

# Urotenzin II u bolesnika s Crohnovom bolešću

---

**Utrobičić, Frane**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2021**

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

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:935885>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-03-04**



*Repository / Repozitorij:*

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**FRANE UTROBIČIĆ**

**UROTENZIN II U BOLESNIKA S CROHNOVOM BOLEŠĆU**

**DIPLOMSKI RAD**

**Akadska godina:**

**2020./2021.**

**Mentor:**

**Izv. prof. dr. sc. Joško Božić, dr. med.**

**Split, srpanj, 2021.**

## SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
1.1. Definicija i epidemiologija Crohnove bolesti .....	2
1.2. Etiologija i patogeneza Crohnove bolesti.....	3
1.3. Klinička slika.....	4
1.4. Postavljanje dijagnoze Crohnove bolesti .....	4
1.4.1. Anamneza i klinički pregled.....	4
1.4.2. Laboratorijska dijagnostika .....	6
1.4.3. Endoskopija i radiološka dijagnostika.....	6
1.4.4. Dijagnostički pristup .....	7
1.5. Liječenje Crohnove bolesti i poremećaja povezanih s Crohnovom bolešću.....	8
1.5.1. Liječenje Crohnove bolesti.....	8
1.5.2. Liječenje poremećaja povezanih s Crohnovom bolešću .....	10
1.6. Urotenzin II (U II) .....	11
2. CILJ ISTRAŽIVANJA.....	16
3. ISPITANICI I POSTUPCI .....	18
3.1. Dizajn .....	19
3.2. Etičko odobrenje.....	19
3.3. Ispitanici .....	19
3.4. Evaluacija aktivnosti bolesti.....	20
3.5. Uzorkovanje krvi .....	20
3.6. Antropometrijska mjerenja.....	20
3.7. Statistička analiza .....	20
4. REZULTATI.....	22
4.1. Osnovna obilježja ispitivane populacije.....	23
4.2. Laboratorijski parametri ispitivane populacije.....	23
4.3. Serumske razine Urotenzina II .....	24
4.4. Korelacije Urotenzina II s kliničkim, antropometrijskim i laboratorijskim parametrima .....	25
5. RASPRAVA.....	28
6. ZAKLJUČCI .....	32
7. POPIS LITERATURE .....	34
8. SAŽETAK.....	44
9. SUMMARY .....	46
10. ŽIVOTOPIS .....	48

*Zahvaljujem se svojoj supruzi Ivani i našoj djeci Klari, Ivanu i Petri što su blagoslov u mom životu.*

*Zahvaljujem se svojim roditeljima Ivanu i Ini te sestri Ivani na bezuvjetnoj ljubavi i potpori te strpljenju tijekom mog akademskog obrazovanja.*

*Zahvaljujem se svome mentoru, učitelju, a nadasve prijatelju izv. prof. dr. sc. Jošku Božiću na uloženom trudu, vremenu, stručnom vodstvu i druženju tijekom pisanja ovog rada.*

*Zahvaljujem se i svim svojim prijateljima, posebice Dinku, što su bili uz mene.*

## **1.UVOD**

## 1.1. Definicija i epidemiologija Crohnove bolesti

Crohnova bolest je oblik upalne bolesti crijeva, a predstavlja kroničnu relapsno-remitirajuću upalnu bolest koja, osim što zahvaća gastrointestinalni trakt, često uzrokuje i ekstraintestinalne kliničke manifestacije (1). Ova se upalna bolest može pojaviti na bilo kojem mjestu od usta do anusa. Karakterizirana je bolovima u trbuhu, vrućicom i kliničkim znakovima smetnji u pasaži crijeva i/ili proljevima te nalazom krvi i/ili sluzi u stolici. Učestalost javljanja je: ileum i debelo crijevo 25%; debelo crijevo 32%; tanko crijevo 28% te gastroduodenalna regija 5% (2).

Specifične kliničke i dijagnostičke karakteristike razlikuju Crohnovu bolest od ulceroznog kolitisa (2,3). Naime, Crohnova bolest zahvaća čitavi gastrointestinalni trakt za razliku od ulceroznog kolitisa koji zahvaća samo debelo crijevo. Upalne lezije u Crohnovoj bolesti protežu se kroz čitavu crijevnu stijenku, dok su kod ulceroznog kolitisa zahvaćeni samo sluznica i podsluznica. Za Crohnovu bolest karakteristično je da se javlja segmentalno, tj. na preskoke, rezultirajući suženjem lumena crijeva, dok je ulcerozni kolitis karakteriziran pseudopolipima, a proteže se kontinuirano, uz kolonoskopsku sliku inflamacije. Abdominalna bol dvostruko je češća u oboljelih od Crohnove bolesti, dok su rektalno krvarenje s anemijom i rak debelog crijeva dva puta češći u bolesnika s ulceroznim kolitisom (2, 3).

