

Arterijska krutost kao pokazatelj vaskularnoga starenja u bolesnika s upalnim bolestima crijeva

Prijić, Radovan

Doctoral thesis / Disertacija

2019

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:206612>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-05-13**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Radovan Prijić

**Arterijska krutost kao pokazatelj
vaskularnoga starenja u bolesnika s
upalnim bolestima crijeva**

DISERTACIJA



Zagreb, 2019.

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Radovan Prijić

**Arterijska krutost kao pokazatelj
vaskularnoga starenja u bolesnika s
upalnim bolestima crijeva**

DISERTACIJA

Zagreb, 2019.

Disertacija je izrađena u Zavodu za gastroenterologiju i hepatologiju Kliničkog bolničkog centra Zagreb.

Mentor: doc. dr. sc. Silvija Čuković-Čavka, spec. interne medicine, supspecijalist gastroenterologije i hepatologije

SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1. Upalne bolesti crijeva	1
1.1.1 Patogeneza upalnih bolesti crijeva	1
1.1.2. Crohnova bolest	9
1.1.3. Ulcerozni kolitis	15
1.2. Upalne bolesti crijeva i ateroskleroza	19
1.3. Krutost arterija i kardiovaskularni rizik	22
1.3.1. Mehanizam nastanka krutosti arterija.....	23
1.3.2. Hemodinamika u krutosti arterija.....	24
1.3.3. Faktori rizika za nastanak krutosti arterija.....	28
1.3.4. Načini mjerenja krutosti arterija	29
1.4. Upalne bolesti crijeva i krutost arterija.....	32
 2. HIPOTEZA ISTRAŽIVANJA	 34
 3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA	 35
3.1. Opći cilj istraživanja	35
3.2. Specifični ciljevi istraživanja.....	35
3.3. Očekivani znanstveni doprinos istraživanja.....	35

4. ISPITANICI I METODE.....	37
4.1. Ispitanici	37
4.2. Metode	38
4.2.1. Laboratorijske pretrage.....	39
4.2.2. Određivanje klasičnih parametara oštećenja ciljnih organa	40
4.2.3. Određivanje markera krutosti arterija – mjerenje brzine pulsnog vala (PWV) i augmentacijskog indeksa (Aix)	42
4.2.4. Statistička obrada podataka	44
5. REZULTATI	46
5.1. Kliničko-laboratorijski pokazatelji IBD ispitanika.....	46
5.2. Hemodinamski parametri IBD ispitanika i ciljno oštećenje organa.....	49
5.3. Usporedba IBD ispitanika s Crohnovom bolešću i ulceroznim kolitisom	51
5.4. Usporedba ispitanika podijeljenih prema spolu.....	55
5.5. Usporedba ispitanika podijeljenih prema fenotipu i lokalizaciji bolesti, aktivnosti bolesti te prema primijenjenoj terapiji.....	56
5.6. Oštećenje ciljnih organa.....	58
5.7. Korelacije PWV, AIX te drugih parametara oštećenja ciljnih organa u IBD ispitanika	66
5.8. Usporedba IBD ispitanika i ispitanika u kontrolnoj skupini	72
6. RASPRAVA.....	79
7. ZAKLJUČCI	88

8. SAŽETAK	90
9. SUMMARY	92
10. POPIS LITERATURE	94
11. ŽIVOTOPIS	121

POPIS OZNAKA I KRATICA

APC – antigen-prezentirajuća stanica (eng. *antigen presenting cell*)

5-ASA – 5-aminosalicilati (eng. *5-aminosalicylic acid*)

ABI – gležanjski indeks tlaka (eng. *ankle-brachial pressure index*)

ACE-i – inhibitori angiotenzin-konvertirajućeg enzima

AGE – završni produkti uznapredovale glikacije (eng. *advanced glycation end products*)

AH – arterijska hipertenzija

AIEC – adherirajuće-invazivna *Escherichia coli*

Aix – augmentacijski indeks

ALP – alkalna fosfataza

ALT – alanin-aminotransferaza

ARB – blokatori angiotenzina II tip 1 receptora

ASCA – antitijelo protiv epitopa kvasca *Saccharomyces cerevisiae* (eng. *anti Saccharomyces cerevisiae antibody*)

AST – aspartat-aminotransferaza

AT – arterijski tlak

ATG16L1 – protein vezan uz autofagiju (eng. *autophagy related 16 like 1*)

BMI – indeks tjelesne mase (eng. *body mass index*)

CD – Crohnova bolest (eng. *Crohn's disease*)

CD4 – stanični diferencijacijski antigen 4 (eng. *cluster of differentiation 4*)

CDAI – indeks aktivnosti Crohnove bolesti (eng. *Crohn's Disease Activity Index*)

CLR – lektin receptor C-tipa (eng. *C-type lectin receptor*)

CRP – C-reaktivni protein

CT – kompjuterizirana tomografija (eng. *computed tomography*)

DBP – dijastolički arterijski tlak (eng. *diastolic blood pressure*)

eGFR – procijenjena brzina glomerularne filtracije bubrega (eng. *estimated glomerular filtration rate*)

ESH/ESC – Europsko društvo za hipertenziju (eng. *European Society of Hypertension*)/ Europsko društvo za kardiologiju (eng. *European Society of Cardiology*)

Fab – antigen-vezujući fragment (eng. *antigen-binding fragment*)

GGT – gama-glutamilttransferaza

GUK – glukoza u krvi

GWAS – studija genomskih povezanosti (eng. *genome-wide association study*)

HBI – Harvey-Bradshaw indeks težine bolesti

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

IBD – upalne bolesti crijeva (eng. *Inflammatory bowel disease*)

IFN – interferon

IL – interleukin

IRGM – protein iz M porodice GTPaza povezan s imunitetom (eng. *immunity-related GTPase family M protein*)

ITM – indeks tjelesne mase

JAK – Janus kinaza (eng. *Janus kinase*)

KBB – kronična bubrežna bolest

KMAT – 24-satno kontinuirano mjerenje arterijskoga tlaka

KV – kardiovaskularni

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

MAdCAM-1 – sluznički vaskularni adresin (eng. *mucosal vascular addressing cell adhesion molecule*)

MCV – srednji volumen eritrocita

MDRD – studija modifikacije dijeta u bubrežnim bolestima (eng. *Modification of Diet in Renal Disease Study*)

MES – endoskopski rezultat Mayo indeksa (eng. *Mayo endoscopic subscore*)

MHC – glavni kompleks histokompatibilnosti (eng. *major histocompatibility complex*)

MRI – magnetska rezonanca (eng. *magnetic resonance imaging*)

NF- κ B – nuklearni faktor κ B (eng. *nuclear factor kappa-light-chain-B*)

NK – prirodno ubilački (eng. *natural killer*)

NO – dušikov monoksid

NOD – nukleotid-vezujuća oligomerizacijska domena (eng. *nucleotide-binding oligomerization domain*)

PAMP – molekularni uzorci povezani s patogenima mikroba (eng. *pathogen-associated molecular patterns*)

pANCA – perinuklearno antineutrofilno citoplazmatsko protutijelo (eng. *perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibody*)

PP – tlak pulsa (eng. *pulse pressure*)

PRP – receptori koji prepoznaju uzorke (eng. *pattern-recognition receptors*)

PSC – primarni sklerozirajući kolangitis, (eng. *primary sclerosing cholangitis*)

PWV – brzina pulsog vala (eng. *pulse wave velocity*)

RAAS – sustav renin-angiotenzin-aldosteron

RLR – retinoičnom kiselinom inducibilni receptor (eng. *retinoic acid-inducible gene 1-like receptor*)

SBP – sistolički arterijski tlak (eng. *systolic blood pressure*)

SMAD7 – eng. *mothers against decapentaplegic homolog 7*

SNP – polimorfizam jednog nukleotida (eng. *single-nucleotide polymorphism*)

STAT – signalni prijenosnik i aktivator transkripcije proteina (eng. *signaling transducer and activator of transcription*)

TGF- β – transformirajući faktor rasta beta (eng. *transforming growth factor beta*)

TLR – tollu-sličan receptor (eng. *Toll-like receptor*)

TNF- α – tumor-nekrotizirajući faktor α (eng. *tumor necrosis factor α*)

UC – ulcerozni kolitis (eng. *ulcerative colitis*)

UCEIS – endoskopski indeks težine ulceroznog kolitisa (eng. *Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity*)

WCH – hipertenzija bijele kute (eng. *white coat hypertension*)

1. UVOD

1.1. Upalne bolesti crijeva

Probavna cijev u čovjeka igra centralnu ulogu kao barijera urođenog imunološkog sustava, a površina ljudskog crijeva iznosi između 200 i 400 m² (1,2). Unutrašnji epitel crijeva ne služi samo kao zaštita domaćina od patogena, već je to i mjesto gdje se odvija interakcija s komenzalnim mikroorganizmima. Ove interakcije nadzire urođeni imunološki sustav uz održavanje precizne imunološke homeostaze (2). Kada je ta homeostaza narušena iz niza razloga dolazi do upalnog zbivanja koje se može manifestirati kao kronična upalna bolest crijeva (3,4).

Upalne bolesti crijeva (eng. *Inflammatory bowel disease, IBD*) čine skupinu kroničnih, neizlječivih bolesti koje karakteriziraju kronična imunološka aktivacija i relapsirajuća upala tankog i debelog crijeva (5,6). Do danas točna etiopatogeneza ovih bolesti ostaje nepoznata, no smatra se da bolest nastaje kao posljedica aberantnog imunološkog odgovora na antigene normalne crijevnog flore u osoba s genetskom predispozicijom i uz interakciju za sada nepoznatih okolišnih čimbenika (7). Dvije glavne bolesti u ovoj skupini su Crohnova bolest i ulcerozni kolitis. Ove bolesti dijele mnoga klinička (slični simptomi uključujući proljev, hematokeziju i abdominalnu bol) i epidemiološka obilježja, iako je riječ o dva različita entiteta s različitim mjestom zahvaćanja probavnog trakta i dubinom upale, različitim komplikacijama, terapijskim mogućnostima i prognozom (2,5).

1.1.1 Patogeneza upalnih bolesti crijeva

Uobičajeno se smatra da Th1 stanice imunološkog sustava imaju važnu ulogu u patogenezi kronične upale crijeva, posebice u Crohnovoj bolesti, dok su Th2 stanice povezane s patogeneзом ulceroznog kolitisa (8).

Intestinalni epitel i mukozni sloj

Intestinalni epitel sastoji se od nekoliko različitih stanica, uključujući enterocite, vrčaste stanice, Panethove stanice, M stanice i epitelne intestinalne matične stanice. Ove stanice povezane međusobno čvrstim spojevima (eng. *tight junction*) čine jednostruki kolumnarni epitel crijeva koji oblaže kriptu i resice te izlučuje sluz (eng. *mucus*) formirajući barijeru između subepitelnog sloja (lamine proprie) i intraluminalnih patogena (3,9,10).

U svrhu zaštite intestinalne mukoze, sloj sluzi prekriva površinu epitela. Ovaj sloj čine glikolizirani mucin iz vrčastih stanica te defenzini iz Panethovih i epitelnih stanica (2). Deplecija vrčastih stanica i reduciran sloj sluzi karakteristično se nalaze u ulceroznom kolitisu (11). Panethove stanice imaju važnu ulogu u homeostazi intestinalnog epitela te disfunkcija ovih stanica može dovesti do pojačane sklonosti upali u crijevu (12). Narušen integritet epitelne barijere, koji se održava čvrstim međustaničnim spojevima (eng. *tight junction*), ima bitnu ulogu u patogenezi upalnih bolesti crijeva, omogućujući vanjskim patogenima prolaz kroz intestinalni epitel (13). U fiziološkim uvjetima samo mali broj bakterija može proći epitelnu barijeru u procesu presudnom za imunološki nadzor i održavanje homeostaze imunološkog sluzničkog sustava (14). U slučaju oštećenja čvrstog epitelnog sloja dolazi do pojačanog prolaska mikroorganizama, što dovodi do kontinuiranog patološkog upalnog odgovora, a to je jedan od mehanizama koji se smatra odgovornim za patogenezu upalnih bolesti crijeva (15).

Crijevna mikrobiota

U fiziološkim uvjetima komenzalni mikroorganizmi imaju ulogu u homeostazi intestinalnog imunološkog sustava. Oni utječu na priljev nutrijenata, razvoj imunološkog sustava i modulaciju energetskog metabolizma (8,16). Većinu bakterija čine gram-negativne bakterije, kao što su *Bacteroidetes*, te gram-pozitivne bakterije, kao što su *Firmicutes*. Ostali redovi bakterija su *Proteobacteria*, *Actinobacteria*, *Fusobacteria*, and *Verrucomicrobia* (17). Količina i raznolikost navedenih redova bakterija smanjeni su kod pacijenata s upalnim bolestima crijeva (8,18). Međutim, i navedeni komenzalni mikroorganizmi mogu biti štetni u određenim uvjetima te doprinijeti razvoju upalnih bolesti crijeva (19). Postoje višestruki dokazi koji potkrepljuju važnu ulogu crijevne mikrobiote u patogenezi upalnih bolesti crijeva. Tako se pokazalo da je kod nekih IBD bolesnika empirijska antibiotska terapija učinkovita (20). Također, utvrđena je povezanost IBD i genetskih varijanti vezanih uz bakterijsku detekciju – NOD2 (21), IL23R (22), dok većina animalnih modela kolitisa zahtijeva prisutnost komenzalnih bakterija za razvoj intestinalne upale (23). Novija istraživanja istraživala su i doprinos drugih mikroorganizama, kao što su virusi, razvoju IBD. Yang i suradnici pokazali su povezanost između poremećaja u količini i sastavu enteričkih virusa i eksperimentalnog kolitisa (24).

Kao mogući uzročnik u patogenezi IBD istraživano je više mikroorganizama. Tako je adherirajuće-invazivna *Escherichia coli* (AIEC) pronađena češće kod bolesnika s Crohnovom bolešću nego u

zdravih ispitanika (2,25). Navedeni mikroorganizam izoliran je iz ileuma pacijenata s Crohnovom bolešću, no nije ustanovljena prisutnost u pacijenata s ulceroznim kolitisom (26).

Istraživana je i uloga *Clostridium* klastera *XIVa/IV* u crijevnoj imunološkoj homeostazi i utjecaju na T regulacijske (Treg) stanice. Konkretnije, Treg stanice stimulirane određenom komponentom mikrobiote (Cbir1 flagelin) dovele su do smanjenja sustavne aktivacije T limfocita (27), a kod IBD pacijenata detektirane su snižene količine *Clostridium XIVa/IV* u odnosu na kontrole (28,29).

Istraživanja disbioze u upalnim bolestima crijeva rezultirala su i pokušajima restitucije fiziološke kompozicije mikrobiote kod IBD bolesnika. Na tragu toga, transplantacija fekalne mikrobiote je recentno istraživana u terapiji IBD bolesnika. Randomizirano kontrolirano istraživanje pokazalo je višu stopu remisije u odnosu na placebo kod bolesnika s ulceroznim kolitisom (30), dok je drugo istraživanje donijelo negativan rezultat (31). S obzirom na to da selekcija donora, obrada donorskih uzoraka i načini primjene transplantacije još nisu standardizirani, kao i na dvojbene rezultate dosadašnjih istraživanja, uloga ove terapijske opcije kod IBD ostaje nejasna (2).

Na sličnom tragu, s idejom utjecaja na crijevnu mikrobiotu, istraživana je i uloga probiotika u liječenju IBD. Probiotici su nutritivni suplementi koji sadrže mikroorganizme s povoljnim utjecajem na organizam kada se primjene u adekvatnoj količini (2). U eksperimentalnom modelu kolitisa pokazan je protuupalni efekt probiotika posredovan tollu-sličnim receptorskim (eng. *toll-like receptor*, TLR) staničnim signalnim putem (32). Metaanaliza 23 randomizirane kontrolirane studije pokazala je korist probiotika u terapiji pacijenata s ulceroznim kolitisom, no ne i u pacijenata s Crohnovom bolešću (33).

Urođena imunost i imunološko prepoznavanje

Urođeni imunološki sustav ima ključnu ulogu u obrani organizma od vanjskih patogena, a u crijevu se sastoji od raznih stanica, uključujući intestinalne epitelne stanice, makrofage, monocite, neutrofile, eozinofile, bazofile, dendritične stanice i prirodno ubilačke (eng. *natural killer*, NK) stanice. Intraluminalni patogeni komuniciraju sa stanicama urođenog imunološkog sustava preko različitih receptora kao što su TLR, NOD (eng. *nucleotide-binding oligomerization domain*), CLR (eng. *C-type lectin receptor*) i RLR (eng. *retinoic acid-inducible gene 1-like receptor*) (34). Kada makrofazi i dendritične stanice prepoznaju molekularne uzorke povezane s patogenima mikroba (eng. *pathogen-associated molecular patterns*, PAMP) aktivirani signalni putevi, kao što je

nuklearni faktor κ B (NF- κ B, eng. *nuclear factor kappa-light-chain-B*), proizvode proupalne citokine, kemokine i druge antimikrobne peptide (34). Aktivacija makrofaga ovim citokinima dovodi do eliminacije patogena slobodnim radikalima i proteazama, dok antigen-prezentirajuće stanice (eng. *antigen presenting cell*, APC) – makrofazi i dendritične stanice prezentiraju antigene stanicama stečenog imunološkog sustava, igrajući ključnu ulogu u poveznici urođenog i stečenog imunološkog sustava (2).

U neupalnim uvjetima TLR signalni put dovodi do imunološke tolerancije na luminalne patogene kroz smanjenje (eng. *down-regulation*) receptora koji prepoznaju uzorke (eng. *pattern-recognition receptors*, PRP) i podržava cijeljenje sluznice (2). Suprotno, kod IBD bolesnika oštećen TLR signalni put dovodi do povišene crijevne permeabilnosti i neadekvatnog mukoznog cijeljenja. Miševi kojima je nedostajao *toll-like* receptor 2 (TLR2) imali su povećanu smrtnost kod kemijski uzrokovanog oštećenja sluznice kolona (35). Genetske studije pokazale su povezanost NOD2 (eng. *nucleotide-binding oligomerization domain 2*) gena i Crohnove bolesti. NOD2 polimorfizmi dovode do oštećenog odgovora na prepoznavanje bakterijskih peptidoglikana te se smatra da poremećena funkcija NOD2 proteina dovodi do kronične stimulacije proizvodnje proupalnih citokina (2). Studije genomske povezanosti (eng. *genome-wide association studies*, GWAS) pokazale su vezu između niza polimorfizama jednog nukleotida (eng. *single-nucleotide polymorphism*, SNP) i rizika za IBD, uključujući gene bitne kod prepoznavanja mikroorganizama (eng. *sensing*) (NOD2, IRF5, NFKB1, RELA, REL, RIPK2, CARD9 i PTPN22), eliminacije mikroorganizama (ATG16L1, IRGM, NCF4) te integracije stečenog imunološkog anitmikrobnog odgovora (IL23R, IL10, IL12, IL18RAP/IL1R1, IFNGR/IFNAR1, JAK2, STAT3, TYK2) (36–38).

Proces autofagije također ima bitnu ulogu u funkcioniranju urođenog imunološkog odgovora. Autofagija označava biološki proces u kojem dolazi do aktiviranja stanične autodigestije vlastitog staničnog materijala u citosolu, uključujući i intracelularne mikroorganizme. Autofagija omogućuje prezentaciju antigena pomoću glavnog kompleksa histokompatibilnosti II (eng. *major histocompatibility complex II*, MHC II). GWAS studije pokazale su vezu između Crohnove bolesti i genetskih polimorfizama povezanih s autofagijom, kao što su ATG16L1 i IRGM (39,40). Nakupljanje makrofaga i dendritičnih stanica u lamini propriji uočeno je i kod eksperimentalnog modela kolitisa i kod IBD pacijenata (3). Prekid interakcije između dendritičnih stanica i T limfocita može prevenirati nastanak eksperimentalnog kolitisa (41). Makrofazi i dendritične stanice

imaju i ulogu u održavanju crijevne homeostaze i sprečavanju upale, a oštećenje u urođenom imunološkom sustavu može dovesti do neadekvatne kontrole crijevnih mikroorganizama i neprimjerene stimulacije stečenog imunološkog sustava, što dovodi do razvoja upalnih bolesti crijeva (38).

Stečena imunost

Neprimjerna kronična aktivacija stečenog imunološkog sustava protiv komenzalnih mikroorganizama smatra se glavnim patogenetskim mehanizmom kod IBD. Povećano stvaranje IFN- γ iz Th1 stanica te citokina povezanih s Th17 stanicama (IL-17A/F, IL-21, IL-22) zapaženo je u Crohnovoj bolesti, dok se u ulceroznom kolitisu izlučuju citokini povezani s Th2 stanicama (IL-5, IL-13) (3,42). Klasična imunomodulatorna terapija kod IBD, uključujući kortikosteroide i imunomodulatore poput tiopurina, djeluje na pojedine elemente stečenog imunološkog sustava. Kortikosteroidi prvenstveno djeluju suprimirajući proupalne citokine, poput TNF- α i IL-1 β , međutim utječu i na proizvodnju interferona (IFN) te regulaciju diferencijacije pomagačkih T limfocita (eng. *T helper lymphocyte*) (43). Tiopurini, poput azatioprina i 6-merkaptopurina, inhibiraju sintezu nukleotida pomoću produkata svojeg metabolizma, 6-tiogvanina (44). Isto tako, pokazano je kako tiopurini suprimiraju i CD4⁺ T limfocite te specifičnim mehanizmima potiču apoptozu T limfocita (45).

TNF- α (eng. *tumor necrosis factor α*) proupalni je citokin kojeg proizvode makrofazi, monociti i T limfociti (46). U uzorcima crijeva pacijenata s Crohnovom bolešću pronađene su povišene razine ovog proteina, a prekomjerna proizvodnja TNF- α u eksperimentalnom modelu kod miševa dovela je do razvoja kroničnog upalnog artritisa i IBD fenotipa nalik Crohnovoj bolesti (47,48). Temeljem navedenog, smatra se kako TNF- α ima ključnu ulogu u nastanku IBD. Kod IBD povišene razine TNF- α utječu na različite proupalne procese, poput angiogeneze, uništenja Panethovih stanica, proizvodnju matriks metaloproteinaza, kao i na prekid barijere crijevnih epitelnih stanica (49). Razvijeno je više anti-TNF- α antitijela koja se koriste u terapiji IBD, kao što su infliksimab (kimerično protutijelo s mišjom sekvencom), adalimumab (potpuno humano antitijelo), certolizumab pegol (humani pegilirani Fab (eng. *antigen-binding fragment*, Fab) fragment) te golimumab (transgenično potpuno humano imunoglobulin G1 antitijelo) (2,50,51). Ova antitijela djeluju preko više mehanizama, uključujući apoptozu T limfocita, indukciju T regulacijskih limfocita (eng. *T reg lymphocyte*) i makrofaga te pospješivanje same crijevne barijere (52–54).

Drugi važni citokini u razvoju IBD vezani su uz Th17 limfocite (IL-17A, IL-21, IL-22, and IL-23) (55). Smatra se kako je ravnoteža između Th17 limfocita i T regulacijskih limfocita bitna u nastanku IBD, dok su eksperimentalni modeli kolitisa pokazali kako ovi limfociti imaju i proupalnu i protuupalnu ulogu u crijevu (55,56). Protuupalni citokini poput IL-22 iz Th17 limfocita utječu na proliferaciju epitela, cijeljenje sluznice i proizvodnju antimikrobnih peptida u mukoznom sloju crijevnog epitela (57). IL-12 utječe na diferencijaciju naivnih CD4⁺ T limfocita prema Th1 upalnom odgovoru, a IL-23 promiče Th17 staničnu diferencijaciju (58). Ustekinumab je humano monoklonsko antitijelo protiv p40 podjedinice IL-12 i IL-23 koje se pokazalo učinkovitim u terapiji Crohnove bolesti, ciljajući komponentne i Th1 i Th17 upalnog odgovora (59). IL-10 je protuupalni citokin, a varijacije gena za IL-10 povezane su s ulceroznim kolitisom, što je otkriveno u GWAS studiji.

Međustanični i unutarstanični signalni putevi

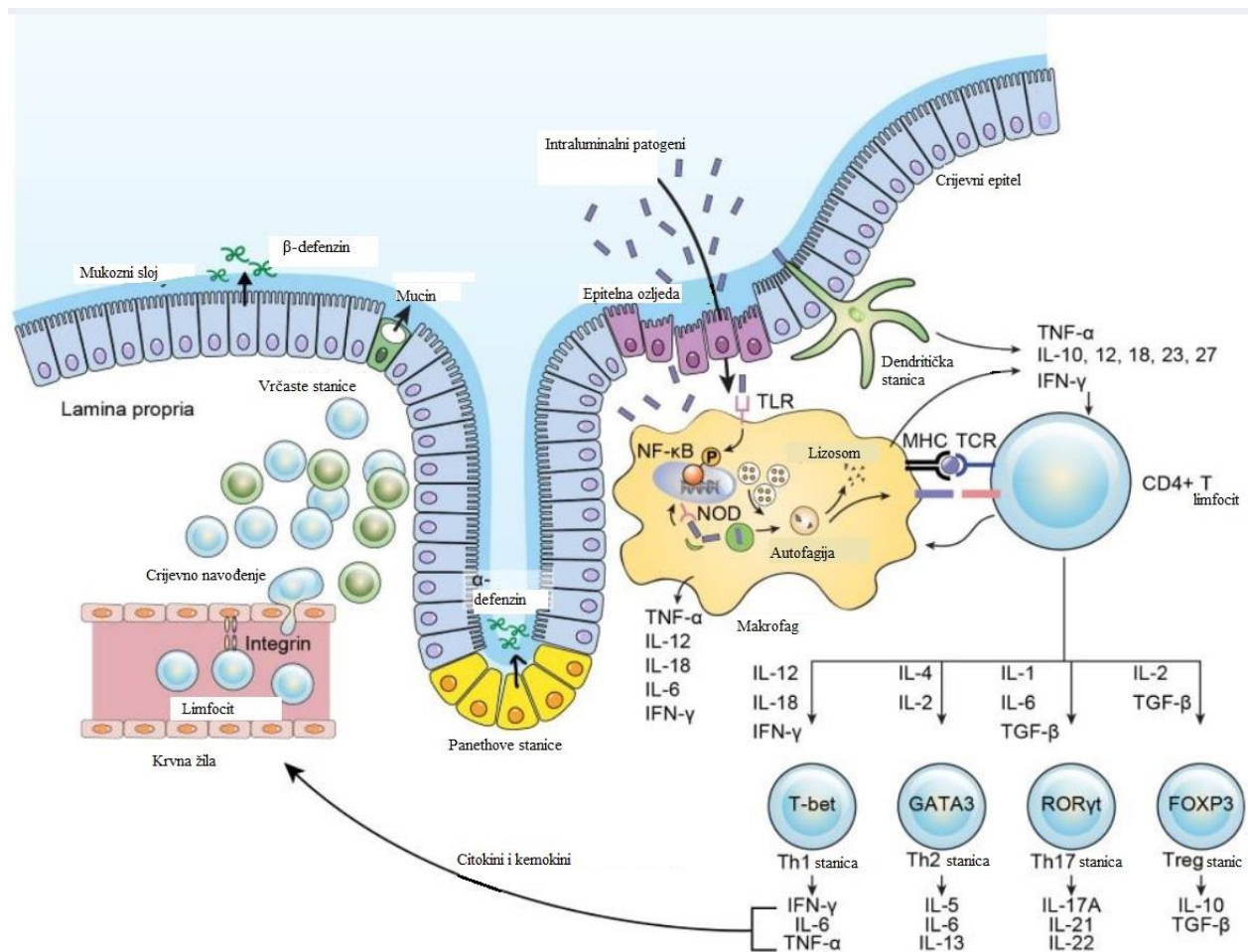
Interakcija proupalnih citokina i njihovih receptora dovodi do aktivacije unutarstaničnih signalnih puteva i proizvodnje proupalnih proteina. Signalne puteve koji uključuju Janus kinaze (eng. *Janus kinase*, JAK) i signalne prijenosnike i aktivatore transkripcije proteina (eng. *signaling transducer and activator of transcription*, STAT) aktiviraju mnogi citokini, uključujući IFN- γ , IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15, IL-12, IL-21, IL-22 i IL-23 (2). Inhibicija JAK proteina može dovesti do smanjene (eng. *downregulation*) aktivnosti mnogih proupalnih citokina (60). Tofacitinib, mala molekula koja inhibira JAK1/JAK3 proteina pokazao se učinkovitim u liječenju ulceroznog kolitisa (61). Poremećena aktivnost transformirajućeg faktora rasta β 1 (eng. *transforming growth factor beta 1*, TGF- β 1) povezana je s pojačanom aktivnošću SMAD7 proteina te može dovesti do pojačanog stvaranja proupalnih citokina u ljudskom crijevu (62).

Limfocitna regrutacija (eng. lymphocyte trafficking) u crijevu

Kako bi došlo do razvoja crijevne upale u IBD, limfociti moraju doći iz periferije organizma u crijevo. Tijekom tog procesa dolazi do interakcije raznih adhezijskih molekula na limfocitima. Različiti limfociti izražavaju različite adhezijske molekule na svojoj površini i time ciljaju različite organe (2). Navođenje T limfocita prema stanicama crijeva (eng. *gut-specific homing*) rezultat je interakcije α 4 β 7 integrina na svojoj površini i sluzničkog vaskularnog adresina MAdCAM-1 (eng. *mucosal vascular addressing cell adhesion molecule*, MAdCAM-1) na stanicama endotela. Selektivna inhibicija ovih adhezijskih molekula pronašla je mjesto i u terapiji IBD. Vedolizumab,

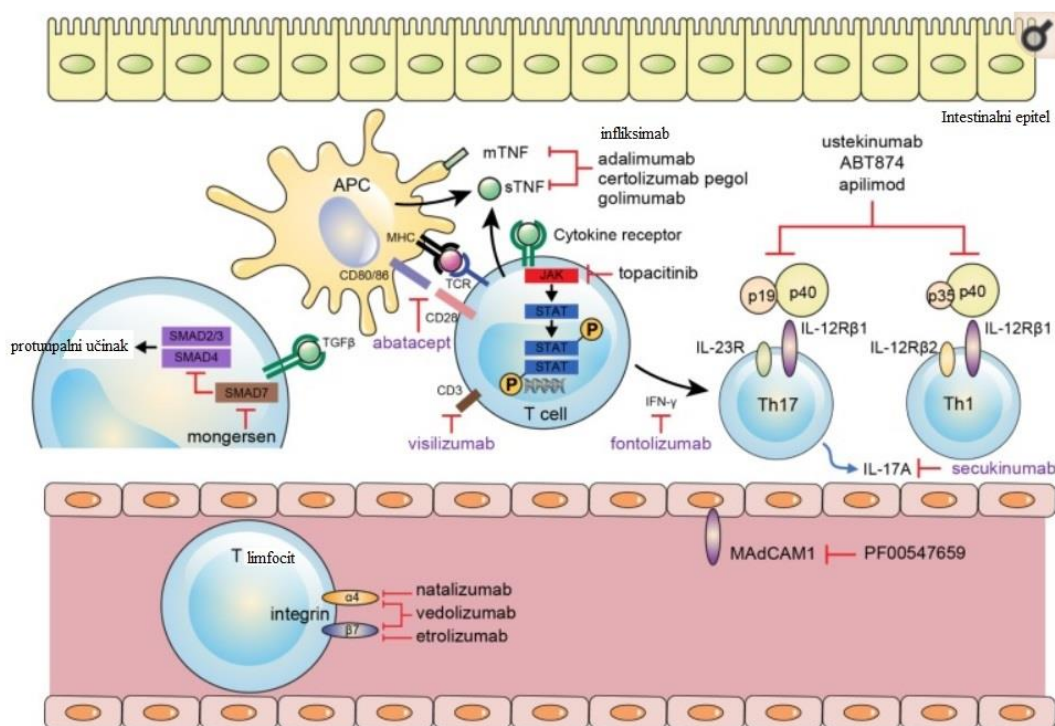
anti-adhezijsko protutijelo, specifično za crijevo, inhibira $\alpha 4\beta 7$ integrin te se koristi u liječenju IBD (63). Etrolizumab je protutijelo usmjereno protiv $\beta 7$ podjedinice integrina te inhibira i $\alpha 4\beta 7$ -MAdCAM-1 i $\alpha E\beta 7$ -E-kadherin interakcije, a pokazalo se učinkovitim u studijama za liječenje ulceroznog kolitisa (64). Učinak u liječenju IBD monoklonskog protutijela za direktnu inhibiciju MAdCAM-1 adresina također je proučavan u kliničkim istraživanjima (65).

Napretkom istraživanja upalnih bolesti crijeva raste i razumijevanje kompleksne patogeneze ovih bolesti (Slika 1.). Također, sve je jasnije kako neće biti moguće objasniti nastanak bolesti jednim „očitim“ etiopatogenetskim mehanizmom (2). Ovaj golemi napredak u razumijevanju patogenetskih mehanizama bolesti doveo je do pojave različitih terapijskih opcija za bolesnike (Slika 2.). Za očekivati je da će se repertoar lijekova koji ciljaju različite patogenetske mehanizme ovih bolesti u budućnosti značajno povećati te omogućiti ciljanu terapiju prilagođenu patogenetskim specifičnostima bolesti u svakog pojedinog pacijenta (2).



Slika 1. Patogeneza upalnih bolesti crijeva. Preuzeto i prilagođeno iz izvora:

<https://synapse.koreamed.org/DOIx.php?id=10.4110/in.2017.17.1.25>



Slika 2. Mjesto djelovanja pojedinih bioloških lijekova u upalnoj kaskadi kod upalnih bolesti crijeva. Preuzeto i prilagođeno iz izvora: <https://synapse.koreamed.org/DOIx.php?id=10.4110/in.2017.17.1.25>

1.1.2. Crohnova bolest

Crohnovu bolest karakterizira kronična upala koja može zahvatiti bilo koji dio probavnog sustava, od usta do anusa, iako se najčešće javlja u terminalnom ileumu i proksimalnom dijelu debelog crijeva. Upala kod Crohnove bolesti često nije kontinuirana duž gastrointestinalnog trakta, no zahvaća čitavu debljinu stijenke, od mukoznog sloja do seroze. (5). Prevalencija Crohnove bolesti u zemljama zapadne civilizacije iznosi 50–200/100 000 osoba, dok je incidencija 6–15/100 000 osoba. (6,66). Prevalencija ove bolesti kontinuirano raste unazad 50 godina s najvišom incidencijom u zemljama sjeverne Europe, Ujedinjenom Kraljevstvu i Sjevernoj Americi (6). Smrtnost pacijenata s Crohnovom bolešću i dalje je povišena u odnosu na opću populaciju, a kvaliteta života bolesnika narušena, unatoč napretku postignutom primjenom novije, biološke terapije u liječenju (67,68).

Dijagnoza Crohnove bolesti postavlja se korelacijom kliničkih simptoma i znakova te različitih dijagnostičkih nalaza, uključujući endoskopske, histološke radiološke i laboratorijske nalaze (69). Najčešći simptom kod bolesnika je kronični proljev (definiran kao smanjenje konzistencije stolice u trajanju duljem od 4 tjedna). Drugi simptomi koji se javljaju su bol u trbuhu (70%), gubitak na tjelesnoj masi (60%), krv i/ili sluz u stolici (40–50%) (70). Ekstraintestinalne manifestacije zahvaćaju otprilike trećinu IBD bolesnika (71). Najčešće su periferni artritis, aftozni stomatitis, uveitis, nodozni eritem i ankilozantni spondilitis, a rjeđe se javljaju *pyoderma gangrenosum* i primarni sklerozirajući kolangitis (72,73). Perianalne fistule kompliciraju tijek bolesti u 20% pacijenata (74), mijenjajući njihove životne navike i utječući na kvalitetu života, od čega je izostanak s posla tijekom akutnih relapsa bolesti samo jedan primjer (72). Postoji bimodalna distribucija incidencije bolesti prema dobi: ona se najčešće javlja u mlađoj životnoj dobi (20–30 godina), uz još jedan porast incidencije nakon 50. godine života (75). Genetska predispozicija za bolest demonstrirana je mnogim studijama, tako jednojajčani blizanci obolijevaju od bolesti slične lokacije, fenotipa, uz sličnu dob prilikom dijagnoze (76). Bolest se i češće javlja unutar obitelji te se pokazalo kako djeca oboljelih roditelja obolijevaju ranije (77). Visoka prevalencija bolesti prisutna je i kod Židova, iako geografski varijabilna, što upućuje i na utjecaj okoliša (78). Porast incidencije ove bolesti u cijelom svijetu pripisan je okolišnim čimbenicima. Pušenje je etabliran rizični faktor za Crohnovu bolest i povisuje rizik više od dvostruko (79). Dijeta bogata mastima, višestruko nezasićenim masnim kiselinama i mesom također se povezuje s Crohnovom bolešću, dok se smatra da dijeta s visokim udjelom vlakana i voća ima zaštitni efekt (80). Uporaba oralne kontraceptivne terapije također se povezuje s povišenim rizikom za Crohnovu bolest (81).

