



УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

Софија И. Лугоња

**Повезаност клиничких, биохемијских и  
имунских параметара атеросклерозе  
као предиктора кардиоваскуларног  
ризика код оболелих од улцерозног  
колитиса**

докторска дисертација

КРАГУЈЕВАЦ, 2023. године



UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC  
FACULTY OF MEDICAL SCIENCES

Sofija I. Lugonja

**The relationship between clinical,  
biochemical and immune parameters of  
atherosclerosis as predictors of  
cardiovascular risk in patients with  
ulcerative colitis**

Doctoral Dissertation

Kragujevac, 2023

## ИДЕНТИФИКАЦИОНА СТРАНИЦА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

<b>Аутор</b>
Име и презиме: Софија И. Лугоња
Датум и место рођења: 19.09.1983. године, Зрењанин, Србија
Садашње запослење: специјалиста интерне медицине, субспецијалиста гастроентерохепатолог, Општа болница „Ђорђе Јоановић“ Зрењанин.
<b>Докторска дисертација</b>
Наслов: Повезаност клиничких, биохемијских и имунских параметара атеросклерозе као предиктора кардиоваскуларног ризика код оболелих од улцерозног колитиса
Број страница: 106
Број слика: 11 табела, 23 графикана
Број библиографских података: 242
Установа и место где је рад израђен: Клинички центар Крагујевац, Факултет медицинских наука, Универзит у Крагујевцу, Општа болница „Ђорђе Јоановић“ Зрењанин
Научна област (УДК): Медицина
Ментор: проф. др Наташа Здравковић, ванредни професор, Катедра за интерну медицину, Факултет медицинских наука, Универзитет у Крагујевцу
<b>Оцена и одбрана</b>
Датум пријаве теме: 15.09.2020.
Број одлуке и датум прихватања теме докторске дисертације: IV-03-708/30 од 08.10.2020. године
Комисија за оцену научне заснованости теме и испуњености услова кандидата: 1. проф. др Владимир Живковић, ванредни професор Факултета медицинских наука, Универзитет у Крагујевцу за ужу научну област Физиологија, председник; 2. доц. др Александар Цветковић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија, члан; 3. проф. др Наташа Петронијевић, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Медицинска и клиничка биохемија, члан.
Комисија за одбрану докторске дисертације: 1. проф. др Александар Цветковић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија, председник; 2. доц. др Бојан Милошевић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија, члан; 3. проф. др Тамара Миловановић, ванредовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Интерна медицина, члан.
Датум одбране дисертације:

**IDENTIFIKACIONA STRANICA DOKTORSKE DISERTACIJE  
NA ENGLESKOM JEZIKU**

<b>Author</b>
Name and surname: Sofija I. Lugonja
Date and place of birth: 19.09.1983. Zrenjanin, Serbia
Current employment: Specialist in Internal Medicine, Gastroenterohepatologist, General Hospital " Djordje Joanovic" Zrenjanin
<b>Doctoral Dissertation</b>
Title: The relationship between clinical, biochemical and immune parameters of atherosclerosis as predictors of cardiovascular risk in patients with ulcerative colitis
No. of pages: 106
No. of images: No. of table: 11; No. of graph: 23
No. of bibliographic data: 242
Institution and place of work: Clinical Center Kragujevac, Faculty of Medical Sciences of the University of Kragujevac, General Hospital " Djordje Joanovic" Zrenjanin
Scientific area (UDK): Medicine
<b>Mentor:</b> Prof Dr. Natasa Zdravkovic, associate professor, Department of Internal Medicine, Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac
<b>Grade and Dissertation Defense</b>
Topic Application Date: 15.09.2020.
Decision number and date of acceptance of the doctoral: IV-03-708/30 from the 08.10.2020.
Commission for evaluation of the scientific merit of the topic and the eligibility of the candidate: 1. Prof. Dr.Vladimir Zivkovic, associate professor of the Faculty of Medical Sciences of the University of Kragujevac for the narrow scientific fields of Physiology, president; 2. Asst. Dr. Aleksandar Cvetkovic, assistant professor of the Faculty of Medical Sciences of the University of Kragujevac for the narrower scientific field of Surgery, member; 3. Prof. Dr. Natasa Petronijevic, full professor of the Faculty of Medicine of the University of Belgrade for the narrower scientific field of Medical and clinical biochemistry, member.
Commission for evaluation and defense of doctoral: 1. Prof. Dr. Aleksandar Cvetkovic, associate professor of the Faculty of Medical Sciences of the University of Kragujevac for the narrower scientific field of Surgery, president; 2. Ass. Dr. Bojan Milosevic, assistant professor of the Faculty of Medical Sciences of the University of Kragujevac for the narrower scientific field of Surgery, member; 3. Prof. Dr. Tamara Milovanovic, associate professor of the Faculty of Medicine of the University of Belgrade for the narrower scientific field of Internal Medicine, member.
Date of Dissertation Defense:

## САЖЕТАК

**Увод и циљеви:** Атеросклероза (АТ) је једна од најзначајнијих кардиоваскуларних манифестација улцерозног колитиса (УК). Истраживање је имало за циљ да испита повезаност клиничких, биохемијских и имунских параметара АТ, као предиктора кардиоваскуларног ризика, са клиничким, патохистолошким и имунским параметрима оболелих од УК.

**Материјали и методе:** Клиничка, опсервациона студија пресека, у којој су упоређивани и тестирани параметри у групама испитаника - експерименталној и контролној. Испитаници су подељени у четири групе. Прва група 25 испитаника са УК и АТ, друга 39 испитаника са УК без АТ, трећа 31 са АТ без УК и четврта 25 здравих контрола.

**Резултати:** Постоји статистички значајна разлика са вишим вредностима SE, Ag Tr ASPI и Ag Tr TRAP код испитаника са УК и АТ у односу на испитанике са УК без АТ, као и виши нивои SE, CRP, Ag Tr ADP, Ag Tr ASPI, Ag Tr TRAP, Le, Tr и FKP у поређењу са испитаницима са АТ без УК. Ag Tr TRAP је предиктор АТ код испитаника са УК са највећом сензитивношћу и специфичношћу. Кардиоваскуларни ризик испитаника са УК и АТ је већи него код испитаника са УК без АТ. Најтеже форме УК процењене клиничким и ендоскопским скоровима биле су учесталије код испитаника са УК без АТ. Веће вредности маркера инфламације, агрегације тромбоцита и цитокина регистроване су код најтежих форми УК, које су процењене клиничким, ендоскопским и патохистолошким скором. Ниже вредности вредности LDL, Hol, TGL, non HDL, коронарног ризик индекса, атерогеног индекса, атерогеног индекса плазме, Remnant холестерола регистроване су код испитаника са метаболичким синдромом са УЦ и АТ.

**Закључци:** CRP, IL-6, TNF- $\alpha$ , Ag Tr ADP, Ag Tr ASPI и Ag Tr TRAP могли би бити добри дискриминацијски маркери за пацијенте са УЦ у идентификацији оних са највећим ризиком за развој атеросклерозе.

**Кључне речи:** атеросклероза; улцерозни колитис; инфламација

## **ABSTRACT**

**Background and Objectives:** Atherosclerosis (AT) is one of the most significant cardiovascular manifestations of ulcerative colitis (UC). The aim of the research was to compare the relationship between clinical, biochemical and immune parameters of AT, as predictors of cardiovascular risk, with clinical, pathohistological and immune parameters of patients with UC.

**Materials and Methods:** Clinical, observational, and cross-sectional study was performed, during which clinical and laboratory parameters were compared and tested in the experimental and control groups of subjects. The respondents were divided into four groups. The first group consisted of 25 subjects with UC and AT, the second of 39 subjects with UC without AT, the third of 31 subjects with AT without UC, while the fourth group accounted 25 healthy controls.

**Results:** A statistically significant difference, with higher values of SE, Ag Tr ASPI and Ag Tr TRAP in subjects with UC and AT compared to subjects with UC without AT, as well as higher levels of SE, CRP, Ag Tr ADP, Ag Tr ASPI, Ag Tr TRAP, Le, Tr and FCP compared to subjects with AT without UC, was noted. According to our results, Ag Tr TRAP predicted AT in subjects with UC with the highest sensitivity and specificity. The cardiovascular risk of subjects with UC and AT is higher than in subjects with UC without AT. The most severe forms of UC assessed by clinical and endoscopic scores were more frequent in subjects with UC without AT. Higher values of markers of inflammation, platelets aggregability and cytokines were registered in the most severe forms of UC, which were evaluated by clinical, endoscopic and pathohistological scores. Lower values of LDL cholesterol, Hol, TGL, non HDL cholesterol, coronary risk index, atherogenic index, plasma atherogenic index, Remnant cholesterol were registered in subjects with metabolic syndrome with UC and AT.

**Conclusions:** CRP, IL-6, TNF- $\alpha$ , Ag Tr ADP, Ag Tr ASPI and Ag Tr TRAP could be good discriminating markers for UC patients to identify those at the highest risk of developing atherosclerosis.

**Keywords:** atherosclerosis; ulcerative colitis; inflammation.

# САДРЖАЈ

<b>1. УВОД.....</b>	<b>1</b>
<b>1.1. ИНФЛАМАЦИЈСКЕ БОЛЕСТИ ЦРЕВА.....</b>	<b>1</b>
<b>1.2. УЛЦЕРОЗНИ КОЛИТИС .....</b>	<b>1</b>
1.2.1. Карактеристике улцерозног колитиса .....	1
1.2.2. Епидемиологија улцерозног колитиса.....	1
1.2.3. Етиологија улцерозног колитиса .....	2
1.2.4. Клиничка презентација улцерозног колитиса .....	4
1.2.5. Екстраинтестиналне манифестације улцерозног колитиса.....	5
1.2.6. Компликације улцерозног колитиса .....	7
1.2.7. Класификација и индекси улцерозног колитиса .....	8
1.2.8. Дијагностика улцерозног колитиса .....	9
1.2.9. Диференцијална дијагноза улцерозног колитиса .....	12
1.2.10. Лечење улцерозног колитиса .....	13
<b>1.3. АТЕРОСКЛЕРОЗА.....</b>	<b>15</b>
1.3.1. Дефиниција атеросклерозе .....	15
1.3.2. Епидемиологија атеросклерозе .....	15
1.3.3. Хистологија атеросклерозе.....	15
1.3.4. Патогенеза атеросклерозе.....	17
1.3.5. Фактори ризика за појаву атеросклерозе .....	18
<b>1.4. УЛЦЕРОЗНИ КОЛИТИС И АТЕРОСКЛЕРОЗА .....</b>	<b>21</b>
<b>2. ЦИЉЕВИ И ХИПОТЕЗЕ СТУДИЈЕ .....</b>	<b>23</b>
<b>А. ЦИЉ СТУДИЈЕ.....</b>	<b>23</b>
<b>Б. ХИПОТЕЗЕ .....</b>	<b>23</b>

<b>3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ .....</b>	<b>25</b>
<b>А. ВРСТА СТУДИЈЕ.....</b>	<b>25</b>
<b>Б. ПОПУЛАЦИЈА КОЈА СЕ ИСТРАЖУЈЕ .....</b>	<b>25</b>
<b>В. УЗОРКОВАЊЕ.....</b>	<b>25</b>
<b>Г. ВАРИЈАБЛЕ КОЈЕ СЕ МЕРЕ У СТУДИЈИ .....</b>	<b>28</b>
<b>Д. СНАГА СТУДИЈЕ И ВЕЛИЧИНА УЗОРКА .....</b>	<b>29</b>
<b>Ђ. СТАТИСТИЧКА ОБРАДА ПОДАТАКА .....</b>	<b>29</b>
<b>4. РЕЗУЛТАТИ.....</b>	<b>30</b>
<b>4.1. Концентрације биохемијских параметара, агрегабилности тромбоцита и концентрације серумских цитокина у испитиваним групама .....</b>	<b>31</b>
<b>4.2. Предиктори атеросклерозе код оболелих од улцерозног колитиса.....</b>	<b>33</b>
<b>4.3. Кардиоваскуларни ризик за тромбоемболијске компликације оболелих од улцерозног колитиса .....</b>	<b>35</b>
<b>4.4. Клинички параметри улцерозног колитиса у односу на присуство атеросклерозе .....</b>	<b>35</b>
<b>4.5. Анализа патохистолошког скорa код испитаника са улцерозним колитисом .....</b>	<b>46</b>
<b>4.6. Присуство метаболичког синдрома и корелација са лабораторијским параметрима .....</b>	<b>78</b>
<b>5. ДИСКУСИЈА.....</b>	<b>83</b>
<b>6. ЗАКЉУЧЦИ .....</b>	<b>90</b>
<b>7. СКРАЋЕНИЦЕ .....</b>	<b>92</b>
<b>8. ЛИТЕРАТУРА.....</b>	<b>94</b>



# 1. УВОД

## 1.1. Инфламацијске болести црева

Инфламацијске болести црева јесу хроничне идиопатске болести гастроинтестиналног тракта у које се убраја улцерозни колитис и Кророва болест (1). Приближно 7-10% пацијента са инфламацијским болестима црева имају недетерминисани колитис. Етиопатогенеза инфламацијских болести црева није у потпуности разјашњена (2). Инфламацијске болести црева често прате бројне екстраинтестиналне манифестације, што указује да се ради заправо о ситемским болестима. Иако је патогенеза и улцерозног колитиса и Кророве болести и даље нејасна чини се да је резултирајућа последица цревне инфламације настале услед поремећаја регулације имунског система као одговор на промене у цревном микробиому. Генетске студије су указале да интеракција домаћин – микроорганизми има истакнуту улогу у патогенези и Кророве болести и улцерозног колитиса и укључује геномске регионе који регулишу микробну одбрану и цревну инфламацију. Обе болести карактеришу ремисије и егacerbације. Дијагноза се поставља клинички, лабораторијски, ендоскопски, радиографски и патохистолошки (3). Кророва болест се карактерише трансмуралном инфламацијом која може да обухвати било који део гастроинтестиналног тракта почев од перибукалне слузнице па до перианалне слузнице, док је инфламација у улцерозном колитису локализована у слузници ректума са тенденцијом ширења ка проксималном делу колона (4).

## 1.2. Улцерозни колитис

### 1.2.1. Карактеристике улцерозног колитиса

Улцерозни колитис је хронично имунолошки посредовано запаљење дебелог црева које може да захвати било који део дебелог црева, почевши од ректума инфламација слузнице се шири проксимално у континуитету (3,5). Одсуство инфламације ректума забележено је код мање од 5% одраслих пацијената оболелих од улцерозног колитиса и код једне трећине деце оболеле од улцерозног колитиса (3). Први приказ случаја улцерозног колитиса описао је Samuel Wilks 1859. године код четдестдогодишње жене која је преминула због проливастих столица и фебрилности који су трајали више месеци (5).

### 1.2.2. Епидемиологија улцерозног колитиса

Стопа инциденције и преваленција инфламацијских болести црева расте у целом свету, али највише у западним деловима (6). Литературни подаци указују на варијације између раса и етничке припадности, показују највећу учесталост код кавкажана и јевреја, али и новији пораст код азијског и хиспано становништва (2). Широм света улцерозни колитис је учесталији од Кророве болести (5). Стопе инциденције варирају од 0,97 до 57,9 на 100,000 становника годишње у Европи, затим од 8,8 до 23,14 на 100,000 становника годишње у Северној Америци и 0,15 до 6,5 на 100,000 становника годишње у Азији и на Блиском Истоку (7). Преваленција у Ирану износи 35,52 на 100,000 становника, у Либану 106,2 на 100,000 становника, што је ниже од преваленција пријављених у Северној Европи и Северној Америци које износе од 90,8 до 505 на 100,000 становника (2,7). Најнижа преваленција улцерозног колитиса регистрована је у Малезији и износи 6,65 на 100,000 становника (5).

Према подацима претходних студија стопе морталитета пацијента са улцерозним колитисом биле су веће у првој половини двадестог века. Подаци објављени 1980-тих година указивали су да је смртност од улцерозног колитиса била већа у односу на општу популацију. Срећом, данас када се сагледа, особе са улцерозним колитисом имају сличне или само незнатно веће стопе морталитета од стопа морталитета у општој популацији. Када се гледају стопе морталитета у популацији пацијената са улцерозним колитисом јасно је да је већи морталитет код оних пацијената са панколитисом. Морталитет код пацијента са улцерозним колитисом је повезан са колоректалним карциномом, хируршким или после оперативним компликацијама, токсичним мегаколоном, перфорацијом црева, инфарктом црева, инфарктом миокарда и са терминалном фазом болести јетре код пацијената са примарним склерозирајућим холагитисом. Такође повећан морталитет пацијената са улцерозним колитисом може бити због плућне тромбоемболије, као и због циркулаторних болести и то углавном због исхемијске болести срца. Стопе морталитета код оболелих од улцерозног колитиса због холангиоцелуларног карцинома су више 15 пута у односу на општу популацију (8).

### 1.2.3. Етиологија улцерозног колитиса

Разни генетски и еколошки фактори су заслужни за настанак улцерозног колитиса. Идентификован је велик број генетских фактора и фактора средине који повећавају ризик за развој улцерозног колитиса. Један од фактора ризика јесу ентеричне инфекције које доводе до промене у пропустљивости цревне баријере. Дуго се сумњало да је покретач развоја улцерозног колитиса поремећен цревни микробиом. Мултипле ентеричне инфекције су повезане са развојем инфламацијских болести црева, од којих су посебно издвојене инфекције *Salmonellom* и *Campilobacterom*, као окидачима код оних пацијената код којих се инфламацијска болест црева развије у року од годину дана (5). С друге стране боља хигијена и мање инфекција уз изложеност загађењу сматрају се општим доприносићим факторима за настанак улцерозног колитиса (9).

Примена антибиотика код новорођенчади или мале деце има утицај на измену микробиоте и ствара се предиспозиција за настанак инфламацијских болести црева чак и након више година од лечења антибиотикима. Честе и узастопне употребе антибиотика повећавају ризик у поређењу са једном или две употребе антибитика. Код жена је примена нестероидних антиинфламаторних лекова, оралних контрацептива и хормонска терапија, повезана са повећаним ризиком од инфламацијских болести црева. Подаци из здравствених регистара медицинских сестара указују да су жене које су користиле нестероидне антиинфламаторне лекове најмање 15 дана током месеца биле у повећаном ризику за настанак инфламацијских болести црева. Ризик је најочљивији код оних које су користиле веће дозе нестероидних антиинфламаторних лекова дуже време. Мета анализа је известила да су пацијенткиње које су користиле оралне контрацептиве у поређењу са онима које нису користиле, имале 30% већи ризик за настанак инфламацијских болести црева. Ранији подаци указали су да изотреонин повећава ризик од инфламацијских болести црева (5).

Важно је поменути да отприлике 8-14% пацијената са улцерозним колитисом има породичну историју инфламацијских болести црева. Особе са оболелим рођаком првог степена од инфламацијских болести црева, имају четири пута већи ризик за развој болести. Студије близанаца указују да је ризик од оболевања 16% код монозиготних близанаца и само 4% код дизиготних близанаца, што указује да генетика

сама по себи није једини покретач за настанак улцерозног колитиса (5). Рођаци првог степена пацијената са улцерозним колитисом у поређењу са општом популацијом имају десет пута већи ризик за настанак улцерозног колитиса (7). Пацијенти са позитивном породичном анамнезом имају ранији почетак болести, али она не утиче на фенотип, ток и исход болести (8). Стопа подударности међу монозиготним близанцима са улцерозним колитисом је само 6,3% у поређењу са скоро 60% код Кронове болести (9). Јеврејска припадност носи највећи ризик за настанак улцерозног колитиса у поређењу са осталим заједницама (1).

Бројни генетски фактори ризика су повезани са развојем од улцерозног колитиса, међутим само 7,5% варијанти болести је објашњено генетиком. Више од 200 ризичних локуса повезано је са инфламацијским болестима црева. HLA-DQA1 је варијанта која је највише повезана са улцерозним колитисом. Многи генетски сигнални путеви повећавају ризик од настанка улцерозног колитиса укључујући оне који утичу на функцију епителне баријере (нпр. CHD1 и LAMB1), оне које кодирају цитокине (нпр. IL1R2, IL8RaIRB и IL7R) и оне који кодирају маркере инфламације (TNFRSF15, TNFRSF9) (5). У једном истраживању уочено је да је 110 од 163 (67%) локуса било осетљиво и повезано са улцерозним колитисом и Кроновом болешћу. Ови заједнички гени кодирају и урођене и стечене имунолошке путеве, сигнализацију цитокина и имунолошке сензоре (IL23R, IL12, JAK2, CARD9, TNFSF18, IL10). Многи од ових гена (70%) су заједнички и са другим аутоимунским болестима као што су анкилозирајући спондилитис и псоријаза. Најјачи генетски сигнали унутар специфичних локуса оболелих од улцерозног колитиса повезани су са регионом хуманог леукоцитног антигена (HLA) на хромозому 6. Шеснаест HLA алела (углавном класе II) описани су код оболелих од улцерозног колитиса, укључујући HLA DRB1\*01\*03 за дубље фино генетско мапирање. Идентификована је misens варијанта у 0,6% случајева у аденилат циклази (ADCY7) која удвостручује ризик од улцерозног колитиса. Од HLA региона, ADCY7 ген има најјачу генетску повезаност са улцерозним колитисом. Упркос идентификацији многих осетљивих локуса, генетиком се објашњава само 19% наследних улцерозних колитиса. Генетски фактори дају мали али дефинитивни пораст осетљивости за настанак улцерозног колитиса (9).

Постоје контроверзе око повезаности пушења и улцерозног колитиса. Пушење је главни фактор животне средине код инфламацијских болести црева са различитим ефектима на улцерозни колитис и Кронову болест. Аутори су пронашли доказе о повезаности тренутног пушења и Кронове болести и некадашњег пушења и настанка улцерозног колитиса. Већина пацијената са улцерозним колитисом који су некада пушили су имали мању шансу за екстензивнију болест од непушача (7). Антиинфламаторни ефект пушења у улцерозном колитису је интригантан и може бити посредован угљен моноксидом (8). Активна употреба дувана има протективни ефекат за настанак улцерозног колитиса. Прекид пушења је повезан са повећаним ризиком од развоја болести. Није познато да ли прекид конзумирања електронских цигарета резултује повећаним ризиком за настанак улцерозног колитиса (5).

Ни једна специјална дијета није повезана са повећаним ризиком од настанка улцерозног колитиса. Дијета богата воћем и биљним влакнима има обрнуту повезаност са настанком инфламацијских болести црева (5). Епидемиолошки подаци показују потенцијалну заштиту високо дијеталних n3 полинезасићених масних киселина, које су присутне у масној риби и у исхрани са пуно црвеног меса (9,10).

Апендектомија учињена пре двадесет година може бити протективна за настанак улцерозног колитиса (8,9). У једној кохорти која је бројала 212,953 људи они који су имали апендектомију пре педесете године имали су нижу стопу инциденције улцерозног колитиса (5). Пушење цигарета и апендектомија повезане су са мање

тешким облицима улцерозног колитиса и чини се да пружају заштиту од колекотмије (8).

#### 1.2.4. Клиничка презентација улцерозног колитиса

Доминантне манифестације болести су цревне (дијареја, ректално крварење, ургентност цревног пражњења, тенезми, бол у трбуху) и системске (грозница, умор, губитак апетита и губитак телесне тежине) (11). Типични цревни симптоми улцерозног колитиса (крвава дијареја, бол у трбуху, хитност дефекације и тенезми) су карактеристике пацијената код којих се болест развије у другој или трећој деценији, што је уједно и најчешће. Код педијатријске популације чешћа је атипична клиничка слика која подсећа на синдром нервозног црева, инфективног гастроентеритиса или се манифестује заостајањем у расту и развоју, кашњењу пубертета или анемијом (4,5).

Улцерозни колитис може почети благим симптомима, који трају недељама и месецима пре дијагнозе, или интермитентним епизодама дијареје и крварења, која су благог интензитета, тако да се пацијент не мора одмах јавити лекару, или акутније, када по клиничкој презентацији личи на инфективни колитис. Није неуобичајено да болест почиње доказаном инфекцијом (*Salmonella*, *Campilobacter* sp.), када се поставља питање да ли је инфекција открила већ постојећу, али асимптоматску болест, или је актуелни покретач инфламације (1). Ретко болест може бити асимптоматска и случајно откривена током колоноскопије. Дијареја није увек присутна, јер некада пацијенти са улцерозним проктитисом и левостраним колитисом могу имати чврсте столице и констипацију. Ипак, већина пацијената има крваво-слузаве дијареје. Ургентност и тенезми, уз осећај некомплетне испражњености, честе постпрандијане и ноћне дијареје су неретко симптоми, посебно када је ректум тешко инфламиран. Шема активности улцерозног колитиса се често описује као релапсирајућа и ремитентна, симптоми активне болести који се смењују са периодима клиничке ремисије. Неки пацијенти са улцерозним колитисом имају упорну активну болест упркос терапији, а мали је број пацијената код којих се јавља брзо прогресиван тип колитиса познат као фулминанти улцерозни колитис (6).

Дигестивни симптоми болести су последица смањене комплијансе инфламираног ректума тако да некада ургентност евакуације цревног садржаја може бити довољно акутна да изазове инконтиненцију. Мотилитет колона је измењен инфламацијом са брзим транзитом кроз инфламирани колон. Код дисталног колитиса постоји убрзан транзит кроз инфламирано црево, али и актуелно спорији проксимални транзит, односно проксимална констипација, као и продужено време транзита кроз танко црево (6).

Пацијенти са хеморагичним проктитисом избацују свежу крв или независно од столице или преко површине чврсте столице. Када је инфламација екстензивнија, крв је помешана са столицом. Појава крвних угрушака је ретка, неуобичајена, изузев ако пацијент има масивну хеморагију, а таква стања могу више сугерисати на тумор или ангиодисплазију колона (6).

Већина пацијената нема изражену бол у трбуху. Неки пацијенти осећају нелагоду у доњој половини трбуха, бол у левој илијачној регији или благе грчевите болове у средини трбуха. Пацијенти са блажим дисталним колитисом имају симптоме синдрома нервозног црева, а одражавају измењен мотилитет између проксималних и дисталних сегмената дебелог црева. Инфламирани делови колона могу бити осетљиви при палпацији, али овај знак је често одсутан (12).

Неки пацијенти могу да изгледају добро, да буду без икаквих знакова хроничне болести, па чак и у тешком атаку болести, а да су тахикардија и осетљивост колона

једини упадљиви знаци у физикалном налазу. Међутим, ипак већина пацијената изгледа дехидрирано са губитком на телесној тежини, уз симптоме и знакове анемије које прати осећај гушења, замор, тахикардија и повишена телесна температура. Код пацијената са улцерозним колитисом анемија је обично мултифакторијална (13).

Због губитка протеина, преко инфламиране слузнице, због хиперкатаболизма и смањене синтезе албумина, развија се хипоалбуминемија. Осим доказа о неухрањености, хипоалбуминемија може одражавати озбиљну инфламацију, као негативни реактант акутне фазе запаљења (3).

Код оболелих од улцерозног колитиса може да се развије орална кандидијаза и афтозне улцерације. Маљичасти прсти су често манифестација хроничне болести. Перианална болест, је изузетно ретка и никад није тешка као код Кронове болести (3).

### **1.2.5. Екстраинтестиналне манифестације улцерозног колитиса**

Инфламацијске болести црева могу дати широк спектар екстраинтестиналних манифестација (ЕИМ): хепатобилијарне, генитоуринарне, коштано-мишићне, респираторне, офталмолошке, кожане и кардиоваскуларне (14,15).

ЕИМ могу коинцидирати са активношћу колитиса (перифена артропатија, erythema nodosum, pyoderma gangrenosum, episcleritis, предњи увеитис, афтозне улцерације у усној дупљи) и бити независне од активности колитиса (сакроилитис, анкилозирајући спондилитис, примарни склерозирајући холангитис), а ређе ЕИМ су перикардитис, акутна неутрофилна дерматоза (Sweetov синдром) и амилоидоза (16).

Учесталост ЕИМ креће се од 6 до 47%. Код 25% оболелих, ЕИМ су присутне пре дијагностиковања цревне болести (17). Готово сваки органски систем може бити захваћен. Када пацијенти имају једну ЕИМ, повећан је ризик за настанак других ЕИМ. Лечење ЕИМ на првом месту подразумева контролу цревне инфламације. Најбољи терапијски одговор забележен је у случају периферног артритиса, нодозног еритема и еписклеритиса (2). Иритис/увеитис који представљају хроничне и рекурентне инфламаторне болести ока, чеће су код жена са улцерозним колитисом (16).

Акутни артритис јавља се код 25% пацијената са акутним атаком улцерозног колитиса. Манифестује се асиметричним неерозивним артритисом великих зглобова, који се повлачи када је улцерозни колитис у ремисији. Артралгије су присутне код 25% пацијената са инфламацијским болестима црева (16).

Сакроилеитис јавља се код 12-15% пацијената, манифестује се боловима у сакроилијачном пределу, а може бити асимптоматски. Већина пацијената је негативна за HLA-B27 и не прогредира у анкилозирајући спондилитис (16).

Анкилозирајући спондилитис јавља се ређе, код 1-2% оболелих, а више од 80% пацијената има HLA-B27 фенотип. Спондилитис је независан од улцерозног колитиса, симптоми се могу јавити много пре манифестације колитиса или могу пратити интестиналне симптоме. Проктоколектомија не мења ток спондилитиса, који је чешће удружен са увеитисом, а ређе са артритисом и аортном валвуларном маном. Анкилозирајући спондилитис је чешћи код пацијената са Кроновом болешћу (16,18).

Erythema nodosum јавља се код 2-4% пацијената, али може да се јави и као реакција на сулфопиридинску компоненту сулфосалазина. Манифестује се као мултипли осетљиви и инфламирани нодули у претибијалним подручјима. Она се често јавља пре настанка инфламацијских болести црева. Активност болести је израженија, односно распламсана кад је већа луминална активност болести и чешће се јавља код жена (16).

Pyoderma gangrenosum јавља се код 1-2% пацијената са активном

инфламацијом колона, док ређе може бити присутна у инактивној фази болести. Лезије су мултипле, могу се појавити на телу или екстремитетима. Почињу као стерилне пустуле (хистолошки су то стерилни апсцеси непознате етиологије), касније улцеришу спајајући се са околним лезијама. Ређе се јавља вегетантни пиодерматитис (Hallopeau), који има неке сличности са пиодермом, али захвата уста. Sweetov синдром (акутна фебрилна неутрофилна дерматоза) такође се, може јавити са активним улцерозним колитисом, али је чешћа код Кронове болести (16).

Примарни склерозирајући холангитис се појављује код 3% пацијената са улцерозним колитисом и сматра се придруженом болешћу. То је хронична инфламаторна болест билијарног стабла и дијагностикује се ендоскопском холангиографијом. Најчешће су захваћени и интра и екстрахепатични жучни водови. Умор, интермитентна жутица, губитак у телесној тежини, бол у горњем десном квадранту трбуха и пруритус су главне клиничке манифестације примарног склерозирајућег холангитиса. Већина (78%) пацијента са примарним склерозирајућим холангитисом има благи панколитис, који се открије тек колоноскопијама и биопсијама. Обично се јавља код пацијента са улцерозним колитисом код којих је дијагноза постављена у млађој доби (16). Иако се већина пацијента са улцерозним колитисом и холангитисом може осећати добро годинама, обољење јетре прогредира независно од тока колитиса развијајући све компликације, као што су портна хипертензија и хепатична инсуфицијенција. Примарни склерозирајући холангитис је премалигно стање, па је позната и удруженост улцерозног колитиса и холангиокарцинома (8,16).

Могућа је удруженост улцерозног колитиса и хроничног активног хепатитиса. Ретко је описана удруженост улцерозног колитиса и примарног билијарног холангитиса (18).

Амилоидоза јетре се јавља код мање од 1% пацијената са инфламацијским болестима црева, чешћа је код Кронове болести. Иако је описана регресија амилоидозе после колектомије, прогноза је лоша код већине пацијената (18).

Остеопороза је заступљенија код пацијената са инфламацијским болестима црева и за 40% повећава ризик од прелома костију у односу на популацију исте старосне доби без инфламацијских болести црева. Преломи кука и пршљенова повећавају морбидитет, па и морталитет ових пацијената. Примена кортикостероида у терапији индукције ремисије пацијената оболелих од улцерозног колитиса повећава ризик од настанка остеопорозе, али се такође може развити метаболичка болест костију независна од употребе кортикостероида, стога сваком оболелом од инфламацијске болести црева треба испитати минералну густину костију (16).

Депресија и анксиозност су дупло чешће код особа оболелих од инфламацијских болести црева у односу на општу популацију. Такође, ови психијатријски поремећаји могу убрзати почетак инфламацијских болести црева. Однос између депресије и анксиозности и инфламацијских болести црева нису само секундарни одговор на постојање хроничне болести, биолошка подлога није добро проучена. Умор је један од најчешћих, али слабо разумљивих симптома инфламацијских болести црева, који такође може делимично одражавати абнормалности мозга, он је такође и најчешћа манифестација депресије. Умор има утицај на запосленост, социјално функционисање и квалитет живота (6,16).

Перикардитис са ефузијом или без ње описан је код пацијената који су имали активни улцерозни колитис, али права узрочно-последична веза није доказана (19).

У склопу инфламацијских болести црева су често присутне различите кардиоваскуларне манифестације (16).

Учесталост кардиоваскуларних болести међу оболелима од инфламацијских

болести црева је незнатно већа од учесталости у општој популацији. Студије су показале да је распрострањеност традиционалних кардиоваскуларних фактора ризика (повишен крвни притисак, diabetes mellitus, дислипидемија, гојазност) изненађујуће ниска међу оболелима од инфламацијских болести црева (16,17).

Кардиоваскуларне манифестације су последица различитих патогенетских механизма у чијој је основи имунски систем и могу се манифестовати као перикардитис, миокардитис, венски и артеријски тромбоемболизам, аритмије и поремећаји спроводљивости, инфективни ендокардитис, валвулопатија и Takayasu артеритис (19). Код оболелих од инфламацијских болести црева, ризик од венских и артеријских тромбоемболијских компликација је 1,7-5,5 пута већи него у општој популацији, са већом учесталошћу код улцерозног колитиса у поређењу са Кроновом болешћу (20). Морталитет у вези са тромбоемболијом је два пута већи код оболелих од инфламацијских болести црева, у поређењу са општом популацијом (21,22). Ризик за настанак артеријске тромбоемболије оболелих од инфламацијских болести црева је већи у поређењу са венском тромбоемболијом, са сличним стопама код оба ентитета инфламацијских болести црева (23).

Артеријски тромбоемболијски догађаји су најчешћи у активној фази улцерозног колитиса. Најчешће манифестације су у виду срчаних (акутни инфаркт миокарда), церебралних (мождани удар) догађаја, као и догађаја на нивоу црева (мезентерична исхемија) (24).

Стопа инциденције тромбозе дубоких вена код оболелих од улцерозног колитиса износи 30 на 10,000 пацијената годишње, а стопа инциденције плућне тромбоемболије оболелих од улцерозног колитиса износи 19,8 на 10,000 пацијената годишње. Највише стопе су регистроване код пацијената старијих од 60 година живота (16). Учесталост, код инфламацијских болести црева, у поређењу са општом популацијом је 1,2 пута већа за акутни инфаркт миокарда, 3,5 пута већа за мезентеричну исхемију и 1,2 пута већа за мождани удар (25,26). Код жена са инфламацијским болестима црева је уочен већи цереброваскуларни ризик (16).

### **1.2.6.    Компликације улцерозног колитиса**

Компликације улцерозног колитиса могу бити перианалне лезије, као што су аналне фисуре, перианални апсцеси или хемороиди, ређе се јављају код улцерозног колитиса и углавном су последица већег броја столица (27).

Масивна хеморагија јавља се у тешком улцерозном колитису (6).

Перфорација је најозбиљнија локална компликација, која је срећом ретка и може бити компликација акутне дилатације колоне или се може јавити без ње. Акутна дилатација колоне јавља се код 5% пацијента са тешком формом улцерозног колитиса, а може настати због хипокалемије или примене опијата. Дефинише се када је дијаметар трансверзалног колоне већи од 6 cm. Трбух је дистендиран, цревна перисталтика је редукована, изражена је тахикардија и метаболичка алкалоза (28).

Стриктуре код улцерозног колитиса су ређа појава. Клиничка слика стриктуре је увек сумњива на карцином, па је неопходна колоноскопија и биопсија измењених места (29).

Повећан ризик од карцинома имају пацијенти који имају екстензиван или тотални колитис и код којих болест траје дуже од 10 година, а настала је у ранијем добу и имала је хроничан и континуирани ток. Ризик за настанак карцинома код левостаног колитиса је минималан, док није повећан за оне са проктитисом (30). Ризик од настанка колоректалног карцинома је двостуко виши код улцерозног колитиса и десетоструко

виши код оболелих од улцерозног колитиса и примарног склерозирајућег холангитиса у односу на општу популацију (16). Раније се примењивала профилактичка колектомија за пацијенте са дуготрајним екстензивним колитисом, посебно код оних са честим релапсима или хроничним континуираним током болести. Међутим, примена колоноскопског програма праћења и откривања дисплазија изменила је раније схватање у погледу профилактичке колектомије (30).

Хистолошко препознавање дисплазије није увек лако, посебно у малим биопсијским узорцима и када постоји активна инфламација због регенеративних промена које могу личити на дисплазију ниског степена. Колоноскопски програм праћења подразумева једном годишње колоноскопију са мултиплим биопсијама на сваких десетак сантиметара колона и са сумњивих делова колона. Ако се нађе дисплазија ниског степена, колоносокопију са мултиплим биопсијама треба поновити. Ако се потврди дисплазија, пацијент се упућује на колектомију, а ако се не нађе, колоноскопски прегледи са мултиплим биопсијама понављају се у шестомесечним временским интервалима. Када су откривене дисплазије високог степена, обавезно се примењује профилактичка колектомија. Последњих година, применом flow-citometriје открива се DNA анеуплоидија у биопсијским узорцима, која добро корелира са дисплазијом, мада код мањег броја пацијената она може постојати и без хистолошке дисплазије (31).

У ери имуномодулатора и биолошких лекова који се користе у лечењу улцерозног колитиса, повећан је ризик од настанка нон Хочкиновог лимфома (азатиоприн) и немеланомских (тиопурини и анти TNF- $\alpha$  лекова) и меланомских (анти TNF- $\alpha$  лекови) карцинома коже међу оболелима. Склоност ка настанку лимфома је чешћа код мушкараца. Ово није каласична компликација болести, већ могући нежељени ефекти терапије лечења основне болести (16).

### 1.2.7. Класификација и индекси улцерозног колитиса

Према Монтреалској класификацији из 2015. године коју је усвојило и Европско друштво за Кронову болест и колитис (енг. European evidence-based Consensus, ECCO), улцерозни колитис се може на основу макроскопског изгледа слузнице дебелог црева, који је виђен током колоноскопије дефинисати као **проктитис** (улцерозни колитис захвата само ректум, проксимална граница инфламиране слузнице је дистално од ректосигмоидалног прелаза, екстензивност болести се означава Е1); **левострани колитис** (улцерозни колитис захвата слузницу дисталније од лијеналне флекуре, назива се још и дистални колитис по англосаксонској номенклатури, екстензивност се означава Е2) и **екстензивни (тј. проширени) колитис** (улцерозни колитис захвата слузницу проксималније од лијеналне флекуре, ту се убраја и панколитис, екстензивност се означава са Е3). Такође, у зависности од времена јављања болести, пацијенти се класификују у две групе: група А1 јесте она група пацијената код којих је болест наступила пре 40-те године живота, док гупу А2 чине пацијенти код којих се улцерозни колитис јавио након 40-те године живота. Класификација свих пацијената је неопходна пре свега због одабира најадекватнијег терапијског модалитета, који зависи између осталог од локализације болести и времена када се болест јавила (32,33).

У свакодневном клиничком раду, неопходно је разликовати активност болести, спрам тежине болести. За процену активности улцерозног колитиса користе се модификовани Truelove and Witts критеријуми (Табела 1).



Табела 1. Truelove and Witts критеријуми за процену активности болести

Параметар	Блага форма	Умерена форма	Тешка форма
Број столица / дан	<4	4-6	≥6
Пулс	<90	≤90	>90
Температура	<37,5 °C	≤37,8°C	≥37,8°C
Хемоглобин	>115 g/L	≥105 g/L	<105 g/L
SE	<20 mm/h	≤30 mm/h	≥30 mm/h
CRP	Нормалан	≤30 mg/L	>30 mg/L

Тежина болести је лонгитудинални пресек болести који укључује досадашњи ток болести и друге факторе који укључују и елементе прогнозе болести. Фактори који су повезани са бољом прогнозом оболелих од улцерозног колитиса су мала екстензивност болести, блага ендоскопска активност, пушење и ендоскопски потврђена ремисија болести. Фактори који су удружени са лошом прогнозом су екстензивни колитис, дубоке улцерације, висок CRP или убрзана седиментација еритроцита, почетак болести пре 40-те године живота, употреба кортикостероида, хоспитализација, инфекција *C. Difficile* и цитомегало вирусна инфекција (CMV) (12).

**Mayo clinic score** представља груписање параметара који оцењују активност болести и подразумевају **фреквенцију столица** (0 – нормалан број столица, 1 – једну до две столице више на дан него обично, 2 – три до четири столице више на дан него обично, 3 – пет или више столица сваки дан), **ректално крварење** (0 - нема крварења, 1 - крварење у мање од половине столица, 2 - очигледно крварење у већини столица, 3 - појава само крви), **ендоскопски налаз** (0 - нормалан, 1 - блага болест која подразумева еритем слузнице, смањену васкуларну шару, благу фрагилност, 2 - средње тешка болест која подразумева изражен еритем слузнице, одсутну васкуларну шару, фрагилност и ерозије, 3 - тешка болест која подразумева спонтано крварење, улцерације) и **глобалну процену лекара** (0 - нормална, 1 - блага болест, 2 - средње тешка болест, 3 - тешка болест). Груписањем ових параметара добија се скор за четири облика активности болести улцерозног колитиса. Неактивна болест подразумева укупни скор од 0 до 2 с тим да је подскор симптома од 0 до 2, ендоскопски скор 0 и процена лекара 0. Блага болест подразумева скор од 3 до 5 а подскор симптома од 1 до 3, ендоскопски скор 1 и процену лекара 1. Средње тешка болест улцерозног колитиса подразумева скор од 6 до 10 са подскором симптома од 3 до 6, ендоскопским скором 1 или 2 и процену лекара 2. Тешка болест подразумева укупни скор ≥ 6 са подскором симптома ≥ 1 ендоскопским скором ≥ 2 и проценом лекара 3 (12,34).

### 1.2.8. Дијагностика улцерозног колитиса

Испитивања која користимо у стандардној дијагностици улцерозног колитиса су лабораторијска, ендоскопска и радиографска дијагностика, као и патохистолошка анализа ендоскопских биопсија или хируршког материјала. Тренутно се не препоручују генетска и серолошка испитивања у рутинској дијагностици улцерозног колитиса (3).

У постављању дијагнозе улцерозног колитиса, допунска испитивања треба

фокусирати на маркере активности болести, неухрањености или малапсорпције. Неопходно је урадити све лабораторијске анализе које би процениле стање инфламације. У активној болести присутне су убрзана седиментација еритроцита, повишене вредности CRP-а као и повишене вредности фибриногена (3).

Постоје опречни подаци о користи серолошких биомаркера као предиктора активности болести. CRP и SE имају малу тачност откривања ендоскопске активности болести код пацијената са улцерозним колитисом (35).

Изузетно велик значај за процену активности болести има фекални калпротектин. Вредности фекалног калпротекина могу предвидети релапс болести код пацијената са неактивним улцерозним колитисом три месеца пре појаве симптома. Ниске вредности фекалног калпротекина корелирају са одсуством инфламације мукозе или структурним абнормалностима. Оптимална гранична вредност фекалног калпротекина износи 50  $\mu\text{g/g}$  (35). Вредности фекалног калпротекина добро корелирају са ендоскопским индексима активности болести и стога су важни у различитим клиничким окружењима укључујући почетну дијагнозу, дијагнозу релапса и одговор на лечење. Недостатак фекалног калпротекина када је иницијална дијагностика улцерозног колитиса у питању јесте недостатак специфичности за разликовање инфламацијских болести црева и других узрока инфламације црева (3).

Анализом комплетне крвне слике у активној болести можемо уочити анемију различитог степена, леукоцитозу и тромбоцитозу (3). У већини случајева анемија повезана са инфламацијским болестима црева јединствен је пример комбиноване анемије која је последица хроничног недостатка гвожђа и анемије због хроничне болести. Остали узроци анемије могу бити услед дефицита витамина B12 или фолата, а касније и услед токсичних ефеката лекова (13).

Тромбоцити су ануклеарне, неимунске ћелије које играју кључну улогу у хемостази и инфламацији. У последње време све већи број извештаја указује на допринос тромбоцита у патогенези инфламацијских болести црева. Повећање броја тромбоцита у циркулацији је уобичајена карактеристика пацијената у акутним фазама инфламацијске болести црева. Нижа вредност средњег корпускуларног волумена тромбоцита може бити потенцијални маркер клиничке активности код ових пацијената (36).

Непходно је урадити копрокултуру и анализу столице на *Cl. Difficile toxin A*, *toxin B*. Пацијенти са улцерозним колитисом имају пет пута већи ризик за инфекцију *Cl. Difficile* у односу на општу популацију, такође пацијенти са улцерозним колитисом и *Cl. Difficile* инфекцијом имају већи ризик од колектомије у односу на пацијенте са улцерозним колитисом без *Cl. Difficile* инфекције (6).

Присуство позитивних *Anti-Saccharomyces cervisiae* антитела (ASCA) и перинуклеарних антинеутофилних цитоплазматских антитела (pANCA) представљају прве идентификоване серолошке маркере који су се користили за инфламацијске болести црева. Присуство позитивних ASCA је више повезано са Кроновом болешћу, док је присутно pANCA карактеристично за улцерозни колитис. Поменути антитела могу се користити за разликовање болести, али се чешће користе у прогностичке сврхе. Позитивност pANCA код пацијента са улцерозним колитисом повезана је са отпорношћу на терапију, као и примарним изостанком терапијског одговора на биолошку анти TNF- $\alpha$  терапију код ових пацијената (3,8).

За постављање дијагнозе улцерозног колитиса неопходна је ендоскопска дијагностика са биопсијама. У акутној фази улцерозног колитиса флексибилном ректосигмоидоскопијом без претходне припреме црева можемо да проценимо степен запаљенске активности болести. Приликом постављања дијагнозе инфламацијске болести црева неопходно је да се изврши евалуација целог гастроинтестиналног тракта

због процене проширености болести и то подразумева горњу и доњу ендоскопију код сумње на Кронову болест, док горња ендоскопија није неопходна код одраслих особа код којих постоји клиничка и ендоскопска сумња да се ради о дијагнози улцерозног колитиса (35).

Иницијалне промене које су присутне на слузници дебелог црева и које се региструју током колоноскопије у улцерозном колитису јесу хиперемија и едем, потом губитак васкуларне шаре, затим гранулираност слузнице и крварење по слузници, а у одмаклој болести налазе се улцерације, псеудополипи и стриктуре дебелог црева. По STRIDE препорукама из 2015. године ендоскопски субскор који се преферира за процену активности болести био је Mayo score али новији докази указују да је прецизнији UCEIS. Данас је циљ у лечењу улцерозног колитиса да се постигне ендоскопски скор 0 (35).

Радиографска дијагностика код пацијената са улцерозном колитисом огледа се у њеној примени код тешких форми болести где је од изузетне важности нативна радиографија абдомена у постављању дијагнозе токсичног мегаколона, перфорације или замршења црева. Иригографија је корисна у ситуацијама када колоноскопија није доступна или није могућа, у дијагностиковању стриктура и могућег карцинома дебелог црева. Ултрасонографијом абдомена може да се дијагностикује присуство евенуталних компликација хепатобилијарног и уринарног тракта. Компјутеризована томографија абдомена са интравенским контрастним средством има значај у дијагностиковању запаљенских колекција у трбушној дупљи, а за визуелизацију апсцеса и дијагностиковање фистула у подручју мале карлице користи се магнетна резонанца (37,38).

Патохистолошка анализа је неопходна пре свега за дијагнозу улцерозног колитиса. Микроскопске карактеристике које сугеришу да је у питању дијагноза улцерозног колитиса су тешка дисторзија крипти, смањење њихове густине и вилозна површина са ерозијама и улцерацијама. Код 25% пацијената са улцерозним колитисом нарушена је архитектоника крипти већ у периоду од 16 до 30 дана од почетка болести, а код 75% пацијената је присутна након чак 4 до 10 месеци од почетка болести. Патохистолошке карактеристике запаљења специфичне за улцерозни колитис су базална плазмоцитоза, као и изражена дифузна трансмукозна инфилтрација ламине проприје инфламаторним ћелијама. Базална плазмоцитоза може бити дектектабилна већ после две недеље трајња симптома код 54% пацијената, а у више од 80% пацијента после четири недеље од почетка симптома болести. Патохистолошке карактеристике које могу бити присутне код улцерозног колитиса су деплеција муцина, повећање интензитета промена ка дисталном делу дебелог црева и метаплазија Paneth-ових ћелија дистално од хепатичне флекуре. Фокална или дифузна базална плазмацитоза (комбинована са дисторзијом крипти) је снажан предиктор за дијагнозу хроничне инфламацијске болест црева и јавља се код преко 70% пацијената. Присуство неутрофила, који указују на промену у саставу инфламаторног инфилтрата је још једна важна карактеристика и у комбинацији са недвосмисленим оштећењем епитела, означава активност болести. Неутрофили унутар епителних структура (крипитис, крипти апсцес) уз оштећење крипти су од помоћи за дијагнозу улцерозног колитиса, али предиктивна вредност ових карактеристика је ограничена. Иако су најчешће присутни код улцерозног колитиса (41%), крипитис и крипти апсцеси се могу видети и код инфективног колитиса, Крон колитиса и диверзијског колитиса. Еозинофили могу бити толико бројни да сугеришу на дијагнозу еозинофилног колитиса, посебно код хроничне болести или када болест у фази ремисије. Ово је делимично објашњено смањењем других инфламаторних ћелија које је индуковано медицинским третманом. Структурне промене укључују неправилну површину или вилиформну површину и

поремећену архитектонику крипти. Генерално неправилна површина је присутна у око 60% пацијената са улцерозним колитисом. Измењене и ретке крипте се уочавају код 57 – 100% случајева улцерозног колитиса. Атрофија мукозе се карактерише комбинацијом одсуства крипти и скраћивањем крипти (39).