U Sjedinjenim Američkim Državama (SAD), prevalencija Crohnove bolesti u djece je 58/100 000, dok je u odraslih 119 do 241/100 000, a posebno je zabrinjavajuć opaženi porast prevalencije u obje skupine (4, 5). Što se tiče životne dobi, većina slučajeva bolesti dijagnosticira se u mlađoj populaciji (dvadeseta do četrdeseta godina života), ali novi slučajevi mogu se javiti i u ranijoj i u kasnijoj životnoj dobi (6). Bolest se češće javlja u bijelaca i visokoobrazovanih osoba. Židovi su narod u kojemu je učestalost Crohnove bolesti najveća, dok azijati i latinoamerikanci imaju najmanju učestalost Crohnove bolesti u populaciji (2, 4, 5).

Procjenjuje se da se u SAD-u godišnje na dijagnostiku i liječenje Crohnove bolesti potroši oko 6,3 milijarde američkih dolara (7).

## 1.2. Etiologija i patogeneza Crohnove bolesti

Etiologija Crohnove bolesti nije u potpunosti razjašnjena. Genetska predispozicija i okolišni čimbenici te kombinacija i međusobna ovisnost jednih i drugih sudjeluju u razvoju Crohnove bolesti. Identificirani su genski lokusi (71. lokus na 17 kromosoma) koji povećavaju rizik pojave bolesti. Homozigoti za NOD2 gen imaju 20 do 40 puta veći rizik razvoja Crohnove bolesti (6).

Okolišni čimbenici koji povećavaju rizik od razvoja Crohnove bolesti su: pušenje, uzimanje oralnih kontraceptiva, antibiotika, nesteroidnih protuupalnih lijekova kao i urbano okruženje te urbani način života (8). Industrijalizacija je uvelike utjecala na živote ljudi s naglaskom na karijeru i visoko obrazovanje. Poboljšana kućna higijena i sanitarni uvjeti, dostupnost i kvaliteta (tople) vode iz slavine, sjedilački stil života, izloženost zagađenju zraka, konzumacija zapadnjačke prehrane (koja sadrži prekomjerne količine šećera i polinezasićenih masti uz manjak vlaknaste hrane) i povećana upotreba duhana te smanjen broj žena koje doje su okolišni faktori povezani s povećanim rizikom za razvoj Crohnove bolesti (8, 9).

Postoje također i okolišni faktori koji smanjuju rizik od razvoja Crohnove bolesti: izloženost kućnim ljubimcima i domaćim životinjama, dijeljenje spavaće sobe s drugim osobama te posjedovanje više od dvoje braće i/ili sestara (velike obitelji u malom životnom prostoru).

Osim toga, prehrana ima važnu ulogu u smanjenju rizika od razvoja Crohnove bolesti. Istraživanja upućuju na to da ljudi koji konzumiraju dosta vlaknaste hrane tipa nerafiniranih žitarica, voća i povrća imaju smanjeni rizik od razvoja i nastanka Crohnove bolesti (6).

Fizička aktivnost se također iznjedrila kao važan zaštitni čimbenik za razvoj Crohnove bolesti. Naime, ljudi koji preferiraju sjedilački način života imaju povećan rizik za razvoj i nastanak Crohnove bolesti, dok ljudi koji su fizički aktivni, bilo u profesionalnom ili rekreativnom smislu, imaju smanjen rizik razvoja i nastanka Crohnove bolesti (6, 10).

Postoji povezanost pojave Crohnove bolesti i infekcije mikobakterijama, uključujući *Mycobacterium tuberculosis*. Povezanost Crohnove bolesti s ospicama ili drugim virusima, *Listeria spp.* ili *Yersinia spp.* bakterijama nije potvrđena, ali novija istraživanja sugeriraju da virusne infekcije, kao faktor okoliša, mogu precipitirati bolest u bolesnika s genetskom osjetljivošću za ovaj oblik upalne bolesti crijeva. Cijepljenja protiv ospica, zaušnjaka i rubeole nisu povezana s razvojem Crohnove bolesti (11).

Čini se da je Crohnova bolest rezultat poremećene interakcije crijevne flore koja je normalno u stanju simbiotskog međusobnog odnosa s ljudskim domaćinom (imunološkim sustavom). Iako je postignut veliki napredak u razumijevanju ove veze, još nisu poznati svi mehanizmi simbioze, niti su razriješeni mehanizmi koji dovode do poremećaja te simbioze i aktiviranja imunološkog sustava u pravcu razvoja Crohnove bolesti (6, 10, 11, 12, 13, 14).