Dijagnostika

Ne postoji jedna definitivna dijagnostička metoda za dijagnozu Crohnove bolesti, danas se najviše koristi ileokolonoskopija s biopsijama (82). Patohistološki pronalazak ne-kazeoznih granuloma može doprinijeti dijagnozi, iako se oni mogu naći u oko 60% reseciranih uzoraka crijeva te u još manjem broju uzoraka dobivenih biopsijom tijekom endoskopije (83). U dijagnostici se koriste i radiološke (eng. *imaging*) metode, uključujući ultrazvuk (UZV) abdomena, kompjuteriziranu tomografiju (eng. *computed tomography*, CT) te magnetsku rezonancu (eng. *magnetic resonance imaging*, MRI). Istraživanjem točnosti ovih dijagnostičkih metoda pokazalo se kako ultrazvuk ima osjetljivost od 85% te specifičnost od 98% (84). Usporedbom MR enterografije i CT enterografije ustanovljena je slična korist u dijagnostici ovih dviju pretraga, no MR ne nosi rizik izlaganja

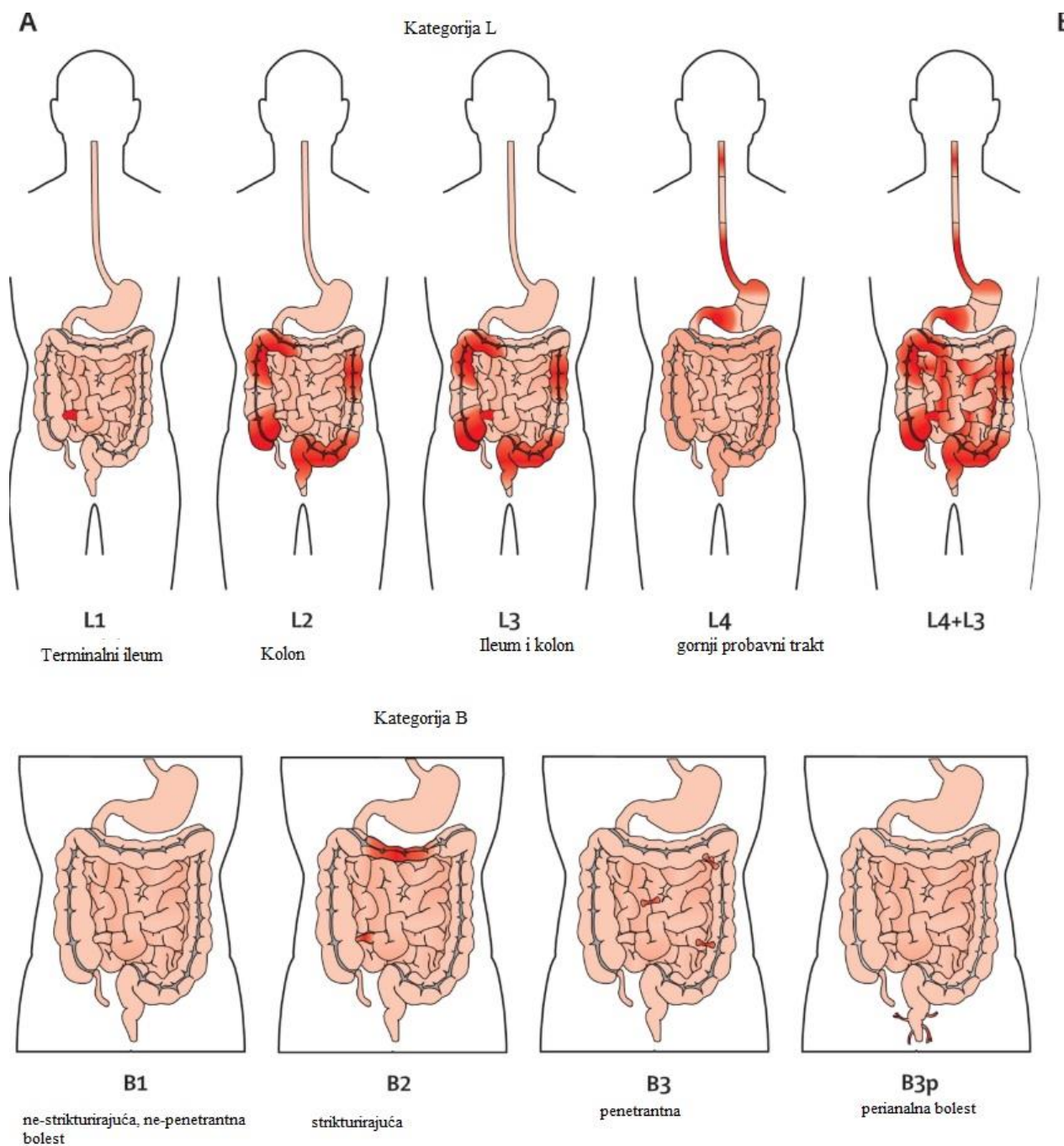
zračenju, posebice kod mlađih bolesnika (85). Endoskopska videokapsula također služi u dijagnostici Crohnove bolesti tankog crijeva, gdje ima veći dijagnostički doprinos u odnosu na druge dijagnostičke modalitete (86). Istraživani su i različiti serološki markeri bolesti, najviše perinuklearna antineutrofilna citoplazmatska protutijela (eng. *perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibodies*, pANCA) i antitijela protiv epitopa kvasca *Saccharomyces cerevisiae* (eng. *anti Saccharomyces cerevisiae antibodies*, ASCA) (87). Osjetljivost i specifičnost ovih seroloških markera za Crohnovu bolest je 52–64%, odnosno 92–94%, u slučaju pozitivnih ASCA i negativnih pANCA antitijela u serumu bolesnika (88). Ovi markeri mogu pomoći u diferencijaciji IBD bolesnika kada dijagnoza ostane nejasna unatoč rezultatima druge dijagnostike (kliničke, endoskopske, radiološke i histološke) (87).

Fenotip bolesti

Nakon postavljanja dijagnoze Crohnove bolesti, pacijenti se trebaju stratificirati prema aktivnosti bolesti i fenotipu. Montrealska klasifikacija Crohnove bolesti dijeli bolesnika u skupine prema dobi pri dijagnozi, lokaciji bolesti unutar probavne cijevi te ponašanju bolesti (Slika 3., Tablica 1.) (89). Navedeno se koristi ne samo u kliničkoj praksi, već i u istraživanjima Crohnove bolesti. Dok je lokacija bolesti uglavnom stabilna kod pojedinih pacijenata, ponašanje bolesti se tijekom vremena mijenja (90,91). U populacijskoj studiji dijagnoza je postavljena između 17. i 40. godine života kod više od polovice bolesnika (kategorija A2 prema Montrealskoj klasifikaciji). Lokacija bolesti bila je u terminalnom ileumu (L1) kod 45% bolesnika, kolonu (L2) kod 32%, ileumu i kolonu kod 19% (L3) te u gornjem probavnom traktu kod 4% (L4). Većina bolesnika (81%) imala je ne-penetrantni i ne-strikturirajući fenotip (B1), 5% imalo je strikturirajući fenotip (B2), a 14% imalo je penetrantni (B3) fenotip. Nakon 20 godina od inicijalne dijagnoze polovica (51%) bolesnika progredirala je u agresivniji fenotip bolesti, posebice u slučajevima sa zahvaćanjem ileuma i prisutnom perianalnom bolešću (p) u vrijeme postavljanja dijagnoze (91).

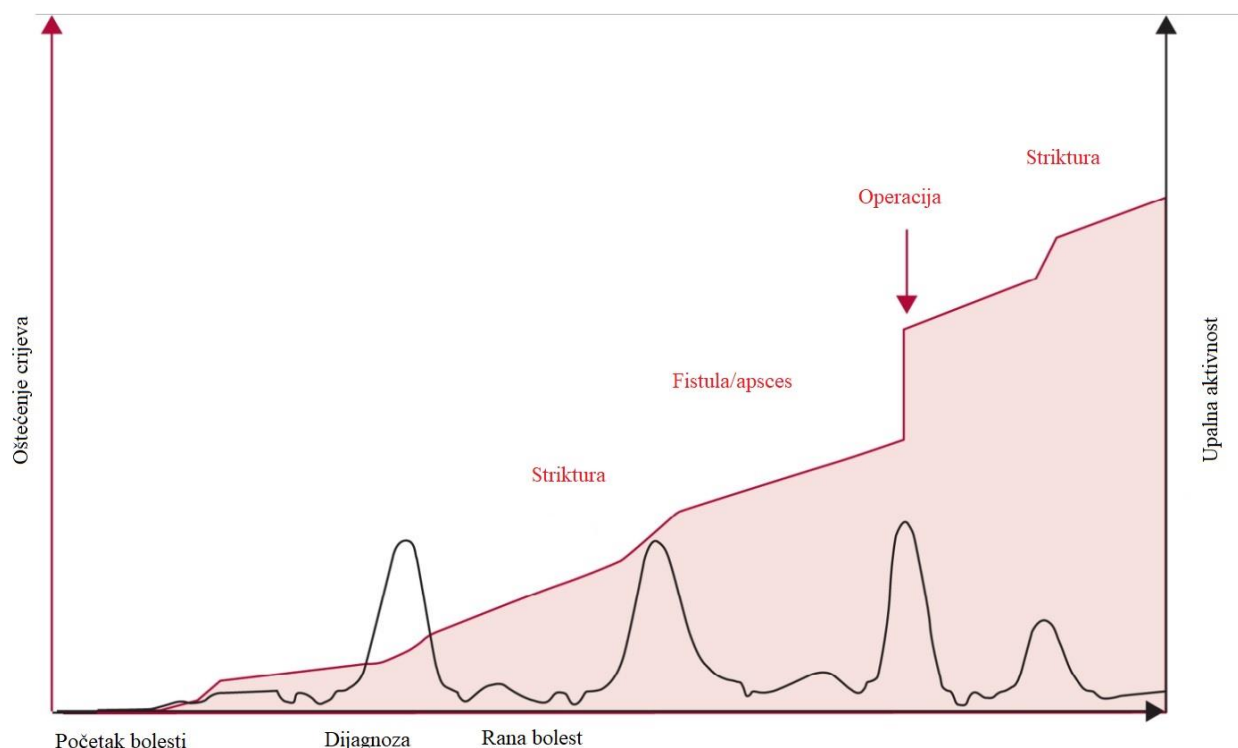
Tablica 1. Montrealska klasifikacija Crohnove bolesti

dob pri dijagnozi	A1 ispod 16 godina A2 između 17 i 40 godina A3 iznad 40 godina
lokacija bolesti	L1 ileum L2 kolon L3 ileum i kolon L4 izolirana bolest u gornjem probavnom traktu*
ponašanje bolesti	B1 ne-strikturirajuća, ne-penetrantna bolest B2 strikturirajuća B3 penetrantna p perianalna bolest**
*L4 se može dodati L1–L3 kad postoji bolest u gornjem probavnom traktu konkomitantno. ** p se dodaje B1–B3 kada je prisutna perianalna bolest	



Slika 3. Montrealska klasifikacija bolesti prema lokaciji (L) i fenotipu (B). Preuzeto i prilagođeno iz izvora:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673612600269#fig5>

Samo 10% pacijenata nalazi se u produženoj kliničkoj remisiji, dok 50% pacijenata zahtijeva kirurški zahvat unutar 10 godina od postavljanja dijagnoze. Također, rizik povrata bolesti nakon operacije je značajan, 44–55% nakon 10 godina (69, 90). Terapija Crohnove bolesti stoga teži ka postizanju dugotrajne kliničke i endoskopske remisije (mukozno cijeljenje) (92) te prekidu prirodnog, progresivnog i destruktivnog tijeka bolesti koji dovodi do pojave komplikacija i zatajenja crijeva (Slika 4.) (69). Još uvijek nije do kraja jasno koji sve faktori utječu na progresivni tijek bolesti i pojavu komplikacija kod bolesnika. Istraživanja su pokazala neke čimbenike koji mogu poslužiti u predviđanju takvog tijeka bolesti: mlađa dob pri dijagnozi, potreba za steroidnom terapijom rano u tijeku bolesti, perianalna bolest, resekcija kolona, ponavljane resekcije tankog crijeva, strikturirajući oblik bolesti, značajan gubitak na tjelesnoj masi i specifične endoskopske lezije u crijevu (93).



Slika 4. Prirodni, progresivni tijek Crohnove bolesti. Preuzeto i prilagođeno iz izvora: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673612600269#fig5>

Klinički aktivnost bolesti procjenjuje se različitim indeksima aktivnosti bolesti. Iako je moguće histopatološki i endoskopski točno procijeniti upalnu aktivnost, ove metode ne koriste se svaki puta

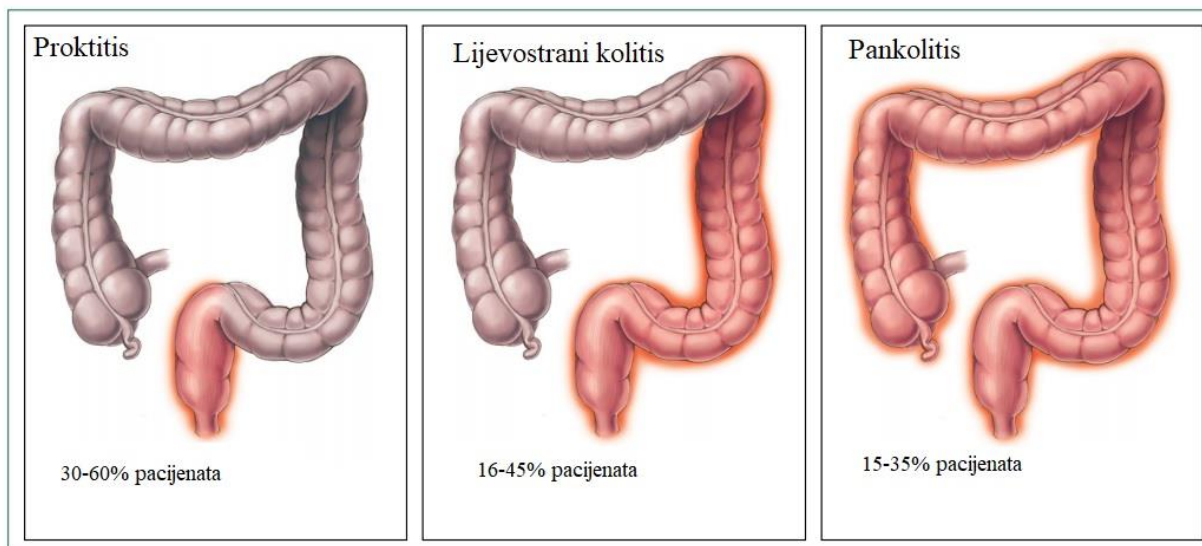
za ambulantne pacijente jer je riječ o invazivnim, skupim i dugotrajnim procedurama (94). Postoji više različitih kliničkih indeksa, poput CDAI (eng. *Crohn's Disease Activity Index*) te jednostavnijeg alata Harvey-Bradshaw indeksa. Ovi indeksi rutinski se koriste u kliničkim istraživanjima radi procjene odgovora na terapiju, a sve više mjesto nalaze i u svakodnevnoj kliničkoj praksi (94). Glavno ograničenje ovakve procjene aktivnosti bolesti je subjektivna priroda simptoma poput broja stolica, urgencije i općeg stanja bolesnika. Također, simptomi kod pacijenta mogu biti povezani i s drugim bolestima i stanjima nevezanim za eventualni relaps Crohnove bolesti. Određena istraživanja pokazala su i dobru korelaciju između CDAI i jednostavnijeg Harvey-Bradshaw indeksa (95).

1.1.3. Ulcerozni kolitis

Ulcerozni kolitis kronična je upalna bolest ograničena na rektum i varijabilnu duljinu debelog crijeva, a upala zahvaća sluznicu debelog crijeva kontinuirano (5). Kod ulceroznog kolitisa prevalencija iznosi 120–200/100 000 osoba, a incidencija 8–14/100 000 osoba (6,66). Bolest karakterizira remitirajuće-relapsirajuća, intermitentna upala sluznice kolona, a cilj terapije je uvesti pacijenta u remisiju i održati kliničku i endoskopsku remisiju bolesti (96). Kod blage i umjerene aktivnosti bolesti, koriste se aminosalicilati, kortikosteroidi (topički i sustavni) kod relapsa, a imunosupresivi i biološki lijekovi kod umjerenog do teškog oblika bolesti (97). Kolektomija je potrebna kod oko 15% bolesnika s ulceroznim kolitisom. Ulcerozni kolitis najčešće se javlja između 30. i 40. godine života, a može rezultirati i invalidnošću bolesnika (98). Ne postoji razlika u pojavnosti bolesti vezano uz spol pacijenata (99,100). Incidencija i prevalencija bolesti postupno rastu (101), a najviša incidencija je u sjevernoj Europi, Kanadi i Australiji (101). Unutar Europe, incidencija je viša u zemljama Zapadne i Sjeverne Europe (102). Rizik razvoja bolesti kod djece imigranata iz regija s niskom incidencijom izjednačava se s domicilnim stanovništvom (103). Veći je rizik razvoja bolesti unutar obitelji oboljelih, a Židovi imaju više stope obolijevanja nego druge etničke skupine (104,105). GWAS studije pronašle se preko 200 genetskih lokusa povezanih s rizikom za upalne bolesti crijeva, većinom povezanih s razvojem oba fenotipa bolesti – Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa (106). Međutim, genetika može objasniti tek manji dio varijacija bolesti te je trenutno ograničene kliničke koristi (107). Porast incidencije bolesti upućuje na ključnu ulogu okolišnih faktora u razvoju bolesti (97). Bivši pušači imaju najviši rizik za ulcerozni kolitis, dok su aktivni pušači imaju manji rizik razvoja bolesti, odnosno imaju blaži oblik bolesti, u odnosu na bivše pušače i nepušače (108,109). Pokazalo se i kako apendektomija u djetinjstvu ima zaštitni

efekt u smislu smanjenog rizika pojave bolesti (110). Mnogi lijekovi, poput oralnih kontraceptiva, hormonske nadomjesne terapije i nesteroidnih antireumatika su se povezivali s povišenim rizikom razvoja ulceroznog kolitisa (81,111). Smatra se kako dojenje smanjuje rizik, a život u urbanim sredinama povisuje rizik bolesti (112,113).

Najčešći simptomi ulceroznog kolitisa su proljev i prisutnost krvi u stolici, dok se mogu javiti i urgencija, inkontinencija, umor, sluz u stolici, noćne stolice i abdominalna nelagoda i grčevi. Oko 15% bolesnika može se prezentirati i teškim oblikom bolesti (114). Vrućica i gubitak na tjelesnoj masi mogu biti prisutni u teškom obliku bolesti. Ulcerozni kolitis dijeli se prema Montrealskoj klasifikaciji ovisno o zahvaćenosti kolona (Slika 5.) (115).



Slika 5. Ekstenzija bolesti prema Montrealskoj klasifikaciji. Preuzeto i prilagođeno iz izvora: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(16\)32126-2/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(16)32126-2/fulltext)

Klinička prezentacija može varirati ovisno o zahvaćenosti kolona. Pacijenti s proktitisom imaju urgenciju i tenezme, dok su kod pankolitisa izraženiji krvavi proljevi i bol u abdomenu (97). Do 10% pacijenata s proktitisom i lijevostranim kolitisom može se prezentirati i paradoksalnom konstipacijom. Kliničkim pregledom mogu se ustanoviti znaci anemije, abdominalna osjetljivost te tragovi krvi digitorektalnim pregledom. Ekstraintestinalne manifestacije mogu biti prisutne u trećine bolesnika (73). Periferni artritis javlja se najčešće, a primarni sklerozirajući kolangitis i *pyoderma gangrenosum* češći su u bolesnika s ulceroznim kolitisom nego s Crohnovom bolešću

(73). Rizik venske tromboembolije u bolesnika s IBD povišen je tri do četiri puta, posebice tijekom hospitalizacije zbog relapsa ili tijekom liječenja kortikosteroidima (116,117).

Dijagnostika

Dijagnoza ulceroznog kolitisa temelji se na kombinaciji kliničkih simptoma, endoskopskih i histoloških nalaza te isključenju drugih potencijalnih bolesti (114). U laboratorijskim nalazima može se uočiti anemija, sideropenija, leukocitoza i trombocitoza. Hipoalbuminemija se može uočiti u teškom obliku bolesti gdje može biti prediktor lošijeg odgovora na terapiju biološkim lijekovima te potrebe za kirurškim liječenjem (kolektomijom) (118). Perinuklearna antineutrofilna citoplazmatska antitijela (eng. *perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibodies*, pANCA) mogu biti prisutna, iako nisu specifična i imaju nisku osjetljivost, stoga se ne preporučuju u rutinskoj dijagnostici (114). Fekalni kalprotektin, biomarker povišen u prisutnosti upale (i neutrofila) u crijevu, može se upotrijebiti u dijagnostičkom algoritmu, iako je nespecifičan (114). Ileokolonoskopija s biopsijama je temeljna dijagnostička pretraga za postavljanje dijagnoze ulceroznog kolitisa. Endoskopski znakovi koji govore u prilog ulceroznog kolitisa su: eritem, gubitak vaskularnog crteža, granuliranost sluznice, frijabilnost, krvarenje te ulceracije (119). Bolest zahvaća rektum s kontinuiranim širenjem proksimalno cijelom cirkumferencijom sluznice kolona. U slučaju evidentne „poštede“ rektuma od upale (eng. *rectal sparing*) može biti riječ o učinku topičke i sustavne protuupalne terapije (120). Često postoji jasna granica između upalno promijenjene i uredne sluznice, iako histološki upala može biti prisutna i u sluznici koja je makroskopski uredna (119). Do 75% bolesnika s distalnim ulceroznim kolitisom (lijevostranim kolitisom i proktitisom) može imati i izolirane znakove upale u cekumu oko orificija apendiksa (eng. *cecal patch*) (121). Također, oko 20% bolesnika s pankolitisom može imati i blage upalne promjene u terminalnom ileumu, što se naziva *backwash ileitis*. Smatra se kako je riječ o upali nastaloj zbog refluksa sadržaja kolona kroz ileocekalnu valvulu (119). Preporuča se tijekom endoskopije uzeti najmanje 2 biopsije iz šest različitih područja – terminalni ileum, uzlazni kolon, poprečni kolon, silazni kolon, sigmoidni kolon i rektum, uključujući područja urednog izgleda sluznice, s obzirom na to da se histološki može ustanoviti upala (119). Histološke karakteristike koje govore u prilog ulceroznog kolitisa su: poremećaj arhitekture kripti, skraćivanje kripti, povećan broj limfocita i plazma stanica u lamini propriji (bazalna plazmocitoza), deplecija mucina i metaplazija Panethovih stanica (122). Radiološke dijagnostičke metode od ograničene su koristi u postavljanju dijagnoze ulceroznog kolitisa. Snimka abdomena nativno može poslužiti u

dijagnostici toksičnog megakolona (dilatacija transversalnog kolona >5.5 cm) u bolesnika s akutnim teškim kolitisom. Kompjuterizirana tomografija i magnetska rezonanca mogu pokazati zadebljanje kolona i ahaustraciju, ali nisu dovoljno specifične i osjetljive za postavljanje dijagnoze (123).

Fenotip bolesti

Odrediti težinu i ekstenziju bolesti vrlo je važno zbog određivanja primjerene terapije. Težina bolesti u pravilu se dijeli na: remisiju, blagi, umjereni i teški kolitis (97). Postoji velik broj kliničkih indeksa težine bolesti koji se koriste u ulceroznom kolitisu, najčešći su: Mayo indeks (eng. *Mayo score*), jednostavni klinički indeks aktivnosti kolitisa (eng. *Simple Clinical Colitis Activity Index*) i Truelove i Wittsov indeks težine kolitisa (114,124,125) (Tablica 2.).

Tablica 2. Kriteriji Truelove i Wittsovog indeksa težine ulceroznog kolitisa

	Blagi kolitis	Umjereni	Teški
broj stolica s primjesom krvi	<4	4–6	>6 uključujući još barem jedan od znakova sustavne upale:
puls (broj otkucaja/min)	<90	≤90	>90 ili
temperatura (°C)	<37.5	≤37.8	>37.8 ili
hemoglobin (g/L)	>115	≥105	<105 ili
sedimentacije eritrocita (mm/h)	<20	≤30	>30 ili
ili CRP (mg/L)	uredan	≤30	>30

Endoskopski nalaz presudan je u određivanju težine bolesti jer je cijeljenje sluznice povezano s višom stopom remisije i manjim rizikom kolektomije (126). Endoskopski indeksi aktivnosti bolesti koji se često upotrebljavaju u procjeni težine bolesti su endoskopski rezultat Mayo indeksa (eng. *Mayo endoscopic subscore*, MES) i endoskopski indeks težine ulceroznog kolitisa (eng. *Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity*, UCEIS) (127). Dodatno, postoje i različiti indeksi koji procjenjuju histološku aktivnost bolesti.

Prilikom dijagnoze, 30 do 50% pacijenata imat će proktitis, 16 do 45% imat će lijevostrani kolitis a 14 do 35% prezentirat će se pankolitisom (Slika 5.) (97). Ekstenzija bolesti može progredirati

proksimalno kod 28% pacijenata nakon 10 godina bolesti (128). U većine bolesnika bolest je relapsirajućeg karaktera s intervalima remisije (99). Važna je i dob prilikom postavljanja dijagnoze bolesti, jer je uočeno kako pacijenti kod kojih je postavljena dijagnoza nakon 60. godine života imaju blaži oblik bolesti u odnosu na mlađe bolesnike (129). Smatra se i kako je ulcerozni kolitis povezan s primarnim sklerozirajućim kolangitisom zaseban fenotip bolesti, s obzirom na to da je veća šansa da bude riječ o blažem obliku bolesti s ekstenzivnim zahvaćanjem kolona i prisutnošću *backwash* ileitisa (130). Rizični faktori za teži/kompliciraniji oblik ulceroznog kolitisa su: mlađa dob pri postavljanju dijagnoze (<40 godina), pankolitis, izostanak cijeljenja sluznice tijekom kliničke remisije, duboke ulceracije i visoke koncentracije pANCA protutijela (131). Bolesnici mogu razviti i strukturna i funkcionalna oštećenja kolona, uključujući benigne striktуре, dismotilitet kolona te disfunkciju anorektuma (98). Također, ovi bolesnici imaju veći rizik od razvoja kolorektalnog karcinoma, posebice u onih s dugim trajanjem bolesti, primarnim sklerozirajućim kolangitisom i nekontroliranom upalom (132). Potreba za kirurškim liječenjem bolesnika smanjena je tijekom zadnjih desetljeća, no rizik je još uvijek značajan te iznosi 15.6% nakon 10 godina od dijagnoze (133). Pacijenti oboljeli od ulceroznog kolitisa nemaju povišenu smrtnost u odnosu na opću populaciju, no češće gube radnu sposobnost, što ih sprječava u izvršavanju poslovnih aktivnosti (134).

Glavni cilj terapije ulceroznog kolitisa je uvođenje bolesnika u remisiju i održavanje remisije, kao i prevencija nesposobnosti, kolektomije i pojave kolorektalnog karcinoma (97). Remisija uključuje prestanak kliničkih simptoma, poput prestanka rektalnog krvarenja i smanjenja broja stolica, kao i cijeljenje sluznice endoskopski (96). Izbor terapije i terapijski pristup vođen je težinom i ekstenzijom bolesti. Rano uvođenje bioloških lijekova u terapiju opravdano je u bolesnika zaprimljenih na bolničko liječenje zbog teškog oblika ulceroznog kolitisa, kao i u onih refraktornih na terapiju kortikosteroidima (97).

1.2. Upalne bolesti crijeva i ateroskleroza

Povišen rizik venskih tromboembolijskih incidenata u bolesnika s upalnim bolestima crijeva dobro je istražen te je najviši za vrijeme relapsa i kod kronično aktivne upale (135,136). Uloga upalnih mehanizama u razvoju ateroskleroze vrlo je značajna te je poznato da su kronične upalne bolesti povezane s ranijim razvojem ateroskleroze (137–139). Isto tako, određene kronične upalne bolesti (reumatoidni artritis, sustavni lupus eritematosus) povezane su s povišenim rizikom pojave

kardiovaskularnih događaja, poput infarkta miokarda i cerebrovaskularnog inzulta (140,141) te je preporučeno ove bolesnike pomno pratiti kako bi se osiguralo pravovremeno prepoznavanje i liječenje te poboljšao dugotrajni ishod bolesti kod ovih bolesnika (142). Novija istraživanja upućuju i na povišeni rizik nastanka kardiovaskularnih događaja u bolesnika s upalnim bolestima crijeva (143,144). U pacijenata s upalnim bolestima crijeva opterećenje upalom varira i ovisi o duljini trajanja bolesti, aktivnosti bolesti i ekstenziji zahvaćenosti crijeva. Velika heterogenost unutar IBD populacije otežava procjenu ukupnog rizika kardiovaskularnih bolesti u IBD bolesnika (143).

Danska studija pokazala je viši rizik nastanka ishemijske srčane bolesti u bolesnika s upalnom bolesti crijeva kod kojih je bolest dijagnosticirana u mlađoj životnoj dobi. IBD pacijenti imali su povišeni rizik za infarkt miokarda tijekom relapsa bolesti (RR 1.49, 95% CI:1.16–1.93) i u slučaju perzistentne aktivnosti bolesti (RR 2.05, 95% CI:1.58–2.65), no ne i tijekom remisije. U istoj studiji pokazalo se kako su bolesnici podvrgnuti velikoj intraabdominalnoj operaciji imali manji rizik nastanka ishemijske srčane bolesti u postoperacijskom periodu praćenja u odnosu na bolesnike oboljele od upalnih bolesti crijeva koji nisu operirani (143,144). Upalne bolesti crijeva najčešće se javljaju u mlađih osoba, u drugom i trećem desetljeću života te je učinak dugogodišnje kronične upale na razvoj aterosklerotskih promjena, kao i na kvalitetu života u ovih bolesnika, vrlo značajan (145). Nekoliko istraživanja utvrdilo je povezanost upalnih bolesti crijeva i ranijeg razvoja ateroskleroze uzrokovanog disfunkcijom endotela i porastom debljine intime-medije karotidnih arterija (146,147). Švedska studija pokazala je povišeni rizik koronarne bolesti u hospitaliziranih pacijenata s ulceroznim kolitisom (standardizirani omjer incidencije (SIR) 1.21, 95% CI:1.17–1.26) i Crohnovom bolešću (SIR 1.06, 95% CI:1.01–1.12) (148). Sustavni pregled i metaanaliza (149) koja je proučavala rizik kardiovaskularnih bolesti u IBD bolesnika (uključivši ukupno 9 studija) utvrdila je povišenje rizika za ishemijsku bolest srca za 18% u IBD bolesnika u odnosu na ne-IBD bolesnike (OR 1.18, 95% CI:1.08–1.31). Podjelom prema dobi, rizik je bio povišen značajno samo u žena (OR 1.26, 95% CI: 1.18–1.35).

U ranim aterosklerotskim lezijama dominiraju upalne stanice i njihove efektorske molekule doprinose progresiji ovih promjena. Te molekule, uključujući proupalne citokine, proteaze, koagulacijske faktore, slobodne radikale i vazoaktivne molekule, mogu dovesti do destabilizacije stabilne fibrozne kape aterosklerotskog plaka, aktivacije aterosklerotskog plaka, formacije tromba i, u konačnici, do ishemije (138). Postoji nekoliko zajedničkih biokemijskih upalnih promjena koje

su uočene i u IBD i u aterosklerotskoj srčanoj bolesti (150). Tako je povišen CRP povezan s relapsom IBD, a povezuje se i s rizikom kardiovaskularnih događaja (151). Promjene broja (reaktivna trombocitoza), veličine i gustoće trombocita također su povezane s aktivnošću IBD, a poznata je i ključna uloga trombocita u razvoju tromboze tijekom aterosklerotskih procesa (152,153). Tradicionalni faktori rizika za aterosklerozu, kao što su šećerna bolest, hiperlipidemija, arterijska hipertenzija, pretilost i pušenje, nisu češće prisutni u IBD bolesnika (154). IBD bolesnici imaju niži indeks tjelesne mase (eng. *body mass index*, BMI) nego opća populacija (143). Pušenje povišuje aktivnost bolesti i broj komplikacija u bolesnika s Crohnovom bolešću, dok neki bolesnici s ulceroznim kolitisom mogu imati blaži oblik bolesti tijekom aktivnog pušenja (155). Unatoč većem broju pušača među bolesnicima s Crohnovom bolešću nego s ulceroznim kolitisom, istraživanja nisu uočila razliku u riziku za kardiovaskularne bolesti između ova dva podtipa IBD (143).

Apsorpcija i sinteza kolesterola mogu biti narušene tijekom aktivne bolesti, kao i zbog malnutricije ili posljedično kirurškom zahvatu, što može dovesti do nižih razina lipida u IBD bolesnika. Istraživanja su utvrdila niže vrijednosti kolesterola vezanog uz lipoprotein niske gustoće (eng. *low-density lipoprotein cholesterol*, LDL-C) te ukupnog kolesterola u IBD bolesnika, osobito bolesnika s Crohnovom bolešću u odnosu na zdrave osobe (143). Uobičajeno bi bilo očekivati pozitivan utjecaj niskih vrijednosti ovih lipida na rizik za kardiovaskularnu bolest. Međutim, studije su pokazale kako postoji paradoksalna inverzija povezanosti između kardiovaskularnog rizika i razine kolesterola u stanjima sa sustavnom upalom, poput IBD (156).

Malo je istraživanja proučavalo opterećenje IBD bolesnika tradicionalnim rizičnim faktorima za kardiovaskularne bolesti. Jedno malo presječno istraživanje uspoređivalo je prisutnost rizičnih faktora u IBD bolesnika s kardiovaskularnom bolešću i pacijenata s kardiovaskularnom bolešću koji nisu bolovali od IBD (157) usporedbom Framingham izračuna rizika (eng. *Framingham risk score*) baziranog na dobi, prisutnosti hipertenzije, dijabetesa, pušenja i dislipidemije. Utvrđeno je da je Framingham rezultat (eng. *Framingham score*) niži u IBD bolesnika u odnosu na ne-IBD bolesnike s kardiovaskularnom bolešću.

Istraživanje slučajeva i kontrola uspoređivalo je tradicionalne rizične faktore kod IBD bolesnika i usklađenih kontrola s koronarnom aterosklerotskom bolešću te je pronašlo da su IBD bolesnici bili mlađi, imali niži BMI i među njima je bilo manje pušača. Također, IBD bolesnici su rjeđe imali tešku višezilnu koronarnu bolest, kao i tešku lijevostranu koronarnu bolest (158). Temeljem navedenog, jasno je kako se uobičajeni alati za procjenu rizika bazirani na tradicionalnim rizičnim

faktorima za kardiovaskularne bolesti ne mogu upotrebljavati za točno prepoznavanje IBD pacijenata koji su pod rizikom od razvoja kardiovaskularnih bolesti (143).

Kako je kronična upala važan netradicionalni rizični faktor za razvoj kardiovaskularnih bolesti i ateroskleroze, neka istraživanja su se bavila i ispitivanjem utjecaja protuupalnih lijekova korištenih u liječenju IBD bolesnika na rizik za razvoj aterosklerotskih bolesti. Danska populacijska studija prikazala je snižen rizik za ishemijsku srčanu bolest u IBD pacijenata liječenih 5-aminosalicilatima (eng. *5-aminosalicylic acid*, 5-ASA) u odnosu na one bolesnike koji te lijekove nisu primali (159). Stratifikacijom pacijenata na one koji su uzimali oralne kortikosteroide (kao pokazatelj aktivnosti bolesti) zaštitni učinak 5-ASA lijekova je ostao prisutan (159). U istoj studiji uočen je i trend ka nižem riziku za ishemijsku srčanu bolest u pacijenata liječenih tiopurinima i TNF- α antagonistima, posebice izražen u onih liječenih kombinacijom navedenih lijekova (159). To je zanimljiv rezultat, s obzirom na to da se uporaba ovih lijekova povezuje s težim oblicima bolesti te bi se očekivao viši rizik za ishemijsku bolest srca u ovih bolesnika (143).

1.3. Krutost arterija i kardiovaskularni rizik

Precizna i pravovremena procjena kardiovaskularnog rizika vrlo je važna u liječenju i praćenju bolesnika. Osim klasičnih pokazatelja kardiovaskularnog rizika i oštećenja ciljnih organa (hipertrofija lijeve klijetke, zadebljanje stijenke karotidnih arterija, porast serumskog kreatinina i mikroalbuminurija), posljednjih godina istraživanja su usmjerena prema krutosti arterija kao jednom od važnijih faktora u nastanku vaskularnog starenja i povećanog kardiovaskularnog rizika. Uloga krutosti arterija u razvoju kardiovaskularnih bolesti dobro je poznata, a određivanje krutosti arterija sve više se upotrebljava u kliničkoj praksi u svrhu procjene kardiovaskularnog rizika u bolesnika, te je jedan od pokazatelja vaskularnog starenja (160,161). Krutost arterija raste s dobi i ovisna je o prisutnosti rizičnih faktora za nastanak ateroskleroze, kao što su pušenje, arterijska hipertenzija, dijabetes i hiperlipidemija (162–166). Osim invazivnim metodama, krutost arterija može se određivati i neinvazivnim, reproducibilnim i relativno jeftinim tehnikama. Tako neinvazivno mjerenje brzine pulsno vala aorte (eng. *pulse wave velocity*, PWV) i augmentacijskog indeksa (Aix) ima prediktivnu vrijednost za otkrivanje budućih fatalnih kardiovaskularnih incidenata, kao i za ukupni kardiovaskularni rizik u općoj populaciji (167,168). Navedena metoda smatra se zlatnim standardom za određivanje krutosti arterija i supkliničkog oštećenja ciljnih organa prema smjernicama Europskog društva za arterijsku hipertenziju i Europskog kardiološkog

društva (169).

1.3.1. Mehanizam nastanka krutosti arterija

Krutost arterija povezana je s biološkim starenjem, a glavnim mehanizmom nastanka krutosti arterija smatra se degeneracija elastinskih vlakana te zamjena s višestruko manje elastičnim kolagenom (170,171). Promjena odnosa ovih dvaju proteina posljedica je supkliničke upale, koja potiče proizvodnju kolagena tip I (172). Navedeni procesi dovode do zadebljanja intime medije krvnih žila te hipertrofije sloja glatkog mišićnog tkiva krvnih žila (173). U intimi krvnih žila nalaze se promijenjene stanice endotela, povećana količina kolagena, upalne stanice (makrofazi, mononukleari), matriks metaloproteinaze, transformirajući faktor rasta beta (eng. *transforming growth factor beta*, TGF- β) i upalni citokini (174). Arterijski tlak ima ulogu u modeliranju strukture stijenke krvnih žila, dok se povećanjem krutosti arterija gubi kompenzatorna uloga žila u smanjenju tj. amortiziranju pulzatilnosti arterijskog tlaka.

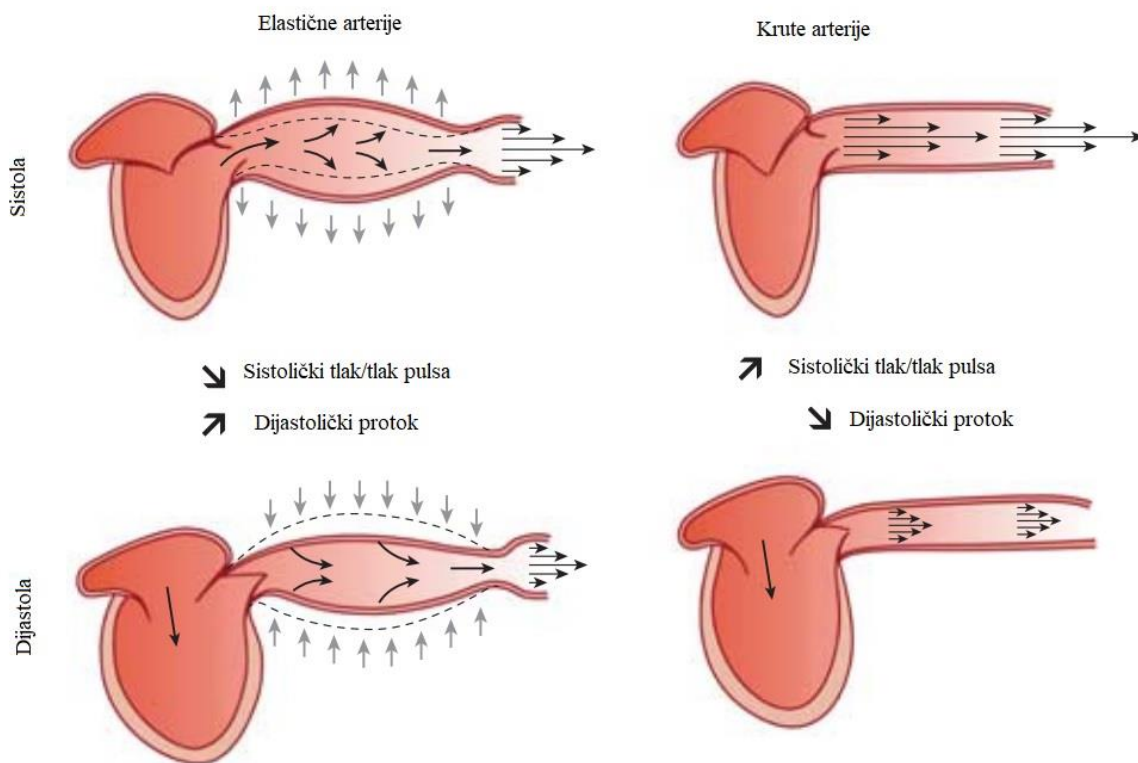
Molekule kolagena i elastina u ekstracelularnom matriksu krvnih žila stvaraju križne spojeve. Prekid tih spojeva dovodi do manje kvalitetnog kolagena, kao i slabljenja djelovanja elastina s razvojem krutosti arterija (175). Također, promjene u mehanizmu popravka oštećenih molekula elastina doprinose gubitku elastičnosti arterija (176). U nastanku krutosti arterija bitna je i uloga završnih produkata uznapredovale glikacije proteina (eng. *advanced glycation end products*, AGE) koji stvaraju ireverzibilne spojeve s proteinima neenzimatskom glikacijom. Taj proces dovodi do nakupljanja nekvalitetnog kolagena i oštećenja elastina (177,178). AGE mogu dovesti i do endotelne disfunkcije, uzrokujući povećano stvaranje kisikovih radikala, upalnih citokina i faktora rasta (179). Navedeni faktori dovode do povišenog tonusa glatke muskulature, smanjenja dilatacije i pojačanog stvaranja aterosklerotskih plakova što uzrokuje i krutost arterija (180). Promijenjena struktura stijenke krvnih žila dovodi do pasivne dilatacije i gubitka elastičnosti, u dijastoli je smanjena konstrikcija krvnih žila i suženje lumena, što je karakteristika elastičnih, zdravih žila jer omogućava laminaran i konstantan tok krvi prema periferiji. Izostanak navedenog efekta u dijastoli dovodi do povećanja tlaka pulsa, veće pulzatilnosti te višeg PWV (181).