Неколико значајних карактеристика може помоћи да се постави дијагноза улцерозног колитиса или да се процени тежина стања, а те карактеристике подразумевају улцерације и ерозије слузнице, деплецију муцина, метаплазију Paneth-ових ћелија дистално од хепатичне флекуре и дифузно задебљање laminae muscularis mucosae. Грануломи нису присутни у улцерозном колитису, већ изоловане гигантске ћелије или хистоцитна реакција око пукнуте крипте, која опонаша формирање гранулома које може бити повремено виђено код оболелих (31).

### **1.2.9. Диференцијална дијагноза улцерозног колитиса**

Највећи диференцијално дијагностички проблем јесте свакако Кророва болест, поготово ако је ограничена само на дебело црево. Међутим, применом клиничких, радиографских, ендоскопских и хистолошких критеријума заједно, Кророва болест се дијагностикује у 95% пацијента. Нешто већи проблем је код пацијената који имају удружену локализацију Кророве болести илеума и ректума и код оних код којих доминирају симптоми проктитиса. Зато се препоручује обавезно радиографско испитивање танког црева, када је Кророва болест локализована у колону. Ако постоји дифузна инфламација колоне, онда је изузетно тешко ендоскопски разликовати Кророву болест од улцерозног колитиса и обично таква стања се називају недетерминисани колитис. Такви пацијенти се прате у регуларним временским интервалима и третирају се као да болују од улцерозног колитиса све док се и ако се појаве карактеристике Кророве болести (3,39).

Исхемијски колитис обично се јавља код старијих особа, најчешће је локализован око лијеналне флекуре, али може да се јави и као исхемијски проктитис. Обично је почетак болести акутан са интензивно хеморагичном и едематозном слузницом. Чешће је исхемијски проктитис хроничног тока, а дијагноза се поставља на основу хистолошких критеријума (3,39).

Радијациони колитис јавља се код жена које су примале радиотерапију због карцинома ендометријума или цервикса, као и мушкараца који су примили радиотерапију због карцинома простате. Обично су оштећени ректум и сигмоидни колон. Симптоми хеморагичног колитиса се могу јавити непосредно или неколико месеци, односно година после зрачне терапије (39).

Лекови (нестероидни антиинфламаторни лекови, злато, пенициламин, ређе салицилати) могу изазвати дифузни колитис. Зато је потребно у анамнези таквих пацијената тражити евентуалну каузалну везу са лековима, поготово јер се у терапији улцерозног колитиса користе лекови који садрже пет аминсалицилну киселину, која би у том случају могла погоршати колитис. После употребе антибиотика може настати псеудомембранозни колитис, а узрокује га инфекција *Cl. Difficile*. Такође он може настати и без претходне употребе антибиотика, посебно код старијих особа, као и код особа које дуготрајно примењују инхибиторе протонске пумпе. Није разјашњено да ли инфективни колитис иницира хронични улцерозни колитис или открива већ постојећу асимптоматску инфламацију. Неки пацијенти са већ утврђеним улцерозним колитисом могу развити инфективни колитис, који се погрешно тумачи као релапс, ако се не узму културе столице (39).

Микроскопски колитис (колагени колитис и лимфоцитни колитис) не представља диференцијално дијагностички проблем, јер је ендоскопски налаз макроскопски нормалан или се понекад код колагеног колитиса може наћи гранулирана, чак и фрагилна слузница, а хистолошки налаз дебљег субепителног слоја колагена диференцира овај колитис од улцерозног колитиса (39).

Када је реч о инфективном колитису, најчешћи узрочници су *Salmonella*, *Shigela*, *Campilobacter*. Ендоскопским прегледом није могуће разликовати инфективни од улцерозног колитиса, а хистолошки критеријуми као што су хроничан инфламаторни инфилтрат, поремећај архитектонике и базални лимфоидни агрегати, указују на улцерозни колитис. Такође диференцијално дијагностички може бити *E.coli:O157:H7* која је узрочник крвавих дијареја код одраслих и може довести до настанка хемолитичко-уремичког синдрома. *Yersinia enterocolitica* може изазвати ентероколитис или колитис који може трајати месецима пре спонтаног излечења. Дијагностикује се копрокултуром и одређивањем специфичних антитела. Амебни колитис узрокован *Entamoeba histolytica* може се манифестовати акутном крвавом дијарејом, која може трајати дуже него бактеријски колитис, иако није узрочник хроничних колитиса. Најчешће се јавља у ендемским подручјима. Обавезно је потребно искључити амебијазу пре примене кортикостероида, јер њихова примена може изазвати дисеминацију инфекције, и даље компликовање клиничког тока болести. Шистозомални колитис (*S. mansoni*, *S. japonicum*) локализован је обично у ректуму, а налаз јаја у биопсијским узорцима потврђује дијагнозу. *CMV* изазива дифузну инфламацију и доказује се биопсијама и имунохистохемијским бојењем препарата. *CMV* инфекција представља посебну ситуацију оболелог од улцерозног колитиса. Може бити присутна у раној фази болести улцерозног колитиса, али такође може да буде одговорна за релапс симптома болести. *Herpes simplex* инфекција даје карактеристичне везикуларне промене у дебелом цреву. Ове инфекције се углавном јављају код имунокомпромитованих пацијената. *N. gonorrhoeae*, *Chlamidia*, *Limfogramnoma* су узрочници проктитиса, који се преносе сексуалним путем и такође могу бити диференцијално дијагностички проблем. Полно преносиви колитис обично се карактерише одсуством дијареје, али је присутна велика количина гноја, нарочито код гонороејичне инфекције (6,39).

Сегментни колитис удружен са дивертикулозом левог колона има фокалну инфламацију проксимално и дистално од дивертикулозе, која има исте патохистолошке карактеристике као и улцерозни колитис (3,39).

Солитарни ректални улкус може погрешно да се прогласити улцерозним колитисом када улцерација захвата целу циркумференцију ректума. Међутим постојање ректалног пролапса и карактеристичан хистолошки налаз указују на праву дијагнозу (40).

#### **1.2.10. Лечење улцерозног колитиса**

Циљ лечења улцерозног колитиса је индукција и одржавање ендоскопске ремисије болести, односно излечење мукозе, а тежи се и постизању дубоке ремисије односно патохистолошком зацељењу мукозе дебелог црева. Хистолошка ремисија код улцерозног колитиса је снажан предиктор ремисије без кортикостероида и клиничког рецидива након три године праћења и повезана је са нижом стопом хоспитализације и нижом стопом употребе кортикостероида током средњег праћења од шест година (35).

Лечење је код већине пацијента искључиво медикаментозно, док се оперативно лечење примењује када није могуће да се болест адекватно контролише лековима и/или када се догоди компликација чије решавање је могуће само операцијом, односно када се у тим ситуацијама спашава живот пацијента (41). 10-15% пацијената са улцерозним

колитисом на крају лечења ће имати колектомију (35).

Медикаментозно лечење улцерозног колитиса подразумева примену аминосалицилата, кортикостероида, имуномодулатора (азатиоприн), имуносупресива (циклоспорин и такролимус) и биолошке терапије моноклонским антителима (специфичним за TNF- $\alpha$  и ведолизумаб) (35,42).

Основне стратегије лечења након процене активности и екстензивности улцерозног колитиса јесу „step up“ приступ и „top-down“ приступ лечења. У „step up“ стратегији терапија подразумева започињање лечења мање потентним лековима, а тек у случају њихове неефикасности примењује се комбиновање са лековима друге и/или треће линије, што је супротно од „top-down“ приступа где се иницијално примењују најпотентнији лекови, а потом се постепено уводе мање потентни лекови (35,42).

Аминосалицилати су ефикасни за индукцију и одржавање ремисије код пацијената са улцерозним колитисом благе и умерене активности. Комбинована терапија (орална и локална) је ефикаснија од монотерапије за дисталне форме улцерозног колитиса. Једнодневно дозирање је једнако ефикасно као и више пута дневно дозирање, али је комплијанса много боља (1,35).

Кортикостероиди су ефикасни за индукцију ремисије у улцерозном колитису. Могу да доведу до клиничке и лабораторијске ремисије, али не доводе до мукозног зацељења. Дуготрајна примена је повезана са бројним нежељеним дејствима, због чега нису прихватљиви за терапију одржавања (1,42).

Азатиоприн се у улцерозном колитису примењује за одржавање ремисије кортикостероид-зависног облика улцерозног колитиса, затим за одржавање ремисије код пацијената после индукције ремисије циклоспорином код пацијената наивних на азатиоприн. Не препоручује се за индукцију ремисије улцерозног колитиса као монотерапија. Није контраиндикован у трудноћи, као ни у периоду лактације. Током лактације, саветује се да подој почне четири сата после узимања лека. Није контраиндикован код деце ни код адолесената. Не препоручује се код пацијената старијих од 65 година живота. Почетак имуномодулаторног дејства се очекује после 3 месеца. Леукопеније или лимфоцитопенија је најчешћи нежељени ефекат, стога је неопходна контрола крвне слике са леукоцитарном формулом 7. и 15. дана од почетка узимања азатиоприна, затим једном мечено прва три месеца и онда једном у три месеца. Пожељно је контролисати и тестове јетрене функције (AST, ALT, GGT, ALP) као и серумску амилазу и липазу једном у три месеца у иницијалној фази (првих 6 месеци терапије). Анализа мутације тиопурин метил трансферазе није рутинска, али је пожељна да се уради, обзиром да је 11% популације хетерозигот за ову мутацију, а 0,3% популације је хомозигот. Уколико је присутна мутација у хомозиготној форми, подразумева се искључивање азатиоприна из терапије због могућих штетних ефеката. Хетерозиготи захтевају редукцију дозе азатиоприном (1,42).

Пре започињања биолошке терапије неопходно је документовати активну инфламацију (повишена вредност CRP, повишена вредност фекалног калпротектина, присуство улцерација на ендоскопији), искључење инфекције *Cl. Difficile*, излечење активне инфекције (дренажа апсцеса, фистуле), искључити активну туберкулозу (Quantiferon test), спровести превенцију вакцинама и размотрити комбиновану терапију. Такође, важно је проценити факторе ризика и предикторе лоше прогнозе пацијената са улцерозним колитисом. Фактори ризика за улцерозни колитис су: рани почетак болести, агресиван ток и компликована болест. Предиктори лоше прогнозе улцерозног колитиса су: млађа животна доб (млађи од 40 година), хоспитализација при постављању дијагнозе, екстензивна болест, терапија кортикостероидима у првих 6 месеци од постављања дијагнозе болести, непушачи или пацијенти који су нагло престали да пуше, ЕИМ болести, рANCA позитивност, без излечења слузнице првих годину дана,

перзистентна појава крви у столици (34,42).

Индикације за биолошку терапију код пацијената са улцерозним колитисом (анти TNF- $\alpha$ ) су: тешке/фулминантне форме болести које су рефракторне на примену интравенских кортикостероида (процењује се након 3-7 дана интравенске примене кортикостероида), код тешког или умерено тешког улцерозног колитиса са неадекватним одговором или интолеранцијом на конвенционални третман кортикостероидима (кортикостероидима и аминокиселинама). Такође код тешког или умерено тешког улцерозног колитиса пацијената који су кортикостероид зависни или интолерантни или рефракторни на азатиоприн. Примењује се код пацијената са улцерозним колитисом и ЕИМ (Pyoderma gangrenosum, анкилозирајући спондилитис, сакроилеитис, увеитис) које су рефракторне/интолерантне на конвенционалну терапију (1,35,42).

Комбинована терапија (анти TNF- $\alpha$  и азатиоприн) је супериорнија од монотерапије, побољшава ефикасност терапије (мање инфузионих реакција, нижа стопа формирања антитела, виши ниво лека, нижа стопа губитка одговора). Пацијенти који су у ризику од нежељених последица комбиноване терапије су мушкарци млађи од 35 година, деца, старији од 60 година живота и EBV наивни пацијенти (EBV IgG=0) (1,35,42).

### **1.3. Атеросклероза**

#### **1.3.1. Дефиниција атеросклерозе**

Атеросклероза је патолошки процес, најчешћи и најважнији узрок болести коронарних, церебралних и периферних артерија као и аорте. То је патолошки процес који најчешће захвата интиму артерија, проузрокујући касније и промене на медији и адвентицији артерија (43,44).

Атеросклероза је комплексна, мултифакторијална болест која се развија постепено, бројним механизмима под утицајем генетских фактора и фактора околине. Клинички атеросклероза се манифестује кардиоваскуларним обољењима, која су водећи узрок смрти у Европи, а обухватају коронарну болест, периферну болест артерија, анеуризматску болест аорте и мождани удар (43,44).

#### **1.3.2. Епидемиологија атеросклерозе**

Атеросклероза може започети још у детињству развојем масних јастучића. Лезије атеросклерозе напредују старењем (43-47).

У студији у којој су урађене обдукције на 2876 мушкараца и жена старости од 15 до 34 година, преминулих због не срчаног узрока, све особе су имале аортне масне траке (48). У другој студији, такође обдукција на 760 младих (старости од 15 до 34 година) жртава саобраћајних незгода, самоубиства или убистава, напредни коронарни атероми примећени су код 2% мушкараца и 0% жена старости од 15 до 19 година и 20% мушкараца и 8% жене старости од 30 до 34 година (47). Применом ултразвука, један од шест тинејџера у Сједињеним Америчким Државама имао је абнормално задебљање интима артерија (46).

#### **1.3.3. Хистологија атеросклерозе**

Прва фаза атеросклерозе хистолошки се карактерише лезијама које се описују као фокално задебљање интима са акумулацијом липида и субинтималним

нагомилавањем макрофага (пенстих ћелија) што представља такозвано „масно јастуче“ (49). У другом стадијуму атеросклеротске лезије долази до нагомилавања глатких мишићних ћелија богатих липидима (50). Липиди се акумулирају рано и стварају масно јастуче које се састоји од интрацелуларних липида и екстрацелуларних наслага. Бигликан, мали дермотан сулфат протеогликан откривен у интими сегмената атеросклеротичне коронарне артерије, може да веже липопротеине, укључујући липопротеине врло мале густине и липопротеине мале густине (51). Масно јастуче такође може да садржи Т лимфоците. Пенасте ћелије представљају обележје раног атерома. Како се ове лезије шире, у интими се акумулира више глатко мишићних ћелија. Глатко мишићне ћелије унутар дубоког слоја масног јастучета могу подлећи апоптози, која се повезује са даљим накупљањем макрофага и микровезикулама које могу калцификовати, што можда доприноси преласку масног јастучета у атеросклеротске плакове (53).

Трећи стадијум се карактерише повећањем волумена глатких мишићних ћелија и волумена околних везивних ћелија, са нагомилавањем екстраћелијских масних капљица. Најчешћи састојак ћелија у сва три стадијума атеросклеротске лезије јесте колаген, протеоглици у екстрацелуларном простору, кристални холестерол, естри холестерола и други фосфолипиди, а главни ћелијски елементи су макрофаги, Т лимфоцити и глатке мишићне ћелије. Атероми фиброзне капе су дефинисани као плакови са добро дефинисаним липидним језгром прекривени фиброзном капом, која може бити релативно ацелуларна (направљена од густог колагена) или богата глатким ћелијама (52).

Ваза вазорум чине мрежу микро-судова која потиче првенствено из адвентицијалног слоја великих артерија. Ови судови снабдевају кисеоник и хранљиве материје спољним слојевима артеријског зида (53). Како се атеросклеротични плакови развијају и шире, стварају сопствену микроваскуларну мрежу, која се протеже од адвентиције преко медије до задебљале интими (54). Ови судови танког зида су склони дисрупцији, што доводи до крварења унутар плака и напредовању коронарне атеросклерозе (55,56).

Напредније лезије често садрже некротично језгро богато липидима и на крају калцификоване регије (45).

У даљим, сложенијим стадијумима атеросклеротске трансформације долази и до појаве тромбоцита, фибрина, еритроцита, наговештавајући могућу хеморагију плака. Крварење унутар плака углавном је резултат неоваскуларизације и повећане пропустљивости (57,58), што је уобичајена карактеристика напредних атеросклеротичних лезија и критични елемент који доводи до убрзане прогресије плака (59-62).

Четврти стадијум атеросклеротске лезије је стање у којем екстрацелуларне липидне капљице формирају велики екстрацелуларни липидни омотач. Увећањем липидног слоја у четвртном стадијуму атеросклеротске лезије и са акумулацијом макрофага, ризик од руптуре фиброзне капице и изазивање процеса тромбозе се повећава. Мерење дебљине фиброзне капе код плакова који су руптурирали у односу на оне који код којих није дошло до руптуре, показало је да дебљина капе мања од 65 микрона и присуство више од 25 макрофага у микроскопском пољу од 0,3 микрона дијаметра, повећава ризик за руптуру плака. Овај степен вулнерабилности израженији је код артерија са израженим стенозичним лезијама. Руптура плака или површне ерозије директно су тромбогени стимулуси. Ове промене изазивају адхезију тромбоцита и формирање тромба са тромбоцитима прожетим колагеном. Када је овакав омотач окружен фиброзним омотачем, онда се ради о петом стадијуму атеросклеротске лезије. Ако су присутне калцификације, у питању је пети Б стадијуму, а уколико нису



нису присутне онда је пети Ц стадијуму. Шести стадијуму атеросклеротске лезије је пуцање фиброзне капе, фиброзног слоја, са појавом фисура, хематома или тромба. Спонтана руптура фиброзне капе код нестабилног плака (63-65) је последњи стадијум који доводи до појаве акутног инфаркта миокарда, односно исхемијског васкуларног догађаја (66-69).

#### 1.3.4. Патогенеза атеросклерозе

Вишеструки фактори доприносе патогенези атеросклерозе, они укључују дисфункцију ендотела, дислипидемију, инфламаторне и имунолошке факторе, пукнуће атеросклеротских плакова и пушење (70).

Ендотел формира активну биолошку везу између крви и свих осталих ткива. Један слој континуираних ћелија, ендотел, који облаже артерије чини јединствени тромборезистентни слој између крви и потенцијално тромбогених субендотелних ткива. Ендотел такође модулира тонус, раст, хемостазу и инфламацију у циркулаторном систему. Дисфункција ендотелијског вазодилататора је почетни корак у атеросклерози и сматра се да је узрокована углавном губитком азот оксида изведеног из ендотела (70).

Ендотелна дисфункција повезана је са многим традиционалним факторима ризика за атеросклерозу, укључујући хиперхолестеролемију, diabetes mellitus, артеријску хипертензију, пушење цигарета. Конкретно, ендотелну дисфункцију индукује оксидовани липопротеин мале густине (LDL) и у неким аспектима се може сматрати коначним заједничким путем (71). Може се побољшати корекцијом хиперлипидемије дијетом или терапијом статинима (инхибитор HMG-коензим А редуктазе), што повећава биорасположивост азотног оксида (72,73) и инхибиторима ангиотензин конвертујућег ензима (74) или високим дозама антиоксиданата попут витамина Ц или флавоноида садржаних у црвеном вину и соку од љубичастог грожђа. Клиничка корист од ових терапија доказана је убедљиво само код примене статина (75,76).

Докази о значају инфламације у атеросклеротичним лезијама забележени су још од најранијих хистолошких запажања, а она је кључна за разумевање патогенезе атеросклерозе (77-80). Макрофаги који су преузели оксидовани LDL ослобађају разне инфламаторне супстанце, цитокине и факторе раста (81,82). Међу многим молекулима који су умешани су: моноцитни хемотактични протеин (MCP)-1 (83,84), интрацелуларни адхезиони молекул (ICAM)-1 (83), фактори стимулесања колоније макрофага и гранулоцита-макрофага (85,86); CD40 лиганд; интерлеукини IL-1, IL-3, IL-6, IL-8 и IL-18 (87-89) и TNF- $\alpha$  (90-92).

Докази који подржавају значај инфламације у патогенези атеросклерозе потичу из запажања да су маркери повећане или смањене системске инфламације повезани са ризиком од атеросклерозе. CANTOS студија показала је да је инхибиција IL-1 $\beta$  са Canakinumabом значајно снизила инфламаторне биомаркере hsCRP и IL-6 без промене атерогених липида код пацијената са претходним инфарктом миокарда. Ризик од комбинације кардиоваскуларне смрти, нефаталног инфаркта миокарда и нефаталног можданог удара опао је за 15% са субкутаном ињекцијом Canakinumabом од 150 mg свака три месеца (93).

hsCRP је један од маркера инфламације који се повезује са повећаним ризиком од атеросклеротских кардиоваскуларних болести независно од нивоа холестерола (94,95), иако генетски подаци не подржавају његову функцију као узрочни фактор ризика, сматра се корисним маркером за идентификацију особа са повећаним васкуларним ризиком због инфламације (93,96).

Фосфолипаза А2 повезана са липопротеином (Lp-PLA2) је ензим, који луче макрофаги и који може да повећа инфламацију плака, а чији повишени нивои предвиђају 40-400% (у просеку око 100%) повећани ризик од инфаркта миокарда и можданог удара у популационим студијама које су у потпуности прилагођене осталим факторима ризика од кардиоваскуларних болести. Клиничка испитивања са инхибитором Lp-PLA2 нису показала побољшане исходе (97).

Цитокини могу учествовати у патогенези атеросклерозе (98). Посредници као што су IL-1 или TNF- $\alpha$  имају мноштво атерогених ефеката. Базичне научне студије (99-101) утврдиле су да проинфламаторни цитокин IL-1 $\beta$  игра вишеструку улогу у развоју атеросклеротичног плака, такође и повољним ефектима инхибиције сигнализације IL-1 $\beta$  код животиња са експерименталном атеросклерозом (102,103). Цитокини побољшавају експресију молекула на ћелијској површини као што су ICAM-1, VCAM-1, CD40 и селектини на ендотелним ћелијама, ћелијама глатких мишића и макрофагима. Проинфламаторни цитокини такође могу да индукују пролиферацију ћелија, да допринесу стварању реактивних врста кисеоника, стимулишу матриксне металопроотеиназе и индукују експресију фактора ткива. Остали цитокини, попут IL-4 и IL-10, су антиатерогени. Трећи, попут интерферона-гама, могу да промовишу експерименталну атерогенезу (102,103).

Леукоцити се инфилтрирају и акумулирају у атеросклеротичној лезији, пружајући доказе о улози локалне инфламације (104). Инфламаторне ћелије, укључујући макрофаге и Т-лимфоците, често се проналазе на непосредном месту руптуре интима или ерозије тромбозираних коронарних артерија код пацијената који су умрли од акутног инфаркта миокарда (105).

Систематска процена имуно/инфламаторних ћелија код 114 пацијената са атеросклерозом аорте описала је значај инфламације код нестабилности плака. Местимичне CD4+ и CD8+ ћелије пронађене су у зиду здравих аорти и раним непрогресивним атеросклеротским лезијама. Укупан број Т ћелија се повећао у прогресивним лезијама. Даљи пораст медијалних и адвентицијалних Т ћелија пронађен је након напредовања у вулнерабилне лезије (106).

Дислипидемија односно абнормалности липида играју критичну улогу у развоју атеросклерозе. Рани експерименти на животињама указали су на убрзану атеросклерозу код исхране богате холестеролом. Накнадне епидемиолошке студије спроведене у земљама широм света показале су све већу учесталост атеросклерозе када су концентрације холестерола у серуму биле изнад 3,9 mmol/L (82,107-113).

### 1.3.5. Фактори ризика за појаву атеросклерозе

Најзначајнији фактори ризика за настанак атеросклерозе су ниво укупног холестерола у крви и ниво LDL холестерола, пушење, артеријска хипертензија, diabetes mellitus, старија животна доб, снижене вредности HDL холестерола и породична предиспозиција за коронарну болест (108-112,114).

Када се јављају заједно, што је много чешће, њихов утицај на степен кардиоваскуларног ризика је кумулативан. Последњих година се помињу минор фактори ризика, као нови маркери атеросклерозе који се проучавају у циљу унапређења процене кардиоваскуларног ризика и могућности превентивног и терапијског деловања (108,114).

ARIC студија показа је повећање стопе инциденције коронарне болести код особа које пуше за 67%, код дијабетичара за 65%, код хипертоничара за 47% и код болесника са повишеним вредностима LDL холестерола за 59% (114).

Трајно снижење холестерола доводи до стабилизације, па и до регресије

атеросклеротског плака. У популацији укупни холестерол треба да буде мањи од 5 mmol/L, а LDL холестерол мањи од 3 mmol/L. Код високо ризичних особа, посебно код пацијената са атеросклеротском кардиоваскуларном болешћу и дијабетичара (нарочито они чији фактори ризика нису под контролом) циљани укупни холестерол треба да буде мањи од 4,0 mmol/L, а LDL мањи од 2,0 mmol/L (107,113).

LDL холестерол је директно повезан са процесом атеросклерозе. Код људи је процес атеросклерозе потенциран и благим повишењем вредности LDL холестерола. Висок ниво LDL холестерола (107,113) је посебно важан фактор ризика за атеросклерозу (108). Холестерол се акумулира у макрофагима оптерећеним липидима (пенасте ћелије) и у липидном језгру атеросклеротичног плака (115). Оксидативна модификација LDL-а олакшава усвајање макрофага преко нерегулисаних рецептора за уклањање макрофага (међу њима је CD36) и за убрзано акумулирање холестерола (116,117). Уношење LDL холестерола у макрофаге у почетку може бити адаптивни одговор, који спречава LDL-ом индуковану ендотелну лезију (118). Међутим, акумулација холестерола у пенастим ћелијама доводи до дисфункције митохондрија, апоптозе и некрозе, са резултујућим ослобађањем ћелијских протеаза, инфламаторних цитокина и протромботичких молекула (118).

Хипертензија је главни фактор ризика за развој атеросклерозе, посебно у коронарној и церебралној циркулацији (119-121). Може повећати напетост артеријског зида, што потенцијално доводи до поремећених процеса репарације и стварања анеуризме. Свако повишење вредности систолног крвног притиска од 20 mmHg или 10 mmHg дијастолног крвног притиска удвостручује морталитет од коронарне болести. Хипертензија убрзава процес атеросклерозе оштећењем ендотелних ћелија, изазивајући активацију и уградњу липида у субинтиму, стимулишући тиме пролиферацију глатких мишићних ћелија. Међународним препорукама дефинисана је нормална вредност крвног притиска, и то је 120/80 mmHg и ниже вредности. Прехипертензија се дефинише у интервалу од 120-139/80-89 mmHg, а I степен хипертензије је 140-159/90-99 mmHg, док је II степен хипертензије >160 mmHg за систолни и >100 mmHg за дијастолни крвни притисак. Ризик од појаве нежељених ефеката атеросклерозе јавља се већ у стању прехипертензије. Најчешћа циљана терапијска вредност крвног притиска је вредност мања од 140/90 mmHg, али је код пацијената са хроничном бубрежном болешћу или diabetes mellitus-ом потребно је постићи вредности артеријског крвног притиска ниже од 130/80 mmHg (44).

Пацијенти са diabetes mellitus-ом, као јединим од фактора ризика, спадају у особе са високим ризиком за појаву коронарне болести. Атеросклероза је узрок смрти  $\frac{3}{4}$  дијабетичара. Ризик од појаве срчане смрти и нефаталног инфаркта миокарда повећава се 2-8 пута, чак и када су пацијенти у предијабетичној фази. У тренутку постављања дијагнозе болести типа 2 diabetes mellitus-а, већина пацијената има рану или унапредовалу атеросклерозу. Значајна компонента повећаног ризика је липидна тријада карактеристична за diabetes mellitus: висок LDL, низак HDL и високе вредности триглицерида (122-124).

Атеросклероза и diabetes mellitus тип 2 имају сличне патолошке механизме, укључујући повишење цитокина попут MCP-1 и IL-6, који доприносе инфламацији оба обољења (122,123). Клинички, укупан пораст ризика који доноси diabetes mellitus тип 2 вођен је убрзаним напредовањем већ постојеће атеросклерозе до клиничких кардиоваскуларних догађаја (124).

Убрзавање појаве коронарне болести и њену лошију прогнозу изазива присуство метаболичког синдром (присуство три од пет фактора – хипергликемија, хипертриглицеридемија, хипертензија, повећње обима ступа >88 cm код жена и >102 cm код мушкараца и низак ниво HDL холестерола). Старост утиче на појаву

метаболичког синдрома и до 25% (119,121,124).

Пушење цигарета је један од главних фактора ризика атеросклерозе (119-121) и утиче на све фазе атеросклерозе, од ендотелне дисфункције до акутних клиничких догађаја, при чему је последњи углавном тромботичан (125). Пушење доводи до оштећења ендотелне функције, доводећи до појачане агрегације тромбоцита, адхезије моноцита и смањења ендотелног азот оксида. Употреба једне пакле цигарета дневно повећава ризик за појаву коронарне болести 2-3 пута, а ризик се још више увећава код жена које користе оралне контрацептиве. Код пацијената који престану са пушењем цигарета, ризик од појаве коронарне болести се смањује за једну трећину. Код људи изложеност диму цигарете погоршава вазодилатацију зависну од ендотела, можда смањеном доступношћу азотног оксида (126-128).

Пушење цигарета је повезано је повећаним нивоом инфламацијских маркера, укључујући CRP, IL-6 и TNF- $\alpha$  код пушача (129-132). Може да смањи доступност азот оксида добијеног из тромбоцита, на егзогени азот оксида (што може довести до повећане активације и адхезије) (133,134), и такође може да повећа ниво фибриногена (135,136) као и да смањи фибринолизу (137). Пушење цигарета повећава оксидовану модификацију LDL-а (138) и смањује плазматску активност параоксидазе, ензима који штити од оксидације LDL-а (139).

Абнормалности триглицерида/HDL које се примећују код пушача су повезане са резистенцијом на инсулин (140).

Други фактори ризика за атеросклерозу су: CRP, хомоцитеин, фибриноген, д димер, липопротеин А, дебљина интималне медије и системски маркери инфламације (121,135,136).

Високосензитивни CRP је системски маркер инфламације код људи, такође и маркер нестабилности атеросклеротског плака. Ствара се у јетри, али и у атеросклеротском плаку и ендотелу, уз присуство макрофага, IL-1 и IL-6. CRP је повишен код пацијената са diabetes mellitus типом 2, код пацијената са артеријском хипертензијом, код пацијената са поремећајима спавања, метаболичким синдромом, хроничном бубрежном болешћу и код пацијената са инфламацијским болестима црева (35,119,121,124).

Хомоцистеин је неесенцијална аминокиселина која настаје током метаболизма метионина. Код деце са урођеном хиперхомоцистеинемом доказана је озбиљна атеросклероза. Хомоцистеин може директно да оштети ендотел и проузрокује протромботично стање, али је још нејасно да ли је хиперхомоцистеинемиа узрок или маркер кардиоваскуларних догађаја (121).

Фибриноген је значајан у коагулационом процесу, одређује вискозност плазме и реактант је акутне фазе запаљења. Фибриноген је мање подложен порасту него CRP, услед минорних стимулуса, па може бити специфичнији маркер од CRP. Висок фибриноген пратећа је појава конвенционалних фактора ризика, али је и поред тога његова удруженост са повећаним кардиоваскуларним ризиком статистички значајна (138).

HDL холестерол, за разлику од LDL холестерола, има наводна антиатерогена својства која укључују обрнути транспорт холестерола, одржавање функције ендотела и заштиту од тромбозе. Постоји инверзна веза између нивоа HDL холестерола у плазми и кардиоваскуларног ризика. Вредности изнад 1,9 mmol/L повезане су са синдромом дуговечности. Вредности испод 1,5 mmol/L рачунају се као негативни фактор ризика у Фрамингамској процени ризика (141). Међутим, смањење кардиоваскуларних догађаја због повећања HDL холестерола није утврђено, посебно код пацијената са добро контролисаним нивоом LDL холестерола (142-145).

Хронична инфекција може допринети патогенези атеросклерозе. Главни

микрорганзми који су пријављени су *Chlamydia pneumoniae* (146), *Cytomegalovirus* (CMV) (147-157), Coxsackie B вирус (158) и *Helicobacter pylori* инфекција (159-162). Поред појединачних инфекција, укупна изложеност патогенима, тј. број патогена којима је појединац био изложен током живота, може бити важан фактор ризика за атеросклерозу (162-165).

#### 1.4. Улцерозни колитис и атеросклероза

Хронична инфламација и ендотелна дисфункција, два су најзначајнија фактора атерогенезе. Инфламацијски и хемостазни поремећаји доводе до иницијације и прогресије атеросклерозе (166,167).

Хронична инфламација се одржава помоћу неколико механизма. Поремећена цревна баријера код инфламацијских болести црева омогућава продукцији луминалних микроорганизама (липополисахаридима и другим ендотоксинима) улазак у крвоток. Липополисахариди индукују експресију проинфламаторних цитокина, утичу на оксидацију холестерола ниске густине и активацију макрофага, што заједно доприноси ендотелној дисфункцији, стварању пенастих ћелија и последично атеросклерози. Код гојазних пацијената, значајну улогу има и мезентеријско масно ткиво које утиче на продукцију проинфламаторних цитокина међу којима су TNF- $\alpha$  и IL-6, који учествују у имунопатогенетским механизмима настанка инсулинске резистенције, *diabetes mellitus*-у типа 2 и коронарне болести. Цревна микробиота доприноси атеросклерози и повећаној активацији тромбоцита смањењем нивоа триметиламин N-оксида и индукцијом експресије Toll-like рецептора 2 и 4 (166,167).

Поред структурних и функционалних васкуларних алтерација, индукованих хроничном системском инфламацијом, дислипидемија и убрзан развој атеросклерозе, доприносе настанку артеријског тромбоемболизма (168-177).

Традиционални кардиоваскуларни фактори ризика (мушки пол, дислипидемија, артеријска хипертензија, *diabetes mellitus*, хронична болест бубрега, старија животна доб, гојазност и пушење) имају смањену учесталост међу пацијентима са улцерозним колитисом (178). Оболели од улцерозног колитиса имају измењени липидни профили. Иако тачан механизам који стоји иза тога није познат, сматра се да је последица хроничне инфламације и/или малапсорпције (179).

Код оболелих од улцерозног колитиса су присутни и нетрадиционални кардиоваскуларни фактори ризика (хиперхомоцистеинемија, леукоцитоза, анемија, употреба кортикостероидних лекова, тромбоцитоза, повишена агрегација тромбоцита, високи нивои CRP и убрзана седиментација еритроцита), и то са значајном учесталошћу (169).

CRP, TNF- $\alpha$ , васкуларни ендотелни фактор раста и IL-6 учествују у атерогенези и патогенези инфламацијских болести црева. Њихови повишени серумски нивои код оболелих од улцерозног колитиса доприносе убрзаном процесу атерогенезе у овој групи пацијената (168).

Преклапање патогенетских механизма улцерозног колитиса и атеросклерозе се огледа и у повишеним вредностима калпротектина, реактанта акутне фазе инфламације. Калпротектин се везује за Toll-like рецептор 4 (TLR4), који посредује како у процесима инфламације, тако и атеросклерозе (180).

Поремећена функција тромбоцита, препозната је у патогенези клиничких компликација атеросклерозе. Агрегација и активација тромбоцита имају кључну улогу у акутним болестима коронарних артерија, инфаркту миокарда, нестабилној ангини пекторис и можданом удару. Тромбоцити могу бити абнормални квантитативно (превише или премало тромбоцита) или квалитативно (одговарајући број тромбоцита,

али су тромбоцити дисфункционални) (181).

Артеријска тромбоза укључује три основна пута: активацију и агрегацију тромбоцита, коагулацију крви са формирањем фибрина и фибринолизу. Под утицајем IL-1, TNF- $\alpha$  и других проинфламаторних цитокина, долази са једне стране до активације матриксних металопротеиназа (MMP), а са друге стране до активације рецептора за тромбин PAR-1 и PAR-4 (на мембрани тромбоцита са продукцијом фактора раста из тромбоцита – PDGF) и PAR-2 на мембрани глатких мишићних ћелија. Под утицајем MMP разграђује се базална мембрана глатких мишићних ћелија, које мигрирају у слој tunica-e intima-e, пролиферишу, формирају фиброзу капу и тиме се подстиче даље формирање атеросклеротског плака (181).

Превенција артеријске тромбоемболије код оболелих од инфламацијских болести црева на првом месту подразумева одржавање клиничке, ендоскопске и патохистолошке ремисије, строгу контролу кардиоваскуларних фактора ризика, суплементацију витаминима B6, B12, и фолном киселином у случају хиперхомоцистеиније. Акутни третман и секундарна превенција артеријске тромбоемболије не разликују се код пацијената који не болују од инфламацијских болести црева у односу на општу популацију (182,183).

Код инфламацијских болести црева ослабљена је апсорпција хранљивих материја, укључујући фолате и витамин B12. Многа истраживања су показала да серумски нивои фолата и витамина B12 имају одређени утицај на развој инфламацијских болести црева. Фолати су укључени у процес метилације DNA и могу произвести епигенетске промене, које утичу на интеракцију између цревне микробиоте и системског имунског одговора, као део патогенетског процеса инфламацијских болести црева (184-186). Витамин B12 се у различитим биохемијским реакцијама, укључујући синтезу DNA и метаболизам фолата, понаша као коензим (187). Дефицит витамина B12 и фолата може допринети настанку макроцитне анемије, хиперхомоцистеиније, неуролошких и психијатријских поремећаја (188-190). Дефицит фолне киселине је код оболелих од инфламацијских болести црева чешћи од дефицита витамина B12 (191). Фолна киселина се углавном апсорбује у дуоденуму и проксималном јејунуму, а мање у другим деловима црева, док се витамин B12 углавном апсорбује у терминалном илеуму. Студије су показале да ресекција више од 50-60 cm илеума, доводи до малапсорпције витамина B12. Литературни подаци потврђују смањену концентрацију витамина B6 и хомоцистеина код оболелих од инфламацијских болести црева (192). Познато је да је висок ниво хомоцистеина фактор ризика за настанак тромбозе (193-195). Поређењем са здравим особама, оболели од инфламацијских болести црева су у већем ризику од хиперхомоцистеиније, а фолна киселина и витамин B12 имају битан удео у метаболичким реакцијама хомоцистеина (196,197). Хомоцистеин настаје деметилацијом метионина, а недостатак витамина B комплекса је главни узрок хиперхомоцистеиније код пацијента са инфламацијским болестима црева (198). Међу витаминима B комплекса, недостатак пиридоксина сматра се важним фактором ризика за хиперхомоцистеинију код оболелих од инфламацијских болести црева (199). Количина хомоцистеина уклоњеног метаболичким путем зависна од фолата и кобаламина је мала, а већина хомоцистеина се претвара у цистатионин путем ензима зависног од пиридоксина (200,201).

## 2. ЦИЉЕВИ И ХИПОТЕЗЕ СТУДИЈЕ

### А. ЦИЉ СТУДИЈЕ

Основни циљ студије био је да се испита повезност клиничких, биохемијских и имунских параметара атеросклерозе, као предиктора кардиоваскуларног ризика оболелих од улцерозног колитиса.

Конкретни задаци, у складу са основним циљем студије јесу следећи:

- Анализом биохемијских и ултрасонографских параметара одредити статус атеросклерозе код оболелих од улцерозног колитиса
- Испитати концентрације биохемијских параметара (SE, CRP, ниво витамина B12, B6, фолне киселине, LDL холестерола, HDL холестерола, триглицерида, non HDL холестерола, укупног холестерола (Hol), Remnant холестерола, нивоа хомоцистеина, серумског Fe, феритина, сатурације трансферина, TIBC, UIBC), агрегабилност тромбоцита и концентрације цитокина (TNF- $\alpha$ , IL-6) у периферној крви код свих испитиваних група
- Анализирати кардиоваскуларни ризик за тромбоемболијске компликације оболелих од улцерозног колитиса у односу на атеросклеротски статус испитаника без улцерозног колитиса
- Анализирати значај биохемијских параметара (SE, CRP, ниво витамина B12, B6, фолне киселине, LDL холестерола, HDL холестерола, триглицерида, non HDL холестерола, укупног холестерола (Hol), Remnant холестерола, нивоа хомоцистеина, серумског Fe, феритина, сатурације трансферина, TIBC, UIBC) и агрегабилности тромбоцита као предиктора атеросклерозе у испитиваним групама
- Анализирати корелацију добијених вредности биохемијских параметара (SE, CRP, ниво витамина B12, B6, фолне киселине, LDL холестерола, HDL холестерола, триглицерида, non HDL холестерола, укупног холестерола (Hol), Remnant холестерола, нивоа хомоцистеина, серумског Fe, феритина, сатурације трансферина, TIBC, UIBC), агрегабилности тромбоцита и цитокина (TNF- $\alpha$ , IL-6) са клиничким скором, ендоскопским скором и патохистолошким карактеристикама пацијената са улцерозним колитисом
- Анализирати присуство метаболичког синдрома у групама и одредити корелацију са вредностима биохемијских параметара (SE, CRP, ниво витамина B12, B6, фолне киселине, LDL холестерола, HDL холестерола, триглицерида, non HDL холестерола, укупног холестерола (Hol), Remnant холестерола, нивоа хомоцистеина, серумског Fe, феритина, сатурације трансферина, TIBC, UIBC), агрегабилности тромбоцита и цитокина (TNF- $\alpha$ , IL-6).

### Б. ХИПОТЕЗЕ

1. Клиничко патохистолошке карактеристике улцерозног колитиса су у позитивној корелацији са присуством атеросклерозе
2. Концентрација испитиваних биохемијских параметара и проинфламацијских цитокина у серуму, је већа код оболелих од улцерозног колитиса са регистрованом атеросклерозом, у поређењу са контролном групом

3. Биохемијски параметари и проинфламацијски цитокини у серуму су присутни у већој концентрацији код оболелих атеросклерозе у поређењу са контролном групом здравих испитаника



### **3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ**

#### **А. ВРСТА СТУДИЈЕ**

Спроведена је опсервациона студија пресека у Општој болници „Ђорђе Јоановић“ у Зрењанину, Универзитетском клиничком центру Крагујевац, Центру за гастроентерохепатологију и Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу.

#### **Б. ПОПУЛАЦИЈА КОЈА СЕ ИСТРАЖУЈЕ**

Испитаници који су били укључени у истраживање испунили су све укључујуће критеријуме и нису имали ни један искључујући критеријум. Испитаници су били подељени у следеће групе: прву групу су чинили испитаници код којих је дијагностикован улцерозни колитис и атеросклероза, у другој групи су били испитаници са улцерозним колитисом без атеросклерозе. Трећу групу чинили су испитаници са атеросклерозом без улцерозног колитиса, док су четврту групу чиниле здраве контроле. Истраживачи су се у потпуности придржавали принципа Добре клиничке праксе током целог истраживања, а за истраживање су претходно добијена одобрења надлежних етичких комитета.

#### **В. УЗОРКОВАЊЕ**

**Укључујући критеријуми су:**

1. Потписан образац добровољног пристанка за учешће у студији у свим групама.
2. За експерименталне групе:
  - дијагноза улцерозног колитиса која је постављена током колоноскопије са биопсијама и патохистолошким прегледом у складу са критеријумима Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis из 2017. године (202) и/или
  - постављена дијагноза атеросклерозе на основу лабораторијских, клиничких и ултразвучних параметара мерених на каротидним крвним судовима.
3. За контролну групу: испитаници без икаквих тегоба, као и негативни лабораторијски и ултразвучни параметри атеросклерозе.

**Искључујући критеријуми су:**

- малолетни испитаници, трудне жене, жене које доје, особе са ограниченом правном одговорношћу и нижим когнитивним способностима;
- испитаници који су користили витаминске суплементе шест месеци пре истаживања;
- испитаници са одређеним стањима или болестима која могу изазвати дефицит витамина (свакодневни унос алкохола већи од 35 грама, потпуни вегетаријанци, претходна анамнеза карцинома, претходна гастректомија);
- испитаници који узимају или који су узимали, шест месеци пре истаживања, лекове који могу да утичу на статус витамина Б и хомоцистеина (инхибитори протонске пумпе, орални контрацептивни лекови, метформин, фенитоин, теофилин);
- испитаници са хроничним и малигним болестима и/или испитаници који узимају као терапију лекове који могу да утичу на испитиване параметре (антилипидемици, антиагрегациона, имуносупресивна, имуномодулаторна и кортикостероидна терапија);

- било каква инфекција и инфективни синдроми који су били присутни два месеца пре истраживања или током истраживања.

### **Одређивање биохемијских параметара и агрегабилности тромбоцита**

Лабораторијске анализе (комплетна крвна слика, биохемијске анализе и анализа столице) учињене су у Централној биохемијској лабораторији Универзитетског клиничког центра Крагујевац и лабораторији Опште болнице „Ђорђе Јоановић“ Зрењанин применом ензимских метода на анализатору Roche Cobas 6000 (c501module) (Roche Diagnostics, Basel Switzerland) и колориметријски тест коришћењем комерцијално доступних комплета, респективно.

Концентрације хомоцистеина у серуму одређене су течном хроматографијом високих перформанси.

Хепаринизовани узорци целе крви су коришћени за процену агрегације тромбоцита употребом метода агрегометрија отпором крви помоћу multiplate анализатора (Dynabyte, Munchen, Germany). Антитромбоцитни утицај Omega-3 PUFA је процењен на два различита начина. Први метод је укључивао прецизна мерења агрегације тромбоцита додавањем агониста као што су аденозин дифосфат (ADP тест) и арахидонат (ASPI тест), са вишим резултатима који указују на повећану резидуалну агрегацију тромбоцита и смањени антитромбоцитни ефекат суплементације. Када испитаник није узео антагонист гликопротеин Пв/Ша, базална агрегабилност тромбоцита је мерена коришћењем тромбин рецептор активирајућег протеина (TRAP) теста, који је коришћен за процену утицаја инхибитора гликопротеина Пв/Ша рецептора на агрегацију тромбоцита.

### **Одређивање концентрације цитокина у серуму**

Одмах по издвајању испитаничког серума исти је био замрзнут на -20°C до извођења анализе. Концентрације цитокина који имају значајну улогу у патогенези улцерозног колитиса (TNF- $\alpha$ , IL-6) мерене су ELISA методом у складу са утврђеним протоколом произвођача (R&D Systems, Minneapolis, MN, USA).

### **Одређивање клиничког скорa, ендоскопског скорa и патохистолошког скорa**

Сваки испитаник са улцерозним колитисом (са или без атеросклерозе) је скорован у нашој студији.

Тоталном колоноскопијом са биопсијама је потврђена дијагноза улцерозног колитиса и одређене су ендоскопска и патохистолошка активност болести.

Мауо clinic score представља груписање параметара који оцењују активност болести а једна од њених компоненти јесте клинички скор или глобална процена лекара (0 - нормална, 1 - блага болест, 2 - средње тешка болест, 3 - тешка болест). Ендоскопска активност болести процењена је ендоскопским скором. Ендоскопски скор улцерозног колитиса класификован је као: 0 – нормалан налаз или без активности болести; 1 - блага активност болести која поразумева присуство еритема слузнице, мање наглашену васкуларну шару и благу фрагилност слузнице; 2 - умерена активност болести која подразумева јак еритем слузнице, одсутну васкуларну шару, фрагилност слузнице и ерозије слузнице; 3 - тешка форма болести која подразумева спонтано крварење слузнице колона и улцерације колона (12,34).

Анализом инфламиране слузнице дебелог црева на патологији, одређен је степен хистолошких промена слузнице колона. Патохистолошки преглед је учино један патолог, којем није био доступан ендоскопски извештај и који није знао резултате ендоскопског скорa испитаника. Коришћен је Geboes-ов хистолошки индекс активности болести који обухвата параметаре као што су структурне промене, затим

хронични запаљенски инфилтрат, потом неутрофилну и еозинофилну инфилтрацију, такође и деструкцију крипти и ерозије и улцерације слузнице дебелог црева. Geboes индекс представља број бодова у распону од 0 до 5/4, и што је тај број хистолошког индекса активности болести већи то је тежа болест (39).

### **Одређивање атеросклерозе**

За каротидни дуплекс ултразвук и колор доплер, који је учињен од стране једног искусног ултрасонографисте, коришћен је Acuson 128XP ултразвучни апарат (Siemens, Germany) са линеарном ултразвучном сондом фреквенције 5MHz или 7MHz. При прегледу испитаници су лежали на леђима лако забачене (хиперекстендиране) главе, која је притом и лако ротирана за 45 степени у супротну страну од стране која се прегледа. Преглед је обављен попречним и уздужним снимањем (положајем сонде). Каротидне артерије су ултразвучно прегледане у целом вратном делу, од нивоа клавикуларне кости (каудално) до нивоа доње вилице (кранијално). Односно прегледан је први проксимални центиметар унутрашњих каротидних артерија у три одвојене пројекције (предња, бочна и задња), као и последњи дистални центиметар десне и леве заједничке каротидне артерије и бифуркације. Повећање измерене дебљине интима-медија је утврђено као валидан маркер атеросклерозе.

Атерогени индекс плазме је израчунат као логаритам количника триглицерида (TGL)/липопротеина високе густине (HDL), атерогени индекс је израчунат као однос липопротеина ниске густине (LDL)/липопротеина високе густине (HDL), а индекс коронарног ризика је био израчунат као однос укупног холестерола/ липопротеина високе густине (HDL) (203,204).