### **1.3. Klinička slika**

Za Crohnovu bolest karakteristično je da se razvija polagano i podmuklo uz simptome kao što su proljevi, trbušna bol, rektalno krvarenje, vrućica, gubitak težine i umor. U rijetkim slučajevima ova se bolest prezentira kao akutna bolest koja zahtijeva urgentnu, najčešće kiruršku terapiju (15).

Klinički nalazi u odraslih poput perinealnih lezija (osim hemoroida), gubitka težine od 5% u zadnja tri mjeseca, abdominalne boli duže od tri mjeseca, noćnih proljeva, vrućice nepoznatog uzroka, bolova u trbuhu u trajanju od 30 do 45 minuta nakon obroka te nedostatak urgentne kliničke slike, značajno pobuđuju sumnju na Crohnovu bolest (15). Tri simptoma usko povezana s Crohnovom bolešću u djece su: anemija, krvarenje iz rektuma i gubitak težine (16).

### **1.4. Postavljanje dijagnoze Crohnove bolesti**

Dijagnostika Crohnove bolesti temelji se na anamnezi, kliničkom pregledu, laboratorijskoj i radiološkoj dijagnostici te endoskopiji (2, 17, 18).

#### **1.4.1. Anamneza i klinički pregled**

U anamnezi se mogu identificirati znakovi specifični za Crohnovu bolest kao što su noćni proljevi, netolerancija hrane, uzimanje određenih lijekova (oralni kontraceptivi, antibiotici, nesteroidni protuupalni lijekovi), pušenje, obiteljska sklonost upalnim bolestima crijeva te ekstraintestinalni znakovi Crohnove bolesti prikazani u Tablici 1 (2, 3).



**Tablica 1.** Prevalencija ekstraintestinalnih manifestacija Crohnove bolesti

<b>Ekstraintestinalne manifestacije</b>	<b>Prevalencija (%)</b>
Anemija	9-74
Prednji uveitis	17
Aftozni stomatitis	4-20
Kolelitijaza	13-34
Episkleritis	29
Nodozni eritem	2-20
Upalne artropatije	10-35
Bubrežni kamenci	8-19
Osteoporoza	2-30
Pyoderma gangrenosum	0-5-2
Skleritis	18
Venska tromboembolija	10-30

Diferencijalna dijagnoza Crohnove bolesti obuhvaća sljedeće entitete: celijakija, kronični pankreatitis, rak debelog crijeva, divertikulitis, sindrom iritabilnog crijeva, ishemijski kolitis, limfom, sarkoidoza tankog crijeva i ulcerozni kolitis (2, 3, 17).

### **1.4.2. Laboratorijska dijagnostika**

Kalprotektin je protein koji se nalazi u citoplazmi upalnih stanica u crijevima (neutrofila). Vrijednosti tog proteina mjere se iz uzorka stolice bolesnika kako bismo diferencirali upalne bolesti crijeva (Crohnova bolest, ulcerozni kolitis) od neupalnih bolesti crijeva (sindrom iritabilnog kolona) sa sličnim, gotovo istim simptomima (19). Često se određivanjem kalprotektina u stolici može izbjeći kolonoskopija kao invazivna metoda. Određivanje fekalnog kalprotektina u odraslih ima osjetljivost od 83% – 100% i specifičnost od 60 – 100%, dok je u djece osjetljivost 95 – 100%, a specifičnost od 44 – 93% (3, 19). Kod sumnje na Crohnovu bolest preporučuje se uraditi kompletnu krvnu sliku, test na trudnoću; C reaktivni protein (CRP), sedimentaciju eritrocita, analizu stolice na *Clostridium difficile*, jajašca i parazite (2, 3). Određivanje CRP-a u krvi te fekalnog kalprotektina i laktoferina u stolici može pomoći u procjeni aktivnosti bolesti i potencijalno ograničiti potrebu za endoskopijom (20).

Budući da je anemija čest simptom Crohnove bolesti, potrebno je povremeno određivati hemoglobin i hematokrit. Posljedično poremećenoj crijevnoj apsorpciji, u ovih bolesnika često se pronade deficit folata, željeza i vitamina. Bolesnici koji su kirurški liječeni opsežnom resekcijom crijeva imaju povećan rizik od nedostatka vitamina B12 i kod njih je potrebno povremeno određivati taj vitamin parenteralnim putem. Prije uporabe bioloških sredstava u terapiji potrebno je isključiti tuberkulozu zbog moguće reaktivacije latentnog oblika te bolesti. Bolesnicima liječenim metotreksatom, tiopurinima i/ili biološkom terapijom potrebno je povremeno određivati kompletnu krvnu sliku te ispitati bubrežnu i jetrenu funkciju (21). Ovakvo praćenje eventualnih nuspojava ordiniranih lijekova daje korisne smjernice u terapiji Crohnove bolesti (22).