Osim strukturnih promjena stijenke krvnih žila, koje dovode do krutosti arterija, nju određuje i tonus glatke muskulature krvnih žila, kao i funkcija endotela. Smanjena sinteza dušičnog monoksida (eng. *nitric monoxide*, NO) i povećana ekspresija inhibitora sintaze NO povezana je i s nastankom krutosti arterija (182). Stres, neki hormoni i AGE mogu dovesti do smanjenja NO i

posljedično povišenog tonusa glatkih mišića krvnih žila (179). Poznata je i uloga matriks metaloproteinaza u modulaciji proteina ekstracelularnog matriksa, što doprinosi elastičnosti arterija (183). Međutim, pojačana ekspresija matriks metaloproteinaza u upalnih aterosklerotskih lezija povezuje se s degradacijom ekstracelularnih proteina (kolagena i elastina), što može dovesti i do remodeliranja aorte, kao i formiranja aneurizmi (175,184). Na krutost arterija utječu i razni hormoni poput angiotenzina II, koji potiče stvaranje kolagena, povećava oksidativni stres, a i stimulira upalnu aktivnost putem citokina i faktora rasta (185). U bolesnika oboljelih od dijabetesa i metaboličkog sindroma opažena je povišena krutost arterija u svim dobnim skupinama, što je povezano s hormonsko-metaboličkim promjenama u sklopu inzulinske rezistencije (186). Krutost arterija je i pod utjecajem endotelne disfunkcije uzrokovane visokim vrijednostima kolesterola vezanog uz lipoprotein niske gustoće (eng. *low-density lipoprotein*, LDL), slobodnih masnih kiselina, endotelina, neadekvatnim vazodilatatornim učinkom inzulina, sniženim vrijednostima adiponektina te natriuretskih peptida (187). Povišena krutost arterija u metaboličkom sindromu nije posljedica samo prisutnog dijabetesa već je i direktno pod utjecajem metaboličkih i hormonskih promjena prisutnih u sklopu inzulinske rezistencije (186,188,189). Neka istraživanja su pokazala da kronična sustavna upala može pridonijeti razvoju vaskularnih promjena, kao i povišenju krutosti arterija (139,190). S obzirom na vezu između kronične upale i krutosti arterija, bitno je spomenuti kako je ustanovljena povezanost C-reaktivnog proteina (CRP) i više brzine pulsog vala (191,192).

1.3.2. Hemodinamika u krutosti arterija

Velike arterije imaju važnu fiziološku funkciju u prigušivanju i ublažavanju oscilacija arterijskog tlaka izazvanih pulsatilnim srčanim kontrakcijama te time omogućavaju prijelaz u ravnomjeran, lamelaran protok krvi prema mikrocirkulaciji. Povišena krutost arterija dovodi do gubitka te ublažavajuće funkcije i smanjenja protoka krvi tijekom dijastole te posljedično sve većeg opterećenja srca jer se krv umjesto u dijastoli vraća u kasnoj sistoli i smanjuje koronarno punjenje (Slika 6.) (193).

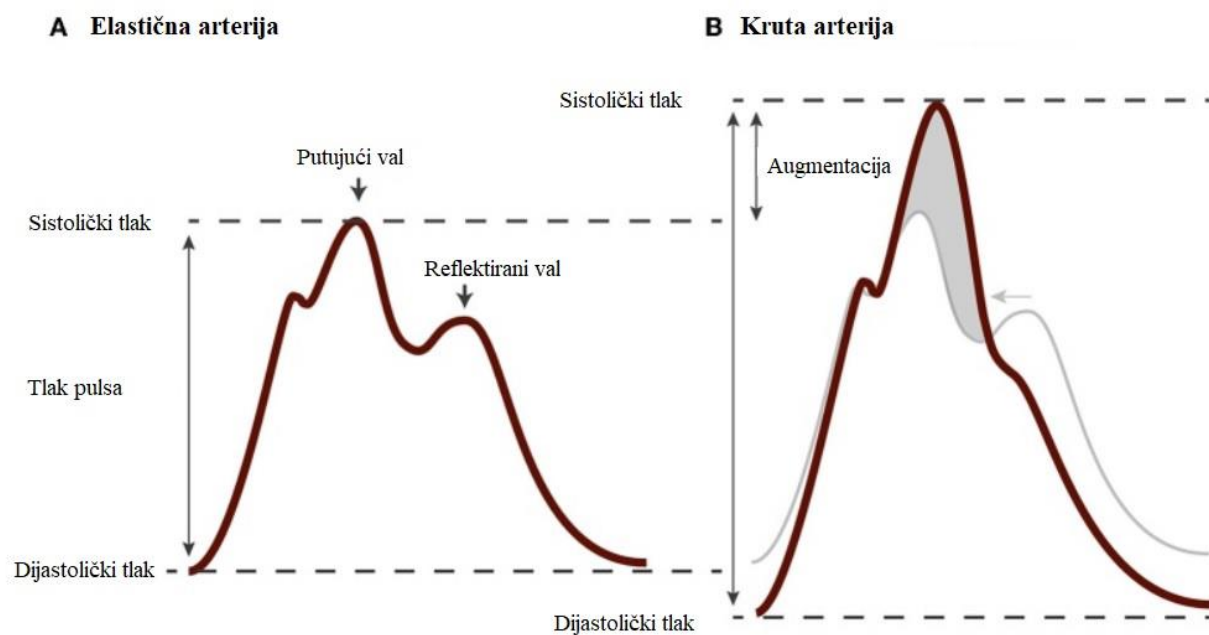


Slika 6. Hemodinamske razlike u elastičnim i krutim arterijama. Preuzeto i prilagođeno iz izvora: [https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538\(15\)55558-0/fulltext](https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538(15)55558-0/fulltext)

Dugoročno će navedene promjene dovesti do razvoja kardiovaskularne bolesti, kardiomiopatije i cerebrovaskularne bolesti. Povećana turbulencija krvi uzrokuje endotelnu disfunkciju i aterogenezu, a povećana pulsatilnost povećava rizik rupture aterosklerotskog plaka (194). Pojačano pulsiranje u mikrocirkulaciji, posebice mozga i bubrega, povećava rizik od pojave moždanog udara, demencije i kronične bubrežne bolesti (195).

Krenuvši od ascendentne aorte (dio krvožilnog sustava s pretpostavljeno najvećom elastičnošću) prema periferiji, funkcija prigušivanja se smanjuje. Razlog tome je krutost arterija koja raste od centra prema periferiji. Pulsni val temelji se na fizikalnom principu da se val širi krvnim žilama koje su više ili manje zahvaćene aterosklerotskim procesom, te posljedično tome krutije ili elastičnije, i odbija od periferije (malih krvnih žila koje određuju ukupni periferni vaskularni otpor) natrag prema srcu. Val putuje brže kroz kruću žilu, a sporije kroz elastičnu krvnu žilu. Krutost arterija dovodi do preuranjenog vraćanja valova i dok u mladoj, rastezljivoj arteriji normalna brzina PWV-a iznosi do 8 m/s, u starijoj i krutoj brzina je povećana.

Brzina širenja pulsni valova generiranih sistoličkom kontrakcijom lijevoga ventrikula pokazuje definiranu brzinu koja je u pojedinim odsječcima krvožilnog sustava različite veličine. S obzirom na to da krutost krvnih žila raste od centra prema periferiji, PWV je najniži u ascendentnoj aorti te raste prema periferiji. Brzina širenja pulsni vala u inverznom je odnosu s rastezljivošću arterije. Pulsni val širi se krvnim žilama više ili manje zahvaćenima aterosklerotskim procesom, koje su krutije ili elastičnije, i odbija se od periferije krvnih žila naročito s mjesta račvišta (196). Refleksija pulsni valova ovisi o više faktora. Na mjestima bifurkacije krvnih žila, posebno na periferiji, dolazi do promjene impedance te se inicijalni val reflektira i postaje mjerljiv. U mladih, zdravih osoba putujući pulsni val prethodi reflektiranom valu, koji se vraća prema ascendentnoj aorti. U starijih osoba kod kojih je prisutna jača refleksija valova i viša PWV, pulsni (reflektirani) val u kraćem se vremenskom intervalu vraća u ascendentnu aortu. Reflektirani pulsni val ne samo što stiže ranije, nego se i putujući i reflektirani pulsni val pojačavaju čime dolazi do povišenog tlaka pulsa i dodatnog utjecaja na kardijalno opterećenje (Slika 7.) (197).

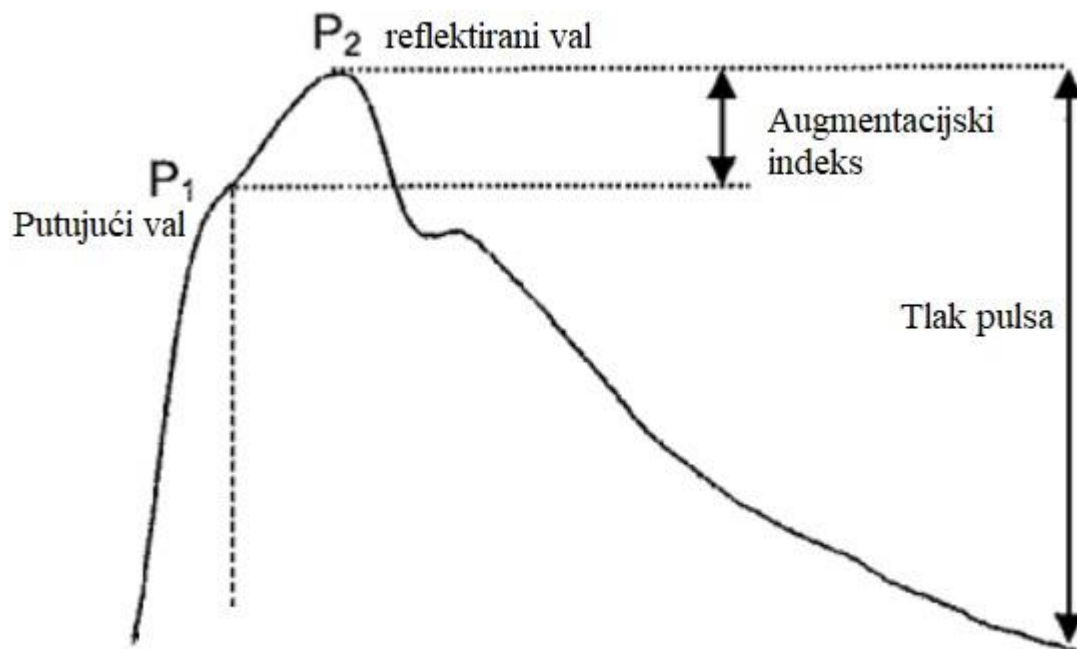


Slika 7. Razlike amplituda pulsni vala između zdrave (mlade, A) arterije i krute (stare, B) arterije. Preuzeto i prilagođeno iz izvora: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3521155/>

Reflektirani val dostiže ascendentnu aortu u kasnoj sistoli i ranoj dijastoli srčanog ciklusa čime se povisuje dijastolički tlak. Vrijednosti PWV u mlađih i zdravih osoba iznose oko 4–5 m/s u

ascendentnoj aorti, u abdominalnoj aorti oko 5–6 m/s, dok je u ilijakalnoj i femoralnoj arteriji oko 8–9 m/s. U starijih bolesnika PWV je oko 10 m/s ili viša, a navedena vrijednost određena je kao granična prema zajedničkim smjernicama Europskog društva za hipertenziju (eng. *European Society of Hypertension*, ESH) i europskog kardiološkog društva (eng. *European Society of Cardiology*, ESC) (169). Srednji arterijski tlak i dijastolički tlak u centralnim i perifernim arterijama zamjetno su konstantni, no uslijed fiziološkog povećanja krutosti arterija od centra prema periferiji, smanjenja radijusa arterija i preklapanja refleksija pulsnih valova koje se na periferiji zbiva, ranije dolazi do povišenja sistoličkog tlaka i tlaka pulsa počevši od aorte do brahijalne i femoralne arterije. Navedena pojava poznata je i kao pojačanje ili amplifikacija tlaka pulsa. Sistolički tlak i tlak pulsa značajno se razlikuju između aorte i periferije, pri čemu povišen centralni arterijski tlak djeluje nepovoljno na ključne organe – srce, mozak i bubreg (198).

Tlak pulsa u aorti ključni je parametar za fiziološke (starost) i patološke (arterijska hipertenzija, dijabetes, ateroskleroza) degenerativne promjene velikih arterija. Za razliku od velikih provodnih krvnih žila, mišićne elastične arterije (kao npr. radijalna i brahijalna arterija) tim su procesima manje pogođene te njihova krutost značajno sporije raste starenjem u usporedbi s velikim provodnim arterijama. Razvoj kardiovaskularne bolesti i oštećenje ciljnih organa (srca) u boljoj su korelaciji s centralnim nego s brahijalnim tlakom pulsa (198). Porast tlaka pulsa uzrokovan reflektiranim valom naziva se augmentacijski tlak, dok se udio tog tlaka u tlaku pulsa naziva augmentacijski indeks (Aix) (Slika 8.) (199). Aix osim o krutosti arterija, ovisi i o perifernom otporu, mikrocirkulaciji (refleksiji vala), trajanju sistole (srčana frekvencija), funkciji lijeve klijetke, endotelnoj disfunkciji, veličini tijela i spolu (200).



Slika 8. Augmentacijski indeks. Preuzeto i prilagođeno iz izvora:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2269933/>

1.3.3. Faktori rizika za nastanak krutosti arterija

Povišena krutost arterija povezuje se s pretilošću, odnosno povećanom tjelesnom masom, a pokazalo se kako je taj efekt vezan ne samo uz više vrijednosti arterijskog tlaka u pretilih osoba, nego i uz učinke pojedinih adipocitokina (201). Također, pojedine komponente metaboličkog sindroma poput šećerne bolesti neovisne o inzulinu dovode do povišenja krutosti arterija, uz nepotpuno istražene mehanizme nastanka (186,189). Veliko populacijsko istraživanje koje je obuhvatilo zdrave ispitanike ustanovilo je da je PWV aorte nezavisan prediktor kardiovaskularne i cerebrovaskularne bolesti (202). Također je pokazano kako je i povišen tlak pulsa, kao jedan od pokazatelja krutosti arterija, povezan s budućim kardiovaskularnim događajima (203). Metaanaliza autora Vlachopoulou i suradnika ustanovila je kako je krutost arterija izražena kao PWV važan nezavisni prediktor budućih kardiovaskularnih događaja i ukupne smrtnosti bolesnika (168). Pokazalo se kako je upravo terapijsko sniženje krutosti arterija, posebice u bolesnika s visokim kardiovaskularnim rizikom, bitno u smanjenju smrtnosti od kardiovaskularnih bolesti (204).

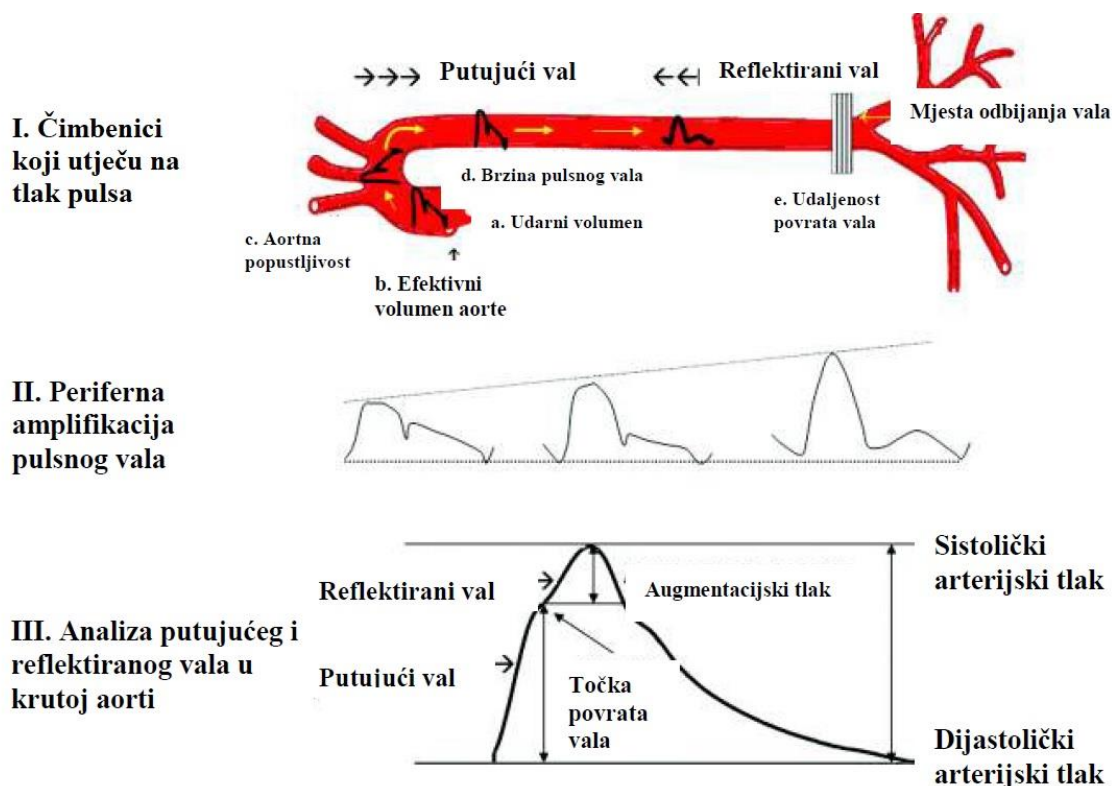
Pacijenti oboljeli od arterijske hipertenzije koji imaju povišenu krutost arterija imaju lošiju prognozu od ostalih te je krutost arterija nezavisni prediktor kardiovaskularne smrtnosti u hipertoničara (205). Niz istraživanja je jasno utvrdio snažnu prediktivnu vrijednost krutosti arterija i njezinih markera (PWV i Aix) u pojavi kardiovaskularnih incidenata u bolesnika s poznatom arterijskom hipertenzijom i u općoj populaciji (194,199,206).

Životna dob jedan je od glavnih čimbenika koji utječu na povišenje krutosti arterija (207,208). U starosti dolazi do promjena u aorti i njezinoj rastezljivosti, koja je ključna u održavanju fiziološke cirkulacije, te u zdravih osoba (bez pridruženih komorbiditeta) dolazi do povišenja vrijednosti PWV i pojave izolirane sistoličke hipertenzije (207). S druge strane, povećane vrijednosti Aix mogu se javiti već u dvadesetim godinama života kao odraz oštećenja manjih krvnih žila. To je i jedna od bitnih kliničkih značajki mjerenja Aix jer služi ranom otkrivanju promjena krvnih žila (205). Pušenje inicijalno dovodi do povećanja Aix, a poslije se bilježi i povišenje PWV (209). U starosti dolazi do smanjenja elasticiteta arterija što posljedično dovodi do oštećenja mikrocirkulacije, posebice u dobro prokrvljenim organima, uključujući mozak i bubrege. Time i raste rizik od pojave cerebrovaskularnog infarkta, demencije, albuminurije i oštećenja bubrega (210,211). Krutost arterija je i pod utjecajem drugih čimbenika, uključujući i upalu, dislipidemiju, oksidativni stres i smanjenu porođajnu težinu (212).

1.3.4. Načini mjerenja krutosti arterija

Postoji više neinvazivnih metoda mjerenja krutosti arterija. Tako se danas koriste tonometrijske (SphygmoCor), sonografske (Esaote, Nius, Pulstrac PWV), oscilometrijske (Arteriograph) i piezoelektrične (Complior) metode, a također je moguće odrediti PWV pomoću tomografije magnetske rezonance. U idealnom slučaju se uređajem za mjerenje krutosti arterija istodobno mjeri više različitih parametara, uključujući: PWV, Aix, periferni i centralni aortni tlak i amplifikaciju tlaka pulsa. Neki od uređaja izračunavaju PWV iz udaljenosti mjesta izvođenja mjerenja (npr. karotidna arterija i femoralna arterija) i vremena putovanja pulsno vala. Nove mogućnosti pružaju se implementacijom analize pulsno vala (augmentacija i centralni aortni tlak) u postojeće uređaje za 24-satno kontinuirano mjerenje arterijskog tlaka (KMAT) s metodom ARCSolvera (CardioMon i Mobil-O-Graph ili Arteriograph 24). Više istraživanja pokazalo je kako nema značajne razlike u rezultatima mjerenja između relativno nove oscilometrijske metode (Arteriograph) i drugih uređaja (213–216). U našem istraživanju koristili smo Arteriograph

(Tensiomed Arteriograph device (Medexpert Ltd., Budimpešta, Mađarska)), uređaj koji mjeri dva markera krutosti, PWV i Aix, oscilometrijskom analizom krivulja tlaka izmjerenih na nadlaktici. Principi oscilometrijske metode osnovani su na pletizmografiji i mjerenjima oscilacija arterijskog tlaka. Tijekom sistole volumen krvi izbačen u aortu generira pulsni val, takozvani rani sistolički vrh. Val se širi aortom od srca do periferije i reflektira naročito od bifurkacije aorte stvarajući povratni val (Slika 9.) (217).



Slika 9. Širenje pulsog vala od centra prema periferiji, periferna amplifikacija pulsog vala i prikaz krivulje valova u krutoj aorti. Preuzeto i prilagođeno iz izvora:

https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.101196?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dpubmed

Inicijalno se mjeri arterijski tlak oscilometrijskom metodom te potom stvara pritisak u orukvici na brahijalnoj arteriji barem 35 mmHg veći od izmjerenog sistoličkoga tlaka (218). Taj postupak omogućuje stvaranje uvjeta u kojima se formira mala „dijafragma“ u brahijalnoj arteriji na razini orukvice. Tijekom promjena centralnog tlaka na ovoj membrani registriraju se rani sistolički val (P1), kasni (reflektirani) sistolički val (P2) i dijastolički val (P3) te visoko osjetljivi tlačni senzor u

instrumentu bilježi ove navedene male suprasistoliske promjene tlaka. U ovakvim okolnostima mjerenja provodne arterije (potključna, aksilarna, brahijalna) služe kao vodič koji prenosi promjene centralnog tlaka. U takvom sustavu (zaustavljeni protok, okludirana arterija) eventualni lokalni utjecaj karakteristika stijenke brahijalne arterije je eliminiran jer ne dolazi do pomicanja stijenke arterije ispod orukvice pod tlakom te se zabilježene krivulje sastoje samo od registriranih promjena tlaka (218). Zabilježeni signali prenose se u računalo, gdje se analiziraju pomoću računalnog programa koji određuje Aix preko sljedeće formule: $Aix(\%) = \frac{P2-P1}{PP} \times 100$, gdje P1 označava amplitudu prvog (direktnog, putujućeg) vala, P2 kasnog (reflektiranog) sistoličkog vala, a PP je tlak pulsa (eng. *pulse pressure*).

Za određivanje aortne PWV, ovaj uređaj koristi fiziološku pojavu refleksije vala, da se direktni (prvi sistolički) pulsni val reflektira natrag dominantno od aortne bifurkacije. Uređaj mjeri vremenski interval između vršaka direktnog (ranog) i reflektiranog (kasnog) sistoličkog pulsno vala – vrijeme povratka (eng. *return time*, RT). I invazivno i neinvazivno mjerenje aortne PWV koristi udaljenost od juguluma do gornjeg ruba pubične kosti (simfize) kao najprecizniju procjenu duljine aorte (eng. *Jugulum-Symphysis*, Jug-Sy) (219). Aortna PWV računa se pomoću sljedeće formule: $PWV_{ao} (\frac{m}{s}) = \frac{Jug-Sy(m)}{RT/2(s)}$. Kalkulacija centralnog sistoličkog arterijskog tlaka (eng. *central systolic blood pressure*, central SBP) pomoću Arteriographa bazira se na odnosu između brahijalnog i centralnog sistoličkog tlaka temeljem kasnosistoliske amplitude. Algoritam mjerenja arterijskog tlaka korišten u uređaju je validiran (220).

Mjerenje krutosti arterija u osnovnim je načelima slično mjerenju arterijskog tlaka, s obzirom i na usku povezanost arterijskog tlaka i krutosti arterija. Prisutan je efekt bijele kute, kao i prilikom mjerenja brahijalnog arterijskog tlaka. Stoga se i vrše najmanje dva, ponekad i tri mjerenja, a u obzir se uzima najniža izmjerena vrijednost. Preporuča se da bolesnici najmanje 3 sata prije početka mjerenja izbjegavaju fizičku aktivnost, da najmanje dvadesetak minuta prije početka mjerenja miruju, da ne konzumiraju kofein, cigarete, alkohol i obilne obroke. Kod većine uređaja preporuča se mjerenje u ležećem položaju, dok se kod Arteriographa mjerenje može izvršiti i u sjedećem položaju, s obzirom na to da se izvodi na nadlaktici. U prisutnosti određenih kliničkih stanja i bolesti ne preporuča se mjerenje PWV: srčane aritmije (atrijska fibrilacija) izazivaju značajne oscilacije tlaka te se mjerenje za sada ne preporuča, kao ni kod osoba s amputiranim ekstremitetima, hipotenzijom, ascitesom. Smjernice Europskog društva za hipertenziju (ESH) i

Europskog kardiološkog društva (ESC) predložile su graničnu patološku vrijednost PWV od 12 m/s (221). Međutim, postupnim napretkom u istraživanjima krutosti arterija te uporabom novijih uređaja i njihovih naprednijih tehnika, danas je određena granica od 10 m/s (169). Upravo kod ove vrijednosti PWV već značajno raste rizik od pojave fatalnih kardiovaskularnih događaja. Stoga i smjernice ESH/ESC preporučuju strože ciljeve u smislu nisko-normalnih ciljnih vrijednosti arterijskog tlaka, kao i strogu kontrolu svih potencijalnih kardiovaskularnih rizika, uz adekvatnu kardiovaskularnu evaluaciju (169).

1.4. Upalne bolesti crijeva i krutost arterija

Mnoga istraživanja ustanovila su povezanost IBD i preuranjene ateroskleroze uzrokovane endotelnom disfunkcijom i zadebljanjem intime-medije arterije (146,147). U IBD bolesnika prevalencija arterijske hipertenzije, dijabetesa i dislipidemije niža je u usporedbi s općom populacijom, no kardiovaskularni rizik je povišen (143,222). Više istraživanja pronašlo je moguće objašnjenje ovog paradoksa u povišenoj PWV kao nezavisnom markeru povišenog kardiovaskularnog rizika u IBD bolesnika u usporedbi s općom populacijom (223–225). Krutost arterija kao supklinički pokazatelj ateroskleroze istraživana je u nekoliko istraživanja u bolesnika s upalnim bolestima crijeva. Iako je pokazano kako krutost arterija raste tijekom starenja, također je nedvojbeno dokazano kako je riječ o kvalitetnom nadomjesnom markeru za rizik pojave kardiovaskularne bolesti (143). U monocentričnom istraživanju koje je ispitalo tradicionalne rizične faktore za kardiovaskularnu bolest, upalne markere, gležanjski indeks tlaka (eng. *ankle-brachial pressure index*, ABI) i krutost arterija uporabom PWV u pacijenata s reumatoidnim artritisom, IBD i zdravih kontrola, ustanovljeno je kako nije bilo razlike u PWV između grupa ispitanika (226). Dodatno, ustanovljeno je kako pacijenti s reumatoidnim artritisom imaju više izražene tradicionalne rizične faktore za kardiovaskularnu bolest u odnosu na IBD bolesnike te je zaključeno kako su upravo tradicionalni rizični faktori povezani s povišenom krutosti arterija. S druge strane, drugo istraživanje na skupini od 32 IBD bolesnika nešto mlađe dobi (između 19 i 49 godina starosti) pokazalo je povišenu krutost arterija u odnosu na zdrave kontrole mjereći brzinu pulsnog vala i augmentacijski indeks (167). Koristeći višestruku regresijsku analizu, pokazali su kako je brzina pulsnog vala (PWV) povezana s dobi ispitanika, kao i prisutnošću upalne bolesti crijeva. Također, u bolesnika s upalnom bolesti crijeva, duljina trajanja bolesti je korelirala s PWV, što bi se moglo smatrati nadomjesnim markerom za teret kronične upale.

Akdoğan i suradnici (192) istraživali su razlike u brzini pulsog vala u bolesnika s ulceroznim kolitisom i u zdravih ispitanika u kontrolnoj skupini. Pokazali su kako je brzina pulsog vala u bolesnika s ulceroznim kolitisom povišena u odnosu na zdrave ispitanike. Također, bolesnici s višom upalnom aktivnošću bolesti, kao i oni s opsežnijom ekstenzijom upalnih promjena u probavnoj cijevi, imali su više vrijednosti PWV u odnosu na bolesnike s blažom aktivnosti ulceroznog kolitisa i ograničenom ekstenzijom bolesti. Mnogo je rizičnih faktora koji pridonose povišenoj krutosti arterija u IBD. Osim različite terapije – bioloških, imunosupresivnih lijekova i kortikosteroida, indeks tjelesne mase (eng. *body mass index*, BMI), razine pojedinih upalnih citokina i C-reaktivnog proteina (eng. *C-reactive protein*, CRP) i duljina trajanja bolesti snažno se povezuju s povišenom PWV (167). Drugo istraživanje također je pokazalo povišenu PWV u IBD bolesnika, što je koreliralo s duljinom trajanja bolesti, ali je i došlo do porasta PWV u onih bolesnika liječenih aminosalicilatima tijekom praćenja, dok nije bilo značajnije promjene u PWV u onih bolesnika liječenih steroidima, azatioprinom ili anti-TNF- α antagonistima (223). Zanimljivo je ovdje naglasiti kako su istraživanja pronašla povoljan učinak anti-TNF- α terapije na kardiovaskularni rizik u bolesnika s reumatoidnim artritisom (227,228). Cappello i suradnici (224) u svome istraživanju na IBD pacijentima mlađim od 45 godina također ustanovljuju povišene vrijednosti PWV i Aix u odnosu na zdrave ispitanike, ali IBD bolesnici imaju značajno niže vrijednosti kolesterola i LDL-kolesterola. Pacijenti liječeni 5-aminosalicilatima imali su povišene vrijednosti krutosti arterija, što bi moglo upućivati na moguću neefikasnost ove terapije u zaštiti IBD bolesnika od preuranjene aterogeneze. Istraživanje Korkmaza i suradnika (225) također pronalazi povišene vrijednosti PWV u IBD bolesnika, neovisno o aktivnosti bolesti u odnosu na zdravu skupinu ispitanika, što korelira s dobi i duljinom trajanja bolesti. Isto tako, ovi bolesnici imali su povišene vrijednosti sedimentacije eritrocita, CRP, inzulina i homocisteina, no snižene vrijednosti ukupnog kolesterola i LDL-kolesterola u odnosu na zdrave ispitanike. Navedeni rezultati signaliziraju utjecaj faktora povezanih s upalom u porastu PWV i krutosti arterija u IBD bolesnika, a ne klasičnih rizičnih faktora za kardiovaskularne bolesti.

Zanoli i suradnici u recentnoj su metaanalizi (229) pokazali kako je povišena PWV u IBD bolesnika povezana s duljinom trajanja bolesti kao markerom prolongirane upale, brojem leukocita, ali ne i s markerima akutne upale (CRP i sedimentacija eritrocita), poznatim kardiovaskularnim rizičnim faktorima i vrstom terapije za IBD.

2. HIPOTEZA ISTRAŽIVANJA

Pretpostavka je ovog istraživanja da bolesnici s upalnom bolesti crijeva (IBD) imaju povišenu krutost arterija određenu mjerenjem brzine pulsnog vala (PWV) aorte i augmentacijskog indeksa te ubrzano vaskularno starenje.

Također, postoje razlike u krutosti arterija i vrijednostima PWV između bolesnika s Crohnovom bolešću i s ulceroznim kolitisom te između pojedinih fenotipa Crohnove bolesti, kao i s obzirom na primijenjenu terapiju.

3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

3.1. Opći cilj istraživanja

Usporediti razinu krutosti arterija kao mjeru vaskularnog starenja u bolesnika s upalnom bolesti crijeva i u ispitanika kontrolne skupine mjerenjem brzine pulsog vala aorte i augmentacijskog indeksa.

3.2. Specifični ciljevi istraživanja

1. Odrediti razlike krutosti arterija mjerenjem brzine pulsog vala i augmentacijskog indeksa između bolesnika s Crohnovom bolešću i bolesnika s ulceroznim kolitisom.
2. Odrediti razlike u krutosti arterija mjerenjem brzine pulsog vala i augmentacijskog indeksa unutar skupine bolesnika s Crohnovom bolešću i ulceroznim kolitisom fenotipiziranih prema Montrealskoj klasifikaciji.
3. Odrediti razlike u krutosti arterija mjerenjem brzine pulsog vala i augmentacijskog indeksa u IBD bolesnika ovisno o vrsti primijenjene terapije.

3.3. Očekivani znanstveni doprinos istraživanja

S obzirom na mali broj studija, kao i činjenicu da do sada nije ispitana moguća povezanost stupnja krutosti arterija i pojedinih fenotipova upalne bolesti crijeva te povezanost stupnja krutosti arterija i primijenjene terapije u pacijenata oboljelih od upalnih bolesti crijeva, naše istraživanje pružit će detaljniji uvid u ovu problematiku.

Osim toga, kako su prethodna istraživanja ustanovila nižu prevalenciju klasičnih rizičnih faktora za kardiovaskularne bolesti u IBD bolesnika, poput arterijske hipertenzije, dijabetesa i dislipidemije, a epidemiološke studije su nedvojbeno ustanovile povišeni kardiovaskularnih rizik u ovih bolesnika, potrebno je u svakodnevnoj kliničkoj praksi pronaći druge zamjenske markere povišenog kardiovaskularnog rizika, kao što je neinvazivno mjerenje brzine pulsog vala. Ovo istraživanje doprinijet će etabliranju uloge mjerenja brzine pulsog vala u svrhu određivanja kardiovaskularnog rizika te procjene stupnja oštećenja arterija i vaskularnog starenja uzrokovanog kroničnom upalom u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Osim toga, dokaz povezanosti između višeg stupnja vaskularnog starenja i pojedinih oblika upalne bolesti crijeva bit će koristan doprinos razjašnjavanju patogeneze bolesti i posljedično mogućoj promjeni terapijskog pristupa.

Potencijalna selekcija bolesnika s upalnom bolesti crijeva koji imaju viši rizik razvoja kardiovaskularnih incidenata imat će direktan utjecaj na promjenu pristupa u kliničkoj praksi intenziviranjem praćenja ovih bolesnika i posljedično uspješniju prevenciju budućih kardiovaskularnih incidenata.

4. ISPITANICI I METODE

4.1. Ispitanici

Istraživanje je odobreno od strane Etičkog povjerenstva Kliničkog bolničkog centra Zagreb i Etičkog povjerenstva Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. Ispitanici su upoznati s provedbom istraživanja i potpisali su obaviješteni pristanak za sudjelovanje u istraživanju.

Ovo presječno istraživanje provedeno je na ukupno 120 (70 (58.1%) muškaraca i 50 žena) odraslih bolesnika oboljelih od upalnih bolesti crijeva te na ukupno 73 (41 (56.1%) muškarac i 32 žene) odrasla ispitanika u kontrolnoj skupini koja je uključivala pacijente s dobro kontroliranom arterijskom hipertenzijom. Period istraživanja iznosio je 48 mjeseci, od listopada 2014. godine do listopada 2018. godine.

Svi ispitanici liječeni su u okviru Zavoda za gastroenterologiju i hepatologiju Klinike za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Zagreb, dnevne bolnice i Odjela za upalne bolesti crijeva te Zavoda za nefrologiju, arterijsku hipertenziju, dijalizu i transplantaciju Klinike za unutrašnje bolesti Kliničkoga bolničkog centra Zagreb. Srednja dob ispitanika bila je 37 godina (s rasponom između 18 i 71 godine) u skupini IBD ispitanika te 39 godina (s rasponom između 25 i 69 godina) u skupini ispitanika s arterijskom hipertenzijom.

Isključni kriteriji istraživanja bili su: osobe s amputiranim ekstremitetima, mentalno bolesne ili dementne osobe, anamneza akutnog kardiovaskularnog incidenta, cerebrovaskularnog infarkta ili tranzitorne ishemijske atake u zadnja 3 mjeseca od datuma pregleda ispitanika, uznapredovalo srčano zatajenje (III. i IV. stadij po *New York Heart Association*), fibrilacija atrijska ili druge srčane aritmije, jetrena bolest ili ascites, neoplastična bolest te stenoza potključne arterije.

Svi ispitanici kontrolne skupine koristili su antihipertenzivne lijekove (uključivo ACE-inhibitore, antagoniste angiotenzin II receptora, blokatore kalcijevih kanala) bez razlika u broju antihipertenziva po ispitaniku ili u broju skupina antihipertenzivnih lijekova između analiziranih podskupina ovih ispitanika, podijeljenih prema dobnim kvartilama. Također, bitno je napomenuti kako su svi ispitanici u skupini hipertoničara imali dobro kontroliranu arterijsku hipertenziju.

Uspoređujući naše dvije skupine ispitanika, iz skupine ispitanika s upalnim bolestima crijeva izostavljeni su svi ispitanici s potencijalnim ometajućim faktorima, uključujući IBD ispitanike s

prethodno dijagnosticiranom arterijskom hipertenzijom, dijabetesom melitusom, kardiovaskularnom bolešću te perifernom aterosklerotskom bolešću.

Analizom podataka nije utvrđena razlika u duljini trajanja IBD u skupini ispitanika oboljelih od upalnih bolesti crijeva (N=89) i u duljini trajanja arterijske hipertenzije u skupini ispitanika s arterijskom hipertenzijom (122.0±10.2 naspram 131.2±11.1 mjeseci). Arterijska hipertenzija definirana je kao vrijednost arterijskog tlaka iznad 140/90 mmHg.