Сваком испитанику је одређено присуство метаболичког синдрома. Дијагноза метаболичког синдрома се поствља када испитник има најмање три од могућих пет поремећаја: повишену вредност гликемије (гликемија наташте која је виша од 5,5 mmol/L или присуство diabetes mellitus-a), артеријску хипертензију (артеријски крвни притисак виши од 130/85 mmHg или присуство артеријске хипертензије под терапијом), централни тип гојазности (обим ступа  $\geq 94$  cm за мушкарце односно  $\geq 80$  cm за жене), низак HDL холестерол ( $<1,03$  mmol/L за мушкарце односно  $<1,29$  mmol/L за жене) или повишен ниво триглицерида ( $>1,69$  mmol/L) (205).

Студијско истраживање је урађено током посета испитаника у унапред предвиђеном истраживачком центру, а све у складу са студијским Протоколом:

#### **Посета 1.** Током ове посете испитаницима је учињено следеће:

- Према принципима Добре клиничке праксе, са сваким испитаником појединачно био је обављен разговор о истраживању и детаљно је био објашњен образац Добровољног пристанка. Испитанику и његовој пратњи био је дат образац Добровољног пристанка, са напоменом да имају довољно времена, колико је њима потребно, да га прочитају. Ако би се десило да испитаник пристане да учествује у истраживању, онда би он или његов законски заступник, потписао обрзац Добровољног пристанка у два примерка, као и истраживач. Један примерак обрасца Добровољног пристанка испитаник је понео кући са собом.
- Обављен је разговор са испитаником где је узета детаљна анамнеза и урађен је физикални преглед испитаника.
- Проверени су још једном укључујући и искључујући критеријуми и кад је било утврђено да испитаник задовољава све укључујуће и да нема ни један искључујући критеријум, наставио је истраживањем и испланирана му је следећа посета.

- Испитаницима је речено да донесу узорке јутарње столице за следећу посету и дата им је посуда за узорак столице.
- Испитаницима је објашњено да у било ком тренутку могу да напусте истраживање, а да ће биће искључени из истраживања у случају тежег погоршања улцерозног колитиса и/или витално угрожавајућих кардиоваскуларних манифестација и потребе за хитнијим увођењем терапије (антиагрегациони и антикоагулантни лекови, инхибитори фосфодиестеразе, кортикостероиди, имуносупресиви, антилипидемици, биолошка терапија).

**Посета 2.** Током ове посете учињени су следећи поступци:

- Пласирана је хепаринизована пластична канила у кубиталну вену и изврено је узорковање крви:
- 10 ml пуне крви за издвајање серума (ред епрувета) због одређивања биохемијских анализа: SE, CRP, нивоа витамина B12, B6, фолне киселине, LDL холестерола, HDL холестерола, триглицерида, нон HDL холестерола, укупног холестерола (Hol), Remnant холестерола, нивоа хомоцистеина, серумског Fe, феритина, сатурације трансферина, TIBC, UIBC.
- 3,5 ml пуне крви са антикоагулансом (левендер епрувета) која је намењена за анализу комплетне крвне слике са леукоцитарном формулом.
- 10 ml пуне крви са антикоагулансом (левендер епрувета) која је намењена за одређивање агрегације тромбоцита (Ag Tr ADP, Ag Tr ASPI, Ag Tr TRAP).
- 10 ml пуне крви за издвајање серума (ред епрувета) која је намењена за одређивање концентрације цитокина у серуму (TNF- $\alpha$ , IL-6).
- Испитаник је донео на дан посете јутарњу столицу у претходно дату посуду за узорковање столице.
- Обављена је анализа столице (фекални калпротектин (FKP), амебе, паразити, ламблије, копрокултура и Clostridium difficile). Фекални калпротектин није анализиран у групних здравих контрола.
- Испитаницима је заказана следећа посета и детаљно је објашњен начин као да очисте односно припреме дебело црево за колоноскопију. Испитаници из групе здравих контрола, нису радили колоноскопију, јер није етички радити колоноскопију особама без икаквих тегоба.

**Посета 3.** Испитаници су дошли од куће већ припремљени за ендоскопски преглед дебелог црева - колоноскопију.

- Урађена је тотална колоноскопија са биопсијама слузнице (најмање 5 политопских биопсија) дебелог црева током прегледа због патохистолошке анализе.
- Написан је ендоскопски извештај и пропратница за патохистолошку анализу. Патохистолошка пропратница није садржаја извештај ендоскопског налаза који би могао да види патолог.
- Испитаницима је заказана Посета 4.

**Посета 4.** На овој посети испитаници су подвргнути процени индекса аортне крутости и скривене атеросклерозе.

## **Г. ВАРИЈАБЛЕ КОЈЕ СЕ МЕРЕ У СТУДИЈИ**

**Независне варијабле:** присуство атеросклерозе, улцерозни колитис

**Зависне варијабле:** концентрације биохемијских параметара и цитокина у серуму,

тежина болести, клиничко-патохистолошки налаз

**Збуњујуће варијабле:** старост >55 година, конзумирање никотина, мушки пол, клиничко-патолошке карактеристике испитаника (гојазност, дислипидемија, артеријска хипертензија, diabetes mellitus, хронична болест бубрега), социо-епидемиолошки статус.

#### **Д. СНАГА СТУДИЈЕ И ВЕЛИЧИНА УЗОРКА**

Снага студије је одређена помоћу статистичког програма G\*Power. Величина узорка је израчуната уз помоћ података о вредностима серумских концентрација хомоцистеина објављених у студији која је сличног дизајна. Узорак у студији је израчунат узимајући  $\alpha$  као 0,05 и снагу студије од 0,8 за Student's t тест (два независна узорка), где се пореде две групе међу собом (у оба смера), према статистичком програму G\*Power. На основу претпоставке која захтева највећи узорак, односно очекиване најмање разлике у испитиваним параметрима између експерименталних и контролних група, утврђен је број испитаника према групама и он износи 11 за сваку од група. За потребе овог истраживања неопходне су четири групе од по најмање 11 испитаника, укупно минимално 44 испитаника. Овакав узорак студије претпоставља утврђивање статистички значајне разлике (Mann-Whitney U тест за два независна узорка) између група, са снагом студије  $\geq 80\%$ .

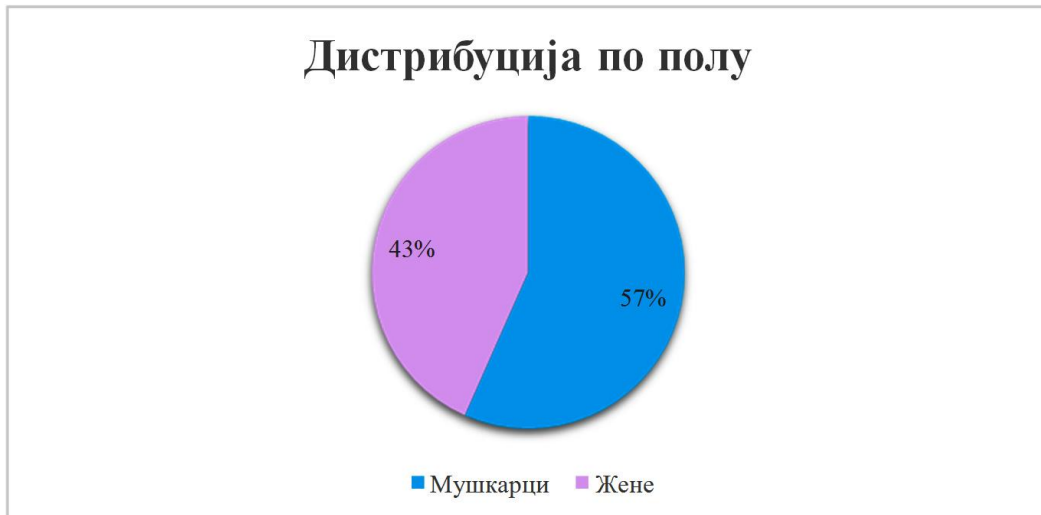
#### **Ђ. СТАТИСТИЧКА ОБРАДА ПОДАТАКА**

Нумеричке варијабле су у студији извештене као средња вредност  $\pm$  стандардна девијација (SD) или медијана (IQR). Дистрибуција података је испитана применом Shapiro-Wilk теста или Kolmogorov-Smirnov тест. Статистички значајна разлика дихотомних варијабли између две групе процењена је Fisher-овим тестом. Статистички значајну разлику између четири групе утврдио је Kruskal-Wallis или једносмерна анализа варијансе (ANOVA), у зависности од нормалности дистрибуције испитиваног параметра. Пост хок (Mann-Whitney U или Tukey тест) тестови су спроведени да би се утврдило које специфичне групе имају статистички значајну разлику. Током пост хок тестова, Bonferroni-јева алфа вредност је коригована ( $0,05/6=0,008$ ). Коришћена је метода ROC криве, а степен поузданости статистичке анализе утврђен је одређивањем осетљивости и специфичности теста. Под статистичком значајношћу подразумевала се вредност  $p < 0,05$ . За анализу подата коришћен је програм SPSS верзија 20.

## 4. РЕЗУЛТАТИ

У студији је укупно укључено 120 испитаника. Испитници су били подељени у четири групе. Прва група имала је 25 испитаника оболелих од улцерозног колитиса и атеросклерозе. Друга група је обухватила 39 испитаника са улцерозним колитисом без атеросклерозе. У трећој групи је било 31 испитаник са атеросклерозом без улцерозног колитиса. Четврту групу, укупно 25 испитаника сачињавали су здрави испитаници.

Дистрибуција испитаника по полу је приказана на Графикону 1.



Графикон 1. Дистрибуција испитаника по полу

Просечна старост испитаника приказна је на Графикону 2.



Графикон 2. Просечна старост испитаника у испитиваним групама

#### 4.1 Концентрације биохемијских параметара, агрегабилности тромбоцита и концентрације серумских цитокина у испитиваним групама

У првом делу истраживања испитали смо однос између концентрација биохемијских параметара (SE, CRP, витамина B12, витамина B6, фолне киселине, LDL холестерола, HDL холестерола, non HDL холестерола, укупног холестерола (Hol), тигицерида (TGL), Remnant холестерола, серумског Fe, феритина, сатурације трансферина, TIBC, UIBC), агрегабилности тромбоцита (Ag Tr ADP, Ag Tr ASPI, Ag Tr TRAP) и концентрација цитокина (TNF- $\alpha$ , IL-6) у периферној крви између испитиваних група.

У поређењу са здравим контролама испитаници са улцерозним колитисом и атеросклерозом, испитаници са улцерозним колитисом без атеросклерозе и испитаници са атеросклерозом без улцерозног колитиса имали су више вредности SE, CRP, Ag Tr ADP, Ag Tr ASPI, Ag Tr TRAP, Le, Tr, FKP, TNF- $\alpha$  и IL-6 (Табела 2). Није показана статистички значајна разлика између испитиваних група у погледу серумских вредности витамина B6, фолне киселине, атерогеног индекса плазме, атерогеног индекса, индекса коронарног ризика и TIBC вредности.

Табела 2. Лабораторијски параметри представљени медианом код испитаника

Варијабла	Улцерозни колитис са атеросклерозом (медиана (IQR))	Улцерозни колитис без атеросклерозе (медиана (IQR))	Атеросклероза без улцерозног колитиса (медиана (IQR))	Здраве контроле (медиана (IQR))	р вредност
SE	30 (37,50)	13 (26,00)	12 (13,25)	2,5 (3,25)	<b>0,001</b>
CRP	49,0 (97,35)	23,8 (95,00)	3,7 (2,50)	1,0 (0,75)	<b>0,000</b>
B12	245 (218,5)	350 (258,0)	456 (179,5)	417 (148,0)	<b>0,000</b>
B6	15,00 (16,0)	16,00 (12,7)	15,00 (7,0)	16,35 (12,48)	0,500
Фолна киселина	12,0 (19,45)	7,5 (7,7)	9,0 (8,7)	7,65 (5,62)	0,246
LDL	1,87 (2,43)	1,89 (1,92)	2,45 (1,56)	2,33 (0,55)	<b>0,052</b>
HDL	1,56 (1,56)	1,33 (0,88)	1,87 (1,73)	3,09 (1,27)	<b>0,000</b>
Hol	4,10 (2,05)	4,20 (1,78)	5,55 (1,82)	5,08 (1,05)	<b>0,003</b>
TGL	1,22 (0,79)	1,10 (0,76)	2,33 (1,91)	0,95 (0,53)	<b>0,000</b>
Remnant холестерол	0,60 (0,68)	0,44 (0,34)	0,90 (0,70)	0,44 (0,28)	<b>0,000</b>
Индекс коронарног ризика	0,79 (1,96)	0,72 (0,62)	0,58 (0,62)	0,60 (0,58)	0,477
Атерогени индекс	1,27 (3,64)	2,17 (1,90)	2,29 (1,88)	1,81 (1,26)	0,241
Атерогени индекс плазме	2,52 (4,44)	3,17 (2,20)	3,46 (2,13)	2,29 (1,25)	0,135
Fe	8,50 (6,35)	10,00 (8,70)	13,10 (5,60)	17,50 (8,00)	<b>0,000</b>
Феритин	74,00 (95,5)	122,00 (274,0)	236,00 (95,0)	79,40 (64,7)	<b>0,000</b>
Сатурација трансферина	17,35 (14,65)	20,00 (17,40)	30,26 (12,02)	32,00 (14,50)	<b>0,000</b>
Ag Tr ADP	1212,00 (307)	1199,00 (762)	675,00 (342)	727,50 (294)	<b>0,000</b>
Ag Tr ASPI	1654,00 (519)	1387,00 (771)	988,00 (334)	1227,00 (267)	<b>0,000</b>
Ag Tr TRAP	1654,00 (412)	1320,00 (691)	1121,00 (334)	1198,00 (273)	<b>0,000</b>
TIBC	52,00 (13)	56,00 (21)	49,00 (13)	/	0,395
Le	9,45 (7,1)	8,65 (6,6)	4,87 (1,3)	5,70 (2,0)	<b>0,000</b>
Tr	404 (181)	386 (199)	298 (188)	230 (85)	<b>0,000</b>

<b>FKP</b>	987,60 (1331)	439,00 (1266)	13,40 (11)	/	<b>0,000</b>
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	379,67 (176,67)	395,00 (256,50)	391,67 (80,00)	0,00 (1,75)	<b>0,000</b>
<b>IL-6</b>	511,86 (122,86)	581,36 (491,43)	563,29 (114,29)	0,00 (0,00)	<b>0,000</b>
<b>Non HDL</b>	3,52 (2,80)	2,68 (2,17)	4,10 (2,29)	3,86 (1,20)	<b>0,013</b>
<b>Хомоцистеин</b>	11,02 (5,15)	10,28 (3,90)	9,24 (3,40)	10,00 (4,00)	0,107
<b>UIBC</b>	35,56 (15)	40,62 (17)	42,84 (11)	/	<b>0,051</b>
<b>Систолни ТА</b>	162 (20)	133 (0)	157 (25)	123 (12)	<b>0,000</b>
<b>Дијастолни ТА</b>	91 (5)	82 (5)	90 (5)	72 (15)	<b>0,021</b>

Показана је статистички значајна разлика са већим вредностма SE ( $p=0,008$ ), Ag Tr ASPI ( $p=0,004$ ) и Ag Tr TRAP ( $p=0,001$ ) код испитаника са улцерозним колитисом и атеросклерозом у односу на испитанике са улцерозним колитисом без атеросклерозе.

Испитаници са улцерозним колитисом и атеросклерозом имали су веће нивое SE ( $p=0,000$ ), CRP-a ( $p=0,000$ ), Ag Tr ADP ( $p=0,000$ ), Ag Tr ASPI ( $p=0,000$ ), Ag Tr TRAP ( $p=0,000$ ), Le ( $p=0,000$ ), Tr ( $p=0,001$ ) и FKP ( $p=0,000$ ) у поређењу са испитаницима са атеросклерозом без улцерозног колитиса.

Вредности нивоа витамина B12 ( $p=0,000$ ), TGL ( $p=0,000$ ), феритина ( $p=0,001$ ) и сатурације трансферина ( $p=0,000$ ) биле су значајно више само код испитаника са атеросклерозом без улцерозног колитиса.

Значајно виши нивои SE ( $p=0,000$ ), CRP-a ( $p=0,000$ ), HDL холестерола ( $p=0,000$ ), сатурације трансферина ( $p=0,000$ ), Ag Tr ADP ( $p=0,000$ ), Ag Tr ASPI ( $p=0,000$ ), Ag Tr TRAP ( $p=0,000$ ), Le ( $p=0,000$ ), Tr ( $p=0,000$ ), IL-6 ( $p=0,000$ ) и вредности TNF- $\alpha$  ( $p=0,000$ ) примећене су код испитаника са улцерозним колитисом и атеросклерозом у поређењу са здравим контролама.

Виши нивои витамина B12 ( $p=0,002$ ) и вредности серумског Fe ( $p=0,000$ ) примећене су код здравих контрола.

Када су упоређени испитаници са улцерозним колитисом без атеросклерозе и испитаници са атеросклерозом без улцерозног колитиса вредности CRP-a ( $p=0,000$ ), сатурације трансферина ( $p=0,000$ ), Ag Tr ADP ( $p=0,000$ ), Le ( $p=0,001$ ) и FKP ( $p=0,000$ ) биле су значајније веће код испитаника са улцерозним колитисом без атеросклерозе. Испитаници са атеросклерозом без улцерозног колитиса имали су више нивое витамина B12 ( $p=0,004$ ), HDL холестерола ( $p=0,004$ ), укупног холестерола ( $p=0,001$ ), TGL ( $p=0,000$ ), Remnant холестерола ( $p=0,000$ ) и серумског Fe ( $p=0,001$ ).

Испитаници са улцерозним колитисом без атеросклерозе имали су више нивое SE ( $p=0,000$ ), CRP-a ( $p=0,000$ ), Le ( $p=0,001$ ), TGL ( $p=0,000$ ), Ag Tr ADP ( $p=0,000$ ), Ag Tr ASPI ( $p=0,000$ ), Ag Tr TRAP ( $p=0,000$ ), IL-6 ( $p=0,000$ ) и TNF- $\alpha$  ( $p=0,000$ ) у односу на здраве контроле. Виши нивои витамина B12 ( $p=0,004$ ), HDL холестерола ( $p=0,004$ ), укупног холестерола ( $p=0,001$ ), серумског Fe ( $p=0,001$ ) и сатурације трансферина ( $p=0,000$ ) примећени су код здравих контрола.

Значајно више вредности SE ( $p=0,001$ ), CRP-a ( $p=0,000$ ), LDL холестерола ( $p=0,002$ ), TGL ( $p=0,000$ ), Remnant холестерола ( $p=0,001$ ), феритина ( $p=0,000$ ), Tr ( $p=0,000$ ), IL-6 ( $p=0,000$ ) и вредности TNF- $\alpha$  ( $p=0,000$ ) примећене су код испитаника са



атеросклерозом без улцерозног колитиса у поређењу са здравим контролама.

Упоређене су вредности аритметичке средине поп HDL холестерола, хомоцистеина и UIBC између испитиваника (Табела 3). За процену статистичке значајности коришћен је једносмерни Анова тест. Групе су анализирание како би се утврдило између којих група у погледу посматраних варијабли постоји статистички значајна разлика. Алфа вредност је износила 0,05.

Табела 3. Аритметичке средине поп HDL холестерола, хомоцистеина и UIBC код испитаника

Варијабла	Улцерозни колитис са атеросклерозом (Mean±SD)	Улцерозни колитис без атеросклерозе (Mean±SD)	Атеросклероза без улцерозног колитиса (Mean±SD)	Здраве контроле (Mean±SD)	р вредност
Non HDL	3,52±2,039	2,68±1,439	4,10±1,589	3,86±0,729	<b>0,013</b>
Хомоцистеин	11,02±2,985	10,28±2,398	9,24±2,724	10,00±2,872	0,107
UIBC	35,56±12,322	40,62±12,639	42,84±7,546	/	<b>0,051</b>

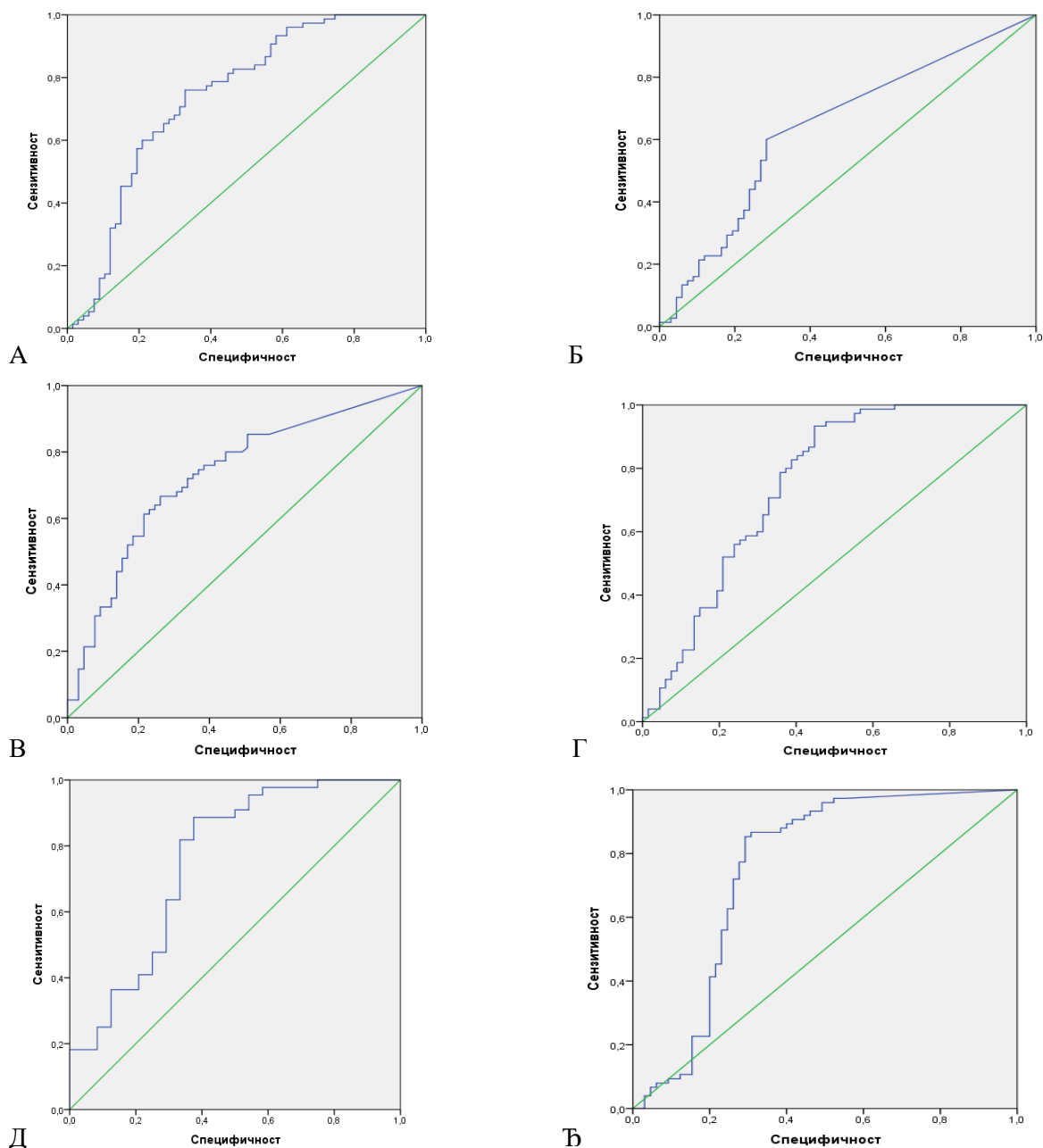
Није утврђена статистички значајна разлика између вредности аритметичке средине хомоцистеина у серуму испитиваних група.

Након што је Анова тест показао статистички значајну разлику између четири групе у вредностима аритметичких средина поп HDL холестерола и UIBC (Табела 3), post-hoc Tukey тест је открио да су значајно виши нивои поп HDL холестерола код испитаника са атеросклерозом без улцерозног колитиса него код испитаника са улцерозним колитисом без атеросклерозе ( $p=0,013$ ). Нивои UIBC су били значајно нижи код испитаника са улцерозним колитисом и атеросклерозом у поређењу са испитаницима са атеросклерозом без улцерозног колитиса ( $p=0,044$ ) (Табела 3).

#### 4.2 Предиктори атеросклерозе код оболелих од улцерозног колитиса

У другом делу студије анализирали смо значај биохемијских параметара (SE, CRP, ниво витамина B12, витамина B6, фолне киселине, LDL холестерола, HDL холестерола, TGL, поп HDL холестерола, укупног холестерола (Hol), Remnant холестерола, нивоа хомоцистеина, серумског Fe, феритина, сатурације трансферина, TIBC, UIBC) и агрегабилности тромбоцита (Ag Tr ADP, Ag Tr ASPI, Ag Tr TRAP) као предиктора атеросклерозе код оболелих од улцерозног колитиса.

Анализирали смо ROC криве следећих варијабли: CRP, IL-6, TNF- $\alpha$ , Ag Tr ADP, Ag Tr ASPI и Ag Tr TRAP како би смо проценили њихове сензитивности и специфичности као предиктора у процени ризика од развоја атеросклерозе. Анализе ROC крива приказане су на Графиконима 3А-Ђ.



### Графикон 3.

- (А) ROC крива показује значај вредности CRP као предиктора атеросклерозе код испитаника са улцерозним колитисом (AUC= 0,742, сензитивност 76,0%, специфичност 67,2%).
- (Б) ROC крива показује значај вредности IL-6 као предиктора атеросклерозе код испитаника са улцерозним колитисом (AUC = 0,640, сензитивност 60,0%, специфичност 71,6%).
- (В) ROC показује значај вредности TNF- $\alpha$  као предиктора атеросклерозе код испитаника са улцерозним колитисом (AUC=0,733, сензитивност 66,7%, специфичност 73,8%).
- (Г) ROC крива показује значај вредности Ag Tr ADP као предиктора атеросклерозе код испитаника са улцерозним колитисом (AUC=0,753, сензитивност 93,3%, специфичност 55,2%).
- (Д) ROC крива показује значај вредности Ag Tr ASPI као предиктора атеросклерозе код испитаника са улцерозним колитисом (AUC=0,755, сензитивност 88,6%, специфичност 62,5%).
- (Ђ) ROC крива показује значај вредности Ag Tr TRAP као предиктора атеросклерозе код испитаника са улцерозним колитисом (AUC=0,753, сензитивност 85,3%, специфичност 70,8%).

#### 4.3 Кардиоваскуларни ризик за тромбоемболијске компликације оболелих од улцерозног колитиса

У трећем делу нашег истраживања анализирали смо кардиоваскуларни ризик за тромбоемболијске компликације.

Израчунали смо и анализирали Framingham Risk Score и Ascvd скор у испитиваним групама и резултате тестова приказали (Табела 4).

Табела 4. Framingham Risk Score и Ascvd скор у испитиваним групама

Варијабла	Улцерозни колитис са атеросклерозом (медиана)	Улцерозни колитис без атеросклерозе (медиана)	Атеросклероза без улцерозног колитиса (медиана)	Здраве контроле (медиана)	Р вредност
<b>Framingham / по групама</b>	0,08	0,04	0,08	0,02	<b>0,000</b>
<b>Ascvd / по групама</b>	<b>0,5</b>	<b>0,39</b>	<b>0,5</b>	<b>0,39</b>	<b>0,002</b>

Поређење међу групама у погледу Framingham Risk скорa коришћењем Kruskal Wallis теста указује да постоји статистичка значајност између испитиваних група: испитаника са улцерозним колитисом и атеросклерозом и испитаника са улцерозним колитисом без атеросклерозе ( $p=0,000$ ), испитаника са улцерозним колитисом без атеросклерозе и здравих контрола ( $p=0,000$ ), испитаника са атеросклерозом без улцерозног колитиса и испитаника са улцерозним колитисом без атеросклерозе ( $p=0,000$ ), испитаника са атеросклерозом без улцерозног колитиса и здравих контрола ( $p=0,000$ ).

Поређење међу групама у погледу Ascvd скорa доказује Kruskal Wallis тестом статистички значајну разлику међу групама: тј. између испитаника са улцерозним колитисом и атеросклерозом и здравих контрола ( $p=0,006$ ), испитаника са атеросклерозом без улцерозног колитиса и испитаника са улцерозним колитисом без атеросклерозе ( $p=0,008$ ), испитаника са атеросклерозом без улцерозног колитиса и здравих контрола ( $p=0,003$ ).

Кардиоваскуларни ризик и ризик за настанак тромбоемболијских компликација испитаника са улцерозним колитисом и атеросклерозом је већи него код испитаника са улцерозним колитисом без атеросклерозе, а једнак кардиоваскуларном ризику и ризику од настанка тромбоемболијских компликација као код испитаника са атеросклерозом без улцерозног колитиса.

#### 4.4 Клинички параметри улцерозног колитиса у односу на присуство атеросклерозе

У четвртном делу нашег истраживања анализирали смо клиничке параметре улцерозног колитиса у односу на присуство атеросклерозе.

Анализа је обухватила 64 испитаника са улцерозним колитисом, који су подељени у две групе: са атеросклерозом ( $n=25$ ) и без атеросклерозе ( $n=39$ ).

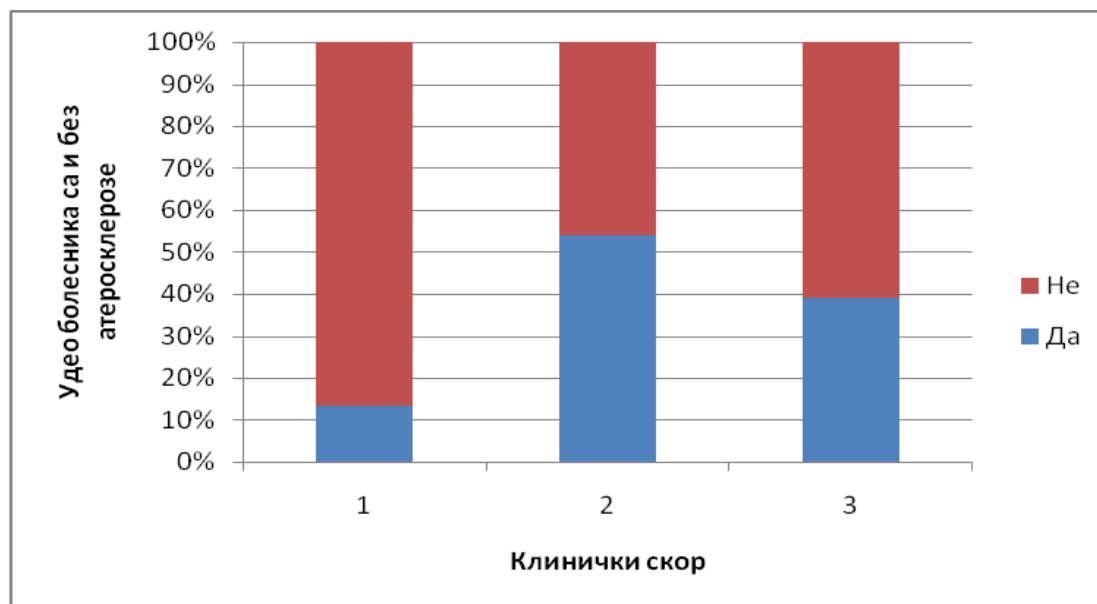
Анализиране су вредности клиничких скорова болести и поређене између дефинисаних група. Статистичка значајност тестирана је Fisher-овим тестом (Табела 5).

**Табела 5.** Клинички параметри улцерозног колитиса у односу на присуство атеросклерозе

	1	2	3	P
<b>Клинички скор</b>				
<b>Са атеросклерозом</b>	2 (13,3%)	14 (53,8%)	9 (39,13%)	
<b>Без атеросклерозе</b>	13 (86,7%)	12 (46,2%)	14 (60,87%)	<b>0,036</b>
<b>Ендоскопски скор</b>				
<b>Са атеросклерозом</b>	2 (14,3%)	17 (58,6%)	6 (28,57%)	
<b>Без атеросклерозе</b>	12 (85,7%)	12 (41,4%)	15 (71,42%)	<b>0,005</b>

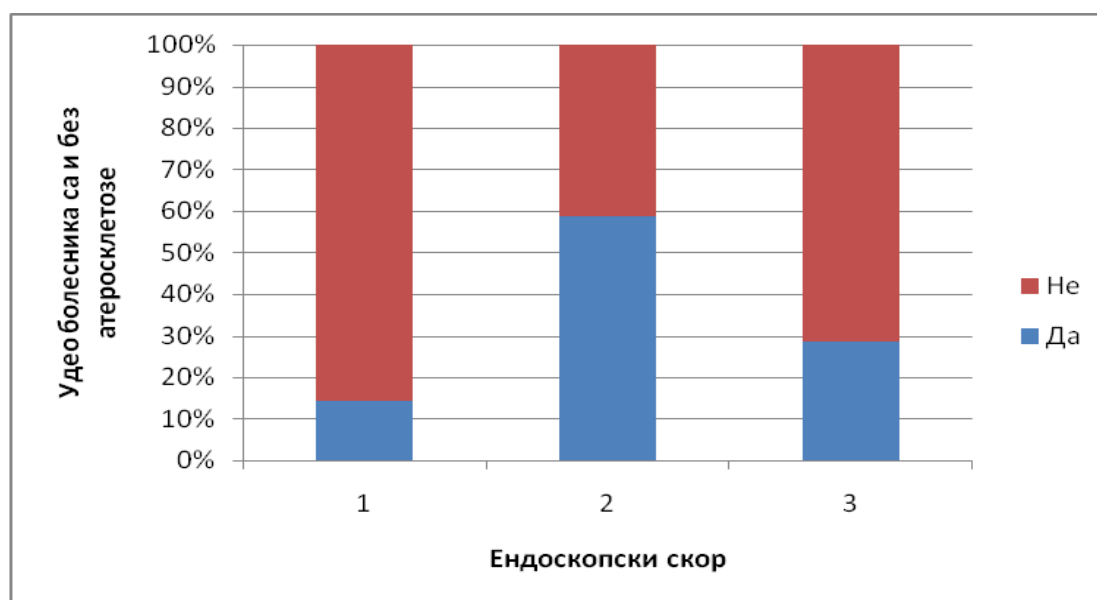
Када је реч о најтежим формама болести улцерозног колитиса (према клиничком и ендоскопском скору), показано је да је код испитаника са највишим скоровима (клинички скор и ендоскопски скор) атеросклероза детектована са мањом учесталошћу, односно у овој групи испитаника већа је заступљеност оних испитаника без атеросклерозе.

На Графикону 4. приказан је удео атеросклерозе у односу на тежину улцерозног колитиса која је процењена клиничким скором.



**Графикон 4.** Удео атеросклерозе у односу на тежину улцерозног колитиса (клинички скор)

На Графикону 5. приказан је удео атеросклерозе у односу на тежину улцерозног колитиса која је процењена ендоскопским скором.



**Графикон 5.** Удео атеросклерозе у односу на тежину улцерозног колитиса (ендоскопски скор)

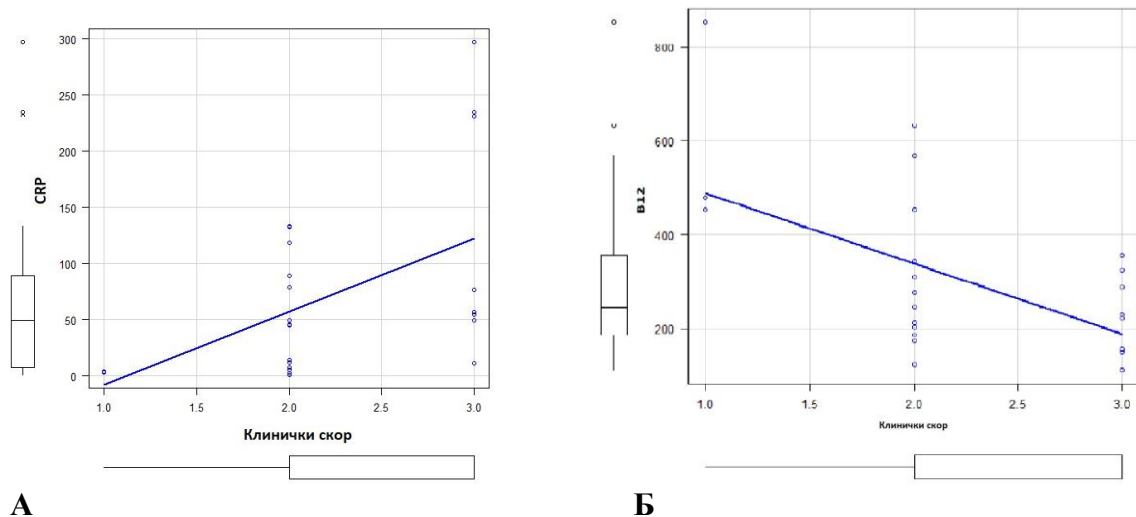
Испитали смо корелацију између лабораторијских и клиничких параметара (клиничког скорa и ендоскопског скорa) у групи испитаника са улцерозним колитисом и атеросклерозом и у групи испитаника са улцерозним колитисом без атеросклерозе (Табела 6).

**Табела 6.** Корелација између лабораторијски и клиничких параметара испитаника са улцерозним колитисом

Варијабла	Клинички скор				Ендоскопски скор			
	Улцерозни колитис са атеросклерозом		Улцерозни колитис без атеросклерозе		Улцерозни колитис са атеросклерозом		Улцерозни колитис без атеросклерозе	
	(Mean±SD)	P	(Mean±SD)	P	(Mean±SD)	P	(Mean±SD)	P
SE	37,44±28,78	p>0,05	21,83±24,41	<b>p=0,003</b>	37,44±28,78	p>0,05	21,83±24,41	<b>p=0,008</b>
CRP	70,07±81,32	<b>p=0,005</b>	59,86±74,31	<b>p=0,002</b>	70,07±81,32	<b>p=0,004</b>	59,86±74,31	<b>p=0,003</b>
B12	308,92±178,77	<b>p=0,042</b>	392,18±183,72	<b>p=0,033</b>	308,92±178,77	p>0,05	392,18±183,72	<b>p=0,013</b>
B6	18,08±8,03	p>0,05	14,71±7,72	p>0,05	18,08±8,03	p>0,05	14,71±7,72	p>0,05
Фолна киселина	13,82±10,86	p>0,05	8,87±6,13	p>0,05	13,82±10,86	p>0,05	8,87±6,13	p>0,05
LDL	2,73±1,67	p>0,05	2,11±1,34	p>0,05	2,73±1,67	p>0,05	2,11±1,34	p>0,05
HDL	1,49±0,67	p>0,05	1,49±0,59	p>0,05	1,49±0,67	p>0,05	1,49±0,59	p>0,05
Hol	5,02±1,81	p>0,05	4,17±1,38	p>0,05	5,02±1,81	p>0,05	4,17±1,38	<b>p=0,037</b>
TGL	1,61±0,97	p>0,05	1,19±0,70	p>0,05	1,61±0,97	<b>p=0,019</b>	1,19±0,70	p>0,05
NonHDL	3,52±2,10	p>0,05	2,68±1,54	p>0,05	3,52±2,10	<b>p=0,042</b>	2,68±1,54	p>0,05
Индекс коронарног ризика	1,01±0,74	p>0,05	1,03±0,90	p>0,05	1,01±0,74	<b>p=0,008</b>	1,03±0,90	p>0,05
Атерогени индекс	2,50±2,02	p>0,05	1,85±1,66	p>0,05	2,50±2,02	<b>p=0,032</b>	1,85±1,66	p>0,05

Атерогени индекс плазме	4,23±2,65	p>0,05	3,30±1,98	p>0,05	4,23±2,65	<b>p=0,021</b>	3,30±1,98	p>0,05
Хомоцистенин	2,73±1,67	p>0,05	2,11±1,34	p>0,05	2,73±1,67	p>0,05	2,11±1,34	p>0,05
Fe	8,82±5,37	p>0,05	9,69±5,61	<b>p=0,001</b>	8,82±5,37	p>0,05	9,69±5,61	<b>p=0,001</b>
Феритин	89,96±86,30	p>0,05	166,74±166,80	<b>p=0,035</b>	89,96±86,30	p>0,05	166,74±166,80	<b>p=0,019</b>
Le	10,68±4,69	p>0,05	9,20±4,04	<b>p=0,011</b>	10,68±4,69	p>0,05	9,20±4,04	<b>p=0,004</b>
Tr	398,32±114,84	p>0,05	390,87±136,70	p>0,05	398,32±114,84	p>0,05	390,87±136,70	p>0,05
Сатурација трансферина	18,09±10,97	p>0,05	18,22±11,97	<b>p=0,002</b>	18,09±10,97	p>0,05	18,22±11,97	<b>p=0,001</b>
Ag Tr ADP	1161,52±257,29	p>0,05	1203,67±582,92	<b>p=0,000</b>	1161,52±257,29	<b>p=0,022</b>	1203,67±582,92	<b>p=0,000</b>
Ag Tr ASPI	1687,60±413,70	p>0,05	1368,87±524,80	<b>p=0,000</b>	1687,60±413,70	<b>p=0,016</b>	1368,87±524,80	<b>p=0,000</b>
Ag Tr TRAP	1720,76±396,90	p>0,05	1341,44±394,53	<b>p=0,001</b>	1720,76±396,90	<b>p=0,007</b>	1341,44±394,53	<b>p=0,000</b>
FKP	1255,35±1439,34	p>0,05	743,811±931,14	<b>p=0,000</b>	1255,35±1439,34	<b>p=0,009</b>	743,811±931,14	<b>p=0,000</b>
TNF- $\alpha$	448,29±146,49	p>0,05	587,53±434,35	p>0,05	448,29±146,49	p>0,05	587,53±434,35	p>0,05
IL-6	557,33±78,26	p>0,05	774,99±438,72	<b>p=0,027</b>	557,33±78,26	p>0,05	774,99±438,72	p>0,05

На основу резултата који су приказани (Табела 6), можемо закључити да постоји јака позитивна колералија између вредности CRP и клиничког скорa, као и јака негативна корелација између нивоa витамина B12 и клиничког скорa код испитаника са улцерозним колитисом и атеросклерозом (Графикон 6А-Б). Вредности осталих варијабли нису статистички значајно корелирале са вредностима клиничког скорa код испитаника са улцерозним колитисом и атеросклерозом.



#### Графикон 6.

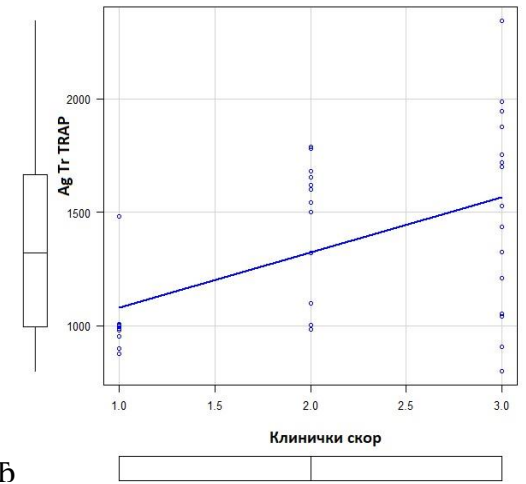
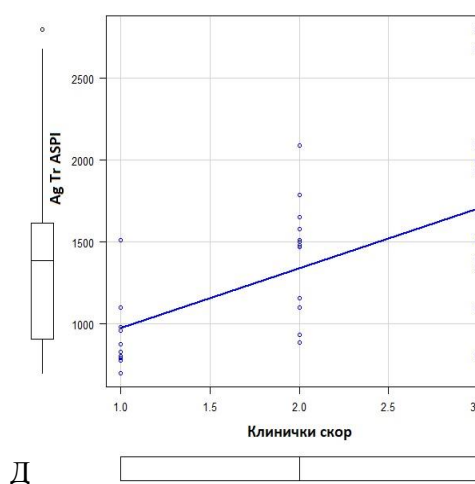
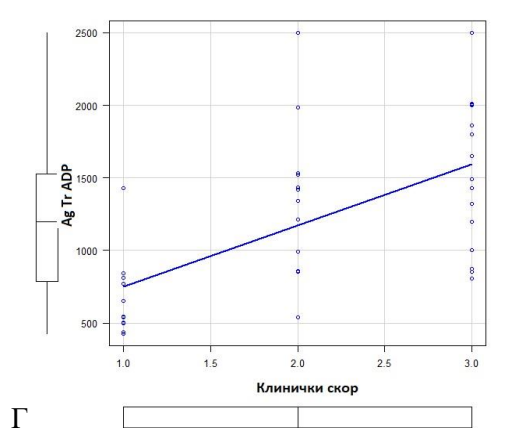
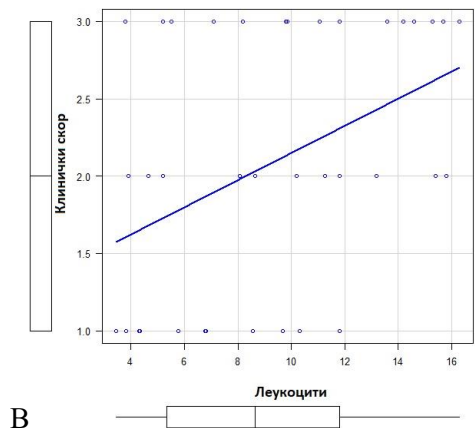
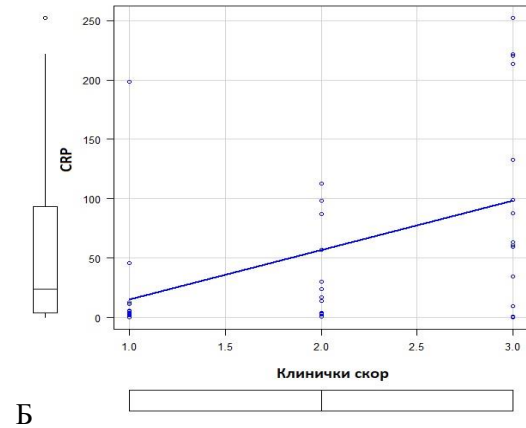
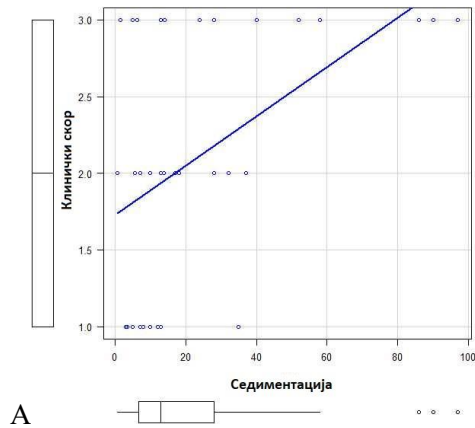
(А) Корелација вредности CRP-а и клиничког скорa код испитаника са улцерозним колитисом и атеросклерозом

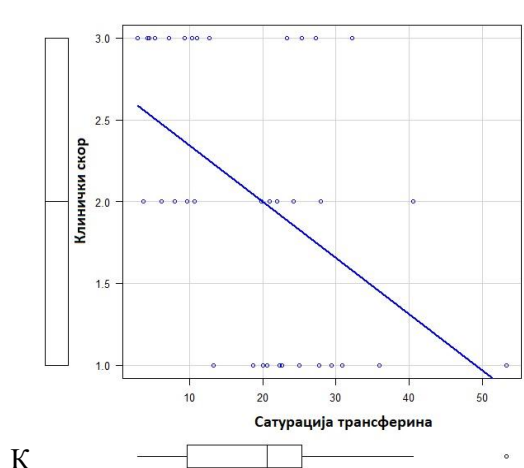
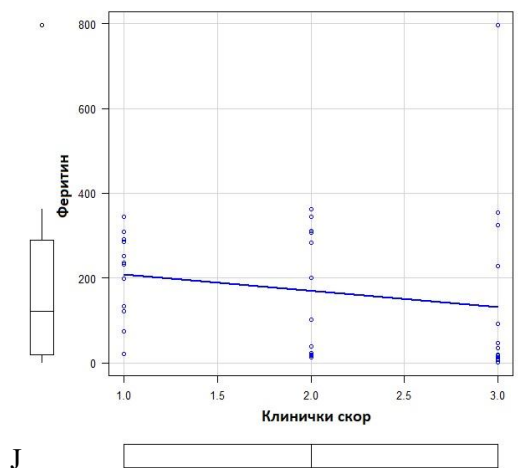
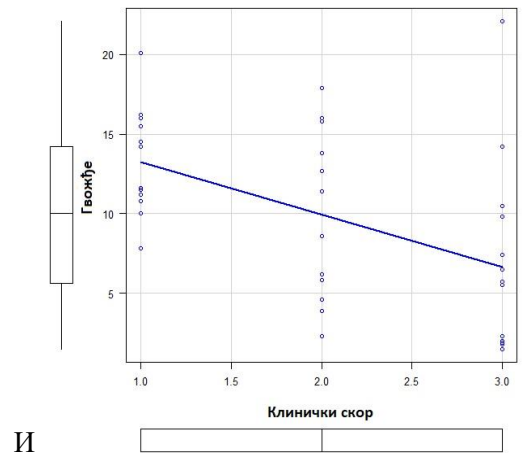
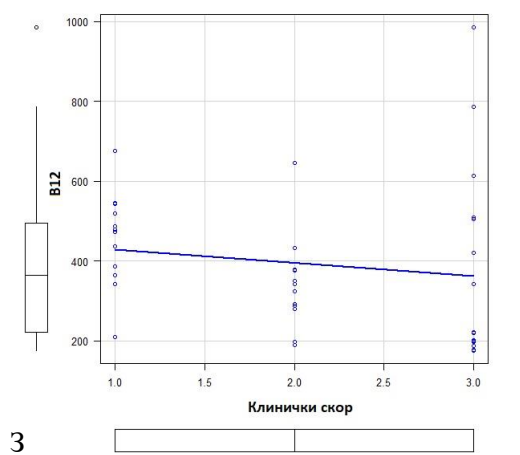
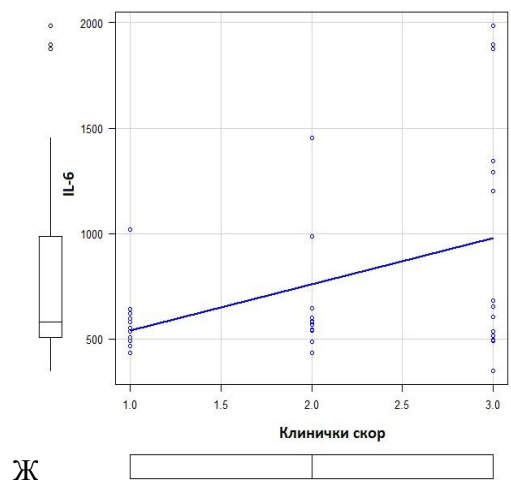
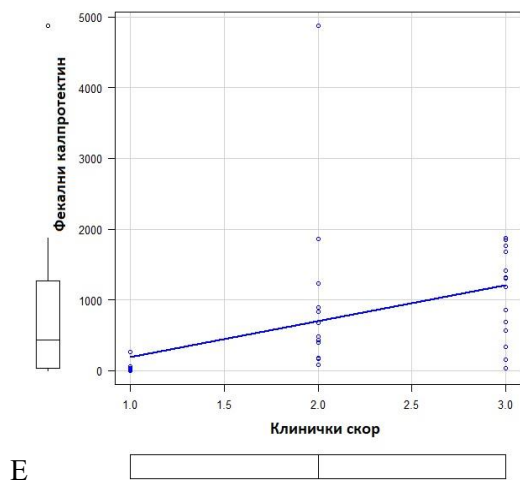
(Б) Корелација вредности нивоa витамина B12 и клиничког скорa код испитаника са улцерозним колитисом и атеросклерозом

Веће вредности CRP и нижи нивои витамина B12 уочени су код највишег клиничког скорa испитаника са улцерозним колитисом и атеросклерозом

Постоји јака позитивна колералија између вредности SE, CRP, Le, Ag Tr ADP, Ag ASPI, Ag TRAP, FKP и клиничког скорa, као и умерено јака позитивна корелација између нивоa цитокина IL-6 и клиничког скорa у групи испитаника са улцерозним колитисом и атеросклерозом.