### **1.4.3. Endoskopija i radiološka dijagnostika**

Endoskopija i radiološka dijagnostika su ključne procedure za dijagnosticiranje i praćenje Crohnove bolesti.

Endoskopija omogućuje izravnu vizualizaciju i pristup lumenu crijeva. Izravna vizualizacija omogućuje prepoznavanje karakterističnih lezija, praćenje uspjeha ili neuspjeha terapije, te isključenje raka debelog crijeva. Endoskopija omogućuje biopsiju te patološku verifikaciju lezije crijeva kao i terapijske intervencije na crijevu (3, 18, 23, 24).

Kompjuterizirana tomografija (engl. *CT*), magnetska rezonanca (*MR*) i ultrazvuk (*UZ*) važne su metode za dijagnosticiranje Crohnove bolesti (25, 26).

Endoskopija i radiološke tehnike su komplementarne i nadopunjuju jedna drugu. Koju od ovih metoda odabrati u dijagnosticiranju Crohnove bolesti ovisi o dobi bolesnika, trudnoći, kliničkom statusu bolesnika te dostupnosti pojedinih pretraga (25, 26, 27, 28).

#### 1.4.4. Dijagnostički pristup

U bolesnika s akutnom kliničkom slikom, kompjuterizirana tomografija bi trebala biti primarna dijagnostička metoda. S druge strane, ukoliko bolesnik nema fulminantnu (akutnu) kliničku sliku, primarna dijagnostička procedura bi trebala biti ileokolonoskopija s biopsijom i patohistološkom verifikacijom. *CT*, *UZ* i *MR* su indicirane ukoliko se endoskopijom nije vizualizirao određeni dio probavnog trakta (2, 3, 18, 25, 26, 28).

**Tablica 2.** Postupnik dijagnostičkih procedura za bolesnike sa sumnjom na Crohnovu bolest.

<b>ANAMNEZA</b>	Početak simptoma; krv ili sluz ili oboje u stolici; grčevi i/ili inkontinencije; noćni proljevi; prehrana; nedavne crijevne infekcije; uporaba nesteroidnih protuupalnih lijekova; aktivno ili pasivno pušenje; obiteljska anamneza Crohnove bolesti ili upalne bolesti crijeva; nedavni gastroenteritis. Pozornost na ekstraintestinalne simptome
<b>KLINIČKI PREGLED</b>	Puls, krvni tlak, težina, visina, indeks tjelesne mase, klinički pregled trbuha, perianalni pregled fistula, digito-rektalni pregled, pregled očiju, kože, zglobova i mišića
<b>LABORATORIJSKA DIJAGNOSTIKA</b>	Elektroliti, urea, kreatinin, kompletna krvna slika (KKS) s diferencijalom krvnom slikom (DKS), sedimentacija eritrocita, testovi funkcije jetre, bilirubin, transferin, feritin, vitamin B12, folna kiselina, C-reaktivni protein, urin, fekalni kalprotektin
<b>MIKROBIOLOŠKA DIJAGNOSTIKA</b>	Stolica na kulturu <i>Clostridium difficile</i>
<b>ENDOSKOPIJA</b>	Ileokolonoskopija s biopsijama. Ezofagogastroduodenoskopija s biopsijama (kada se simptomi pojave u gornjem gastrointestinalnom traktu)

---

**RADIOLOŠKA  
DIJAGNOSTIKA**

Ultrazvučna dijagnostika (UZ); Kompjuterizirana tomografija (CT) i magnetska rezonanca (MR) sa enterografijom ili enteroklizom. Fistulografija u slučajevima postojanja fistula

---

**MULTIDISCIPLINARNI  
PRISTUP**

Kirurg, reumatolog, dermatolog, oftalmolog, urolog, ginekolog

---

## 1.5. Liječenje Crohnove bolesti i poremećaja povezanih s Crohnovom bolešću

### 1.5.1. Liječenje Crohnove bolesti

Cilj liječenja Crohnove bolesti je postići trajnu kliničku i endoskopsku remisiju (potpunu regeneraciju sluznice) i prekinuti prirodno progresivan tijek bolesti koji na kraju rezultira crijevnim zatajenjem i povezanim komplikacijama (29). Unatoč obilju terapijskih procedura još uvijek nema jedinstvenog stava o liječenju Crohnove bolesti te se svakom bolesniku pristupa individualno (30).

Bolesnicima s Crohnovom bolešću savjetuje se prestanak pušenja. Naime, u pušača je povećana učestalost fistula i striktura s razvojem ileusa. Pušenje dovodi do težeg oblika bolesti i suboptimalnog odgovora na terapiju. Od ostalih higijensko-dijetetskih navika, bolesnicima se preporuča konzumacija vlaknate hrane i voća (31).