4.2. Metode

Ispitanicima su zabilježeni detaljni anamnestički podaci te je učinjen kompletan klinički pregled uz određivanje ključnih antropometrijskih mjera (tjelesna visina, tjelesna masa, indeks tjelesne mase (ITM, eng. *body mass index*, BMI). Ispitanicima je izvađena krv za laboratorijske pretrage (čimbenici upale (C-reaktivni protein (CRP), fibrinogen), hemoglobin, hematokrit, srednji volumen eritrocita (MCV), eritrociti, leukociti (postotak neutrofila i limfocita) i trombociti, glukoza u krvi (GUK), lipidogram (ukupni kolesterol, kolesterol vezan uz lipoprotein niske gustoće (eng. *low-density lipoprotein cholesterol*, LDL), kolesterol vezan uz lipoprotein visoke gustoće (eng. *high-density lipoprotein cholesterol*, HDL) i trigliceridi), elektroliti (natrij, kalcij, fosfat, kalij), parametri bubrežne funkcije (ureja, kreatinin), jetreni enzimi, bilirubin, hemoglobin A1c) te je određen klirens kreatinina i mikroalbuminurija iz skupljenog 24-satnog uzorka urina ispitanika. Analizom zabilježenih anamnestičkih podataka i uvidom u medicinsku dokumentaciju utvrđena je prisutnost ekstraintestinalnih manifestacija u ispitanika, raspoređenih u skupine kako slijedi:

- 1 – muskuloskeletne (artritis, sakroileitis, osteoporoza, ankilozantni spondilitis)
- 2 – dermatološke (aftozni stomatitis, pyoderma gangrenosum, erythema nodosum)
- 3 – očne (uveitis, skleritis, episkleritis)
- 4 – hepatobilijarne (primarni sklerozirajući kolangitis, (eng. *primary sclerosing cholangitis*, PSC))
- 5 – vaskularne (tromboembolija)
- 6 – renalne (nephrolitijaza).

Također, utvrđena je trenutna terapija koju bolesnici primaju za liječenje upalnih bolesti crijeva, kao i eventualnih komorbiditeta, kao i prethodna terapija za IBD koju su bolesnici primali

(aminosalicilati, kortikosteroidi, imunosupresivi, biološka terapija). Temeljem Montrealske klasifikacije, ispitanici s Crohnovom bolešću stratificirani su i prema dobi pri dijagnozi, lokalizaciji i ponašanju bolesti (Tablica 1.), dok su ispitanici s ulceroznim kolitisom podijeljeni po dobi pri dijagnozi i lokalizaciji bolesti (Slika 5.) (89,115).

Utvrđili smo i prisutnost komorbiditeta, i to kardiovaskularnih bolesti (infarkt miokarda, ishemijska kardiomiopatija, fibrilacija atrijske, cerebrovaskularni inzult), dijabetesa melitusa, arterijske hipertenzije i ostalih. Utvrđeno je i trajanje arterijske hipertenzije te antihipertenzivna terapija koju pacijenti uzimaju. Temeljem prikupljenih kliničkih i anamnestičkih podataka ispitanicima je određena aktivnost bolesti u trenutku provođenja istraživanja uporabom validiranih kliničkih kriterija, Harvey-Bradshaw indeksa za ispitanike s Crohnovom bolešću (94), odnosno Truelove-Wittsovih kriterija za ispitanike s ulceroznim kolitisom (125). Harvey-Bradshaw indeks klinički je parametar koji ocjenjuje aktivnost Crohnove bolesti kod bolesnika, a sastoji se od 5 dijelova s pripadajućim ocjenama: 1 – opće stanje pacijenta, 2 – abdominalna bol, 3 – broj tekućih stolica prethodnog dana, 4 – prisutnost „mase“ u abdomenu, 5 – prisutnost komplikacija, uključujući lokalne komplikacije bolesti (fistula, apsces ili analna fisura), te ekstraintestinalne manifestacije, kao što su artralgijska, uveitis, nodozni eritem, aftozne ulceracije ili *pyoderma gangrenosum*. Zbrojem rezultata svih pojedinačnih dijelova dobije se vrijednost koja označava aktivnost bolesti. Ukupni rezultat <5 govori u prilog kliničke remisije, dok rezultat iznad 16 označava izraženu, tešku aktivnost bolesti (94). Uporabom Truelove-Wittsovih kriterija težine bolesti, svrstavamo pacijente s ulceroznim kolitisom u one s blagim, umjerenim i teškim kolitisom (Tablica 2.) (125).

4.2.1. Laboratorijske pretrage

Sve laboratorijske pretrage izvršene su u Kliničkom zavodu za laboratorijsku dijagnostiku Kliničkog bolničkog centra Zagreb. Kompletna krvna slika sa svim pripadajućim parametrima (broj eritrocita, leukocita i trombocita, koncentracija hemoglobina te postotak neutrofila i limfocita) određena je koristeći lasersku tehnologiju rasipanja svjetlosti (uređaj Sysmex XE 5000).

Svi biokemijski parametri u nastavku analizirani su iz seruma na uređaju Cobas c 501, Roche. Elektroliti: kalij i natrij indirektnom potenciometrijom zatim ukupni kalcij fotometrijom s NM-BAPTA i anorganski fosfat UV fotometrijom s amonij-molibdatom. Aktivnosti enzima određene su preporučenim IFCC metodama na 37°C: ALT (UV fotometrija s TRIS puferom, L-alaninom, α -

ketoglutaratom i piridoksal fosfatom), AST (UV fotometrija s TRIS puferom L-aspartatom α -ketoglutaratom i piridoksal fosfatom), ALP („kontinuirana“ fotometrija s p-nitrofenilfosfatom) te GGT („kontinuirana“ fotometrija s L-gama-glutamil-karboksi-p-nitroanilid uz glicilglicin). Koncentracije analita također su određene preporučenim metodama: glukoza UV fotometrijom s heksokinazom, ukupni bilirubin (fotometrija s 3,5 diklorfenil-diazonium-tetrafluoroboratom), ureja fotometrijom s ureazom i glutamat dehidrogenazom, kreatinin fotometrijom s kreatininazom, urati (fotometrija s urikazom uz askorbat-oksidazu), trigliceridi fotometrijom s glicerolfosfat-oksidazom (GPO-PAP) i ukupni kolesterol fotometrijom s kolesterol-oksidazom (CHOD-PAP), HDL/LDL homogenom enzimskom kolorimetrijskom metodom. Na istom uređaju ili Cobas 6000cee, Roche imunoturbidimetrijskim metodama određene su koncentracije CRP i HbA1c. Modificiranom Claussovom metodom s multifibrenom određena je koncentracija fibrinogena u citratnoj plazmi na uređaju Siemens BCSxp.

4.2.2. Određivanje klasičnih parametara oštećenja ciljnih organa

U ispitanika je učinjena i procjena oštećenja ciljnih organa – prisutnost hipertrofije lijeve srčane klijetke te prisutnost oštećenja bubrega. U svrhu procjene hipertrofije lijeve klijetke odnosno srčanog oštećenja ispitanicima je snimljen standardni 12-kanalni elektrokardiogram te je prisutnost hipertrofije lijeve klijetke određena koristeći standardne elektrokardiografske kriterije: hipertrofija lijeve srčane klijetke prisutna je u slučaju vrijednosti ≥ 38 mm prema Sokolow-Lyon indeksu (230). Bubrežna funkcija procijenjena je određivanjem klirensa kreatinina (fotometrijom s kreatininazom na uređaju Cobas c 501, Roche) i razine mikroalbuminurije iz skupljenog 24-satnog uzorka mokraće (albumini u urinu imunoturbidimetrijskom metodom na uređaju Cobas c 501, Roche ili Cobas 6000cee, Roche).

U procjeni prisutnosti arterijske hipertenzije učinjeno je 24-satno kontinuirano mjerenje arterijskog tlaka (Spacelabs 90207). 24-satnim kontinuiranim mjerenjem arterijskog tlaka (eng. *ambulatory blood pressure monitoring*) odredili smo ukupne prosječne vrijednosti arterijskog tlaka, prosječne dnevne (budnost) i noćne (san) vrijednosti arterijskog tlaka, maksimalni i minimalni sistolički i dijastolički arterijski tlak te ima li ispitanik noćni pad tlaka (eng. *dipper*) ili nema (eng. *non-dipper*). Prva grupa ima razliku u dnevnim i noćnim vrijednostima $>10\%$ i ona je označena kao *dipper*, a druga grupa ima vrijednosti $<10\%$ i ona je označena kao *non-dipper*. Hipertenzija bijele kute (eng. *white coat hypertension*, WCH) ustanovljena je ako su vrijednosti arterijskog tlaka mjerenog u

bolnici bile više za 20 mmHg (sistolički arterijski tlak), odnosno 10 mmHg (dijastolički arterijski tlak) u odnosu na dnevne vrijednosti arterijskog tlaka izmjerene tijekom kontinuiranog mjerenja arterijskog tlaka. Hipertenzija bijele kute povezuje se s višim indeksom hipertrofije lijevog ventrikla, višim razinama lipida, poremećajem razine glukoze u krvi natašte, kao i smanjenom arterijskom popustljivošću (eng. *compliance*). Također, povezuje se s razvojem oštećenja ciljnih organa te korelira s krutosti arterija, no njezina prevalencija još nije utvrđena u IBD bolesnika (168).

Maleni nosivi uređaj s nadlaktičnom manšetom (Spacelabs 9027) omogućava kontinuirano mjerenje u dnevnim i noćnim satima, uz mjerenje frekvencije srčanih otkucaja. Uređaj je programiran na mjerenje svakih 15 minuta tijekom dana te svakih 30 minuta tijekom noći. Uređaj se bazira na oscilometrijskoj metodi koja izračunava amplitudu oscilacija i tlak u manšeti gdje sistolički tlak znači pojavu oscilacija, dok je dijastolički tlak ekvivalent njihovu slabljenju i potpunom gubljenju (231).

Tijekom kontinuiranog mjerenja arterijskog tlaka sve se aktivnosti obavljaju uobičajeno u normalnom kućnom i radnom okružju bolesnika tijekom 24 sata. Tijekom mjerenja ispitanici vode i dnevnik aktivnosti, gdje se obavezno upisuje vrijeme odlaska na spavanje, kao i vrijeme buđenja te sve eventualne tegobe koje ispitanik osjeća tijekom dana i noći.

Ispitanici su upozoreni da se ne smiju kupati ni tuširati tijekom nošenja uređaja, ne smiju raditi s vodom ili pokisnuti, voziti bicikl ili motor, baviti se sportom zbog mogućnosti mehaničkog oštećenja uređaja te da ne smiju biti izloženi povišenom elektromagnetskom zračenju (231).

Oštećenje bubrega utvrđeno je određivanjem klirensa kreatinina i mikroalbuminurije iz uzorka 24-satnog urina i računanjem procijenjene brzine glomerularne filtracije (eGFR).

Procijenjena brzina glomerularne filtracije (eng. *estimated glomerular filtration rate*, eGFR) izračunata je koristeći skraćenu MDRD jednadžbu: $eGFR = 32788 \times [\text{serumski kreatinin}]^{-1.154} \times \text{dob}^{-0.203} \times (0.742 \text{ za žene})$.

Ispitanici s brzinom glomerularne filtracije ispod 60 ml/min svrstani su u skupinu bolesnika s kroničnim bubrežnim zatajenjem, dok su oni ispitanici s razinom albumina u 24-satnom urinu iznad 30 mg/dU svrstani u pacijente s mikroalbuminurijom. Granica GFR za uvrštenje ispitanika u skupinu GFR hiperfiltratora određena je kao GFR medijan + 2 standardne devijacije (232).

4.2.3. Određivanje markera krutosti arterija – mjerenje brzine pulsog vala (PWV) i augmentacijskog indeksa (Aix)

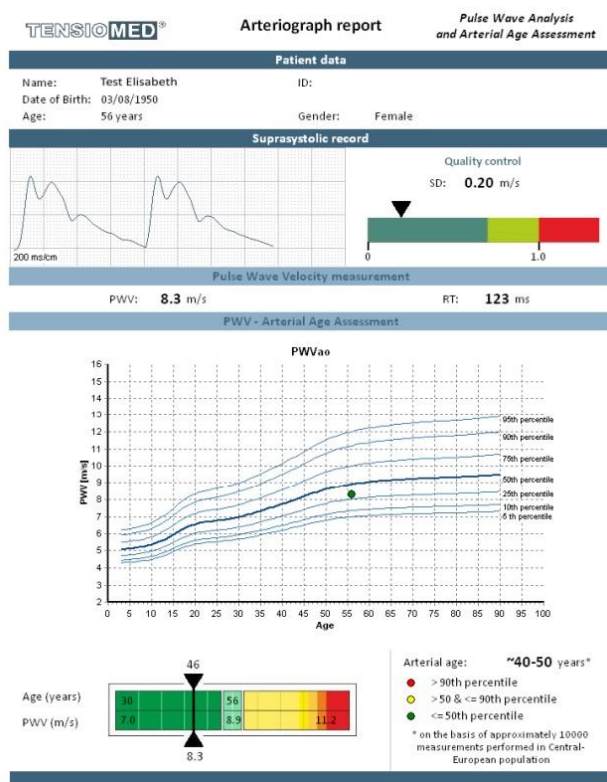
Određena je krutost arterija, to jest njezina dva markera – brzina pulsog vala (PWV) i augmentacijski indeks (Aix) – pomoću neinvazivnog uređaja Arteriograph (Medexpert Ltd., Budimpešta, Mađarska), kompjuteriziranog uređaja koji koristi oscilometrijsku metodu za istovremeno mjerenje brahijalnog arterijskog tlaka, PWV i Aix (Slika 10.). Arteriografom mjerimo PWV i Aix analizirajući oscilometrijske krivulje tlaka izmjerene na ruci. Uređaj inicijalno mjeri arterijski tlak oscilometrijskom metodom te potom stvara pritisak u orukvici na brahijalnoj arteriji 35 mmHg veći od izmjerena sistoličkog tlaka. Oscilacije arterijskog tlaka u brahijalnoj arteriji su detektirane preko orukvice u kojoj se nalazi visoko osjetljivi senzor te se prenose na računalo gdje se bilježe i analiziraju kao pulsni valovi. Dok se centralni arterijski tlak mijenja, rani (direktni) sistolički val (P1), kasni (reflektirani) sistolički val (P2) i dijastolički val (P3) uzrokuju udarac na membranu senzora. Energija propagira i doseže rub orukvice gdje uzrokuje vrlo male promjene tlaka što bilježi visokoosjetljivi senzor. Tada se provodne arterije (subklavijalna arterija, aksilarna arterija i brahijalna arterija) ponašaju kao kanila koja prenosi promjene centralnog arterijskog tlaka u senzor, slično kao mjerenje centralnog arterijskog tlaka tijekom kateterizacije srca. Arteriograf prvo mjeri aktualni sistolički i dijastolički tlak oscilometrijskom metodom te otpušta orukvicu. Nekoliko sekundi kasnije orukvica se ponovno napuhuje te prvo mjeri dijastolički, a potom suprasistolički tlak (35 mmHg iznad aktualnoga sistoličkog tlaka) te bilježi signale kroz osam sekundi. Računalni program Arteriographa bilježi rane i kasne sistoličke i dijastoličke valove te mjeri najniže i najviše amplitude valova. Kako bi pojačao dobivene signale i bolje razlikovao početne od reflektiranih valova, Arteriograf bilježi i analizira samo pulsne valove 35 mmHg veće od izmjerena sistoličkog tlaka. Vrijednosti Aix razlike su u tlakovima (razlika amplituda P1-P2) između prvog i drugog vala u odnosu na tlak pulsa (Slika 8.), a patološkom vrijednosti smatra se $Aix > 36\%$.

Razlika u vremenu između početka prvog i početka drugoga (reflektiranog) vala je u odnosu s izmjerenom udaljenosti između juguluma i simfize te se time dobije PWV izražen u m/s (Slika 9). Sva mjerenja učinio je jedan istraživač. PWV i Aix određeni su kao srednja vrijednost tri mjerenja (Slika 11.).

Uzevši u obzir rezultate recentne studije (233) koja je istraživala brzinu pulsno vala u pacijenata oboljelih od sustavnog lupusa, bolesti povezane s kroničnom sustavnom upalom i ranim aterosklerotskim promjenama te opisane srednje PWV od 7.8 ± 2.2 m/s u ovih bolesnika, u našem istraživanju odredili smo $PWV > 8$ m/s kao pokazatelj ciljnog oštećenja velikih arterija.



Slika 10. Uredaj za neinvazivno mjerenje markera krutosti arterija. Preuzeto i prilagođeno iz izvora: <http://www.tensiomed.com/>



Slika 11. Primjer nalaza s svim parametrima dobivenog uređajem Arteriograph. Preuzeto i prilagođeno iz izvora: <http://www.tensiomed.com/>

4.2.4. Statistička obrada podataka

Podaci su analizirani statističkim postupcima ispitivanja razlika i povezanosti pomoću računalnog statističkog programa za obradu podataka SPSS (verzija programa 23.0, SPSS Inc, Chicago, IL, SAD). Kontinuirane varijable prikazane su kao srednja vrijednost i standardna devijacija, te kao medijani i interkvartilni rasponi (IQR) (kada distribucija nije bila pravilna), dok su kvalitativni podaci prikazani kao postotci (uz navođenje apsolutnih vrijednosti). Kolmogorov-Smirnovljev test korišten je za procjenu distribucije uzorka. S obzirom na to da nisu sve analizirane varijable imale normalnu raspodjelu, korišteni su neparametrijski testovi. Srednje vrijednosti kontinuiranih varijabli izražene su medijanom (C) i IQR (25.–75.percentila). Nominalne i ordinalne, odnosno kategorijske varijable prikazane su raspodjelom učestalosti po skupinama i postotkom za svaku pojedinu skupinu. Za utvrđivanje razlika u kontinuiranim varijablama između dva nezavisna uzorka upotrijebljen je Mann-Whitneyjev U-test, a između više od dva nezavisna uzorka korišten

je Kruskal-Wallis test za neparametrijsku raščlambu s *post hoc* Mann-Whitneyev U-testom. Za usporedbu varijabli na početku i nakon praćenja korišten je Student-t test i Wilcoxonov test. Za utvrđivanje razlika u kategorijskim varijablama među proporcijama između dva nezavisna uzorka rađen je χ^2 -test, χ^2 za *post hoc* raščlambu, te omjer šansi (eng. *odds ratio*, OR) s pripadnim 95% intervalom pouzdanosti (eng. *95% confidence interval*, 95% CI).

Korelacije između pojedinih parametara određene su Pearsonovim testom za normalno distribuirane varijable, a Spearmannovom skalom za nenormalno distribuirane varijable. Učinjenom binarnom logističkom regresijom procijenjena je razina povišene PWV, te omjer šansi (eng. *odds ratio*, OR) s pripadnim 95% intervalom pouzdanosti (eng. *95% confidence interval*, 95% CI). Omjeri rizika procijenjeni su Coxovom proporcionalnom regresijom. Provedena je multipla regresijska analiza kako bi se procijenila nezavisna povezanost multiplih nezavisnih varijabli s parametrima krutosti arterija (PWV i Aix).

P vrijednosti ispod 0.05 smatrane su statistički značajnima.

5. REZULTATI

5.1. Kliničko-laboratorijski pokazatelji IBD ispitanika

Istraživanje je provedeno tijekom ukupno 48 mjeseci, a uključeno je ukupno 120 (70 (58.3%) muškaraca i 50 žena (41.7%)) odraslih bolesnika oboljelih od upalnih bolesti crijeva te 73 (41 (56.1%) muškarac i 32 žene (43.9%)) odrasla ispitanika u kontrolnoj skupini koja je uključivala ispitanike s dobro kontroliranom arterijskom hipertenzijom.

Srednja dob ispitanika bila je 37 godina (s rasponom između 18 i 71 godine) u skupini IBD bolesnika te 39 godina (s rasponom između 25 i 69 godina) u skupini ispitanika s arterijskom hipertenzijom. Medijan dobi IBD bolesnika iznosio je 33.5 godina. U Tablici 3. prikazana su osnovna demografska i klinička obilježja skupine IBD bolesnika.

Tablica 3. Osnovni demografski i klinički podaci ispitanika oboljelih od upalnih bolesti crijeva

Varijabla	N	Aritmetička sredina	Medijan	Donja kvartila	Gornja kvartila	Min.	Maks.	Standardna devijacija	Raspon
dob (godine)	120	37	33.5	25	47	18	71	4.21	53
dob pri postavljanju dijagnoze (godine)	120	27	25	18	34	3	62	12.61	59
trajanje bolesti (mjeseci)	120	127	105	55	196	0	466	10.42	466
tjelesna masa (kg)	120	62	60	52	74	45	87	3	42
tjelesna visina (cm)	120	167	165	156	179	188	153	10	35
ITM (kg/m ²)	120	23.0	22.5	21.7	24.4	20.4	25.9	1.7	5.5

ITM, indeks tjelesne mase (kg/m²)

Prosječno trajanje bolesti bilo je 127 mjeseci (± 10.42 mjeseci, raspon između 0 i 466 mjeseci), dok je prosječna dob pri postavljanju dijagnoze bila 27 godina (s rasponom između 3 i 62 godine), a medijan 25 godina.

U IBD skupini ispitanika 15 bolesnika bili su pušači (12.5%), dok ih je 7 bolovalo od dijabetesa melitusa (5.8%), 2.5% je imalo anamnezu kardiovaskularne bolesti, a u ukupno 6 bolesnika bila je poznata arterijska hipertenzija (5.0%). Ovi bolesnici imali su dobro kontroliranu arterijsku hipertenziju te su bili liječeni antihipertenzivnom terapijom, bez razlika u broju lijekova ili klasi antihipertenzivne terapije između ispitanika. Od ukupnog broja ispitanika, 43 ih je bolovalo od ulceroznog kolitisa, a 77 od Crohnove bolesti. 70 ispitanika (58.3%) liječeno je imunosupresivnom terapijom, a 53 (44.1%) biološkom terapijom.

Ukupno 7 (5.8%) ispitanika bilo je u remisiji u trenutku provođenja ispitivanja, u 27.5% bila je prisutna blaga aktivnost bolesti, dok je teški oblik bolesti bio prisutan u 36.7% bolesnika.

Tablica 4. Klinički podaci ispitanika oboljelih od upalnih bolesti crijeva

pušači N (%)	15 (12.5)
poznati dijabetes melitus N (%)	7 (5.8)
poznata arterijska hipertenzija N (%)	6 (5.0)
poznata kardiovaskularna bolest N (%)	3(2.5)
trajanje bolesti (mjeseci)	127.0 $\pm$ 10.4
IBD fenotip N (%)	
ulcerozni kolitis	43 (35.8)
Crohnova bolest	77 (64.2)
terapija N (%)	
aminosalicilati	63 (52.5)
kortikosteroidi	31(25.8)
imunosupresivi	70 (58.3)
biološka	53 (44.1)
aktivnost bolesti N (%)	
remisija	7 (5.8)
blaga bolest	33 (27.5)
umjerena bolest	36 (30.0)
teška bolest	44 (36.7)
ekstraintestinalne manifestacije	46(38.3)
muskuloskeletne	15(12.5)
dermatološke	6(5)
oftalmološke	3(2.5)
hepatobilijarne	8(6.6)
vaskularne	6(5)
nefrološke	8(6.6)

Rezultati su izraženi kao broj ispitanika (postotak) te kao srednja vrijednost $\pm$ SD.

Tablica 5. Laboratorijski podaci ispitanika oboljelih od upalnih bolesti crijeva

Laboratorijski nalaz	Vrijednost (srednja vrijednost $\pm$ SD)
eritrociti ($\times 10^{12}/L$)	4.54 $\pm$ 0.61
hemoglobin (g/L)	127 $\pm$ 18
leukociti ($\times 10^9/L$)	10.16 $\pm$ 21.72
trombociti ($\times 10^9/L$)	321 $\pm$ 115
neutrofili (%)	66 $\pm$ 12
limfociti (%)	22 $\pm$ 10
fibrinogen (g/L)	4.6 $\pm$ 1.5
C-reaktivni protein (CRP) (mg/L)	14.4 $\pm$ 17.6
ureja (mmol/L)	3.7 $\pm$ 1.6
kreatinin ($\mu\text{mol}/L$)	74 $\pm$ 16
kolesterol (mmol/L)	3.7 $\pm$ 1.1
trigliceridi (mmol/L)	1.36 $\pm$ 0.88
LDL-kolesterol (mmol/L)	1.96 $\pm$ 1.06
HDL-kolesterol (mmol/L)	1.14 $\pm$ 0.44
natrij (mmol/L)	140 $\pm$ 2.6
kalij (mmol/L)	4.2 $\pm$ 0.4
kalcij (mmol/L)	2.24 $\pm$ 0.16
fosfat (mmol/L)	1.04 $\pm$ 0.20
bilirubin ($\mu\text{mol}/L$)	9 $\pm$ 6
AST (U/L)	22 $\pm$ 21
ALT (U/L)	27 $\pm$ 55
GGT (U/L)	36 $\pm$ 69
ALP (U/L)	74 $\pm$ 41
klirens kreatinina (ml/min)	99 $\pm$ 28
albumin u 24-satnom urinu (mg/dU)	19.9 $\pm$ 3.9
brzina glomerularne filtracije GFR	104.5 $\pm$ 10.2

Laboratorijski nalaz	Vrijednost (srednja vrijednost $\pm$ SD)
(ml/min/1.73m ²)	
glukoza u krvi (GUK) (mmol/L)	4.6 $\pm$ 0.7
HbA1c (%)	5.3 $\pm$ 0.5

U Tablici 4. prikazani su klinički podaci čitave skupine bolesnika oboljelih od upalnih bolesti crijeva, a u Tablici 5. prikazani su svi laboratorijski parametri IBD ispitanika.

5.2. Hemodinamski parametri IBD ispitanika i ciljno oštećenje organa

Provedenim hemodinamskim mjerenjima u skupini ispitanika s upalnim bolestima crijeva ustanovljen je jedan ispitanik s novootkrivenom arterijskom hipertenzijom, dok je kontinuiranim mjerenjem arterijskog tlaka utvrđen status *dipper*a (noćni pad tlaka za >10%) u 41.7% ispitanika, a hipertenzija bijele kute u 31.7% ispitanika.

Prosječna vrijednosti sistoličkog arterijskog tlaka bila je 124.5 mmHg, a dijastoličkog 73.4 mmHg. Brzina pulsno vala bila je 8.9 m/s, a augmentacijski indeks 14.8%. Hemodinamski parametri cijele skupine IBD ispitanika prikazani su u Tablici 6.

Iako su samo u jednog ispitanika zadovoljeni EKG kriteriji za hipertrofiju lijeve klijetke (Lyon-Sokolow indeks), a dvoje ispitanika imalo je kronično bubrežno zatajenje, u polovice svih IBD ispitanika prisutno je ciljno oštećenje organa. Većina njih imala je oštećenje velikih arterija definirano PWV >8 m/s (45%) a 15% mikroalbuminuriju. Prisutnost oštećenja ciljnih organa prikazana je u Tablici 7.

Tablica 6. Hemodinamski parametri IBD ispitanika

sistolički arterijski tlak u bolnici (mmHg)	124.5±16.3
dijastolički arterijski tlak u bolnici (mmHg)	73.4±11.9
sistolički arterijski tlak tijekom kontinuiranog mjerenja (mmHg)	113.7±10.5
dijastolički arterijski tlak tijekom kontinuiranog mjerenja (mmHg)	71.9±7.5
srčana frekvencija tijekom kontinuiranog mjerenja (/min)	72 (56–109)
sistolički arterijski tlak tijekom dana (mmHg)	115.6±11.2
dijastolički arterijski tlak tijekom dana (mmHg)	73.8±7.8
srčana frekvencija tijekom dana (/min)	74 (58–112)
sistolički arterijski tlak tijekom noći (mmHg)	108.1±10.1
dijastolički arterijski tlak tijekom noći (mmHg)	66.7±8.1
srčana frekvencija tijekom noći (/min)	71 (52–106)
hipertenzija N (%)	1 (0.83)
noćni pad tlaka (dipper) N (%)	50 (41.7)
hipertenzija bijele kute N (%)	38 (31.7)
centralni sistolički arterijski tlak (mmHg)	113.9±18.4
centralni tlak pulsa (mmHg)	40.6±10.3
augmentacijski indeks (%)	14.8±1.5
brzina pulsnog vala (m/s)	8.9±1.4

Rezultati su izraženi kao broj ispitanika (postotak), srednja vrijednost ± SD te medijan (interkvartilni raspon).

Tablica 7. Prisutnost oštećenja ciljnih organa u IBD ispitanika

Tip oštećenja	IBD ispitanici (N=120)
hipertrofija lijeve klijetke N (%)	1 (0.83)
kronično bubrežno zatajenje N (%)	2 (1.67)
mikroalbuminurija N (%)	18 (15.0)
PWV >8 m/s N (%)	54 (45.0)

5.3. Usporedba IBD ispitanika s Crohnovom bolešću i ulceroznim kolitisom

Dob bolesnika s CD bila je 33 ± 13 , a bolesnika s UC 39 ± 16 godina ($p=0.20$), dok su ispitanici s Crohnovom bolešću bili statistički značajno mlađi prilikom postavljanja dijagnoze bolesti, medijan dobi prilikom postavljanja dijagnoze za CD bolesnike bio je 23 (18–29), a za UC 30 (19–40), $p=0.004$. Također, za napomenuti je kako nije utvrđena razlika u spolu ili broju pušača između ove dvije skupine bolesnika.

Trajanje bolesti u skupini ispitanika s Crohnovom bolešću dulje je od ispitanika s ulceroznim kolitisom – medijan za ispitanike s CD iznosi 126 (67–202), dok je u skupini ispitanika s UC 79 (48–124) mjeseci, $p=0.006$. Nije bilo razlika u broju komorbiditeta (uključujući arterijsku hipertenziju, dijabetes melitus i kardiovaskularnu bolest) između ove dvije skupine bolesnika. Podijelivši pacijente prema dobnim skupinama pri postavljanju dijagnoze prema Montrealskoj klasifikaciji, u 15.6% CD ispitanika bolest je dijagnosticirana prije 16. godine, u 75.3% ispitanika između 17. i 40. godine života, a u 9.1% ispitanika iznad 40. godine. U ovoj dobnoj skupini (iznad 40 godina prilikom postavljanja dijagnoze) značajno je više ispitanika u UC skupini (25.6%, $p=0.015$). Stratificirajući ispitanike prema fenotipu bolesti (prema Montrealskoj klasifikaciji) najveći broj CD bolesnika (49.3%) imalo je strikturirajući oblik bolesti (B2), a 46.7% CD bolesnika imalo je perianalnu bolest. Prema lokalizaciji, dominantna zahvaćenost probavnog trakta bila je ileokolon (u 63.6% CD bolesnika), dok je 74.4% UC bolesnika imalo pankolitis.

Prema aktivnosti bolesti, u skupini CD bolesnika 33.7% bilo je u remisiji, dok je 10.5% imalo tešku bolest. S druge strane, u skupini UC bolesnika značajno je manje pacijenata bilo u remisiji (11.6%, $p=0.014$) te je veći udio bolesnika (39.6%, $p=0.0005$) imalo teški oblik bolesti (teški kolitis).

Veći broj UC bolesnika liječen je kortikosteroidnom terapijom (37.2 % i 19.4%, $p=0.03$), dok je više CD bolesnika liječeno imunosupresivnom terapijom (68.8%, $p=0.002$) i biološkom terapijom (53.2%, $p=0.007$). Detaljan prikaz usporedbe kliničkih parametara CD i UC ispitanika nalazi se u Tablici 8.

Nije bilo statistički značajne razlike u vrijednostima laboratorijskih nalaza između CD i UC bolesnika, kao što je prikazano u Tablici 9.

U Tablici 10. prikazani su rezultati hemodinamskih ispitivanja u CD i UC bolesnika. Vrijednost sistoličkog arterijskog tlaka u CD skupini bila je 115 ± 17.7 mmHg, a 112 ± 19.6 mmHg u UC skupini. Augmentacijski indeks iznosio je prosječno $14.6 \pm 13.4\%$ u CD, a $15.1 \pm 19.1\%$ u UC skupini. Brzina pulsnog vala (PWV) bila je 9.2 ± 12.9 m/s u CD, odnosno 8.2 ± 2.3 m/s u UC ispitanika. Nije bilo statistički značajne razlike u vrijednostima arterijskog tlaka i parametrima krutosti arterija (augmentacijskom indeksu i brzini pulsnog vala) između CD i UC bolesnika. Noćni pad tlaka zabilježen je u 48% CD i 30.2% UC bolesnika.

Tablica 8. Usporedba kliničkih parametara između bolesnika s Crohnovom bolešću i ulceroznim kolitisom

Varijabla	Crohnova bolest (N=77)	Ulcerozni kolitis (N=43)	p
dob (godine)	33± 13	39±16	0.20
dob (godine) – medijan(IQR)	33 (25–43)	39 (24–54)	0.32
dob pri postavljanju dijagnoze (godine)	25±11	32±14	0.32
dob pri postavljanju dijagnoze (godine) – medijan(IQR)	23 (18–29)	30 (19–40)	0.004
spol (muškarci, N(%))	43 (55.8)	27 (62.8)	0.24*
trajanje bolesti (mjeseci)	140±96	102±104	0.055
trajanje bolesti (mjeseci) - medijan(IQR)	126 (67–202)	79 (48–124)	0.006
pušači (N(%))	9 (11.7)	6 (13.9)	0.96*
dobna skupina (N(%)):			
A1 ispod 16 godina	12 (15.6)	5 (11.6)	0.55*
A2 između 17 i 40 godina	58 (75.3)	27 (62.8)	0.15*
A3 iznad 40 godina	7 (9.1)	11 (25.6)	0.015*
CD fenotip:			
B1 luminalni	20 (25.9)		
B2 strikturirajući	38 (49.3)		
B3 penetrirajući	19 (24.8)		
p perianalna bolest	36 (46.7)		
CD lokalizacija:			
L1 ileum	21 (27.3)		
L2 kolon	7 (9.1)		
L3 ileum i kolon	49 (63.6)		
L4 izolirana bolest u gornjem probavnom traktu	11 (25.6)		
UC lokalizacija:			
lijevostrani kolitis	11 (25.6)		
pankolitis	32 (74.4)		
CD aktivnost bolesti (HBI):			
remisija	26 (33.7)		
blaga bolest	23 (29.9)		
umjerena bolest	20 (25.9)		
teška bolest	8 (10.5)		
UC težina kolitisa (Truelove i Witts kriteriji):			
remisija		5 (11.6)	
blagi kolitis		7 (16.3)	
umjereni kolitis		14 (32.5)	
teški kolitis		17 (39.6)	
terapija:			
aminosalicilati	36 (46.7)	27 (62.7)	0.09*
kortikosteroidi	15 (19.4)	16 (37.2)	0.03*
imunosupresivna terapija	53 (68.8)	17 (39.5)	0.002*
biološka terapija	41 (53.2)	12 (27.9)	0.007*
komorbiditet:			
arterijska hipertenzija	4 (5.2)	2 (6.6)	0.89*
dijabetes melitus	5 (6.5)	2 (6.6)	0.67*
kardiovaskularna bolest	2 (2.6)	1 (3.3)	0.92*

Rezultati su izraženi kao srednja vrijednost ± SD, medijan (interkvartilni raspon) te broj ispitanika (postotak).

*Kategoričke varijable uspoređene su uporabom χ^2 - testa.

Tablica 9. Laboratorijski podaci CD i UC bolesnika

Laboratorijski nalaz	CD	UC	p
eritrociti ($\times 10^{12}/L$)	4.58 $\pm$ 0.60	4.46 $\pm$ 0.61	0.303
hemoglobin (g/L)	128 $\pm$ 17	123 $\pm$ 19	0.176
heukociti ($\times 10^9/L$)	7.8 $\pm$ 2.85	14.61 $\pm$ 36.56	0.23
trombociti ($\times 10^9/L$)	322 $\pm$ 120	328 $\pm$ 108	0.856
neutrofili (%)	67 $\pm$ 11	65 $\pm$ 12	0.509
limfociti (%)	21 $\pm$ 9	23 $\pm$ 10	0.388
fibrinogen (g/L)	4.4 $\pm$ 1.4	4.9 $\pm$ 1.5	0.127
C-reaktivni protein (CRP) (mg/L)	13.4 $\pm$ 17.5	16.4 $\pm$ 18.2	0.373
ureja (mmol/L)	3.7 $\pm$ 1.5	3.7 $\pm$ 1.6	0.983
kreatinin (μ mol/L)	73 $\pm$ 18	75 $\pm$ 13	0.350
kolesterol (mmol/L)	3.6 $\pm$ 1.2	3.8 $\pm$ 1.1	0.457
trigliceridi (mmol/L)	1.29 $\pm$ 0.75	1.47 $\pm$ 1.12	0.352
LDL-kolesterol (mmol/L)	1.92 $\pm$ 1.21	2.01 $\pm$ 0.76	0.625
HDL-kolesterol (mmol/L)	1.18 $\pm$ 0.48	1.07 $\pm$ 0.37	0.167
natrij (mmol/L)	140 $\pm$ 2.6	139 $\pm$ 2.8	0.703
kalij (mmol/L)	4.2 $\pm$ 0.4	4.2 $\pm$ 0.4	0.545
kalcij (mmol/L)	2.24 $\pm$ 0.15	2.23 $\pm$ 0.16	0.592
fosfat (mmol/L)	1.04 $\pm$ 0.21	1.02 $\pm$ 0.18	0.401
bilirubin (μ mol/L)	9 $\pm$ 6	7 $\pm$ 5	0.142
AST (U/L)	23 $\pm$ 26	19 $\pm$ 9	0.252
ALT (U/L)	29 $\pm$ 68	23 $\pm$ 19	0.427
GGT (U/L)	34 $\pm$ 33	41 $\pm$ 95	0.624
ALP (U/L)	74 $\pm$ 38	72 $\pm$ 45	0.832
klirens kreatinina (ml/min)	99 $\pm$ 29	97 $\pm$ 28	0.772
albumin u 24-satnom urinu (mg/dU)	22.1 $\pm$ 4.9	16.9 $\pm$ 3.4	0.417
brzina glomerularne filtracije GFR (ml/min/1.73m ²)	103.5 $\pm$ 9.8	101.3 $\pm$ 10.6	0.627
lukoza u krvi (GUK) (mmol/L)	4.5 $\pm$ 0.7	4.8 $\pm$ 0.8	0.092
HbA1c (%)	5.2 $\pm$ 0.4	5.5 $\pm$ 0.5	0.231

Rezultati su izraženi kao srednja vrijednost $\pm$ SD

Tablica 10. Hemodinamski parametri CD i UC ispitanika

Hemodinamski parametri	CD	UC	p
sistolički arterijski tlak u bolnici (mmHg)	125.7±15.7	121.3±17.3	0.28
dijastolički arterijski tlak u bolnici (mmHg)	73.9±11.4	72.5±12.9	0.546
sistolički arterijski tlak tijekom kontinuiranog mjerenja (mmHg)	113.9±11.2	113.3±9.4	0.754
dijastolički arterijski tlak tijekom kontinuiranog mjerenja (mmHg)	72±8	71.8±6.4	0.859
srčana frekvencija tijekom kontinuiranog mjerenja (/min)	70 (62–82)	72 (62–81)	0.66
sistolički arterijski tlak tijekom dana (mmHg)	115.9±11.7	115±10.3	0.666
dijastolički arterijski tlak tijekom dana (mmHg)	73.9±8.2	73.4±7.1	0.692
sistolički arterijski tlak tijekom noći (mmHg)	107.7±10.9	108.7±8.3	0.551
dijastolički arterijski tlak tijekom noći (mmHg)	66.5±8.7	67.1±6.8	0.662
noćni pad tlaka (<i>dipper</i>) N (%)	37 (48)	13 (30.2)	0.057*
centralni sistolički arterijski tlak (mmHg)	115±17.7	112±19.6	0.41
centralni tlak pulsa (mmHg)	41.1±9.9	39.5±10.7	0.438
augmentacijski indeks (%)	14.6±13.4	15.1±19.1	0.871
brzina pulsnog vala (m/s)	9.2±12.9	8.2±2.3	0.527

Rezultati su izraženi kao broj ispitanika (postotak), srednja vrijednost ± SD te medijan (interkvartilni raspon).