колитисом без атеросклерозе. Регистрована је јака негативна корелација између нивоа серумског Fe, сатурације трансферина и клиничког скорa у истој групи испитаника; а умерено јака негативна корелација између нивоа витамина B12, феритина и клиничког скорa (Графикон 7А-К). Између осталих варијабли није било статистички значајне корелације.





**Графикон 7.**

(А) Корелација вредности SE и клиничког скорa код испитаника са улцерозним колитисом без атеросклерозе

(Б) Корелација вредности CRP-a и клиничког скорa код испитаника са улцерозним колитисом без атеросклерозе

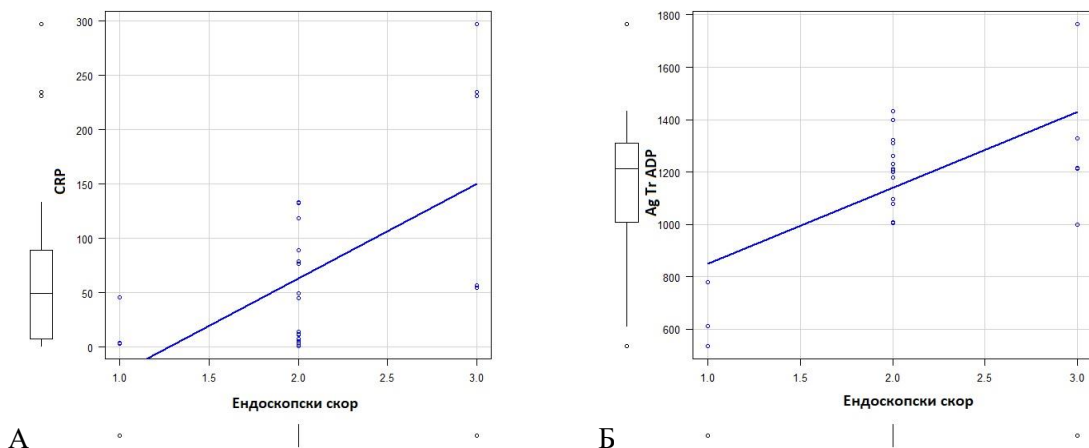
(В) Корелација вредности Le и клиничког скорa код испитаника са улцерозним колитисом без атеросклерозе

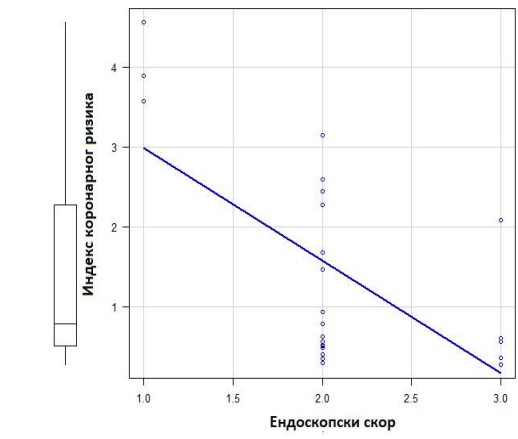
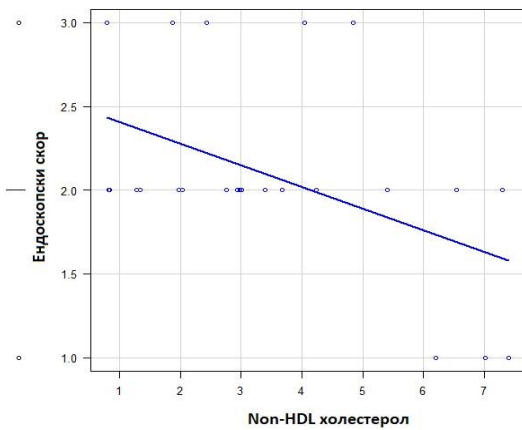
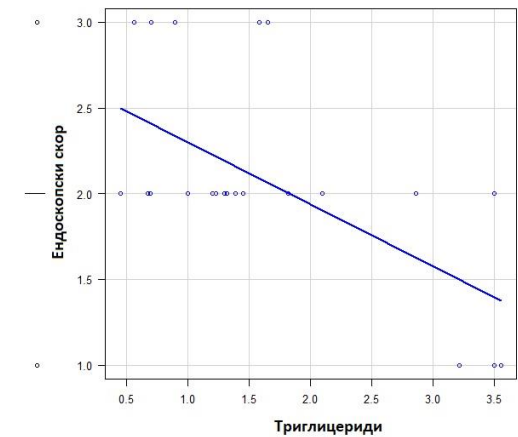
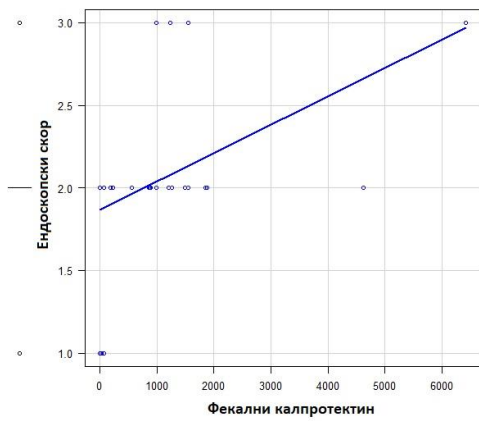
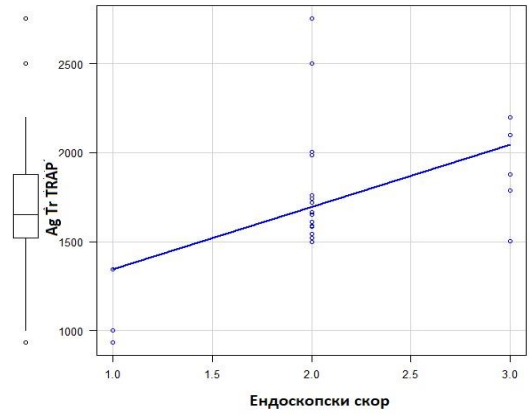
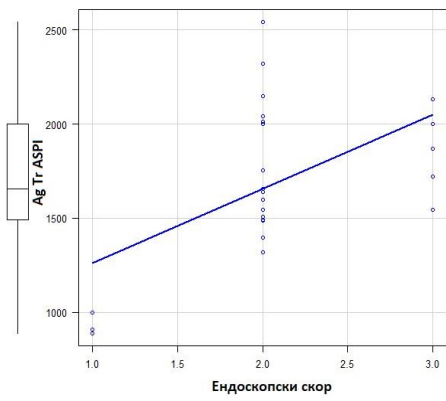


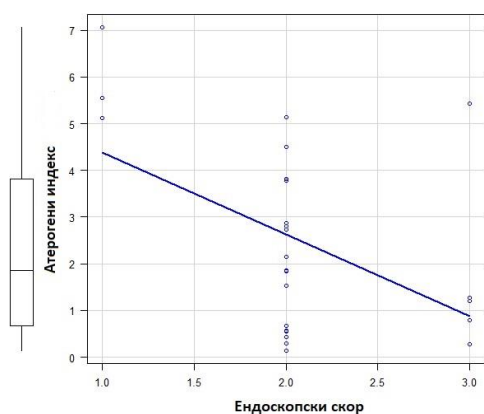
- (Г) Корелација вредности Ag Tr ADP и клиничког скорa код испитаника са улцерозним колитисом без атеросклерозе
- (Д) Корелација вредности Ag Tr ASPI и клиничког скорa код испитаника са улцерозним колитисом без атеросклерозе
- (Ђ) Корелација вредности Ag Tr TRAP и клиничког скорa код испитаника са улцерозним колитисом без атеросклерозе
- (Е) Корелација вредности FKP и клиничког скорa код испитаника са улцерозним колитисом без атеросклерозе
- (Ж) Корелација вредности IL-6 и клиничког скорa код испитаника са улцерозним колитисом без атеросклерозе
- (З) Корелација вредности витамина B12 и клиничког скорa код испитаника са улцерозним колитисом без атеросклерозе
- (И) Корелација вредности Fe и клиничког скорa код испитаника са улцерозним колитисом без атеросклерозе
- (Ј) Корелација вредности феритина и клиничког скорa код испитаника са улцерозним колитисом без атеросклерозе
- (К) Корелација сатурације трансферина и клиничког скорa код испитаника са улцерозним колитисом без атеросклерозе

Веће вредности SE, CRP, Le, Ag Tr ADP, Ag ASPI, Ag TRAP, FKP, IL-6 запажене су у групи испитаника са улцерозним колитисом без атеросклерозе код којих је био присутан највећи клинички скор, као и најниже вредности серумског Fe, сатурације трансферинa, нивоa витамина B12 и феритина.

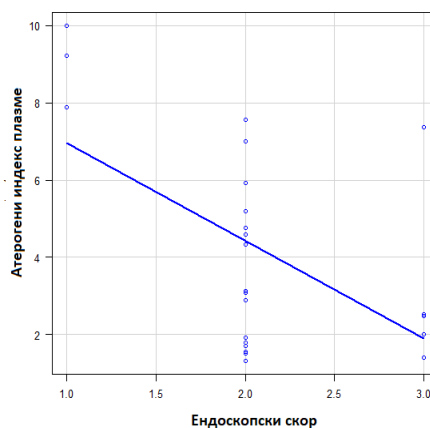
Када је учињена корелација испитиваних лабораторијских параметара у односу на ендоскопски скор испитаника са улцерозним колитисом и атеросклерозом добијени су следећи резултати: јака позитивна корелација између вредности CRP, Ag Tr ADP, Ag ASPI, Ag TRAP, FKP и ендоскопског скорa и јака негативна корелација између вредности TGL, поn HDL, индекса коронарног ризика, атерогеног индекса и атерогеног индекса плазме (Графикон 8А-И). Између осталих варијабли није било статистички значајне корелације када су у питању испитаници са улцерозним колитисом и атеросклерозом.







3



И

### Графикон 8.

(А) Корелација вредности CRP-а и ендоскопског скорa код испитаника са улцерозним колитисом и атеросклерозом

(Б) Корелација вредности Ag Tr ADP и ендоскопског скорa код испитаника са улцерозним колитисом и атеросклерозом

(В) Корелација вредности Ag Tr ASPI и ендоскопског скорa код испитаника са улцерозним колитисом и атеросклерозом

(Г) Корелација вредности Ag Tr TRAP и ендоскопског скорa код испитаника са улцерозним колитисом и атеросклерозом

(Д) Корелација вредности FKP и ендоскопског скорa код испитаника са улцерозним колитисом и атеросклерозом

(Ђ) Корелација вредности TGL и ендоскопског скорa код испитаника са улцерозним колитисом и атеросклерозом

(Е) Корелација вредности поп HDL и ендоскопског скорa код испитаника са улцерозним колитисом и атеросклерозом

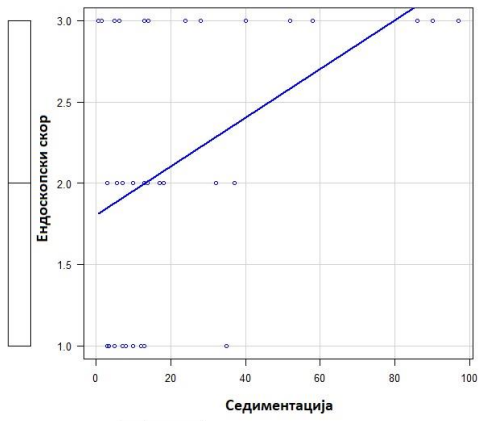
(Ж) Корелација вредности индекса коронарног ризика и ендоскопског скорa код испитаника са улцерозним колитисом и атеросклерозом

(З) Корелација вредности атерогеног индекса и ендоскопског скорa код испитаника са улцерозним колитисом и атеросклерозом

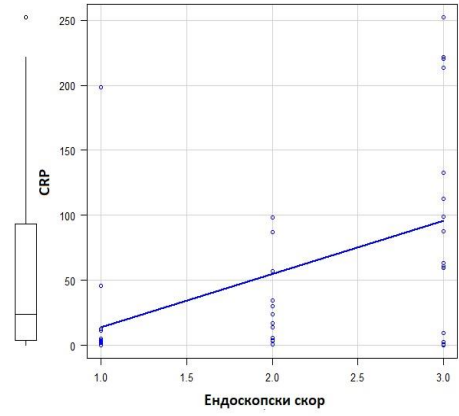
(И) Корелација вредности атерогеног индекса плазме и ендоскопског скорa код испитаника са улцерозним колитисом и атеросклерозом

Веће вредности CRP, Ag Tr ADP, Ag ASPI, Ag TRAP, FKP и мање вредности TGL, поп HDL, индекса коронарног ризика, атерогеног индекса и атерогеног индекса плазме регистроване су код испитаника са улцерозним колитисом и атеросклерозом који су имали највећи ендоскопски скор.

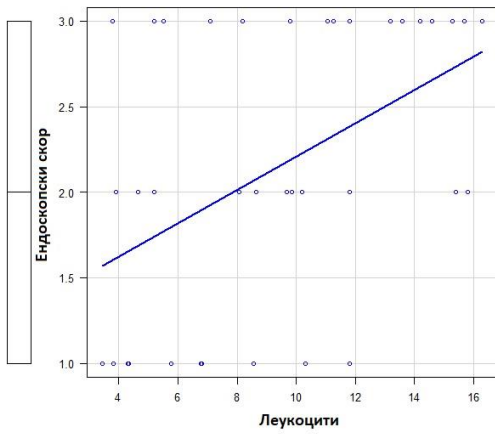
Уочена је јака позитивна корелација између вредности SE, CRP, Le, Ag Tr ADP, Ag ASPI, Ag TRAP, FKP и јака негативна корелација између нивоа витамина B12, Fe, сатурације трансферина као и умерено јака негативна корелација између укупног холестерола и феритина и ендоскопског скорa код испитаника са улцерозним колитисом без атеросклерозе (Графикон 9А-Ј). Између осталих варијабли и ендоскопског скорa није било статистички значајне корелације.



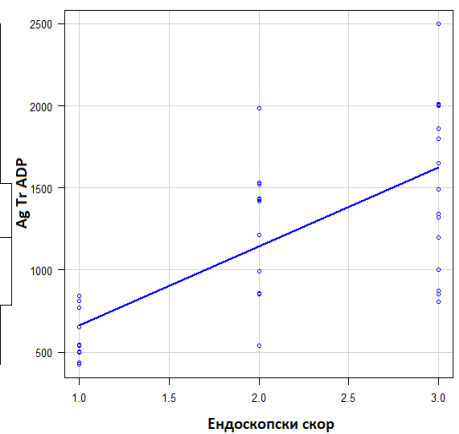
А



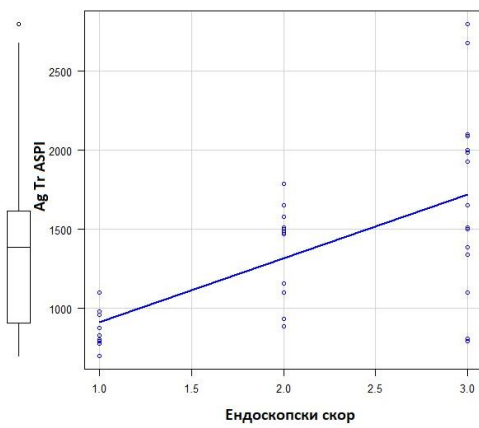
Б



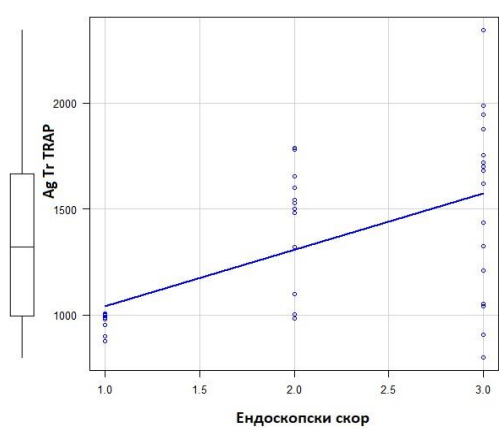
В



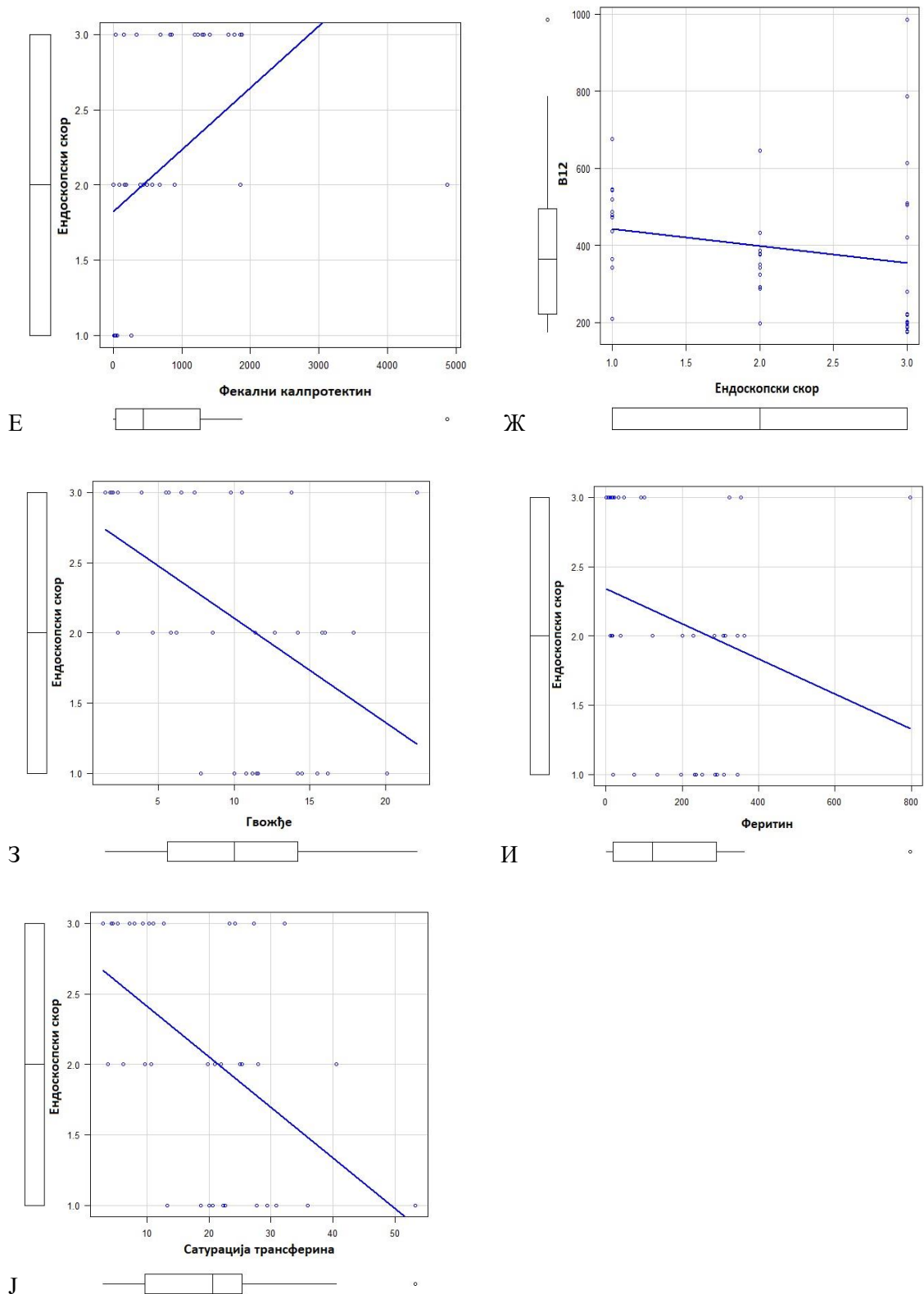
Г



Д



Ђ



**Графикон 9.**

(А) Корелација вредности SE и ендоскопског скорa код испитаника са улцерозним колитисом без атеросклерозе

(Б) Корелација вредности CRP-а и ендоскопског скорa код испитаника са улцерозним колитисом без атеросклерозе

- (В) Корелација вредности Le и ендоскопског скорa код испитаника са улцерозним колитисом без атеросклерозе
- (Г) Корелација вредности Ag Tr ADP и ендоскопског скорa код испитаника са улцерозним колитисом без атеросклерозе
- (Д) Корелација вредности Ag Tr ASPI и ендоскопског скорa код испитаника са улцерозним колитисом без атеросклерозе
- (Ђ) Корелација вредности Ag Tr TRAP и ендоскопског скорa код испитаника са улцерозним колитисом без атеросклерозе
- (Е) Корелација вредности FKP и ендоскопског скорa код испитаника са улцерозним колитисом без атеросклерозе
- (Ж) Корелација вредности витамина B12 и ендоскопског скорa код испитаника са улцерозним колитисом без атеросклерозе
- (З) Корелација вредности Fe и ендоскопског скорa код испитаника са улцерозним колитисом без атеросклерозе
- (И) Корелација вредности сатурације трансферина и ендоскопског скорa код испитаника са улцерозним колитисом без атеросклерозе
- (Ј) Корелација вредности феритина и ендоскопског скорa код испитаника са улцерозним колитисом без атеросклерозе

Заправо веће вредности SE, CRP, Le, Ag Tr ADP, Ag ASPI, Ag TRAP и FKP, као и мање вредности витамина B12, серумског Fe, сатурације трансферина, укупног холестерола и феритина регистроване код испитаника са улцерозним колитисом без атеросклерозе код којих је регистрован највећи ендоскопски скор.

#### 4.5 Анализа патохистолошког скорa код испитаника са улцерозним колитисом

У петом делу наше студије анализирали смо патохистолошки скор испитаника са улцерозним колитисом и урадили корелацију са лабораторијским параметима и агрегацијом тромбоцита.

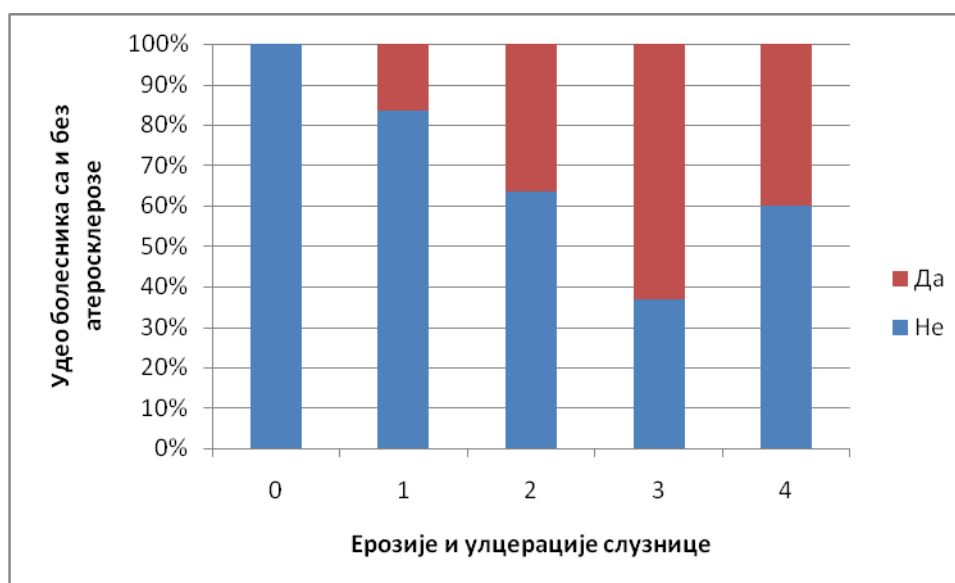
Анализирано је 64 испитаника са улцерозним колитисом, који су подељени у две групе: са атеросклерозом (n=25) и без атеросклерозе (n=39). Анализирали смо патохистолошки скор улцерозног колитиса и упоредили између дефинисаних група. Статистичка значајност тестирана је Fisher-овим тестом. Затим је испитана евентуална разлика у патохистолошким параметрима испитаника са улцерозним колитисом у односу на присуство односно одуство атеросклерозе (Табла 7).

**Табела 7.** Патохистолошки скор код испитаника са улцерозним колитисом

	0	1	2	3	4	P
<b>Структурне промене</b>						
<b>Са атеросклерозом</b>		2 (13,3%)	12 (60%)	11 (37,93%)		
<b>Без атеросклерозе</b>		13 (86,7%)	8 (40%)	18 (62,06%)		<b>0,016</b>
<b>Хронични запаљенски инфилтрат</b>						
<b>Са атеросклерозом</b>		3 (17,6%)	8 (47,1%)	14 (46,66%)		

Без атеросклерозе		14 (82,4%)	19(52,9%)	16 (53,33%)		0,159
Неутрофилна инфилтрација						
Са атеросклерозом	0 (0)	1 (8,3%)	5 (41,7%)	19 (48,71%)		
Без атеросклерозе	0 (0)	11 (91,7%)	7 (58,3%)	20 (51,28%)		0,058
Еозинофилна инфилтрација						
Са атеросклерозом	0 (0%)	3 (21,4%)	12(52,2%)	10 (38,46%)		
Без атеросклерозе	1 (100%)	11 (78,6%)	11(47,8%)	16 (61,53%)		0,194
Деструкција крипти						
Са атеросклерозом	0 (0%)	3 (33,3%)	7 (38,9%)	15 (46,87%)		
Без атеросклерозе	5 (100%)	6 (66,7%)	11(61,1%)	17 (53,12%)		0,354
Ерозије и улцерације слузнице						
Са атеросклерозом	0 (0%)	1 (16,7%)	4 (36,4%)	12 (63,2%)	8 (40%)	
Без атеросклерозе	8 (100%)	5 (83,3%)	7 (63,6%)	7 (36,8%)	12 (60%)	<b>0,01</b>

Примећена је статистички значајна разлика у следећим патохистолошким карактеристикама: структурне промене ( $p=0,016$ ) и ерозије и улцерације слузнице ( $p=0,01$ ) између испитаника са улцерозним колитисом и атеросклерозом и испитаника са улцерозним колитисом без атеросклерозе. У групи оболелих са најтежом формом болести (ерозије и улцерације слузнице патохистолошки скор 4) примећен је већи удео испитаника са улцерозним колитисом без атеросклерозе што је и приказано на Графикону 10.



**Графикон 10.** Удео атеросклерозе у односу на тежину улцерозног колитиса (патохистолошке карактеристике - ерозије и улцерације слузнице)

Испитали смо корелацију између лабораторијских параметара и патохистолошких параметара у групи испитаника са улцерозним колитисом и атеросклерозом (Табела 8).

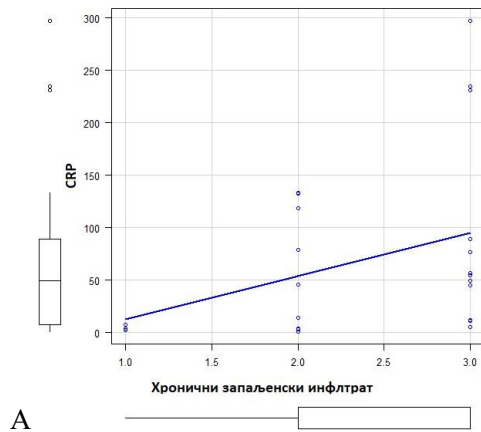
**Табела 8.** Корелација лабораторијских и патохистолошких параметара код испитаника са улцерозним колитисом и атеросклерозом

Варијабла	Улцерозни колитис са атеросклерозом (Mean±SD)	Структурне промене р вредност	Хронични запаљенски инфилтрат р вредност	Неутрофилна инфилтрација р вредност	Еозинофилна инфилтрација р вредност	Деструкција крипти р вредност	Ерозије и улцерације слузнице р вредност
SE	37,44±28,78	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
CRP	70,07±81,32	p>0,05	<b>p=0,044</b>	<b>p=0,012</b>	p>0,05	<b>p=0,034</b>	<b>p=0,028</b>
B12	308,92±178,77	p>0,05	p>0,05	<b>p=0,033</b>	p>0,05	p>0,05	p>0,05
B6	18,08±8,03	p>0,05	p>0,05	<b>p=0,026</b>	<b>p=0,041</b>	p>0,05	<b>p=0,046</b>
Фолна киселина	13,82±10,86	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
LDL	2,73±1,67	p>0,05	p>0,05	<b>p=0,031</b>	p>0,05	p>0,05	p>0,05
HDL	1,49±0,67	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Hol	5,02±1,81	p>0,05	p>0,05	<b>p=0,030</b>	p>0,05	p>0,05	p>0,05
TGL	1,61±0,97	p>0,05	p>0,05	<b>p=0,038</b>	<b>p=0,030</b>	p>0,05	p>0,05
Non HDL	3,52±2,10	p>0,05	p>0,05	<b>p=0,014</b>	<b>p=0,047</b>	p>0,05	p>0,05
Индекс коронарног ризика	1,01±0,74	p>0,05	p>0,05	<b>p=0,031</b>	<b>p=0,042</b>	p>0,05	p>0,05
Атерогени индекс	2,50±2,02	p>0,05	p>0,05	<b>p=0,026</b>	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Атерогени индекс плазме	4,23±2,65	p>0,05	p>0,05	<b>p=0,019</b>	<b>p=0,047</b>	p>0,05	p>0,05
Fe	2,73±1,67	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	<b>p=0,018</b>	p>0,05
Феритин	8,82±5,37	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Le	89,96±86,30	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Tr	10,68±4,69	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Сатурација трансферина	398,32±114,84	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	<b>p=0,039</b>	p>0,05
Ag Tr ADP	18,09±10,97	p>0,05	<b>p=0,034</b>	<b>p=0,005</b>	<b>p=0,003</b>	p>0,05	<b>p=0,005</b>
Ag Tr ASPI	1161,52±257,29	p>0,05	p>0,05	p>0,05	<b>p=0,039</b>	p>0,05	p>0,05
Ag Tr TRAP	1687,60±413,70	p>0,05	p>0,05	<b>p=0,028</b>	<b>p=0,015</b>	p>0,05	<b>p=0,010</b>
FKP	1720,76±396,90	p>0,05	p>0,05	<b>p=0,001</b>	<b>p=0,037</b>	<b>p=0,023</b>	<b>p=0,001</b>
TNF-α	1255,35±1439,34	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
IL-6	448,29±146,49	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05

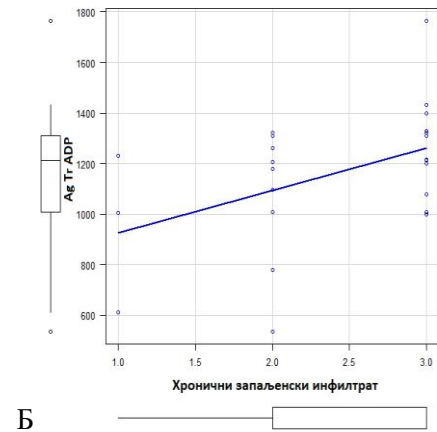
На основу добијених резултата може се закључити да нема статистички значајне корелације између лабораторијских параметара и структурних промена.

Постоји јака позитивна корелација између вредности CRP, Ag Tr ADP и хроничног запаљенског инфилтрата код испитаника са улцерозним колитисом и атеросклерозом (Графикон 11А-Б). Између осталих варијабли није било статистички значајне корелације.





А



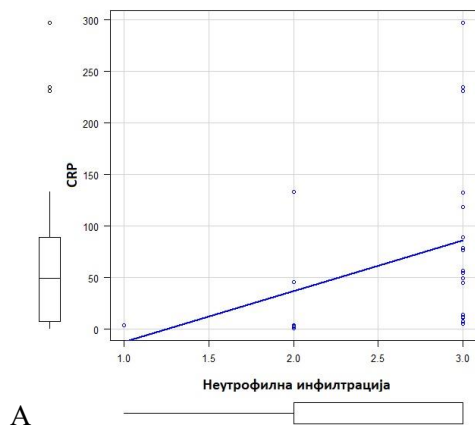
Б

### Графикон 11.

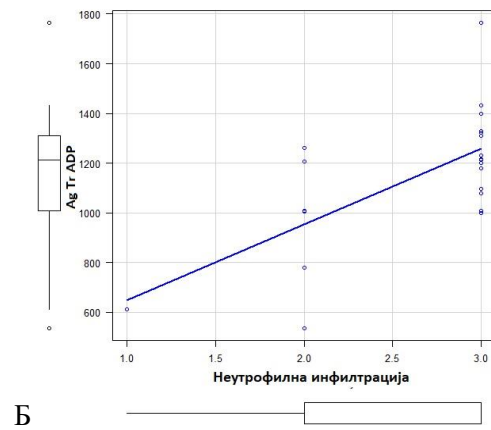
(А) Корелација вредности CRP-а и хроничног запаљенског инфилтрата код испитаника са улцерозним колитисом и атеросклерозом

(Б) Корелација вредности Ag Tr ADP и хроничног запаљенског инфилтрата код испитаника са улцерозним колитисом и атеросклерозом

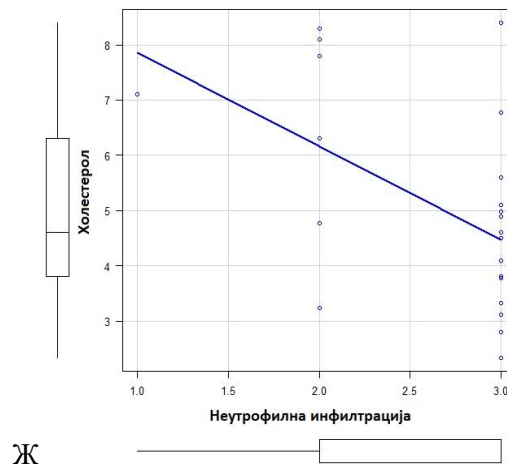
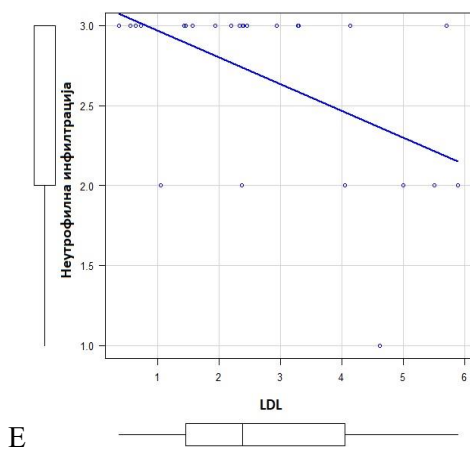
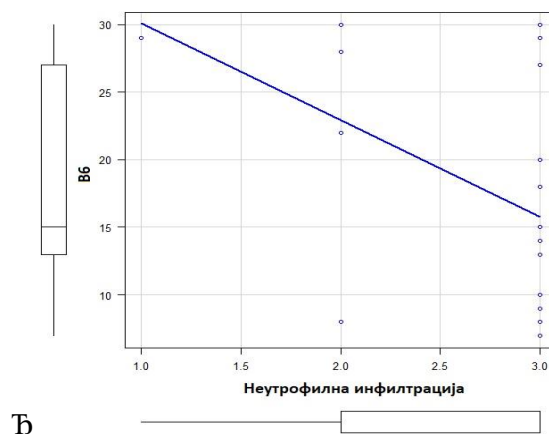
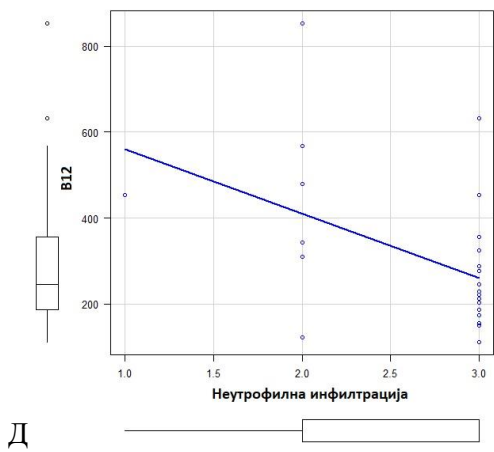
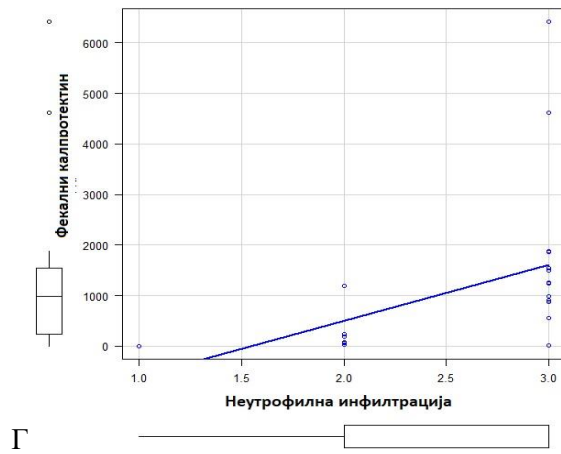
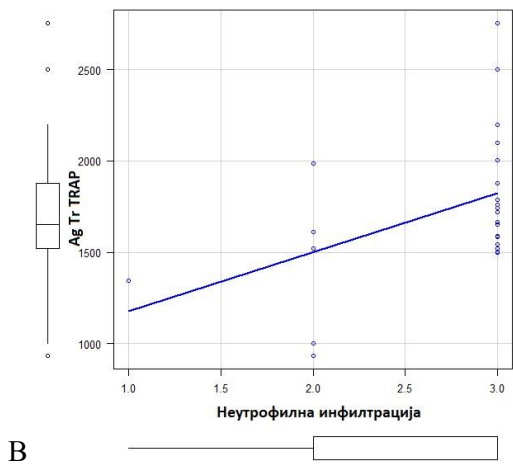
Постоји јака позитивна корелација између вредности CRP, Ag Tr ADP, Ag Tr TRAP, FKP и неутрофилне инфилтације, као и јака негативна корелација између нивоа витамина B12, B6, LDL, холестерола, TLG, non HDL, индекса коронарног ризика, атерогеног индекса и атерогеног индекса плазме код испитаника са улцерозним колитисом и атеросклерозом (Графикон 12А-Л). Између осталих варијабли није било статистички значајне корелације.

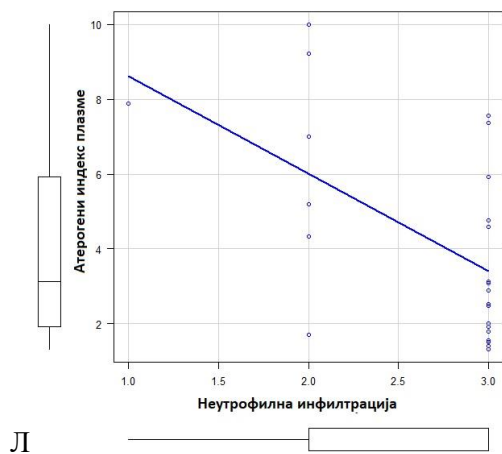
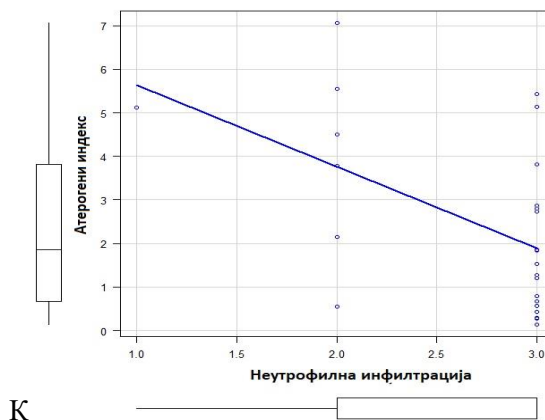
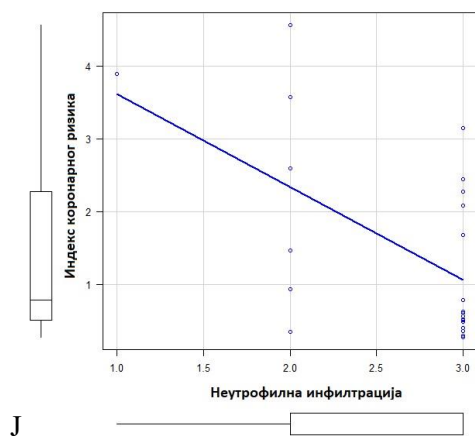
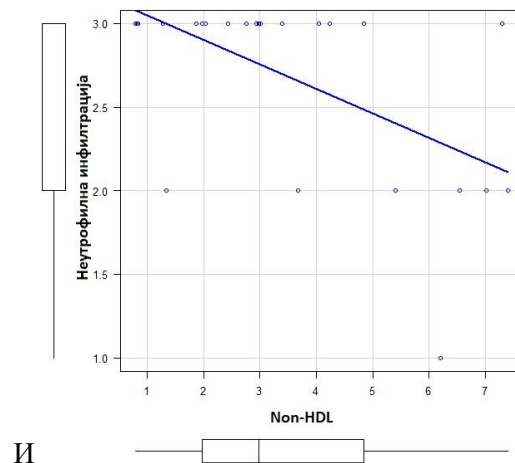
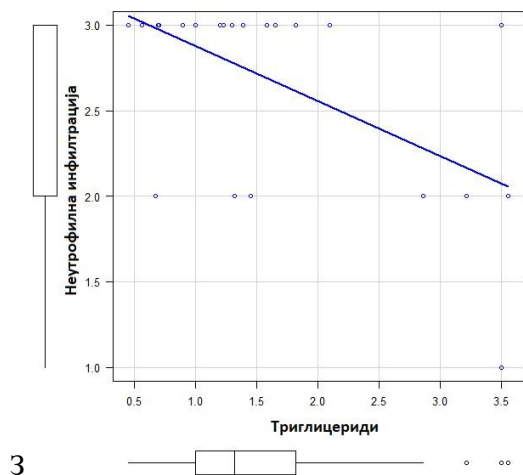


А



Б





### Графикон 12.

(А) Корелација вредности CRP-а и неутрофилне инфилтрације код испитаника са улцерозним колитисом и атеросклерозом

(Б) Корелација вредности Ag Tg ADP и неутрофилне инфилтрације код испитаника са улцерозним колитисом и атеросклерозом

(В) Корелација вредности Ag Tg TRAP и неутрофилне инфилтрације код испитаника са улцерозним колитисом и атеросклерозом

(Г) Корелација вредности FKP и неутрофилне инфилтрације код испитаника са улцерозним

колитисом и атеросклерозом

(Д) Корелација вредности витамина В12 и неутрофилне инфилтрације код испитаника са улцерозним колитисом и атеросклерозом

(Ђ) Корелација вредности витамина В6 и неутрофилне инфилтрације код испитаника са улцерозним колитисом и атеросклерозом

(Е) Корелација вредности LDL и неутрофилне инфилтрације код испитаника са улцерозним колитисом и атеросклерозом

(Ж) Корелација вредности Нол и неутрофилне инфилтрације код испитаника са улцерозним колитисом и атеросклерозом

(З) Корелација вредности TGL и неутрофилне инфилтрације код испитаника са улцерозним колитисом и атеросклерозом

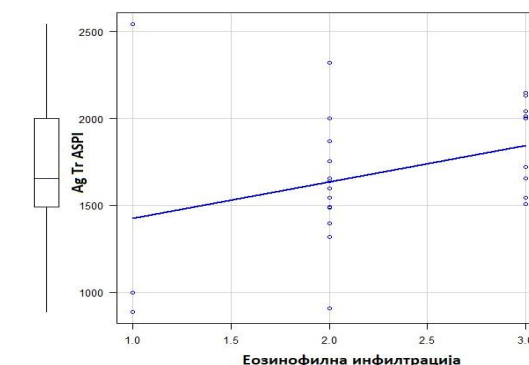
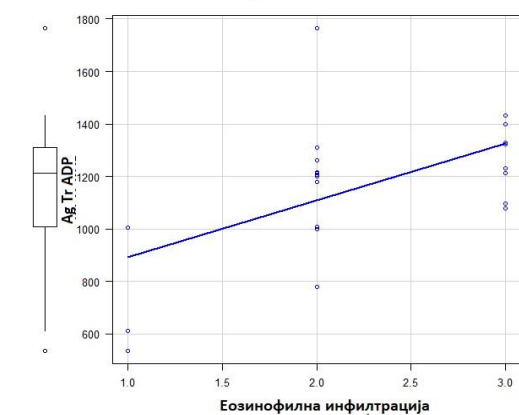
(И) Корелација вредности  $\rho\text{HDL}$  и неутрофилне инфилтрације код испитаника са улцерозним колитисом и атеросклерозом

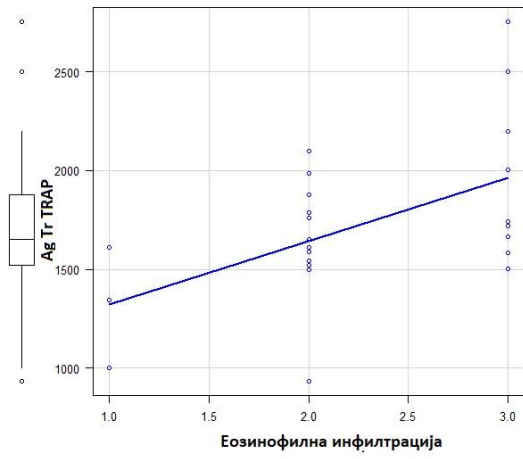
(Ј) Корелација индекса коронарног ризика и неутрофилне инфилтрације код испитаника са улцерозним колитисом и атеросклерозом

(К) Корелација атерогеног индекса и неутрофилне инфилтрације код испитаника са улцерозним колитисом и атеросклерозом

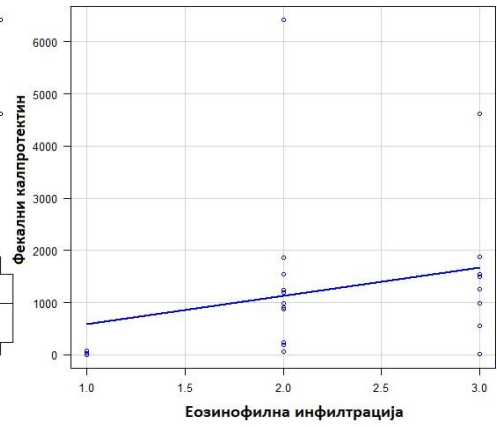
(Л) Корелација атерогеног индекса плазме и неутрофилне инфилтрације код испитаника са улцерозним колитисом и атеросклерозом

Постоји јака позитивна корелација између Ag Tr ADP, Ag Tr ASPI, Ag Tr TRAP, FKP као и јака негативна корелација између нивоа витамина В6, TGL,  $\rho\text{HDL}$ , индекса коронарног ризика и атерогеног индекса плазме и еозинофилне инфилтрације испитаника са улцерозним колитисом и атеросклерозом (Графикон 13А-3). Између осталих варијабли није било статистички значајне корелације.

