Rezultati pokazuju da se učinci životnih navika na organizam mogu uočiti već u mladoj dobi. Zdrave navike, osobito nepušenje, redoviti doručak, unos povrća i mediteranska prehrana, važne su za dugoročno zdravlje. Budući da se promjene u koži nakupljaju kroz vrijeme, zdrave navike važno je razvijati prije trudnoće i što ranije u životu.

9 SAŽETAK NA ENGLESKOM JEZIKU

Title: Lifestyle habits and levels of advanced glycation end products in the skin of students and pregnant women: a cross-sectional study

Objectives: The aim of this study was to examine the association between lifestyle habits, including the Mediterranean diet, physical activity, sleep habits and smoking, and the level of advanced glycation end products in the skin in a population of students and pregnant women. An additional aim was to investigate whether there was a difference in the level of advanced glycation end products in the skin between pregnant women and non-pregnant female students, taking into account age and the contribution of lifestyle habits.

Materials and methods: A cross-sectional study was conducted in two groups of participants. The first group consisted of 1016 students from the University of Split, and the second group included 251 pregnant women recruited during routine screening in the 12th to 14th week of pregnancy at the Department of Obstetrics and Gynecology, University Hospital of Split. A subsample of 499 female students was used for comparison with pregnant women. Data on lifestyle habits were collected using questionnaires. Adherence to the Mediterranean diet was assessed using the Mediterranean Diet Serving Score questionnaire, physical activity using the IPAQ-SF questionnaire, and perceived stress using the PSS-10 scale. The level of advanced glycation end products in the skin was measured non-invasively using the AGE Reader device. Bivariate methods, correlation analysis and multivariate linear regression were used in the statistical analysis.

Results: Very low adherence to the Mediterranean diet was recorded in the student population, amounting to 6.2%. The total MDSS score was not independently associated with the level of advanced glycation end products in the skin of students. However, more regular breakfast consumption and adequate vegetable intake were associated with lower levels of advanced glycation end products. Higher AGE levels were associated with older age, female sex, active smoking, higher coffee intake and low physical activity. Compared with female students, pregnant women had a significantly higher MDSS score, consumed breakfast more often, prepared meals at home more frequently, had better self-rated health, lower perceived stress and more favourable sleep patterns. Nevertheless, the level of advanced glycation end products in the skin did not differ significantly between pregnant women and female students. In the total sample of female participants, a higher MDSS score was independently associated with lower AGE levels in the skin.

Conclusions: The results of this study show that lifestyle habits are associated with the level of advanced glycation end products in the skin already in a young and predominantly healthy population. Overall adherence to the Mediterranean diet in students was low and was not associated with AGEs; however, specific dietary habits, particularly regular breakfast consumption and vegetable intake, were associated with lower AGE levels. Pregnant women had more favourable lifestyle habits than female students, but there was no significant difference in AGE levels, which points to the cumulative nature of skin autofluorescence. The results emphasize the importance of promoting healthy lifestyle habits from a younger age and before pregnancy.

10 LAIČKI SAŽETAK NA ENGLESKOM JEZIKU

Objectives:
The aim of this study was to explore whether everyday lifestyle habits are related to the build-up of certain substances in the skin called advanced glycation end products. These substances can accumulate over time and may be influenced by diet, smoking, ageing and other lifestyle factors. The study also examined whether pregnant women differ from non-pregnant female students in the level of these substances in the skin.

Materials and methods:
The study included students from the University of Split and pregnant women who came for a routine early pregnancy screening at the Department of Obstetrics and Gynecology, University Hospital of Split. Participants completed questionnaires about their diet, smoking, physical activity, sleep, stress and general health. Adherence to the Mediterranean diet was assessed using a dietary questionnaire. The level of advanced glycation end products in the skin was measured with a simple, painless and non-invasive device placed on the forearm.

Results:
Adherence to the Mediterranean diet was low among students. The overall Mediterranean diet score was not related to the level of advanced glycation end products in students. However, students who ate breakfast more regularly and consumed more vegetables had lower levels of these substances in the skin. Higher levels were found in older students, women, smokers and those who drank coffee more often. Pregnant women had healthier habits than female students. They ate breakfast more often, prepared meals at home more frequently, had a better Mediterranean diet score, lower stress and better sleep. However, the level of advanced glycation end products in the skin did not differ significantly between pregnant women and female students.

Conclusions:
The results show that lifestyle habits may influence the body even at a young age. Healthy habits, especially not smoking, eating breakfast regularly, eating vegetables and following the Mediterranean diet, are important for long-term health. Since changes in the skin build up over time, healthy habits should be encouraged before pregnancy and as early in life as possible.

11 LITERATURA

1. Lippman D, Stump M, Veazey E, Guimarães ST, Rosenfeld R, Kelly JH, et al. Foundations of Lifestyle Medicine and its Evolution. Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes. 2024 Jan 20;8(1):97–111. doi:10.1016/j.mayocpiqo.2023.11.004 PubMed PMID: 38304165; PubMed Central PMCID: PMC10831813.

2. Ornish D, Brown SE, Scherwitz LW, Billings JH, Armstrong WT, Ports TA, et al. Can lifestyle changes reverse coronary heart disease? The Lifestyle Heart Trial. Lancet Lond Engl. 1990 Jul 21;336(8708):129–33. doi:10.1016/0140-6736(90)91656-u PubMed PMID: 1973470.

3. Ornish D, Scherwitz LW, Billings JH, Brown SE, Gould KL, Merritt TA, et al. Intensive lifestyle changes for reversal of coronary heart disease. JAMA. 1998 Dec 16;280(23):2001–7. doi:10.1001/jama.280.23.2001 PubMed PMID: 9863851.

4. de Lorgeril M, Renaud S, Mamelle N, Salen P, Martin JL, Monjaud I, et al. Mediterranean alpha-linolenic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. Lancet Lond Engl. 1994 Jun 11;343(8911):1454–9. doi:10.1016/s0140-6736(94)92580-1 PubMed PMID: 7911176.

5. Saint-Maurice PF, Troiano RP, Bassett DR, Graubard BI, Carlson SA, Shiroma EJ, et al. Association of Daily Step Count and Step Intensity With Mortality Among US Adults. JAMA. 2020 Mar 24;323(12):1151–60. doi:10.1001/jama.2020.1382 PubMed PMID: 32207799; PubMed Central PMCID: PMC7093766.

6. Gottlieb DJ. The Sleep Heart Health Study: a progress report. Curr Opin Pulm Med. 2008 Nov;14(6):537–42. doi:10.1097/MCP.0b013e328312ed61 PubMed PMID: 18812830.

7. Benca RM, Teodorescu M. Sleep physiology and disorders in aging and dementia. Handb Clin Neurol. 2019;167:477–93. doi:10.1016/B978-0-12-804766-8.00026-1 PubMed PMID: 31753150.

8. McEwen BS. Sleep deprivation as a neurobiologic and physiologic stressor: Allostasis and allostatic load. Metabolism. 2006 Oct;55(10 Suppl 2):S20-23. doi:10.1016/j.metabol.2006.07.008 PubMed PMID: 16979422.

9. Institute of Medicine (US) Committee on Sleep Medicine and Research. Sleep Disorders and Sleep Deprivation: An Unmet Public Health Problem [Internet]. Colten HR, Altevogt BM, editors. Washington (DC): National Academies Press (US); 2006 [cited 2025 Apr 23]. (The National Academies Collection: Reports funded by National Institutes of Health). Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK19960/ PubMed PMID: 20669438.

10. Barrea L, Pugliese G, Frias-Toral E, El Ghoch M, Castellucci B, Chapela SP, et al. Coffee consumption, health benefits and side effects: a narrative review and update for dietitians and nutritionists. Crit Rev Food Sci Nutr. 2023;63(9):1238–61. doi:10.1080/10408398.2021.1963207 PubMed PMID: 34455881.

11. Nieber K. The Impact of Coffee on Health. Planta Med. 2017 Nov;83(16):1256–63. doi:10.1055/s-0043-115007 PubMed PMID: 28675917.

12. GBD 2017 Diet Collaborators. Health effects of dietary risks in 195 countries, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet Lond Engl. 2019 May 11;393(10184):1958–72. doi:10.1016/S0140-6736(19)30041-8 PubMed PMID: 30954305; PubMed Central PMCID: PMC6899507.

13. Daviu N, Bruchas MR, Moghaddam B, Sandi C, Beyeler A. Neurobiological links between stress and anxiety. Neurobiol Stress. 2019 Nov;11:100191. doi:10.1016/j.ynstr.2019.100191 PubMed PMID: 31467945; PubMed Central PMCID: PMC6712367.

14. Kalmbach DA, Anderson JR, Drake CL. The impact of stress on sleep: Pathogenic sleep reactivity as a vulnerability to insomnia and circadian disorders. J Sleep Res. 2018 Dec;27(6):e12710. doi:10.1111/jsr.12710 PubMed PMID: 29797753; PubMed Central PMCID: PMC7045300.

15. Stults-Kolehmainen MA, Sinha R. The effects of stress on physical activity and exercise. Sports Med Auckl NZ. 2014 Jan;44(1):81–121. doi:10.1007/s40279-013-0090-5 PubMed PMID: 24030837; PubMed Central PMCID: PMC3894304.

16. Jacobs DR, Adachi H, Mulder I, Kromhout D, Menotti A, Nissinen A, et al. Cigarette smoking and mortality risk: twenty-five-year follow-up of the Seven Countries Study. Arch Intern Med. 1999 Apr 12;159(7):733–40. doi:10.1001/archinte.159.7.733 PubMed PMID: 10218754.

17. Sharifi-Rad M, Anil Kumar NV, Zucca P, Varoni EM, Dini L, Panzarini E, et al. Lifestyle, Oxidative Stress, and Antioxidants: Back and Forth in the Pathophysiology of Chronic Diseases. Front Physiol. 2020 Jul 2;11:694. doi:10.3389/fphys.2020.00694 PubMed PMID: 32714204; PubMed Central PMCID: PMC7347016.

18. Valavanidis A, Vlachogianni T, Fiotakis K. Tobacco smoke: involvement of reactive oxygen species and stable free radicals in mechanisms of oxidative damage, carcinogenesis and synergistic effects with other respirable particles. Int J Environ Res Public Health. 2009 Feb;6(2):445–62. doi:10.3390/ijerph6020445 PubMed PMID: 19440393; PubMed Central PMCID: PMC2672368.

19. Wu NN, Tian H, Chen P, Wang D, Ren J, Zhang Y. Physical Exercise and Selective Autophagy: Benefit and Risk on Cardiovascular Health. Cells. 2019 Nov 14;8(11):1436. doi:10.3390/cells8111436 PubMed PMID: 31739509; PubMed Central PMCID: PMC6912418.

20. Tsoukalas D, Fragkiadaki P, Docea AO, Alegakis AK, Sarandi E, Thanasoula M, et al. Discovery of potent telomerase activators: Unfolding new therapeutic and anti-aging perspectives. Mol Med Rep. 2019 Oct;20(4):3701–8. doi:10.3892/mmr.2019.10614 PubMed PMID: 31485647; PubMed Central PMCID: PMC6755196.

21. Twarda-Clapa A, Olczak A, Białkowska AM, Koziołkiewicz M. Advanced Glycation End-Products (AGEs): Formation, Chemistry, Classification, Receptors, and Diseases Related to AGEs. Cells. 2022 Apr 12;11(8):1312. doi:10.3390/cells11081312 PubMed PMID: 35455991; PubMed Central PMCID: PMC9029922.

22. Snelson M, Coughlan MT. Dietary Advanced Glycation End Products: Digestion, Metabolism and Modulation of Gut Microbial Ecology. Nutrients. 2019 Jan 22;11(2):215. doi:10.3390/nu11020215 PubMed PMID: 30678161; PubMed Central PMCID: PMC6413015.

23. Garay-Sevilla ME, Beeri MS, de la Maza MP, Rojas A, Salazar-Villanea S, Uribarri J. The potential role of dietary advanced glycation endproducts in the development of chronic non-infectious diseases: a narrative review. Nutr Res Rev. 2020 Dec;33(2):298–311. doi:10.1017/S0954422420000104 PubMed PMID: 32238213.

24. Pinto RS, Minanni CA, de Araújo Lira AL, Passarelli M. Advanced Glycation End Products: A Sweet Flavor That Embitters Cardiovascular Disease. Int J Mol Sci. 2022 Feb 22;23(5):2404. doi:10.3390/ijms23052404 PubMed PMID: 35269546; PubMed Central PMCID: PMC8910157.

25. Takeuchi M. Toxic AGEs (TAGE) theory: a new concept for preventing the development of diseases related to lifestyle. Diabetol Metab Syndr. 2020 Nov 30;12(1):105. doi:10.1186/s13098-020-00614-3 PubMed PMID: 33292465; PubMed Central PMCID: PMC7708159.

26. Uribarri J, Woodruff S, Goodman S, Cai W, Chen X, Pyzik R, et al. Advanced glycation end products in foods and a practical guide to their reduction in the diet. J Am Diet Assoc. 2010 Jun;110(6):911-916.e12. doi:10.1016/j.jada.2010.03.018 PubMed PMID: 20497781; PubMed Central PMCID: PMC3704564.

27. Poulsen MW, Hedegaard RV, Andersen JM, de Courten B, Bügel S, Nielsen J, et al. Advanced glycation endproducts in food and their effects on health. Food Chem Toxicol Int J Publ Br Ind Biol Res Assoc. 2013 Oct;60:10–37. doi:10.1016/j.fct.2013.06.052 PubMed PMID: 23867544.