Osnovne skupine lijekova za liječenje Crohnove bolesti su: kortikosteroidi, imunomodulatori i biološki lijekovi. Od kortikosteroida uobičajeno se koristi prednizon u početnim dozama od 40 do 60 mg te ovisno o terapijskom odgovoru i remisiji bolesti doza se smanjuje.

Imunomodulatori (tiopurini i metotreksat) se najčešće ordiniraju kao dodatak kortikosteroidnoj terapiji. Biološki lijekovi u obliku monoklonalnih protutijela koje koristimo za liječenje Crohnove bolesti su: anti-TNF (engl. *Tumor necrosis factor*) (infiximab, adalimumab, cerolizumab), anti-integrin (natalizumab, vedolizumab), anti-interleukin 12/23p40 (ustekinumab).

Izbor početnog lijeka ovisi o obliku i aktivnosti bolesti, komorbiditetima i drugim individualnim karakteristikama lijeka i bolesnika. U većini slučajeva početni lijekovi su kortikosteroidi i anti-TNF za postizanje brzog ublažavanja simptoma i kontrole bolesti. Za dugoročno održavanje remisije bolesti kortikosteroidi ili anti-TNF lijekovi se kombiniraju s

imunomodulatorima kao što su tiopurini i metotreksat. Odabir terapije uvijek bi trebao biti individualiziran, obraćajući pažnju na oblik i aktivnost Crohnove bolesti, ali i na eventualne prateće bolesti. Na primjer, dok je metotreksat loš izbor za ženu reproduktivne dobi ili bolesnike s već postojećom bolesti jetre, ovaj lijek mogao bi biti izvrsna opcija za bolesnika s Crohnovom bolešću i artropatijom, jer će za oba poremećaja bolesnik imati koristi od istog liječenja (32).

Postoje razlike u mišljenjima autora da li liječiti Crohnovu bolest jednim lijekom ili kombinacijom lijekova. Ispitivanja su pokazala da kombinirana terapija poboljšava kontrolu simptoma i regeneraciju sluznice (32, 33). Isto tako istraživanja su pokazala da kombinirana terapija povećava rizik od inflamacije i razvoja malignih bolesti tako da je potrebno uravnotežiti kombiniranu terapiju (34). Primarno ordinirane lijekove treba mijenjati u slučajevima kada ga nema ili je nizak terapijski odgovor, zatim u slučajevima nedovoljne učinkovitosti (npr. loše ili nikakvo zacjeljivanje sluznice) te u slučajevima netolerancije lijeka i neprihvatljivih nuspojava (35).

Budući da niti jedan lijek etiološki ne liječi Crohnovu bolest potrebno je dugotrajno, često i cjeloživotno liječenje. Ne postoji uniformno mišljenje o pauziranju s terapijom prilikom remisije bolesti (31, 36). Dokazi za određivanje idealnog trajanja terapije su rijetki, jer su randomizirana kontrolirana ispitivanja obično dizajnirana da odgovaraju zahtjevima agencije za odobrenje lijekova i rijetko pružaju podatke dulje od godinu dana (37).

Kirurško liječenje Crohnove bolesti treba ostaviti za slučajeve kada konzervativna terapija ne dovede do zadovoljavajućih rezultata. Treba ga sprovoditi strogo restriktivno. Indikacije za kirurško liječenje su apscesi, složene perianalne i/ili unutarnje fistule koje ne reagiraju ili nedovoljno reagiraju na konzervativnu terapiju, fibrostenozirajuće strikture sa simptomima djelomične ili potpune opstrukcije crijeva, displazije visokog stupnja i rak (38). Liječenje Crohnove bolesti komplicirane fistulama zahtijeva pažljivu procjenu mjesta, opsega i potencijalnih komplikacija fistule kao što je komunikacija sa susjednim organima ili stvaranje apscesa. Osim što zahtijevaju kiruršku intervenciju, apscesi i druge komplikacije uzrokovane fistulama zahtijevaju konzervativnu terapiju koja obično uključuje kombinaciju anti-TNF-a s antibioticima i tiopurinima.

### 1.5.2. Liječenje poremećaja povezanih s Crohnovom bolešću

Crohnova bolest može uzrokovati različite ekstraintestinalne manifestacije kao što je kronična anemija koja najčešće nije uzrokovana gubitkom krvi u crijevima nego poremećajem metabolizma željeza u kroničnoj upalnoj bolesti crijeva. Za liječenje kronične anemije uzrokovane Crohnovom bolesti koristi se intravenska supstitucija željeza u kombinaciji s eritropoetinom (39).