**Kategoričke varijable uspoređene su uporabom χ^2 - testa.*

5.4. Usporedba ispitanika podijeljenih prema spolu

U skupini IBD bolesnika ukupno je 70 (58.3%) muškaraca i 50 žena (41.7%) oboljelih od upalnih bolesti crijeva. Podijelom ispitanika prema spolu nisu ustanovljene statistički značajne razlike u parametrima arterijskog tlaka, kao ni brzini pulsnog vala (PWV), dok je augmentacijski indeks bio viši u ženskih ispitanika. (20.3±17.3% naspram 10.8±12.9% u muškaraca, $p=0.002$). Također, prosječna vrijednost izmjerenog sistoličkog arterijskog tlaka bila je niža u žena (119.3±14.4 mmHg naspram 128.2±16.7 mmHg, $p=0.02$), kao i sistoličkog arterijskog tlaka tijekom noći tijekom kontinuiranog mjerenja arterijskog tlaka (105.7±10.4 mmHg naspram 109.7±9.4, $p=0.035$). U ženskih ispitanika trajanje bolesti bilo je značajno dulje u odnosu na muške ispitanike (151.2±107.8 mjeseci naspram 109.7±91.7 mjeseci, $p=0.029$).

U skupini UC bolesnika 27 (62.8%) je muškaraca, a u skupini CD bolesnika 43 (55.8%) su muškarci. U UC skupini također je zabilježena značajno viša vrijednost parametra krutosti arterija – augmentacijskog indeksa ($24.6 \pm 21.5\%$ naspram $9.5 \pm 15.1\%$, $p=0.022$), no nije bilo razlike u parametrima arterijskog tlaka, trajanju bolesti te PWV.

U skupini CD bolesnika žene su imale značajno višu razinu HDL-kolesterola (1.37 ± 0.48 mmol/L naspram 1.03 ± 0.42 mmol/L, $p=0.002$) te nižu vrijednost sistoličkog arterijskog tlaka tijekom noći tijekom kontinuiranog mjerenja arterijskog tlaka (104.7 ± 10.5 mmHg naspram 110.1 ± 10.8 mmHg, $p=0.032$), no ponovno je zabilježena viša vrijednost augmentacijskog indeksa ($18.2 \pm 14.8\%$ naspram $11.7 \pm 11.5\%$, $p=0.039$). Nije bilo razlike u ostalim parametrima arterijskog tlaka, PWV ili trajanju bolesti među spolovima CD bolesnika.

5.5. Usporedba ispitanika podijeljenih prema fenotipu i lokalizaciji bolesti, aktivnosti bolesti te prema primijenjenoj terapiji

Usporedivši parametre krutosti arterija IBD bolesnika stratificiranih prema fenotipu prema Montrealskoj klasifikaciji, ustanovljeno je kako nema značajnih razlika u parametrima PWV i augmentacijskog indeksa, parametrima arterijskog tlaka ili laboratorijskim nalazima u CD bolesnika podijeljenih prema lokalizaciji ili fenotipu bolesti. Također, podijelivši UC bolesnike prema lokalizaciji po Montrealskoj klasifikaciji, nisu ustanovljene značajne razlike u parametrima krutosti arterija.

Skupine IBD bolesnika liječenih različitim skupinama lijekova (aminosalicilati, kortikosteroidi i imunosupresivna terapija) nisu imale statistički značajno različite vrijednosti PWV i augmentacijskog indeksa, kao ni parametara arterijskog tlaka između pojedinih terapijskih skupina.

IBD bolesnici liječeni biološkom terapijom imali su više laboratorijske parametre upale, CRP (19.6 ± 20.1 mg/L naspram 10.2 ± 14.4 mg/L, $p=0.004$) te fibrinogen (5.1 ± 1.3 g/l naspram 4.2 ± 1.4 g/L, $p=0.001$), no nije bilo značajne razlike u dobi, trajanju bolesti, ostalim laboratorijskim nalazima, kao i parametrima arterijskog tlaka i parametrima krutosti arterija.

Aktivnost i težina bolesti

U skupini IBD bolesnika oni s težim oblikom bolesti, odnosno izraženijom aktivnošću bolesti (stratificirani uporabom kliničkih alata za procjenu težine bolesti) imali su statistički značajno više vrijednosti laboratorijskih parametara upale, uključujući: % neutrofila, broj trombocita, fibrinogen

i CRP (za sve $p < 0.005$). Također, ovi bolesnici imali su značajno niže vrijednosti ukupnog kolesterola, LDL-kolesterola i HDL-kolesterola (za sve $p < 0.05$). Analizirajući parametre arterijskog tlaka i krutosti arterija, utvrđeno je kako bolesnici s težim oblikom bolesti imaju značajno niže vrijednosti izmjerenog centralnog sistoličkog arterijskog tlaka i centralnog tlaka pulsa te augmentacijskog indeksa (za sve $p < 0.05$).

Uporabivši klinički indeks aktivnosti bolesti (Harvey-Bradshaw indeks), ustanovljeno je kako je u skupini CD bolesnika bilo 33.7% ispitanika u remisiji, dok je 10.5% imalo tešku bolest.

Bolesnici s UC podijeljeni su prema težini kolitisa uporabom Truelove-Wittsovih kriterija težine bolesti te je pokazano kako je u ovoj skupini bolesnika značajno manje pacijenata bilo u remisiji (11.6%, $p = 0.014$) te je veći udio bolesnika (39.6%, $p = 0.0005$) imalo teški oblik bolesti (teški kolitis).

CD bolesnici s težim oblicima bolesti imali su značajno više vrijednosti laboratorijskih parametara upale, uključujući: broj trombocita, CRP i fibrinogen (za sve $p < 0.05$). S druge strane, ovi bolesnici imali su i značajno niže vrijednosti ukupnog kolesterola, triglicerida, LDL-kolesterola i HDL-kolesterola (za sve $p < 0.05$).

Bolesnici s izraženijom aktivnošću Crohnove bolesti imali su i značajno niže vrijednosti centralnog sistoličkog arterijskog tlaka ($p = 0.037$), kao i centralnog tlaka pulsa ($p = 0.022$) te izmjerenog sistoličkog arterijskog tlaka tijekom kontinuiranog mjerenja ($p = 0.026$) i sistoličkog arterijskog tlaka tijekom dana ($p = 0.013$), a vrijednosti augmentacijskog indeksa u ovih bolesnika također su bile značajno niže ($p = 0.003$). Nije bilo razlika u vrijednostima PWV između skupina bolesnika s različitom aktivnošću Crohnove bolesti.

U skupini UC bolesnika, oni bolesnici s težim oblikom bolesti imali su niže vrijednosti ukupnog kolesterola u laboratorijskim nalazima ($p = 0.024$), kao i niži centralni sistolički arterijski tlak i centralni tlak pulsa te augmentacijski indeks (za sve $p < 0.05$). Nije bilo razlika u vrijednostima PWV između skupina pacijenata s različitom težinom ulceroznog kolitisa.

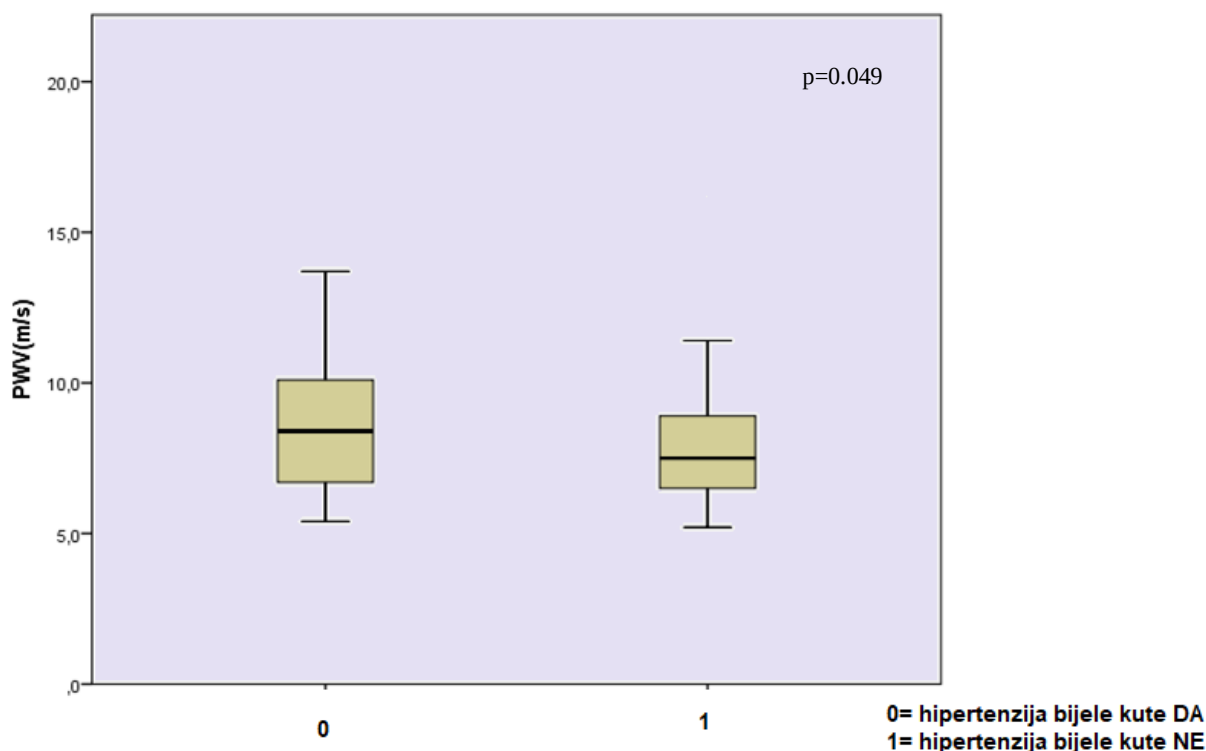
5.6. Oštećenje ciljnih organa

U polovici svih IBD bolesnika prisutno je ciljno oštećenje organa. Većina njih imala je oštećenje velikih arterija definirano PWV >8 m/s (45%), a 15% imalo je mikroalbuminuriju. Prisutnost oštećenja ciljnih organa prikazana je u Tablici 7. Kontinuiranim mjerenjem arterijskog tlaka utvrđen je status *dipper* (noćni pad tlaka za $>10\%$) u 41.7% bolesnika, a hipertenzija bijele kute u 31.7% bolesnika. Temeljem određivanja brzine glomerularne filtracije (eng. *glomerular filtration rate*, GFR), 17 (14.2%) bolesnika uvršteno je u skupinu GFR hiperfiltratora.

Bolesnici s mikroalbuminurijom imali su značajno više vrijednosti kreatinina u laboratorijskim nalazima (85 ± 24 $\mu\text{mol/L}$ naspram 72 ± 14 $\mu\text{mol/L}$, $p=0.037$) i višu srčanu frekvenciju ($79 \pm 12/\text{min}$ naspram $70 \pm 14/\text{min}$, $p=0.013$) u odnosu na one bez prisutne mikroalbuminurije. Nije bilo statistički značajne razlike u parametrima laboratorijskih nalaza, trajanju bolesti, aktivnosti bolesti, dobi, parametrima arterijskog tlaka i parametrima krutosti arterija između ovih dviju skupina bolesnika.

U skupini bolesnika bez noćnog pada arterijskog tlaka (eng. *non-dipper*) zabilježene su značajno više vrijednosti fibrinogena ($p=0.005$), CRP ($p=0.006$) te niža vrijednost HDL ($p=0.004$). Također ovi pacijenti imali su niži klirens kreatinina (105 ± 30 ml/min naspram 93 ± 27 ml/min, $p=0.031$). U skupini bolesnika s Crohnovom bolešću, bolesnici bez noćnog pada tlaka imali su značajno višu aktivnost bolesti ($p=0.006$). Nije bilo statistički značajne razlike u ostalim parametrima laboratorijskih nalaza, kao ni u trajanju bolesti, dobi i parametrima krutosti arterija između ovih dviju skupina bolesnika.

Usporedivši skupinu bolesnika s ustanovljenom hipertenzijom bijele kute i onih bez nje, nije ustanovljena statistički značajna razlika u parametrima laboratorijskih nalaza, trajanju IBD bolesti, aktivnosti bolesti, dobi i udjelu ispitanika s oštećenjem ciljnih organa i bez njega, no ovi bolesnici imali su značajno višu vrijednost PWV ($p=0.049$) (Slika 12).



Slika 12. Usporedba PWV u IBD ispitanika s verificiranom hipertenzijom bijele kute i bez nje

Poznato je kako je u bolesnika s GFR hiperfiltracijom (GFR hiperfiltratora) povišen rizik za razvoj kroničnog bubrežnog oštećenja i budućih kardiovaskularnih događaja (232). Ispitanici svrstani u skupinu GFR hiperfiltratora bili su značajno mlađi (24 ± 4 godine naspram 39 ± 14 godina, $p < 0.005$) te su imali višu aktivnost bolesti ($p = 0.011$). Također, ovi ispitanici imali su povišene vrijednosti fibrinogena (5.5 ± 1.3 g/l naspram 4.4 ± 1.4 g/L, $p = 0.006$) i CRP (24 ± 19 mg/L naspram 12 ± 17 mg/L, $p = 0.026$) u laboratorijskim nalazima u odnosu na ostale ispitanike. S druge strane, imali su niže vrijednosti kreatinina (58 ± 10 μ mol/L naspram 76 ± 16 μ mol/L), ukupnog kolesterola (2.9 ± 0.7 mmol/L naspram 3.8 ± 1.1 mmol/L), LDL-kolesterola (1.2 ± 0.5 mmol/L naspram 2.1 ± 1.1 mmol/L) i HDL-kolesterola (0.9 ± 0.4 mmol/L naspram 1.2 ± 0.4 mmol/L) (za sve $p < 0.05$). Isto tako, ovi bolesnici imali su značajno nižu vrijednost augmentacijskog indeksa ($6.2 \pm 7.5\%$ naspram $16.2 \pm 16.1\%$, $p < 0.05$), no nije bilo razlike u PWV, vrijednostima arterijskog tlaka ili drugim laboratorijskim nalazima.

Usporedba IBD ispitanika s povišenim PWV (> 8 m/s) i ispitanika s urednom vrijednošću PWV

Ukupno 54 (45%) bolesnika imalo je vrijednost PWV iznad 8 m/s. Ovi bolesnici imali su nižu GFR (96 ± 22 ml/min/1.73 m² naspram 111 ± 15 ml/min/1.73 m², $p < 0.05$), bili su stariji (44 ± 15 naspram 30 ± 9 godina, $p < 0.05$) te su imali dulje trajanje IBD (166 ± 118 mjeseci naspram 94 ± 67 mjeseci, $p < 0.05$). Također, u laboratorijskim nalazima u njih su zabilježene više vrijednosti ukupnog kolesterola (3.9 ± 1 mmol/L naspram 3.5 ± 1.1 mmol/L, $p = 0.024$), HDL-kolesterola (1.3 ± 0.5 mmol/L naspram 1.0 ± 0.4 mmol/L, $p = 0.003$), te su imali višu srčanu frekvenciju (79 ± 12 /min naspram 66 ± 13 /min, $p < 0.05$), viši sistolički, dijastolički arterijski tlak i tlak pulsa (za sve $p < 0.05$). U njih je i augmentacijski indeks bio značajno povišen ($20 \pm 17.9\%$ naspram $10.5 \pm 11.9\%$, $p = 0.001$).

Usporedba ispitanika s oštećenjem ciljnih organa i bez oštećenja

U skupini bolesnika s oštećenjem ciljnih organa, bolesnici su imali značajno dulje trajanje bolesti, bili su stariji i imali su niže vrijednost GFR (Slika 13. i 14.). Također, imali su više vrijednosti kreatinina, kolesterola, LDL-kolesterola i HDL-kolesterola u laboratorijskim nalazima te više vrijednosti centralnog sistoličkog tlaka i centralnog tlaka pulsa, PWV te augmentacijskog indeksa (Slika 15. i 16.). Nije bilo razlika u spolu, broju pušača, komorbiditetima (dijabetes melitus, arterijska hipertenzija), aktivnosti bolesti, primjeni imunosupresivne ili biološke terapije te IBD fenotipu između ovih dviju skupina bolesnika. Pacijenti s oštećenjem ciljnih organa imali su višu srčanu frekvenciju tijekom kontinuiranog snimanja arterijskog tlaka (i tijekom dana i noći), dok nije bilo razlika u izmjerenim vrijednostima sistoličkog i dijastoličkog arterijskog tlaka zabilježenim tijekom kontinuiranog snimanja arterijskog tlaka. U Tablici 11. prikazana je usporedba kliničkih, laboratorijskih i hemodinamskih parametara ovih dviju skupina i bolesnika. Na Slici 17. prikazana je usporedba porasta PWV u ovisnosti o dobi bolesnika u skupini s oštećenjem ciljnih organa i u skupini bez evidentnog oštećenja ciljnih organa.

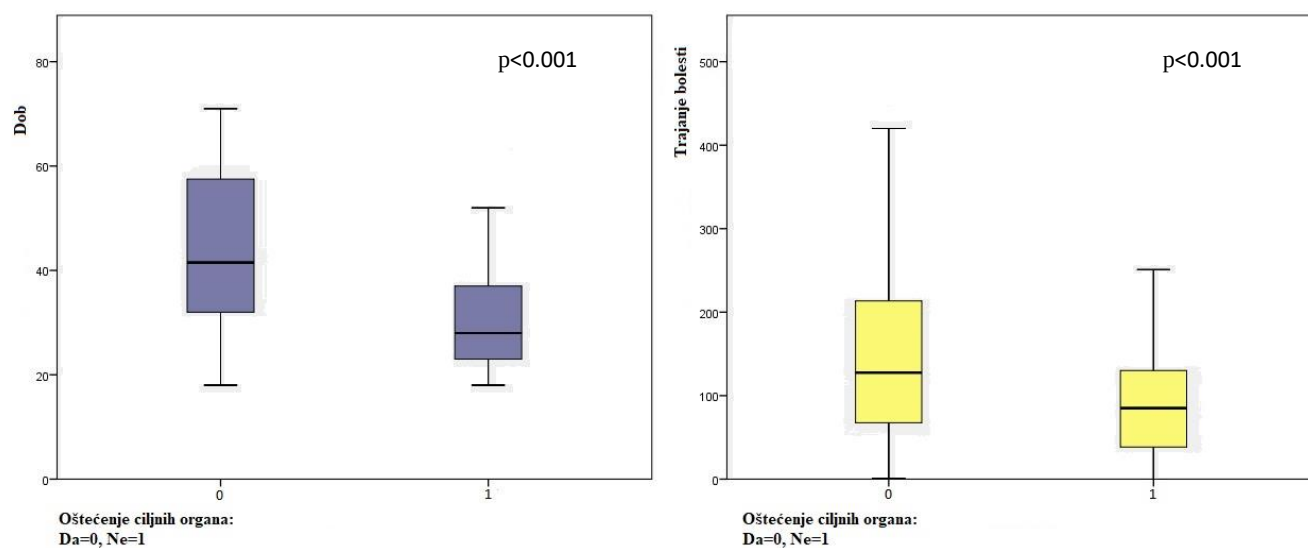
Tablica 11. Usporedba kliničkih i laboratorijskih parametara te parametara krutosti arterija i arterijskog tlaka između skupine ispitanika s ciljnim oštećenjem organa i bez ciljnog oštećenja organa

	Ispitanici s oštećenjem ciljnih organa	Ispitanici bez oštećenja ciljnih organa	p
dob (godine)	43.4±4.8	30.6±3.0	<0.001
muškarci N(%)	34 (56.7)	36 (60.0)	0.71*
pušači N(%)	7 (11.7)	8 (13.3)	0.78*
dijabetes melitus N(%)	4 (6.7)	3 (5.0)	0.69*
arterijska hipertenzija N(%)	4 (6.7)	2 (3.3)	0.40*
trajanje bolesti (mjeseci)	158.7±11.5	95.3±7.7	<0.001
IBD fenotip N (%)			
ulcerozni kolitis	23 (38.3)	20 (33.3)	0.68*
Crohnova bolest	37 (61.7)	40 (66.7)	0.57*
imunosupresivna terapija	40 (66.7)	30 (50.0)	0.09*
biološka terapija	28 (46.7)	18 (30.0)	0.06*
IBD aktivnost bolesti:			
remisija	4 (6.7)	3 (5.0)	0.69
blaga bolest	19 (31.7)	14 (23.3)	0.31
umjerena bolest	17 (28.3)	19 (31.7)	0.69
teška bolest	20 (33.3)	24 (40.0)	0.45
hemoglobin (g/L)	130.1±17.5	123.0±17.9	0.03
leukociti (x10 ⁹ /L)	8.4±2.8	12.1±3.1	0.36
C-reaktivni protein (CRP) (mg/L)	15.3±1.8	13.7±1.6	0.62
kreatinin (μmol/L)	77.9±18.6	70.2±13.5	0.01
kolesterol (mmol/L)	3.95±1.0	3.48±1.1	0.02
trigliceridi (mmol/L)	1.35±0.7	1.37±1.0	0.88
LDL-kolesterol (mmol/L)	2.15±1.3	1.76±0.8	0.04
HDL-kolesterol (mmol/L)	1.03±0.4	1.25±0.5	<0.01
brzina glomerularne filtracije GFR (ml/min/1.73m ²)	95.8±9.5	113.3±14.7	<0.001

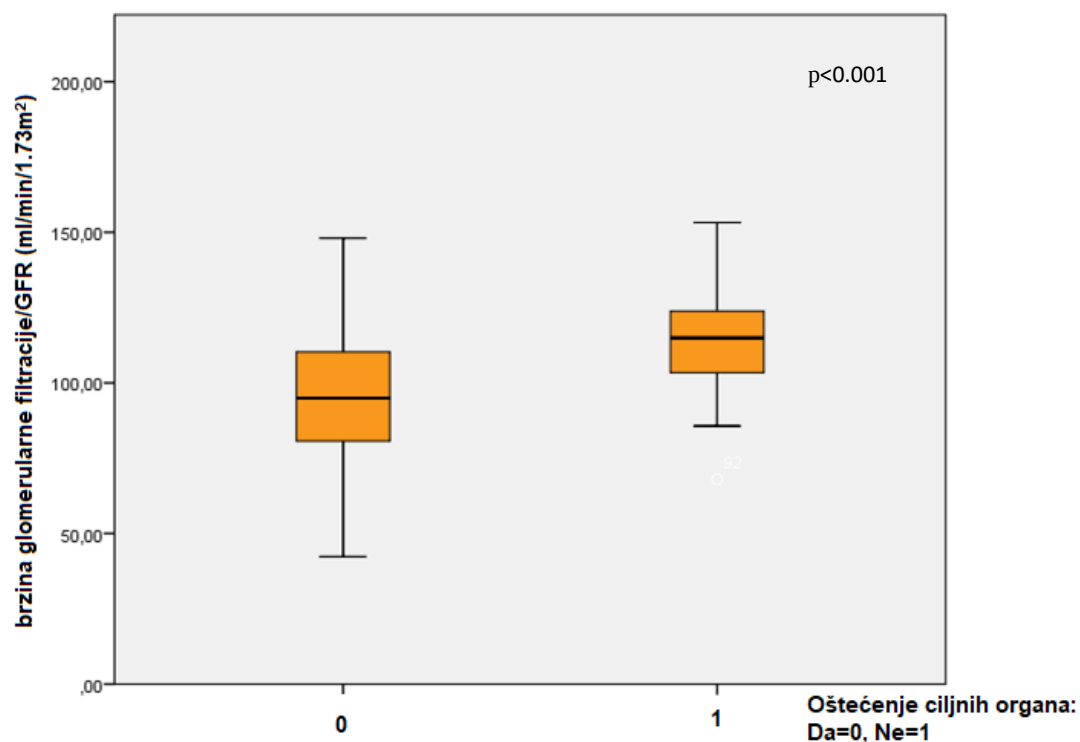
	Ispitanici s oštećenjem ciljnih organa	Ispitanici bez oštećenja ciljnih organa	p
GFR hiperfiltratori N(%)	5 (8.3)	12 (20.0)	<0.001*
sistolički arterijski tlak u bolnici (mmHg)	123.7±16.1	124.2±16.2	0.79
dijastolički arterijski tlak u bolnici (mmHg)	73.5±11.9	73.3±11.4	0.55
sistolički arterijski tlak tijekom kontinuiranog mjerenja (mmHg)	115.5±11.6	111.9±9.3	0.07
dijastolički arterijski tlak tijekom kontinuiranog mjerenja (mmHg)	73.3±8.5	70.7±6.1	0.06
srčana frekvencija tijekom kontinuiranog mjerenja (/min)	78 (57–112)	65 (45–101)	<0.001
sistolički arterijski tlak tijekom dana (mmHg)	117.3±11.9	115.4±11.3	0.31
dijastolički arterijski tlak tijekom dana (mmHg)	74.2±7.9	73.3±7.5	0.47
srčana frekvencija tijekom dana (/min)	79 (59–112)	69 (60–115)	<0.001
sistolički arterijski tlak tijekom noći (mmHg)	110.2±10.9	108.7±10.4	0.39
dijastolički arterijski tlak tijekom noći (mmHg)	69.9±9.4	67.2±8.7	0.27
srčana frekvencija tijekom noći (/min)	76 (57–110)	62 (48–104)	<0.001
noćni pad tlaka (<i>dipper</i>) N(%)	29 (48.3)	21 (35.0)	0.14*
hipertenzija bijele kute N(%)	23 (38.3)	15 (25.0)	0.11*
centralni sistolički arterijski tlak (mmHg)	119.6±20.9	108.3±13.5	<0.01
centralni tlak pulsa (mmHg)	42.6±12.3	38.5±7.1	0.03
augmentacijski indeks (%)	18.5±1.6	11.1±1.2	<0.01
brzina pulsnog vala (m/s)	9.4±1.6	6.6±0.7	<0.001

Rezultati su izraženi kao broj ispitanika (postotak), srednja vrijednost ± SD te medijan (interkvartilni raspon).

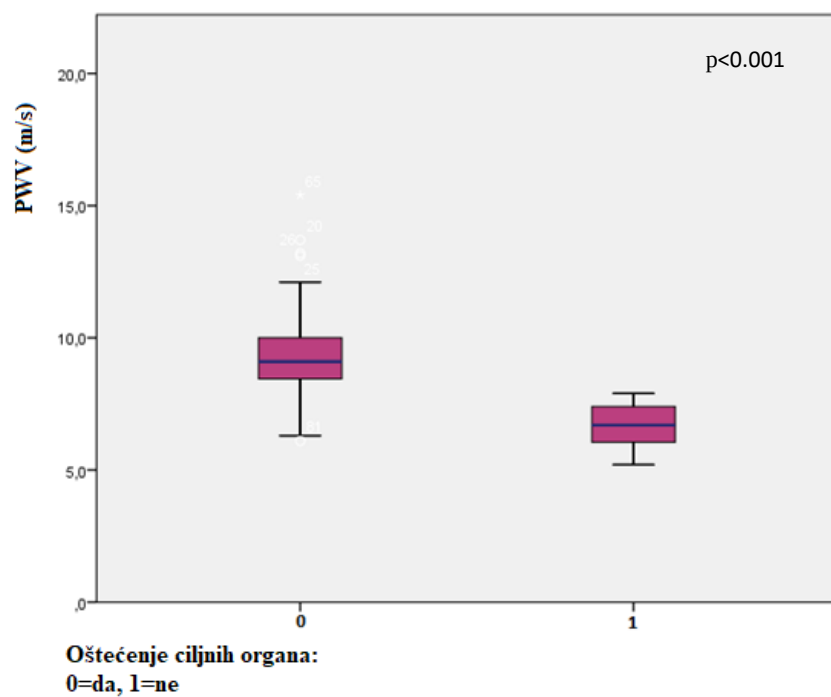
*Kategoričke varijable uspoređene su uporabom χ^2 - testa.



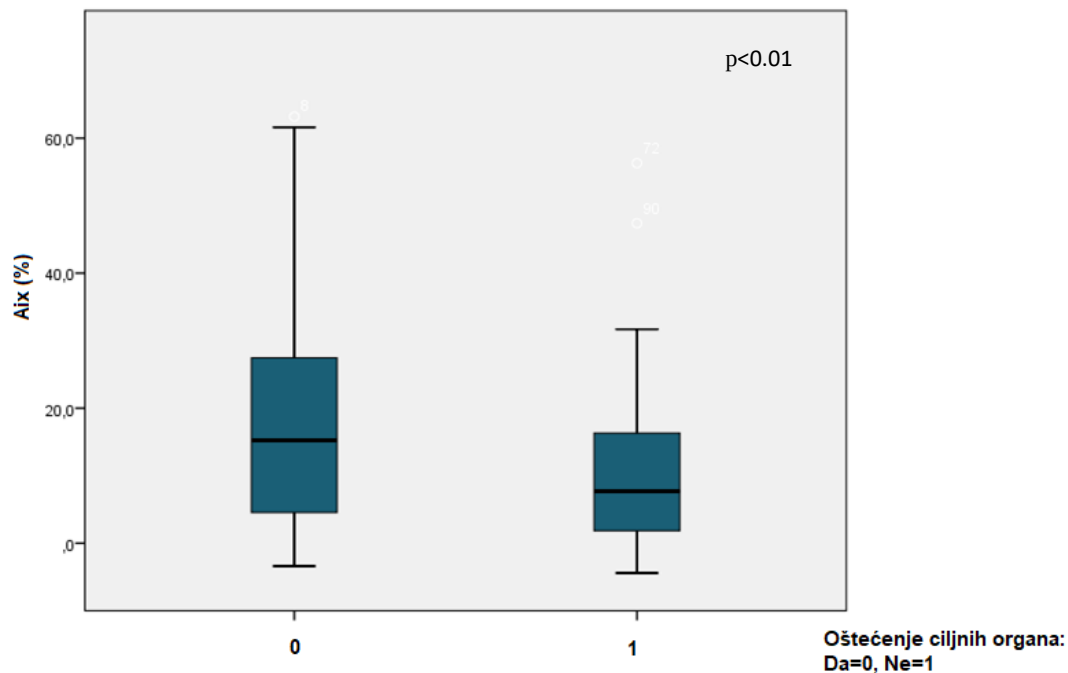
Slika 13. Razlike u dobi i duljini trajanja bolesti između skupine ispitanika s oštećenjem ciljnih organa i skupine bez ciljnog oštećenja organa



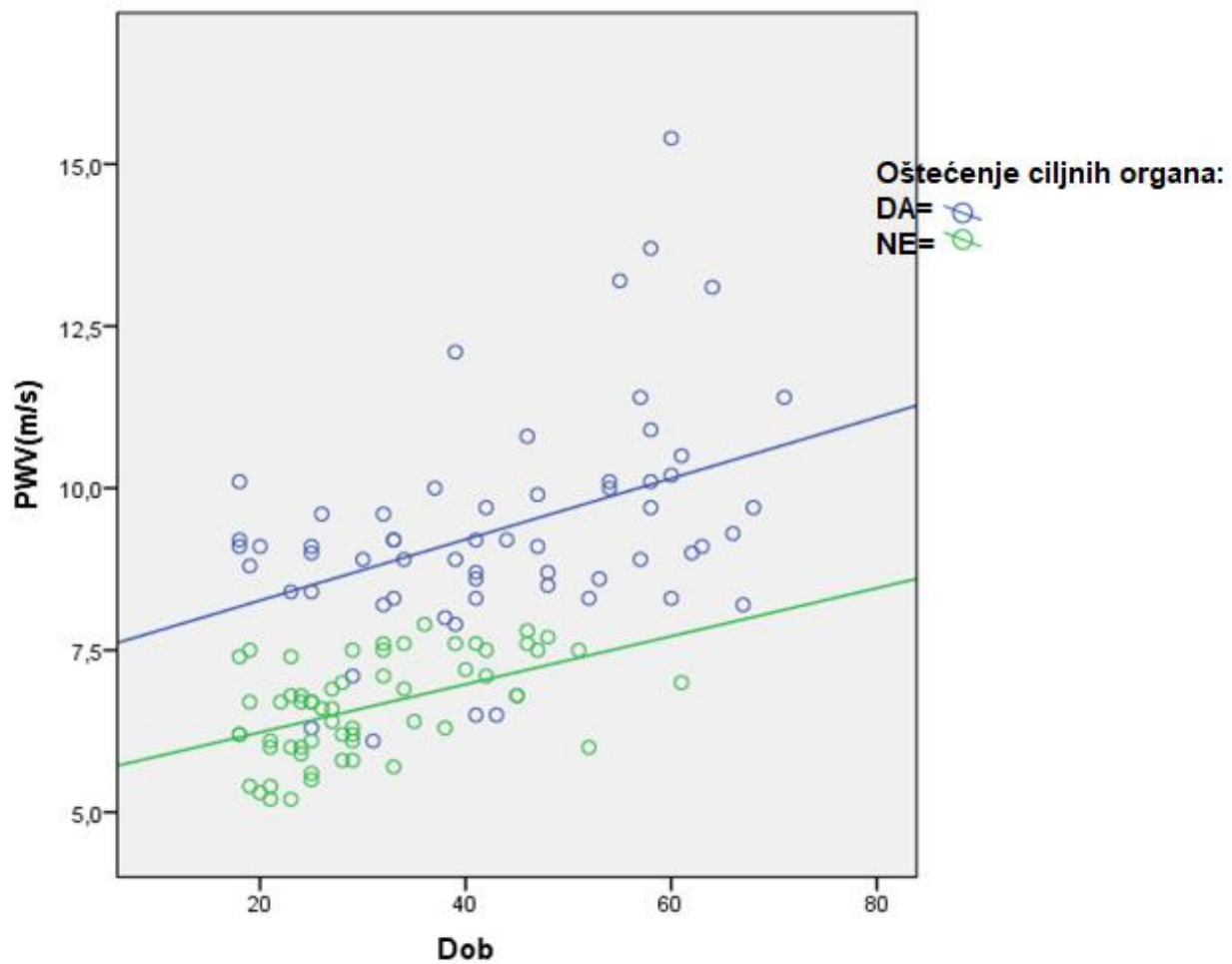
Slika 14. Razlika u brzini glomerularne filtracije između skupine ispitanika s oštećenjem ciljnih organa i skupine bez ciljnog oštećenja organa



Slika 15. Razlika u PWV između skupine ispitanika s oštećenjem ciljnih organa i skupine bez ciljnog oštećenja organa



Slika 16. Razlika u Aix između skupine ispitanika s oštećenjem ciljnih organa i skupine bez ciljnog oštećenja organa



Slika 17. Usporedba porasta PWV u ovisnosti o dobi u skupini IBD ispitanika s oštećenjem ciljnih organa i skupini bez ciljnog oštećenja organa

5.7. Korelacije PWV, AIX te drugih parametara oštećenja ciljnih organa u IBD ispitanika

Univarijatna analiza hemodinamskih parametara – brzine pulsnog vala (PWV) i augmentacijskog indeksa (Aix)

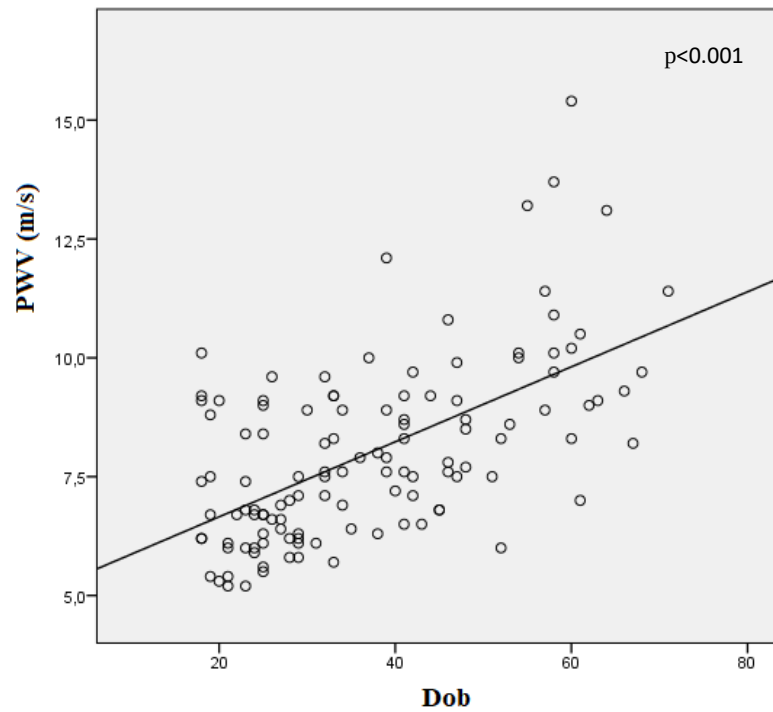
Učinjenom univarijatnom analizom ustanovljeno je kako je brzina pulsnog vala (PWV) pozitivno korelirala s dobi IBD ispitanika ($r=0.591$, $p<0.001$) (Slika 18.), duljinom trajanja osnovne bolesti ($r=0.328$, $p<0.001$) (Slika 19.), srčanom frekvencijom ($r=0.345$, $p<0.001$), centralnim sistoličkim arterijskim tlakom ($r=0.352$, $p=0.001$), tlakom pulsa ($r=0.407$, $p<0.001$), kreatininom ($r=0.199$, $p=0.029$) (Slika 20.), ukupnim kolesterolom ($r=0.222$, $p=0.01$) (Slika 21.), LDL-kolesterolom ($r=0.241$, $p=0.01$) i HDL-kolesterolom ($r=0.251$, $p=0.01$).

S druge strane, augmentacijski indeks (Aix) pozitivno je korelirao s dobi ($r=0.299$, $p<0.001$) (Slika 22.), ženskim spolom ($r=0.299$, $p=0.001$), duljinom trajanja IBD ($r=0.582$, $p<0.01$) (Slika 23.), centralnim sistoličkim arterijskim tlakom ($r=0.352$, $p=0.001$), tlakom pulsa ($r=0.621$, $p<0.001$), ukupnim kolesterolom ($r=0.371$, $p<0.001$), LDL-kolesterolom ($r=0.301$, $p=0.001$) i HDL-kolesterolom ($r=0.373$, $p<0.001$), a negativna korelacija ustanovljena je sa srčanom frekvencijom ($r=-0.285$, $p=0.002$).