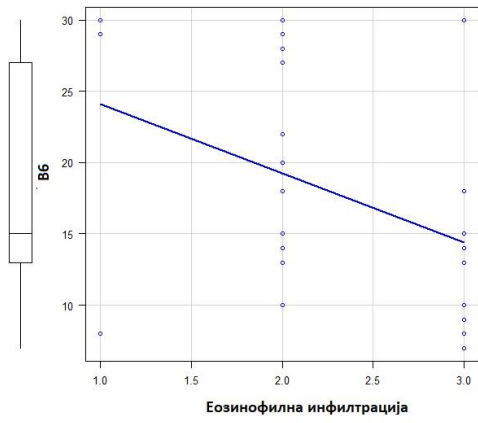




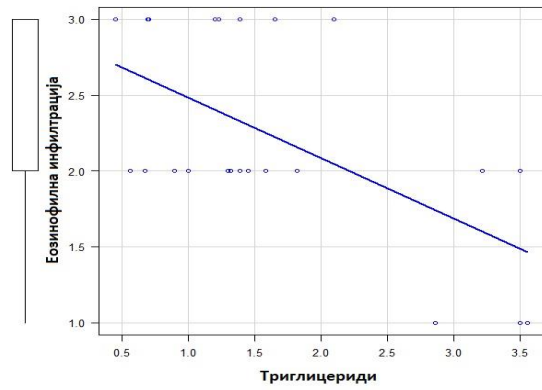
В



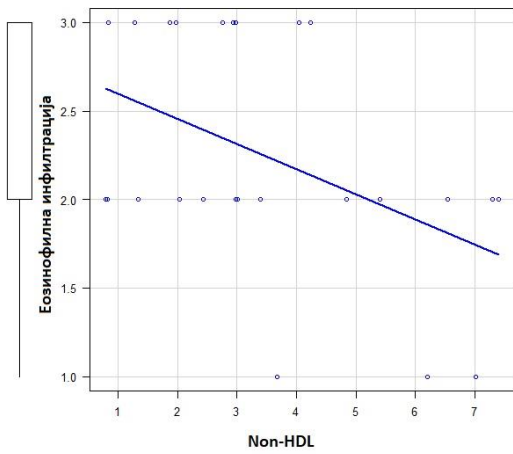
Г



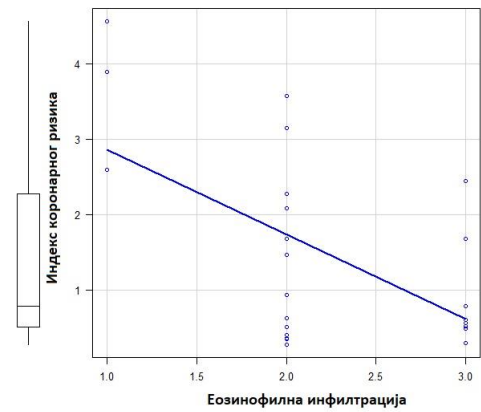
Д



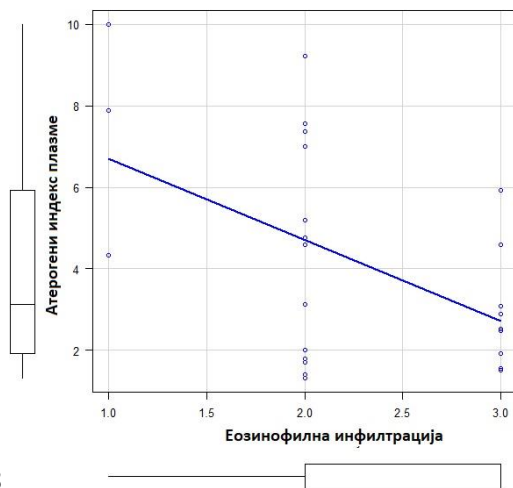
Б



Е



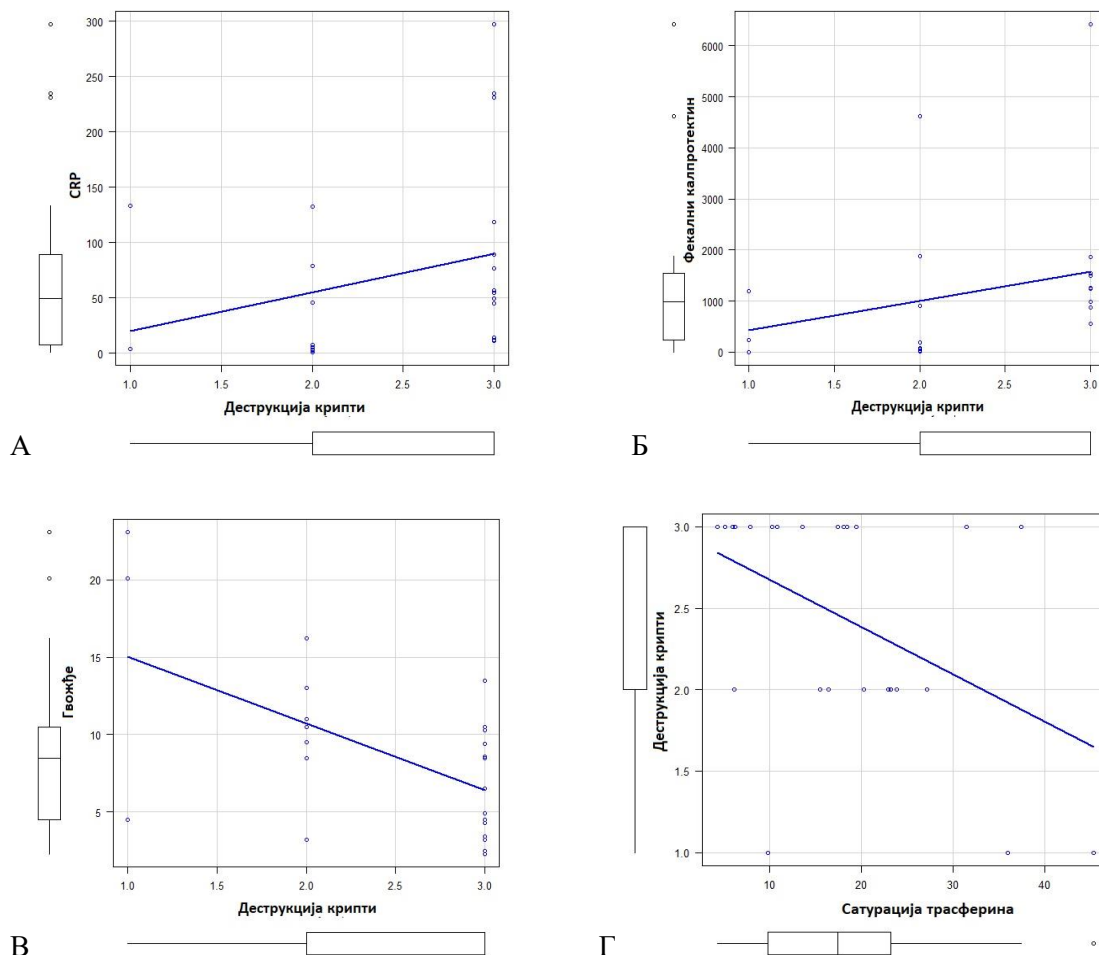
Ж



### Графикон 13.

- (А) Корелација вредности Ag Tg ADP и еозинофилне инфилтрације код испитаника са улцерозним колитисом и атеросклерозом  
 (Б) Корелација вредности Ag Tg ASPI и еозинофилне инфилтрације код испитаника са улцерозним колитисом и атеросклерозом  
 (В) Корелација вредности Ag Tg TRAP и еозинофилне инфилтрације код испитаника са улцерозним колитисом и атеросклерозом  
 (Г) Корелација вредности FKP и еозинофилне инфилтрације код испитаника са улцерозним колитисом и атеросклерозом  
 (Д) Корелација вредности Вб и еозинофилне инфилтрације код испитаника са улцерозним колитисом и атеросклерозом  
 (Ђ) Корелација вредности TGL и еозинофилне инфилтрације код испитаника са улцерозним колитисом и атеросклерозом  
 (Е) Корелација вредности поп HDL и еозинофилне инфилтрације код испитаника са улцерозним колитисом и атеросклерозом  
 (Ж) Корелација индекса коронарног ризика и еозинофилне инфилтрације код испитаника са улцерозним колитисом и атеросклерозом  
 (З) Корелација атерогеног индекса плазме и еозинофилне инфилтрације код испитаника са улцерозним колитисом и атеросклерозом

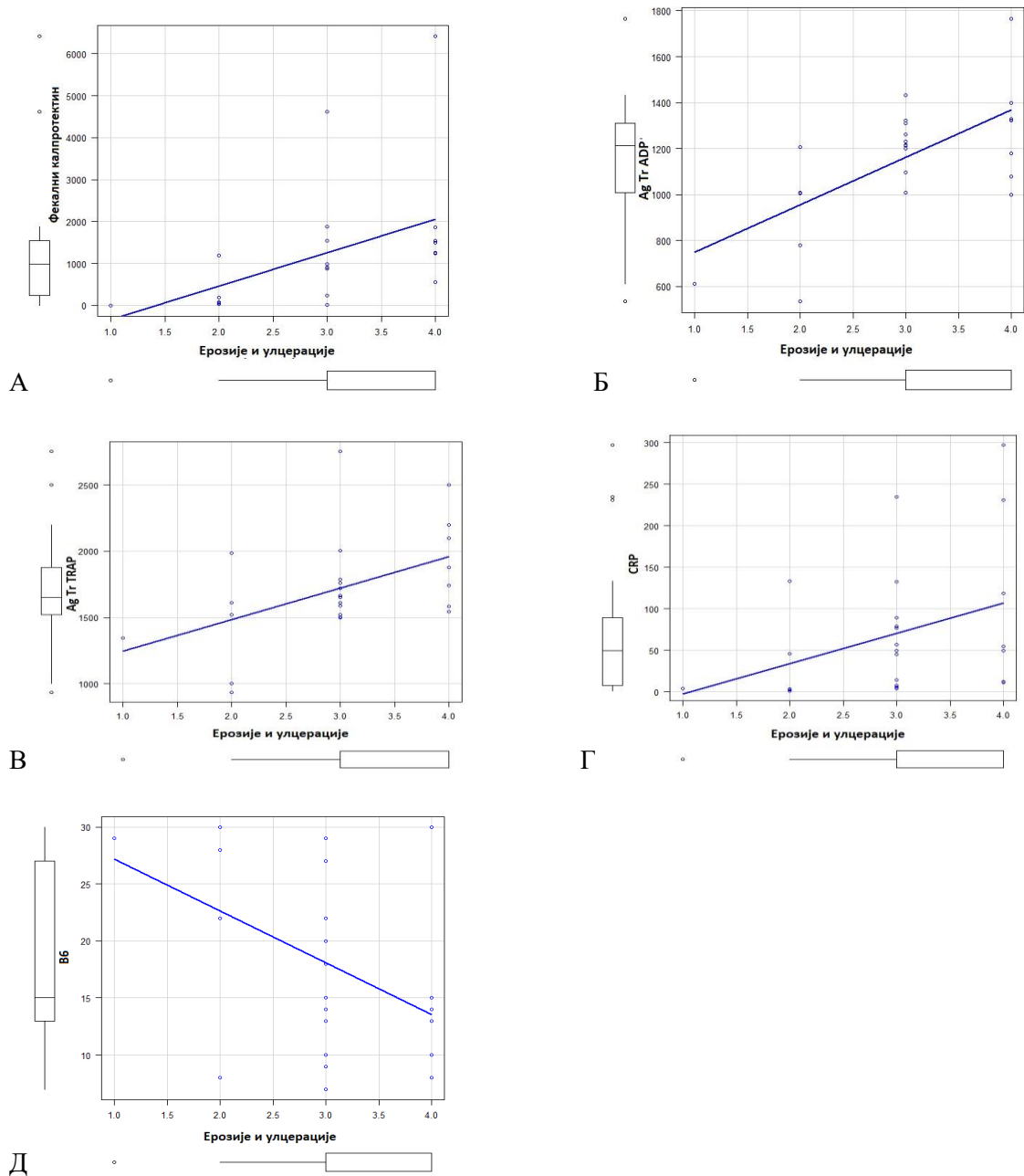
На основу добијених резултата уочава се јака позитивна корелација између вредности CRP, FKP и деструкције крипти у групи испитаника са улцерозним колитисом и атеросклерозом, а јака негативна корелација је забележена у истој групи између нивоа серумског Fe, сатурације трансферина и деструкције крипти (Графикон 14А-Г). Између осталих варијабли није било статистички значајне корелације.



#### Графикон 14.

- (А) Корелација вредности CRP и деструкције крипти код испитаника са улцерозним колитисом и атеросклерозом  
(Б) Корелација вредности FKP и деструкције крипти код испитаника са улцерозним колитисом и атеросклерозом  
(В) Корелација вредности Fe и деструкције крипти код испитаника са улцерозним колитисом и атеросклерозом  
(Г) Корелација вредности сатурације трансферина и деструкције крипти код испитаника са улцерозним колитисом и атеросклерозом

Јака позитивна корелација између вредности FKP, умерена позитивна корелација између вредности Ag Tr ADP, Ag Tr TRAP; слаба позитивна корелација између вредности CRP и ерозија и улцерација слузнице, као и умерена негативна корелација између нивоа витамина B6 и ерозија и улцерација слузнице (Графикон 15А-Д). Између осталих варијабли није било статистички значајне корелације.



**Графикон 15.**

(А) Корелација вредности FKP и ерозија и улцерација код испитаника са улцерозним колитисом и атеросклерозом

(Б) Корелација вредности Ag Tr ADP и ерозија и улцерација код испитаника са улцерозним колитисом и атеросклерозом

(В) Корелација вредности Ag Tr TRAP и ерозија и улцерација код испитаника са улцерозним колитисом и атеросклерозом

(Г) Корелација вредности CRP и ерозија и улцерација код испитаника са улцерозним колитисом и атеросклерозом

(Д) Корелација вредности B6 и ерозија и улцерација код испитаника са улцерозним колитисом и атеросклерозом

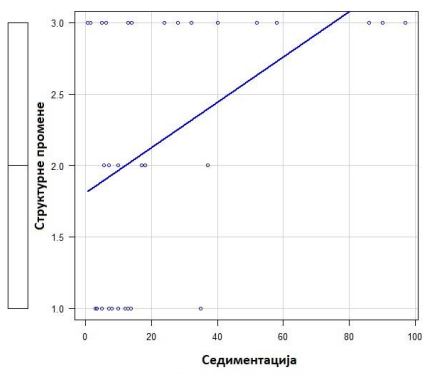


Такође смо извршили корелацију лабораторијских и патохистолошких параметара код испитаника са улцерозним колитисом без атеросклерозе (Табела 9).

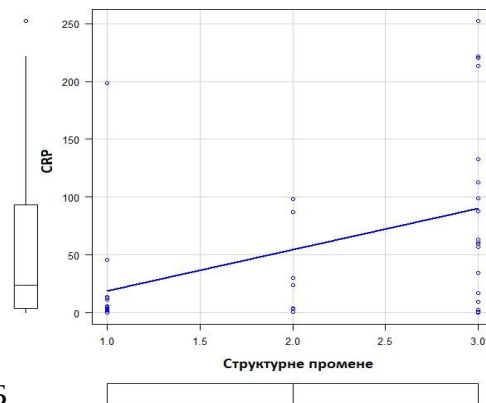
**Табела 9.** Корелација лабораторијских и патохистолошких параметара код испитаника са улцерозним колитисом без атеросклерозе

Варијабла	Улцерозни колитис без атеросклерозе (Mean±SD)	Структурне промене р вредност	Хронични запаљенски инфилтрат р вредност	Неутрофилна инфилтрација р вредност	Еозинофилна инфилтрација р вредност	Деструкција крипти р вредност	Ерозије и улцерације слузнице р вредност
SE	21,83±24,41	p=0,006	p=0,015	p=0,008	p=0,002	p=0,020	p=0,016
CRP	59,86±74,31	p=0,005	p=0,018	p=0,003	p=0,049	p=0,004	p=0,000
B12	392,18±183,72	p=0,007	p=0,002	p=0,009	p=0,007	p=0,002	p=0,030
B6	14,71±7,72	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Фолна киселина	8,87±6,13	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
LDL	2,11±1,34	p=0,033	p=0,032	p>0,05	p>0,05	p=0,032	p=0,046
HDL	1,49±0,59	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Hol	4,17±1,38	p=0,020	p=0,013	p=0,010	p=0,008	p=0,012	p=0,010
TGL	1,19±0,70	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Non HDL	2,68±1,54	p=0,043	p=0,044	p>0,05	p=0,046	p=0,041	p>0,05
Индекс коронарног ризика	1,03±0,90	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Атерогени индекс	1,85±1,66	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Атерогени индекс плазме	3,30±1,98	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Fe	2,11±1,34	p=0,001	p=0,001	p=0,000	p=0,001	p=0,000	p=0,000
Феритин	9,69±5,61	p=0,034	p=0,023	p=0,002	p=0,010	p=0,007	p=0,010
Le	166,74±166,80	p=0,002	p=0,005	p=0,001	p=0,013	p=0,001	p=0,000
Tr	9,20±4,04	p=0,033	p>0,05	p=0,013	p>0,05	p=0,023	p=0,006
Сатурација трансферина	390,87±136,70	p=0,002	p=0,001	p=0,001	p=0,000	p=0,001	p=0,002
Ag Tr ADP	18,22±11,97	p=0,000	p=0,001	p=0,000	p=0,000	p=0,000	p=0,000
Ag Tr ASPI	1203,67±582,92	p=0,000	p=0,002	p=0,001	p=0,001	p=0,000	p=0,000
Ag Tr TRAP	1368,87±524,80	p=0,000	p=0,005	p=0,000	p=0,000	p=0,004	p=0,000
FKP	1341,44±394,53	p=0,000	p=0,000	p=0,000	p=0,000	p=0,000	p=0,000
TNF-α	743,811±931,14	p>0,05	p=0,048	p=0,010	p=0,004	p>0,05	p=0,044
IL-6	587,53±434,35	p=0,010	p=0,004	p=0,015	p=0,002	p=0,003	p=0,026

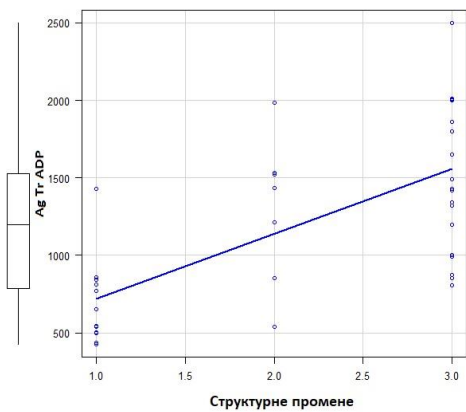
На основу резултата може се закључити да постоји јака позитивна корелација између вредности SE, CRP, Le, Ag Tr ADP, Ag Tr ASPI, Ag TRAP, FKP, IL-6, умерено јака позитивна корелација између вредности Tr и јака негативна корелација између нивоа витамина B12, Fe, сатурације трансферина, умерено јака негативна корелација између LDL, укупног холестерола, non HDL, феритина и структурних промена испитаника са улцерозним колитисом без атеросклерозе (Графикон 16А-М). Између осталих варијабли није било статистички значајне корелације.



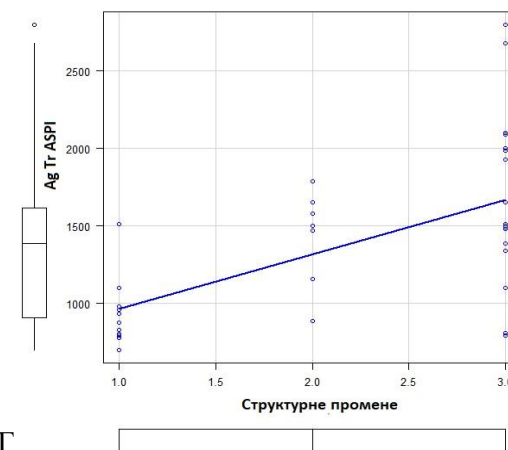
А



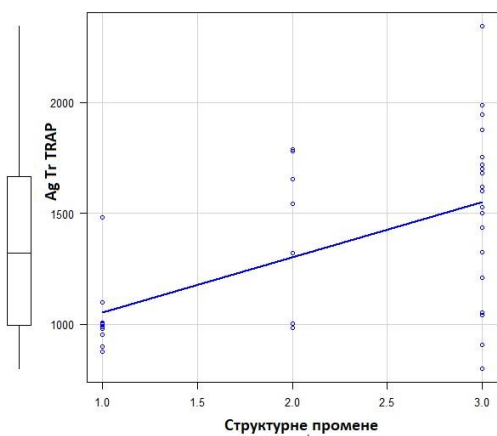
Б



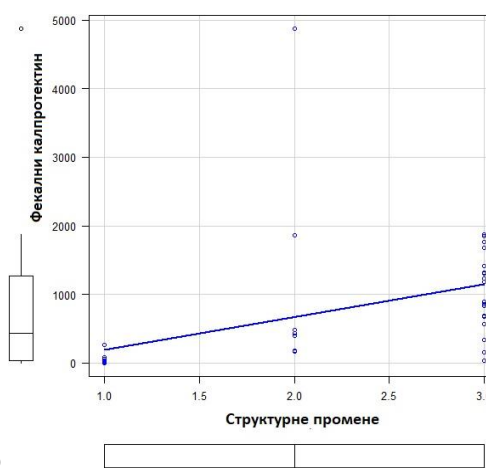
В



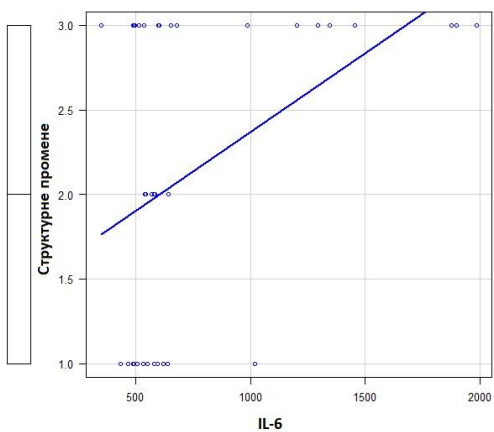
Г



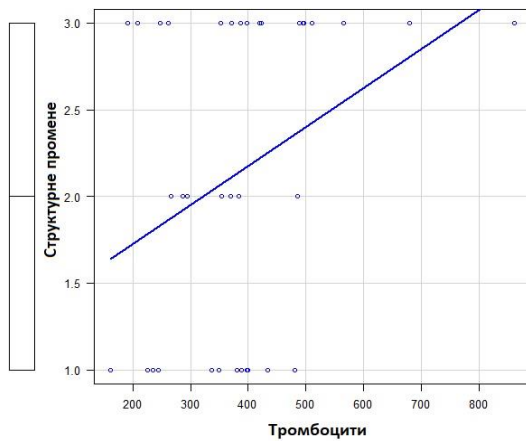
Д



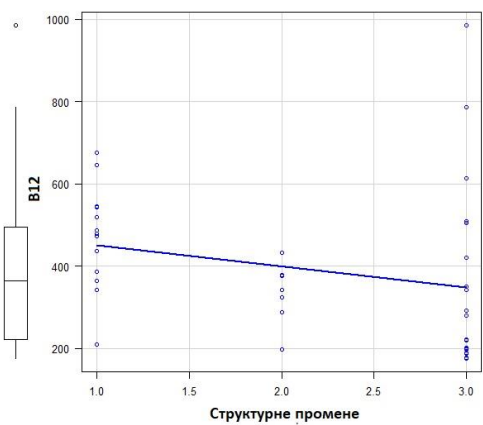
Ђ



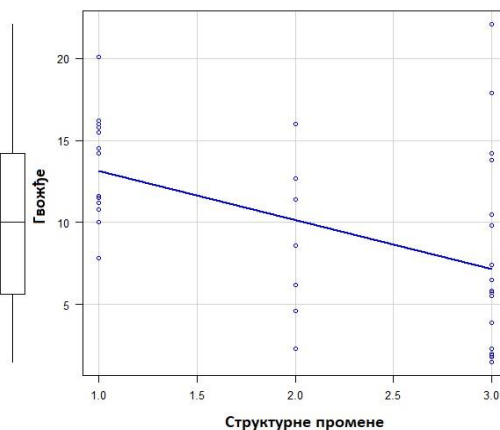
Е



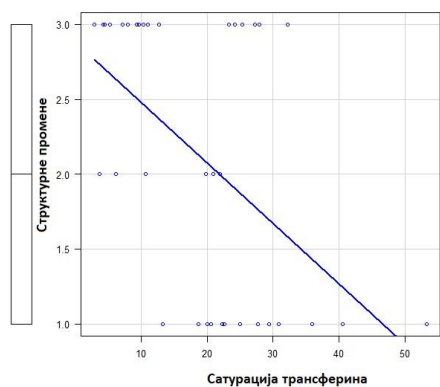
Ж



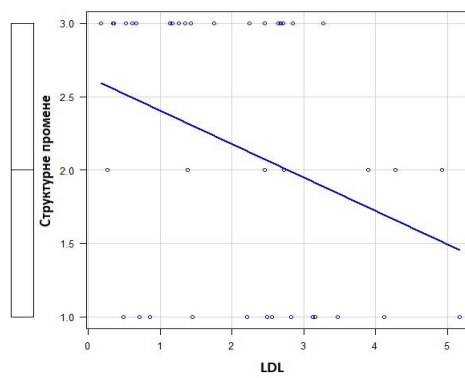
З



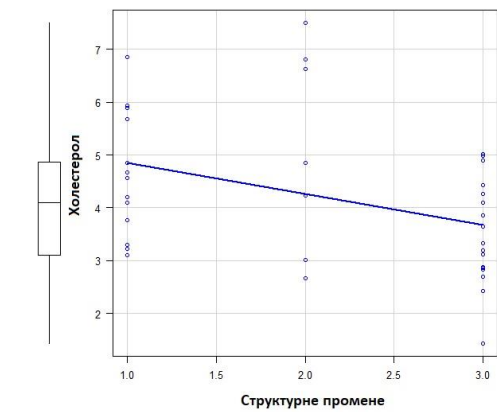
И



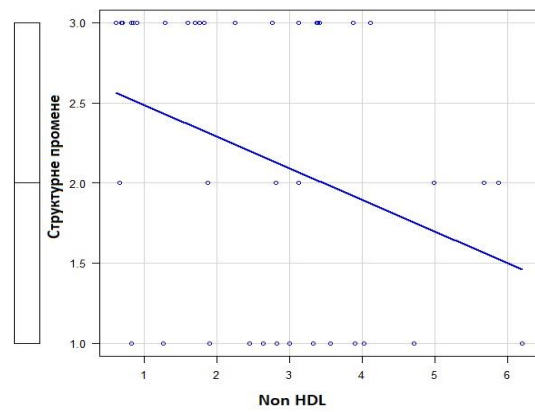
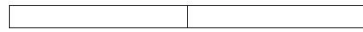
Ј



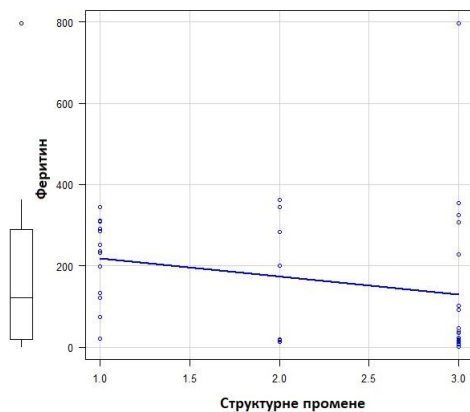
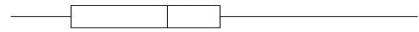
К



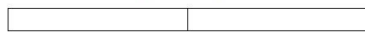
Л



ЛБ



М

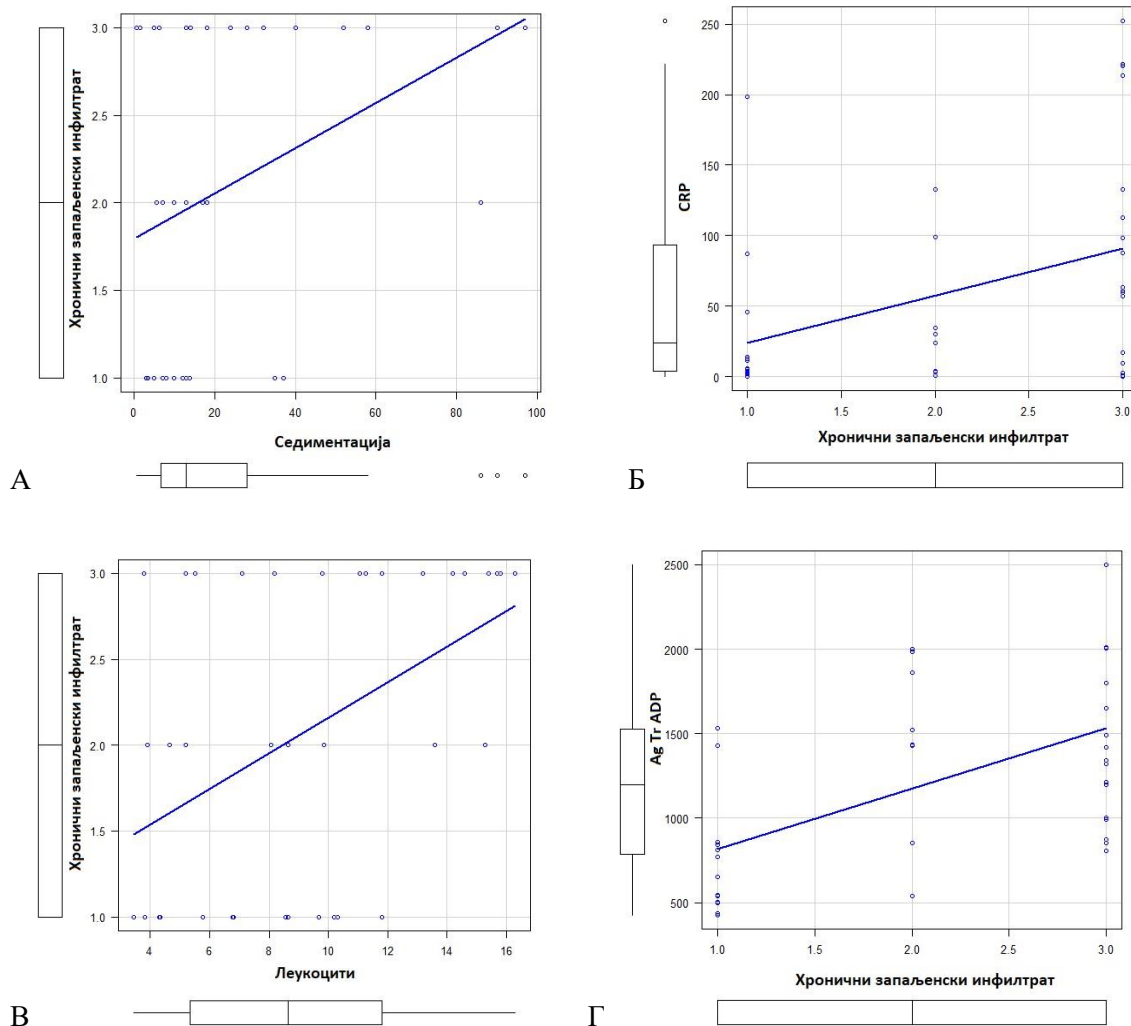


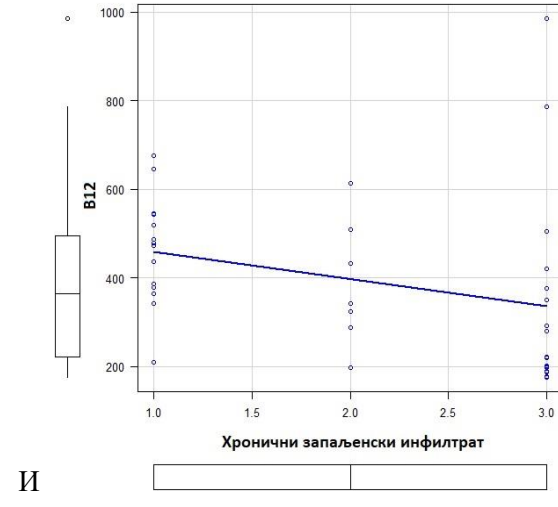
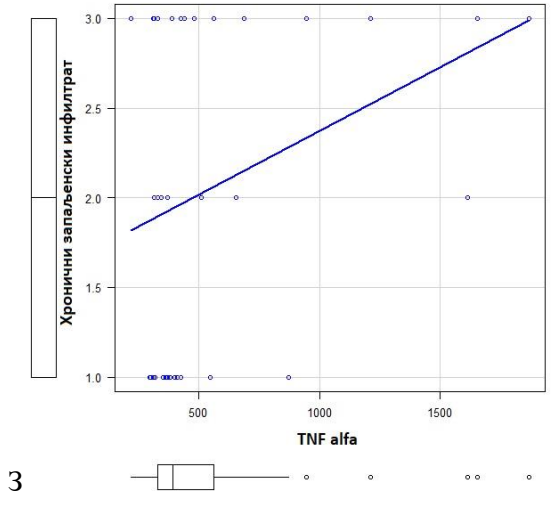
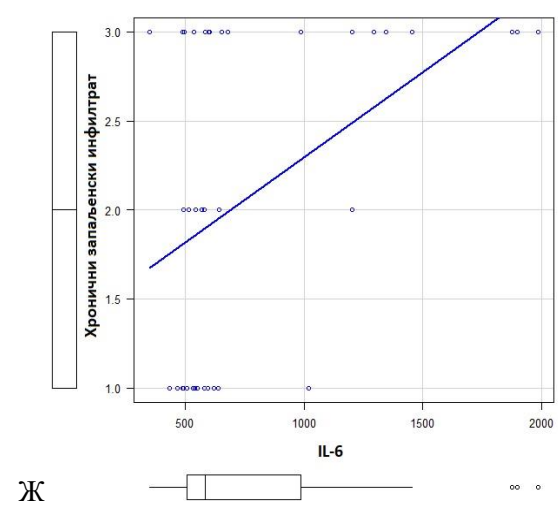
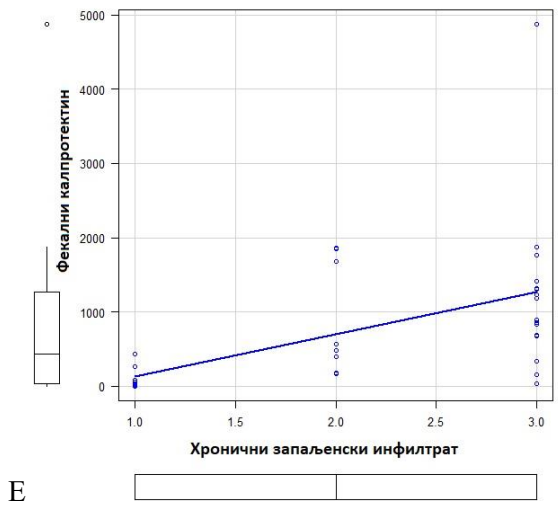
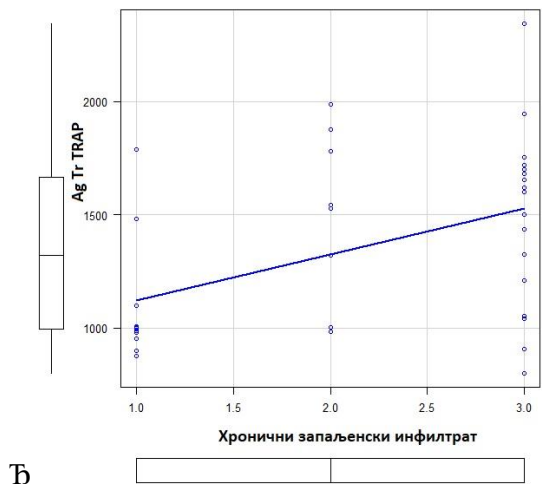
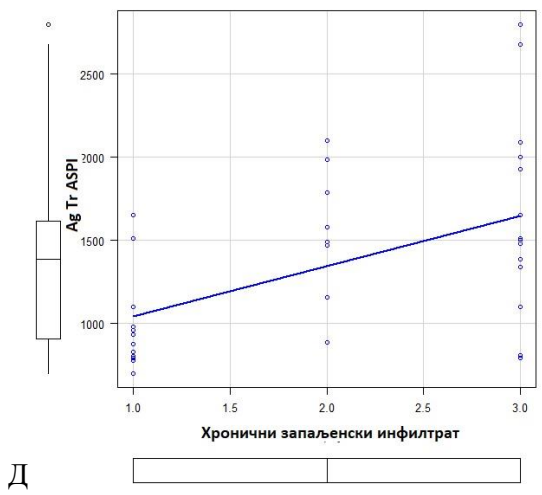
### Графикон 16.

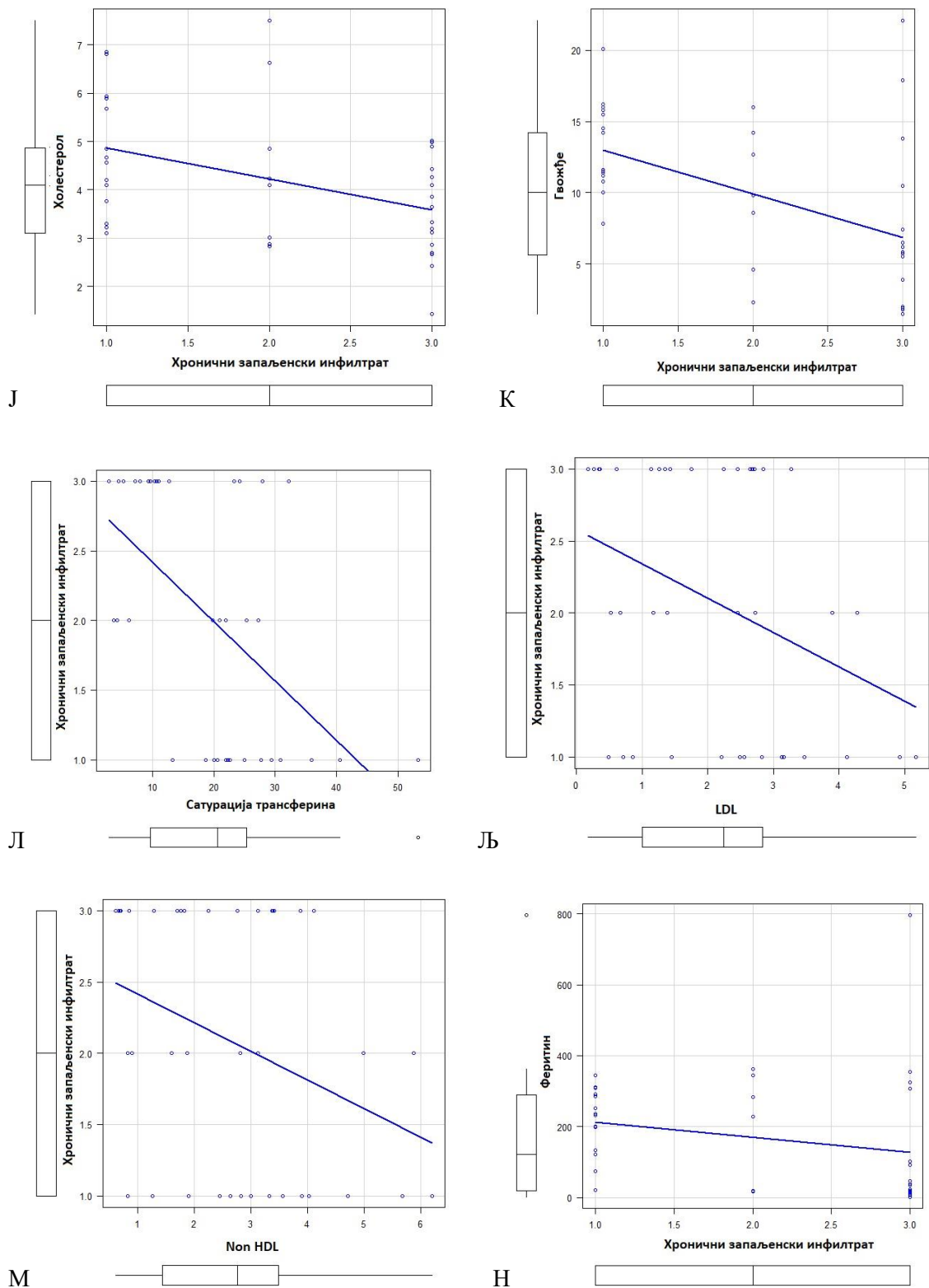
- (А) Корелација вредности SE и структурних промена испитаника са улцерозним колитисом без атеросклерозе
- (Б) Корелација вредности CRP и структурних промена испитаника са улцерозним колитисом без атеросклерозе
- (В) Корелација вредности Ag Tg ADP и структурних промена испитаника са улцерозним колитисом без атеросклерозе
- (Г) Корелација вредности Ag Tg ASPI и структурних промена испитаника са улцерозним колитисом без атеросклерозе
- (Д) Корелација вредности Ag Tg TRAP и структурних промена испитаника са улцерозним колитисом без атеросклерозе
- (Ђ) Корелација вредности FKP и структурних промена испитаника са улцерозним колитисом без атеросклерозе
- (Е) Корелација вредности IL-6 и структурних промена испитаника са улцерозним колитисом без атеросклерозе
- (Ж) Корелација вредности Tg и структурних промена испитаника са улцерозним колитисом без атеросклерозе
- (З) Корелација вредности нивоа витамина B12 и структурних промена испитаника са улцерозним колитисом без атеросклерозе
- (И) Корелација вредности Fe и структурних промена испитаника са улцерозним колитисом без атеросклерозе
- (Ј) Корелација вредности сатурације трансферина и структурних промена испитаника са улцерозним колитисом без атеросклерозе
- (К) Корелација вредности LDL и структурних промена испитаника са улцерозним колитисом без атеросклерозе

- (Л) Корелација вредности  $\text{HcI}$  и структурних промена испитаника са улцерозним колитисом без атеросклерозе  
 (Љ) Корелација вредности  $\text{HDL}$  и структурних промена испитаника са улцерозним колитисом без атеросклерозе  
 (М) Корелација вредности феритина и структурних промена испитаника са улцерозним колитисом без атеросклерозе

Постоји јака позитивна корелација између вредности  $\text{SE}$ ,  $\text{CRP}$ ,  $\text{Le}$ ,  $\text{Ag Tr ADP}$ ,  $\text{Ag Tr ASPI}$ ,  $\text{Ag Tr TRAP}$ ,  $\text{FKP}$ ,  $\text{IL-6}$ , умерено јака позитивна корелација између  $\text{TNF-}\alpha$ , јака негативна корелација између нивоа витамина  $\text{B12}$ , укупног холестерола,  $\text{Fe}$ , сатурације трансферина, као и умерено јака негативна корелација између  $\text{LDL}$ ,  $\text{non HDL}$ , феритина и хроничног запаљенског инфилтрат испитаника са улцерозним колитисом без атеросклерозе (Графикон 17А-Н). Између осталих варијабли није било статистички значајне корелације.





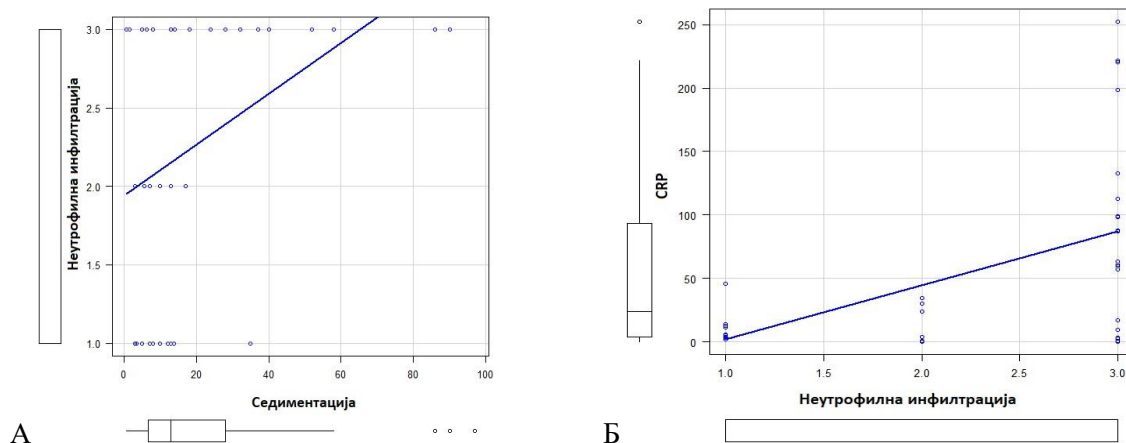


**Графикон 17.**

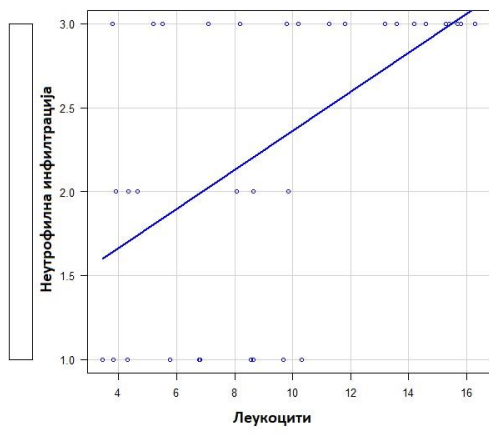
(А) Корелација вредности SE и хроничног запаљеног инфилтрата код испитаника са улцерозним колитисом без атеросклерозе  
 (Б) Корелација вредности CRP и хроничног запаљеног инфилтрата код испитаника са улцерозним колитисом без атеросклерозе

- (В) Корелација вредности Le и хроничног запаљенског инфитрата код испитаника са улцерозним колитисом без атеросклерозе
- (Г) Корелација вредности Ag Tr ADP и хроничног запаљенског инфитрата код испитаника са улцерозним колитисом без атеросклерозе
- (Д) Корелација вредности Ag Tr ASPI и хроничног запаљенског инфитрата код испитаника са улцерозним колитисом без атеросклерозе
- (Ђ) Корелација вредности Ag Tr TRAP и хроничног запаљенског инфитрата код испитаника са улцерозним колитисом без атеросклерозе
- (Е) Корелација вредности FKP и хроничног запаљенског инфитрата код испитаника са улцерозним колитисом без атеросклерозе
- (Ж) Корелација вредности IL-6 и хроничног запаљенског инфитрата код испитаника са улцерозним колитисом без атеросклерозе
- (З) Корелација вредности TNF- $\alpha$  и хроничног запаљенског инфитрата код испитаника са улцерозним колитисом без атеросклерозе
- (И) Корелација вредности нивоа витамина B12 и хроничног запаљенског инфитрата код испитаника са улцерозним колитисом без атеросклерозе
- (Ј) Корелација вредности HoI и хроничног запаљенског инфитрата код испитаника са улцерозним колитисом без атеросклерозе
- (К) Корелација вредности Fe и хроничног запаљенског инфитрата код испитаника са улцерозним колитисом без атеросклерозе
- (Л) Корелација вредности сатурације трансферина и хроничног запаљенског инфитрата код испитаника са улцерозним колитисом без атеросклерозе
- (Љ) Корелација вредности LDL и хроничног запаљенског инфитрата код испитаника са улцерозним колитисом без атеросклерозе
- (М) Корелација вредности поп HDL и хроничног запаљенског инфитрата код испитаника са улцерозним колитисом без атеросклерозе
- (Н) Корелација вредности феритина и структурних промена испитаника са улцерозним колитисом без атеросклерозе

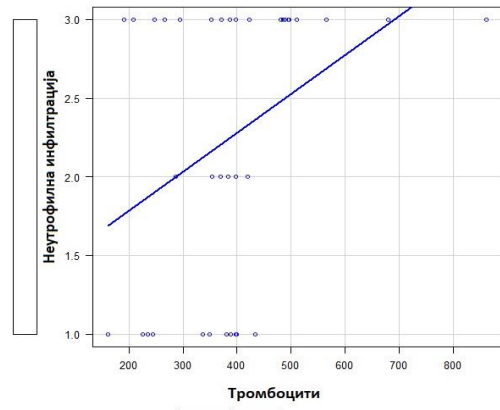
Постоји јака позитивна корелација између вредности SE, CRP, Le, Tr, Ag Tr ADP, Ag Tr ASPI, Ag Tr TRAP, FKP, TNF- $\alpha$ , IL-6, јака негативна корелација између нивоа витамина B12, холестерола, Fe, феритина, сатурације трансферина и неутрофилне инфилтрације (Графикон 18А-М). Између осталих варијабли није било статистички значајне корелације.