28. Cerami C, Founds H, Nicholl I, Mitsuhashi T, Giordano D, Vanpatten S, et al. Tobacco smoke is a source of toxic reactive glycation products. Proc Natl Acad Sci U S A. 1997 Dec 9;94(25):13915–20. doi:10.1073/pnas.94.25.13915 PubMed PMID: 9391127; PubMed Central PMCID: PMC28407.

29. Nie C, Li Y, Qian H, Ying H, Wang L. Advanced glycation end products in food and their effects on intestinal tract. Crit Rev Food Sci Nutr. 2022;62(11):3103–15. doi:10.1080/10408398.2020.1863904 PubMed PMID: 33356474.

30. Preiser JC. Oxidative stress. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2012 Mar;36(2):147–54. doi:10.1177/0148607111434963 PubMed PMID: 22301329.

31. Sies H. Oxidative Stress: Concept and Some Practical Aspects. Antioxid Basel Switz. 2020 Sep 10;9(9):852. doi:10.3390/antiox9090852 PubMed PMID: 32927924; PubMed Central PMCID: PMC7555448.

32. Papaharalambus CA, Griendling KK. Basic mechanisms of oxidative stress and reactive oxygen species in cardiovascular injury. Trends Cardiovasc Med. 2007 Feb;17(2):48–54. doi:10.1016/j.tcm.2006.11.005 PubMed PMID: 17292046; PubMed Central PMCID: PMC1934425.

33. Moldogazieva NT, Mokhosoev IM, Mel'nikova TI, Porozov YB, Terentiev AA. Oxidative Stress and Advanced Lipoxidation and Glycation End Products (ALEs and AGEs) in Aging and Age-Related Diseases. Oxid Med Cell Longev. 2019 Aug 14;2019:3085756. doi:10.1155/2019/3085756 PubMed PMID: 31485289; PubMed Central PMCID: PMC6710759.

34. Ajith TA, Vinodkumar P. Advanced Glycation End Products: Association with the Pathogenesis of Diseases and the Current Therapeutic Advances. Curr Clin Pharmacol. 2016;11(2):118–27. doi:10.2174/1574884711666160511150028 PubMed PMID: 27164965.

35. Brings S, Fleming T, Freichel M, Muckenthaler MU, Herzig S, Nawroth PP. Dicarbonyls and Advanced Glycation End-Products in the Development of Diabetic Complications and Targets for Intervention. Int J Mol Sci. 2017 May;18(5):5. doi:10.3390/ijms18050984

36. Arshi B, Chen J, Ikram MA, Zillikens MC, Kavousi M. Advanced glycation end-products, cardiac function and heart failure in the general population: The Rotterdam Study. Diabetologia. 2023 Mar;66(3):472–81. doi:10.1007/s00125-022-05821-3 PubMed PMID: 36346460; PubMed Central PMCID: PMC9892093.

37. Hollenbach M. The Role of Glyoxalase-I (Glo-I), Advanced Glycation Endproducts (AGEs), and Their Receptor (RAGE) in Chronic Liver Disease and Hepatocellular Carcinoma (HCC). Int J Mol Sci. 2017 Nov 20;18(11):2466. doi:10.3390/ijms18112466 PubMed PMID: 29156655; PubMed Central PMCID: PMC5713432.

38. Wetzels S, Wouters K, Schalkwijk CG, Vanmierlo T, Hendriks JJA. Methylglyoxal-Derived Advanced Glycation Endproducts in Multiple Sclerosis. Int J Mol Sci. 2017 Feb 15;18(2):421. doi:10.3390/ijms18020421 PubMed PMID: 28212304; PubMed Central PMCID: PMC5343955.

39. Bouvier D, Giguère Y, Blanchon L, Bujold E, Pereira B, Bernard N, et al. Study of sRAGE, HMGB1, AGE, and S100A8/A9 Concentrations in Plasma and in Serum-Extracted Extracellular Vesicles of Pregnant Women With Preterm Premature Rupture of Membranes. Front Physiol. 2020;11:609. doi:10.3389/fphys.2020.00609 PubMed PMID: 32655405; PubMed Central PMCID: PMC7324632.

40. Chen W, Zhang Y, Yue C, Ye Y, Chen P, Peng W, et al. Accumulation of Advanced Glycation End Products Involved in Inflammation and Contributing to Severe

Preeclampsia, in Maternal Blood, Umbilical Blood and Placental Tissues. Gynecol Obstet Invest. 2017;82(4):388–97. doi:10.1159/000448141 PubMed PMID: 27505171.

41. Goto M, Yamagishi S ichi, Matsui T, Koide K, Takita H, Tokunaka M, et al. Predictive ability of serum advanced glycation end products at 11 to 13 weeks of gestation for early-onset preeclampsia. AJOG Glob Rep. 2022 Feb 26;2(2):100052. doi:10.1016/j.xagr.2022.100052 PubMed PMID: 36275494; PubMed Central PMCID: PMC9563657.

42. Li S, Yang H. Relationship between advanced glycation end products and gestational diabetes mellitus. J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet. 2019 Sep;32(17):2783–9. doi:10.1080/14767058.2018.1449201 PubMed PMID: 29560756.

43. Cosson E, Gary F, Nguyen MT, Bianchi L, Sandre-Banon D, Biri L, et al. Gradual increase in advanced glycation end-products from no diabetes to early and regular gestational diabetes: A case-control study. Diabetes Metab. 2019 Dec;45(6):586–9. doi:10.1016/j.diabet.2018.01.007 PubMed PMID: 29402596.

44. Quintanilla-García CV, Uribarri J, Fajardo-Araujo ME, Barrientos-Romero JJ, Romero-Gutiérrez G, Reynaga-Ornelas MG, et al. Changes in circulating levels of carboxymethyllysine, soluble receptor for advanced glycation end products (sRAGE), and inflammation markers in women during normal pregnancy. J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet. 2019 Dec;32(24):4102–7. doi:10.1080/14767058.2018.1481948 PubMed PMID: 29804482.

45. Waateringe RP van, Mook-Kanamori MJ, Slagter SN, Klauw MM van der, Vliet-Ostaptchouk JV van, Graaff R, et al. The association between various smoking behaviors, cotinine biomarkers and skin autofluorescence, a marker for advanced glycation end product accumulation. PLOS ONE. 2017 Jun 20;12(6):e0179330. doi:10.1371/journal.pone.0179330

46. van Waateringe RP, Slagter SN, van der Klauw MM, van Vliet-Ostaptchouk JV, Graaff R, Paterson AD, et al. Lifestyle and clinical determinants of skin autofluorescence in a population-based cohort study. Eur J Clin Invest. 2016 May;46(5):481–90. doi:10.1111/eci.12627 PubMed PMID: 27002914; PubMed Central PMCID: PMC5111733.

47. Botros N, Sluik D, van Waateringe RP, de Vries JHM, Geelen A, Feskens EJM. Advanced glycation end-products (AGEs) and associations with cardio-metabolic, lifestyle, and dietary factors in a general population: the NQplus study. Diabetes Metab Res Rev. 2017 Jul;33(5). doi:10.1002/dmrr.2892 PubMed PMID: 28249105.

48. Sánchez E, Betriu À, Salas-Salvadó J, Pamplona R, Barbé F, Purroy F, et al. Mediterranean diet, physical activity and subcutaneous advanced glycation end-products' accumulation: a cross-sectional analysis in the ILERVAS project. Eur J

Nutr. 2020 Apr;59(3):1233–42. doi:10.1007/s00394-019-01983-w PubMed PMID: 31065845.

49. Havaš Auguštin D, Šarac J, Lovrić M, Živković J, Malev O, Fuchs N, et al. Adherence to Mediterranean Diet and Maternal Lifestyle during Pregnancy: Island-Mainland Differentiation in the CRIBS Birth Cohort. Nutrients. 2020 Jul 22;12(8):2179. doi:10.3390/nu12082179 PubMed PMID: 32708050; PubMed Central PMCID: PMC7469061.

50. Serra-Majem L, Tomaino L, Dernini S, Berry EM, Lairon D, Ngo de la Cruz J, et al. Updating the Mediterranean Diet Pyramid towards Sustainability: Focus on Environmental Concerns. Int J Environ Res Public Health. 2020 Nov 25;17(23):8758. doi:10.3390/ijerph17238758 PubMed PMID: 33255721; PubMed Central PMCID: PMC7728084.

51. van de Zande SC, de Vries JK, van den Akker-Scheek I, Zwerver J, Smit AJ. A physically active lifestyle is related to a lower level of skin autofluorescence in a large population with chronic-disease (LifeLines cohort). J Sport Health Sci. 2022 Mar;11(2):260–5. doi:10.1016/j.jshs.2020.09.007 PubMed PMID: 32987221; PubMed Central PMCID: PMC9068531.

52. Kotani K, Gugliucci A. Advanced glycation end-products and their receptors: Exercise effects. Obes Rev Off J Int Assoc Study Obes. 2020 Jun;21(6):e13018. doi:10.1111/obr.13018 PubMed PMID: 32181566.

53. Atzeni IM, Boersema J, Pas HH, Diercks GFH, Scheijen JLJM, Schalkwijk CG, et al. Is skin autofluorescence (SAF) representative of dermal advanced glycation endproducts (AGEs) in dark skin? A pilot study. Heliyon. 2020 Nov;6(11):e05364. doi:10.1016/j.heliyon.2020.e05364 PubMed PMID: 33241137; PubMed Central PMCID: PMC7674296.

54. Wang X, Zhao X, Lian T, Wei J, Yue W, Zhang S, et al. Skin autofluorescence and the complexity of complications in patients with type 2 diabetes mellitus: a cross-sectional study. BMC Endocr Disord. 2021 Apr 1;21(1):58. doi:10.1186/s12902-021-00725-6 PubMed PMID: 33794864; PubMed Central PMCID: PMC8017648.

55. Hosseini M sadat, Razavi Z, Ehsani AH, Firooz A, Afazeli S. Clinical significance of non-invasive skin autofluorescence measurement in patients with diabetes: a systematic review and meta-analysis. eClinicalMedicine. 2021 Dec 1;42. doi:10.1016/j.eclinm.2021.101194 PubMed PMID: 34841236.

56. den Engelsen C, van den Donk M, Gorter KJ, Salomé PL, Rutten GE. Advanced glycation end products measured by skin autofluorescence in a population with central obesity. Dermatoendocrinol. 2012 Jan 1;4(1):33–8. doi:10.4161/derm.17999 PubMed PMID: 22870350; PubMed Central PMCID: PMC3408990.

57. Meerwaldt R, Links T, Graaff R, Thorpe SR, Baynes JW, Hartog J, et al. Simple noninvasive measurement of skin autofluorescence. Ann N Y Acad Sci. 2005 Jun;1043:290–8. doi:10.1196/annals.1333.036 PubMed PMID: 16037251.

58. Da Moura Semedo C, Webb M, Waller H, Khunti K, Davies M. Skin autofluorescence, a non-invasive marker of advanced glycation end products: clinical relevance and limitations. Postgrad Med J. 2017 May;93(1099):289–94. doi:10.1136/postgradmedj-2016-134579 PubMed PMID: 28143896.

59. Sikalidis AK, Kelleher AH, Kristo AS. Mediterranean Diet. Encyclopedia. 2021 Jun;1(2):2. doi:10.3390/encyclopedia1020031

60. Lăcătușu CM, Grigorescu ED, Floria M, Onofriescu A, Mihai BM. The Mediterranean Diet: From an Environment-Driven Food Culture to an Emerging Medical Prescription. Int J Environ Res Public Health. 2019 Mar 15;16(6):942. doi:10.3390/ijerph16060942 PubMed PMID: 30875998; PubMed Central PMCID: PMC6466433.

61. Davis C, Bryan J, Hodgson J, Murphy K. Definition of the Mediterranean Diet; a Literature Review. Nutrients. 2015 Nov 5;7(11):9139–53. doi:10.3390/nu7115459 PubMed PMID: 26556369; PubMed Central PMCID: PMC4663587.

62. D'Alessandro A, De Pergola G. The Mediterranean Diet: its definition and evaluation of a priori dietary indexes in primary cardiovascular prevention. Int J Food Sci Nutr. 2018 Sep;69(6):647–59. doi:10.1080/09637486.2017.1417978 PubMed PMID: 29347867.

63. Bach-Faig A, Berry EM, Lairon D, Reguant J, Trichopoulou A, Dernini S, et al. Mediterranean diet pyramid today. Science and cultural updates. Public Health Nutr. 2011 Dec;14(12A):2274–84. doi:10.1017/S1368980011002515 PubMed PMID: 22166184.

64. Menotti A, Puddu PE. How the Seven Countries Study contributed to the definition and development of the Mediterranean diet concept: A 50-year journey. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2015 Mar 1;25(3):245–52. doi:10.1016/j.numecd.2014.12.001 PubMed PMID: 25650160.

65. de Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Delaye J, Mamelle N. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. Circulation. 1999 Feb 16;99(6):779–85. doi:10.1161/01.cir.99.6.779 PubMed PMID: 9989963.

66. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F, et al. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts. N Engl J Med. 2018 Jun 21;378(25):e34. doi:10.1056/NEJMoa1800389 PubMed PMID: 29897866.

67. Knoops KTB, de Groot LCPGM, Kromhout D, Perrin AE, Moreiras-Varela O, Menotti A, et al. Mediterranean diet, lifestyle factors, and 10-year mortality in elderly European men and women: the HALE project. JAMA. 2004 Sep 22;292(12):1433–9. doi:10.1001/jama.292.12.1433 PubMed PMID: 15383513.