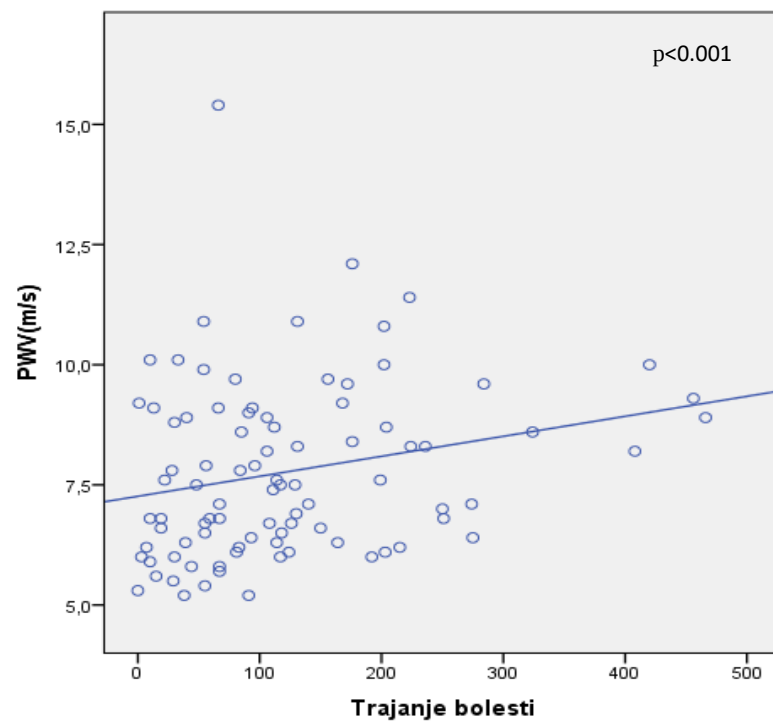
Univarijatna analiza parametara oštećenja ciljnih organa

Univarijatnom analizom ustanovljena je pozitivna korelacija mikroalbuminurije s ukupnim kolesterolom ($r=0.213$, $p=0.019$), no nije bilo korelacije s postojanjem komorbiditeta – dijabetesa melitusa ili arterijske hipertenzije, kao ni s dobi ispitanika ili duljinom trajanja IBD.

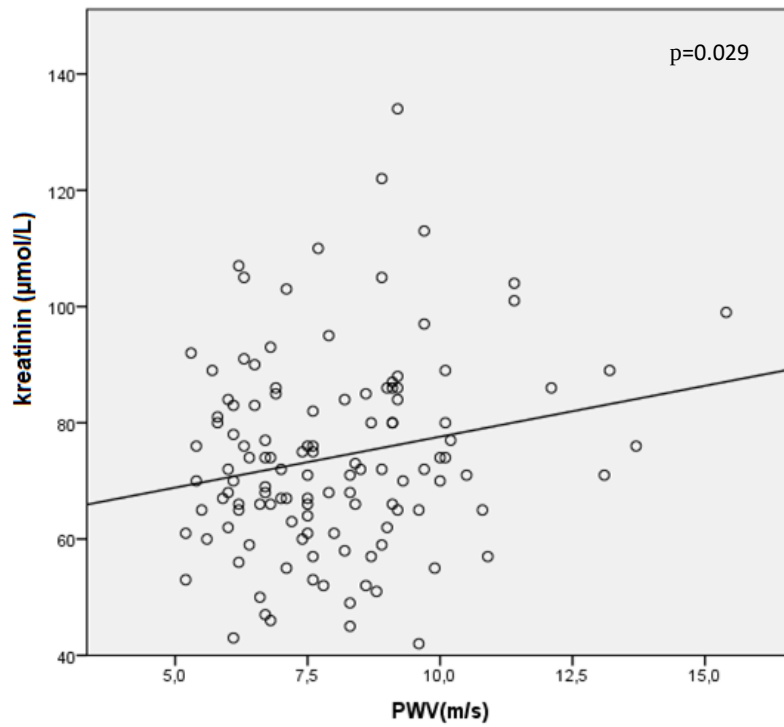
S druge strane, brzina glomerularne filtracije (GFR) bila je negativno korelirana s dobi ispitanika ($r=-0.706$, $p<0.001$), duljinom trajanja bolesti ($r=-0.361$, $p<0.001$), augmentacijskim indeksom ($r=-0.438$, $p<0.001$) te PWV ($r=-0.478$, $p<0.001$).



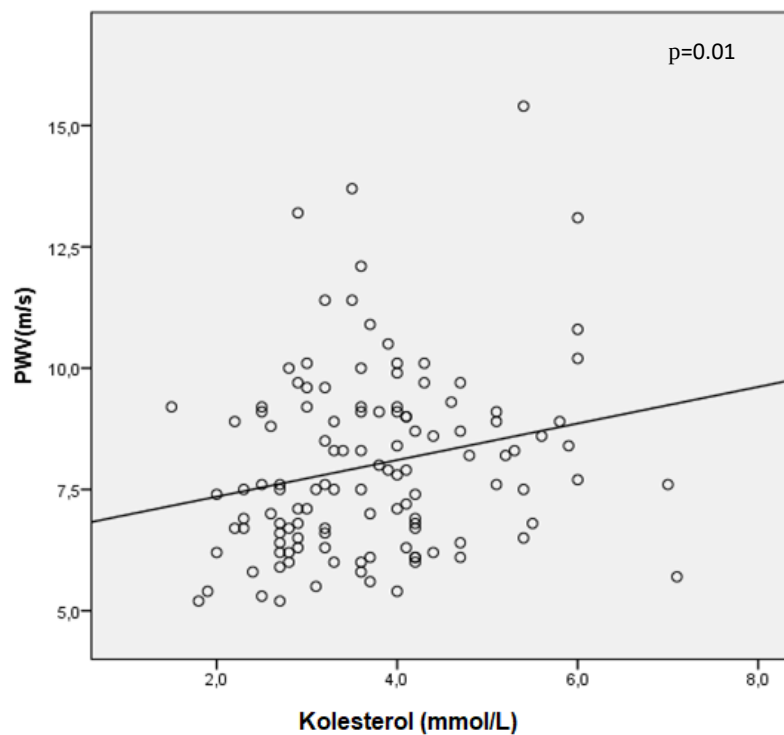
Slika 18. Povezanost brzine pulsnog vala (PWV) i dobi u IBD ispitanika.



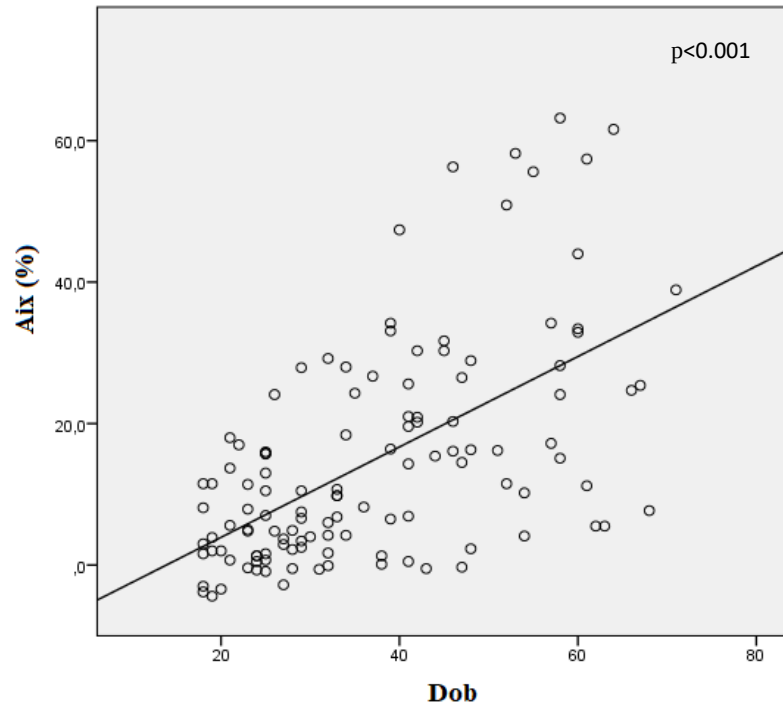
Slika 19. Povezanost PWV i duljine trajanja bolesti u mjesecima u IBD ispitanika



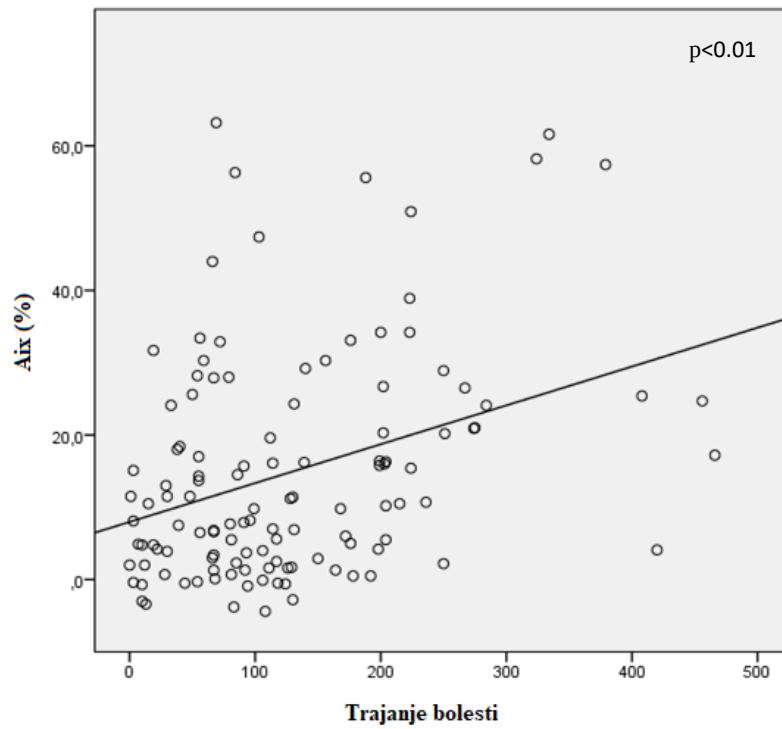
Slika 20. Povezanost PWV i vrijednosti kreatinina u IBD ispitanika



Slika 21. Povezanost PWV i vrijednosti ukupnog kolesterola u IBD ispitanika



Slika 22. Povezanost augmentacijskog indeksa (Aix) i dobi u IBD ispitanika



Slika 23. Povezanost Aix i duljine trajanja bolesti u IBD ispitanika

Multivarijatna analiza PWV, Aix i drugih parametara oštećenja ciljnih organa

U linearnom regresijskom modelu dob ispitanika i duljina trajanja IBD bili su jedini pozitivni prediktori više PWV ($\beta=0.468$ i $\beta=0.0570$, za sve $p<0.05$). Nije ustanovljena povezanost PWV s dislipidemijom ili prisutnošću dijabetesa. Također, nije utvrđena povezanost PWV s aktivnošću IBD, statusom GFR hiperfiltratora ili mikroalbuminurijom.

Također, dob ispitanika ($\beta=0.297$, $p=0.016$), duljina trajanja bolesti ($\beta=0.127$, $p=0.018$) te PWV ($\beta=0.257$, $p=0.005$) bili su pozitivni prediktori višeg augmentacijskog indeksa, dok je negativni prediktor Aix bila aktivnost bolesti ($\beta=-0.270$, $p=0.001$). Nije ustanovljena povezanost Aix s prisutnošću dislipidemije, hipertenzije bijele kute ili GFR.

Duljina trajanja bolesti pokazala se pozitivnim prediktorom povišene albuminurije u 24-satnom uzorku urina ($\beta=0.161$, $p<0.05$), dok je GFR negativni prediktor ($\beta=-0.528$, $p<0.05$). Zanimljivo, mikroalbuminurija nije bila povezana s prethodnim dijabetesom ili dobi ispitanika.

Rezultati linearne regresijske analize za PWV i albuminuriju u 24-satnom urinu prikazani su u Tablici 12.

Logističkom regresijom stariji ispitanici i oni ispitanici s duljim trajanjem IBD imali su omjer šansi (eng. *odds ratio*, OR) za PWV >8 m/s od 0.94 [CI 0.89, 0.99] i 0.99 [CI 0.98, 1.00]. OR u ispitanika s povišenom GFR za mikroalbuminuriju bio je 1.07 [CI 1.01, 1.13], dok nije bilo značajne povezanosti s duljinom trajanja IBD ili dobi ispitanika.

U svim skupinama ispitanika stariji ispitanici kao i oni s duljim trajanjem IBD imali su OR za prisutnost oštećenja ciljnih organa 0.93 [CI 0.89, 0.96] i 0.99 [CI 0.98, 1.00]. Ispitanici s višom PWV i oni bez pada arterijskog tlaka tijekom noći (eng. *non-dipper*) imali su OR za prisutnost hipertenzije bijele kute 0.69 [CI 0.52, 0.92] i 2.50 [CI 1.08, 5.77].

Tablica 12. Rezultati linearne regresijske analize za PWV i albuminuriju u 24-satnom urinu

	Nestandardizirani koeficijenti		Standardizirani koeficijenti	t	Sig.
	B	Std.greška	Beta		
(konstanta)	178.473	37.510		4.758	0.000
dob	-0.421	0.388	-0.152	-1.084	0.281
trajanje IBD	0.063	0.036	0.161	1.748	0.043
aktivnost IBD	-0.224	0.192	-0.114	-1.194	0.352
PWV	-0.088	2.196	-0.004	-0.040	0.968
dijabetes melitus	-0.455	0.368	-0.120	-1.074	0.410
kolesterol	-9,224	3.249	-0.261	-2.839	0.065
GFR	-1,031	0.225	-0.528	-4.578	0.000
a. zavisna varijabla: albuminurija u 24-satnom urinu					
(konstanta)	9.547	2.103		4.541	0.000
dob	0.064	0.017	0.468	3.803	0.000
trajanje IBD	0.001	0.002	0.057	0.656	0.013
aktivnost IBD	-0.216	0.186	-0.104	-1.162	0.248
kolesterol	-0.145	0.181	-0.084	-0.798	0.427
dijabetes melitus	0.861	0.055	0.042	0.609	0.543
albuminurija u 24-satnom urinu	-0.004	0.004	-0.083	-0.924	0.358
GFR	-0.022	0.013	-0.232	-1.709	0.090
a. zavisna varijabla: PWV					

PWV – brzina pusnog vala, GFR – brzina glomerularne filtracije, Sig. – razina značajnosti

5.8. Usporedba IBD ispitanika i ispitanika u kontrolnoj skupini

Kako bismo usporedili skupinu IBD ispitanika s kontrolnom skupinom, iz skupine su isključeni bolesnici s poznatim komorbiditetima, arterijskom hipertenzijom, dijabetesom melitusom, kroničnim renalnim zatajenjem, hipertrofijom lijeve srčane klijetke te kardiovaskularnom bolešću. Uključeno je ukupno 89 IBD bolesnika prosječne dobi 34 godine (raspona 20–64 godine), muškaraca je bilo 52 (58.4%) te ukupno 73 ispitanika u skupini s dobro kontroliranom arterijskom hipertenzijom, srednje dobi 39 godina (s rasponom 25–69 godina), (41 (56.1%) muškarac i 32 žene (43.9%)). U Tablici 13. prikazali smo demografske, kliničke i laboratorijske pokazatelje ove skupine IBD bolesnika.

Nije bilo razlika u dobi i spolu između bolesnika s Crohnovom bolešću i ulceroznim kolitisom. Nije bilo značajnih razlika u duljini trajanja bolesti, laboratorijskim pokazateljima, kao ni u vrijednostima arterijskog tlaka i pokazateljima krutosti arterija. U Tablici 14. prikazani su hemodinamski parametri ove skupine IBD ispitanika. Za napomenuti je kako je značajno veći broj bolesnika s Crohnovom bolešću liječeno imunosupresivnom i biološkom terapijom u odnosu na UC bolesnike, no nije bilo razlike u parametrima krutosti arterija između bolesnika liječenih imunosupresivnom i biološkom terapijom i onih koji nisu liječeni.

Također, nije bilo razlika u parametrima krutosti arterija između skupina IBD bolesnika podijeljenih prema spolu. U podskupini UC bolesnika, oni s pankolitisom imali su značajno dulje trajanje bolesti, no ponovno nije bilo razlika u parametrima krutosti arterija između ovih bolesnika i onih s lijevostranim kolitisom. U podskupini CD bolesnika također nije bilo razlika u parametrima krutosti arterija između različitih fenotipa bolesti, kao ni između skupina bolesnika s različitom aktivnošću bolesti.

Tablica 13. Demografski, klinički i laboratorijski pokazatelji skupine IBD ispitanika

	Svi IBD ispitanici (N=89)	CD (N=60)	UC (N=29)	p
dob (godine)	34 (20–64)	33 (18–63)	35 (21–68)	0.45
muškarci N (%)	52 (58.4)	32 (53.3)	20 (68.9)	0.16*
duljina trajanja bolesti (mjeseci)	122.0±10.2	131.4±12.5	102.5±9.9	0.24
CD fenotip N (%)				
B1 luminalni		19 (31.6)		
B2 strikturirajući		26 (43.3)		
B3 penetrirajući		15 (25.1)		
UC lokalizacija				
lijevostrani kolitis			6 (20.7)	
pankolitis			23 (79.3)	
imunosupresivna terapija N (%)	58 (65.2)	43 (71.6)	15 (51.7)	<0.001*
biološka terapija N (%)	40 (44.9)	32 (53.3)	8 (27.6)	0.02*
CD aktivnosti (HBI)				
remisija		21 (35.1)		
blaga bolest		16 (26.6)		
umjerena bolest		17 (28.3)		
teška bolest		6 (10.0)		
UC težina kolitisa (Truelove i Witts kriteriji):				
blagi kolitis			4 (13.8)	
umjereni kolitis			12 (41.4)	
teški kolitis			13 (44.8)	
leukociti (10 ⁹ /L)	10.6±1.6	7.4±0.6	17.1±2.9	0.25
C-reaktivni protein (mg/L)	15.6±1.9	14.8±1.8	17.2±2.1	0.10
ukupni kolesterol (mmol/L)	3.55±0.1	3.47±0.1	3.69±0.2	0.29
HDL-kolesterol (mmol/L)	1.10±0.4	1.14±0.4	1.01±0.2	0.15
LDL-kolesterol (mmol/L)	1.95±0.6	1.89±0.5	2.06±0.6	0.44
trigliceridi (mmol/L)	1.21±0.8	1.13±0.7	1.36±0.9	0.28

IBD – upalna bolest crijeva, CD – Crohnova bolest, UC – ulcerozni kolitis, HBI – Harvey-Bradshaw indeks; Rezultati su izraženi kao broj ispitanika (postotak), srednja vrijednost ± SD te medijan (interkvartilni raspon).

*Kategoričke varijable uspoređene su uporabom χ^2 - testa.

Tablica 14. Hemodinamski parametri ove skupine IBD ispitanika

	Svi IBD pacijenti (N=89)	CD (N=60)	UC (N=29)	p
sistolički arterijski tlak (mmHg)	123.9±16.5	124.8±16.9	122.0±16.1	0.45
dijastolički arterijski tlak (mmHg)	72.8±8.2	73.5±8.4	71.5±8.0	0.51
Srčana frekvencija (/min)	73 (49–109)	73 (50–108)	73 (49–110)	0.87
centralni sistolički arterijski tlak (mmHg)	112.4±12.9	113.6±13.1	109.8±11.5	0.33
centralni tlak pulsa(mmHg)	51.1±6.6	51.4±6.9	50.4±6.1	0.68
Aix (%)	12.9±2.6	13.7±2.8	11.3±2.2	0.49
PWV (m/s)	7.7±1.8	7.6±1.6	8.0±1.9	0.37

*Rezultati su izraženi kao srednja vrijednost ± SD te medijan (interkvartilni raspon). *Kategoričke varijable uspoređene su uporabom χ^2 - testa. CD – Crohnova bolest, UC – ulcerozni kolitis, Aix – augmentacijski indeks, PWV – brzina pulsnog vala.*

Usporedba IBD ispitanika s povišenim PWV (>8 m/s) i ispitanika s urednom vrijednošću PWV

Podijelivši IBD bolesnike unutar ove skupine prema vrijednosti PWV na one koji su imali PWV >8 m/s i one s nižom PWV, ustanovili smo kako su IBD bolesnici s povišenim PWV značajno stariji, imaju dulje trajanje bolesti, više vrijednosti ukupnog kolesterola i HDL-kolesterola u laboratorijskim nalazima te viši dijastolički arterijski tlak, višu srčanu frekvenciju, viši centralni sistolički krvni tlak te viši Aix ((17.4% naspram 9.8%) (za sve $p < 0.05$). Usporedba parametara ovih dviju skupina ispitanika prikazana je u Tablici 15.

Tablica 15. Razlika u demografskim, kliničkim, laboratorijskim i hemodinamskim pokazateljima između IBD ispitanika s povišenom PWV i onih bez povišene PWV

	PWV<8 m/s (N=53)	PWV>8 m/s(N=36)	p
dob (godine)	30 (18–59)	41 (25–68)	<0.001
muškarci (N/%)	32 (60.4)	20 (55.5)	0.65*
duljina trajanja bolesti (mjeseci)	95.4±9.2	161.1±13.7	<0.01
imunosupresivna terapija N (%)	34 (64.1)	24(66.6)	0.87*
biološka terapija N (%)	26 (49.0)	14 (38.8)	0.79*
leukociti (10 ⁹ /L)	12.1±2.2	8.3±1.3	0.41
C-reaktivni protein (mg/L)	15.9±2.2	15.1±1.8	0.84
ukupni kolesterol (mmol/L)	3.32±0.1	3.85±0.3	0.02
HDL-kolesterol (mmol/L)	0.98±0.2	1.26±0.3	<0.01
LDL-kolesterol (mmol/L)	1.81±0.4	2.13±0.8	0.25
trigliceridi (mmol/L)	1.12±0.7	1.32±0.9	0.28
sistolički arterijski tlak (mmHg)	121.3±16.2	127.8±17.2	0.08
dijastolički arterijski tlak (mmHg)	69.9±7.7	77.2±9.4	<0.01
srčana frekvencija (/min)	66 (48–105)	82 (56–115)	<0.001
centralni sistolički arterijski tlak (mmHg)	107.9±12.6	118.9±13.7	<0.01
centralni tlak pulsa(mmHg)	51.4±6.9	50.6±6.3	0.69
Aix (%)	9.7±2.2	17.4±3.9	0.01

*Rezultati su izraženi kao srednja vrijednost ± SD te medijan (interkvartilni raspon). *Kategoričke varijable uspoređene su uporabom χ^2 - testa.*

Korelacije parametara krutosti arterija u skupini IBD ispitanika

U ovoj skupini IBD bolesnika, univarijatnom analizom utvrđena je pozitivna korelacija PWV s dobi ispitanika ($r=0.495$, $p<0.001$), duljinom trajanja bolesti ($r=0.236$, $p=0.03$), centralnim sistoličkim arterijskim tlakom ($r=0.478$, $p<0.001$), ukupnim kolesterolom ($r=0.304$, $p=0.005$), LDL-kolesterolom ($r=0.277$, $p=0.01$) i HDL-kolesterolom ($r=0.241$, $p=0.03$). Vrijednost Aix je pozitivno korelirala s dobi bolesnika ($r=0.563$, $p<0.001$), duljinom trajanja bolesti ($r=0.283$,

$p<0.01$), centralnim sistoličkim arterijskim tlakom ($r=0.352$, $p=0.001$), ukupnim kolesterolom ($r=0.375$, $p=0.001$), LDL-kolesterolom ($r=0.346$, $p=0.01$) i HDL-kolesterolom ($r=0.272$, $p=0.01$).

Linearnim regresijskim modelom pokazano je kao su pozitivni prediktori više PWV dob ispitanika i duljina trajanja bolesti ($\beta=0.452$ i $\beta=0.363$, za sve $p<0.05$), dok nije bilo takve povezanosti s dislipidemijom.

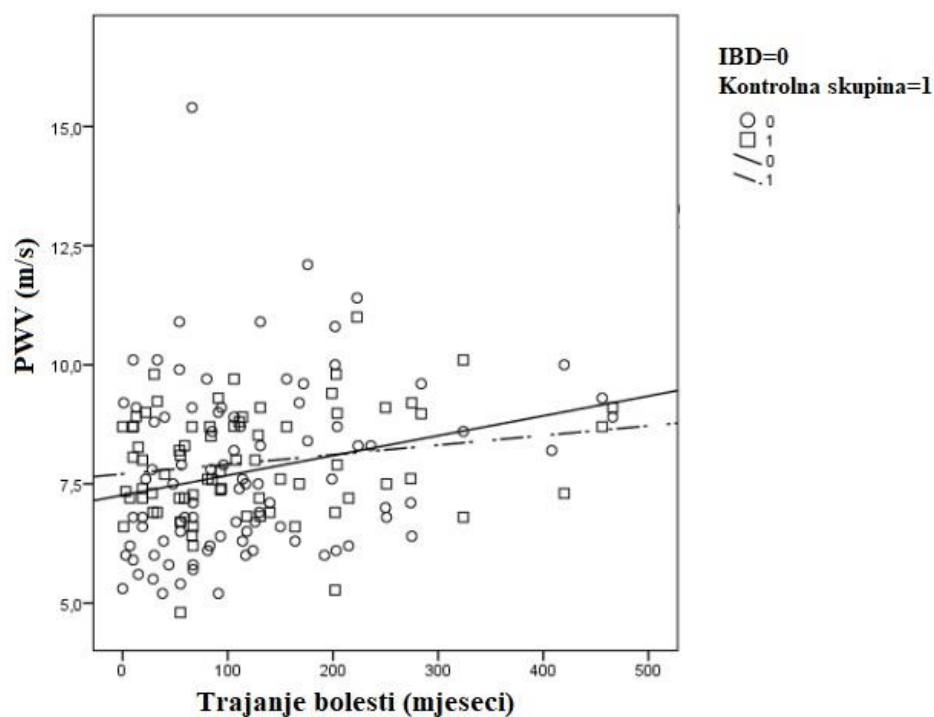
Logističkom regresijom pokazano je kako stariji ispitanici i oni s duljim trajanjem bolesti te oni s višim vrijednostima HDL-kolesterola imaju OR za povišeni PWV (>8 m/s) 4.64 [CI 1.01, 1.14], 7.55 [CI 1.00, 1.01] i 4.73 [CI 1.19, 26.8].

Usporedba parametara krutosti arterija IBD ispitanika i kontrolne skupine ispitanika

Skupina od ukupno 89 IBD bolesnika prosječne dobi 34 godine (raspona 20–64 godine), broj muškaraca 52 (58.4%) uspoređivana je s kontrolnom skupinom koju je činilo ukupno 73 ispitanika s poznatom dobro kontroliranom arterijskom hipertenzijom, srednje dobi 39 godina (s rasponom 25–69 godina), 41 (56.1%) muškarac. Skupine se nisu razlikovale po dobi ni spolu, kao ni po duljini trajanja IBD i trajanja arterijske hipertenzije (122.0 ± 10.2 naspram 131.2 ± 11.1 mjeseci). Svi ispitanici u kontrolnoj skupini liječeni su antihipertenzivnim lijekovima (ACE-inhibitori, blokatori angiotenzin II receptora, inhibitori kalcijevih kanala) bez razlika u broju propisanih antihipertenziva po ispitaniku, kao i bez razlika po broju različitih klasa antihipertenziva po podskupinama ispitanika podijeljenih po dobnim kvartilama.

Nije bilo statistički značajnih razlika u laboratorijskim parametrima između skupine IBD ispitanika i kontrolne skupine. Također, nije bilo značajnih razlika u parametrima arterijskog tlaka tijekom kontinuiranog snimanja arterijskog tlaka, kao ni u parametrima oštećenja ciljnih organa, mikroalbuminuriji, klirensu kreatinina i brzini glomerularne filtracije.

U obje skupine ispitanika PWV je rasla s duljinom trajanja osnovne bolesti (Slika 24.), kao i s dobi. Ispitanici u kontrolnoj skupini imali su značajno višu vrijednost augmentacijskog indeksa nego IBD ispitanici ($p<0.001$), no nije bilo razlika u sistoličkom i dijastoličkom arterijskom tlaku, kao ni u PWV.



Slika 24. Povezanost PWV i trajanja osnovne bolesti u IBD ispitanika i ispitanika kontrolne skupine

Podijelivši ove dvije skupine ispitanika prema dobnim kvartilama i usporedivši parametre krutosti arterija između tih podskupina, ustanovili smo kako su ispitanici u kontrolnoj skupini imali više vrijednosti augmentacijskog indeksa u prve dvije dobne kvartile, dok u druge dvije kvartile nije bilo razlike između IBD bolesnika i kontrolne skupine. Vrijednost PWV bila je viša u kontrolnoj skupini u prve dvije dobne kvartile, no u druge dvije kvartile IBD bolesnici imali su više vrijednosti PWV od ispitanika kontrolne skupine. Nije bilo značajnih razlika u vrijednostima arterijskog tlaka između ovih dviju skupina ispitanika.

U Tablici 16. detaljno su prikazane vrijednosti parametara krutosti arterija i arterijskog tlaka te značajne razlike između skupine IBD ispitanika i kontrolne skupine.

Tablica 16. Prikaz rezultata parametara krutosti arterija i arterijskog tlaka te razlike između IBD ispitanika i kontrolne skupine

Dob (kvartile)	IBD (SBP, DBP, Aix i PWV±SD)	N	HT (SBP, DBP, Aix i PWV±SD)	N	p
svi	123.9±16.5 72.8±8.2 12.9±2.6 7.7±1.8	89	129.7±17.3 74.1±9.1 23.9±4.9 7.9±1.9	73	0.77 0.87 <0.001 0.45
18–29	115.5±13.8 70.5±7.8 6.6±1.5 6.9±1.1	43	123.2±15.9 72.2±9.0 19.1±4.1 7.6±1.7	31	0.31 0.69 <0.01 0.04
30–44	119.2±15.4 71.3±8.0 10.5±2.2 8.2±2.1	17	125.1±16.3 72.9±8.1 24.6±5.1 8.1±2.0	15	0.62 0.66 <0.001 0.80
45–59	124.3±16.8 73.0±8.9 21.7±4.6 8.1±2.0	16	130.3±17.1 74.8±9.2 20.8±3.9 7.8±1.8	13	0.72 0.91 0.82 0.51
>60	130.5±16.9 77.8±10.9 28.5±6.1 9.3±2.8	13	134.6±17.9 82.3±10.3 26.1±5.5 7.7±1.8	14	0.89 0.55 0.70 0.03

IBD – skupina ispitanika s upalnim bolestima crijeva, HT – kontrolna skupina ispitanika s arterijskom hipertenzijom, SBP – sistolički arterijski tlak, mmHg, DBP – dijastolički arterijski tlak, mmHg, Aix – augmentacijski indeks, %, PWV – brzina pulsno vala, m/s, SD – standardna devijacija. Rezultati su izraženi kao srednja vrijednost ± SD.

6. RASPRAVA

Mnoge kronične upalne bolesti poput sustavnog lupusa eritematozusa i reumatoidnog artritisa svojim dugim trajanjem i ubrzanom aterosklerozom dovode do progresivnog nastanka krutosti arterija (139). I IBD kao takav povezan je s preuranjenom aterosklerozom uzrokovanom disfunkcijom endotela i povećanjem intime-medije krvnih žila (146,147). Dosadašnjim istraživanjima nedvojbeno je utvrđen značajan rizik razvoja venske tromboembolije u IBD bolesnika, posebice tijekom relapsa, i onih bolesnika s aktivnom kroničnom upalom (135,136). Stoga je u tim slučajevima indicirana tromboprofilaksa prema Europskim smjernicama za liječenje upalnih bolesti crijeva (7,82). S druge strane, kako je kronična upala bitna u razvoju ateroskleroze i povišenom riziku pojave kardiovaskularnih događaja, poput infarkta miokarda i cerebrovaskularnog inzulta (137–139), nedavno je stavljen značajan naglasak na pomno praćenje ovih bolesnika u svrhu pravovremenog prepoznavanja i liječenja kardiovaskularnih bolesti (142). Upravo u stanjima kronične sustavne upale, kao što je IBD, kroz prisutnost dislipidemije i ubrzane ateroskleroze u sklopu podležećeg upalnog procesa dolazi do povišene krutosti velikih arterija (139).

S obzirom na veliku heterogenost opterećenja upalom u IBD bolesnika, što ovisi o duljini trajanja bolesti, aktivnosti bolesti i ekstenziji zahvaćenosti crijeva, otežana je procjena kardiovaskularnog rizika u ovih bolesnika (143). Važno je naglasiti da tradicionalni faktori rizika za aterosklerozu, kao što su šećerna bolest, hiperlipidemija, arterijska hipertenzija, pretilost i pušenje, nisu češće prisutni u IBD bolesnika (154). Također, dosadašnja istraživanja utvrdila su niže vrijednosti ukupnog i LDL-kolesterola u IBD bolesnika, osobito bolesnika s Crohnovom bolešću u odnosu na zdrave osobe (143), a pokazano je i kako postoji paradoksalna inverzna povezanost između kardiovaskularnog rizika i razine kolesterola u stanjima sa sustavnom upalom, poput IBD (156). To je i dovelo do zaključka kako se uobičajeni alati za procjenu rizika za kardiovaskularne bolesti bazirani na tradicionalnim rizičnim faktorima ne mogu upotrebljavati za točno prepoznavanje IBD bolesnika koji su pod povišenim rizikom od razvoja kardiovaskularnih bolesti (143).

Uloga krutosti arterija u razvoju kardiovaskularnih bolesti dobro je poznata, a određivanje krutosti arterija sve više se upotrebljava u kliničkoj praksi u svrhu procjene kardiovaskularnog rizika u bolesnika te je jedan od pokazatelja vaskularnog starenja (160,161). Krutost arterija raste s dobi, ovisna je o prisutnosti rizičnih faktora za nastanak ateroskleroze, kao što su pušenje, arterijska

hipertenzija, dijabetes i hiperlipidemija (162–166). Neinvazivno mjerenje brzine pulsnog vala aorte (eng. *pulse wave velocity*, PWV) i augmentacijskog indeksa (Aix) ima prediktivnu vrijednost za otkrivanje budućih fatalnih kardiovaskularnih incidenata, kao i za ukupni kardiovaskularni rizik u općoj populaciji (167,168) te je uvršteno u smjernice Europskog društva za arterijsku hipertenziju i Europskog kardiološkog društva kao zlatni standard za određivanje krutosti arterija i supkliničkog oštećenja ciljnih organa (169).

Kako je u IBD bolesnika prevalencija arterijske hipertenzije, dijabetesa i dislipidemije niža u usporedbi s općom populacijom, a kardiovaskularni rizik je povišen (143,222), više novijih istraživanja pokušalo je objasniti ovaj paradoks povišenom PWV, kao nezavisnim markerom kardiovaskularnog rizika u IBD bolesnika (223–225).

Cilj ovog istraživanja bio je ispitati imaju li bolesnici s upalnom bolesti crijeva (IBD) povišenu krutost arterija određenu mjerenjem brzine pulsnog vala (PWV) aorte i augmentacijskog indeksa te ubrzano vaskularno starenje na uzorku od ukupno 120 IBD bolesnika liječenih u periodu od 48 mjeseci, od listopada 2014. godine do listopada 2018. godine. Uzevši u obzir rezultate nedavno objavljene studije (232) koja je istraživala brzinu pulsnog vala u pacijenata oboljelih od sustavnog lupusa, bolesti povezane s kroničnom sustavnom upalom i ranim aterosklerotskim promjenama te opisane srednje PWV od 7.8 ± 2.2 m/s u ovih bolesnika, u našem istraživanju odredili smo $PWV > 8$ m/s kao pokazatelj supkliničkog ciljnog oštećenja velikih arterija. Utvrđeno je kako gotovo polovica svih ispitanika (54 (45%)) ima povišenu vrijednost PWV, odnosno prisutno supkliničko oštećenje ciljnih organa, dok su tradicionalni markeri oštećenja ciljnih organa u našoj kohorti bolesnika bili prisutni u manjem broju. Tako je mikroalbuminurija bila prisutna u 15% ispitanika, kronično bubrežno zatajenje u 2 ispitanika, a hipertrofija lijeve klijetke tek u jednog. Ustanovljen je jedan ispitanik s novootkrivenom arterijskom hipertenzijom, dok je kontinuiranim mjerenjem arterijskog tlaka utvrđen status *dipper*a (noćni pad tlaka za $>10\%$) u 41.7% ispitanika, a hipertenzija bijele kute u 31.7% ispitanika. Također, 15 pacijenata bili su pušači (12.5%), dok ih je 7 bolovalo od dijabetesa melitusa (5.8%), 2.5% je imalo anamnezu kardiovaskularne bolesti, a u ukupno 6 bolesnika bila je poznata arterijska hipertenzija (5.0%).

Zanoli i suradnici utvrdili su na skupini od 32 IBD bolesnika povišenu krutost arterija mjereći brzinu pulsnog vala i augmentacijski indeks (167), a pokazano je kako je brzina pulsnog vala (PWV) povezana s dobi ispitanika, kao i duljinom trajanja bolesti, što bi se moglo smatrati

nadomjesnim markerom za teret kronične upale. U našem istraživanju utvrdili smo kako je PWV pozitivno korelirala s dobi IBD ispitanika ($r=0.591$, $p<0.001$), duljinom trajanja bolesti ($r=0.328$, $p<0.001$), centralnim sistoličkim arterijskim tlakom ($r=0.352$, $p=0.001$), tlakom pulsa ($r=0.407$, $p<0.001$), ali i ukupnim kolesterolom ($r=0.222$, $p=0.01$), LDL-kolesterolom ($r=0.241$, $p=0.01$) i HDL-kolesterolom ($r=0.251$, $p=0.01$).

Akdoğan i suradnici (192) pokazali su kako je brzina pulsnog vala u bolesnika s ulceroznim kolitisom povezana s višom upalnom aktivnošću bolesti, kao i s opsežnijom ekstenzijom upalnih promjena u probavnoj cijevi. U našoj kohorti IBD bolesnika nije bilo razlika u markerima krutosti arterija između pacijenata s ulceroznim kolitisom i Crohnovom bolešću, iako su CD ispitanici bili značajno mlađi prilikom postavljanja dijagnoze te su imali dulje trajanje bolesti, a više ih je liječeno imunosupresivnom i biološkom terapijom. S druge strane, značajno je veći udio UC bolesnika s teškim oblikom bolesti te onih koji su liječeni kortikosteroidnom terapijom. Također, nismo utvrdili razlike u parametrima krutosti arterija kada smo CD ispitanike podijelili po fenotipu i lokalizaciji bolesti prema Montrealskoj klasifikaciji. U skupini UC ispitanika isto nije bilo razlika kada su ispitanici podijeljeni prema lokalizaciji bolesti prema Montrealskoj klasifikaciji.