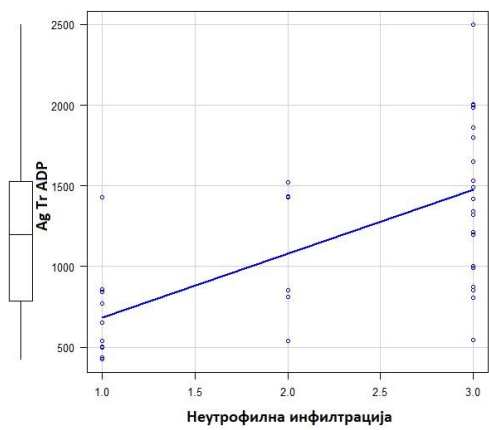




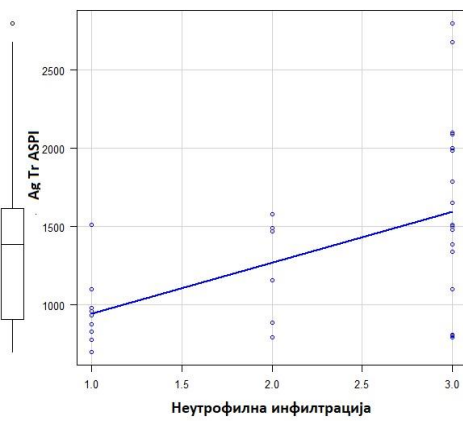
В



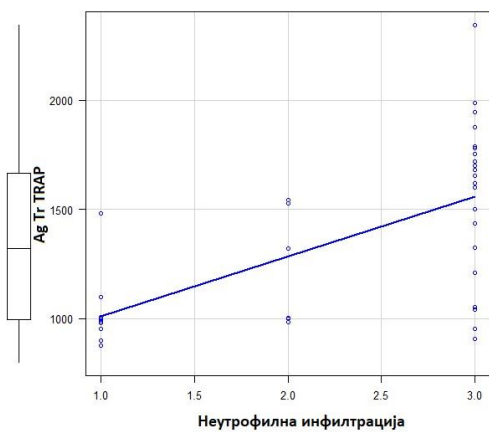
Г



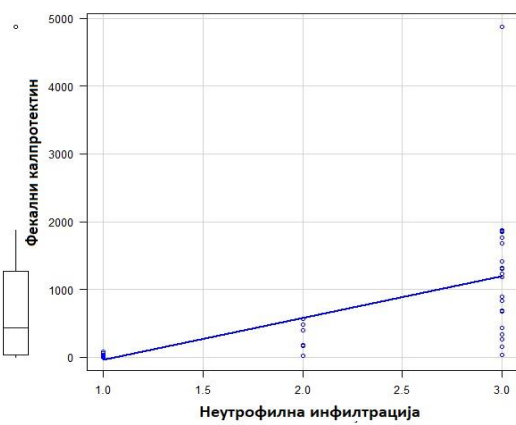
Д



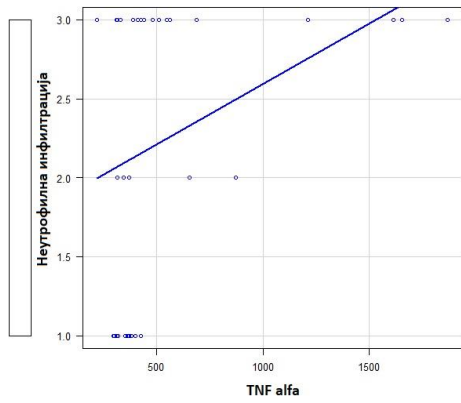
Б



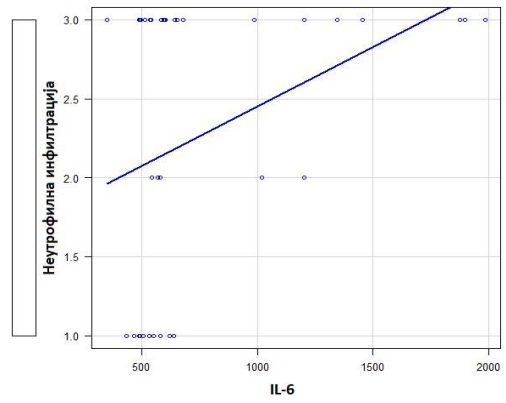
Е



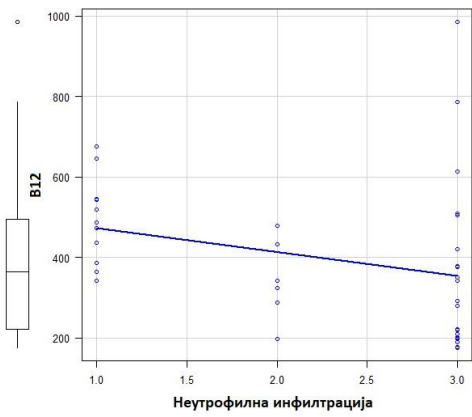
Ж



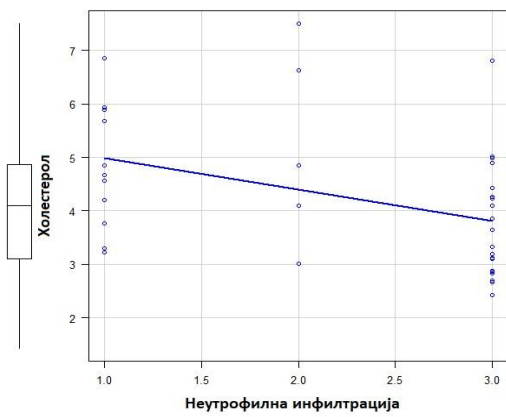
З



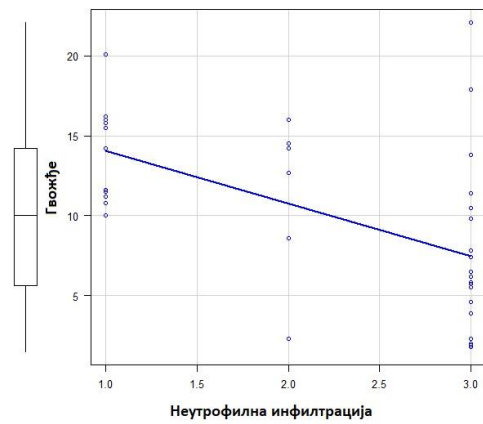
И



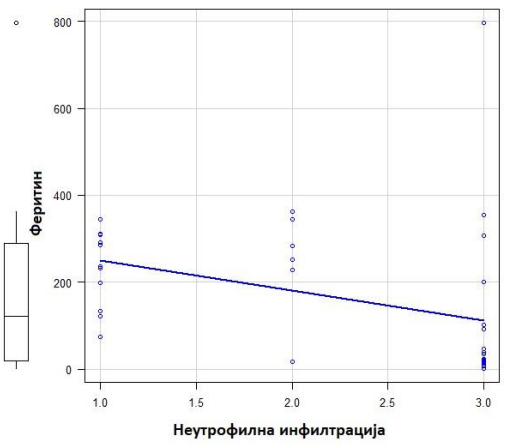
Ј



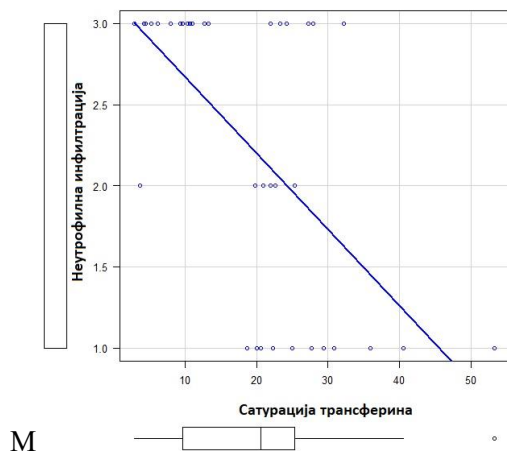
К



Л



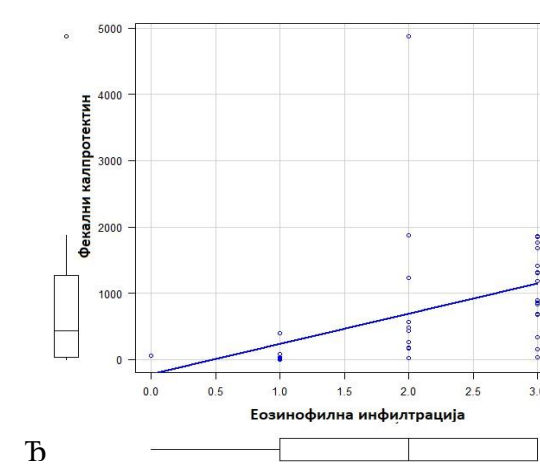
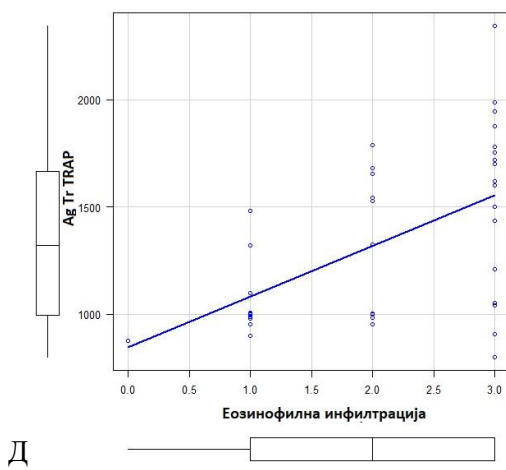
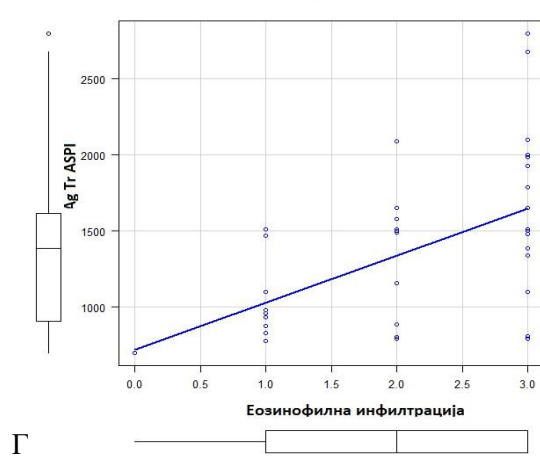
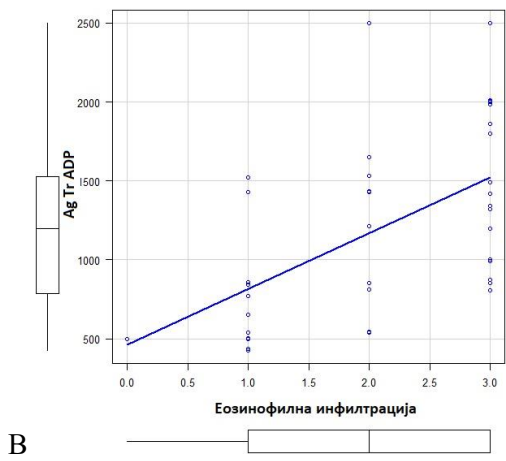
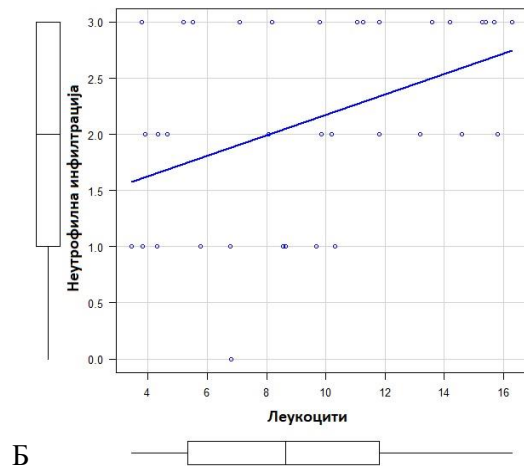
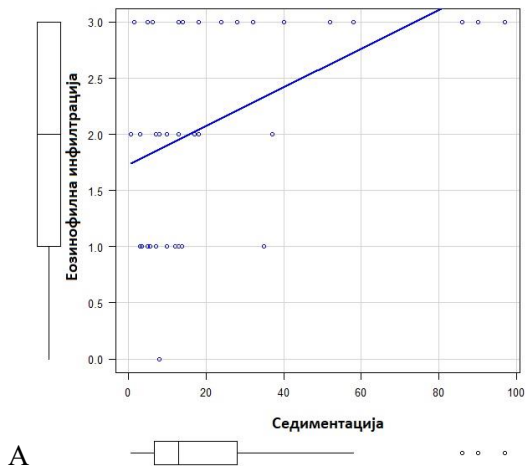
Љ

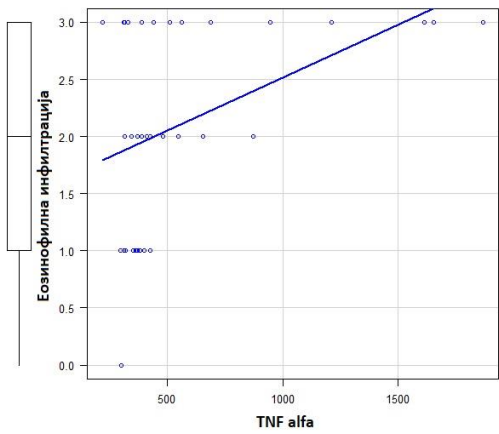


**Графикон 18.**

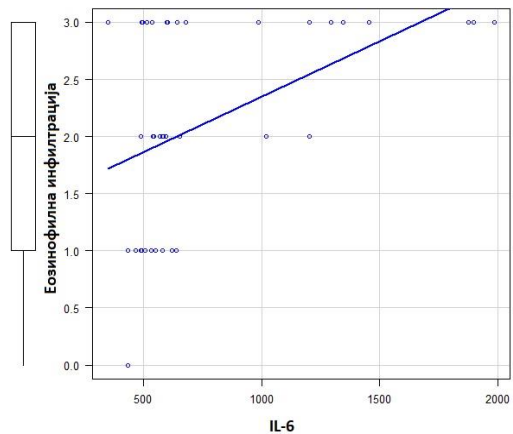
- (А) Корелација вредности SE и неутрофилне инфилтрације код испитаника са улцерозним колитисом без атеросклерозе
- (Б) Корелација вредности CRP и неутрофилне инфилтрације код испитаника са улцерозним колитисом без атеросклерозе
- (В) Корелација вредности Le и неутрофилне инфилтрације код испитаника са улцерозним колитисом без атеросклерозе
- (Г) Корелација вредности Tg и неутрофилне инфилтрације код испитаника са улцерозним колитисом без атеросклерозе
- (Д) Корелација вредности Ag Tg ADP и неутрофилне инфилтрације код испитаника са улцерозним колитисом без атеросклерозе
- (Ђ) Корелација вредности Ag Tg ASPI и неутрофилне инфилтрације код испитаника са улцерозним колитисом без атеросклерозе
- (Е) Корелација вредности Ag Tg TRAP и неутрофилне инфилтрације код испитаника са улцерозним колитисом без атеросклерозе
- (Ж) Корелација вредности FKP и неутрофилне инфилтрације код испитаника са улцерозним колитисом без атеросклерозе
- (З) Корелација вредности TNF- $\alpha$  и неутрофилне инфилтрације код испитаника са улцерозним колитисом без атеросклерозе
- (И) Корелација вредности IL-6 и неутрофилне инфилтрације код испитаника са улцерозним колитисом без атеросклерозе
- (Ј) Корелација вредности нивоа витамина B12 и неутрофилне инфилтрације код испитаника са улцерозним колитисом без атеросклерозе
- (К) Корелација вредности H<sub>0</sub>l и неутрофилне инфилтрације код испитаника са улцерозним колитисом без атеросклерозе
- (Л) Корелација вредности Fe и неутрофилне инфилтрације код испитаника са улцерозним колитисом без атеросклерозе
- (Љ) Корелација вредности феритина и неутрофилне инфилтрације код испитаника са улцерозним колитисом без атеросклерозе
- (М) Корелација вредности сатурације трансферина и неутрофилне инфилтрације код испитаника са улцерозним колитисом без атеросклерозе

Јака позитивна корелација се уочава између нивоа SE, Le, Ag Tr ADP, Ag Tr ASPI, Ag Tr TRAP, FKP, TNF- $\alpha$ , IL-6, умерено јака позитивна корелација између вредности CRP, јака негативна корелација између нивоа витамина B12, холестерола, Fe, феритина, сатурације трансферина, а умерено јака негативна корелација регистована између вредности по HDL и еозинofilне инфилтрације испитаника са улцерозним колитисом без атеросклерозе (Графикон 19А-М). Између осталих варијабли није било статистички значајне корелације.

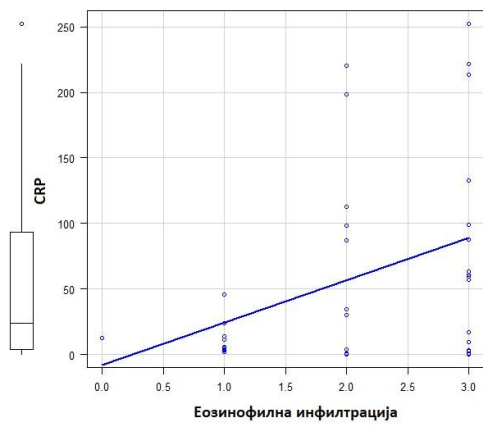




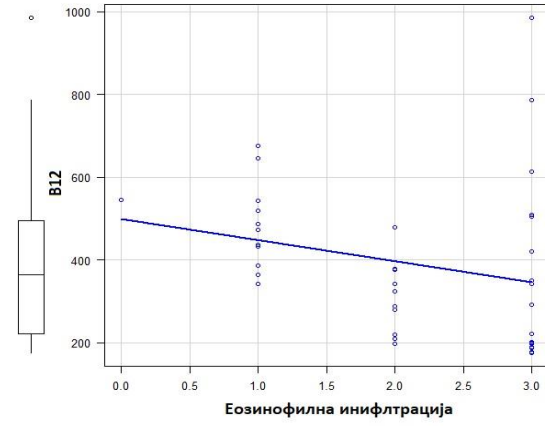
Е



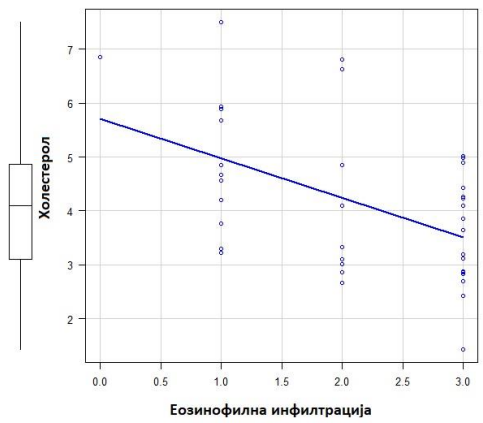
Ж



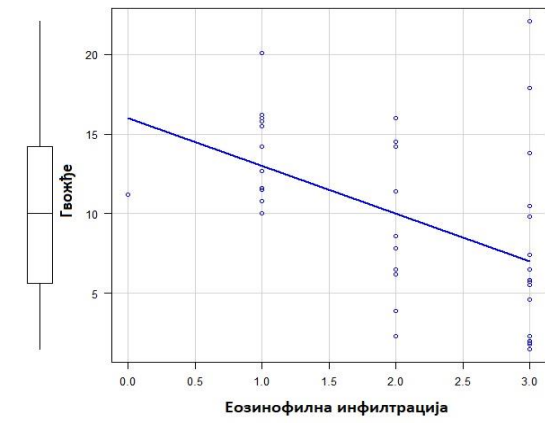
И



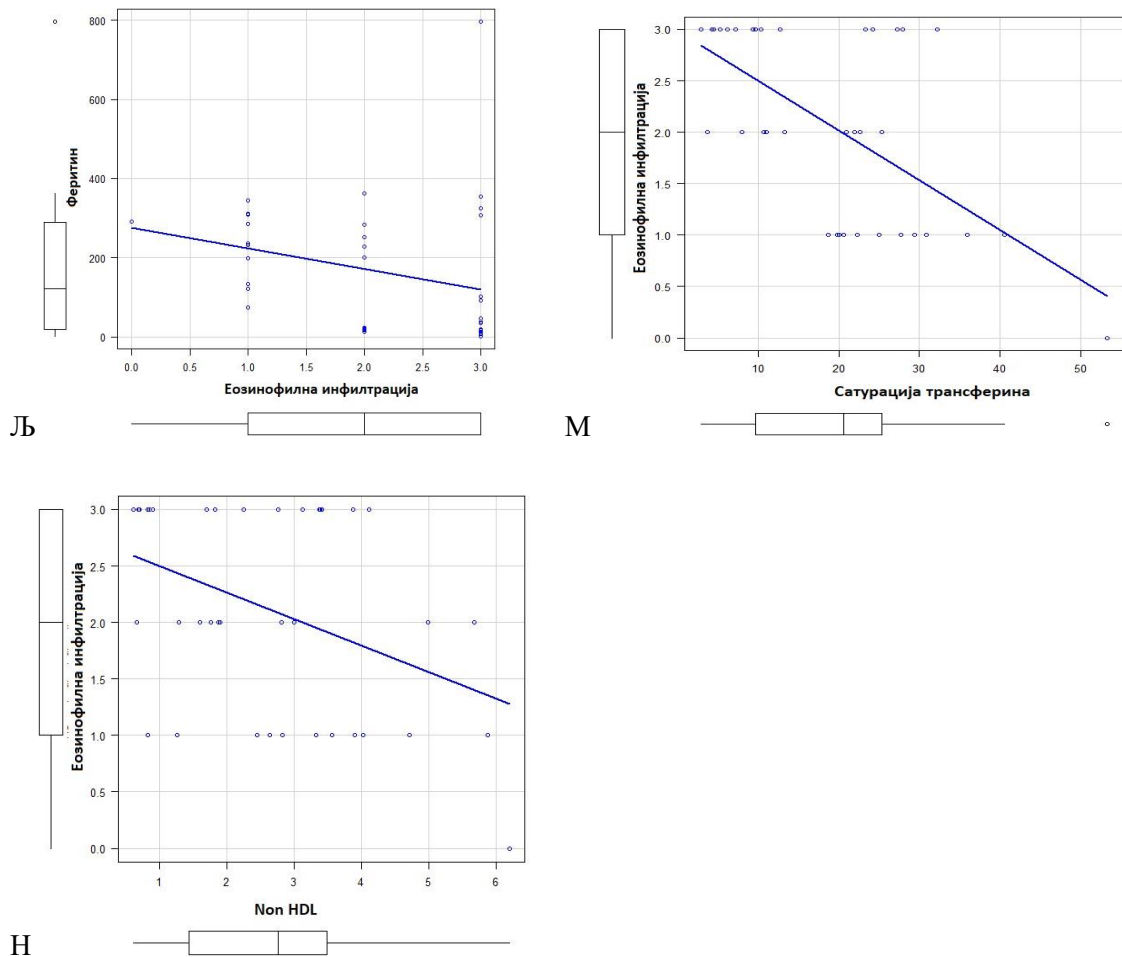
Ј



К



Л

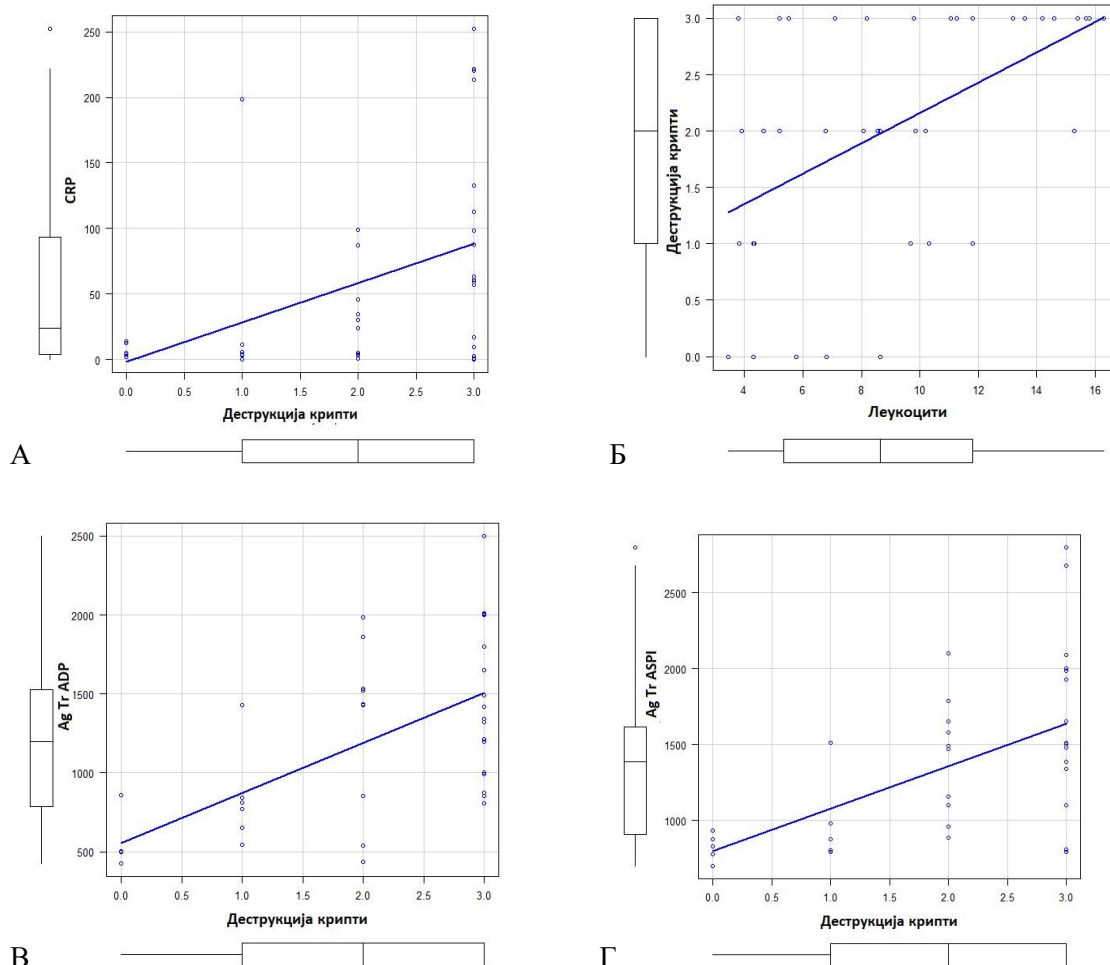


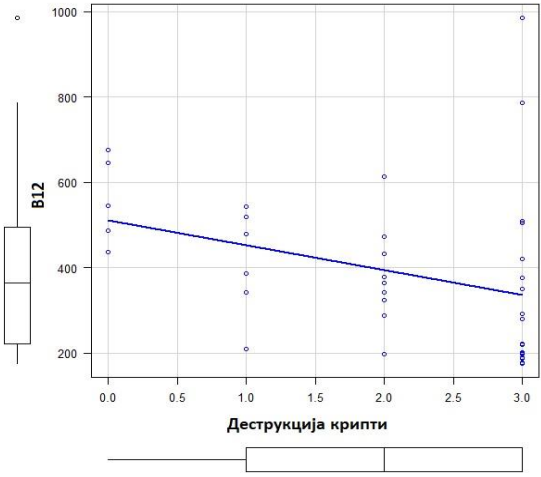
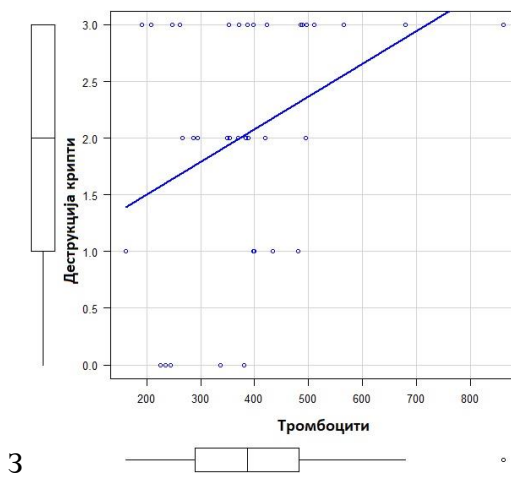
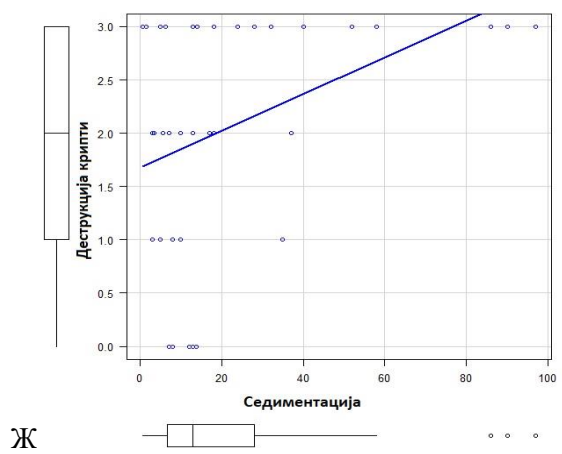
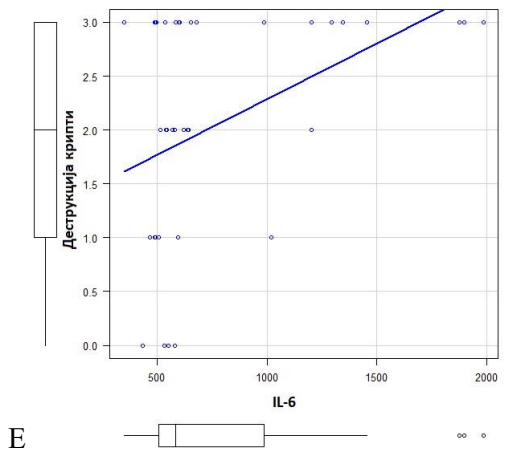
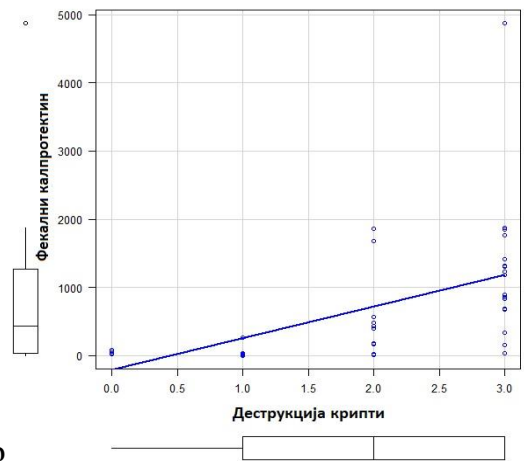
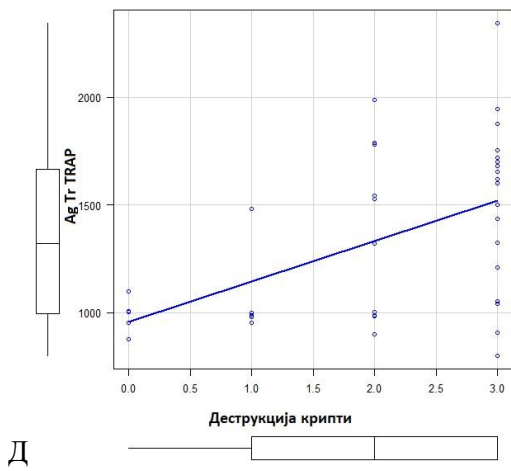
### Графикон 19.

- (А) Корелација вредности SE и еозинофилне инфилтрације код испитаника са улцерозним колитисом без атеросклерозе
- (Б) Корелација вредности Le и еозинофилне инфилтрације код испитаника са улцерозним колитисом без атеросклерозе
- (В) Корелација вредности Ag Tg ADP и еозинофилне инфилтрације код испитаника са улцерозним колитисом без атеросклерозе
- (Г) Корелација вредности Ag Tg ASPI и еозинофилне инфилтрације код испитаника са улцерозним колитисом без атеросклерозе
- (Д) Корелација вредности Ag Tg TRAP и еозинофилне инфилтрације код испитаника са улцерозним колитисом без атеросклерозе
- (Ђ) Корелација вредности FKP и еозинофилне инфилтрације код испитаника са улцерозним колитисом без атеросклерозе
- (Е) Корелација вредности TNF- $\alpha$  и еозинофилне инфилтрације код испитаника са улцерозним колитисом без атеросклерозе
- (Ж) Корелација вредности IL-6 и еозинофилне инфилтрације код испитаника са улцерозним колитисом без атеросклерозе
- (З) Корелација вредности CRP и еозинофилне инфилтрације код испитаника са улцерозним колитисом без атеросклерозе
- (И) Корелација вредности B12 и еозинофилне инфилтрације код испитаника са улцерозним колитисом без атеросклерозе
- (Ј) Корелација вредности H<sub>0</sub>l и еозинофилне инфилтрације код испитаника са улцерозним колитисом без атеросклерозе
- (К) Корелација вредности нивоа Fe и еозинофилне инфилтрације код испитаника са улцерозним колитисом без атеросклерозе

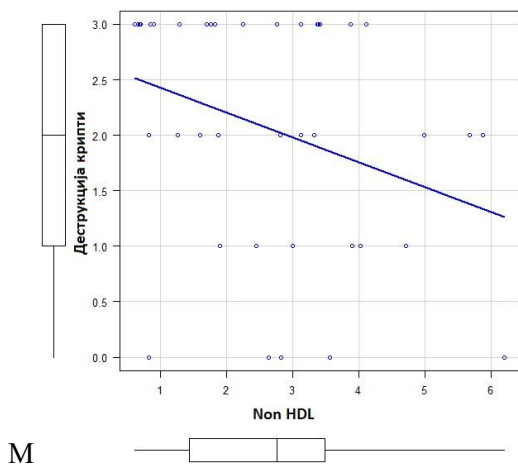
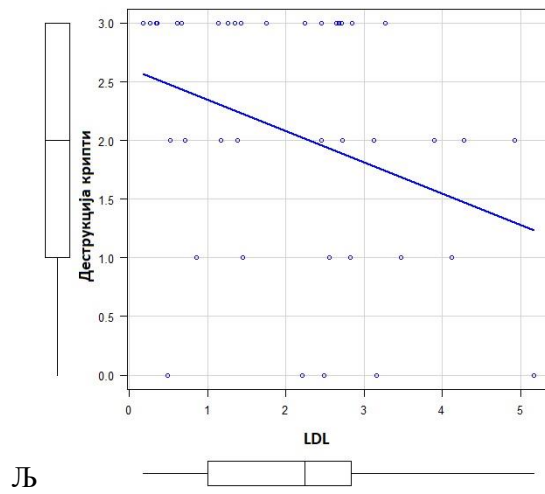
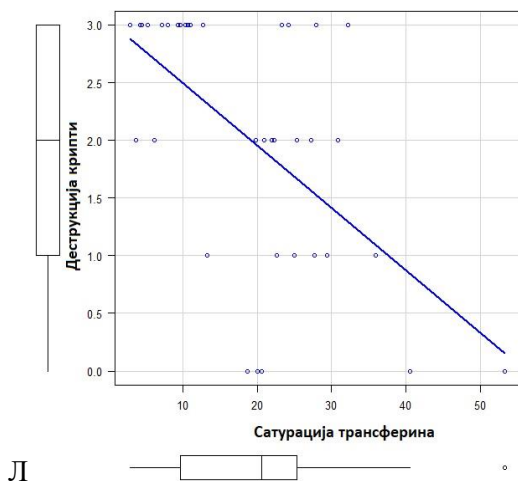
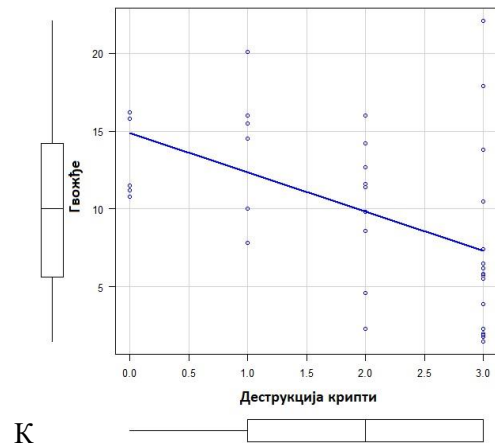
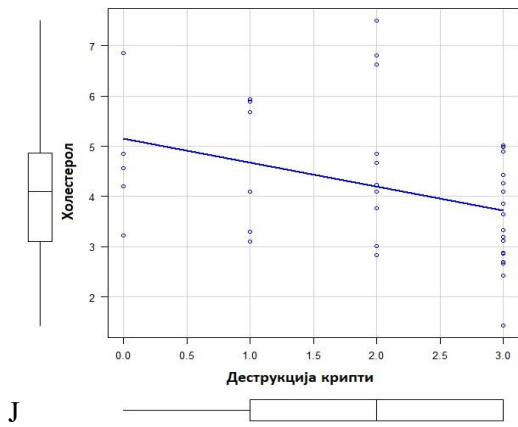
- (Л) Корелација вредности феритина и еозинофилне инфилтрације код испитаника са улцерозним колитисом без атеросклерозе  
 (Љ) Корелација вредности сатурације трансферина и еозинофилне инфилтрације код испитаника са улцерозним колитисом без атеросклерозе  
 (М) Корелација вредности феритина и еозинофилне инфилтрације код испитаника са улцерозним колитисом без атеросклерозе  
 (Н) Корелација вредности поп HDL и еозинофилне инфилтрације код испитаника са улцерозним колитисом без атеросклерозе

Јака позитивна корелација присутна је између вредности CRP, Le, Ag Tr ADP, Ag Tr ASPI, Ag Tr TRAP, FKP, IL-6, умерено јака позитивна корелација између вредности SE, Tr, а јака негативна корелација је присутна између нивоа витамина B12, холестерола, Fe, сатурације трансферина и умерено јака негативна корелација између вредности LDL, поп HDL и деструкције крипти испитаника са улцерозним колитисом без атеросклерозе (Графикон 20А-М). Између осталих варијабли није било статистички значајне корелације.





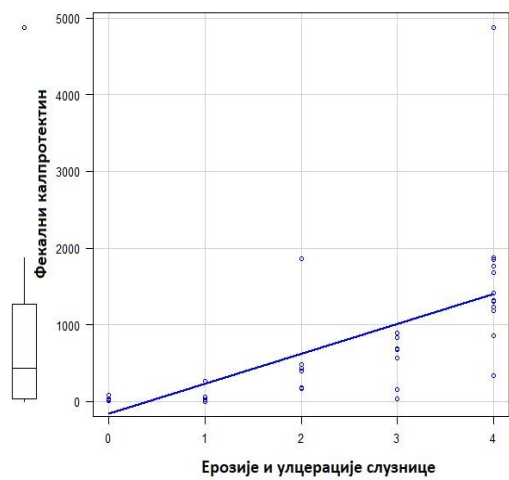




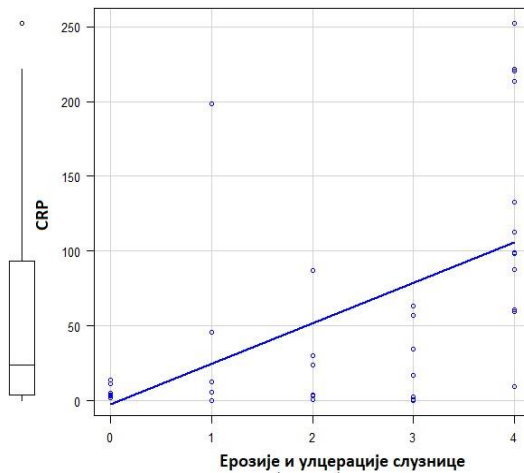
**Графикон 20.**

- (А) Корелација вредности CRP и деструкције крипти код испитаника са улцерозним колитисом без атеросклерозе
- (Б) Корелација вредности Le и деструкције крипти код испитаника са улцерозним колитисом без атеросклерозе
- (В) Корелација вредности Ag Tr ADP и деструкције крипти код испитаника са улцерозним колитисом без атеросклерозе
- (Г) Корелација вредности Ag Tr ASPI и деструкције крипти код испитаника са улцерозним колитисом без атеросклерозе
- (Д) Корелација вредности Ag Tr TRAP и деструкције крипти код испитаника са улцерозним колитисом без атеросклерозе
- (Ђ) Корелација вредности FKP и деструкције крипти код испитаника са улцерозним колитисом без атеросклерозе
- (Е) Корелација вредности IL-6 и деструкције крипти код испитаника са улцерозним колитисом без атеросклерозе
- (Ж) Корелација вредности SE и деструкције крипти код испитаника са улцерозним колитисом без атеросклерозе
- (З) Корелација вредности Tr и деструкције крипти код испитаника са улцерозним колитисом без атеросклерозе
- (И) Корелација вредности B12 и деструкције крипти код испитаника са улцерозним колитисом без атеросклерозе
- (Ј) Корелација вредности Hol и деструкције крипти код испитаника са улцерозним колитисом без атеросклерозе
- (К) Корелација вредности нивоа Fe и деструкције крипти код испитаника са улцерозним колитисом без атеросклерозе
- (Л) Корелација вредности сатурације трансферина и деструкције крипти код испитаника са улцерозним колитисом без атеросклерозе
- (Љ) Корелација вредности LDL и деструкције крипти код испитаника са улцерозним колитисом без атеросклерозе
- (М) Корелација вредности поп HDL и деструкције крипти код испитаника са улцерозним колитисом без атеросклерозе

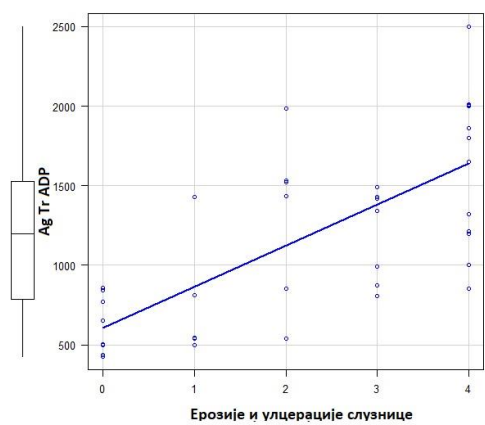
На основу резултата може се уочити врло јака позитивна корелација између вредности FKP, јака позитивна корелација између вредности CRP, Ag, Tr ADP, Ag Tr ASPI, умерена позитивна корелација између вредности Le, Tr, Ag Tr TRAP, слаба позитивна корелација између вредности SE, TNF- $\alpha$ , IL-6, јака негативна корелација између вредности серумског Fe, умерена негативна корелација између вредности укупног холестерола, феритина, сатурације трансферина, слаба негативна корелација између нивоа витамина B12, LDL и ерозија и улцерација слузнице, код испитаника са улцерозним колитисом без атеросклерозе (Графикон 21А-Н). Између осталих варијабли није било статистички значајне корелације.



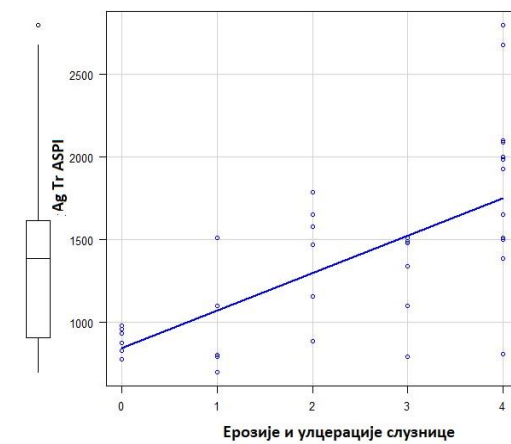
А



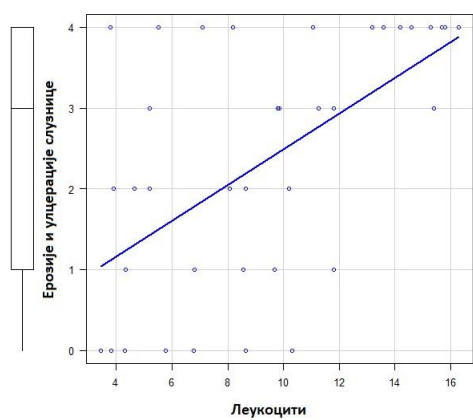
Б



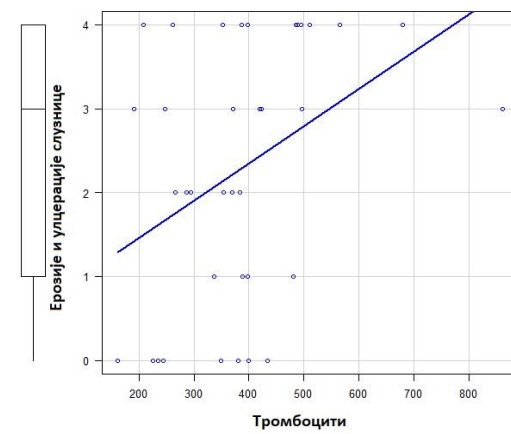
В



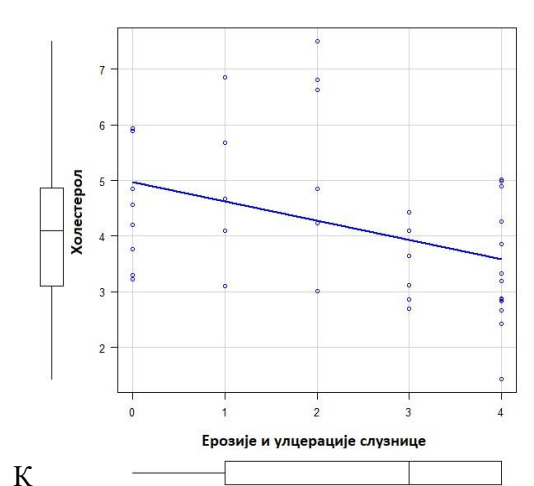
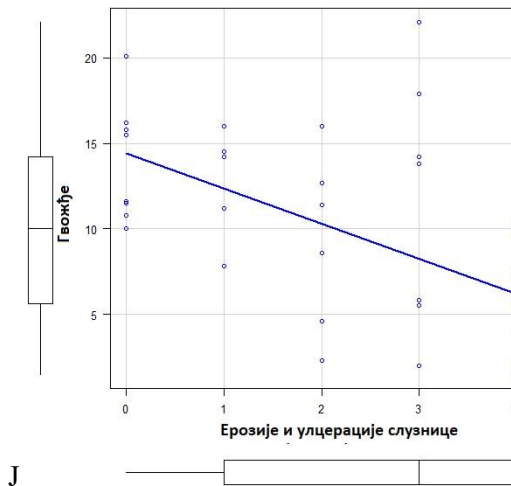
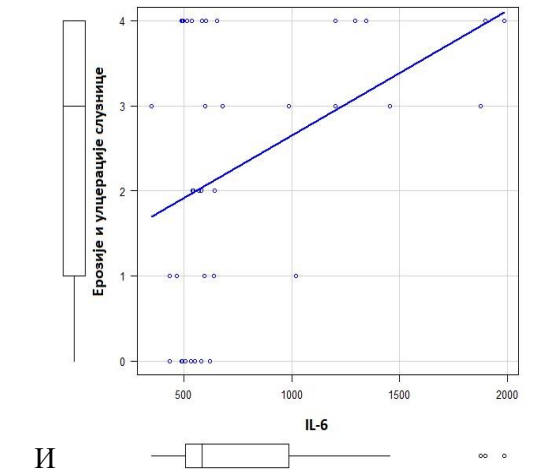
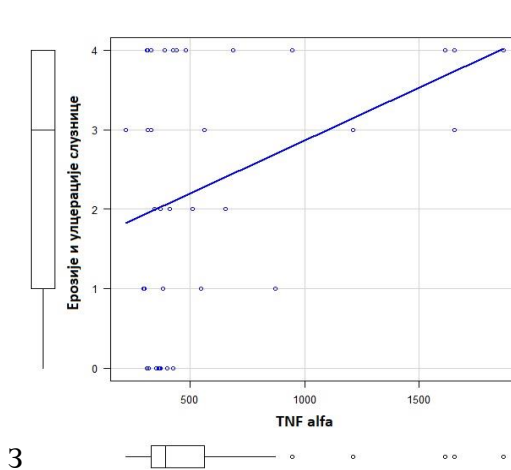
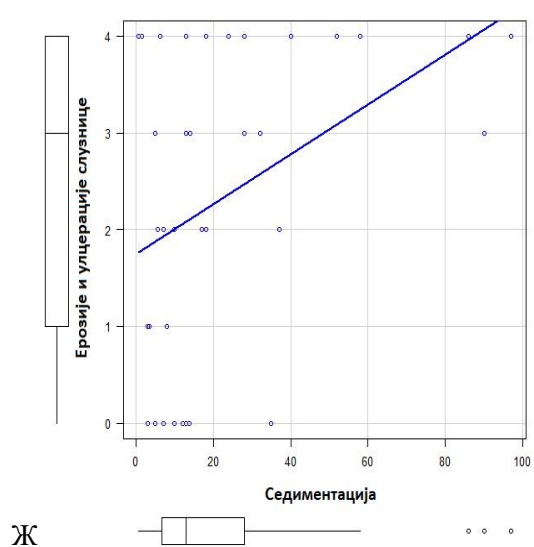
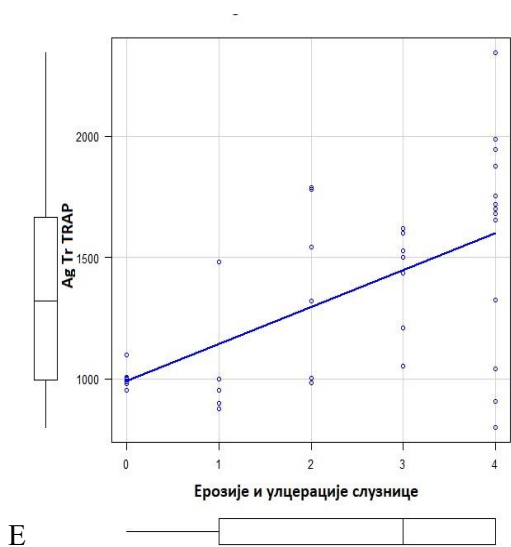
Г

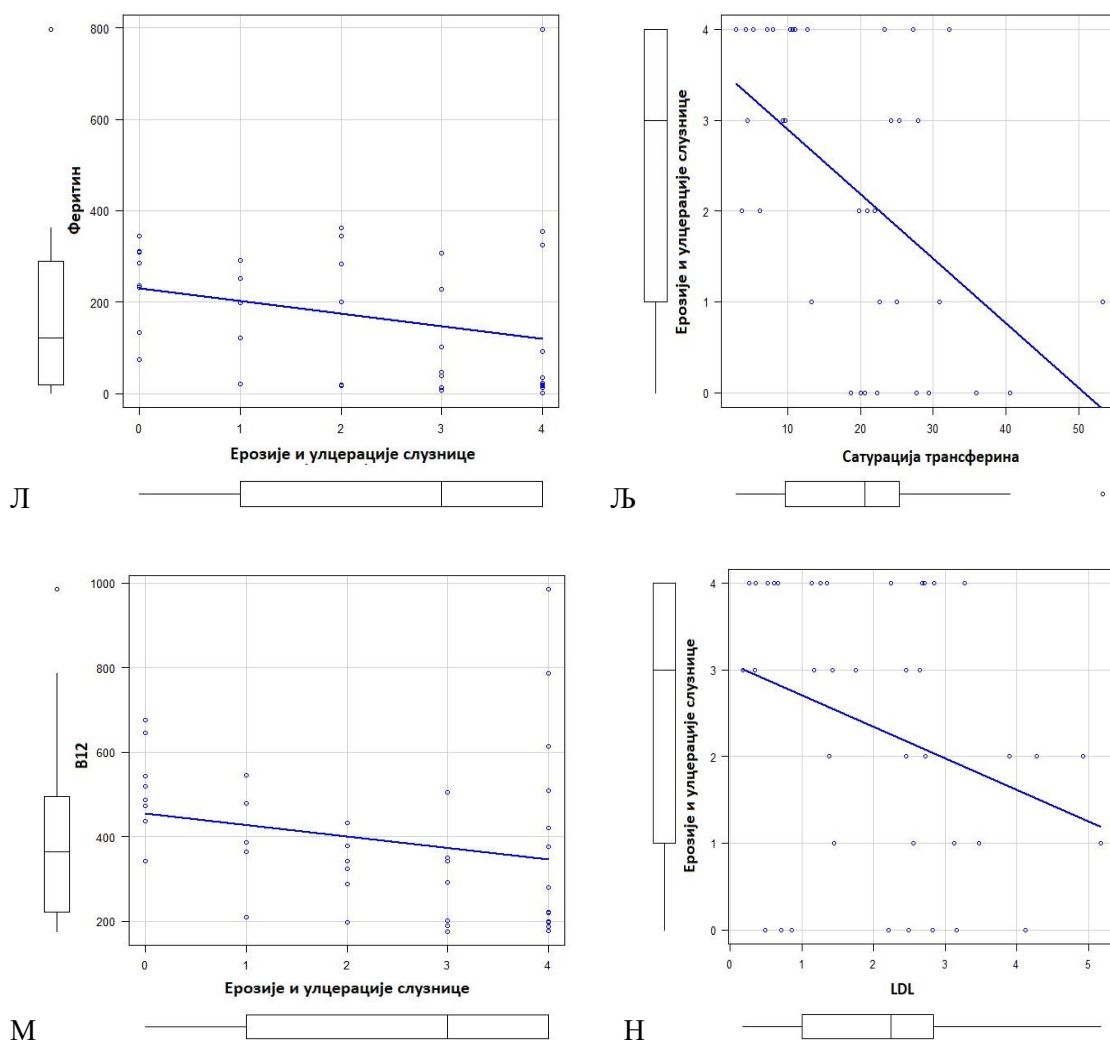


Д



Ђ





### Графикон 21.

(А) Корелација вредности FKP и ерозије и улцерације слузнице код испитаника са улцерозним колитисом без атеросклерозе

(Б) Корелација вредности CRP и ерозије и улцерације слузнице код испитаника са улцерозним колитисом без атеросклерозе

(В) Корелација вредности Ag Tr ADP и ерозије и улцерације слузнице код испитаника са улцерозним колитисом без атеросклерозе

(Г) Корелација вредности Ag Tr ASPI и ерозије и улцерације слузнице код испитаника са улцерозним колитисом без атеросклерозе

(Д) Корелација вредности Le и ерозије и улцерације слузнице код испитаника са улцерозним колитисом без атеросклерозе

(Ђ) Корелација вредности Tr и ерозије и улцерације слузнице код испитаника са улцерозним колитисом без атеросклерозе

(Е) Корелација вредности Ag Tr TRAP и ерозије и улцерације слузнице код испитаника са улцерозним колитисом без атеросклерозе

(Ж) Корелација вредности SE и ерозије и улцерације слузнице код испитаника са улцерозним колитисом без атеросклерозе

(З) Корелација вредности TNF- $\alpha$  и ерозије и улцерације слузнице код испитаника са улцерозним колитисом без атеросклерозе

(И) Корелација вредности IL-6 и ерозије и улцерације слузнице код испитаника са улцерозним колитисом без атеросклерозе

(Ј) Корелација вредности Fe и ерозије и улцерације слузнице код испитаника са улцерозним колитисом

без атеросклерозе  
 (К) Корелација вредности H<sub>ol</sub> и ерозије и улцерације слузнице код испитаника са улцерозним колитисом без атеросклерозе  
 (Л) Корелација вредности феритина и ерозије и улцерације слузнице код испитаника са улцерозним колитисом без атеросклерозе  
 (Љ) Корелација вредности сатурације трансферина и ерозије и улцерације слузнице код испитаника са улцерозним колитисом без атеросклерозе  
 (М) Корелација вредности В12 и ерозије и улцерације слузнице код испитаника са улцерозним колитисом без атеросклерозе  
 (Н) Корелација вредности LDL и ерозије и улцерације слузнице код испитаника са улцерозним колитисом без атеросклерозе

#### 4.6 Присуство метаболичког синдрома и корелација са лабораторијским параметрима

У шестом делу нашег истраживања анализирали смо присуство метаболичког синдрома у испитиваним групама (Табела 10).