68. Trichopoulos D. In defense of the Mediterranean diet. Eur J Clin Nutr. 2002 Sep;56(9):928–9; author reply 930-931. doi:10.1038/sj.ejcn.1601521 PubMed PMID: 12209384.

69. Kouris-Blazos A, Gnardellis C, Wahlqvist ML, Trichopoulos D, Lukito W, Trichopoulou A. Are the advantages of the Mediterranean diet transferable to other populations? A cohort study in Melbourne, Australia. Br J Nutr. 1999 Jul;82(1):57–61. doi:10.1017/S0007114599001129

70. Bradbury KE, Appleby PN, Key TJ. Fruit, vegetable, and fiber intake in relation to cancer risk: findings from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). Am J Clin Nutr. 2014 Jul;100 Suppl 1:394S-8S. doi:10.3945/ajcn.113.071357 PubMed PMID: 24920034.

71. Martínez-González MÁ, Fuente-Arrillaga C de la, Nunez-Cordoba JM, Basterra-Gortari FJ, Beunza JJ, Vazquez Z, et al. Adherence to Mediterranean diet and risk of developing diabetes: prospective cohort study [Internet]. 2008 Jun 12. doi:10.1136/bmj.39561.501007.BE

72. Kastorini CM, Milionis HJ, Esposito K, Giugliano D, Goudevenos JA, Panagiotakos DB. The effect of Mediterranean diet on metabolic syndrome and its components: a meta-analysis of 50 studies and 534,906 individuals. J Am Coll Cardiol. 2011 Mar 15;57(11):1299–313. doi:10.1016/j.jacc.2010.09.073 PubMed PMID: 21392646.

73. Rodríguez JM, Leiva Balich L, Concha MJ, Mizón C, Bunout Barnett D, Barrera Acevedo G, et al. Reduction of serum advanced glycation end-products with a low calorie Mediterranean diet. Nutr Hosp. 2015 Jun 1;31(6):2511–7. doi:10.3305/nh.2015.31.6.8936 PubMed PMID: 26040359.

74. Gutierrez-Mariscal FM, Cardelo MP, de la Cruz S, Alcala-Diaz JF, Roncero-Ramos I, Guler I, et al. 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 Jan;65(1):e1901290. doi:10.1002/mnfr.201901290 PubMed PMID: 32529753.

75. Antonopoulou M, Mantzorou M, Serdari A, Bonotis K, Vasios G, Pavlidou E, et al. Evaluating Mediterranean diet adherence in university student populations: Does this dietary pattern affect students' academic performance and mental health? Int J Health Plann Manage. 2020 Jan;35(1):5–21. doi:10.1002/hpm.2881 PubMed PMID: 31514237.

76. Castro-Cuesta JY, Montoro-García S, Sánchez-Macarro M, Carmona Martínez M, Espinoza Marenco IC, Pérez-Camacho A, et al. Adherence to the Mediterranean diet in first-year university students and its association with lifestyle-related factors: A cross-sectional study. Hipertens Riesgo Vasc. 2023;40(2):65–74. doi:10.1016/j.hipert.2022.09.001 PubMed PMID: 36244967.

77. Kolčić I, Relja A, Gelemanović A, Miljković A, Boban K, Hayward C, et al. Mediterranean diet in the southern Croatia – does it still exist? Croat Med J. 2016 Oct;57(5):415–24. doi:10.3325/cmj.2016.57.415 PubMed PMID: 27815932; PubMed Central PMCID: PMC5141459.

78. E H. Behavioral Factors Associated with Adherence to the Mediterranean Diet in Young University Students - A Cross-Sectional Study [Internet]. doi:10.23937/2572-3278.1510034

79. López-Olivares M, Mohatar-Barba M, Fernández-Gómez E, Enrique-Mirón C. Mediterranean Diet and the Emotional Well-Being of Students of the Campus of Melilla (University of Granada). Nutrients. 2020 Jun 19;12(6):1826. doi:10.3390/nu12061826 PubMed PMID: 32575368; PubMed Central PMCID: PMC7353387.

80. Soma-Pillay P, Catherine NP, Tolppanen H, Mebazaa A, Tolppanen H, Mebazaa A. Physiological changes in pregnancy. Cardiovasc J Afr. 2016;27(2):89–94. doi:10.5830/CVJA-2016-021 PubMed PMID: 27213856; PubMed Central PMCID: PMC4928162.

81. Kazma JM, van den Anker J, Allegaert K, Dallmann A, Ahmadzia HK. Anatomical and physiological alterations of pregnancy. J Pharmacokinet Pharmacodyn. 2020 Aug;47(4):271–85. doi:10.1007/s10928-020-09677-1 PubMed PMID: 32026239; PubMed Central PMCID: PMC7416543.

82. Grzeszczak K, Łanocha-Arendarczyk N, Malinowski W, Ziętek P, Kosik-Bogacka D. Oxidative Stress in Pregnancy. Biomolecules. 2023 Dec 9;13(12):1768. doi:10.3390/biom13121768 PubMed PMID: 38136639; PubMed Central PMCID: PMC10741771.

83. LoMauro A, Aliverti A. Respiratory physiology of pregnancy. Breathe. 2015 Dec;11(4):297–301. doi:10.1183/20734735.008615 PubMed PMID: 27066123; PubMed Central PMCID: PMC4818213.

84. Cheung KL, Lafayette RA. Renal Physiology of Pregnancy. Adv Chronic Kidney Dis. 2013 May;20(3):209–14. doi:10.1053/j.ackd.2013.01.012 PubMed PMID: 23928384; PubMed Central PMCID: PMC4089195.

85. Duhig K, Chappell LC, Shennan AH. Oxidative stress in pregnancy and reproduction. Obstet Med. 2016 Sep;9(3):113–6. doi:10.1177/1753495X16648495 PubMed PMID: 27630746; PubMed Central PMCID: PMC5010123.

86. Vulić M. Etiologija preeklampsije. Gynaecol Perinatol J Gynaecol Perinatol Reprod Med Ultrason Diagn. 2019 Jan 1;28(1–2):13–6.

87. Menon R. Oxidative Stress Damage as a Detrimental Factor in Preterm Birth Pathology. Front Immunol. 2014 Nov 12;5:567. doi:10.3389/fimmu.2014.00567 PubMed PMID: 25429290; PubMed Central PMCID: PMC4228920.

88. Choltus H, Lavergne M, De Sousa Do Outeiro C, Coste K, Belville C, Blanchon L, et al. Pathophysiological Implication of Pattern Recognition Receptors in Fetal Membranes Rupture: RAGE and NLRP Inflammasome. Biomedicines. 2021 Aug 31;9(9):1123. doi:10.3390/biomedicines9091123 PubMed PMID: 34572309; PubMed Central PMCID: PMC8466405.

89. Rzepka R, Dołęgowska B, Sałata D, Rajewska A, Budkowska M, Domański L, et al. Soluble receptors for advanced glycation end products and receptor activator of NF-κB ligand serum levels as markers of premature labor. BMC Pregnancy Childbirth. 2015 Jun 10;15:134. doi:10.1186/s12884-015-0559-3 PubMed PMID: 26059227; PubMed Central PMCID: PMC4461927.

90. Kansu-Celik H, Tasci Y, Karakaya BK, Cinar M, Candar T, Caglar GS. Maternal serum advanced glycation end products level as an early marker for predicting preterm labor/PPROM: a prospective preliminary study. J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet. 2019 Aug;32(16):2758–62. doi:10.1080/14767058.2018.1449202 PubMed PMID: 29506420.

91. Sisay M, Edessa D, Ali T, Mekuria AN, Gebrie A. The relationship between advanced glycation end products and gestational diabetes: A systematic review and meta-analysis. PloS One. 2020;15(10):e0240382. doi:10.1371/journal.pone.0240382 PubMed PMID: 33085688; PubMed Central PMCID: PMC7577486.

92. Maury E, Savel J, Grouthier V, Rajaobelina K, Corvo L, Lorrain S, et al. Is skin autofluorescence a marker of metabolic memory in pregnant women with diabetes? Diabet Med J Br Diabet Assoc. 2015 Dec;32(12):1575–9. doi:10.1111/dme.12803 PubMed PMID: 25981634.

93. Foussard N, Cougnard-Grégoire A, Rajaobelina K, Delcourt C, Helmer C, Lamireau T, et al. Skin Autofluorescence of Pregnant Women With Diabetes Predicts the Macrosomia of Their Children. Diabetes. 2019 Aug;68(8):1663–9. doi:10.2337/db18-0906 PubMed PMID: 31127055.

94. Amati F, Hassounah S, Swaka A. The Impact of Mediterranean Dietary Patterns During Pregnancy on Maternal and Offspring Health. Nutrients. 2019 May 17;11(5):1098. doi:10.3390/nu11051098 PubMed PMID: 31108910; PubMed Central PMCID: PMC6566342.

95. Xu J, Wang H, Bian J, Xu M, Jiang N, Luo W, et al. Association between the Maternal Mediterranean Diet and Perinatal Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. Adv Nutr Bethesda Md. 2024 Feb;15(2):100159. doi:10.1016/j.advnut.2023.100159 PubMed PMID: 38042258; PubMed Central PMCID: PMC10801312.

96. Zaragoza-Martí A, Ruiz-Ródenas N, Herranz-Chofre I, Sánchez-SanSegundo M, Serrano Delgado V de la C, Hurtado-Sánchez JA. Adherence to the Mediterranean Diet in Pregnancy and Its Benefits on Maternal-Fetal Health: A Systematic Review of

the Literature. Front Nutr. 2022 Mar 31;9:813942. doi:10.3389/fnut.2022.813942 PubMed PMID: 35433794; PubMed Central PMCID: PMC9009208.

97. Lorite Mingot D, Gesteiro E, Bastida S, Sánchez-Muniz FJ. Epigenetic effects of the pregnancy Mediterranean diet adherence on the offspring metabolic syndrome markers. J Physiol Biochem. 2017 Nov;73(4):495–510. doi:10.1007/s13105-017-0592-y PubMed PMID: 28921259.

98. Coppola S, Paparo L, Bedogni G, Nocerino R, Costabile D, Cuomo M, et al. Effects of Mediterranean diet during pregnancy on the onset of overweight or obesity in the offspring: a randomized trial. Int J Obes. 2025 Jan;49(1):101–8. doi:10.1038/s41366-024-01626-z

99. Newton ER, May L. Adaptation of Maternal-Fetal Physiology to Exercise in Pregnancy: The Basis of Guidelines for Physical Activity in Pregnancy. Clin Med Insights Womens Health. 2017 Jan 1;10:1179562X17693224. doi:10.1177/1179562X17693224

100. Tarasi B, Cornuz J, Clair C, Baud D. Cigarette smoking during pregnancy and adverse perinatal outcomes: a cross-sectional study over 10 years. BMC Public Health. 2022 Dec 21;22:2403. doi:10.1186/s12889-022-14881-4 PubMed PMID: 36544092; PubMed Central PMCID: PMC9773571.

101. Hoch D, Majali-Martinez A, Bankoglu EE, Stopper H, Glasner A, Desoye G, et al. Maternal Smoking in the First Trimester and its Consequence on the Early Placenta. Lab Investig J Tech Methods Pathol. 2023 May;103(5):100059. doi:10.1016/j.labinv.2022.100059 PubMed PMID: 36801640.

102. Suter MA, Aagaard KM. The impact of tobacco chemicals and nicotine on placental development. Prenat Diagn. 2020 Aug;40(9):1193–200. doi:10.1002/pd.5660 PubMed PMID: 32010988; PubMed Central PMCID: PMC7396310.

103. Choltus H, Minet-Quinard R, Belville C, Durif J, Gallot D, Blanchon L, et al. Cigarette Smoke Condensate Exposure Induces Receptor for Advanced Glycation End-Products (RAGE)-Dependent Sterile Inflammation in Amniotic Epithelial Cells. Int J Mol Sci. 2021 Aug 3;22(15):8345. doi:10.3390/ijms22158345 PubMed PMID: 34361111; PubMed Central PMCID: PMC8348034.

104. Federico G, Gori M, Randazzo E, Vierucci F. Skin advanced glycation end-products evaluation in infants according to the type of feeding and mother's smoking habits. SAGE Open Med. 2016 Dec 9;4:2050312116682126. doi:10.1177/2050312116682126 PubMed PMID: 28210490; PubMed Central PMCID: PMC5302171.

105. Qian J, Chen Q, Ward SM, Duan E, Zhang Y. Impacts of Caffeine during Pregnancy. Trends Endocrinol Metab TEM. 2020 Mar;31(3):218–27. doi:10.1016/j.tem.2019.11.004 PubMed PMID: 31818639; PubMed Central PMCID: PMC7035149.

106. Huang L, Chen H, Yao F, Sun Z, Yan S, Lai Y, et al. Association between sleep during pregnancy and birth outcomes: a prospective cohort study. Reprod Biol Endocrinol RBE. 2025 Feb 4;23(1):18. doi:10.1186/s12958-025-01350-x PubMed PMID: 39905478; PubMed Central PMCID: PMC11792202.

107. Rajendiran S, Nimesh A, Ananthanarayanan PH, Dhiman P. Markers of Oxidative Stress in Pregnant Women with Sleep Disturbances. Oman Med J. 2015 Jul;30(4):264–9. doi:10.5001/omj.2015.53 PubMed PMID: 26366260; PubMed Central PMCID: PMC4561639.