Artropatija može biti jedini simptom Crohnove bolesti, tj. prethoditi pojavi crijevnih simptoma. Liječenje artritisa uzrokovanog Crohnovom bolesti se provodi nesteroidnim protuupalnim lijekovima i fizikalnom terapijom, a ankilozirajući spondilitis dobro reagira na anti-TNF.

Bolesnici s Crohnovom bolešću izloženi su riziku od osteoporoze (zbog upotrebe steroida i smanjene apsorpcije vitamina i minerala) i upalom izazvanog gubitka koštane supstance te ih treba kompenzirati kalcijem i vitaminom D tijekom uzimanja steroida ili bi prije početka takvog liječenja trebali dobiti bisfosfonat (40). Kožne promjene tipa *pyoderma gangrenosum* i *erythema nodosum* koje su često udružene s Crohnovom bolešću se liječe u suradnji s dermatologom. Posebnu pozornost u bolesnika s Crohnovom bolešću potrebno je posvetiti prevenciji infekcije budući da su izloženi imunosupresivnim lijekovima. Posebnu pozornost treba obratiti na tuberkulozu, infektivni hepatitis, infekciju citomegalovirusom, HIV infekciju, infekciju *Clostridiumom difficile*. Ovim bolesnicima cijepljenje protiv navedenih, ali i drugih infektivnih bolesti može značajno smanjiti rizik od infekcije (41).

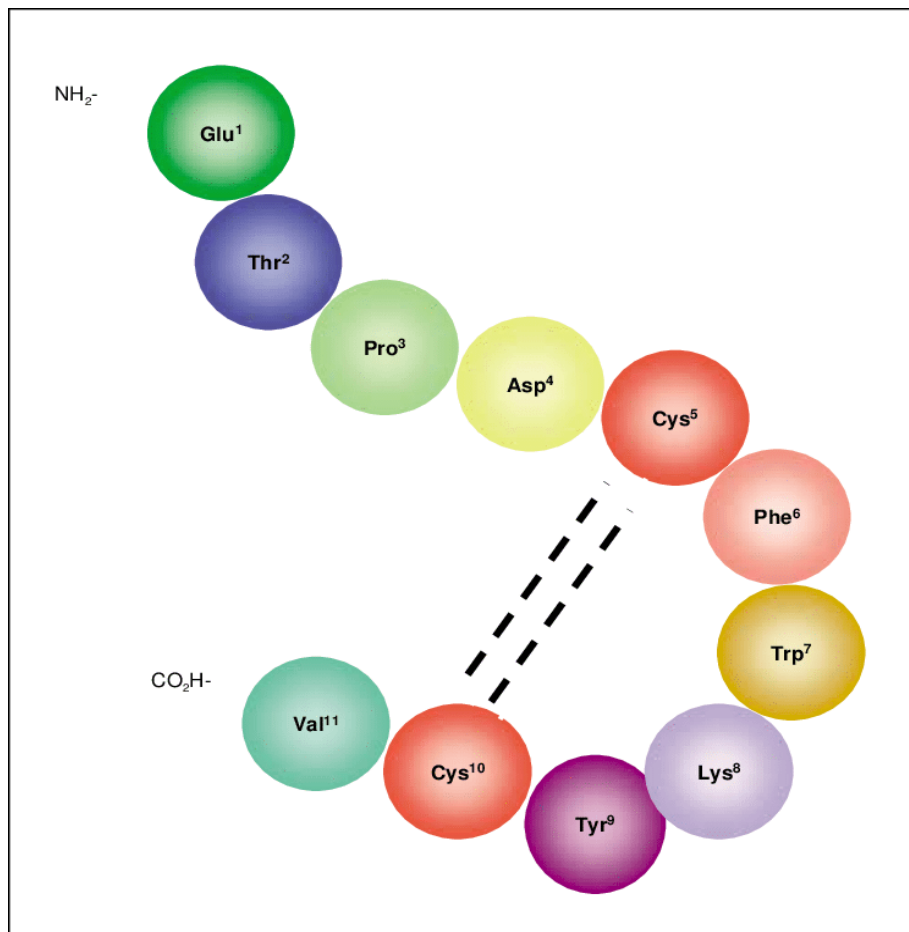
Liječenje Crohnove bolesti u trudnoći mora biti strogo kontrolirano radi potencijalne teratogenosti i mutagenosti lijekova koji se koriste za liječenje Crohnove bolesti kao i povećanja incidencije raka vrata maternice (42).

Budući da bolesnici sa Crohnovom bolešću imaju veću učestalost pojave karcinoma tankog i debelog crijeva nego opća populacija preporuča se kolonoskopija svake dvije godine (43).