Табела 10. Метаболички синдром у испитиваним групама

Метаболички синдром		Све групе				Укупно
		Улцерозни колитис са атеросклерозом	Улцерозни колитис без атеросклерозе	Атеросклертоза без улцерозног колитиса	Здраве контроле	
Да	N	12	0	13	0	<b>25</b>
	% у групи	48.0%	0.0%	52.0%	0.0%	<b>100.0%</b>
	% у све 4 групе	48.0%	0.0%	41.9%	0.0%	<b>20.8%</b>
	% укупно	<b>10.0%</b>	<b>0.0%</b>	<b>10.8%</b>	<b>0.0%</b>	<b>20.8%</b>
Не	N	13	39	18	25	<b>95</b>
	% у групи	13.7%	41.1%	18.9%	26.3%	<b>100.0%</b>
	% у све 4 групе	52.0%	100.0%	58.1%	100.0%	<b>79.2%</b>
	% укупно	<b>10.8%</b>	<b>32.5%</b>	<b>15.0%</b>	<b>20.8%</b>	<b>79.2%</b>
Укупно	N	25	39	31	25	<b>120</b>
	% у групи	20.8%	32.5%	25.8%	20.8%	<b>100.0%</b>
	% у све 4 групе	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	<b>100.0%</b>
	% укупно	20.8%	32.5%	25.8%	20.8%	<b>100.0%</b>

За утврђивање јачине повезаности између метаболичког синдрома међу групама интерпретирамо Cramer'V ( $\phi_c=0,551$ ) који је указао да постоји велика јачина повезаности ове варијабле међу испитиваним групама.

Постоји високо статистички значајна повезаност метаболичког синдрома међу испитиваним групама ( $X^2=36,4$ ;  $p=0,000$ ).

У другој и четвртој групи ни код једног испитаника није детектовано присуство метаболичког синдрома.

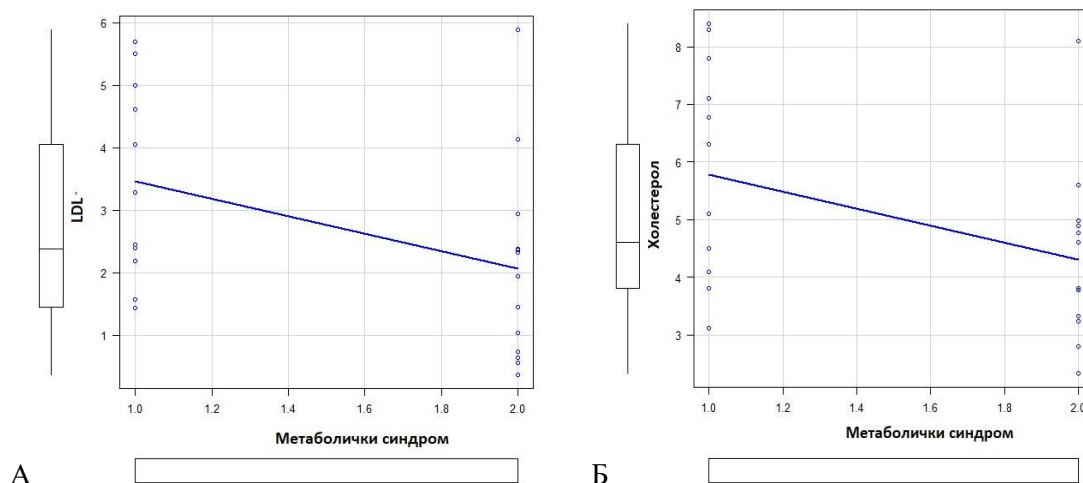
Извршили смо корелацију лабораторијских параметара и метаболичког синдрома код испитаника са улцерозним колитисом и атеросклерозим и код испитаника са атеросклерозом без улцерозног колитиса (Табела 11).

**Табела 11.** Корелација лабораторијски параметара и метаболичког синдрома

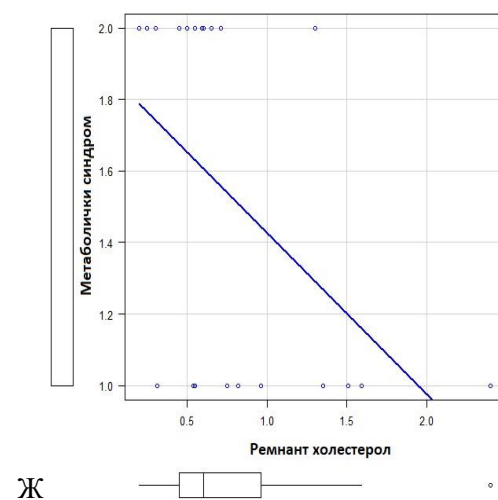
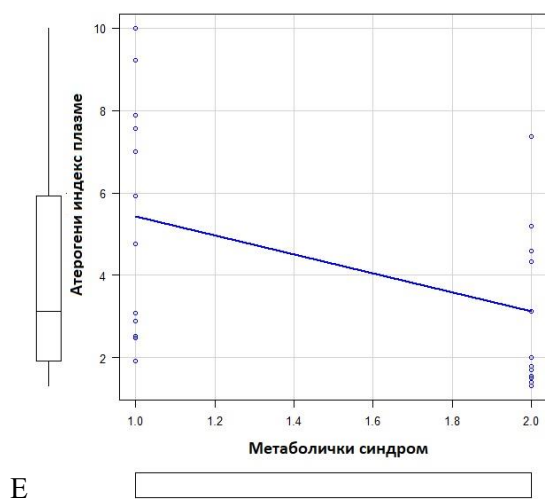
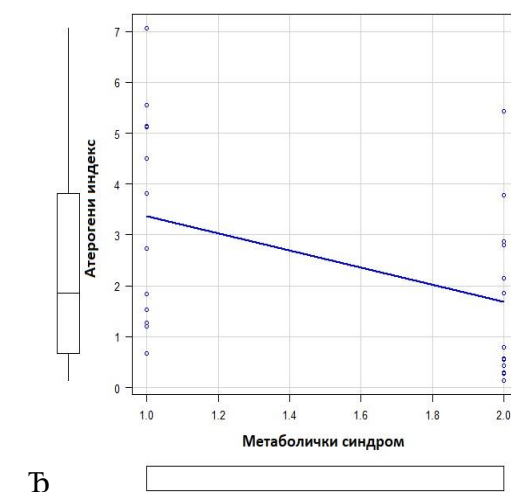
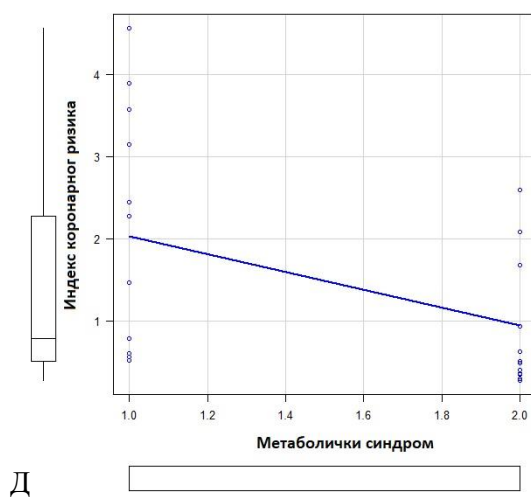
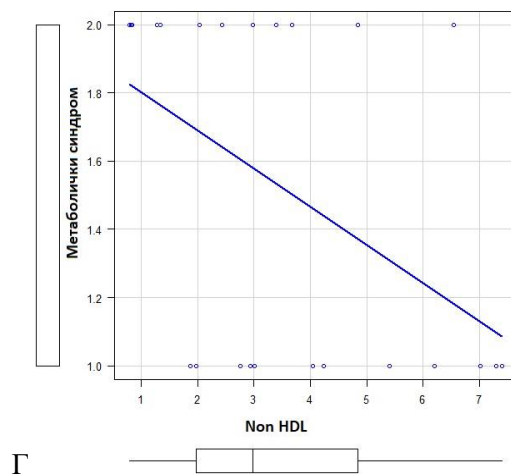
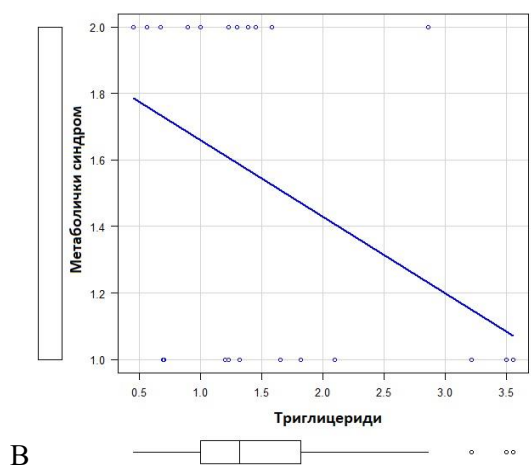
<b>Метаболички синдром</b>				
<b>Варијабле</b>	<b>Улцерозни колитис са атеросклерозом</b>		<b>Атеросклероза без улцерозног колитиса</b>	
	(Mean±SD)	P	(Mean±SD)	P
<b>SE</b>	37,44±28,78	p>0,05	21,83±24,41	p>0,05
<b>CRP</b>	70,07±81,32	p>0,05	59,86±74,31	p>0,05
<b>B12</b>	308,92±178,77	p>0,05	392,18±183,72	p>0,05
<b>B6</b>	18,08±8,03	p>0,05	14,71±7,72	p>0,05
<b>Фолна киселина</b>	13,82±10,86	p>0,05	8,87±6,13	p>0,05
<b>LDL</b>	2,73±1,67	<b>p=0,034</b>	2,11±1,34	p>0,05
<b>HDL</b>	1,49±0,67	p>0,05	1,49±0,59	p>0,05
<b>Hol</b>	5,02±1,81	<b>p=0,039</b>	4,17±1,38	p>0,05
<b>TGL</b>	1,61±0,97	<b>p=0,029</b>	1,19±0,70	p>0,05
<b>non HDL</b>	3,52±2,10	<b>p=0,020</b>	2,68±1,54	p>0,05
<b>Remnant холестерол</b>	0,80±0,54	<b>p=0,016</b>	0,58±0,40	p>0,05
<b>Индекс коронарног ризика</b>	1,01±0,74	<b>p=0,030</b>	1,03±0,90	p>0,05
<b>Атерогени индекс</b>	2,50±2,02	<b>p=0,035</b>	1,85±1,66	p>0,05
<b>Атерогени индекс плазме</b>	4,23±2,65	<b>p=0,025</b>	3,30±1,98	p>0,05
<b>Хомоцистеин</b>	2,73±1,67	p>0,05	2,11±1,34	<b>p=0,026</b>
<b>Fe</b>	8,82±5,37	p>0,05	9,69±5,61	p>0,05

<b>Феритин</b>	89,96±86,30	p>0,05	166,74±166,80	p>0,05
<b>Сатурација трансферина</b>	18,09±10,97	p>0,05	18,22±11,97	p>0,05
<b>TIBC</b>	50,88±12,16	p>0,05	49,31±17,51	p>0,05
<b>UIBC</b>	35,56±12,32	p>0,05	40,62±12,32	p>0,05
<b>Le</b>	10,68±4,69	p>0,05	9,20±4,04	p>0,05
<b>Tr</b>	398,32±114,84	p>0,05	390,87±136,70	p>0,05
<b>AgTr ADP</b>	1161,52±257,29	p>0,05	1203,67±582,92	p>0,05
<b>AgTr ASPI</b>	1687,60±413,70	p>0,05	1368,87±524,80	p>0,05
<b>AgTr TRAP</b>	1720,76±396,90	p>0,05	1341,44±394,53	p>0,05
<b>FKP</b>	1255,35±1439,34	p>0,05	743,811±931,14	p>0,05
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	448,29±146,49	p>0,05	587,53±434,35	p>0,05
<b>IL-6</b>	557,33±78,26	p>0,05	774,99±438,72	p>0,05
<b>Систолни ТА</b>	162,04±14,82	p>0,05	133,23±4,32	p>0,05
<b>Дијастолни ТА</b>	91,56±5,03	p>0,05	82,62±3,99	p>0,05

На основу добијених резултата може се закључити да постоји мала негативна јачина везе између вредности LDL, HoI, TGL, non HDL холестерола, индекса коронарног ризика, атерогеног индекса, атерогеног индекса плазме, Remnant холестерола и метаболичког синдрома код испитаника са улцерозним колитисом и атеросклерозом (Графикон 22А-Ж). Између осталих варијабли није било статистички значајне корелације.



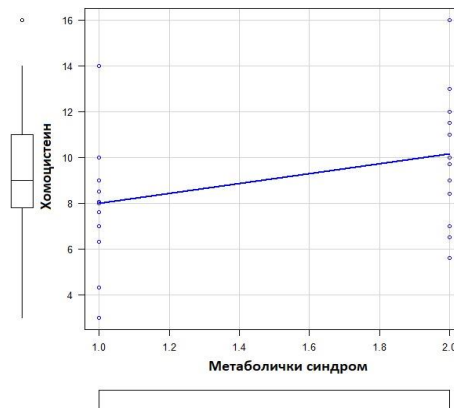




**Графикон 22.**

- (А) Корелација вредности LDL и метаболичког синдрома код испитаника са улцерозним колитисом и атеросклерозом
- (Б) Корелација вредности H<sub>ol</sub> и метаболичког синдрома код испитаника са улцерозним колитисом и атеросклерозом
- (В) Корелација вредности TGL и метаболичког синдрома код испитаника са улцерозним колитисом и атеросклерозом
- (Г) Корелација вредности поп HDL и метаболичког синдрома код испитаника са улцерозним колитисом и атеросклерозом
- (Д) Корелација вредности индекса коронарног ризика и метаболичког синдрома код испитаника са улцерозним колитисом и атеросклерозом
- (Ђ) Корелација вредности атерогеног индекса и метаболичког синдрома код испитаника са улцерозним колитисом и атеросклерозом
- (Е) Корелација вредности атерогеног индекса плазме и метаболичког синдрома код испитаника са улцерозним колитисом и атеросклерозом
- (Ж) Корелација вредности Remnant холестерола и метаболичког синдрома код испитаника са улцерозним колитисом и атеросклерозом

Постоји мала позитивна јачина везе између нивоа хомоцистеина и метаболичког синдрома код испитаника са атеросклерозом без улцерозног колитиса (Графикон 23). Између осталих варијабли није било статистички значајне корелације.



**Графикон 23.** Корелација вредности хомоцистеина и метаболичког синдрома код испитаника са атеросклерозом без улцерозног колитиса

## 5. ДИСКУСИЈА

Повезаност параметара атеросклерозе као предиктора кардиовакуларног ризика код оболелих од улцерозног колитиса објашњава се инфламацијом која представља патофизиолошку основу оба наведена стања. Инфламација има снажну улогу у развоју атеросклеротске кардиовакуларне болести (engl. atherosclerotic cardiovascular disease - ASCVD). Иако данас постоји велики број серолошких маркера инфламације, чини се да ни један маркер сам не може да предвиди или идентификује активност болести код улцерозног колитиса (206). Наша студија показује више нивое SE, CRP, Ag Tr ADP, Ag Tr ASPI, Ag Tr TRAP, Le, Tr, FKP, TNF- $\alpha$ , IL-6 у групи оболелих од улцерозног колитиса у поређењу са здравим контролама, као и ниже нивое витамина B12, B6, серумског Fe и сатурације трансферином.

Неколико великих студија потврдиле су повећан ризик од ASCVD, посебно инфаркта миокарда код пацијента са повишеним вредностима CRP и hsCRP (203, 206-208). Тренутне смернице American Heart Association – АНА и American Colledge od Cardiology узимају у обзир повећан ризик код пацијента са вредностима hsCRP  $\geq 2,0$  mg/L као фактора који повећава ризик и користи се за даљу стратификацију ризика појединца како би се помогло у вођењу превентивног приступа ASCVD (206).

Различити нивои CRP-а корелирају са клиничком и ендоскопском активношћу болести код оболелих од улцерозног колитиса (207,208). Одређивање серумских вредности CRP-а у свакодневној клиничкој пракси могло би да процени активност и динамику болести улцерозног колитиса и ризик од ASCVD. У нашој студији, највише вредности CRP биле су код испитаника са улцерозним колитисом и испитаника са улцерозним колитисом и атеросклерозом, што је било очекивано јер је CRP реактант акутне фазе запаљења. Значајна разлика је такође регистрована између испитаника са улцерозним колитисом и испитаника са атеросклерозом у поређењу са здравим контролама, што потврђује да је CRP је добар маркер хроничне инфламације.

Недостак витамина B12 јавља се код 5% пацијената оболелих од улцерозног колитиса, а недостак фолне киселине код чак 30-40% пацијената оболелих од улцерозног колитиса (209). Дефицит витамина B12 и фолата може допринети настанку хиперхомоцистеинемije (188-190). Литературни подаци потврђују смањену концентрацију витамина B6 и хомоцистеина код оболелих од инфламацијских болести црева (192). Познато је да је висок ниво хомоцистеина фактор ризика за настанак тромбозе (193-195). Поређењем са здравим испитаницима, оболели од инфламацијских болести црева су у већем ризику од хиперхомоцистеинемije, а фолна киселина и витамин B12 су неизоставан фактор у метаболизму хомоцистеина (196,197). Недостатак витамина B комплекса је главни узрок хиперхомоцистеинемije код пацијената са инфламацијским болестима црева (198). Међу витаминима B комплекса, недостатак пиридоксина сматра се важним фактором ризика за хиперхомоцистеинемiju код оболелих од инфламацијских болести црева (199).

У нашем истраживању није регистрован дефицит витамина B12, витамина B6, фолне киселине, као ни хиперхомоцистеинемija ни у једној од испитиваних група. Обзиром на то да се апсорпција витамина и олигоелемената одвија на нивоу танког црева, овакви резултати ипак нису неочекивани будући да су у студију укључени испитаници оболели од улцерозног колитиса, а не Кроне болести, као и испитаници којима није учињена тотална колектомија.

Велики број студија анализирао је вредности липидограма код пацијената оболелих од улцерозног колитиса и резултати иду у прилог значајно нижих концентрација у крви у поређењу са пацијентима који не болују од инфламацијских болести црева (175,178,179). Једна студија је известила ниже нивое укупног

холестерола и LDL холестерола код оболелих од улцерозног колитиса и генералано инфламацијских болести црева у односу на пацијенте без инфламацијских болести црева. Интересантно је да је показано да се упркос нижим нивоима укупних липида и липидних фракција, код пацијената оболелих од улцерозног колитиса ипак детектују рани знаци ASCVD, односно повећана дебљина каротидне артерије, повишени нивои хомоцитеина и hsCRP-а (206). У нашој студији, нижи нивои укупног холестерола и LDL су забележени код испитаника са улцерозним колитисом без атеросклерозе и испитаника са улцерозним колитисом и атеросклерозом, слично резултатима других студија (210-213). Неке студије фаворизују триглицериде и Remnant холестерол као значајан фактор ризика за атеросклерозу и ASCVD (210-213). У нашој студији, упркос нижим нивоима триглицерида регистрованих код испитаника са улцерозним колитисом, нивои триглицерида били су виши код испитаника са улцерозним колитисом и атеросклерозом. Поред тога, испитаници са улцерозним колитисом и атеросклерозом имали су већи Remnant холестерола и вредности триглицерида у поређењу са испитаницима са улцерозним колитисом без атеросклерозе.

Код 60-80% пацијената са инфламацијским болестима црева присутан је дефицит серумског Fe. Хипоферемија узрок је микроцитне анемије, али и анемије хроничне болести, које се често преклапају код ових пацијента. У стањима када код пацијента нису присутни биохемијски и клинички знаци инфламације, на дефицит Fe треба посматрати када је ниво феритина у серуму нижи од 30  $\mu\text{g/L}$ . Будући да је феритин такође реактант акутне фазе запаљења, у случају инфламације ниво феритина може бити повишен иако су депои гвожђа празни, тако да ниво феритина тада треба тумачити са опрезом. У таквим случајевима договорена вредност нивоа феритна која се узима у обзир и износи 100  $\mu\text{g/L}$  (214,215). Више вредности серумског феритина код испитаника са улцерозним колитисом без атеросклерозе и код испитаника са атеросклерозом без улцерозног колитиса могу се објаснити присуством хроничне инфламације. У том случају код испитаника са улцерозним колитисом и атеросклерозом може се запазити да је депо гвожђа нижи, са последичном микроцитном анемијом, што је у складу са другим литературним подацима (214,215).

Анализом параметара комплетне крвне слике поред вредности хемоглобина од значаја је свакако и анализа вредности леукоцита и тромбоцита. Леукоцитоза, као последица инфламације пристна је како код пацијената са атеросклерозом, тако и код оболелих од улцерозног колитиса (216,217). У нашем истраживању леукоцитоза није забележена, иако су вредности леукоцита биле више код испитаника са улцерозним колитисом и атеросклерозом и у групи испитаника са улцерозним колитисом без атеросклерозе у односу на остале две групе, што је и очекивано управо због присуства хроничне инфламације.

Улцерозни колитис је повезан са тромбоцитозом. Тромбоцитоза је вероватно последица поремећене тромбопоезе, која је изазвана вишим нивоима тромбопоетина и IL-6 у плазми (218-220) или је узрокована недостатком гвожђа (221).

Тромбоцитоза је такође нетрадиционални кардиоваскуларни фактор ризика и неке студије описују корелацију између тромбоцитозе и атеросклерозе (169, 222-225). У нашем истраживању више вредности тромбоцита су такође регистроване код испитаника са улцерозним колитисом и атеросклерозом и код испитаника са улцерозним колитисом без атеросклерозе, што је у складу са резултатима наведених студија.

Поред саме вредности тромбоцита код оболелих од улцерозног колитиса, али и код оболелих од атеросклерозе, чак можда и значајнија, јесте агрегација тромбоцита, односно функција тромбоцита. Највише вредности агрегације тромбоцита Ag Tr ADP, Ag Tr ASPI, Ag Tr TRAP регистроване су код испитаника са улцерозним колитисом и

атеросклерозом. Резултати су очекивани и потенцијално указују на већу склоност ка тромбозама код пацијената са улцерозним колитисом и атеросклерозом, као резултат повећане агрегације тромбоцита која је нарочито изражена када је болест активна.

Фекални калпротектин, поред своје користи у диференцијалној дијагностици између инфламацијских болести црева и синдрома нервозног црева, код оболелих од улцерозног колитиса има велик клинички значај у праћењу активности болести. Многе студије наводе фекални калпротектин као супериорнији маркер у праћењу активности улцерозног колитиса у односу на CRP и SE (33,226). Старост може утицати на вредност фекалног калпротекина (226). У нашем истраживању добили смо резултате, који су у складу са другим истраживањима, али и са активном болешћу. Наиме, повишене вредности фекалног калпротекина регистроване су код испитаника са улцерозним колитисом и атеросклерозом и код испитаника са улцерозним колитисом без атеросклерозе, док је у групи испитаника са атеросклерозом без улцерозног колитиса вредност фекалног калпротекина била нормална. У групи здравих контрола вредност фекалног калпротекина није одређивана.

Наше истраживање обухватило је и одређивање вредности цитокина са значајном и доказаном улогом у патогенези атеросклерозе и улцерозног колитиса. Анализом наших резултата регистроване су повишене вредности и TNF- $\alpha$  и IL-6 у групи испитаника са улцерозним колитисом и атеросклерозом, у групи испитаника са улцерозним колитисом без атеросклерозе и у групи испитаника са атеросклерозом без улцерозног колитиса, што је било очекивано и у складу са другим истраживањима, обзиром на то да је хронича инфламација присутна управо у поменутих испитиваним групама (93, 99-101).

Анализиране су и просечне вредности крвног притиска у испитиваним групама. Највише вредности крвног притиска забележене су у групама испитаника са атеросклерозом (са или без улцерозног колитиса). У групи испитаника са улцерозним колитисом без атеросклерозе и групи здравих контрола повишена вредност крвног притиска није забележена. Добијени резултати се могу протумачити присуством атеросклерозе, која је уједно и најзначајнији патофизиолошки механизам у основи хипертензије.

У другом делу нашег истраживања анализирали смо биохемијске параметре, цитокине и агрегацију тромбоцита (CRP, IL-6, TNF- $\alpha$ , Ag Tr ADP, Ag Tr ASPI и Ag Tr TRAP) како би смо проценили њихову сензитивности и специфичности као предиктора у процени ризика од развоја атеросклерозе. Наши резултати указују да Ag Tr TRAP има највећу сензитивност и специфичност међу анализираним серумским маркера које смо анализирали, што омогућава дискриминацију пацијената са улцерозним колитисом са највећим ризиком за развој атеросклерозе. Тренутно нису доступне сличне студије на ту тему како би смо могли да упоредимо наше резултате.

У трећем делу нашег истраживања анализирали смо кардиоваскуларни ризик за тромбоемболијске компликације оболелих од улцерозног колитиса у односу на атеросклеротски статус испитаника без улцерозног колитиса. Извршили смо поређење између испитаничких група у погледу Framingham Risk скорa и Ascvd скорa. Framingham-ска студија имала је за стратегију да идентификује појединца који ће највероватније у будућности имати кардиоваскуларни догађај, како би се омогућила циљана превентивна интервенција. Студија се тада бавила оним што данас називамо „факторима ризика“ укључујући артеријску хипертензију, хиперлипидемију и diabetes mellitus (227). Framingham ризик скор је резултат година испитаника, старости, пушачког статуса, вредности укупног холестерола, HDL холестерола, вредности систолног артеријског притиска и податка да ли испитаник лечи артеријску хипертензију (228). Након што смо израчунали Framingham ризик скор за сваку групу

испитаника утврдили смо да постоји статистички значајна разлика. Веће вредности скорa имали су испитаници са улцерозним колитисом и атеросклерозом и испитаници са атеросклерозом без улцерозног колитиса, а најнижи скор је регистрован код здравих контрола. Такође већу вредност Framingham ризик скорa имали су испитаници са улцерозним колитисом у односу на здраве контроле. Резултати су били очекивани и могу се објаснити инфламацијом која је заједничка за оба клиничка стања.

Ascvd скор је резултат старости испитаника, присутва diabetes mellitus-a, пола, пушачког статуса, нивоа укупног холестерола, HDL холестерола, вредности систолног крвног притиска, податка о лечењу артеријске хипертензије и расе. Ascvd скор се користи искључиво код одраслих особа, без претходних кардиоваскуларних догађаја и са вредностима LDL холестерола између 1,81-4,90 mmol/L (229). Након што смо израчунали Ascvd скор сваке испитиване групе, извршили смо поређење између група и показали статистички значајну разлику где су регистроване веће вредности Ascvd скорa код испитаника са улцерозним колитисом и атеросклерозом и испитаника са атеросклерозом без улцерозног колитиса.

Десетогодишњи ризик за настанак кардиовакуларног догађај је највећи код испитаника са атеросклерозом (са или без улцерозног колитиса), док је мањи ризик присутан у групи испитаника са улцерозним колитисом без атеросклерозе.

У четвртом делу нашег истраживања анализирали смо клиничке параметре (клинички скор и ендоскопски скор) улцерозног колитиса у односу на присуство атеросклерозе. Најтеже форме улцерозног колитиса (клинички скор 3, ендоскопски скор 3) биле су заступљеније у групи испитаника са улцерозним колитисом без атеросклерозе у односу на испитанике са улцерозним колитисом и атеросклерозом.

Када смо извршили корелацију између лабораторијских параметара и клиничког скорa у групама испитаника са улцерозним колитисом, учено је да су веће вредности SE, CRP, Le, Ag Tr ADP, Ag ASPI, Ag TRAP, IL-6 регистроване су у групи испитаника са улцерозним колитисом без атеросклерозе код којих је био присутан највећи клинички скор, такође и најниже вредности серумског Fe, сатурације трансферина, нивоа витамина B12 и феритина. Иста корелација је учињена и у групи испитаника са улцерозним колитисом те је запажено да су веће вредности CRP и нижи нивои витамина B12 уочени су код највишег клиничког скорa испитаника са улцерозним колитисом и атеросклерозом.

Учињена је такође корелација лабораторијских параметара у односу на ендоскопски скор испитаника са улцерозним колитисом и добијени су следећи резултати: веће вредности SE, CRP, Le, Ag Tr ADP, Ag ASPI, Ag TRAP и фекалног капротектина, као и мање вредности витамина B12, серумског Fe, сатурације трансферина, укупног холестерола и феритина регистроване код испитаника са улцерозним колитисом без атеросклерозе код којих је регистрован највећи ендоскопски скор. Односно веће вредности CRP, Ag Tr ADP, Ag ASPI, Ag TRAP, фекалног капротектина и мање вредности TGL, non HDL, индекса коронарног ризика, атерогеног индекса и атерогеног индекса плазме регистроване су код испитаника са улцерозним колитисом и атеросклерозом који су имали највећи ендоскопски скор.

Различите резултате од нас извела је један проспективна клиничка студија, где ниво CRP-a није послужио да разликује испитанике у клиничкој ремисији са ендоскопским скором 0, од испитаника у клиничкој ремисији али са ендоскопским знацима инфламације и присутним улцерацијама (230). Објашњење овакве разлике могло би да буде у чињеници да поменута студија није анализирала присуство атеросклерозе у групи испитаника са улцерозним колитисом. Позитивна корелација у нашој групи испитаника делимично би могла да се објасни и присуством атеросклерозе код оболелих од улцерозног колитиса.

Такође у једној студији примећено је да вредност CRP има ниску сензитивност откривања ендоскопске активности болести код испитаника са улцерозним колитисом (35). Са друге стране, у студији која је од велике клиничке значајности за праћење пацијента оболелих од инфламацијских болести црева, извештено је да CRP може да предвиди ендоскопску активност болести оболелих од улцерозног колитиса са сензитивношћу од 51-53% и специфичношћу од 69-71% (231). Ова трвдња налази примену и у свакодневном клиничком раду, будући да се управо CRP (пored фекалног калпротектина) сматра најзначајнијим и најшире прихваћеним маркером активности улцерозног колитиса (232).

У резултатима једног испитивања наводи се да SE има малу тачност откривања ендоскопске активности болести код пацијената са улцерозним колитисом (35).

Данас је познато и широко прихваћено да су пацијенти оболели од инфламацијских болести црева изложени повећаном ризику за настанак тробоемболијских догађаја, нарочито кад је болест активна. Мезентеријална васкуларна тромбоза може имати улогу у патогенези улцерозног колитиса. Повезаност између активног облика инфламацијске болести црева и тромбоцитозе је позната уназад пола века. У недавним истраживањима примећена је повећана агрегација тромбоцита код оболелих од улцерозног колитиса (232). Иако до сада нису спроведена истраживања која су испитивала везу између агрегације тромбоцита и ендоскопског скорa оболелих од улцерозног колитиса, на основу доступног можемо размишљати да је очекивано да се више вредности агрегације тромбоцита очекују код пацијената оболелих од улцерозног колитиса са највишим ендоскопским скором, што је и доказано нашом студијом.

Изузетно велик значај за процену активности болести има фекални калпротектин. Вредности фекалног калпротектина добро корелирају са ендоскопским индексима активности болести и ту је његов значај у различитим клиничким фазама улцерозног колитиса укључујући почетну дијагнозу болести, дијагнозу релапса болести и одговор на лечење (3,231).

IL-6 је цитокин који производе макрофази и луче током акутне фазе инфламаторног одговора. Код пацијената са улцерозним колитисом регистрована је повећана концентрација IL-6 у серуму, али и биоптатима ткива током колонскопије (233). У нашем истраживању више вредности IL-6 регистроване су код испитаника са улцерозним колитисом без атеросклерозе са већим клиничким скором.

Нижи ниво витамина B12 у нашем истраживању указује на виши клинички скор и виши ендоскопски скор испитаника са улцерозним колитисом без атеросклерозе, док је код испитаника са улцерозним колитисом и атеросклерозом повезан само са вишим клиничким скором. Сам дефицит овог витамина карактеристика је инфламацијских болести црева, нарочито Кронове болести. Обзиром на то да Кронова болест неретко захвата танко црево, витамински дефицит се лако може објаснити. У случају улцерозног колитиса, нижи ниво витамина B12 може се објаснити тиме да пацијенти са тежом клиничком сликом и израженим тегобама имају малнутрицију што резултује дефицитом. Једна мета анализа је известила да није забележена статистички значајна разлика када је ниво витамина B12 у питању између пацијената са инфламацијским болестима црева и контролне групе здравих испитаника (234).

Нижи нивои серумског Fe, феритина, сатурације трансферина регистровани су код испитаника са улцерозним колитисом без атеросклерозе код којих је био већи клинички скор и већи ендоскопски скор. Наши резултати су у складу са резултатима других истраживања, јер пацијенти са тежом клиничком сликом болести имају крварење и последичну микроцитну хипохромну анемију, као и анемију хроничне болести, које се најчешће преплићу (13, 214, 215).

У петом делу нашег истраживања анализирали смо патохистолошки скор

испитаника са улцерозним колитисом и урадили корелацију са лабораторијским параметима и агрегацијом тромбоцита.

Примећена је статистички значајна разлика код структурних промена и ерозија и улцерација слузнице између испитаника са улцерозним колитисом и атеросклерозом и испитаника са улцерозним колитисом без атеросклерозе. У групи испитаника са најтежом формом болести (ерозије и улцерације слузнице патохистолошки скор 4) примећен је већи удео испитаника са улцерозним колитисом без атеросклерозе.

Када је урађена корелација између лабораторијских параметара и патохистолошког скорa код испитаника са улцерозним колитисом и атеросклерозом, уочено је да су код ових испитаника код којих је највећи патохистолошки скор највеће вредности фекалног калпротектина, Ag Tr ADP, Ag Tr TRAP, CRP а најниже вредности нивоа витамина B6. Код испитаника са улцерозним колитисом без атеросклерозе и највећим патохистолошким скором забележене су највеће вредности CRP, Ag, Tr ADP, Ag Tr ASPI, Ag Tr TRAP, Le, Tr, SE, TNF- $\alpha$ , IL-6 а најмање вредности серумског Fe, феритина, сатурације трансферина, нивоа витамина B12, укупног холестерола, LDL холестерола.

Хистолошка активност болести се појавила као аспиративни циљ у превенцији дугорочних компликација. Постоји додатна корист када је хистолошка ремисија у питању у односу на ендоскопску ремисију код оболелих од улцерозног колитиса у предвиђању дугорочне ремисије и могућег настанка колоректалног карцинома. Само код једне трећине пацијента оболелих од улцерозног колитиса, који су у ендоскопској ремисији присутна је и хистолошка ремисија. Обзиром да се тешко постиже не постоје слични радови који се баве овом тематиком, такође узимају се у обзир и непотребни трошкови, па је за праћење терапијског одговора тренутно довољна ендоскопска ремисија и низак ниво фекалног калпротектина (231). Пораст маркера инфламације, тромбозитоза, повећана агрегација тромбоцита, више вредности цитокина и фекалног калпротектина, измењен липидни профил, мултифакторијална анемија, малнутриција и малапсорпција били су присутни код хистолошки активније болести, што је у складу са сличним студијама које нису анализирали хистолошке структурне промене (13, 234).

У шестом делу нашег истраживања анализирали смо присуство метаболичког синдрома, а потом урадили корелацију лабораторијских параметара и метаболичког синдрома. Присуство метаболичког синдрома регистровано је код испитаника са улцерозним колитисом и атеросклерозом и код испитаника са атеросклерозом без улцерозног колитиса.

За метаболички синдром је карактеристично проинфламаторно и протромботично стање. Дијагноза метаболичког синдрома се поставља када испитник има најмање три од могућих пет поремећаја: повишену вредност гликемије (гликемија наташте која је виша од 5,5 mmol/L или присуство diabetes mellitus-a), артеријску хипертензију (артеријски крвни притисак виши од 130/85 mmHg или присуство артеријске хипертензије под терапијом), централни тип гојазности (обим ступа  $\geq$  94 cm за мушкарце односно  $\geq$  80 cm за жене), низак HDL холестерол (<1,03 mmol/L за мушкарце односно <1,29 mmol/L за жене) или повишен ниво триглицерида (>1,69 mmol/L) (205).

У метаболичком синдрому, хемијски медијатори инфламације, односно цитокини и протеини акутне фазе запаљења су виших концентрација. Литературни подаци указују да је управо проинфламаторно стање одговорано за повећан ризик од настанка кардиоваскуларних болести и diabetes mellitus-a типа 2 (235). У једној студији потврђена веза маркера запаљења са повећаним морталитетом од кардиоваскуларних болести и нежељених кардиоваскуларних догађаја (236). Свака од компоненти метаболичког синдрома и самостално узрокује одређене последице и компликације по



здравље. Артеријска хипертензија код особа са метаболичким синдромом доводи до хипертрофије миокарда леве коморе, периферне артеријске болести и атријалне фибрилације (237). Кумулативни кардиоваскуларни ризик који је присутан код особа са метаболичким синдромом за последицу има поремећај микроциркулације и ендотелну дисфункцију, што додатно повећава инсулинску резистенцију и потенцира настанак артеријске хипертензије (238). До сада је познато неколико механизма којима метаболички синдром доводи до настанка коронарне болести. Најважнији од механизма је путем оксидативног стреса, који се повећава у системској инфламацији. Благ степен системске инфламације је једна од карактеристика патогенезе свих компоненти метаболичког синдрома (239). Ендотелна дисфункција је последица хиперкоагулабилности крви и веће склоности тромбогенези путем повећања плазминоген активатора типа 1 и адипокина (240).

Ниже вредности вредности LDL холестерола,  $\text{HcI}$ , TGL,  $\text{non HDL}$  холестерола, индекса коронарног ризика, атерогеног индекса, атерогеног индекса плазме, Remnant холестерола присутне су код испитаника са метаболичким синдромом са улцерозним колитисом и атеросклерозом. Сличне резултате добили су наши научници који су анализирали клиничке и патохистолошке карактеристике код пацијента оболелих од улцерозног колитиса са присутним метаболичким синдромом. Они су известили да оболели од улцерозног колитиса са метаболичким синдромом имају блажи облик улцерозног колитиса који је процењен нижим ендоскопским и клиничким скором, такође да имају значајно мањи запаљенски инфилтрат и акумулацију еозинофила у оштећеном ткиву слузнице дебелог црева (241).

У нашем истраживању већи ниво хомоцистеина је у корелацији са метаболичким синдром испитаника са атеросклерозом без улцерозног колитиса. Познато је да је ниво хомоцистеина повишен у метаболичком синдрому, који је чест код оболелих од атеросклерозе, али често остаје непознато да ли је веза узрочна или не. У једној студији извештено је да се повећавала вероватноћа за настанак метаболичког синдрома, код испитаника код којих је регистрована повишена вредност хомоцистеина (242).

## 6. ЗАКЉУЧЦИ

На основу наших резултата извели смо следеће закључке:

- Испитаници са улцерозним колитисом и атеросклерозом, испитаници са улцерозним колитисом без атеросклерозе и испитаници са атеросклерозом без улцерозног колитиса имали су више вредности SE, CRP, Ag Tr ADP, Ag Tr ASPI, Ag Tr TRAP, Le, Tr, FKP, TNF- $\alpha$  и IL-6 у поређењу са здравим контролама.
- Постоји статистички значајна разлика са вишим вредностма SE, Ag Tr ASPI и Ag Tr TRAP код испитаника са улцерозним колитисом и атеросклерозом у односу на испитанике са улцерозним колитисом без атеросклерозе.
- Испитаници са улцерозним колитисом и атеросклерозом имали су више нивое SE, CRP, Ag Tr ADP, Ag Tr ASPI, Ag Tr TRAP, Le, Tr и FKP у поређењу са испитаницима са атеросклерозом без улцерозног колитиса.
- Значајно виши нивои SE, CRP, HDL холестерола, сатурације трансферина, Ag Tr ADP, Ag Tr ASPI, Ag Tr TRAP, Le, Tr, IL-6 и TNF- $\alpha$  забележене су код испитаника са улцерозним колитисом и атеросклерозом у поређењу са здравим контролама.
- Предиктори атеросклерозе оболелих од улцерозног колитиса са високом сензитивношћу и специфичношћу су CRP, IL-6, TNF- $\alpha$ , Ag Tr ADP, Ag Tr ASPI и Ag Tr TRAP.
- Ag Tr TRAP је предиктор атеросклерозе код испитаника са улцерозним колитисом са највећом сензитивношћу и специфичношћу.
- Кардиоваскуларни ризик и ризик за настанак тромбоемболијских компликација испитаника са улцерозним колитисом и атеросклерозом је већи него код испитаника са улцерозним колитисом без атеросклерозе, а једнак кардиоваскуларном ризику и ризику од настанка тромбоемболијских компликација као код испитаника са атеросклерозом без улцерозног колитиса.
- Најтеже форме болести улцерозног колитиса процењене клиничким и ендоскопским скоровима су биле учесталије код испитаника са улцерозним колитисом без атеросклерозе.
- Веће вредности SE, CRP, Le, Ag Tr ADP, Ag ASPI, Ag TRAP, IL-6 и најниже вредности серумског Fe, сатурације трансферина, нивоа витамина B12 и феритина регистроване су у групи испитаника са улцерозним колитисом без атеросклерозе код којих је био присутан највећи клинички скор.
- Веће вредности CRP и нижи нивои витамина B12 регистровани су код највишег клиничког скорa испитаника са улцерозним колитисом и атеросклерозом.
- Веће вредности SE, CRP, Le, Ag Tr ADP, Ag ASPI, Ag TRAP и FKP и мање вредности витамина B12, серумског Fe, сатурације трансферина, укупног холестерола и феритина регистроване код испитаника са улцерозним колитисом без атеросклерозе код којих је регистрован највећи ендоскопски скор.
- Веће вредности CRP, Ag Tr ADP, Ag ASPI, Ag TRAP, FKP и мање вредности TGL, поп HDL, индекса коронарног ризика, атерогеног индекса и атерогеног индекса плазме регистроване су код испитаника са улцерозним колитисом и атеросклерозом код којих је регистрован највећи ендоскопски скор.
- Постоји статистички значајна разлика анализом патохистолошког скорa код структурних промена и код ерозија и улцерација слузнице између испитаника са улцерозним колитисом и атеросклерозом и испитаника са улцерозним колитисом без атеросклерозе.

- У групи испитаника са најтежом формом болести (ерозије и улцерације слузнице патохистолошки скор 4) примећен је већи удео испитаника са улцерозним колитисом без атеросклерозе.
- Највећи патохистолошки скор код испитаника са улцерозним колитисом и атеросклерозом повезан је са највећим вредности FKP, Ag Tr ADP, Ag Tr TRAP, CRP и најнижим вредностима нивоа витамина B6.
- Највећи патохистолошки скор код испитаника са улцерозним колитисом без атеросклерозе повезан је са највећим вредности CRP, Ag, Tr ADP, Ag Tr ASPI, Ag Tr TRAP, Le, Tr, SE, TNF- $\alpha$ , IL-6 и најмањим вредностима серумског Fe, феритина, сатурације трансферина, нивоа витамина B12, укупног холестерола, LDL холестерола.
- Присуство метаболичког синдрома регистровано је код испитаника са улцерозним колитисом и атеросклерозом и код испитаника са атеросклерозом без улцерозног колитиса.
- Ниже вредности вредности LDL холестерола, Ho1, TGL, non HDL холестерола, индекса коронарног ризика, атерогеног индекса, атерогеног индекса плазме, Remnant холестерола регистроване су код испитаника са метаболичким синдромом са улцерозним колитисом и атеросклерозом.
- Хипехомоцитеинија је регистрована у групи испитаника са метаболичким синдромом са атеросклерозом без улцерозног колитиса.