108. Nevarez-Brewster M, Han D, Todd EL, Keim P, Doom JR, Davis EP. Sleep During Pregnancy and Offspring Outcomes From Infancy to Childhood: A Systematic Review. Biopsychosoc Sci Med. 2025 Jan 1;87(1):7–32. doi:10.1097/PSY.0000000000001352 PubMed PMID: 39701567; PubMed Central PMCID: PMC12747718.

109. Horsch A, Gilbert L, Lanzi S, Kang JS, Vial Y, Puder JJ. Prospective associations between maternal stress during pregnancy and fasting glucose with obstetric and neonatal outcomes. J Psychosom Res. 2019 Oct;125:109795. doi:10.1016/j.jpsychores.2019.109795 PubMed PMID: 31421320.

110. Admas WT, Teoh AN, Chonu K. The effects of prenatal psychosocial work stress on adverse pregnancy outcomes: A comprehensive systematic review and meta-analysis. Scand J Work Environ Health. 2025 Sep 1;51(5):355–69. doi:10.5271/sjweh.4236 PubMed PMID: 40478210; PubMed Central PMCID: PMC12409662.

111. Polić N. Povezanost između mediteranske prehrane i razine krajnjih produkata glikacije u koži studenata [master thesis] [Internet]. Sveučilište u Splitu, Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet, Javno zdravstvo; 2019 [cited 2026 Jul 26]. Available from: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:171:815090

112. Cena H, Porri D, De Giuseppe R, Kalmpourtzidou A, Salvatore FP, El Ghoch M, et al. How Healthy Are Health-Related Behaviors in University Students: The HOLISTic Study. Nutrients. 2021 Feb 19;13(2):675. doi:10.3390/nu13020675 PubMed PMID: 33669884; PubMed Central PMCID: PMC7926492.

113. 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):e0128594. doi:10.1371/journal.pone.0128594 PubMed PMID: 26035442; PubMed Central PMCID: PMC4452755.

114. Marendić M, Polić N, Matek H, Oršulić L, Polašek O, Kolčić I. Mediterranean diet assessment challenges: Validation of the Croatian Version of the 14-item Mediterranean Diet Serving Score (MDSS) Questionnaire. PloS One. 2021;16(3):e0247269. doi:10.1371/journal.pone.0247269 PubMed PMID: 33647026; PubMed Central PMCID: PMC7920370.

115. Craig CL, Marshall AL, Sjöström M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE, et al. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. Med Sci Sports Exerc. 2003 Aug;35(8):1381–95. doi:10.1249/01.MSS.0000078924.61453.FB PubMed PMID: 12900694.

116. Cohen S, Kamarck T, Mermelstein R. A global measure of perceived stress. J Health Soc Behav. 1983 Dec;24(4):385–96. PubMed PMID: 6668417.

117. Gerrits EG, Lutgers HL, Kleefstra N, Groenier KH, Smit AJ, Gans ROB, et al. Skin advanced glycation end product accumulation is poorly reflected by glycemic control in type 2 diabetic patients (ZODIAC-9). J Diabetes Sci Technol. 2008 Jul;2(4):572–7. doi:10.1177/193229680800200407 PubMed PMID: 19885232; PubMed Central PMCID: PMC2769771.

118. Isami F, West BJ, Nakajima S, Yamagishi SI. Association of advanced glycation end products, evaluated by skin autofluorescence, with lifestyle habits in a general Japanese population. J Int Med Res. 2018 Mar;46(3):1043–51. doi:10.1177/0300060517736914 PubMed PMID: 29322837; PubMed Central PMCID: PMC5972252.

119. van Waateringe RP, Slagter SN, van der Klauw MM, van Vliet-Ostaptchouk JV, Graaff R, Paterson AD, et al. Lifestyle and clinical determinants of skin autofluorescence in a population-based cohort study. Eur J Clin Invest. 2016 May;46(5):481–90. doi:10.1111/eci.12627 PubMed PMID: 27002914; PubMed Central PMCID: PMC5111733.

120. Koetsier M, Lutgers HL, de Jonge C, Links TP, Smit AJ, Graaff R. Reference values of skin autofluorescence. Diabetes Technol Ther. 2010 May;12(5):399–403. doi:10.1089/dia.2009.0113 PubMed PMID: 20388050.

121. Dyer DG, Dunn JA, Thorpe SR, Bailie KE, Lyons TJ, McCance DR, et al. Accumulation of Maillard reaction products in skin collagen in diabetes and aging. J Clin Invest. 1993 Jun;91(6):2463–9. doi:10.1172/JCI116481 PubMed PMID: 8514858; PubMed Central PMCID: PMC443306.

122. Verzijl N, DeGroot J, Thorpe SR, Bank RA, Shaw JN, Lyons TJ, et al. Effect of collagen turnover on the accumulation of advanced glycation end products. J Biol Chem. 2000 Dec 15;275(50):39027–31. doi:10.1074/jbc.M006700200 PubMed PMID: 10976109.

123. Corstjens H, Dicanio D, Muizzuddin N, Neven A, Sparacio R, Declercq L, et al. Glycation associated skin autofluorescence and skin elasticity are related to chronological age and body mass index of healthy subjects. Exp Gerontol. 2008 Jul;43(7):663–7. doi:10.1016/j.exger.2008.01.012 PubMed PMID: 18334287.

124. Mook-Kanamori MJ, Selim MMED, Takiddin AH, Al-Homsi H, Al-Mahmoud KAS, Al-Obaidli A, et al. Ethnic and gender differences in advanced glycation end products measured by skin auto-fluorescence. Dermatoendocrinol. 2013 Apr

1;5(2):325–30. doi:10.4161/derm.26046 PubMed PMID: 24194974; PubMed Central PMCID: PMC3772922.

125. Ahmad MS, Kimhofer T, Ahmad S, AlAma MN, Mosli HH, Hindawi SI, et al. Ethnicity and skin autofluorescence-based risk-engines for cardiovascular disease and diabetes mellitus. PloS One. 2017;12(9):e0185175. doi:10.1371/journal.pone.0185175 PubMed PMID: 28931094; PubMed Central PMCID: PMC5607192.

126. Lutgers HL, Graaff R, Links TP, Ubink-Veltmaat LJ, Bilo HJ, Gans RO, et al. Skin autofluorescence as a noninvasive marker of vascular damage in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2006 Dec;29(12):2654–9. doi:10.2337/dc05-2173 PubMed PMID: 17130200.

127. Noordzij MJ, Lefrandt JD, Graaff R, Smit AJ. Dermal factors influencing measurement of skin autofluorescence. Diabetes Technol Ther. 2011 Feb;13(2):165–70. doi:10.1089/dia.2010.0123 PubMed PMID: 21284484.

128. Mendes NP, Ribeiro PVM, Alfenas RCG. Does dietary fat affect advanced glycation end products and their receptors? A systematic review of clinical trials. Nutr Rev. 2022 Feb 10;80(3):598–612. doi:10.1093/nutrit/nuab095 PubMed PMID: 34871448.

129. Hart MJ, Torres SJ, McNaughton SA, Milte CM. Dietary patterns and associations with biomarkers of inflammation in adults: a systematic review of observational studies. Nutr J. 2021 Mar 12;20(1):24. doi:10.1186/s12937-021-00674-9 PubMed PMID: 33712009; PubMed Central PMCID: PMC7955619.

130. Sohouli MH, Fatahi S, Sharifi-Zahabi E, Santos HO, Tripathi N, Lari A, et al. The Impact of Low Advanced Glycation End Products Diet on Metabolic Risk Factors: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Adv Nutr. 2021 Jun 1;12(3):766–76. doi:10.1093/advances/nmaa150 PubMed PMID: 33253361; PubMed Central PMCID: PMC8166565.

131. Oliveira JS, da Silva JA, de Freitas BVM, Alfenas RCG, Bressan J. A Mediterranean diet improves glycation markers in healthy people and in those with chronic diseases: a systematic review of clinical trials. Nutr Rev. 2025 Feb 1;83(2):e317–31. doi:10.1093/nutrit/nuae045 PubMed PMID: 38719207.

132. Erim B, Temel Pekmez YE, Kaçar Z, Ergene E. Mediterranean diet adherence and cardiovascular risk: exploring the role of advanced glycation end-products via skin autofluorescence analysis. Nutr Hosp. 2026 Jan 9;42(6):1183–92. doi:10.20960/nh.05465 PubMed PMID: 41021365.

133. Radić J, Vučković M, Gelemanović A, Kolak E, Bučan Nenadić D, Begović M, et al. Associations between Advanced Glycation End Products, Body Composition and Mediterranean Diet Adherence in Kidney Transplant Recipients. Int J Environ Res Public Health. 2022 Sep 4;19(17):11060. doi:10.3390/ijerph191711060 PubMed PMID: 36078776; PubMed Central PMCID: PMC9518364.

134. Vera-Ponce VJ, Valencia JG, Torres-Malca JR, Zuzunaga-Montoya FE, Zeñas-Trujillo GZ, Cruz-Ausejo L, et al. Factors associated with adherence to the Mediterranean diet among medical students at a private university in Lima, Peru. Electron J Gen Med. 2023 Jul 1;20(4):em483. doi:10.29333/ejgm/13083

135. Tsofliou F, Vlachos D, Hughes C, Appleton KM. Barriers and Facilitators Associated with the Adoption of and Adherence to a Mediterranean Style Diet in Adults: A Systematic Review of Published Observational and Qualitative Studies. Nutrients. 2022 Oct 15;14(20):4314. doi:10.3390/nu14204314 PubMed PMID: 36296998; PubMed Central PMCID: PMC9607475.

136. M G, K M, G G, I R, P Š, R K, et al. Adherence to Mediterranean Diet in Croatia: Lessons Learned Today for a Brighter Tomorrow. Nutrients. 2022 Sep 9;14(18). doi:10.3390/nu14183725 PubMed PMID: 36145100.

137. Martinovic D, Tokic D, Martinovic L, Kumric M, Vilovic M, Rusic D, et al. Adherence to the Mediterranean Diet and Its Association with the Level of Physical Activity in Fitness Center Users: Croatian-Based Study. Nutrients. 2021 Nov 12;13(11):4038. doi:10.3390/nu13114038 PubMed PMID: 34836293; PubMed Central PMCID: PMC8625296.

138. Ventriglio A, Sancassiani F, Contu MP, Latorre M, Di Salvatore M, Fornaro M, et al. Mediterranean Diet and its Benefits on Health and Mental Health: A Literature Review. Clin Pract Epidemiol Ment Health CP EMH. 2020;16(Suppl-1):156–64. doi:10.2174/1745017902016010156 PubMed PMID: 33029192; PubMed Central PMCID: PMC7536728.

139. Santangelo C, Vari R, Scazzocchio B, De Sanctis P, Giovannini C, D'Archivio M, et al. Anti-inflammatory Activity of Extra Virgin Olive Oil Polyphenols: Which Role in the Prevention and Treatment of Immune-Mediated Inflammatory Diseases? Endocr Metab Immune Disord Drug Targets. 2018;18(1):36–50. doi:10.2174/1871530317666171114114321 PubMed PMID: 29141574.

140. Virruso C, Accardi G, Colonna-Romano G, Candore G, Vasto S, Caruso C. Nutraceutical properties of extra-virgin olive oil: a natural remedy for age-related disease? Rejuvenation Res. 2014 Apr;17(2):217–20. doi:10.1089/rej.2013.1532 PubMed PMID: 24219356.

141. Zawada A, Machowiak A, Rychter AM, Ratajczak AE, Szymczak-Tomczak A, Dobrowolska A, et al. Accumulation of Advanced Glycation End-Products in the Body and Dietary Habits. Nutrients. 2022 Sep 25;14(19):3982. doi:10.3390/nu14193982 PubMed PMID: 36235635; PubMed Central PMCID: PMC9572209.

142. Sharma S, Katoch V, Kumar S, Chatterjee S. Functional relationship of vegetable colors and bioactive compounds: Implications in human health. J Nutr Biochem. 2021 Jun;92:108615. doi:10.1016/j.jnutbio.2021.108615 PubMed PMID: 33705954.

143. Kim Y, Keogh JB, Clifton PM. Polyphenols and Glycemic Control. Nutrients. 2016 Jan 5;8(1):17. doi:10.3390/nu8010017 PubMed PMID: 26742071; PubMed Central PMCID: PMC4728631.

144. McMacken M, Shah S. A plant-based diet for the prevention and treatment of type 2 diabetes. J Geriatr Cardiol JGC. 2017 May;14(5):342–54. doi:10.11909/j.issn.1671-5411.2017.05.009 PubMed PMID: 28630614; PubMed Central PMCID: PMC5466941.

145. Reutrakul S, Hood MM, Crowley SJ, Morgan MK, Teodori M, Knutson KL. The relationship between breakfast skipping, chronotype, and glycemic control in type 2 diabetes. Chronobiol Int. 2014 Feb;31(1):64–71. doi:10.3109/07420528.2013.821614 PubMed PMID: 24094031.

146. Iwasaki T, Hirose A, Azuma T, Ohashi T, Watanabe K, Obora A, et al. Association between eating behavior and poor glycemic control in Japanese adults. Sci Rep. 2019 Mar 4;9(1):3418. doi:10.1038/s41598-019-39001-y PubMed PMID: 30833585; PubMed Central PMCID: PMC6399216.