Drugo istraživanje također je pokazalo povišenu PWV u IBD bolesnika, što je koreliralo s duljinom trajanja bolesti, ali je ustanovljen i porast PWV u onih bolesnika liječenih aminosalicilatima tijekom praćenja, dok nije bilo značajnije promjene u PWV u onih bolesnika liječenih steroidima, azatioprinom ili anti-TNF- α antagonistima (223). U našoj kohorti ispitanika nije bilo značajnih razlika u vrijednostima parametara krutosti arterija između skupina ispitanika podijeljenih po vrsti terapije kojom su liječeni. Zanimljiv rezultat donosi danska epidemiološka studija, gdje je uočen trend ka nižem riziku za ishemijsku srčanu bolest u pacijenata liječenih tiopurinima i TNF- α antagonistima, posebice u onih liječenih kombinacijom navedenih lijekova (159). S obzirom na to da se uporaba ovih lijekova povezuje s težim oblicima bolesti, očekivali bismo viši rizik za ishemijsku bolest srca u ovih bolesnika. U našem istraživanju IBD ispitanici liječeni biološkom terapijom imali su više laboratorijske parametre upale, CRP (19.6 ± 20.1 mg/L naspram 10.2 ± 14.4 mg/L, $p=0.004$) te fibrinogen (5.1 ± 1.3 g/l naspram 4.2 ± 1.4 g/L, $p=0.001$), no nije bilo značajne razlike u parametrima arterijskog tlaka i parametrima krutosti arterija. Valja napomenuti kako bi bilo potrebno ispitanike pratiti prospektivno kako bismo utvrdili eventualne promjene u parametrima krutosti arterija kroz vrijeme te utjecaj primijenjene terapije na njih, što se svakako planira u budućnosti.

S druge strane, augmentacijski indeks (Aix) u našem istraživanju također je pozitivno korelirao s dobi ($r=0.299$, $p<0.001$), duljinom trajanja IBD ($r=0.582$, $p<0.01$), centralnim sistoličkim arterijskim tlakom ($r=0.352$, $p=0.001$), tlakom pulsa ($r=0.621$, $p<0.001$), ukupnim kolesterolom ($r=0.371$, $p<0.001$), LDL-kolesterolom ($r=0.301$, $p=0.001$) i HDL-kolesterolom ($r=0.373$, $p<0.001$), ali i ženskim spolom ($r=0.299$, $p=0.001$), što je jasno opisano i u dosadašnjoj literaturi (234). Iako su ženski ispitanici u našoj kohorti imali dulje trajanje IBD u odnosu na muškarce (151.2 ± 107.8 mjeseci naspram 109.7 ± 91.7 mjeseci, $p=0.029$), ovaj fenomen vjerojatno je posljedica niže visine u žena, što dovodi do ranije refleksije vala prema aorti u sistoli zbog manje udaljenosti srca i glavnih mjesta refleksije vala. Visina je i u jasnoj korelaciji s duljinom i kalibrom arterija, što također pridonosi višem Aix u žena (234).

Zanimljivo je kako Cappello i suradnici (224) također ustanovljuju povišene vrijednosti parametara krutosti arterija PWV i Aix u odnosu na zdrave ispitanike, ali IBD bolesnici su imali i značajno niže vrijednosti kolesterola i LDL-kolesterola. Kako smo već naveli, u našem istraživanju nije bilo razlika u vrijednostima kolesterola i LDL-kolesterola između skupine IBD ispitanika i kontrolne skupine.

Istraživanje Korkmaza i suradnika (225) također pronalazi povišene vrijednosti PWV u IBD bolesnika, neovisno o aktivnosti bolesti, što korelira s dobi i duljinom trajanja bolesti. Slično smo i u našem istraživanju pokazali kako su markeri krutosti arterija u zavisnosti o dobi ispitanika, ali i o duljini trajanja upalne bolesti crijeva. Također, u našem istraživanju nije bilo razlika u vrijednostima PWV u odnosu na aktivnost bolesti, što bi moglo upućivati na presudnu ulogu duljine trajanja kronične upale, a ne samo trenutne aktivnosti bolesti na krutost arterija, a samim time i na kardiovaskularno opterećenje. Na takav zaključak upućuje i istraživanje Zanolija i suradnika (167). S druge strane, u naših bolesnika s višom aktivnošću bolesti utvrđene su značajno niže vrijednosti augmentacijskog indeksa i centralnog sistoličkog arterijskog tlaka u odnosu na bolesnike s blažim oblikom bolesti.

Ispitanici u istraživanju Korkmaza i suradnika (225) imali su povišene vrijednosti upalnih laboratorijskih parametara (sedimentacije eritrocita, CRP), no snižene vrijednosti ukupnog kolesterola i LDL-kolesterola te, prema autorima, navedeni rezultati mogu signalizirati utjecaj faktora povezanih s upalom u porastu PWV i krutosti arterija u IBD bolesnika, a ne klasičnih rizičnih faktora za kardiovaskularne bolesti. U našem istraživanju također nisu ustanovljene

povišene vrijednosti kolesterola i LDL-kolesterola u IBD ispitanika, međutim jasno je utvrđena korelacija ovih parametara s parametrima krutosti arterija. Navedeni rezultati stoga upućuju na bitnu ulogu i etabliranih klasičnih rizičnih faktora u razvoju kardiovaskularnih bolesti u bolesnika opterećenih kroničnom upalom te je potrebno implementirati mjere za dijagnostiku i liječenje ovih bolesti u specifičnoj populaciji IBD bolesnika opterećenih višestrukim rizičnim faktorima za razvoj kardiovaskularnih bolesti.

U skladu s našim istraživanjem su i rezultati nedavno objavljene metaanalize Zanolija i suradnika (229) koji su pokazali kako je povišena PWV u IBD bolesnika povezana s duljinom trajanja bolesti kao markerom prolongirane upale, brojem leukocita, ali ne i s markerima akutne upale (CRP i sedimentacija eritrocita), poznatim kardiovaskularnim rizičnim faktorima i vrstom terapije za IBD.

Međutim, valja napomenuti i kako su naši bolesnici s izraženijom aktivnošću bolesti (stratificirani uporabom kliničkih alata za procjenu težine bolesti) imali značajno niže vrijednosti ukupnog kolesterola, LDL-kolesterola i HDL-kolesterola (za sve $p < 0.05$). Analizirajući parametre arterijskog tlaka i krutosti arterija, utvrdili smo kako ispitanici s težim oblikom bolesti imaju značajno niže vrijednosti izmjenjenog centralnog sistoličkog arterijskog tlaka i centralnog tlaka pulsa te augmentacijskog indeksa (za sve $p < 0.05$), ali nije bilo razlika u vrijednosti PWV. Takav rezultat dodatno upućuje na važnost kronične upale i trajanja bolesti na krutost arterija, unatoč nižim vrijednostima kolesterola i arterijskog tlaka u fazi aktivne bolesti.

U linearnom regresijskom modelu dob ispitanika i duljina trajanja IBD bili su jedini pozitivni prediktori više PWV ($\beta = 0.468$ i $\beta = 0.0570$, za sve $p < 0.05$). Nije ustanovljena povezanost PWV s dislipidemijom ili prisutnošću dijabetesa. Također, nismo ustanovili povezanost PWV s aktivnošću IBD, statusom GFR hiperfiltratora ili mikroalbuminurijom.

Također, dob ispitanika ($\beta = 0.297$, $p = 0.016$), duljina trajanja bolesti ($\beta = 0.127$, $p = 0.018$) te PWV ($\beta = 0.257$, $p = 0.005$) bili su pozitivni prediktori višeg augmentacijskog indeksa, dok je negativni prediktor Aix bila aktivnost bolesti ($\beta = -0.270$, $p = 0.001$). Nije ustanovljena povezanost Aix s prisutnošću dislipidemije, hipertenzije bijele kute ili GFR.

Postoji značajna povezanost povišene krutosti arterija i supkliničkog oštećenja ciljnih organa (160,168). Također, upalna bolest crijeva povezana je s povišenom incidencijom supkliničkog oštećenja ciljnih organa, poput mikroalbuminurije, hipertrofije lijeve srčane klijetke i kroničnog

bubrežnog oštećenja s $\text{GFR} < 60 \text{ ml/min}$ (235–237). Upravo u svjetlu navedenih činjenica, IBD, kao i samo trajanje bolesti, trebali bi se smatrati rizičnim faktorom za supkliničko oštećenje ciljnih organa, baš poput arterijske hipertenzije (238). Samo trajanje IBD neovisan je čimbenik povišenog kardiovaskularnog rizika i povezano je s povišenom PWV (222, 224), što smo i mi potvrdili u našem istraživanju. Upravo je prisutnost povišene PWV ($> 8 \text{ m/s}$, 45% bolesnika) najprevalentniji marker supkliničkog oštećenja ciljnih organa u našoj kohorti IBD bolesnika, dok su mikroalbuminurija (15% ispitanika), kronično bubrežno zatajenje i hipertrofija lijeve srčane klijetke bili prisutni u manjem broju bolesnika. Ovakav rezultat dodatno dobiva na važnosti uzevši u obzir kako je postotak IBD pacijenata s prisutnim supkliničkim oštećenjem ciljnih organa u našem istraživanju viši nego u pacijenata s liječenom i neliječnom arterijskom hipertenzijom prema literaturi (239, 240), što se može smatrati i dodatnim dokazom ključne uloge IBD u razvoju supkliničkog oštećenja ciljnih organa i porasta krutosti arterija. Tako smo pokazali kako u našoj kohorti IBD bolesnika raste PWV s dobi te postaje viši u odnosu na kontrolnu skupinu ispitanika s dobro liječenom arterijskom hipertenzijom.

Našim istraživanjem ustanovili smo kako IBD bolesnici s prisutnim oštećenjem ciljnih organa imaju više vrijednosti ukupnog i LDL-kolesterola, iako nije bilo razlika u aktivnosti bolesti, kao ni u primijenjenoj terapiji. Dislipidemija je u ovoj skupini bolesnika neporecivo doprinijela ubrzanoj aterosklerozi i time i povišenoj krutosti arterija, kao i starija dob. S druge strane, ubrzano vaskularno starenje rezultat je i produljenog trajanja IBD, kao vjerojatnog uzroka povišene PWV u ovoj skupini ispitanika (Slika 13.). Također, ovi bolesnici imali su povišenu krutost arterija ne samo velikih arterija, nego i povišen Aix, kao marker povišene krutosti arterija srednje velikih i malih arterija.

Kronično bubrežno zatajenje i hipertrofija lijeve srčane klijetke gotovo da i nisu bili prisutni u našoj kohorti ispitanika, dok je pacijenata s prisutnom mikroalbuminurijom bilo 15%. Iako incidencija kroničnog bubrežnog zatajenja nije bila visoka, naši rezultati u skladu su s rezultatima iz literature (237).

Poznato je kako je u pacijenata s GFR hiperfiltracijom (GFR hiperfiltratora) povišen rizik za razvoj kroničnog bubrežnog oštećenja i budućih kardiovaskularnih događaja (232). U našem istraživanju, utvrdili smo 14.2% GFR hiperfiltratora te nije bilo razlike u odnosu na kontrolnu skupinu ispitanika s arterijskom hipertenzijom. Također, naš rezultat je usporediv i s podacima iz literature, pa tako

HARVEST studija opisuje sličan udio hiperfiltratora u bolesnika s hipertenzijom (241). Značajno veći broj GFR hiperfiltratora bio je u skupini ispitanika bez evidentnog oštećenja ciljnih organa, ovi bolesnici bili su značajno mlađi te su imali veću aktivnost bolesti ($p=0.011$). Moguće je pretpostaviti kako se u budućnosti može očekivati da će dio ovih pacijenata razviti i supkliničko oštećenje ciljnih organa, uzevši u obzir povezanost GFR hiperfiltracije i povišenog rizika razvoja kronične bubrežne bolesti i kardiovaskularnih događaja (232).

Mikroalbuminurija, drugi najčešće prisutan marker supkliničkog oštećenja ciljnih organa u našoj kohorti pacijenata, bio je povezan s duljinom trajanja IBD, kao i PWV, koji je također povezan i sa starijom dobi bolesnika. S obzirom na navedene rezultate, upravo bi PWV i mikroalbuminuriju trebao češće određivati i pratiti u IBD bolesnika u svrhu utvrđivanja pojave supkliničkog oštećenja ciljnih organa te stratifikacije kardiovaskularnog rizika.

Još jedan pokazatelj povezan s razvojem supkliničkog oštećenja ciljnih organa kojeg smo utvrđivali u ovom istraživanju je hipertenzija bijele kute, koja snažno korelira s povišenom krutošću arterija (242). Incidencija u našoj skupini IBD bolesnika bila je 31.7%, rezultat je to sličan onome opisanom u PAMELA istraživanju (243), gdje je opisana incidencija između 15–45% u neliječenih hipertoničara. Prema drugom istraživanju, Kotsisa i suradnika (244), ova incidencija čak je i viša u našoj skupini bolesnika. Također, prema nekim istraživanjima, ova incidencija viša je nego u bolesnika s tradicionalnim rizičnim faktorima za arterijsku hipertenziju, poput kronične bubrežne bolesti i dijabetesa melitusa (245,246). Iako nismo ustanovili značajne razlike u broju ispitanika s evidentnim oštećenjem ciljnih organa između skupine s hipertenzijom bijele kute i one bez nje, ovi ispitanici imali su značajno više vrijednosti PWV, markera oštećenja velikih arterija ($p<0.05$).

U svim skupinama ispitanika upravo su dob i duljina trajanja IBD bili snažni, neovisni prediktori povišene PWV, dok je samo duljina trajanja bolesti, ali ne i dob, bila prediktor prisutnosti mikroalbuminurije. S druge strane, valja napomenuti kako aktivnost IBD, liječenje biološkom ili imunosupresivnom terapijom (kao indirektni pokazatelj težine bolesti) nisu bili značajni prediktori povišene PWV. Koliko je nama poznato, ovo je prvo ovakvo istraživanje, koje je dalo uvid u incidenciju supkliničkog oštećenja ciljnih organa u IBD bolesnika na ovaj način. Uzevši u obzir utvrđenu incidenciju GFR hiperfiltratora, kao i hipertenzije bijele kute, s pravom možemo očekivati porast IBD bolesnika s oštećenjem ciljnih organa u našoj kohorti ispitanika, što ćemo i pokušati analizirati prospektivnim praćenjem bolesnika. Ovi rezultati potvrđuju našu hipotezu da IBD s

prisutnom kroničnom, sustavnom upalom ima sličnu ulogu u razvoju ubrzane ateroskleroze, povišene krutosti arterija i supkliničkog oštećenja ciljnih organa, kao i arterijska hipertenzija. Također, možemo zaključiti da je porast krutosti arterija i ubrzano vaskularno starenje upravo više izraženo u onih bolesnika s duljim trajanjem IBD.

Naši rezultati povišene PWV i Aix u bolesnika s duljim trajanjem IBD govore u prilog činjenici da je kronična sustavna upala odgovorna za promjene u velikim i malim arterijama i dovodi do oštećenja ciljnih organa u ovih bolesnika, neovisno o trenutnom statusu aktivnosti bolesti.

Kao što smo već naglasili, prisutan paradoks povišenog kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta u IBD populaciji (160,247) mnoge studije pokušale su objasniti upravo povišenom PWV, koja je nezavisni prediktor povišenog kardiovaskularnog rizika u odnosu na opću populaciju (223–225). Osim povezanosti PWV i različite vrste terapije, biološke terapije, imunosupresije, kortikosteroidne terapije, BMI, razine citokina i C-reaktivnog proteina u ovih bolesnika, dosadašnja istraživanja opisala su i ključnu povezanost povišene PWV i duljine trajanja IBD (167).

U našem istraživanju IBD bolesnici s povišenom $PWV > 8 \text{ m/s}$ imali su značajno više razine ukupnog kolesterola i HDL-kolesterola u odnosu na skupinu ispitanika s urednom vrijednošću PWV, iako nije bilo nikakvih razlika u vrsti primijenjene terapije ili aktivnosti bolesti između ovih dviju skupina ispitanika. Naime, temeljem naših rezultata za pretpostaviti je da su u ovoj skupini bolesnika starija kronološka dob te izraženije vaskularno starenje kao rezultat duljeg trajanja IBD doveli do patoloških vrijednosti PWV (Slika 13.). Zanimljivo je i da su pacijenti imali povišen i Aix, kao marker krutosti malih arterija. Za razliku od prethodnih istraživanja (144), u našoj kohorti ispitanika nije bilo povezanosti aktivnosti bolesti i povišene PWV, iako su ovi pacijenti imali povišen Aix. Različiti fenotipi CD i različita lokalizacija UC nisu bili povezani s razlikama u PWV, stoga možemo pretpostaviti da sama lokacija upalnih zbivanja unutar probavnog trakta ne igra ulogu u reperkusijama na promjene u krvožilju u ovih bolesnika, iako bi navedenu hipotezu valjalo provjeriti na većoj skupini bolesnika.

Također, više razine ukupnog kolesterola u skupini s $PWV > 8 \text{ m/s}$ nedvojbeno su doprinijele ubrzanom razvoju ateroskleroze i višoj krutosti arterija, iako postoje radovi koji opisuju niže vrijednosti lipidemije u IBD populaciji (224). Temeljem naših rezultata, naglasili bismo važnost mjerenja PWV u IBD bolesnika, kao ključan korak u određivanju povišenog kardiovaskularnog rizika u ovih bolesnika.

Usporedivši našu kohortu IBD ispitanika i kontrolnu skupinu usporedivu prema dobi, koju su činili ispitanici s etabliranim faktorom rizika za kardiovaskularnu bolest, dobro kontroliranom arterijskom hipertenzijom, nismo ustanovili razlike u PWV, no ispitanici kontrolne skupine imali su viši Aix. Nije bilo razlika u vrijednostima lipidemije između IBD i kontrolne skupine. S druge strane, zanimljivo je da usporedbom ovih skupina ispitanika prema dobnim kvartilama postaje evidentno da IBD ispitanici već u drugoj kvartili imaju višu PWV, a Aix je viši u IBD ispitanika u zadnje dvije dobne kvartile (Tablica 15.). Navedeni rezultat potvrđuje zapažanje da upravo duljina trajanja IBD igra sličnu ulogu u razvoju povišene krutosti arterija kao arterijska hipertenzija – etabliran i dobro istražen rizični faktor za povišenu krutost arterija. Povezanost duljeg trajanja IBD i patoloških vrijednosti PWV izraženija je nego povezanost dislipidemije i dobi, s obzirom na to da su stariji IBD ispitanici imali više razine markera krutosti arterija u odnosu na našu kontrolnu skupinu. Ovaj rezultat našeg istraživanja značajan je jer temeljem toga možemo pretpostaviti da su krutost arterija i vaskularno starenje izraženiji u IBD bolesnika s duljim trajanjem bolesti nego u pacijenata s jasno prepoznatim rizičnim faktorom za povišenje krutosti arterija, kao što je arterijska hipertenzija.

U zaključku možemo utvrditi da je povišena krutost arterija poznata karakteristika IBD bolesnika. Naši rezultati povišenih PWV i Aix u bolesnika s duljim trajanjem bolesti potvrđuju hipotezu da kronična supklinička upala u IBD dovodi do promjena u stijenci malih i velikih arterija, preuranjene ateroskleroze te povišene krutosti arterija. Također, ove promjene neovisne su o trenutnoj razini crijevne upale.

Preuranjena ateroskleroza i prisutnost dislipidemije moraju biti adekvatno nadzirane i liječene, posebice u onih IBD bolesnika s duljim trajanjem bolesti. Ove rezultate bit će potrebno potvrditi na većem broju ispitanika te osigurati prospektivno praćenje podataka za buduće kardiovaskularne događaje i mortalitet ovih bolesnika, što bi bilo od neprocjenjive važnosti za potvrđivanje duljine trajanja IBD kao markera ne samo povišene krutosti arterija, nego i budućih kardiovaskularnih događaja i razvoja oštećenja ciljnih organa. Ove bolesnike morat će se pažljivo nadzirati, a rezultati budućih, velikih prospektivnih studija omogućit će adekvatno stratificiranje rizika za buduće fatalne kardiovaskularne događaje u IBD bolesnika.

7. ZAKLJUČCI

Ovim istraživanjem potvrdili smo hipotezu da bolesnici s upalnom bolesti crijeva (IBD) imaju povišenu krutost arterija određenu mjerenjem brzine pulsnog vala (PWV) aorte i augmentacijskog indeksa te ubrzano vaskularno starenje.

Na osnovi rezultata provedenog istraživanja može se zaključiti sljedeće:

1. IBD bolesnici imaju povišenu brzinu pulsnog vala (PWV) i augmentacijski indeks kao mjere povišene krutosti malih i velikih arterija.
2. Nije ustanovljena razlika u parametrima krutosti arterija između bolesnika s Crohnovom bolešću i ulceroznim kolitisom.
3. Nije bilo značajnih razlika u parametrima krutosti arterija između IBD ispitanika podijeljenih prema fenotipu ili lokalizaciji CD te lokalizaciji UC. U bolesnika s višom aktivnošću bolesti utvrđene su značajno niže vrijednosti augmentacijskog indeksa i centralnog sistoličkog arterijskog tlaka u odnosu na bolesnike s blažim oblikom bolesti.
4. Skupine IBD bolesnika liječenih različitim skupinama lijekova nisu imale statistički značajno različite vrijednosti PWV i augmentacijskog indeksa, kao ni parametara arterijskog tlaka.
5. U polovici svih IBD bolesnika prisutno je oštećenje ciljnih organa, većina njih imala je oštećenje velikih arterija definirano $PWV > 8$ m/s (45%), a 15% imalo je mikroalbuminuriju. Kontinuiranim mjerenjem arterijskog tlaka utvrđena je hipertenzija bijele kute u 31.7% ispitanika.
6. Multivarijatnom analizom utvrđeno je da su dob bolesnika i duljina trajanja IBD jedini pozitivni prediktori povišenih parametara krutosti arterija – PWV i Aix.
7. IBD bolesnici s prisutnim oštećenjem ciljnih organa bili su značajno stariji, imali su značajno dulje trajanje bolesti, imali su više vrijednosti kreatinina, kolesterola, LDL-kolesterola i HDL-kolesterola, više vrijednosti centralnog sistoličkog tlaka i centralnog tlaka pulsa te PWV i augmentacijskog indeksa u odnosu na IBD bolesnike bez oštećenja ciljnih organa.
8. Prisutnost povišene PWV (> 8 m/s, 45% bolesnika) najprevalentniji je marker supkliničkog oštećenja ciljnih organa u našoj kohorti IBD bolesnika.

9. Samo trajanje IBD neovisan je čimbenik povišenog kardiovaskularnog rizika i povezano je s povišenom PWV. Mikroalbuminurija, drugi najčešće prisutan marker supkliničkog oštećenja ciljnih organa u našoj kohorti bolesnika, bio je povezan s duljinom trajanja IBD, kao i PWV. Upravo bi PWV i mikroalbuminuriju trebalo češće određivati i pratiti u IBD bolesnika u svrhu utvrđivanja pojave supkliničkog oštećenja ciljnih organa te stratifikacije kardiovaskularnog rizika.

10. Usporedbom IBD bolesnika i kontrolne skupine ispitanika s poznatom arterijskom hipertenzijom prema dobnim kvartilama postaje evidentno da IBD bolesnici već u drugoj kvartili imaju višu PWV, a Aix je viši u IBD ispitanika u zadnje dvije dobne kvartile. Navedeni rezultat potvrđuje zapažanje da upravo duljina trajanja IBD igra sličnu ulogu u razvoju povišene krutosti arterija kao arterijska hipertenzija – etabliran i dobro istražen rizični faktor za povišenu krutost arterija.

11. Kronična supklinička upala u IBD dovodi do promjena u stijenci malih i velikih arterija, preuranjene ateroskleroze te povišene krutosti arterija. IBD, kao i samo trajanje bolesti, trebali bi se smatrati rizičnim faktorom za supkliničko oštećenje ciljnih organa, kao i arterijska hipertenzija.

8. SAŽETAK

Kronične upalne bolesti crijeva (IBD) povezane su s preuranjenom aterosklerozom uzrokovanom disfunkcijom endotela i povećanjem intime-medije krvnih žila. Upravo u stanjima kronične sustavne upale, kao što je IBD, kroz prisutnost dislipidemije i ubrzane ateroskleroze u sklopu podležećeg upalnog procesa dolazi do povišene krutosti velikih arterija. Uloga krutosti arterija u razvoju kardiovaskularnih bolesti dobro je poznata, a određivanje krutosti arterija sve se više upotrebljava u kliničkoj praksi u svrhu procjene kardiovaskularnog rizika u bolesnika, te je jedan od pokazatelja vaskularnog starenja. Neinvazivno mjerenje brzine pulsno vala aorte (eng. *pulse wave velocity*, PWV) i augmentacijskog indeksa (Aix) ima prediktivnu vrijednost za otkrivanje budućih fatalnih kardiovaskularnih incidenata, kao i za ukupni kardiovaskularni rizik. Ovim istraživanjem utvrđeno je kako gotovo polovica svih ispitanika (54(45%)) ima povišenu vrijednost PWV, odnosno prisutno supkliničko oštećenje ciljnih organa. U našoj kohorti IBD bolesnika nije bilo razlika u markerima krutosti arterija između pacijenata s ulceroznim kolitisom i Crohnovom bolešću, kao ni u ovisnosti o fenotipu, lokalizaciji bolesti ili primijenjenoj terapiji. Prisutnost povišene PWV (>8 m/s, 45% bolesnika) najprevalentniji je marker supkliničkog oštećenja ciljnih organa u našoj kohorti IBD bolesnika, a PWV raste s dobi te postaje viši u odnosu na kontrolnu skupinu ispitanika s dobro liječenom arterijskom hipertenzijom. Ubrzano vaskularno starenje rezultat je produljenog trajanja IBD kao vjerojatnog uzroka povišene PWV, a bolesnici su imali i povišen Aix, kao marker povišene krutosti arterija srednje velikih i malih arterija. U svim skupinama bolesnika upravo su dob i duljina trajanja IBD bili snažni, neovisni prediktori povišene PWV. Ovi rezultati pokazuju da IBD s prisutnom kroničnom, sustavnom upalom ima sličnu ulogu u razvoju ubrzane ateroskleroze, povišene krutosti arterija i supkliničkog oštećenja ciljnih organa, kao i arterijska hipertenzija, etablirani rizični faktor za povišenu krutost arterija. Također, može se zaključiti da je porast krutosti arterija i ubrzano vaskularno starenje više izraženo u onih bolesnika s duljim trajanjem IBD. Naši rezultati povišene PWV i Aix u pacijenata s duljim trajanjem IBD govore u prilog činjenici da je kronična sustavna upala odgovorna za promjene u velikim i malim arterijama i dovodi do oštećenja ciljnih organa u ovih bolesnika, neovisno o trenutnom statusu aktivnosti bolesti. Preuranjena ateroskleroza i prisutnost dislipidemije moraju biti adekvatno nadzirane i liječene, posebice u onih IBD bolesnika s duljim trajanjem bolesti.

Ključne riječi: upalne bolesti crijeva, krutost arterija, brzina pulsnog vala, augmentacijski indeks, Crohnova bolest, ulcerozni kolitis, arterijska hipertenzija, oštećenje ciljnih organa, kardiovaskularne bolesti.

9. SUMMARY

Arterial stiffness as a marker of vascular aging in IBD patients

Radovan Prijić, 2019

Chronic inflammatory bowel diseases (IBD) are associated with premature atherosclerosis caused by endothelial dysfunction and increased arterial intima-media. In conditions characterized by chronic systemic inflammation, like IBD, chronic inflammatory process through dyslipidemia and accelerated atherosclerosis leads to increase in arterial stiffness of the large arteries. The crucial role of arterial stiffness in the development of cardiovascular disease is well known and arterial stiffness measurement is increasingly being used for cardiovascular risk assessment and it is an indicator of vascular aging. Non-invasive measurement of pulse wave velocity (PWV) and augmentation index (Aix) has predictive value for future fatal cardiovascular events and overall cardiovascular risk. In our research, nearly half of the examinees had increased PWV (45%) and subclinical target organ damage. There were no differences in arterial stiffness markers in Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC) patients. Also, patients divided according to disease phenotype, localization and applied therapy showed no differences in PWV and Aix markers. Increased PWV ($>8\text{m/s}$) is the most prevalent marker of subclinical target organ damage in our IBD patient cohort. We also showed that PWV increases with age and becomes higher than PWV in the control group of examinees with well-controlled arterial hypertension. Accelerated vascular aging is the result of prolonged duration of IBD as the most plausible cause of increased PWV. Patients also had increased Aix as a marker of increased arterial stiffness of medium and small arteries. Age and duration of IBD were strong and independent predictors of increased PWV in all groups of IBD patients. These results show that IBD with chronic, systemic inflammation plays a role in the development of accelerated atherosclerosis, increased arterial stiffness and subclinical target organ damage similar to arterial hypertension, an established risk factor for arterial stiffness. Also, we can conclude that increased arterial stiffness and accelerated vascular aging are more pronounced in those patients with a more prolonged duration of IBD. Our results of increased PWV and Aix in IBD patients with longer disease duration are contributing to the fact that chronic inflammation is responsible for alterations of both large and smaller arteries and leads to target organ damage in these patients, regardless of current disease activity. Premature atherosclerosis

and dyslipidemia should be closely monitored and treated, especially in IBD patients with longer disease duration.

Key words: inflammatory bowel disease (IBD), arterial stiffness, pulse wave velocity, augmentation index, Crohn's disease, ulcerative colitis, arterial hypertension, target organ damage, cardiovascular disease.

10. POPIS LITERATURE

1. Schulenburg H, Kurz CL, Ewbank JJ. Evolution of the innate immune system: the worm perspective. *Immunol Rev.* 2004;198:36–58.
2. Kim DH, Cheon JH. Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease and Recent Advances in Biologic Therapies. *Immune Netw.* 2017;17:25–40.
3. Cader MZ, Kaser A. Recent advances in inflammatory bowel disease: mucosal immune cells in intestinal inflammation. *Gut.* 2013;62:1653–64.
4. Maloy KJ, Powrie F. Intestinal homeostasis and its breakdown in inflammatory bowel disease. *Nature.* 2011;474:298–306.
5. Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, ur. Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease : pathophysiology, diagnosis, management. 10. izd. Elsevier; 2015. - NLM Catalog – NCBI. [pristupljeno 24.9.2018.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/101500948>
6. Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology.* 2011;140:1785–94.
7. Van Assche G, Dignass A, Panes J, Beaugerie L, Karagiannis J, Allez M, i sur. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis.* 2010;4:7–27.
8. Abraham C, Cho JH. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med.* 2009;361:2066–78.
9. van der Flier LG, Clevers H. Stem cells, self-renewal, and differentiation in the intestinal epithelium. *Annu Rev Physiol.* 2009;71:241–60.
10. Geremia A, Biancheri P, Allan P, Corazza GR, Di Sabatino A. Innate and adaptive immunity in inflammatory bowel disease. *Autoimmun Rev.* 2014;13:3–10.
11. Jass JR, Walsh MD. Altered mucin expression in the gastrointestinal tract: a review. *J Cell Mol Med.* 2001;5:327–51.

12. Kaser A, Zeissig S, Blumberg RS. Inflammatory bowel disease. *Annu Rev Immunol*. 2010;28:573–621.
13. Wallace KL, Zheng L-B, Kanazawa Y, Shih DQ. Immunopathology of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2014;20:6–21.
14. Slack E, Hapfelmeier S, Stecher B, Velykoredko Y, Stoel M, Lawson MAE, i sur. Innate and adaptive immunity cooperate flexibly to maintain host-microbiota mutualism. *Science*. 2009;325:617–20.
15. Sartor RB. Mechanisms of disease: pathogenesis of Crohn’s disease and ulcerative colitis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2006;3:390–407.
16. Bäckhed F, Ley RE, Sonnenburg JL, Peterson DA, Gordon JI. Host-bacterial mutualism in the human intestine. *Science*. 2005;307:1915–20.
17. Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, Purdom E, Dethlefsen L, Sargent M, i sur. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science*. 2005;308:1635–8.
18. Frank DN, St Amand AL, Feldman RA, Boedeker EC, Harpaz N, Pace NR. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104:13780–5.
19. Nagao-Kitamoto H, Kitamoto S, Kuffa P, Kamada N. Pathogenic role of the gut microbiota in gastrointestinal diseases. *Intest Res*. 2016;14:127–38.
20. Khan KJ, Ullman TA, Ford AC, Abreu MT, Abadir A, Abadir A, i sur. Antibiotic therapy in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2011;106:661–73.
21. Hugot JP, Chamaillard M, Zouali H, Lesage S, Cézard JP, Belaiche J, i sur. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn’s disease. *Nature*. 2001;411:599–603.

22. Duerr RH, Taylor KD, Brant SR, Rioux JD, Silverberg MS, Daly MJ, i sur. A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene. *Science*. 2006;314:1461–3.
23. Elson CO, Cong Y, McCracken VJ, Dimmitt RA, Lorenz RG, Weaver CT. Experimental models of inflammatory bowel disease reveal innate, adaptive, and regulatory mechanisms of host dialogue with the microbiota. *Immunol Rev*. 2005;206:260–76.
24. Yang J-Y, Kim M-S, Kim E, Cheon JH, Lee Y-S, Kim Y, i sur. Enteric Viruses Ameliorate Gut Inflammation via Toll-like Receptor 3 and Toll-like Receptor 7-Mediated Interferon- β Production. *Immunity*. 2016;44:889–900.
25. Sasaki M, Sitaraman SV, Babbitt BA, Gerner-Smidt P, Ribot EM, Garrett N, i sur. Invasive *Escherichia coli* are a feature of Crohn's disease. *Lab Invest J Tech Methods Pathol*. 2007;87:1042–54.
26. Darfeuille-Michaud A, Boudeau J, Bulois P, Neut C, Glasser A-L, Barnich N, i sur. High prevalence of adherent-invasive *Escherichia coli* associated with ileal mucosa in Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2004;127:412–21.
27. Cong Y, Feng T, Fujihashi K, Schoeb TR, Elson CO. A dominant, coordinated T regulatory cell-IgA response to the intestinal microbiota. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106:19256–61.
28. Willing B, Halfvarson J, Dicksved J, Rosenquist M, Järnerot G, Engstrand L, i sur. Twin studies reveal specific imbalances in the mucosa-associated microbiota of patients with ileal Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15:653–60.
29. Sokol H, Pigneur B, Watterlot L, Lakhdari O, Bermúdez-Humarán LG, Gratadoux J-J, i sur. *Faecalibacterium prausnitzii* is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105:16731–6.

30. Moayyedi P, Surette MG, Kim PT, Libertucci J, Wolfe M, Onischi C, i sur. Fecal Microbiota Transplantation Induces Remission in Patients With Active Ulcerative Colitis in a Randomized Controlled Trial. *Gastroenterology*. 2015;149:102-109.e6.
31. Rossen NG, Fuentes S, van der Spek MJ, Tijssen JG, Hartman JHA, Duflou A, i sur. Findings From a Randomized Controlled Trial of Fecal Transplantation for Patients With Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2015;149:110-118.e4.
32. Rachmilewitz D, Katakura K, Karmeli F, Hayashi T, Reinus C, Rudensky B, i sur. Toll-like receptor 9 signaling mediates the anti-inflammatory effects of probiotics in murine experimental colitis. *Gastroenterology*. 2004;126:520–8.
33. Shen J, Zuo Z-X, Mao A-P. Effect of probiotics on inducing remission and maintaining therapy in ulcerative colitis, Crohn’s disease, and pouchitis: meta-analysis of randomized controlled trials. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20:21–35.
34. Kawai T, Akira S. Toll-like receptors and their crosstalk with other innate receptors in infection and immunity. *Immunity*. 2011;34:637–50.
35. Podolsky DK, Gerken G, Eyking A, Cario E. Colitis-associated variant of TLR2 causes impaired mucosal repair because of TFF3 deficiency. *Gastroenterology*. 2009;137:209–20.
36. Cho JH, Brant SR. Recent insights into the genetics of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2011;140:1704–12.
37. Jostins L, Ripke S, Weersma RK, Duerr RH, McGovern DP, Hui KY, i sur. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature*. 2012;491:119–24.
38. Steinbach EC, Plevy SE. The role of macrophages and dendritic cells in the initiation of inflammation in IBD. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20:166–75.
39. Hampe J, Franke A, Rosenstiel P, Till A, Teuber M, Huse K, i sur. A genome-wide association scan of nonsynonymous SNPs identifies a susceptibility variant for Crohn disease in ATG16L1. *Nat Genet*. 2007;39:207–11.

40. Parkes M, Barrett JC, Prescott NJ, Tremelling M, Anderson CA, Fisher SA, i sur. Sequence variants in the autophagy gene IRGM and multiple other replicating loci contribute to Crohn's disease susceptibility. *Nat Genet.* 2007;39:830–2.
41. Uhlig HH, McKenzie BS, Hue S, Thompson C, Joyce-Shaikh B, Stepankova R, i sur. Differential activity of IL-12 and IL-23 in mucosal and systemic innate immune pathology. *Immunity.* 2006;25:309–18.
42. Weaver CT, Elson CO, Fouser LA, Kolls JK. The Th17 pathway and inflammatory diseases of the intestines, lungs, and skin. *Annu Rev Pathol.* 2013;8:477–512.
43. Flammer JR, Rogatsky I. Minireview: Glucocorticoids in autoimmunity: unexpected targets and mechanisms. *Mol Endocrinol Baltim Md.* 2011;25:1075–86.
44. Lennard L. The clinical pharmacology of 6-mercaptopurine. *Eur J Clin Pharmacol.* 1992;43:329–39.
45. Tiede I, Fritz G, Strand S, Poppe D, Dvorsky R, Strand D, i sur. CD28-dependent Rac1 activation is the molecular target of azathioprine in primary human CD4+ T lymphocytes. *J Clin Invest.* 2003;111:1133–45.
46. Papadakis KA, Targan SR. Role of cytokines in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Annu Rev Med.* 2000;51:289–98.
47. Present DH, Rutgeerts P, Targan S, Hanauer SB, Mayer L, van Hogezaand RA, i sur. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med.* 1999;340:1398–405.
48. Kontoyiannis D, Pasparakis M, Pizarro TT, Cominelli F, Kollias G. Impaired on/off regulation of TNF biosynthesis in mice lacking TNF AU-rich elements: implications for joint and gut-associated immunopathologies. *Immunity.* 1999;10:387–98.
49. Neurath MF. Cytokines in inflammatory bowel disease. *Nat Rev Immunol.* 2014;14:329–42.

50. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, i sur. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2010;362:1383–95.
51. Colombel J-F, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Panaccione R, i sur. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology.* 2007;132:52–65.
52. Zeissig S, Bojarski C, Buergel N, Mankertz J, Zeitz M, Fromm M, i sur. Downregulation of epithelial apoptosis and barrier repair in active Crohn's disease by tumour necrosis factor alpha antibody treatment. *Gut.* 2004;53:1295–302.
53. Neurath MF. New targets for mucosal healing and therapy in inflammatory bowel diseases. *Mucosal Immunol.* 2014;7:6–19.
54. Vos ACW, Wildenberg ME, Arijis I, Duijvestein M, Verhaar AP, de Hertogh G, i sur. Regulatory macrophages induced by infliximab are involved in healing in vivo and in vitro. *Inflamm Bowel Dis.* 2012;18:401–8.
55. Monteleone I, Pallone F, Monteleone G. Th17-related cytokines: new players in the control of chronic intestinal inflammation. *BMC Med.* 2011;9:122.
56. Huang Y, Chen Z. Inflammatory bowel disease related innate immunity and adaptive immunity. *Am J Transl Res.* 2016;8:2490–7.
57. Pickert G, Neufert C, Leppkes M, Zheng Y, Wittkopf N, Warntjen M, i sur. STAT3 links IL-22 signaling in intestinal epithelial cells to mucosal wound healing. *J Exp Med.* 2009;206:1465–72.
58. Shih DQ, Targan SR, McGovern D. Recent advances in IBD pathogenesis: genetics and immunobiology. *Curr Gastroenterol Rep.* 2008;10:568–75.
59. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, Jacobstein D, Lang Y, Friedman JR, i sur. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med.* 2016;375:1946–60.