Bolesnici koji uzimaju tiopurine i anti-TNF lijekove izloženiji su povećanoj incidenciji razvoja B staničnog limfoma kao i rijetkog hepatospleničnog T staničnog limfoma te je potrebno poduzeti dijagnostičke procedure u ranom otkrivanju tih bolesti (44). Tiopurini povećavaju osjetljivost kože na UV-A zračenje te se pozornost u ovih bolesnika mora posvetiti ranom otkrivanju raka kože (45).

## 1.6. Urotenzin II (U II)

Urotenzin II (UII) je polipeptid koji djeluje poput neurohormona (Slika 1.)



**Slika 1.** Molekulska struktura urotenzina II (Preuzeto prema: Ames RS, Sarau HM, Chambers JK, Willette RN, Aiyar NV, Romanic AM i sur. Human urotensin-II is a potent vasoconstrictor and agonist for the orphan receptor GPR14. *Nature*.1999;401:2826.)

Molekula UII je polipeptid, čija je aktivnost slična aktivnosti neurohormona. Prvi je put izoliran iz urofize riba prije više od 40 godina (46). Kasnije je pronađen i u gmazova, glodavaca i primata, uključujući majmune i ljude (47, 48). U početku se istraživalo jako vazokonstriktorsko djelovanje UII te je ustanovljeno da se radi o najjačem vazokonstriktoru uopće poznatom, s vazokonstriktivnim učinkom sto puta jačim od učinka endotelina-1 (49, 50). Kasnija istraživanja su pokazala da osim vazokonstriktorskog, UII ima i vazodilatacijsko djelovanje, ali u slučaju intaktnog endotela (51, 52). Nalazimo ga u kardiovaskularnom sustavu, središnjem živčanom sustavu, plućima, želucu, gušterači, hipofizi, nadbubrežnoj žlijezdi, bubregu, slezeni, jajnicima i jetri (53).

Ljudski UII građen je od 11 aminokiselina. Na C-kraju UII polipeptida nalazi se kovalentni disulfidni most formiran od CFWKYC heksapeptida koji je glavno funkcionalno područje UII (54). Ljudski UII gen, poznat i kao UTS2, sadrži pet egzona. Zreli UII rezultat je alternativnog spajanja prekursora UII, produkta ekspresije gena UTS2 (49, 55). UII se može izlučiti u izvanstaničnu tekućinu i može ući u cirkulaciju. Specifični receptor za UII je tzv. GPR14 ili UT. Da bi UII postao biološki aktivan treba se vezati na svoj specifični receptor, a tako vezani UII i UT zovu se UII / UT (*Urotenzin II / receptor za Urotenzin II*) sustavom. Raspodjela UII / UT sustava u tkivima je konzistentna (54). Aktivirani UII / UT sustav mobilizira unutarstanični kalcij u glatkoj muskulaturi zida krvnih žila koji dovodi do spastične kontrakcije mišićnih stanica (50) kao i proliferaciju i sintezu kolagena u tim stanicama (56). Uz navedenu aktivnost u stanicama glatkih mišića zida krvnih žila UII djeluje na endotel krvnih žila tako da povećava oslobađanje vazodilatacijskog prostaciklina i PGE2 u krv, što rezultira vazodilatacijom (51).

U ljudi učinak UII na periferni vaskularni otpor i sistemske hemodinamike nema značajnijeg utjecaja (57). Osim što je UII vazoaktivna molekula on ima mnoštvo drugih fizioloških aktivnosti (48) i igra ulogu u nastanku mnogih bolesti (58-63). Tako UII sudjeluje u upalnim procesima i ima značajnu ulogu u razvoju upalnih bolesti (64).

UII igra važnu ulogu u razvoju valvularne reumatske bolesti i hipertrofične kardiomiopatije u odraslih (65, 66).

Osim navedenog, UII ima sljedeće funkcije:

- Potiče proliferaciju ovalnih jetrenih stanica (regeneracija) te glomerularnih mezangijskih stanica
- Potiče fibrozu jetre, bubrega i pluća
- uzrokuje emocionalnu neravnotežu stimulirajući moždani korteks da oslobađa noradrenalin
- inducira lučenje hormona rasta
- izaziva inzulinsku rezistenciju
- ekspresija UII / UT korelira s progresijom tumora i metastaza - ima značajnu ulogu u upali (67).