147. Nas A, Mirza N, Hägele F, Kahlhöfer J, Keller J, Rising R, et al. Impact of breakfast skipping compared with dinner skipping on regulation of energy balance and metabolic risk. Am J Clin Nutr. 2017 Jun;105(6):1351–61. doi:10.3945/ajcn.116.151332 PubMed PMID: 28490511.

148. Pereira-da-Silva L, Pinto E. Low Adherence to Mediterranean Diet in Portugal: Pregnant Women Nutrition in Portugal and its Repercussions. Acta Médica Port. 2016 Oct 31;29(10):658–66. doi:10.20344/amp.7344

149. Flor-Alemany M, Sandborg J, Migueles JH, Söderström E, Henström M, Marín-Jiménez N, et al. Mediterranean Diet Adherence and Health-Related Quality of Life during Pregnancy: Is the Mediterranean Diet Beneficial in Non-Mediterranean Countries? Nutrients. 2024 Mar 1;16(5):718. doi:10.3390/nu16050718 PubMed PMID: 38474846; PubMed Central PMCID: PMC10933844.

150. López Villalba B, Marcos Puig B, García Belinchón A, Morales-Suarez-Varela M. [Analysis of demographic and health characteristics and adherence to the Mediterranean diet in pregnant women. MEDAS questionnaire]. Semergen. 2025;51(5):102454. doi:10.1016/j.semerg.2025.102454 PubMed PMID: 39923665.

151. Morris JM, Gopaul NK, Endresen MJ, Knight M, Linton EA, Dhir S, et al. Circulating markers of oxidative stress are raised in normal pregnancy and pre-eclampsia. Br J Obstet Gynaecol. 1998 Nov;105(11):1195–9. doi:10.1111/j.1471-0528.1998.tb09974.x PubMed PMID: 9853769.

152. Reddy VP. Oxidative Stress in Health and Disease. Biomedicines. 2023 Oct 29;11(11):2925. doi:10.3390/biomedicines11112925 PubMed PMID: 38001926; PubMed Central PMCID: PMC10669448.

153. Lappas M, Hiden U, Desoye G, Froehlich J, Hauguel-de Mouzon S, Jawerbaum A. The role of oxidative stress in the pathophysiology of gestational diabetes mellitus. Antioxid Redox Signal. 2011 Dec 15;15(12):3061–100. doi:10.1089/ars.2010.3765 PubMed PMID: 21675877.

154. Chekir C, Nakatsuka M, Noguchi S, Konishi H, Kamada Y, Sasaki A, et al. Accumulation of advanced glycation end products in women with preeclampsia: possible involvement of placental oxidative and nitrative stress. Placenta. 2006;27(2–3):225–33. doi:10.1016/j.placenta.2005.02.016 PubMed PMID: 16338468.

155. Bodzek P, Janosz I, Damasiewicz-Bodzek A, Witek Ł, Olejek A. Could AGEs be markers of pre-eclampsia? Study of concentration of advanced protein glycation products in pregnant women with physiological pregnancy and pregnancy complicated with pre-eclampsia. Ann Acad Medicae Silesiensis. 2022 Oct 12;76:106–11. doi:10.18794/aams/149260

156. Salmen BM, Reurean-Pintilei D, Trofin D, Durdu CE, Neagu AC, Bohiltea RE. Investigating the Role of Skin Autofluorescence in Gestational Diabetes Mellitus: A Systematic Review. Int J Mol Sci. 2025 Mar 26;26(7):3022. doi:10.3390/ijms26073022 PubMed PMID: 40243644; PubMed Central PMCID: PMC11989149.

157. Oliver EA, Buhimschi CS, Dulay AT, Baumbusch MA, Abdel-Razeq SS, Lee SY, et al. Activation of the receptor for advanced glycation end products system in women with severe preeclampsia. J Clin Endocrinol Metab. 2011 Mar;96(3):689–98. doi:10.1210/jc.2010-1418 PubMed PMID: 21325454; PubMed Central PMCID: PMC3047223.

158. Bagherzadeh R, Gharibi T, Safavi B, Mohammadi SZ, Karami F, Keshavarz S. Pregnancy; an opportunity to return to a healthy lifestyle: a qualitative study. BMC Pregnancy Childbirth. 2021 Nov 5;21:751. doi:10.1186/s12884-021-04213-6 PubMed PMID: 34740317; PubMed Central PMCID: PMC8569967.

159. Garcia T, Duncanson K, Shrewsbury VA, Wolfson JA. A Qualitative Study of Motivators, Strategies, Barriers, and Learning Needs Related to Healthy Cooking during Pregnancy. Nutrients. 2021 Jul 13;13(7):2395. doi:10.3390/nu13072395 PubMed PMID: 34371903; PubMed Central PMCID: PMC8308614.

160. Eny KM, Orchard TJ, Miller RG, Maynard J, Grant DM, Costacou T, et al. Caffeine Consumption Contributes to Skin Intrinsic Fluorescence in Type 1 Diabetes. Diabetes Technol Ther. 2015 Oct;17(10):726–34. doi:10.1089/dia.2015.0017 PubMed PMID: 26192006; PubMed Central PMCID: PMC4575521.

161. Bekedam EK, Loots MJ, Schols HA, Van Boekel MAJS, Smit G. Roasting effects on formation mechanisms of coffee brew melanoidins. J Agric Food Chem. 2008 Aug 27;56(16):7138–45. doi:10.1021/jf800999a PubMed PMID: 18680301.

162. Arion WJ, Canfield WK, Ramos FC, Schindler PW, Burger HJ, Hemmerle H, et al. Chlorogenic acid and hydroxynitrobenzaldehyde: new inhibitors of hepatic glucose 6-phosphatase. Arch Biochem Biophys. 1997 Mar 15;339(2):315–22. doi:10.1006/abbi.1996.9874 PubMed PMID: 9056264.

163. Fernandez-Gomez B, Ullate M, Picariello G, Ferranti P, Mesa MD, del Castillo MD. New knowledge on the antiglycoxidative mechanism of chlorogenic acid. Food Funct. 2015 Jun;6(6):2081–90. doi:10.1039/c5fo00194c PubMed PMID: 26037734.

164. Moon JK, Yoo HS, Shibamoto T. Role of roasting conditions in the level of chlorogenic acid content in coffee beans: correlation with coffee acidity. J Agric Food Chem. 2009 Jun 24;57(12):5365–9. doi:10.1021/jf900012b PubMed PMID: 19530715.

165. Ding M, Bhupathiraju SN, Satija A, van Dam RM, Hu FB. Long-term coffee consumption and risk of cardiovascular disease: a systematic review and a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. Circulation. 2014 Feb 11;129(6):643–59. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005925 PubMed PMID: 24201300; PubMed Central PMCID: PMC3945962.

166. Ding M, Satija A, Bhupathiraju SN, Hu Y, Sun Q, Han J, et al. Association of Coffee Consumption With Total and Cause-Specific Mortality in 3 Large Prospective Cohorts. Circulation. 2015 Dec 15;132(24):2305–15. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017341 PubMed PMID: 26572796; PubMed Central PMCID: PMC4679527.

167. Nicholl ID, Stitt AW, Moore JE, Ritchie AJ, Archer DB, Bucala R. Increased levels of advanced glycation endproducts in the lenses and blood vessels of cigarette smokers. Mol Med. 1998 Sep;4(9):594–601. PubMed PMID: 9848076; PubMed Central PMCID: PMC2230315.

168. Prasad K, Dhar I, Caspar-Bell G. Role of Advanced Glycation End Products and Its Receptors in the Pathogenesis of Cigarette Smoke-Induced Cardiovascular Disease. Int J Angiol Off Publ Int Coll Angiol Inc. 2015 Jun;24(2):75–80. doi:10.1055/s-0034-1396413 PubMed PMID: 26060376; PubMed Central PMCID: PMC4452599.

169. Lange S, Probst C, Rehm J, Popova S. National, regional, and global prevalence of smoking during pregnancy in the general population: a systematic review and meta-analysis. Lancet Glob Health. 2018 Jul;6(7):e769–76. doi:10.1016/S2214-109X(18)30223-7 PubMed PMID: 29859815.

170. Smedberg J, Lupattelli A, Mårdby AC, Nordeng H. Characteristics of women who continue smoking during pregnancy: a cross-sectional study of pregnant women and new mothers in 15 European countries. BMC Pregnancy Childbirth. 2014 Jun 25;14:213. doi:10.1186/1471-2393-14-213 PubMed PMID: 24964728; PubMed Central PMCID: PMC4080751.

171. Strinić T, Buković D, Šumilin L, Radić A, Hauptman D, Klobučar A. Socio-Demographic Characteristics and Lifestyle Habits of Pregnant Women Smokers. Coll Antropol. 2005 Dec 15;29(2):611–4.

172. Philips EM, Santos S, Trasande L, Aurrekoetxea JJ, Barros H, von Berg A, et al. Changes in parental smoking during pregnancy and risks of adverse birth outcomes and childhood overweight in Europe and North America: An individual participant data meta-analysis of 229,000 singleton births. PLoS Med. 2020 Aug;17(8):e1003182. doi:10.1371/journal.pmed.1003182 PubMed PMID: 32810184; PubMed Central PMCID: PMC7433860.

173. Almeida R, Barbosa C, Pereira B, Diniz M, Baena A, Conde A. Tobacco Smoking during Pregnancy: Women's Perception about the Usefulness of Smoking Cessation Interventions. Int J Environ Res Public Health. 2022 May 28;19(11):6595. doi:10.3390/ijerph19116595 PubMed PMID: 35682178; PubMed Central PMCID: PMC9180849.

174. Kellow NJ, Coughlan MT, Reid CM. Association between habitual dietary and lifestyle behaviours and skin autofluorescence (SAF), a marker of tissue accumulation of advanced glycation endproducts (AGEs), in healthy adults. Eur J Nutr. 2018 Sep;57(6):2209–16. doi:10.1007/s00394-017-1495-y PubMed PMID: 28656390.

175. Köchli S, Endes K, Trinkler M, Mondoux M, Zahner L, Hanssen H. Association of physical fitness with skin autofluorescence-derived advanced glycation end products in children. Pediatr Res. 2020 May;87(6):1106–11. doi:10.1038/s41390-019-0694-z PubMed PMID: 31791044.

176. Kunimoto M, Shimada K, Yokoyama M, Matsubara T, Aikawa T, Ouchi S, et al. Association between the tissue accumulation of advanced glycation end products and exercise capacity in cardiac rehabilitation patients. BMC Cardiovasc Disord. 2020 Apr 23;20(1):195. doi:10.1186/s12872-020-01484-3 PubMed PMID: 32326893; PubMed Central PMCID: PMC7178950.

177. Juwono ID. Barriers and Incentives to Physical Activity: Findings fromIndonesian Pregnant and Postpartum Mothers. Phys Act Rev. 2022;10(2):97–110. doi:10.16926/par.2022.10.25

178. Xiao W, Wu J, Yip J, Shi Q, Peng L, Lei QE, et al. The Relationship Between Physical Activity and Mobile Phone Addiction Among Adolescents and Young Adults: Systematic Review and Meta-analysis of Observational Studies. JMIR Public Health Surveill. 2022 Dec 14;8(12):e41606. doi:10.2196/41606 PubMed PMID: 36515994; PubMed Central PMCID: PMC9798266.

179. Pascal R, Casas I, Genero M, Nakaki A, Youssef L, Larroya M, et al. Maternal Stress, Anxiety, Well-Being, and Sleep Quality in Pregnant Women throughout Gestation. J Clin Med. 2023 Nov 26;12(23):7333. doi:10.3390/jcm12237333 PubMed PMID: 38068385; PubMed Central PMCID: PMC10707410.

180. Tafoya SA, Aldrete-Cortez V, Tafoya-Ramos F, Fouilloux-Morales C, Díaz-Olavarrieta C. Sleep and Perceived Stress: An Exploratory Mediation Analysis of the Role of Self-Control and Resilience among University Students. Int J Environ Res Public Health. 2023 Aug 11;20(16):6560. doi:10.3390/ijerph20166560 PubMed PMID: 37623146; PubMed Central PMCID: PMC10454638.

181. Casas I, Nakaki A, Pascal R, Castro-Barquero S, Youssef L, Genero M, et al. Effects of a Mediterranean Diet Intervention on Maternal Stress, Well-Being, and Sleep Quality throughout Gestation—The IMPACT-BCN Trial. Nutrients. 2023 May 18;15(10):2362. doi:10.3390/nu15102362 PubMed PMID: 37242244; PubMed Central PMCID: PMC10223296.

182. Di Renzo L, Marchetti M, Rizzo G, Gualtieri P, Monsignore D, Dominici F, et al. Adherence to Mediterranean Diet and Its Association with Maternal and Newborn Outcomes. Int J Environ Res Public Health. 2022 Jul 12;19(14):8497. doi:10.3390/ijerph19148497 PubMed PMID: 35886346; PubMed Central PMCID: PMC9321919.

183. Dearden L, Ozanne SE. Early life impacts of maternal obesity: a window of opportunity to improve the health of two generations. Philos Trans R Soc B Biol Sci. 378(1885):20220222. doi:10.1098/rstb.2022.0222 PubMed PMID: 37482780; PubMed Central PMCID: PMC10363703.

184. Kwon EJ, Kim YJ. What is fetal programming?: a lifetime health is under the control of in utero health. Obstet Gynecol Sci. 2017 Nov;60(6):506–19. doi:10.5468/ogs.2017.60.6.506 PubMed PMID: 29184858; PubMed Central PMCID: PMC5694724.