60. Danese S, Grisham M, Hodge J, Telliez J-B. JAK inhibition using tofacitinib for inflammatory bowel disease treatment: a hub for multiple inflammatory cytokines. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2016;310:G155-162.
61. Sandborn WJ, Ghosh S, Panes J, Vranic I, Su C, Rousell S, i sur. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in active ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2012;367:616–24.
62. Monteleone G, Boirivant M, Pallone F, MacDonald TT. TGF-beta1 and Smad7 in the regulation of IBD. *Mucosal Immunol*. 2008;1:S50-53.
63. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, Hanauer S, Colombel J-F, Sands BE, i sur. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2013;369:711–21.
64. Vermeire S, O'Byrne S, Keir M, Williams M, Lu TT, Mansfield JC, i sur. Etrolizumab as induction therapy for ulcerative colitis: a randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Lond Engl*. 2014;384:309–18.
65. Vermeire S, Sandborn WJ, Danese S, Hébuterne X, Salzberg BA, Klopocka M, i sur. Anti-MAdCAM antibody (PF-00547659) for ulcerative colitis (TURANDOT): a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 2017;390:135–44.
66. Jess T, Riis L, Vind I, Winther KV, Borg S, Binder V, i sur. Changes in clinical characteristics, course, and prognosis of inflammatory bowel disease during the last 5 decades: a population-based study from Copenhagen, Denmark. *Inflamm Bowel Dis*. 2007;13:481–9.
67. Canavan C, Abrams KR, Mayberry JF. Meta-analysis: mortality in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;25:861–70.
68. van der Have M, van der Aalst KS, Kaptein AA, Leenders M, Siersema PD, Oldenburg B, i sur. Determinants of health-related quality of life in Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Crohns Colitis*. 2014;8:93–106.
69. Baumgart DC, Sandborn WJ. Crohn's disease. *Lancet Lond Engl*. 2012;380:1590–605.

70. Lennard-Jones JE, Shivananda S. Clinical uniformity of inflammatory bowel disease a presentation and during the first year of disease in the north and south of Europe. EC-IBD Study Group. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1997;9:353–9.
71. Lourenço SV, Hussein TP, Bologna SB, Sipahi AM, Nico MMS. Oral manifestations of inflammatory bowel disease: a review based on the observation of six cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2010;24:204–7.
72. Ha F, Khalil H. Crohn's disease: a clinical update. *Ther Adv Gastroenterol*. 2015;8:352–9.
73. Vavricka SR, Brun L, Ballabeni P, Pittet V, Prinz Vavricka BM, Zeitz J, i sur. Frequency and risk factors for extraintestinal manifestations in the Swiss inflammatory bowel disease cohort. *Am J Gastroenterol*. 2011;106:110–9.
74. Schwartz DA, Loftus EV, Tremaine WJ, Panaccione R, Harmsen WS, Zinsmeister AR, i sur. The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology*. 2002;122:875–80.
75. Polito JM, Childs B, Mellits ED, Tokayer AZ, Harris ML, Bayless TM. Crohn's disease: influence of age at diagnosis on site and clinical type of disease. *Gastroenterology*. 1996;111:580–6.
76. Ng SC, Woodrow S, Patel N, Subhani J, Harbord M. Role of genetic and environmental factors in British twins with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18:725–36.
77. Bengtson M-B, Solberg C, Aamodt G, Jahnsen J, Moum B, Sauar J, i sur. Clustering in time of familial IBD separates ulcerative colitis from Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15:1867–74.
78. Fireman Z, Grossman A, Lilos P, Eshchar Y, Theodor E, Gilat T. Epidemiology of Crohn's disease in the Jewish population of central Israel, 1970-1980. *Am J Gastroenterol*. 1989;84:255–8.

79. Calkins BM. A meta-analysis of the role of smoking in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci*. 1989;34:1841–54.
80. Hou JK, Abraham B, El-Serag H. Dietary intake and risk of developing inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature. *Am J Gastroenterol*. 2011;106:563–73.
81. Cornish JA, Tan E, Simillis C, Clark SK, Teare J, Tekkis PP. The risk of oral contraceptives in the etiology of inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2008;103:2394–400.
82. Gomollón F, Dignass A, Annese V, Tilg H, Van Assche G, Lindsay JO, i sur. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *J Crohns Colitis*. 2017;11:3–25.
83. Nikolaus S, Schreiber S. Diagnostics of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2007;133:1670–89.
84. Panés J, Bouzas R, Chaparro M, García-Sánchez V, Gisbert JP, Martínez de Guereñu B, i sur. Systematic review: the use of ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance imaging for the diagnosis, assessment of activity and abdominal complications of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34:125–45.
85. Qiu Y, Mao R, Chen B-L, Li X-H, He Y, Zeng Z-R, i sur. Systematic review with meta-analysis: magnetic resonance enterography vs. computed tomography enterography for evaluating disease activity in small bowel Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;40:134–46.
86. Dionisio PM, Gurudu SR, Leighton JA, Leontiadis GI, Fleischer DE, Hara AK, i sur. Capsule endoscopy has a significantly higher diagnostic yield in patients with suspected and established small-bowel Crohn's disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:1240–8.
87. van Schaik FDM, Oldenburg B, Hart AR, Siersema PD, Lindgren S, Grip O, i sur. Serological markers predict inflammatory bowel disease years before the diagnosis. *Gut*. 2013;62:683–8.

88. Prideaux L, De Cruz P, Ng SC, Kamm MA. Serological antibodies in inflammatory bowel disease: a systematic review. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18:1340–55.
89. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel J. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut*. 2006;55:749–53.
90. Peyrin-Biroulet L, Jr EVL, Colombel J-F, Sandborn WJ. The Natural History of Adult Crohn's Disease in Population-Based Cohorts. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:289–97.
91. Thia KT, Sandborn WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Loftus EV. Risk factors associated with progression to intestinal complications of Crohn's disease in a population-based cohort. *Gastroenterology*. 2010;139:1147–55.
92. Baert F, Moortgat L, Van Assche G, Caenepeel P, Vergauwe P, De Vos M, i sur. Mucosal healing predicts sustained clinical remission in patients with early-stage Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2010;138:463–8.
93. Beaugerie L, Seksik P, Nion-Larmurier I, Gendre J-P, Cosnes J. Predictors of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2006;130:650–6.
94. Alrubaiy L, Dodds P, Hutchings HA, Russell IT, Watkins A, Williams JG. Development and validation of a new disease severity index: the Inflammatory Bowel Disease Index (IBDEX). *Frontline Gastroenterol*. 2015;6:161–8.
95. Vermeire S, Schreiber S, Sandborn WJ, Dubois C, Rutgeerts P. Correlation between the Crohn's disease activity and Harvey-Bradshaw indices in assessing Crohn's disease severity. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2010;8:357–63.
96. Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, Sands BE, Reinisch W, Bemelman W, Bryant RV, i sur. Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target. *Am J Gastroenterol*. 2015;110:1324–38.
97. Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, Peyrin-Biroulet L, Colombel J-F. Ulcerative colitis. *The Lancet*. 2017;389:1756–70.

98. Torres J, Billioud V, Sachar DB, Peyrin-Biroulet L, Colombel J-F. Ulcerative colitis as a progressive disease: the forgotten evidence. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18:1356–63.
99. Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2011;140:1785–94.
100. Loftus EV. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology*. 2004;126:1504–17.
101. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, i sur. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*. 2012;142:46-54.e42.
102. Burisch J, Pedersen N, Čuković-Čavka S, Brinar M, Kaimakliotis I, Duricova D, i sur. East-West gradient in the incidence of inflammatory bowel disease in Europe: the ECCO-EpiCom inception cohort. *Gut*. 2014;63:588–97.
103. Carr I, Mayberry JF. The effects of migration on ulcerative colitis: a three-year prospective study among Europeans and first- and second- generation South Asians in Leicester (1991-1994). *Am J Gastroenterol*. 1999;94:2918–22.
104. Ananthakrishnan AN. Epidemiology and risk factors for IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;12:205–17.
105. Bernstein CN, Rawsthorne P, Cheang M, Blanchard JF. A population-based case control study of potential risk factors for IBD. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:993–1002.
106. Liu JZ, van Sommeren S, Huang H, Ng SC, Alberts R, Takahashi A, i sur. Association analyses identify 38 susceptibility loci for inflammatory bowel disease and highlight shared genetic risk across populations. *Nat Genet*. 2015;47:979–86.
107. UK IBD Genetics Consortium, Barrett JC, Lee JC, Lees CW, Prescott NJ, Anderson CA, i sur. Genome-wide association study of ulcerative colitis identifies three new susceptibility loci, including the HNF4A region. *Nat Genet*. 2009;41:1330–4.

108. Beaugerie L, Massot N, Carbonnel F, Cattan S, Gendre JP, Cosnes J. Impact of cessation of smoking on the course of ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 2001;96:2113–6.
109. Mahid SS, Minor KS, Soto RE, Hornung CA, Galandiuk S. Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc*. 2006;81:1462–71.
110. Sahami S, Kooij IA, Meijer SL, Van den Brink GR, Buskens CJ, Te Velde AA. The Link between the Appendix and Ulcerative Colitis: Clinical Relevance and Potential Immunological Mechanisms. *Am J Gastroenterol*. 2016;111:163–9.
111. Ananthakrishnan AN, Higuchi LM, Huang ES, Khalili H, Richter JM, Fuchs CS, i sur. Aspirin, nonsteroidal anti-inflammatory drug use, and risk for Crohn disease and ulcerative colitis: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2012;156:350–9.
112. Klement E, Cohen RV, Boxman J, Joseph A, Reif S. Breastfeeding and risk of inflammatory bowel disease: a systematic review with meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2004;80:1342–52.
113. Soon IS, Molodecky NA, Rabi DM, Ghali WA, Barkema HW, Kaplan GG. The relationship between urban environment and the inflammatory bowel diseases: a systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol*. 2012;12:51.
114. Dignass A, Eliakim R, Magro F, Maaser C, Chowers Y, Geboes K, i sur. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 1: definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis*. 2012;6:965–90.
115. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott IDR, Bernstein CN, Brant SR, i sur. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol J Can Gastroenterol*. 2005;19:5A-36A.
116. Higgins PDR, Skup M, Mulani PM, Lin J, Chao J. Increased risk of venous thromboembolic events with corticosteroid vs biologic therapy for inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2015;13:316–21.

117. Harbord M, Annese V, Vavricka SR, Allez M, Barreiro-de Acosta M, Boberg KM, i sur. The First European Evidence-based Consensus on Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2016;10:239–54.
118. Ho GT, Mowat C, Goddard CJR, Fennell JM, Shah NB, Prescott RJ, i sur. Predicting the outcome of severe ulcerative colitis: development of a novel risk score to aid early selection of patients for second-line medical therapy or surgery. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;19:1079–87.
119. Annese V, Daperno M, Rutter MD, Amiot A, Bossuyt P, East J, i sur. European evidence based consensus for endoscopy in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2013;7:982–1018.
120. Bernstein CN, Shanahan F, Anton PA, Weinstein WM. Patchiness of mucosal inflammation in treated ulcerative colitis: a prospective study. *Gastrointest Endosc*. 1995;42:232–7.
121. Park SH, Loftus EV, Yang S-K. Appendiceal skip inflammation and ulcerative colitis. *Dig Dis Sci*. 2014;59:2050–7.
122. Magro F, Langner C, Driessen A, Ensari A, Geboes K, Mantzaris GJ, i sur. European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2013;7:827–51.
123. Panes J, Bouhnik Y, Reinisch W, Stoker J, Taylor SA, Baumgart DC, i sur. Imaging techniques for assessment of inflammatory bowel disease: joint ECCO and ESGAR evidence-based consensus guidelines. *J Crohns Colitis*. 2013;7:556–85.
124. Walmsley RS, Ayres RC, Pounder RE, Allan RN. A simple clinical colitis activity index. *Gut*. 1998;43:29–32.
125. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; preliminary report on a therapeutic trial. *Br Med J*. 1954;2:375–8.
126. Shah SC, Colombel J-F, Sands BE, Narula N. Mucosal Healing Is Associated With Improved Long-term Outcomes of Patients With Ulcerative Colitis: A Systematic Review

and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* 2016;14:1245-1255.

127. Travis SPL, Schnell D, Krzeski P, Abreu MT, Altman DG, Colombel J-F, i sur. Developing an instrument to assess the endoscopic severity of ulcerative colitis: the Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS). *Gut.* 2012;61:535–42.
128. Magro F, Rodrigues A, Vieira AI, Portela F, Cremers I, Cotter J, i sur. Review of the disease course among adult ulcerative colitis population-based longitudinal cohorts. *Inflamm Bowel Dis.* 2012;18:573–83.
129. Charpentier C, Salleron J, Savoye G, Fumery M, Merle V, Laberenne J-E, i sur. Natural history of elderly-onset inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. *Gut.* 2014;63:423–32.
130. Loftus EV, Harewood GC, Loftus CG, Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR, i sur. PSC-IBD: a unique form of inflammatory bowel disease associated with primary sclerosing cholangitis. *Gut.* 2005;54:91–6.
131. Reinisch W, Reinink AR, Higgins PDR. Factors associated with poor outcomes in adults with newly diagnosed ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* 2015;13:635–42.
132. Choi C-HR, Rutter MD, Askari A, Lee GH, Warusavitarne J, Moorghen M, i sur. Forty-Year Analysis of Colonoscopic Surveillance Program for Neoplasia in Ulcerative Colitis: An Updated Overview. *Am J Gastroenterol.* 2015;110:1022–34.
133. Frolkis AD, Dykeman J, Negrón ME, Debruyn J, Jette N, Fiest KM, i sur. Risk of surgery for inflammatory bowel diseases has decreased over time: a systematic review and meta-analysis of population-based studies. *Gastroenterology.* 2013;145:996–1006.
134. Siebert U, Wurm J, Gothe RM, Arvandi M, Vavricka SR, von Känel R, i sur. Predictors of temporary and permanent work disability in patients with inflammatory bowel disease: results of the swiss inflammatory bowel disease cohort study. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19:847–55.

135. Grainge MJ, West J, Card TR. Venous thromboembolism during active disease and remission in inflammatory bowel disease: a cohort study. *Lancet Lond Engl*. 2010;375:657–63.
136. Tan VP, Chung A, Yan BP, Gibson PR. Venous and arterial disease in inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013;28:1095–113.
137. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999;340:115–26.
138. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2005;352:1685–95.
139. Roman MJ, Devereux RB, Schwartz JE, Lockshin MD, Paget SA, Davis A, i sur. Arterial stiffness in chronic inflammatory diseases. *Hypertens Dallas Tex* 1979. 2005;46:194–9.
140. Meune C, Touzé E, Trinquart L, Allanore Y. Trends in cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis over 50 years: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Rheumatol Oxf Engl*. 2009;48:1309–13.
141. Svenungsson E, Jensen-Urstad K, Heimbürger M, Silveira A, Hamsten A, de Faire U, i sur. Risk factors for cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus. *Circulation*. 2001;104:1887–93.
142. Prasad M, Hermann J, Gabriel SE, Weyand CM, Mulvagh S, Mankad R, i sur. Cardiorheumatology: cardiac involvement in systemic rheumatic disease. *Nat Rev Cardiol*. 2015;12:168–76.
143. Rungoe C, Nyboe Andersen N, Jess T. Inflammatory bowel disease and risk of coronary heart disease. *Trends Cardiovasc Med*. 2015;25:699–704.
144. Kristensen SL, Ahlehoff O, Lindhardsen J, Erichsen R, Jensen GV, Torp-Pedersen C, i sur. Disease activity in inflammatory bowel disease is associated with increased risk of myocardial infarction, stroke and cardiovascular death--a Danish nationwide cohort study. *PloS One*. 2013;8:e56944.

145. Dagli N, Poyrazoglu OK, Dagli AF, Sahbaz F, Karaca I, Kobat MA, i sur. Is inflammatory bowel disease a risk factor for early atherosclerosis? *Angiology*. 2010;61:198–204.
146. Horowitz S, Binion DG, Nelson VM, Kanaa Y, Javadi P, Lazarova Z, i sur. Increased arginase activity and endothelial dysfunction in human inflammatory bowel disease. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2007;292:G1323-1336.
147. Papa A, Danese S, Urgesi R, Grillo A, Guglielmo S, Roberto I, i sur. Early atherosclerosis in patients with inflammatory bowel disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2006;10:7–11.
148. Zöller B, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Risk of subsequent coronary heart disease in patients hospitalized for immune-mediated diseases: a nationwide follow-up study from Sweden. *PloS One*. 2012;7:e33442.
149. Singh S, Singh H, Loftus EV, Pardi DS. Risk of cerebrovascular accidents and ischemic heart disease in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2014;12:382-393.
150. Singh S, Kullo IJ, Pardi DS, Loftus EV. Epidemiology, risk factors and management of cardiovascular diseases in IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;12:26–35.
151. Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM, Eda S, Eiriksdottir G, Rumley A, i sur. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med*. 2004;350:1387–97.
152. Danese S, Motte C de la, Fiocchi C. Platelets in Inflammatory Bowel Disease: Clinical, Pathogenic, and Therapeutic Implications. *Am J Gastroenterol*. 2004;99:938–45.
153. Gawaz M, Langer H, May AE. Platelets in inflammation and atherogenesis. *J Clin Invest*. 2005;115(:3378–84.
154. Gandhi S, Narula N, Marshall JK, Farkouh M. Are Patients with Inflammatory Bowel Disease at Increased Risk of Coronary Artery Disease? *Am J Med*. 2012;125:956–62.

155. Cosnes J. Tobacco and IBD: relevance in the understanding of disease mechanisms and clinical practice. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2004;18:481–96.
156. Robertson J, Peters MJ, McInnes IB, Sattar N. Changes in lipid levels with inflammation and therapy in RA: a maturing paradigm. *Nat Rev Rheumatol.* 2013;9:513–23.
157. Sappati Biyyani RSR, Fahmy NM, Baum E, Nelson KM, King JF. Inflammatory bowel disease and coronary artery disease. *Indian J Gastroenterol.* 2009;28:28–30.
158. Aggarwal A, Atreja A, Kapadia S, Lopez R, Achkar J-P. Conventional Risk Factors and Cardiovascular Outcomes of Patients with Inflammatory Bowel Disease with Confirmed Coronary Artery Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2014;20:1593–601.
159. Rungoe C, Basit S, Ranthe MF, Wohlfahrt J, Langholz E, Jess T. Risk of ischaemic heart disease in patients with inflammatory bowel disease: a nationwide Danish cohort study. *Gut.* 2013;62:689–94.
160. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, i sur. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J.* 2006;27:2588–605.
161. Redheuil A, Yu W-C, Wu CO, Mousseaux E, de Cesare A, Yan R, i sur. Reduced ascending aortic strain and distensibility: earliest manifestations of vascular aging in humans. *Hypertens Dallas Tex 1979.* 2010;55:319–26.
162. Avolio AP, Chen SG, Wang RP, Zhang CL, Li MF, O'Rourke MF. Effects of aging on changing arterial compliance and left ventricular load in a northern Chinese urban community. *Circulation.* 1983;68:50–8.
163. Liang Y-L, Shiel LM, Teede H, Kotsopoulos D, McNeil J, Cameron JD, i sur. Effects of Blood Pressure, Smoking, and Their Interaction on Carotid Artery Structure and Function. *Hypertens Dallas Tex 1979.* 2001;37:6–11.
164. Ting CT, Brin KP, Lin SJ, Wang SP, Chang MS, Chiang BN, i sur. Arterial hemodynamics in human hypertension. *J Clin Invest.* 1986;78:1462–71.

165. Schram MT, Henry RMA, van Dijk RAJM, Kostense PJ, Dekker JM, Nijpels G, i sur. Increased central artery stiffness in impaired glucose metabolism and type 2 diabetes: the Hoorn Study. *Hypertens Dallas Tex* 1979. 2004;43:176–81.
166. Wilkinson IB, Prasad K, Hall IR, Thomas A, MacCallum H, Webb DJ, i sur. Increased central pulse pressure and augmentation index in subjects with hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:1005–11.
167. Zanolli L, Cannavò M, Rastelli S, Di Pino L, Monte I, Di Gangi M, i sur. Arterial stiffness is increased in patients with inflammatory bowel disease. *J Hypertens*. 2012;30:1775–81.
168. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:1318–27.
169. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, i sur. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013;31:1281–357.
170. Scuteri A, Morrell CH, Orrù M, Strait JB, Tarasov KV, Ferreli LAP, i sur. Longitudinal perspective on the conundrum of central arterial stiffness, blood pressure, and aging. *Hypertens Dallas Tex* 1979. 2014;64:1219–27.
171. Xu C, Zarins CK, Pannaraj PS, Bassiouny HS, Glagov S. Hypercholesterolemia superimposed by experimental hypertension induces differential distribution of collagen and elastin. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20:2566–72.
172. O’Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med*. 1999;340:14–22.
173. Virmani R, Avolio AP, Mergner WJ, Robinowitz M, Herderick EE, Cornhill JF, i sur. Effect of aging on aortic morphology in populations with high and low prevalence of hypertension

- and atherosclerosis. Comparison between occidental and Chinese communities. *Am J Pathol.* 1991;139:1119–29.
174. Lakatta EG. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part III: cellular and molecular clues to heart and arterial aging. *Circulation.* 2003;107:490–7.
 175. Jacob MP. Extracellular matrix remodeling and matrix metalloproteinases in the vascular wall during aging and in pathological conditions. *Biomed Pharmacother Biomedecine Pharmacother.* 2003;57:195–202.
 176. Tokimitsu I, Kato H, Wachi H, Tajima S. Elastin synthesis is inhibited by angiotensin II but not by platelet-derived growth factor in arterial smooth muscle cells. *Biochim Biophys Acta.* 1994;1207:68–73.
 177. Verzijl N, DeGroot J, Thorpe SR, Bank RA, Shaw JN, Lyons TJ, i sur. Effect of collagen turnover on the accumulation of advanced glycation end products. *J Biol Chem.* 2000;275:39027–31.
 178. Konova E, Baydanoff S, Atanasova M, Velkova A. Age-related changes in the glycation of human aortic elastin. *Exp Gerontol.* 2004;39:249–54.
 179. Throckmorton DC, Brogden AP, Min B, Rasmussen H, Kashgarian M. PDGF and TGF-beta mediate collagen production by mesangial cells exposed to advanced glycosylation end products. *Kidney Int.* 1995;48:111–7.
 180. Schmidt AM, Stern D. Atherosclerosis and diabetes: the RAGE connection. *Curr Atheroscler Rep.* 2000;2:430–6.
 181. Sharman JE, McEniery CM, Campbell R, Pusalkar P, Wilkinson IB, Coombes JS, i sur. Nitric oxide does not significantly contribute to changes in pulse pressure amplification during light aerobic exercise. *Hypertens Dallas Tex* 1979. 2008;51:856–61.

182. Matz RL, Schott C, Stoclet JC, Andriantsitohaina R. Age-related endothelial dysfunction with respect to nitric oxide, endothelium-derived hyperpolarizing factor and cyclooxygenase products. *Physiol Res*. 2000;49:11–8.
183. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Dima I, Ioakeimidis N, Vasiliadou C, Zervoudaki A, i sur. Negative association between serum levels of matrix metalloproteinases-2 and -9 and aortic stiffness in healthy adults. *Int J Cardiol*. 2007;122:232–8.
184. Dilmé J-F, Bellmunt S, Camacho M, Solà-Vilà D, Romero J-M, Escudero J-R, i sur. Influence of cardiovascular risk factors on levels of matrix metalloproteinases 2 and 9 in human abdominal aortic aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg Off J Eur Soc Vasc Surg*. 2014;48:374–81.
185. Dzau VJ. Significance of the vascular renin-angiotensin pathway. *Hypertens Dallas Tex* 1979. 1986;8:553–9.
186. Sutton-Tyrrell K, Newman A, Simonsick EM, Havlik R, Pahor M, Lakatta E, i sur. Aortic stiffness is associated with visceral adiposity in older adults enrolled in the study of health, aging, and body composition. *Hypertens Dallas Tex* 1979. 2001;38:429–33.
187. Steinberg HO, Tarshoby M, Monestel R, Hook G, Cronin J, Johnson A, i sur. Elevated circulating free fatty acid levels impair endothelium-dependent vasodilation. *J Clin Invest*. 1997;100:1230–9.
188. Rizzoni D, Porteri E, Guelfi D, Muiesan ML, Valentini U, Cimino A, i sur. Structural alterations in subcutaneous small arteries of normotensive and hypertensive patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Circulation*. 2001;103:1238–44.
189. Salomaa V, Riley W, Kark JD, Nardo C, Folsom AR. Non-insulin-dependent diabetes mellitus and fasting glucose and insulin concentrations are associated with arterial stiffness indexes. The ARIC Study. Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Circulation*. 1995;91:1432–43.

190. Booth AD, Wallace S, McEniery CM, Yasmin null, Brown J, Jayne DRW, i sur. Inflammation and arterial stiffness in systemic vasculitis: a model of vascular inflammation. *Arthritis Rheum.* 2004;50:581–8.
191. Yasmin null, McEniery CM, Wallace S, Mackenzie IS, Cockcroft JR, Wilkinson IB. C-reactive protein is associated with arterial stiffness in apparently healthy individuals. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004;24:969–74.
192. Akdoğan RA, Durakoğlugil ME, Kocaman SA, Çiçek Y, Durakoğlugil T, Ergül E, i sur. Increased pulse wave velocity and carotid intima-media thickness in patients with ulcerative colitis. *Dig Dis Sci.* 2013;58:2293–300.
193. Briet M, Boutouyrie P, Laurent S, London GM. Arterial stiffness and pulse pressure in CKD and ESRD. *Kidney Int.* 2012;82:388–400.
194. London GM, Marchais SJ, Guerin AP, Pannier B. Arterial stiffness: pathophysiology and clinical impact. *Clin Exp Hypertens N Y N 1993.* 2004;26:689–99.
195. O'Rourke MF, Hashimoto J. Mechanical factors in arterial aging: a clinical perspective. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50:1–13.
196. Verdecchia P, Angeli F, Gattobigio R. Clinical usefulness of ambulatory blood pressure monitoring. *J Am Soc Nephrol JASN.* 2004;15:S30-33.
197. van Varik BJ, Rennenberg RJMW, Reutelingsperger CP, Kroon AA, de Leeuw PW, Schurgers LJ. Mechanisms of arterial remodeling: lessons from genetic diseases. *Front Genet.* 2012;3:290.
198. Roman MJ, Devereux RB, Kizer JR, Okin PM, Lee ET, Wang W, i sur. High central pulse pressure is independently associated with adverse cardiovascular outcome the strong heart study. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:1730–4.
199. Laurent S, Boutouyrie P. Arterial stiffness: a new surrogate end point for cardiovascular disease? *J Nephrol.* 2007;20:S45-50.

200. Lieber A, Millasseau S, Bourhis L, Blacher J, Protogerou A, Levy BI, i sur. Aortic wave reflection in women and men. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2010;299:H236-242.
201. Kohara K, Ochi M, Okada Y, Yamashita T, Ohara M, Kato T, i sur. Clinical characteristics of high plasma adiponectin and high plasma leptin as risk factors for arterial stiffness and related end-organ damage. *Atherosclerosis*. 2014;235:424–9.
202. Verwoert GC, Franco OH, Hoeks APG, Reneman RS, Hofman A, V Duijn CM, i sur. Arterial stiffness and hypertension in a large population of untreated individuals: the Rotterdam Study. *J Hypertens*. 2014;32:1606–12.
203. Whelton SP, Blaha MJ. Response to importance of pressure pulse amplification in the association of resting heart rate and arterial stiffness. *Hypertens Dallas Tex 1979*. 2013;62:e47.
204. Guerin AP, Blacher J, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness attenuation on survival of patients in end-stage renal failure. *Circulation*. 2001;103:987–92.
205. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, i sur. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertens Dallas Tex 1979*. 2001;37:1236–41.
206. Nürnberger J, Keflioglu-Scheiber A, Opazo Saez AM, Wenzel RR, Philipp T, Schäfers RF. Augmentation index is associated with cardiovascular risk. *J Hypertens*. 2002;20:2407–14.
207. Mitchell GF, Parise H, Benjamin EJ, Larson MG, Keyes MJ, Vita JA, i sur. Changes in arterial stiffness and wave reflection with advancing age in healthy men and women: the Framingham Heart Study. *Hypertens Dallas Tex 1979*. 2004;43:1239–45.
208. Benetos A, Waeber B, Izzo J, Mitchell G, Resnick L, Asmar R, i sur. Influence of age, risk factors, and cardiovascular and renal disease on arterial stiffness: clinical applications. *Am J Hypertens*. 2002;15:1101–8.

209. Jatoi NA, Jerrard-Dunne P, Feely J, Mahmud A. Impact of smoking and smoking cessation on arterial stiffness and aortic wave reflection in hypertension. *Hypertens Dallas Tex* 1979. 2007;49:981–5.
210. Laurent S, Katsahian S, Fassot C, Tropeano A-I, Gautier I, Laloux B, i sur. Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. *Stroke*. 2003;34:1203–6.
211. Waldstein SR, Rice SC, Thayer JF, Najjar SS, Scuteri A, Zonderman AB. Pulse pressure and pulse wave velocity are related to cognitive decline in the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Hypertens Dallas Tex* 1979. 2008;51:99–104.
212. Lurbe E, Torro MI, Carvajal E, Alvarez V, Redón J. Birth weight impacts on wave reflections in children and adolescents. *Hypertens Dallas Tex* 1979. 2003;41:646–50.
213. Baulmann J, Schillings U, Rickert S, Uen S, Düsing R, Illyes M, i sur. A new oscillometric method for assessment of arterial stiffness: comparison with tonometric and piezo-electronic methods. *J Hypertens*. 2008;26:523–8.
214. Rajzer MW, Wojciechowska W, Klocek M, Palka I, Brzozowska-Kiszka M, Kawecka-Jaszcz K. Comparison of aortic pulse wave velocity measured by three techniques: Complior, SphygmoCor and Arteriograph. *J Hypertens*. 2008;26:2001–7.
215. Jatoi NA, Mahmud A, Bennett K, Feely J. Assessment of arterial stiffness in hypertension: comparison of oscillometric (Arteriograph), piezoelectronic (Complior) and tonometric (SphygmoCor) techniques. *J Hypertens*. 2009;27:2186–91.
216. Ring M, Eriksson MJ, Zierath JR, Caidahl K. Arterial stiffness estimation in healthy subjects: a validation of oscillometric (Arteriograph) and tonometric (SphygmoCor) techniques. *Hypertens Res Off J Jpn Soc Hypertens*. 2014;37:999–1007.
217. Vasan RS. Pathogenesis of elevated peripheral pulse pressure: some reflections and thinking forward. *Hypertens Dallas Tex* 1979. 2008;51:33–6.

218. Horváth IG, Németh A, Lenkey Z, Alessandri N, Tufano F, Kis P, i sur. Invasive validation of a new oscillometric device (Arteriograph) for measuring augmentation index, central blood pressure and aortic pulse wave velocity. *J Hypertens*. 2010;28:2068–75.
219. Sugawara J, Hayashi K, Yokoi T, Tanaka H. Age-associated elongation of the ascending aorta in adults. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2008;1:739–48.
220. Németh Z, Móczár K, Deák G. Evaluation of the Tensioday ambulatory blood pressure monitor according to the protocols of the British Hypertension Society and the Association for the Advancement of Medical Instrumentation. *Blood Press Monit*. 2002;7:191–7.
221. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, i sur. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2007;25:1105–87.
222. Yarur AJ, Deshpande AR, Pechman DM, Tamariz L, Abreu MT, Sussman DA. Inflammatory bowel disease is associated with an increased incidence of cardiovascular events. *Am J Gastroenterol*. 2011;106:741–7.
223. Zanolli L, Rastelli S, Inserra G, Lentini P, Valvo E, Calcagno E, i sur. Increased arterial stiffness in inflammatory bowel diseases is dependent upon inflammation and reduced by immunomodulatory drugs. *Atherosclerosis*. 2014;234:346–51.
224. Cappello M, Licata A, Calvaruso V, Bravatà I, Aiello A, Torres D, i sur. Increased expression of markers of early atherosclerosis in patients with inflammatory bowel disease. *Eur J Intern Med*. 2017;37:83–9.
225. Korkmaz H, Sahin F, Ipekci SH, Temel T, Kebapcilar L. Increased pulse wave velocity and relationship with inflammation, insulin, and insulin resistance in inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2014;26:725–32.
226. Fan F, Galvin A, Fang L, White DA, Moore X-L, Sparrow M, i sur. Comparison of inflammation, arterial stiffness and traditional cardiovascular risk factors between rheumatoid arthritis and inflammatory bowel disease. *J Inflamm Lond Engl*. 2014;11:29.

227. Dixon WG, Symmons DPM. What effects might anti-TNFalpha treatment be expected to have on cardiovascular morbidity and mortality in rheumatoid arthritis? A review of the role of TNFalpha in cardiovascular pathophysiology. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:1132–6.
228. Greenberg JD, Kremer JM, Curtis JR, Hochberg MC, Reed G, Tsao P, i sur. Tumour necrosis factor antagonist use and associated risk reduction of cardiovascular events among patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:576–82.
229. Zanolli L, Boutouyrie P, Fatuzzo P, Granata A, Lentini P, Oztürk K, i sur. Inflammation and Aortic Stiffness: An Individual Participant Data Meta-Analysis in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *J Am Heart Assoc*. 2017;6.
230. al JX et. Electrocardiographic criteria for the diagnosis of abnormal hypertensive cardiac phenotypes. - PubMed - NCBI [Internet]. [cited 2019 Jun 3]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30706989>
231. Horvat D. Dijagnostika – Kako interpretirati nalaz kontinuiranog mjerenja arterijskog tlaka? *Medicus*. 2016;25:213–8.
232. Cachat F, Combescure C, Cauderay M, Girardin E, Chehade H. A systematic review of glomerular hyperfiltration assessment and definition in the medical literature. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. 2015;10:382–9.
233. Castejon R, Jimenez-Ortiz C, Rosado S, Tutor-Ureta P, Mellor-Pita S, Yebra-Bango M. Metabolic syndrome is associated with decreased circulating endothelial progenitor cells and increased arterial stiffness in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2016;25:129–36.
234. Kim J-Y, Park JB, Kim DS, Kim KS, Jeong JW, Park JC, i sur. Gender Difference in Arterial Stiffness in a Multicenter Cross-Sectional Study: The Korean Arterial Aging Study (KAAS). *Pulse*. 2014;2:11–7.
235. Mahmud N, Stinson J, O’Connell MA, Mantle TJ, Keeling PW, Feely J, i sur. Microalbuminuria in inflammatory bowel disease. *Gut*. 1994;35:1599–604.

236. Park S, Chun J, Han K-D, Soh H, Choi K, Kim JH, i sur. Increased end-stage renal disease risk in patients with inflammatory bowel disease: A nationwide population-based study. *World J Gastroenterol*. 2018;24:4798–808.
237. Pardi DS, Tremaine WJ, Sandborn WJ, McCarthy JT. Renal and urologic complications of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 1998;93:504–14.
238. Prijić R, Premužić V, Brinar M, Krznarić Ž, Jelaković B, Čuković-Čavka S. Increased arterial stiffness - similar findings in patients with inflammatory bowel disease without prior hypertension or diabetes and in patients with well-controlled hypertension. *Blood Press*. 2018;23:1–7.
239. Cuspidi C, Valerio C, Sala C, Esposito A, Masaidi M, Negri F, i sur. Prevalence and correlates of multiple organ damage in a never-treated hypertensive population: role of ambulatory blood pressure. *Blood Press Monit*. 2008;13:7–13.
240. Papazafiropoulou A, Skliros E, Sotiropoulos A, Papafragos C, Gikas A, Apostolou O, i sur. Prevalence of target organ damage in hypertensive subjects attending primary care: C.V.P.C. study (epidemiological cardio-vascular study in primary care). *BMC Fam Pract*. 2011;12:75.
241. Palatini P, Mormino P, Dorigatti F, Santonastaso M, Mos L, De Toni R, i sur. Glomerular hyperfiltration predicts the development of microalbuminuria in stage 1 hypertension: the HARVEST. *Kidney Int*. 2006;70:578–84.
242. Barochiner J, Aparicio LS, Alfie J, Morales MS, Cuffaro PE, Rada MA, i sur. Arterial Stiffness in Treated Hypertensive Patients With White-Coat Hypertension. *J Clin Hypertens Greenwich Conn*. 2017;19:6–10.
243. Segà R, Trocino G, Lanzarotti A, Carugo S, Cesana G, Schiavina R, i sur. Alterations of cardiac structure in patients with isolated office, ambulatory, or home hypertension: Data from the general population (Pressione Arteriose Monitorate E Loro Associazioni [PAMELA] Study). *Circulation*. 2001;104:1385–92.

244. Kotsis V, Stabouli S, Toumanidis S, Papamichael C, Lekakis J, Germanidis G, i sur. Target organ damage in “white coat hypertension” and “masked hypertension.” *Am J Hypertens*. 2008;21:393–9.
245. Agarwal R, Sinha AD, Light RP. Toward a definition of masked hypertension and white-coat hypertension among hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. 2011;6:2003–8.
246. Zhou J, Liu C, Shan P, Zhou Y, Xu E, Ji Y. Characteristics of white coat hypertension in Chinese Han patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Exp Hypertens N Y N* 1993. 2014;36:321–5.
247. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:1318–27.

11. ŽIVOTOPIS

Pristupnik je rođen u Zagrebu, gdje je završio srednju školu, V. prirodoslovno-matematičku gimnaziju. Godine 2003. upisao je Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, diplomirao je 2009. godine. Tijekom studija bio je dobitnik Dekanove nagrade i Rektorove nagrade. Pripravnički staž obavljao je od 2009. do 2010. godine u Kliničkom bolničkom centru Zagreb te je položio državni ispit. Od studenog 2010. do siječnja 2011. godine radio je u praksi obiteljske medicine u Farkaševcu, u sklopu Doma zdravlja Vrbovec. Specijalizaciju iz interne medicine započeo je u veljači 2011. godine u Zavodu za gastroenterologiju i hepatologiju Klinike za unutrašnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Zagreb, pod mentorstvom prof. dr. sc. Borisa Vucelića. Specijalistički ispit položio je u lipnju 2015. godine. Godine 2016. započeo je supspecijalizaciju iz gastroenterologije i hepatologije pod mentorstvom prof. dr. sc. Nadana Rustemovića, a supspecijalistički ispit položio je 2019. godine. Godine 2011. upisao je poslijediplomski doktorski studij „Biomedicina i zdravstvo“ na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu te je položio sve propisane ispite. Sudjelovao je aktivno na više stručnih usavršavanja i znanstvenih skupova u inozemstvu i Hrvatskoj. Autor je nekoliko znanstvenih članaka te više znanstvenih i kongresnih sažetaka. Član je nekoliko domaćih i inozemnih stručnih društava.