## 7. СКРАЋЕНИЦЕ

<b>Ag Tr ADP</b>	агрегација тромбоцита денозин ди фосфат тестом
<b>Ag Tr ASPI</b>	агрегација тромбоцита арахидронат тестом
<b>Ag Tr TRAP</b>	агрегација тромбоцита тромбин ресептор активирајуће протеина тестом
<b>ADCY7</b>	(енгл. Adenylate Cyclase 7)
<b>ASCA</b>	Anti-Saccharomyces cervicae антитела
<b>ASCVD</b>	(енгл. Atherosclerotic cardiovascular disease)
<b>AST</b>	Аспартат аминок трансфераза
<b>ALP</b>	Алкална фосфатаза
<b>ALT</b>	Аланин аминок трансфераза
<b>CARD9</b>	(енгл. Caspase activating recruitment domain 9)
<b>CARD36</b>	(енгл. Caspase activating recruitment domain 36)
<b>CD</b>	(енгл. Cluster of Differentiation)
<b>CHD1</b>	(енгл. Chromatin remodeling protein)
<b>CMV</b>	Сytomegalo вирус
<b>CRP</b>	Ц реактивни протеин (енгл. C-reactive protein)
<b>DNA</b>	(енгл. Deoxyribonucleic acid)
<b>EBV</b>	Epstein Barr вирус
<b>ECCO</b>	(енг. European evidence-based Consensus)
<b>ЕИМ</b>	екстраинтестиналне манифестације
<b>ELISA</b>	(енгл. Enzyme Linked Immunosorbent Assay)
<b>FKP</b>	феклани калпротектин
<b>GGT</b>	гама глутамил трансфераза
<b>Hol</b>	холестерол
<b>HDL</b>	(енгл. High-density lipoprotein)
<b>HMG</b>	3-хидрокси-3-метил-глутарил
<b>HLA</b>	(енгл. Human Leukocyte Antigen)
<b>HLA-B27</b>	(енгл. Human Leukocyte Antigen B27)
<b>HLA-DQA1</b>	(енгл. Human Leukocyte Antigen DQA1)
<b>hsCRP</b>	(енгл. high sensitivity C-reactive protein)
<b>IL</b>	интерлеукин (енгл. Interleukins)
<b>ICAM-1</b>	интраћелијски адхезивни молекул-1 (енгл. Intracellular Adhesion Molecule-1)
<b>IL-1R2</b>	рецептор тип I за интерлеукин-2(енгл. Interleukin 2 receptor, type I)
<b>IL-7R</b>	рецептора за интерлеукин 7 (енгл. Interleukin 7 receptor)
<b>ЈАК2</b>	(енгл. Janus kinase 2)
<b>LAMB1</b>	(енгл. Laminin Subunit Beta 1)
<b>LDL</b>	(енгл. Low density lipoprotein)
<b>Le</b>	леукоцити
<b>Lp-PLA2</b>	(енгл. Lipoprotein-Associated Phospholipase A2)
<b>MCP-1</b>	моноцитни хемотактички протеин (енгл. Monocyte Chemoattractant Protein-1)
<b>MMP</b>	металопротеиназе матрикса (енгл. Matrix Metalloproteinase)
<b>PAR-1</b>	(енгл. Protease-activated receptor 1)
<b>PAR-2</b>	(енгл. Protease-activated receptor 2)
<b>PAR-4</b>	(енгл. Protease-activated receptor 4)
<b>PAMPs</b>	(енгл. Pathogen-associated molecular patterns)

<b>PDGF</b>	(енгл. Platelet derived growth factor)
<b>pANCA</b>	(енгл. Perinuclear Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibodies)
<b>ROC крива</b>	крива оперативне карактеристике примаоца (енгл. Receiver operating characteristic)
<b>TGL</b>	триглицериди
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	фактор некрозе тумора (енгл. Tumor necrosis factor $\alpha$ )
<b>TNFSF18</b>	(енгл. Tumor necrosis factor (ligand) superfamily, member 18)
<b>TNFRSF9</b>	(енгл. Tumor necrosis factor superfamily, member 9)
<b>TNFRSF15</b>	(енгл. Tumor necrosis factor superfamily, member 15)

## 8. ЛІТЕРАТУРА

1. Ordas I, Eckmann L, Talamini M, et al. Ulcerative colitis. *Lancet*. 2012;380(9853):1606–19.
2. Sairenji T, Collins K, Evans D. An Update on Inflammatory Bowel Disease. *Prim Care*. 2017;44(4):673–92.
3. Maaser C, Sturm A, Vavricka S, et al. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. *J Crohn's Colitis*. 2019;13(2):144–64.
4. Yu Y, Rodriguez J. Clinical presentation of Crohn's, ulcerative colitis, and indeterminate colitis: Symptoms, extraintestinal manifestations, and disease phenotypes. *Semin Pediatr Surg*. 2017;26(6):349–55.
5. Feuerstein J, Moss A, Farraye F. Ulcerative Colitis. *Mayo Clin Proc*. 2019;94(7):1357–73.
6. Rubin D, Ananthakrishnan A, Siegel C, et al. ACG Clinical Guideline: Ulcerative Colitis in Adults. *Am J Gastroenterol*. 2019;114(3):384–413.
7. Sharara A, Al Awadhi S, Alharbi O, et al. Epidemiology, disease burden, and treatment challenges of ulcerative colitis in Africa and the Middle East. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;12(9):883–97.
8. Da Silva B, Lyra A, Rocha R, et al. Epidemiology, demographic characteristics and prognostic predictors of ulcerative colitis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(28):9458–67.
9. Porter R, Kalla R, Ho GT. Ulcerative colitis: Recent advances in the understanding of disease pathogenesis. *F1000Res*. 2020;24:9:F1000.
10. Keshteli A, Madsen K, Dieleman L. Diet in the pathogenesis and management of ulcerative colitis; A review of randomized controlled dietary interventions. *Nutrients*. 2019;11(7):1498.
11. Su HJ, Chiu YT, Chiu CT et al. Inflammatory bowel disease and its treatment in 2018: Global and Taiwanese status updates. *J Formosan Med Assoc*. 2019;118(7):1083–92.
12. Sturm A, Maaser C, Calabrese E, et al. Ecco-esgar guideline for diagnostic assessment in ibd part 2: Ibd scores and general principles and technical aspects. *J Crohn's Colitis*. 2019;13(3):273–84.
13. Dignass A, Gasche C, Bettenworth D, et al. European consensus on the diagnosis and management of iron deficiency and anaemia in inflammatory bowel diseases. *J Crohn's Colitis*. 2015;9(3):211–22.
14. Olpin J, Sjoberg B, Stilwill S, et al. Beyond the bowel: extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Radiographics*. 2017;37(4):1135–60.
15. Karmiris K, Avgerinos A, Tavernaraki A, et al. Prevalence and characteristics of extra-intestinal manifestations in a large cohort of Greek patients with inflammatory bowel disease. *J Crohn's and Colitis*. 2016; 10(4):429–36.
16. Bernstein C, Benchimol E, Bitton A, et al. The Impact of Inflammatory Bowel Disease in Canada 2018: Extra-intestinal Diseases in IBD. *J Can Assoc Gastroenterol*. 2019;2(1):S73–80.
17. Sappati Biyyani RS, Putka B, Mullen K. Dyslipidemia and lipoprotein profiles in patients with inflammatory bowel disease. *J Clin Lipidol*. 2010;4(6):478–82.
18. Halling M, Kjeldsen J, Knudsen T, et al. Patients with inflammatory bowel disease have increased risk of autoimmune and inflammatory diseases. *World J Gastroenterol*. 2017;23(33):6137–46.
19. Vizzardì E, Sciatti E, Bonadei I, et al. Subclinical cardiac involvement in Crohn's disease and ulcerative colitis: an echocardiographic case-control study. *Panminerva Medica*. 2016; 58(2):115–20.

20. Harbord M, Annese V, Vavricka S, et al. The first European evidence-based consensus on extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *J Crohn's and Colitis*. 2016;10(3):239–54.
21. Aarestrup A, Jess T, Kobylecki CJ, et al. Cardiovascular risk profile among patients with inflammatory bowel disease: a population-based study of more than 100000 individuals. *J Crohn's and Colitis*. 2019;13(3):319-23.
22. Card T, Langan S, Chu T. Extra-gastrointestinal manifestations of inflammatory bowel disease may be less common than previously reported. *Dig Dis Sci*. 2016;61(9):2619–26.
23. Mitchell N, Harrison N, Junga Z, et al. Heart under attack: Cardiac manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamma Bowel Dis*. 2018;24(11):2322–6.
24. Katsanos K, Tsianos E. The heart in inflammatory bowel disease. *Ann Gastroenterol*. 2002;15(2):124–33.
25. Singh S, Singh H, Loftus E, et al. Risk of cerebrovascular accidents and ischemic heart disease in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol and Hepatol*. 2014;12(3):382-93.
26. Feng W, Chen G, Cai D, et al. Inflammatory bowel disease and risk of ischemic heart disease: an updated meta-analysis of cohort studies. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(8):1-9.
27. Yu Y, Rodriguez JR. Clinical presentation of Crohn's, ulcerative colitis, and indeterminate colitis: Symptoms, extraintestinal manifestations, and disease phenotypes. *Semin Pediatr Surg*. 2017;26(6):349–55.
28. Autenrieth D, Baumgart D. Toxic megacolon. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18(3):584–91.
29. Park SC, Jeon YT. The clinical significance and risk factors of colorectal stricture in ulcerative colitis. *Gut Liver*. 2020;14(5):535–6.
30. Yashiro M. Ulcerative colitis-associated colorectal cancer. *World J Gastroenterol*. 2014;20(44):16389–97.
31. Jauregui-Amezaga A, Geerits A, Das Y, et al. A Simplified Geboes Score for Ulcerative Colitis. *J Crohns Colitis*. 2017;11(3):305–13.
32. Silverbeg MS, Satsangi J, Ahmad T, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: Report of Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol*. 2005;19:5-36.
33. Stange EF, Travis SPL, Vermeire S, et al. European consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: definitions and diagnosis. *J Crohn's Colitis*. 2008;2:1-23.
34. Mosli M, Bhandari A, Nelson S, et al. Histologic scoring indices for evaluation of disease activity in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;5(5):CD011256.
35. Ungaro R, Colombel J, Lissos T, et al. A Treat-to-Target Update in Ulcerative Colitis: A Systematic Review. *Am J Gastroenterol*. 2019;114(6):874–83.
36. Yagi Y, Andoh A, Inatomi O, et al. Modulation of platelet aggregation responses by leukocytapheresis therapy in patients with active ulcerative colitis. *J Gastroenterol*. 2006;41(6):540-6.
37. Kilcoyne A, Kaplan J, Gee M. Inflammatory bowel disease imaging: current practice and future directions. *World Journal of Gastroenterology*. 2016;22(3):917–32.
38. Gajendran M, Loganathan P, Jimenez G, et al. A comprehensive review and update on ulcerative colitis. *Dis Mon*. 2019;65(12):100851.
39. Geboes K. Histopathology of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. *Histopathology*. 2003;18(7):255–76.
40. Forootan M, Darvishi M. Solitary rectal ulcer syndrome: A systematic review. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(18):e0565.
41. Øresland T, Bemelman W, Sampietro G, et al. European evidence based consensus on surgery for ulcerative colitis. *J Crohn's Colitis*. 2015;9(1):4–25.

42. UHCIBS Udruženje za hronične crevne inflamatorne bolesti Srbije, SIBDA SERBIAN IBD ASSOCIATION. Preporuke Nacionalnog udruženja za inflamatorne bolesti creva - SIBDA Optimizacija terapije u inflamatornim bolestima creva; 2015.
43. Faxon D, Fuster V, Libby P, et al. Atherosclerotic Vascular Disease Conference: Writing Group III: pathophysiology. *Circulation*. 2004;109:2617.
44. Libby P, Ridker P, Hansson GK. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. *Nature*. 2011;473:317.
45. Stary H, Chandler A, Dinsmore R, et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation*. 1995;92:1355.
46. Tuzcu E, Kapadia S, Tutar E, et al. High prevalence of coronary atherosclerosis in asymptomatic teenagers and young adults: evidence from intravascular ultrasound. *Circulation*. 2001;103:2705.
47. McGill HC Jr, McMahan C, Zieske A, et al. Association of Coronary Heart Disease Risk Factors with microscopic qualities of coronary atherosclerosis in youth. *Circulation*. 2000;102:374.
48. Strong J, Malcom G, McMahan C, et al. Prevalence and extent of atherosclerosis in adolescents and young adults: implications for prevention from the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth Study. *JAMA*. 1999;281:727.
49. Davies M, Woolf N, Rowles P, et al. Morphology of the endothelium over atherosclerotic plaques in human coronary arteries. *Br Heart J*. 1988;60:459.
50. Sata M, Saiura A, Kunisato A, et al. Hematopoietic stem cells differentiate into vascular cells that participate in the pathogenesis of atherosclerosis. *Nat Med*. 2002;8:403.
51. O'Brien K, Olin K, Alpers C, et al. Comparison of apolipoprotein and proteoglycan deposits in human coronary atherosclerotic plaques: colocalization of biglycan with apolipoproteins. *Circulation*. 1998;98:519.
52. Kockx M, De Meyer G, Muhring J, et al. Apoptosis and related proteins in different stages of human atherosclerotic plaques. *Circulation*. 1998;97:2307.
53. Heistad D, Marcus M, Larsen G, et al. Role of vasa vasorum in nourishment of the aortic wall. *Am J Physiol*. 1981;240:H781.
54. Barger A, Beeuwkes R, Lainey L, et al. Hypothesis: vasa vasorum and neovascularization of human coronary arteries. A possible role in the pathophysiology of atherosclerosis. *N Engl J Med*. 1984;310:175.
55. Kolodgie F, Gold H, Burke A, et al. Intraplaque hemorrhage and progression of coronary atheroma. *N Engl J Med*. 2003;349:2316.
56. Virmani R, Narula J, Farb A. When neoangiogenesis ricochets. *Am Heart J*. 1998;136:937.
57. Sluimer J, Kolodgie F, Bijnens A, et al. Thin-walled microvessels in human coronary atherosclerotic plaques show incomplete endothelial junctions relevance of compromised structural integrity for intraplaque microvascular leakage. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:1517.
58. Virmani R, Kolodgie F, Burke A, et al. Atherosclerotic plaque progression and vulnerability to rupture: angiogenesis as a source of intraplaque hemorrhage. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25:2054.
59. Takaya N, Yuan C, Chu B, et al. Presence of intraplaque hemorrhage stimulates progression of carotid atherosclerotic plaques: a high-resolution magnetic resonance imaging study. *Circulation*. 2005;111:2768.
60. Sun J, Underhill H, Hippe D, et al. Sustained acceleration in carotid atherosclerotic plaque progression with intraplaque hemorrhage: a long-term time course study. *JACC*



- Cardiovasc Imaging. 2012;5:798.
61. Simpson R, Akwei S, Hosseini A, et al. MR imaging-detected carotid plaque hemorrhage is stable for 2 years and a marker for stenosis progression. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2015;36:1171.
  62. Underhill H, Yuan C, Yarnykh V, et al. Predictors of surface disruption with MR imaging in asymptomatic carotid artery stenosis. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2010;31:487.
  63. Altaf N, Goode S, Beech A, et al. Plaque hemorrhage is a marker of thromboembolic activity in patients with symptomatic carotid disease. *Radiology.* 2011;258:538.
  64. van Dijk A, Truijman M, Hussain B, et al. Intraplaque Hemorrhage and the Plaque Surface in Carotid Atherosclerosis: The Plaque At RISK Study (PARISK). *AJNR Am J Neuroradiol.* 2015;36:2127.
  65. Takaya N, Yuan C, Chu B, et al. Association between carotid plaque characteristics and subsequent ischemic cerebrovascular events: a prospective assessment with MRI--initial results. *Stroke.* 2006;37:818.
  66. Singh N, Moody A, Gladstone D, et al. Moderate carotid artery stenosis: MR imaging-depicted intraplaque hemorrhage predicts risk of cerebrovascular ischemic events in asymptomatic men. *Radiology.* 2009;252:502.
  67. Saam T, Hetterich H, Hoffmann V, et al. Meta-analysis and systematic review of the predictive value of carotid plaque hemorrhage on cerebrovascular events by magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:1081.
  68. Gupta A, Baradaran H, Schweitzer A, et al. Carotid plaque MRI and stroke risk: a systematic review and meta-analysis. *Stroke.* 2013;44:3071.
  69. Hellings W, Peeters W, Moll F, et al. Composition of carotid atherosclerotic plaque is associated with cardiovascular outcome: a prognostic study. *Circulation.* 2010;121:1941.
  70. Kitta Y, Obata J, Nakamura T, et al. Persistent impairment of endothelial vasomotor function has a negative impact on outcome in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53:323.
  71. Anderson T, Meredith I, Charbonneau F, et al. Endothelium-dependent coronary vasomotion relates to the susceptibility of LDL to oxidation in humans. *Circulation.* 1996;93:1647.
  72. Harrison D, Armstrong M, Freiman P, et al. Restoration of endothelium-dependent relaxation by dietary treatment of atherosclerosis. *J Clin Invest.* 1987;80:1808.
  73. John S, Schlaich M, Langenfeld M, et al. Increased bioavailability of nitric oxide after lipid-lowering therapy in hypercholesterolemic patients: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Circulation.* 1998;98:211.
  74. Mancini G, Henry G, Macaya C, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. The TREND (Trial on Reversing ENdothelial Dysfunction) Study. *Circulation.* 1996;94:258.
  75. Levine G, Frei B, Koulouris S, et al. Ascorbic acid reverses endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. *Circulation.* 1996;93:1107.
  76. Stein J, Keevil J, Wiebe D, et al. Purple grape juice improves endothelial function and reduces the susceptibility of LDL cholesterol to oxidation in patients with coronary artery disease. *Circulation.* 1999;100:1050.
  77. Paoletti R, Gotto AM Jr, Hajjar D. Inflammation in atherosclerosis and implications for therapy. *Circulation.* 2004;109:III20.
  78. Hansson G. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2005;352:1685.
  79. Libby P, Ridker P, Hansson G, Leducq Transatlantic Network on Atherothrombosis. Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice. *J Am Coll Cardiol.*

- 2009;54:2129.
80. Weber C, Noels H. Atherosclerosis: current pathogenesis and therapeutic options. *Nat Med.* 2011;17:1410.
  81. Berliner J, Navab M, Fogelman A, et al. Atherosclerosis: basic mechanisms. Oxidation, inflammation, and genetics. *Circulation.* 1995;91:2488.
  82. Steinberg D, Witztum J. Oxidized low-density lipoprotein and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010;30:2311.
  83. Gawaz M, Neumann F, Dickfeld T, et al. Activated platelets induce monocyte chemotactic protein-1 secretion and surface expression of intercellular adhesion molecule-1 on endothelial cells. *Circulation.* 1998;98:1164.
  84. Tsao P, Wang B, Buitrago R, et al. Nitric oxide regulates monocyte chemotactic protein-1. *Circulation.* 1997;96:934.
  85. Takahashi M, Kitagawa S, Masuyama J, et al. Human monocyte-endothelial cell interaction induces synthesis of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *Circulation.* 1996;93:1185.
  86. Rajavashisth T, Qiao J, Tripathi S, et al. Heterozygous osteopetrotic (op) mutation reduces atherosclerosis in LDL receptor- deficient mice. *J Clin Invest.* 1998;101:2702.
  87. Rectenwald J, Moldawer L, Huber T, et al. Direct evidence for cytokine involvement in neointimal hyperplasia. *Circulation.* 2000;102:1697.
  88. Brizzi M, Formato L, Dentelli P, et al. Interleukin-3 stimulates migration and proliferation of vascular smooth muscle cells: a potential role in atherogenesis. *Circulation.* 2001;103:549.
  89. Simonini A, Moscucci M, Muller D, et al. IL-8 is an angiogenic factor in human coronary atherectomy tissue. *Circulation.* 2000;101:1519.
  90. Li H, Freeman M, Libby P. Regulation of smooth muscle cell scavenger receptor expression in vivo by atherogenic diets and in vitro by cytokines. *J Clin Invest.* 1995;95:122.
  91. Tintut Y, Patel J, Parhami F, et al. Tumor necrosis factor-alpha promotes in vitro calcification of vascular cells via the cAMP pathway. *Circulation.* 2000;102:2636.
  92. Kaartinen M, Penttilä A, Kovanen P. Mast cells in rupture-prone areas of human coronary atheromas produce and store TNF-alpha. *Circulation.* 1996;94:2787.
  93. Ridker P, Everett B, Thuren T, et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med.* 2017;377:1119.
  94. Ridker P, Cushman M, Stampfer M, et al. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med.* 1997;336:973.
  95. Ridker P, Hennekens C, Buring J, et al. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med.* 2000;342:836.
  96. Ridker P, Danielson E, Fonseca F, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med.* 2008;359:2195.
  97. Davidson M, Corson M, Alberts M, et al. Consensus panel recommendation for incorporating lipoprotein-associated phospholipase A2 testing into cardiovascular disease risk assessment guidelines. *Am J Cardiol.* 2008;101:51F.
  98. Young J, Libby P, Schönbeck U. Cytokines in the pathogenesis of atherosclerosis. *Thromb Haemost.* 2002;88:554.
  99. Kirii H, Niwa T, Yamada Y, et al. Lack of interleukin-1beta decreases the severity of atherosclerosis in ApoE-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23:656.
  100. Shimokawa H, Ito A, Fukumoto Y, et al. Chronic treatment with interleukin-1 beta induces coronary intimal lesions and vasospastic responses in pigs in vivo. The role of platelet-derived growth factor. *J Clin Invest.* 1996;97:769.

101. Duewell P, Kono H, Rayner K, et al. NLRP3 inflammasomes are required for atherogenesis and activated by cholesterol crystals. *Nature*. 2010;464:1357.
102. Elhage R, Maret A, Pieraggi M, et al. Differential effects of interleukin-1 receptor antagonist and tumor necrosis factor binding protein on fatty-streak formation in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation*. 1998;97:242.
103. Isoda K, Sawada S, Ishigami N, et al. Lack of interleukin-1 receptor antagonist modulates plaque composition in apolipoprotein E-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24:1068.
104. Falk E. Pathogenesis of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:C7.
105. van der Wal A, Becker A, van der Loos C, et al. Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology. *Circulation*. 1994;89:36.
106. van Dijk RA, Duiniveld AJ, Schaapherder AF, et al. A change in inflammatory footprint precedes plaque instability: a systematic evaluation of cellular aspects of the adaptive immune response in human atherosclerosis. *J Am Heart Assoc* 2015; 4.
107. Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. The Expert Panel. *Arch Intern Med* 1988; 148:36.
108. Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC, et al. High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. The Framingham Study. *Am J Med* 1977; 62:707.
109. Romm PA, Green CE, Reagan K, Rackley CE. Relation of serum lipoprotein cholesterol levels to presence and severity of angiographic coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1991; 67:479.
110. Manninen V, Tenkanen L, Koskinen P, et al. Joint effects of serum triglyceride and LDL cholesterol and HDL cholesterol concentrations on coronary heart disease risk in the Helsinki Heart Study. Implications for treatment. *Circulation* 1992; 85:37.
111. Criqui MH, Heiss G, Cohn R, et al. Plasma triglyceride level and mortality from coronary heart disease. *N Engl J Med* 1993; 328:1220.
112. Assmann G, Schulte H. Relation of high-density lipoprotein cholesterol and triglycerides to incidence of atherosclerotic coronary artery disease (the PROCAM experience). Prospective Cardiovascular Münster study. *Am J Cardiol* 1992; 70:733.
113. Summary of the second report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II). *JAMA* 1993; 269:3015.
114. Wright JD, Folsom AR, Coresh J, et al. The ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) Study: JACC Focus Seminar 3/8. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(23):2939-59.
115. Iuliano L, Mauriello A, Sbarigia E, et al. Radiolabeled native low-density lipoprotein injected into patients with carotid stenosis accumulates in macrophages of atherosclerotic plaque : effect of vitamin E supplementation. *Circulation* 2000; 101:1249.
116. Podrez EA, Febbraio M, Sheibani N, et al. Macrophage scavenger receptor CD36 is the major receptor for LDL modified by monocyte-generated reactive nitrogen species. *J Clin Invest* 2000; 105:1095.
117. Febbraio M, Hajjar DP, Silverstein RL. CD36: a class B scavenger receptor involved in angiogenesis, atherosclerosis, inflammation, and lipid metabolism. *J Clin Invest* 2001; 108:785.
118. Tabas I. Consequences of cellular cholesterol accumulation: basic concepts and physiological implications. *J Clin Invest* 2002; 110:905.
119. DAWBER TR, MEADORS GF, MOORE FE Jr. Epidemiological approaches to heart disease: the Framingham Study. *Am J Public Health Nations Health* 1951; 41:279.
120. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors

- associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364:937.
121. Frohlich J, Al-Sarraf A. Cardiovascular risk and atherosclerosis prevention. *Cardiovasc Pathol* 2013; 22:16.
  122. Park YM, R Kashyap S, A Major J, Silverstein RL. Insulin promotes macrophage foam cell formation: potential implications in diabetes-related atherosclerosis. *Lab Invest* 2012; 92:1171.
  123. Fernández-Real JM, Ricart W. Insulin resistance and chronic cardiovascular inflammatory syndrome. *Endocr Rev* 2003; 24:278.
  124. Saely CH, Rein P, Vonbank A, et al. Type 2 diabetes and the progression of visualized atherosclerosis to clinical cardiovascular events. *Int J Cardiol* 2013; 167:776.
  125. Ambrose JA, Barua RS. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: an update. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:1731.
  126. Mayhan WG, Sharpe GM. Effect of cigarette smoke extract on arteriolar dilatation in vivo. *J Appl Physiol* (1985) 1996; 81:1996.
  127. Mayhan WG, Patel KP. Effect of nicotine on endothelium-dependent arteriolar dilatation in vivo. *Am J Physiol* 1997; 272:H2337.
  128. Ota Y, Kugiyama K, Sugiyama S, et al. Impairment of endothelium-dependent relaxation of rabbit aortas by cigarette smoke extract--role of free radicals and attenuation by captopril. *Atherosclerosis* 1997; 131:195.
  129. Tracy RP, Psaty BM, Macy E, et al. Lifetime smoking exposure affects the association of C-reactive protein with cardiovascular disease risk factors and subclinical disease in healthy elderly subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17:2167.
  130. Bermudez EA, Rifai N, Buring JE, et al. Relation between markers of systemic vascular inflammation and smoking in women. *Am J Cardiol* 2002; 89:1117.
  131. Mendall MA, Patel P, Asante M, et al. Relation of serum cytokine concentrations to cardiovascular risk factors and coronary heart disease. *Heart* 1997; 78:273.
  132. Tappia PS, Troughton KL, Langley-Evans SC, Grimble RF. Cigarette smoking influences cytokine production and antioxidant defences. *Clin Sci (Lond)* 1995; 88:485.
  133. Ichiki K, Ikeda H, Haramaki N, et al. Long-term smoking impairs platelet-derived nitric oxide release. *Circulation* 1996; 94:3109.
  134. Sawada M, Kishi Y, Numano F, Isobe M. Smokers lack morning increase in platelet sensitivity to nitric oxide. *J Cardiovasc Pharmacol* 2002; 40:571.
  135. Kannel WB, D'Agostino RB, Belanger AJ. Fibrinogen, cigarette smoking, and risk of cardiovascular disease: insights from the Framingham Study. *Am Heart J* 1987; 113:1006.
  136. Smith FB, Lee AJ, Fowkes FG, et al. Hemostatic factors as predictors of ischemic heart disease and stroke in the Edinburgh Artery Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17:3321.
  137. Barua RS, Ambrose JA, Saha DC, Eales-Reynolds LJ. Smoking is associated with altered endothelial-derived fibrinolytic and antithrombotic factors: an in vitro demonstration. *Circulation* 2002; 106:905.
  138. Heitzer T, Ylä-Herttuala S, Luoma J, et al. Cigarette smoking potentiates endothelial dysfunction of forearm resistance vessels in patients with hypercholesterolemia. Role of oxidized LDL. *Circulation* 1996; 93:1346.
  139. Nishio E, Watanabe Y. Cigarette smoke extract inhibits plasma paraoxonase activity by modification of the enzyme's free thiols. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 236:289.
  140. Reaven G, Tsao PS. Insulin resistance and compensatory hyperinsulinemia: the key player between cigarette smoking and cardiovascular disease? *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:1044.

141. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002; 106:3143.
142. AIM-HIGH Investigators, Boden WE, Probstfield JL, et al. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med* 2011; 365:2255.
143. Schwartz GG, Olsson AG, Abt M, et al. Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012; 367:2089.
144. HPS2-THRIVE Collaborative Group. HPS2-THRIVE randomized placebo-controlled trial in 25 673 high-risk patients of ER niacin/laropiprant: trial design, pre-specified muscle and liver outcomes, and reasons for stopping study treatment. *Eur Heart J* 2013; 34:1279.
145. Park YM, R Kashyap S, A Major J, Silverstein RL. Insulin promotes macrophage foam cell formation: potential implications in diabetes-related atherosclerosis. *Lab Invest* 2012; 92:1171.
146. Joshi R, Khandelwal B, Joshi D, Gupta OP. Chlamydomphila pneumoniae infection and cardiovascular disease. *N Am J Med Sci* 2013; 5:169.
147. Adler SP, Hur JK, Wang JB, Vetrovec GW. Prior infection with cytomegalovirus is not a major risk factor for angiographically demonstrated coronary artery atherosclerosis. *J Infect Dis* 1998; 177:209.
148. Blum A, Giladi M, Weinberg M, et al. High anti-cytomegalovirus (CMV) IgG antibody titer is associated with coronary artery disease and may predict post-coronary balloon angioplasty restenosis. *Am J Cardiol* 1998; 81:866.
149. Ridker PM, Hennekens CH, Stampfer MJ, Wang F. Prospective study of herpes simplex virus, cytomegalovirus, and the risk of future myocardial infarction and stroke. *Circulation* 1998; 98:2796.
150. Sorlie PD, Nieto FJ, Adam E, et al. A prospective study of cytomegalovirus, herpes simplex virus 1, and coronary heart disease: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Arch Intern Med* 2000; 160:2027.
151. Zhu J, Nieto FJ, Horne BD, et al. Prospective study of pathogen burden and risk of myocardial infarction or death. *Circulation* 2001; 103:45.
152. Rupprecht HJ, Blankenberg S, Bickel C, et al. Impact of viral and bacterial infectious burden on long-term prognosis in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2001; 104:25.
153. Adam E, Melnick JL, Probstfield JL, et al. High levels of cytomegalovirus antibody in patients requiring vascular surgery for atherosclerosis. *Lancet* 1987; 2:291.
154. Nieto FJ, Adam E, Sorlie P, et al. Cohort study of cytomegalovirus infection as a risk factor for carotid intimal-medial thickening, a measure of subclinical atherosclerosis. *Circulation* 1996; 94:922.
155. Melnick JL, Hu C, Burek J, et al. Cytomegalovirus DNA in arterial walls of patients with atherosclerosis. *J Med Virol* 1994; 42:170.
156. Zhou YF, Guetta E, Yu ZX, et al. Human cytomegalovirus increases modified low density lipoprotein uptake and scavenger receptor mRNA expression in vascular smooth muscle cells. *J Clin Invest* 1996; 98:2129.
157. Zhou YF, Shou M, Guetta E, et al. Cytomegalovirus infection of rats increases the neointimal response to vascular injury without consistent evidence of direct infection of the vascular wall. *Circulation* 1999; 100:1569.
158. Epstein SE, Zhou YF, Zhu J. Infection and atherosclerosis: emerging mechanistic paradigms. *Circulation*.1999;100:e20.

159. Patel P, Mendall MA, Carrington D, et al. Association of *Helicobacter pylori* and *Chlamydia pneumoniae* infections with coronary heart disease and cardiovascular risk factors. *BMJ*.1995;311:711.
160. Gunn M, Stephens JC, Thompson JR, et al. Significant association of *cagA* positive *Helicobacter pylori* strains with risk of premature myocardial infarction. *Heart*.2000; 84:267.
161. Danesh J, Peto R. Risk factors for coronary heart disease and infection with *Helicobacter pylori*: meta-analysis of 18 studies. *BMJ* 1998; 316:1130.
162. Espinola-Klein C, Rupprecht HJ, Blankenberg S, et al. Impact of infectious burden on extent and long-term prognosis of atherosclerosis. *Circulation*.2002;105:15.
163. Prasad A, Zhu J, Halcox JP, et al. Predisposition to atherosclerosis by infections: role of endothelial dysfunction. *Circulation*. 2002;106:184.
164. Anderson JL, Carlquist JF, Muhlestein JB, et al. Evaluation of C-reactive protein, an inflammatory marker, and infectious serology as risk factors for coronary artery disease and myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 1998; 32:35.
165. Mayr M, Kiechl S, Willeit J, et al. Infections, immunity, and atherosclerosis: associations of antibodies to *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori*, and cytomegalovirus with immune reactions to heat-shock protein 60 and carotid or femoral atherosclerosis. *Circulation*. 2000; 102:833.
166. Pradhan A, Manson J, Rifai N, et al. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *J Am Med Assoc*. 2001; 286(3):327-34.
167. Schicho R, Marsche G, Storr M. Cardiovascular complications in inflammatory bowel disease. *Curr Drug Targets*. 2015; 16(3):181–8.
168. Reiss A, Siegart N, De Leon J. Interleukin-6 in atherosclerosis: atherogenic or atheroprotective. *Clin Lipidol*. 2017;12(1):14–23.
169. Yarur A, Deshpande A, Pechman D, et al. Inflammatory bowel disease is associated with an increased incidence of cardiovascular events. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(4):741–7.
170. Manichanh C, Borruel N, Casellas F, et al. The gut microbiota in IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2012;9(10):599–608.
171. Tang WHW, Li D, Hazen S. Dietary metabolism, the gut microbiome, and heart failure. *Nat Rev Cardiol*. 2019;16(3):137-54.
172. Kruzliak P, Novák J, Novák M, et al. Role of calprotectin in cardiometabolic diseases. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2014;25(1):67–75.
173. Tan V, Chung A, Yan B, et al. Venous and arterial disease in inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013;28(7):1095–113.
174. Zezos P, Kouklakis G, Saibil F. Inflammatory bowel disease and thromboembolism. *World J Gastroenterol*. 2014;20(38):13863–78.
175. Harper J, Zisman T. Interaction of obesity and inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2016;22(35):7868–81.
176. D'Odorico I, Di Bella S, Monticelli J, et al. Role of fecal microbiota transplantation in inflammatory bowel disease. *J Dig Dis*. 2018;19(6):322–34.
177. Zanolli L, Rastelli S, Granata A, et al. Arterial stiffness in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens*. 2016;34(5):822–9.
178. Rungoe A, Nyboe Andersen N, Jess T. Inflammatory bowel disease and risk of coronary heart disease. *Trends Cardiovasc Med*. 2015;25(8):699–704.
179. Scaldaferri A, Lancellotti S, Pizzoferrato M, et al. Haemostatic system in inflammatory bowel diseases: New players in gut inflammation. *World J Gastroenterol*. 2011;17(5):594–608.
180. Pavlović P, Tavčioski D, Stamenković E. Agregacija trombocita, disfunkcija endotela i akutni infarkt miokarda. *Vojnosanit Pregl*. 2009;66(4):323–7.

181. Obradović S, Jovičić A, Djordjević D, et al. Hemostaza i ateroskleroza. *Vojnosanit Pregl.* 2000;57(2):209-16.
182. Pan Y, Liu Y, Guo H, et al. Associations between Folate and Vitamin B12 Levels and Inflammatory Bowel Disease: A Meta-Analysis. *Nutrients.* 2017;9(4): 1-15.
183. Chi MS. Vitamin B6 in cholesterol metabolism. *Nutr Res.* 1984;4:359–62.
184. Leddin D, Tamim H, Levy A. Is folate involved in the pathogenesis of inflammatory bowel disease? *Med Hypotheses.* 2013;81(5):940–1.
185. Shanahan F. The microbiota in inflammatory bowel disease: Friend, bystander, and sometime-villain. *Nutr Rev.* 2012; (1):31–7.
186. Kellermayer R. Epigenetics and the developmental origins of inflammatory bowel diseases. *Can J Gastroenterol.* 2012;26(12):909–15.
187. Bermejo F, Algaba A, Guerra I, et al. Should we monitor vitamin b12 and folate levels in Crohn's disease patients? *Scand J Gastroenterol.* 2013;48(11):1272–7.
188. Owczarek D, Rodacki T, Domagala-Rodacka R, et al. Diet and nutritional factors in inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol.* 2016;22(3):895–905.
189. Lachner C, Steinle N, Regenold W. The neuropsychiatry of vitamin B12 deficiency in elderly patients. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2012;24(1):5–15.
190. Cario H, Smith D, Blom H, et al. Dihydrofolate reductase deficiency due to a homozygous DHFR mutation causes megaloblastic anemia and cerebral folate deficiency leading to severe neurologic disease. *Am J Hum Genet* 2011; 88(2):226–31.
191. Pohl C, Hombach A, Kruis W. Chronic inflammatory bowel disease and cancer. *Hepatogastroenterol.* 2000;47:57-70.
192. Erzin Y, Uzun H, Celik A, et al. Hyperhomocysteinemia in inflammatory bowel disease patients without past intestinal resections: correlations with cobalamin, pyridoxine, folate concentrations, acute phase reactants, disease activity, and prior thromboembolic complications. *J Clin Gastroenterol.* 2008;42(5):481-6.
193. Vasilopoulos S, Saiean K, Emmons J, et al. Terminal ileum resection is associated with higher plasma homocysteine levels in crohn's disease. *J Clin Gastroenterol.* 2001;33(2):132–6.
194. Chowers Y, Sela B, Holland R, et al. Increased levels of homocysteine in patients with Crohn's disease are related to folate levels. *Am J Gastroenterol.* 2000;95(12):3498–502.
195. Oussalah A, Guéant J, Peyrin-Biroulet L. Meta-analysis: Hyperhomocysteinemia in inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34(4):1173–84.
196. Stipanuk M. Sulfur amino acid metabolism: Pathways for production and removal of homocysteine and cysteine. *Annu Re. Nutr.* 2004;24:539–77.
197. Hwang C, Ross V, Mahadevan U. Micronutrient deficiencies in inflammatory bowel disease: From A to zinc. *Inflamm Bowel Dis.* 2012;18(10):1961–81.
198. Da Silvia B, Lyra A, Rocha R, et al. Epidemiology, demographic characteristics and prognostic predictors of ulcerative colitis. *World J Gastroenterol.* 2014; 20(20):9458-67.
199. Vagianos K, Bector S, McConnell J, et al. Nutrition assessment of patients with inflammatory bowel disease. *J. Parenter Enter Nutr.* 2007;31(4):311–9.
200. Saibeni S, Cattaneo M, Vecchi M, et al. Low vitamin B (6) plasma levels, a risk factor for thrombosis, in inflammatory bowel disease: role of inflammation and correlation with acute phase reactants. *Am J Gastroenterol.* 2003;98(1):112–7.
201. Miller J, Nadeau M, Smith D, et al. Vitamin B-6 deficiency vs folate deficiency: comparison of responses to methionine loading in rats. *Am J Clin Nutr.* 1994;59(5):1033–9.
202. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, et al. European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO]. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations,

- Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. *J Crohns Colitis*. 2017;11(6):649-70.
203. Kim SH, Cho YK, Kim YJ, et al. Association of the atherogenic index of plasma with cardiovascular risk beyond the traditional risk factors: a nationwide population-based cohort study. *Cardiovasc Diabetol*. 2022;21(1):81.
  204. Kazemi T, Hajihosseini M, Moossavi M, et al. Cardiovascular Risk Factors and Atherogenic Indices in an Iranian Population: Birjand East of Iran. *Clin Med Insights Cardiol*. 2018;12:1179546818759286.
  205. Huang PL. A comprehensive definition for metabolic syndrome. *Dis Model Mech*. 2009;2(5-6):231-7.
  206. Bigeh A, Sanchez A, Maestas C, et al. Inflammatory bowel disease and the risk for cardiovascular disease: Does all inflammation lead to heart disease? *Trends Cardiovasc Med*. 2020;30(8):463-9.
  207. Croft A, Lord A, Radford-Smith G. Markers of Systemic Inflammation in Acute Attacks of Ulcerative Colitis: What Level of C-reactive Protein Constitutes Severe Colitis? *J Crohns Colitis*. 2022;16(7):1089-96.
  208. Bakkaloglu OK, Eskazan T, Celik S, et al. Can we predict mucosal remission in ulcerative colitis more precisely with a redefined cutoff level of C-reactive protein? *Colorectal Dis*. 2022;24(1):77-84.
  209. Guagnozzi D, Lucendo AJ. Anemia in inflammatory bowel disease: a neglected issue with relevant effects. *World J Gastroenterol*. 2014;20(13):3542-51.
  210. Castañer O, Pintó X, Subirana I, et al. Remnant Cholesterol, Not LDL Cholesterol, Is Associated With Incident Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(23):2712-24.
  211. Nordestgaard BG. Triglyceride-Rich Lipoproteins and Atherosclerotic Cardiovascular Disease: New Insights From Epidemiology, Genetics, and Biology. *Circ Res*. 2016;118(4):547-63.
  212. Sandesara PB, Virani SS, Fazio S, et al. The Forgotten Lipids: Triglycerides, Remnant Cholesterol, and Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk. *Endocr Rev*. 2019;40(2):537-57.
  213. Jepsen AM, Langsted A, Varbo A, et al. Increased Remnant Cholesterol Explains Part of Residual Risk of All-Cause Mortality in 5414 Patients with Ischemic Heart Disease. *Clin Chem*. 2016;62(4):593-604.
  214. Stein J, Dignass AU. Management of iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease - a practical approach. *Ann Gastroenterol*. 2013;26(2):104-13.
  215. Dignass AU, Gasche C, Bettenworth D, et al. European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO]. European consensus on the diagnosis and management of iron deficiency and anaemia in inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis*. 2015;9(3):211-22.
  216. Cioffi, M. Laboratory Markers in Ulcerative Colitis: Current Insights and Future Advances. *World J. Gastrointest. Pathophysiol*. 2015, 6, 13.
  217. Madjid, M.; Awan, I.; Willerson, J.T.; Casscells, S.W. Leukocyte Count and Coronary Heart Disease. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2004, 44, 1945–56.
  218. Chen, Z.; Lu, Y.; Wu, J.; Zhang, H. Clinical Significance of Blood Platelets and Mean Platelet Volume in Patients with Ulcerative Colitis. *J. Int. Med. Res*. 2021, 49, 3000605211009715.
  219. Giannotta, M.; Tapete, G.; Emmi, G.; Silvestri, E.; Milla, M. Thrombosis in Inflammatory Bowel Diseases: What's the Link? *Thromb. J*. 2015, 13, 14.
  220. Heits, F.; Stahl, M.; Ludwig, D.; Stange, E.F.; Jelkmann, W. Elevated Serum Thrombopoietin and Interleukin-6 Concentrations in Thrombocytosis Associated with Inflammatory Bowel Disease. *J. Interferon Cytokine Res*. 1999, 19, 757–60.



221. Evstatiev R, Bukaty A, Jimenez K, et al. Iron deficiency alters megakaryopoiesis and platelet phenotype independent of thrombopoietin. *Am J Hematol.* 2014;89(5):524-9.
222. Chen Z, Lu Y, Wu J, et al. Clinical significance of blood platelets and mean platelet volume in patients with ulcerative colitis. *J Int Med Res.* 2021;49(4):3000605211009715.
223. Bath PM, Missouris CG, Buckenham T, et al. Increased platelet volume and platelet mass in patients with atherosclerotic renal artery stenosis. *Clin Sci (Lond).* 1994;87(2):253-7.
224. Liu K, Xu J, Tao L, et al. Platelet counts are associated with arterial stiffness in Chinese Han population: a longitudinal study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2020;20(1):353.
225. Lee MKS, Kraakman MJ, Dragoljevic D, et al. Apoptotic Ablation of Platelets Reduces Atherosclerosis in Mice With Diabetes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2021;41(3):1167-78.
226. Khaki-Khatibi F, Qujeq D, Kashifard M, et al. Calprotectin in inflammatory bowel disease. *Clin Chim Acta.* 2020;510:556-65.
227. Mahmood SS, Levy D, Vasan RS, et al. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective. *Lancet.* 2014;383(9921):999-1008.
228. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, et al. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation.* 1998;97(18):1837-47.
229. Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G, et al. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2014;129(25 Suppl 2):S49-73.
230. Langhorst J, Boone J, Lauche R, et al. Faecal lactoferrin, calprotectin, PMN-elastase, CRP, and white blood cell count as indicators for mucosal healing and clinical course of disease in patients with mild to moderate ulcerative colitis: Post hoc analysis of a prospective clinical trial. *J Crohns Colitis* 2016;10:786–94.
231. Turner D, Ricciuto A, Lewis A, D'Amico F, et al. International Organization for the Study of IBD. STRIDE-II: An Update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target strategies in IBD. *Gastroenterology.* 2021;160(5):1570-83.
232. Irving PM, Macey MG, Feakins RM, et al. Platelet-leucocyte aggregates form in the mesenteric vasculature in patients with ulcerative colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2008;20(4):283-9.
233. Tatiya-Aphiradee N, Chatuphonprasert W, Jarukamjorn K. Immune response and inflammatory pathway of ulcerative colitis. *J Basic Clin Physiol Pharmacol.* 2018;30(1):1-10.
234. Pan Y, Liu Y, Guo H, et al. Associations between Folate and Vitamin B12 Levels and Inflammatory Bowel Disease: A Meta-Analysis. *Nutrients.* 2017;9(4):382.
235. Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation.* 2003; 107: 363-9.
236. Langenberg C, Bergstrom J, Scheidt-Nave C, et al. Cardiovascular death and the metabolic syndrome: role of adiposity-signaling hormones and inflammatory markers. *Diabetes care.* 2006; 29: 1363-9.
237. Cuspidi C, Sala C, Zanchetti A. Metabolic syndrome and target organ damage: role of blood pressure. *Expert review of cardiovascular therapy.* 2008; 6: 731-43.
238. Serne EH, de Jongh RT, Eringa EC, et al. Microvascular dysfunction: a potential pathophysiological role in the metabolic syndrome. *Hypertension.* 2007; 50: 204-11.
239. Elnakish MT, Hassanain HH, Janssen PM, et al. Emerging role of oxidative stress in

- metabolic syndrome and cardiovascular diseases: important role of Rac/NADPH oxidase. *The Journal of pathology*. 2013; 231: 290-300.
240. Alessi MC, Juhan-Vague I. Metabolic syndrome, haemostasis and thrombosis. *Thrombosis and haemostasis*. 2008; 99: 995-1000.
  241. Jovanovic MM, Jurisevic MM, Gajovic NM, et al. Increased Severity of Ulcerative Colitis in the Terminal Phase of the Metabolic Syndrome. *Tohoku J Exp Med*. 2021;254(3):171-82.
  242. Guagnozzi D, Lucendo AJ. Anemia in inflammatory bowel disease: a neglected issue with relevant effects. *World J Gastroenterol*. 2014;20(13):3542-51.

## БИОГРАФСКИ ПОДАЦИ АУТОРА

Софија Лугоња рођена је 19.09.1983. године у Зрењанину, где је завршила основну школу и Зрењанинску гимназију. Интегрисане академске студије медицине на Медицинском факултету у Београду уписала је школске 2002/2003. године, а завршила их на истом факултету 2009. године, чиме је стекла стручно звање доктор медицине. По завршетку основних студија школске 2009/2010. године уписала је академске специјалистичке последипломске студије на Медицинском факултету у Београду на смеру Дигестивни ситем и 2012. године успешно одбранила академски специјалистички рад под називом „Клиничке карактеристике гастроентеритиса код одојчета изазваног ротавирусом“ и стекла звање академски специјалиста. Од 2011. године запослена је на Интерном одељењу, одсеку Гастроентерологије, Опште болнице „Ђорђе Јоановић“ у Зрењанину, где и данас ради. Школске 2012/2013. године уписала је специјализацију из интерне медицине на Медицинском факултету у Београду, а 2018. године је положила усмени специјалистички испит са одличим (пет) успехом и стекла звање специјалисте интерне медицине. Исте школске године, 2012/2013. уписала је докторске академске студије, изборно подручје Клиничка и експериментална хирургија на Факултету медицинских наука у Крагујевцу, а усмени докторски испит је положила 2013. године са оценом 10 (десет). Школске 2019/2020. године уписала је ужу специјализацију на Медицинском факултету у Београду из области Гастроентерологије и хепатологије, а 2020. године положила је испит уже специјализације са оценом одличан (10), рад уже специјализације под називом „Епидемиолошке и клиничке карактеристике алкохолне цирозе јетре код жена“ одбранила је 31.03.2021. године чиме је стекла звање специјалисте гастроентерохепатологије. Учествовала је као предавач у оквиру КМЕ на XXII Конгресу удружења интерниста Србије и Школи младих гастроентеролога Удружења гастроентеролога Србије. Члан је Удружења гастроентеролога Србије, члан је Друштва лекара Војводине Српског лекарског друштва и председник је Подружнице лекара Зрењанин ДЛВ-СЛД.

## Библиографија

1. **Lugonja SI**, Pantic IL, Milovanovic TM, Grbovic VM, Djokovic BM, Todorovic ŽD, Simovic SM, Medovic RH, Zdravkovic ND, Zdravkovic ND. Atherosclerotic Cardiovascular Disease in Inflammatory Bowel Disease: The Role of Chronic Inflammation and Platelet Aggregation. *Medicina (Kaunas)*. 2023 Mar 11;59(3):554. M22 ; IF 2,948
2. **Lugonja S**, Pantic I, Dumic I, Milovanovic T. Alcohol Use By Women in Serbia-A First Report. *Alcohol Alcohol*. 2021 Oct 29;56(6):689-694. M22; IF 3,913
3. **Lugonja S**, Živić J, Zdravković N. Clinical characteristics of gastroenteritis in Rotavirus induced infants. *Ser J Exp Clin Res*. 2020;21(4):291-7. DOI:10.2478/sjecr-2020-0003 M51

**ИЗЈАВА АУТОРА О ОРИГИНАЛНОСТИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

Изјављујем да докторска дисертација под насловом:

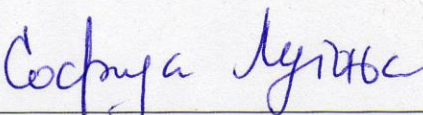
**„Повезаност клиничких, биохемијских и имунских параметара атеросклерозе као предиктора кардиоваскуларног ризика код оболелих од улцерозног колитиса“**

представља *оригинално ауторско дело* настало као резултат *сопственог истраживачког рада*.

Овом Изјавом такође потврђујем:

- да сам *једини аутор* наведене докторске дисертације,
- да у наведеној докторској дисертацији *нисам извршио/ла повреду ауторског нити другог права интелектуалне својине других лица*,

У Крагујевцу, 01.09.2023. године,

  
\_\_\_\_\_

потпис аутора

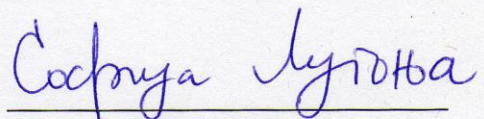
**ИЗЈАВА АУТОРА О ИСТОВЕТНОСТИ ШТАМПАНЕ И ЕЛЕКТРОНСКЕ ВЕРЗИЈЕ  
ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

Изјављујем да су штампана и електронска верзија докторске дисертације под насловом:

**„Повезаност клиничких, биохемијских и имунских параметара атеросклерозе као  
предиктора кардиоваскуларног ризика код оболелих од улцерозног колитиса“**

истоветне.

У Крагујевцу, 01.09.2023. године,

  
\_\_\_\_\_

потпис аутора

**ИЗЈАВА АУТОРА О ИСКОРИШЋАВАЊУ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

Ја, Софија Лугоња,

дозвољавам

не дозвољавам

Универзитетској библиотеци у Крагујевцу да начини два трајна умножена примерка у електронској форми докторске дисертације под насловом:

**„Повезаност клиничких, биохемијских и имунских параметара атеросклерозе као предиктора кардиоваскуларног ризика код оболелих од улцерозног колитиса“**

и то у целини, као и да по један примерак тако умножене докторске дисертације учини трајнодоступним јавности путем дигиталног репозиторијума Универзитета у Крагујевцу и централног репозиторијума надлежног министарства, тако да припадници јавности могу начинити трајне умножене примерке у електронској форми наведене докторске дисертације путем преузимања.

Овом Изјавом такође

дозвољавам

не дозвољавам<sup>1</sup>

припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од следећих Creative Commons лиценци:

1) Ауторство

---

<sup>1</sup>Уколико аутор изабере да не дозволи припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од *Creative Commons* лиценци, то не искључује право припадника јавности да наведену докторску дисертацију користе у складу са одредбама Закона о ауторском и сродним правима.

припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од следећих *Creative Commons* лиценци:

- 1) Ауторство
- 2) Ауторство - делити под истим условима
- 3) Ауторство - без прерада
- 4) Ауторство - некомерцијално
- 5) Ауторство - некомерцијално - делити под истим условима
- 6) Ауторство - некомерцијално - без прерада<sup>2</sup>

У Крагујевцу, 01.09.2023 године,

Сосница Лутова  
потпис аутора

---

<sup>2</sup>Молимо ауторе који су изабрали да дозволе припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од *Creative Commons* лиценци да заокруже једну од понуђених лиценци. Детаљан садржај наведених лиценци доступан је на: <http://creativecommons.org.rs/>