12 ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODATCI

Ime i prezime: Viviana Matulić

Datum i mjesto rođenja: Split, 25.02.1988.

Državljanstvo: Hrvatsko

Narodnost: Hrvatsko

Elektronička pošta: viviana.matulic@kbsplit.hr

ORCiD: 0009-0006-2362-3982

OBRAZOVANJE

2025. – 2026. Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu: Poslijediplomski specijalistički studij: Onkologija i radioterapija

2021. – 2022. Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu: Poslijediplomski specijalistički studij: Ginekologija i porodništvo

2013. – 2016. Medicinski fakultet, Sveučilište u Splitu: Poslijediplomski doktorski studij *Medicina utemeljena na dokazima*

2006. – 2012. Medicinski fakultet, Sveučilišta u Zagrebu

2002. – 2006. V. opća gimnazija „Vladimir Nazor“, Split

RADNO ISKUSTVO

2015. – danas Klinika za ženske bolesti i porode KBC-a Split: specijalist ginekologije i porodništva na užoj specijalizaciji iz ginekološke onkologije

2014. – 2015. Dom zdravlja Splitsko dalmatinske županije: doktor medicine

2013. – 2014. Zavod za hitnu medicinu Splitsko dalmatinske županije: doktor medicine

2012. - 2013. rad u sklopu stažiranja

JEZICI

- hrvatski jezik (materinski jezik)
- engleski jezik (aktivno korištenje u govoru i pisanju, C1)
- talijanski (A1) i njemački (A1) jezik (pasivno korištenje)

NASTAVNE AKTIVNOSTI

2024. – danas Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, Katedra za ginekologiju i porodništvo, suradnik prilikom održavanja vježbi

ČLANSTVO U PROFESIONALNIM ORGANIZACIJAMA

2012. – danas Hrvatska liječnička komora

2013. – danas Hrvatski liječnički zbor (Društvo mladih liječnika, Hrvatsko kolposkopsko društvo, Hrvatsko društvo ginekološke onkologije)

2024. – danas ESGO (European Society of Gynaecological Oncology)

2006 – 2012. CroMSIC Zagreb (Nacionalni dužnosnik za reproduktivno zdravlje i AIDS, Nacionalni koordinator projekta MRAK kampanja, Nacionalni koordinator projekta Svjetski dan borbe protiv AIDS-a, Nacionalni koordinator projekta AIDS RUN)

2011. - 2012. Y-PEER Croatia Focal Point in Charge, UNFPA

NAGRADE

2012. Posebna dekanova nagrada: CroMSIC Zagreb

CERTIFIKACIJE

2025. GESEA Level 1 Certificate, GESEA Educational Programme, Diploma Centre of the ESGE – Certification programme of theoretical exam "TESTT1", and 3 practical tests "LASTT1", "SUTT1", and "HYSTT1"; MIS Leuven Belgium (Europe), August 31st 2025

2019. XXI. HRVATSKI POSLIJEDIPLOMSI TEČAJ GINEKOLOŠKE KIRURGIJE I ENDOSKOPIJE S MEĐUNARODNIM SUDJELOVANJEM CROATIAN SOCIETY FOR GYNAECOLOGICAL ENDOSCOPY

2018. LPSC /HSC course Croatian Network of Trainees in Obstetrics and Gynaecology

2017. 1st Maribor workshop of advanced laparoscopic procedures in gynecology Clinical Hospital Maribor (Abstract book - Surgical site infections, Karelović D., Matulić V.)

2017. Opstetrička perinealna ozljeda – znanstveni skup i radionica za liječnike i diplomirane primalje Sveučilište u Zagrebu

2011. International Federation of Medical Students Associations (IFMSA) - FAMEMA BRAZIL (studentska razmjena)

2010. International Federation of Medical Students Associations (IFMSA) - American University Beirut, Lebanon (studentska razmjena)

RAD NA PROJEKTIMA

2010. – 2012. CroMSIC Zagreb: osnivačica i voditeljica *MRAK kampanje*: prevencija 6 učestalih karcinoma
2009. – 2012. CroMSIC Zagreb: Svjetski dan borbe protiv AIDS-a

PUBLIKACIJE U ČASOPISIMA I KNJIGAMA

1. Association between Mediterranean Diet and Advanced Glycation End Products in University Students: A Cross-Sectional Study. Nutrients 2024, 16, 2483. https://doi.org/10.3390/ nu16152483 Polic, N.; Matulic, V.; Dragun, T.; Matek, H.; Marendic, M.; Efendic, I.Ž.; Russo, A.; Kolcic, I.
2. Outcome of Pregnancy and Maternal Weight in Women Living in Coastal and Continental Croatia (2022) https://doi.org/10.5671/ca.46.2.4 Co-Author listed as Viviana Radica Andrea Russo, Damir Roje, Ines Banjari, Rosanda Mulić, Zlatko Kljajić, Viviana Radica, Nikola Kolja Poljak, Iris Jerončić Tomić, Marin Cagalj
3. Vulvologija (2020) Authors: Joško Zekan, Mirna Šitum, Deni Karelović, Branka Marinović Ko-autor poglavlja

PREZENTACIJE NA KONGRESIMA

1. Lifestyle Habits and Mediterranean Diet Adherence in Young Women and Pregnant Women: A Cross-Sectional Study, Matulić V, Kolčić I; European Lifestyle Medicine Symposium - Bridging the Health Gap, pobjednica Lifestyle, 09.05. – 10.05.2026., Split, dobitnica 1. mjesta u poster sekciji
2. 5. Hrvatski kongres ginekološke onkologije s međunarodnim sudjelovanjem, panelist, 13.-15.11.2025; Poreč
3. Uloga ultrazvuka u predviđanju prijevremenog porođaja, Matulić V, Lukšić B; Poslijediplomski tečaj: "PRIJEVREMENI POROĐAJ" 11.04.-12.04.2025; Split.
4. Matulić V, Dumančić S, Štrbić AM, Baumgartner T, Čikeš Botić M, Ćubelić Odrljin M, Odak Z, Mimica MD. Trendovi liječenja preinvazivnih lezija vrata maternice u Klinici za ženske bolesti i porode KBC-a Split između 2021. godine do danas: razlike konizacije hladnim nožem i LLETZ metode (abstract). In: 7th Croatia Congress on Prevention and Treatment of Early Cervical Cancer.; 30.01.-01.02.2025; Hotel Sheraton, Zagreb.

5. 22- SATNI TEČAJ ZA PROVOĐENJE INICIJATIVE “Rodilište - prijatelj djece” Poslijediplomski tečaj I. kategorije, predavač, 2024.
6. Marušić Jelena, Matulić Viviana 12. hrvatskog kongresa o ginekološkoj endokrinologiji i humanoj reprodukciji (Opatija, 05/09/2019 – 09/09/2019) Predavanje : Migraine and hormonal contraception: what doctors may prescribe?
7. SEXUAL EDUCATION: DOES PEER EDUCATION WORK?". Radica V. Nonković D. 2014 (2014) THE 4th INTERNATIONAL SYMPOSIUM:SEXUALLY TRANSMITTED INFECTIONS – NEW HORIZONS
8. Javnozdravstvena-edukativna kampanja o prevenciji i ranom otkrivanju raka u Hrvatskoj“: Keranović A. Radica V. 2010. (2010) Drugi Hrvatski kongres preventivne medicine i unapređenja zdravlja, Zagreb)

13 DODATAK

13.1 Prilog 1. Upitnik o životnim navikama za studente

Poštovana kolegice, poštovani kolega, pred Vama se nalazi upitnik o životnim navikama. Ukoliko se odlučite na sudjelovanje, anketu ćete ispuniti anonimno. Prikupljeni podaci će se koristiti za izradu diplomskog i doktorskog rada na Medicinskom fakultetu u Splitu i pisanje znanstvenog rada, pod mentorstvom izv. prof. Ivane Kolčić. Provedbu ove ankete odobrilo je Etičko povjerenstvo Medicinskog fakulteta u Splitu. **Ispunjavanje ankete u prosjeku traje 20 min. Molimo Vas za iskrene odgovore. Puno Vam hvala na sudjelovanju!**

OPĆI PODACI:

Dob: ____ Spol: Ž M Studij: _____ Godina studija: ____

Prosjek ocjena: _____

Kolika je Vaša visina? _____cm Kolika je Vaša težina (masa): _____kg
Kada ste posljednji put mjerili svoju težinu? Prije _____ dana

Kako biste ocijenili svoje zdravlje? (0=jako bolestan/bolesna, 10=potpuno zdrav/a)

0-1 – 2 – 3 – 4 – 5 – 6 – 7 – 8 – 9 – 10

Pušite li duhan? a) da b) ne, prestao/la sam pušiti prije određenog vremena c) nikad nisam pušila/pušio duhan

U prosjeku, koliko sati dnevno gledate TV? _____
U prosjeku, koliko sati dnevno provodite za računalom (za rad i zabavu)? _____
U prosjeku, koliko sati dnevno koristite mobitel (uključujući i pozive, i za Internet)?_____
U prosjeku, koliko sati dnevno učite? _____

NAVIKE SPAVANJA (molimo odgovarajte u formatu npr. 23:30)
Tijekom radnih dana, obično idem spavati u _____ sati.
Tijekom radnih dana, obično se probudim u _____ sati.

Tijekom radnih dana, budim se: a) sam/a; b) pomoću budilice
Tijekom radnih dana, nakon buđenja se osjećam:
a) osvježeno b) djelomično umorno i pospano c) vrlo umorno i pospano

Tijekom slobodnih dana i vikenda, obično idem spavati u _____ sati.
Tijekom slobodnih dana i vikenda, obično se probudim u _____ sati

Tijekom slobodnih dana i vikenda, budim se: a) sam/a; b) pomoću budilice
Tijekom slobodnih dana i vikenda, nakon buđenja se osjećam:
a) osvježeno b) djelomično umorno i pospano c) vrlo umorno i pospano

PREHRANA

1. Koliko obroka imate tijekom radnih dana? Imam ____glavnih obroka (glavni obroci su doručak, ručak i večera) i _____međuobroka.
2. Koliko obroka imate tijekom slobodnih dana/vikenda? Imam ____glavnih obroka i ___međuobroka
3. Kuhate li? a) da, često; b) da, ponekad c) ne

4. Molimo Vas, zaokružite broj **za svaku** od navedenih skupina namirnica, ovisno o tome koliko često ste ju uobičajeno upotrebljavali tijekom posljednje **godine dana**.

NAMIRNICE	**Svaki dan, 2 ili više puta dnevno**	**Svaki dan, 1 dnevno**	**3 puta tjedno**	**2 puta tjedno**	**1 tjedno**	**1 mjesečno**	**Rijetko ili nikada**
Rafinirane žitarice, sve vrste: bijeli kruh, peciva, riža, tjestenina, granola, pahuljice i drugo	1	2	3	4	5	6	7
Nerafinirane cjelovite žitarice (integralne), sve vrste: riža, kruh, tjestenina, orzo, zob, kukuruz, heljda i drugo	1	2	3	4	5	6	7
Krumpir	1	2	3	4	5	6	7
Maslinovo ulje (uključujući i pripremu hrane)	1	2	3	4	5	6	7
Orašasti plodovi (npr. badem, orah, ...)	1	2	3	4	5	6	7
Svježe voće (isključujući voćne sokove)	1	2	3	4	5	6	7
Povrće	1	2	3	4	5	6	7
Mlijeko i mliječni proizvodi	1	2	3	4	5	6	7
Mahunarke (leća, bob, slanutak, grašak, grah i sl.)	1	2	3	4	5	6	7
Jaja	1	2	3	4	5	6	7
Riba (i bijela i plava)	1	2	3	4	5	6	7
Bijelo meso (piletina i puretina)	1	2	3	4	5	6	7
Crveno meso (svinjetina, teletina, govedina)	1	2	3	4	5	6	7
Mesne i riblje prerađevine (salame, paštete, pršut, panceta, ćevapčići, riblji štapići...)	1	2	3	4	5	6	7
Slastice (kolači, slatka peciva, bomboni, čokolada i ostali slatkiši)	1	2	3	4	5	6	7
Sokovi (i gazirani i negazirani, prirodni, Cedevita), uključujući i vodu s okusom	1	2	3	4	5	6	7
Vino (u količini: 1 čaša za žene, 1-2 čaše za muškarce)	1	2	3	4	5	6	7
Kava	1	2	3	4	5	6	7
Čaj	1	2	3	4	5	6	7
Energetski napitci	1	2	3	4	5	6	7
Vitamini (bilo koje vrste)	1	2	3	4	5	6	7

NAMIRNICE	**Svaki dan, 2 ili više puta dnevno**	**Svaki dan, 1 dnevno**	**3 puta tjedno**	**2 puta tjedno**	**1 tjedno**	**1 mjesečno**	**Rijetko ili nikada**
Minerali (bilo koje vrste)	1	2	3	4	5	6	7
Integrirani vitamini i minerali	1	2	3	4	5	6	7

5. Koji od navedenih obroka biste najradije odabrali za današnji ili sutrašnji ručak?:
a) bistra povrtna juha, riža u umaku od povrća, salata, svježe voće, voda
b) krem juha od gljiva s vrhnjem, pohani šnicel uz krumpir, kriška bijelog kruha, pita od jabuke/sira, prirodni sok
c) pizza, kolač, sok
d) salata od mahunarki, pečena riba, blitva, kriška kruha od cjelovitih žitarica, voće po izboru, čaša crnog vina
e) hamburger s prženim krumpirićima, brownie (kolač od čokolade), pivo
f) pureći odrezak na žaru, salata, proteinska pločica, voda
g) ćevapčići u lepinji, pivo

6. Koliko dana u tjednu doručkujete? _____dana u tjednu.
7. Što je Vaš uobičajeni doručak? _____
8. Zaokružite koja je Vaša uobičajena marenda (obrok između doručka i ručka, možete zaokružiti više opcija)? a) sendvič b) pecivo iz pekare c) voće d) salata e) kolač/slatkiši f) orašasti plodovi i/ili sjemenke g) grickalice, čips i sl. h) nešto drugo:_____ i) ništa
9. Jeste li ikada bili na dijeti za mršavljenje? a) da b) ne
10. Grickate li dok gledate TV ili dok učite? a) da, često, b) da, ponekad, c) ne
11. Jeste li zadovoljni svojim izgledom? a) da b) ne c) ne razmišljam o tome

Percepcija						
Pitanja u ovoj ljestvici odnose se na Vaše osjećaje i misli tijekom **posljednjih mjesec dana**. Molimo Vas, zaokružite koliko često ste se osjećali ili mislili na određeni način, u skladu sa značenjem brojeva: **0 = nikad; 1 = gotovo nikad; 2 = ponekad; 3 = poprilično često; 4 = vrlo često**						
1.	U posljednjih mjesec dana, koliko često ste bili uzrujani zbog nečega što se dogodilo neočekivano?	0	1	2	3	4
2.	U posljednjih mjesec dana, koliko često ste osjećali da ne možete kontrolirati važne stvari u svom životu?	0	1	2	3	4
3.	U posljednjih mjesec dana, koliko često ste se osjećali nervozno i „pod stresom“?	0	1	2	3	4
4.	U posljednjih mjesec dana, koliko često ste se osjećali sigurnima u svoje sposobnosti za rješavanje osobnih problema.	0	1	2	3	4
5.	U posljednjih mjesec dana, koliko često ste osjećali da stvari idu Vama u prilog i kako treba?	0	1	2	3	4
6.	U posljednjih mjesec dana, koliko često ste osjećali da niste u mogućnosti nositi se sa stvarima koje ste trebali učiniti?	0	1	2	3	4
7.	U posljednjih mjesec dana, koliko često ste uspijevali kontrolirati iritacije u svom životu?	0	1	2	3	4
8.	U posljednjih mjesec dana, koliko često ste osjećali da imate sve pod kontrolom?	0	1	2	3	4
9.	U posljednjih mjesec dana, koliko često ste se razljutili zbog stvari koje su bile izvan Vaše kontrole?	0	1	2	3	4

10.	U posljednjih mjesec dana, koliko često ste osjećali da se teškoće gomilaju toliko puno da ih niste mogli prevladati?	0	1	2	3	4

U cjelini, kako ocjenjujete svoju kvalitetu života (0-izuzetno niska, 10-odlična kvaliteta života)?
0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5 - 6 - 7 - 8 - 9 - 10

U cjelini, koliko ste se sretno osjećali tijekom prošlog mjeseca (0-nimalo, 10-krajnje sretan/sretna)?
0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5 - 6 - 7 - 8 - 9 - 10

U cjelini, koliko ste se tjeskobno osjećali tijekom prošlog mjeseca (0-nimalo, 10-krajnje tjeskoban/tjeskobna)? 0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5 - 6 - 7 - 8 - 9 - 10

Koliko je točna tvrdnja da ste uvijek optimistični oko svoje budućnosti (0-nimalo optimistični, 10-izuzetno optimistični)? 0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5 - 6 - 7 - 8 - 9 - 10

TJELESNA AKTIVNOST

Ovim upitnikom se ispituju vrste tjelesnih aktivnosti koje se provode kao dio svakodnevnog života. Kroz niz pitanja ćete odgovarati o količini vremena koje ste utrošili u provođenju određenog tipa tjelesne aktivnosti **unazad 7 dana**.

Molimo odgovorite na svako pitanje, čak i u slučaju da se ne smatrate osobom koja je tjelesno aktivna. Molimo Vas da se prisjetite svih aktivnosti koje provodite na poslu, u kući i oko kuće, u vrtu, na putu s jednog mjesta na drugo i tijekom slobodnog vremena za rekreaciju, vježbanje i sport.

Prisjetite se svih **izrazito napornih** i **umjerenih** aktivnosti koje ste provodili u **zadnjih 7 dana**. **Izrazito napornim** tjelesnim aktivnostima se smatraju aktivnosti koje uzrokuju teški tjelesni napor i tijekom kojih dišete puno brže od uobičajenog. **Prisjetite se** *samo* **aktivnosti koje ste provodili** bez prekida tijekom najmanje 10 minuta**.**

1. Tijekom **zadnjih 7 dana**, koliko ste dana obavljali **izrazito naporne** tjelesne aktivnosti kao što su na primjer dizanje teških predmeta, kopanje, aerobik ili brza vožnja bicikla? ____ **dana u tjednu**

☐ **Nisam** obavljao/la izrazito naporne tjelesne aktivnosti → ***Prijeđite na pitanje 3.***

2. U danima kada ste obavljali **izrazito naporne** tjelesne aktivnosti, koliko ste ih vremena uobičajeno provodili? _____**sati u danu i** _____ **minuta u danu** ☐ Ne znam/Nisam sigurna

Prisjetite se svih **umjerenih** tjelesnih aktivnosti koje ste provodili u **zadnjih 7 dana**. **Umjerenim** aktivnostima se smatraju aktivnosti koje uzrokuju umjereni tjelesni napor i tijekom kojih dišete nešto brže od uobičajenog. Prisjetite se samo aktivnosti koje ste provodili bez prekida tijekom najmanje 10 minuta

3. Tijekom **zadnjih 7 dana**, koliko ste dana obavljali **umjerene** tjelesne aktivnosti poput na primjer nošenja lakog tereta, redovite vožnje bicikla ili igranje tenisa? Molimo, nemojte uključiti hodanje.
_____ **dana u tjednu**

☐ **Nisam** obavljao/la umjerenu tjelesnu aktivnost → ***Prijeđite na pitanje 5.***

4. U danima kada ste se bavili **umjerenim** tjelesnim aktivnosti, koliko ste ih vremena uobičajeno provodili?
_____ **sati u danu** _____ i **minuta u danu** ☐ Ne znam/Nisam sigurna

Razmislite o vremenu koje ste proveli **hodajući** tijekom **zadnjih 7 dana**. To uključuje hodanje na poslu i kod kuće, hodanje radi putovanja s jednog mjesta na drugo i bilo koje drugo hodanje koje ste obavljali isključivo u svrhu rekreacije, sporta, vježbanja ili provođenja slobodnog vremena.

5. Tijekom **zadnjih 7 dana**, koliko ste dana **hodali** u trajanju od **najmanje 10 minuta bez prekida**?
_____ **dana u tjednu**

☐ **Nisam** toliko dugo hodao/la → ***Prijeđite na pitanje 7.***

6. U danima kada ste toliko dugo **hodali**, koliko ste vremena uobičajeno proveli hodajući? _____
sati u danu _____ **minuta u danu** ☐ Ne znam/Nisam sigurna

Posljednje pitanje odnosi se na vrijeme koje ste proveli u **sjedećem položaju tijekom zadnjih 7 dana**. To uključuje vrijeme provedeno na poslu, kod kuće, tijekom učenja i tijekom slobodnog vremena. Ovim dijelom upitnika je obuhvaćeno na primjer vrijeme provedeno u sjedećem položaju za stolom, pri posjetu prijateljima te vrijeme provedeno u sjedećem ili ležećem položaju za vrijeme čitanja ili gledanja televizije.
7. Unazad **7 dana**, koliko ste vremena uobičajeno provodili **sjedeći** tijekom jednog **radnog dana**? _____**sati u danu i** _____**minuta u danu** ☐ e znam/Nisam sigurna

Bavite li se sportom? a) da, treniram nekoliko puta tjedno b) da, 1 tjedno c) rijetko d) ne

Idete li u teretanu? a) da, nekoliko puta tjedno b) da, 1 tjedno c) rijetko d) ne

Imate li neku drugu vrstu rekreacije, npr. ples, joga, pilates i sl.? a) da, nekoliko puta tjedno

b) da, 1 tjedno c) rijetko d) ne

13.2 **Prilog 2. Upitnik o životnim navikama za trudnice**

Poštovana, pred Vama se nalazi anonimni upitnik o životnim navikama. Provedbu ove ankete odobrilo je Etičko povjerenstvo Medicinskog fakulteta u Splitu i KBC Split. Ispunjavanje ankete u prosjeku traje 20 min. Molimo Vas za iskrene odgovore. Puno Vam hvala na sudjelovanju!

Dob: _____ Trudnoća po redu: _____ Broj prijašnjih poroda: _____

Broj godina završene škole: _____ Jeste li zaposleni? a) da b) ne c) na porodiljnom

Kolika je Vaša visina? _____cm Kolika je Vaša težina (masa): _____kg

Kada ste posljednji put mjerili svoju težinu? Prije _____ dana
Koliko ste kilograma imali prije nego što ste zatrudnjeli? _____kg

Kako ocjenjujete svoje zdravlje? (0=jako loše; 10=potpuno zdrav/a): 0-1–2–3–4–5–6–7–8–9–10

Pušite li duhan? a) da b) ne, prestao/la sam pušiti c) nikad nisam pušila/pušio duhan

U prosjeku, koliko sati dnevno gledate TV? _____
U prosjeku, koliko sati dnevno provodite za računalom ili tabletom (za rad i zabavu)? _____
U prosjeku, koliko sati dnevno koristite mobitel (uključujući i pozive, i za Internet)?_____

Tijekom radnih dana, obično idem spavati u _____ sati. (Molimo, odgovarajte u formatu npr. 23:30)
Tijekom radnih dana, obično se probudim u _____ sati.

Tijekom radnih dana, nakon buđenja se osjećam:
a) osvježeno b) djelomično umorno i pospano c) vrlo umorno i pospano

Tijekom slobodnih dana i vikenda, obično idem spavati u _____ sati.
Tijekom slobodnih dana i vikenda, obično se probudim u _____ sati

Tijekom slobodnih dana i vikenda, nakon buđenja se osjećam:
a) osvježeno b) djelomično umorno i pospano c) vrlo umorno i pospano

PREHRANA

1. Koliko obroka imate tijekom radnih dana? ____glavnih obroka (glavni obroci su doručak, ručak i večera) i _____međuobroka.
2. Koliko obroka imate tijekom slobodnih dana/vikenda? ___glavnih obroka i ___međuobroka
3. Koliko dana u tjednu doručkujete? _____dana u tjednu.
4. Grickate li dok gledate TV ili za kompjutorom? a) da, često, b) da, ponekad, c) ne
5. Kuhate li? a) da, često; b) da, ponekad; c) ne
6. Zaokružite što je Vaš uobičajeni doručak ili marenda (obrok između doručka i ručka)? a) sendvič b) pecivo iz pekare c) voće d) salata e) kolač/slatkiši f) orašasti plodovi i/ili sjemenke g) grickalice, čips i sl. h) kava ili čaj
   i) nešto drugo:_____ j) ništa

Prosječno, koji je mjesečni prihod vaše uže obitelji?

a) Nema prihoda; b) ≤7.500 kn; c) 7.501 – 11.500 kn; d) 11.501 – 15.000 kn; e) 15.001 – 18.500 kn; f) 18.501 – 22.500 kn; g) ≥22.501 kn; h) ne znam

Molimo Vas, zaokružite broj **za svaku** od navedenih skupina namirnica, ovisno o tome koliko često ste ju uobičajeno upotrebljavali tijekom posljednje **godine dana**.

NAMIRNICE	**Svaki dan, 2 ili više puta dnevno**	**Svaki dan, 1 dnevno**	**3 puta tjedno**	**2 puta tjedno**	**1 tjedno**	**1 mjesečno**	**Rijetko ili nikada**
Rafinirane žitarice, sve vrste: bijeli kruh, peciva, riža, tjestenina, granola, pahuljice i drugo	1	2	3	4	5	6	7
Nerafinirane cjelovite žitarice (integralne), sve vrste: riža, kruh, tjestenina, orzo, zob, kukuruz, heljda i dr.	1	2	3	4	5	6	7
Krumpir	1	2	3	4	5	6	7
Maslinovo ulje (uključujući i pripremu hrane)	1	2	3	4	5	6	7
Orašasti plodovi (badem, orah…)	1	2	3	4	5	6	7
Svježe voće (isključujući voćne sokove)	1	2	3	4	5	6	7
Povrće	1	2	3	4	5	6	7
Mlijeko i mliječni proizvodi	1	2	3	4	5	6	7
Mahunarke (leća, bob, slanutak, grašak, grah i sl.)	1	2	3	4	5	6	7
Jaja	1	2	3	4	5	6	7
Riba (i bijela i plava)	1	2	3	4	5	6	7
Bijelo meso (piletina i puretina)	1	2	3	4	5	6	7
Crveno meso (svinjetina, teletina, govedina)	1	2	3	4	5	6	7
Mesne i riblje prerađevine (salame, paštete, pršut, panceta, ćevapčići, riblji štapići…)	1	2	3	4	5	6	7
Slastice (kolači, slatka peciva, bomboni, čokolada i ostali slatkiši)	1	2	3	4	5	6	7
Sokovi (i gazirani i negazirani, prirodni, Cedevita), uključujući i vodu s okusom	1	2	3	4	5	6	7
Vino (u količini: 1 čaša za žene, 1-2 čaše za muškarce)	1	2	3	4	5	6	7
Kava	1	2	3	4	5	6	7
Čaj	1	2	3	4	5	6	7
Energetski napitci	1	2	3	4	5	6	7
Vitamini (bilo koje vrste)	1	2	3	4	5	6	7
Minerali (bilo koje vrste)	1	2	3	4	5	6	7
Integrirani vitamini i minerali	1	2	3	4	5	6	7

Pitanja u ovoj ljestvici odnose se na Vaše osjećaje i misli tijekom **posljednjih mjesec dana**. Molimo Vas, zaokružite koliko često ste se osjećali ili mislili na određeni način, u skladu sa značenjem brojeva: **0 = nikad; 1 = gotovo nikad; 2 = ponekad; 3 = poprilično često; 4 = vrlo često**						
1.	U posljednjih mjesec dana, koliko često ste bili uzrujani zbog nečega što se dogodilo neočekivano?	0	1	2	3	4
2.	U posljednjih mjesec dana, koliko često ste osjećali da ne možete kontrolirati važne stvari u svom životu?	0	1	2	3	4
3.	U posljednjih mjesec dana, koliko često ste se osjećali nervozno i „pod stresom“?	0	1	2	3	4
4.	U posljednjih mjesec dana, koliko često ste se osjećali sigurnima u svoje sposobnosti za rješavanje osobnih problema.	0	1	2	3	4
5.	U posljednjih mjesec dana, koliko često ste osjećali da stvari idu Vama u prilog i kako treba?	0	1	2	3	4
6.	U posljednjih mjesec dana, koliko često ste osjećali da niste u mogućnosti nositi se sa stvarima koje ste trebali učiniti?	0	1	2	3	4
7.	U posljednjih mjesec dana, koliko često ste uspijevali kontrolirati iritacije u svom životu?	0	1	2	3	4
8.	U posljednjih mjesec dana, koliko često ste osjećali da imate sve pod kontrolom?	0	1	2	3	4
9.	U posljednjih mjesec dana, koliko često ste se razljutili zbog stvari koje su bile izvan Vaše kontrole?	0	1	2	3	4
10	U posljednjih mjesec dana, koliko često ste osjećali da se teškoće gomilaju toliko puno da ih niste mogli prevladati?	0	1	2	3	4

U cjelini, kako ocjenjujete svoju kvalitetu života (0-izuzetno niska, 10-odlična kvaliteta života)?
0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5 - 6 - 7 - 8 - 9 - 10

U cjelini, koliko ste se sretno osjećali prošli mjesec (0-nimalo, 10-krajnje sretan)?
0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5 - 6 - 7 - 8 - 9 - 10

U cjelini, koliko ste se tjeskobno osjećali prošli mjesec (0-nimalo, 10-krajnje tjeskoban)?
0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5 - 6 - 7 - 8 - 9 - 10

Koliko je točna tvrdnja da ste optimistični oko svoje budućnosti (0-nimalo optimistični, 10-izuzetno optimistični)? 0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5 - 6 - 7 - 8 - 9 - 10

TJELESNA AKTIVNOST

Bavite li se sportom? a) da, nekoliko puta tjedno b) da, barem 1 tjedno c) rijetko d) ne

Idete li u teretanu? a) da, nekoliko puta tjedno b) da, barem 1 tjedno c) rijetko d) ne

Imate li neku drugu vrstu rekreacije, npr. ples, joga, pilates i sl.?

a) da, nekoliko puta tjedno b) da, barem 1 tjedno c) rijetko d) ne

TJELESNA AKTIVNOST

Ovim upitnikom se ispituju vrste tjelesnih aktivnosti koje se provode kao dio svakodnevnog života. Kroz niz pitanja ćete odgovarati o količini vremena koje ste utrošili u provođenju određenog tipa tjelesne aktivnosti **unazad 7 dana**.

Molimo odgovorite na svako pitanje, čak i u slučaju da se ne smatrate osobom koja je tjelesno aktivna. Molimo Vas da se prisjetite svih aktivnosti koje provodite na poslu, u kući i oko kuće, u vrtu, na putu s jednog mjesta na drugo i tijekom slobodnog vremena za rekreaciju, vježbanje i sport.

Prisjetite se svih **izrazito napornih** i **umjerenih** aktivnosti koje ste provodili u **zadnjih 7 dana**. **Izrazito napornim** tjelesnim aktivnostima se smatraju aktivnosti koje uzrokuju teški tjelesni napor i tijekom kojih dišete puno brže od uobičajenog. **Prisjetite se** *samo* **aktivnosti koje ste provodili** bez prekida tijekom najmanje 10 minuta**.**

8. Tijekom **zadnjih 7 dana**, koliko ste dana obavljali **izrazito naporne** tjelesne aktivnosti kao što su na primjer dizanje teških predmeta, kopanje, aerobik ili brza vožnja bicikla? ____ **dana u tjednu**

☐ **Nisam** obavljao/la izrazito naporne tjelesne aktivnosti → ***Prijeđite na pitanje 3.***

9. U danima kada ste obavljali **izrazito naporne** tjelesne aktivnosti, koliko ste ih vremena uobičajeno provodili? _____**sati u danu i** _____ **minuta u danu** ☐ Ne znam/Nisam sigurna

Prisjetite se svih **umjerenih** tjelesnih aktivnosti koje ste provodili u **zadnjih 7 dana**. **Umjerenim** aktivnostima se smatraju aktivnosti koje uzrokuju umjereni tjelesni napor i tijekom kojih dišete nešto brže od uobičajenog. Prisjetite se samo aktivnosti koje ste provodili bez prekida tijekom najmanje 10 minuta

10. Tijekom **zadnjih 7 dana**, koliko ste dana obavljali **umjerene** tjelesne aktivnosti poput na primjer nošenja lakog tereta, redovite vožnje bicikla ili igranje tenisa? Molimo, nemojte uključiti hodanje.

_____ **dana u tjednu**

☐ **Nisam** obavljao/la umjerenu tjelesnu aktivnost → ***Prijeđite na pitanje 5.***

11. U danima kada ste se bavili **umjerenim** tjelesnim aktivnosti, koliko ste ih vremena uobičajeno provodili?

_____ **sati u danu** _____ i **minuta u danu** ☐ Ne znam/Nisam sigurna

Razmislite o vremenu koje ste proveli **hodajući** tijekom **zadnjih 7 dana**. To uključuje hodanje na poslu i kod kuće, hodanje radi putovanja s jednog mjesta na drugo i bilo koje drugo hodanje koje ste obavljali isključivo u svrhu rekreacije, sporta, vježbanja ili provođenja slobodnog vremena.

12. Tijekom **zadnjih 7 dana**, koliko ste dana **hodali** u trajanju od **najmanje 10 minuta bez prekida**?

_____ **dana u tjednu**

☐ **Nisam** toliko dugo hodao/la → ***Prijeđite na pitanje 7.***

13. U danima kada ste toliko dugo **hodali**, koliko ste vremena uobičajeno proveli hodajući? _____

sati u danu _____ **minuta u danu** ☐ Ne znam/Nisam sigurna

Posljednje pitanje odnosi se na vrijeme koje ste proveli u **sjedećem položaju tijekom zadnjih 7 dana**. To uključuje vrijeme provedeno na poslu, kod kuće, tijekom učenja i tijekom slobodnog vremena. Ovim dijelom upitnika je obuhvaćeno na primjer vrijeme provedeno u sjedećem položaju za stolom, pri posjetu prijateljima te vrijeme provedeno u sjedećem ili ležećem položaju za vrijeme čitanja ili gledanja televizije.

14. Unazad **7 dana**, koliko ste vremena uobičajeno provodili **sjedeći** tijekom jednog **radnog dana**?

_____**sati u danu i** _____**minuta u danu** ☐ Ne znam/Nisam sigurna

ZABRINUTOST

Tijekom **posljednja 2 tjedna,** koliko često Vam je neki od sljedećih problema pričinjavao teškoće?
Molimo Vas za iskrene odgovore na pitanja, služeći se priloženom skalom.

		uopće NE	nekoliko dana	više od polovice navedenih dana	skoro svaki dan
1.	Osjećaj nervoze, tjeskobe ili osjećaj da ste na rubu živaca.	0	1	2	3
2.	Niste mogli prestati brinuti ili kontrolirati zabrinutost.	0	1	2	3
3.	Previše ste brinuli o različitim stvarima.	0	1	2	3
4.	Imali ste poteškoće s opuštanjem.	0	1	2	3
5.	Bili ste toliko nemirni da niste mogli stajati na mjestu.	0	1	2	3
6.	Lako ste se naljutili ili bili ste razdražljivi.	0	1	2	3
7.	Bilo Vas je strah da bi se nešto strašno moglo dogoditi.	0	1	2	3

PERCEPCIJA

Tijekom **posljednja 2 tjedna**, koliko često Vam je neki od sljedećih problema pričinjavao teškoće?
Molimo Vas za iskrene odgovore na pitanja, služeći se priloženom skalom.

		uopće NE	nekoliko dana	više od polovice navedenih dana	skoro svaki dan
1.	Smanjen interes ili zadovoljstvo u obavljanju uobičajenih stvari.	0	1	2	3
2.	Imali ste osjećaj potištenosti, depresije ili beznađa?	0	1	2	3
3.	Teško ste zaspali ili ste loše spavali ili ste pak previše spavali.	0	1	2	3
4.	Imali ste osjećaj umora ili nedostatka energije.	0	1	2	3
5.	Bili ste oslabljenog apetita ili ste se prejedali.	0	1	2	3
6.	Imali ste loš osjećaj u svezi sebe samog – ili da niste uspjeli u životu ili da ste iznevjerili sebe ili svoju obitelj.	0	1	2	3
7.	Imali ste poteškoće s koncentracijom, npr. prilikom čitanja novina ili gledanja televizije.	0	1	2	3
8.	Kretali ste se ili razgovarali usporeno tako da su to mogli i drugi primijetiti? Ili naprotiv – bili usplahireni ili nemirni, tako da ste se morali kretati više nego uobičajeno?	0	1	2	3
9.	Razmišljali ste kako bi bilo bolje da te mrtvi ili da se ozlijedite na neki način	0	1	2	3

FLEKSIBILNOST

Navedite koliko se slažete ili se ne slažete sa sljedećim tvrdnjama, tako da zaokružite odgovarajući broj uz svaku tvrdnju.

		u potpunosti se NE slažem	NE slažem se	niti se slažem, niti ne slažem	slažem se	u potpunosti se slažem
1.	Brzo se oporavim nakon teških vremena.	1	2	3	4	5
2.	Teško prolazim kroz stresne situacije.	1	2	3	4	5

3.	Ne treba mi dugo za oporavak od stresnog događaja.	1	2	3	4	5
4.	Teško mi je trgnuti se kad mi se dogodi nešto loše.	1	2	3	4	5
5.	Obično prolazim kroz teška vremena uz manje poteškoće.	1	2	3	4	5
6.	Potrebno mi je dugo vremena kako bih se oporavila od prepreka u mom životu.	1	2	3	4	5

SREĆA

Za stavku od navedenih tvrdnji i/ili pitanja zaokružite broj na skali za koji smatrate da vas najbolje opisuje.

1.	Općenito, smatram se:								
	Ne baš sretnom osobom	1	2	3	4	5	6	7	**Vrlo** sretnom osobom
2.	U usporedbi s većinom mojih vršnjaka, smatram se:								
	Manje sretnim/om	1	2	3	4	5	6	7	**Više** sretnom
3.	Neki ljudi općenito su jako sretni. Oni uživaju u životu bez obzira na to što se događa i nastoje izvući najbolje što mogu iz svega. Koliko Vas opisuje ova tvrdnja?								
	Uopće **ne**	1	2	3	4	5	6	7	**U potpunosti**
4.	Neki ljudi općenito nisu jako sretni. Iako nisu depresivni, oni se nikad ne doimaju sretno koliko bi mogli biti. Koliko Vas opisuje ova tvrdnja?								
	Uopće **ne**	1	2	3	4	5	6	7	**U potpunosti**

ŽIVOTNA ORIJENTACIJA

Molimo da iskreno i točno odgovarate na pitanja. Pokušajte da vaš odgovor na jedno pitanje ne utječe na ostale odgovore. Nema točnih i netočnih odgovora. Odgovarajte prema vlastitim osjećajima, a ne onako kako mislite da bi drugi odgovorili. Molimo odgovorite na sljedeća pitanja o sebi služeći se sljedećom skalom:

		izrazito se NE slažem	**NE slažem se**	**niti se slažem, niti ne slažem**	**slažem se**	**izrazito se slažem**
1.	U nesigurnim vremenima obično očekujem najbolje.	0	1	2	3	4
2.	Lako se opustim.	0	1	2	3	4
3.	Ako nešto u mom životu može krenuti po zlu, krenut će.	0	1	2	3	4
4.	Uvijek sam optimističan/a oko svoje budućnosti.	0	1	2	3	4
5.	Jako uživam u druženju s prijateljima.	0	1	2	3	4
6.	Važno mi je da sam zaokupljen/a poslom.	0	1	2	3	4
7.	Rijetko očekujem da stvari idu po mome.	0	1	2	3	4
8.	Ne uzrujam se suviše lako.	0	1	2	3	4
9.	Rijetko očekujem da će mi se dogoditi dobre stvari.	0	1	2	3	4
10.	Općenito, očekujem da će mi se dogoditi više dobrih stvari nego loših.	0	1	2	3	4