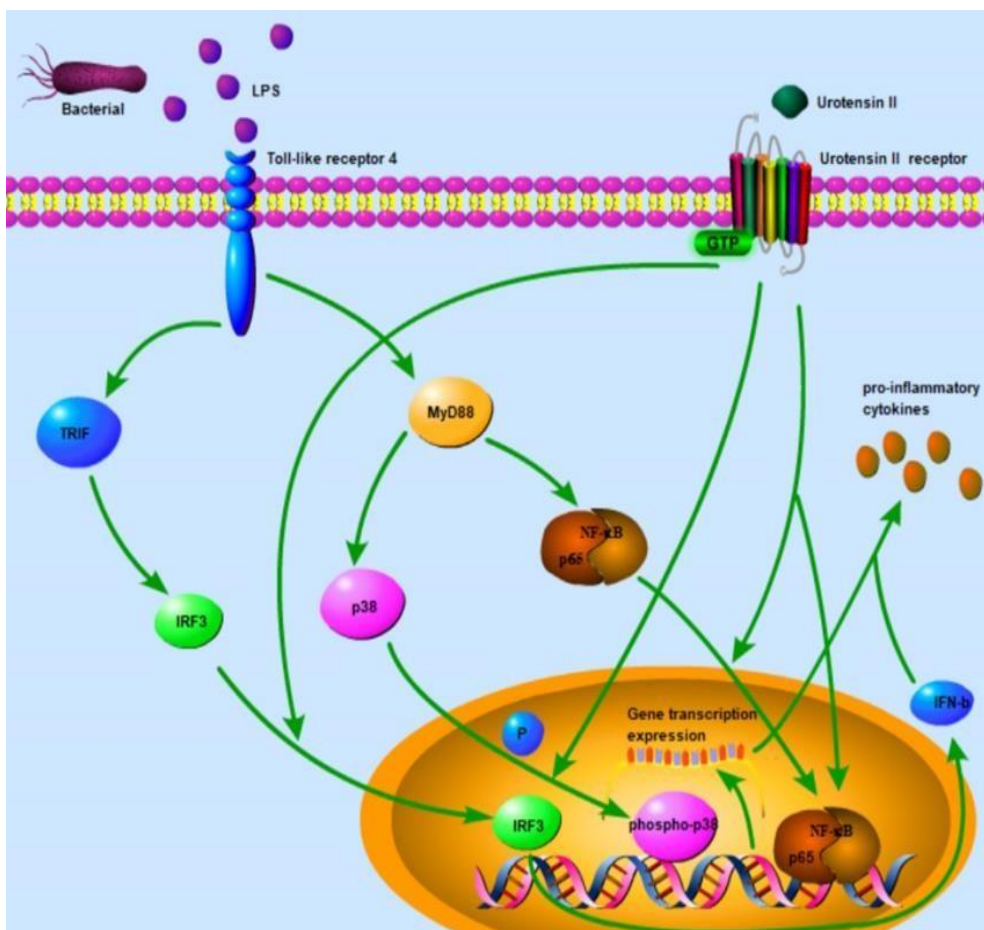


## 1.7. Uloga UII u upalnim bolestima

U patogenezi bolesti krvnih žila upala igra važnu ulogu. Razvoj ateroskleroze i esencijalne hipertenzije povezan je s upalom (68). Visoke razine UII ne samo da uzrokuju kontrakciju vaskularnih glatkih mišića i povećanje vaskularnog tonusa, već i što je još važnije, sudjeluju u kroničnim upalama i ozljedama zidova žila.

U esencijalnoj hipertenziji, aterosklerozi, zastoju srca, kroničnim bubrežnim bolestima, akutnoj insuficijenciji jetre, pulmonalnoj hipertenziji, kolitisu, malignim bolestima, dijabetesu te metaboličkom sindromu nalazimo povećanu ekspresiju i lučenje UII što govori da UII može imati ključni utjecaj na nastanak ovih bolesti (67, 69, 70).

UII i njegov signalni sustav receptora posreduju u stvaranju proupalnih medijatora uključujući TNF- $\alpha$ , Interleukin-1 beta (IL-1 $\beta$ ), *Interferon- $\gamma$*  (IFN- $\gamma$ ), IL-8 i leukotrien C4 koji imaju pozitivan učinak na TLR4 (engl. *Toll-like receptor 4*) nizvodni signalni put ovisno o MyD88 (engl. *Myeloid differentiation primary response 88*) (71, 72). Pokazano je da ovaj signalni sustav pojačano regulira razinu fosforiliranog nuklearnog proteina p38 MAPK (engl. *Mitogen-Activated Protein Kinase*) (73, 74). P38 je član obitelji MAPK i aktivira se fosforilacijom u jezgri, inducirajući tako transkripciju i ekspresiju proupalnih citokina (72). UII / UT sustav također aktivira upalni put NF- $\kappa$ B (engl. *nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*) promičući nuklearnu translokaciju i aktivnost vezanja DNA podjedinice p65 (73, 74), koja inducira transkripciju i ekspresiju različitih gena povezanih s upalom, producirajući proupalne citokine TNF- $\alpha$  i IL-1 $\beta$  (75). Uz to, UII / UT sustav može aktivirati signal nezavisan od MyD88 IRF3 (engl. *Interferon Regulatory Factor 3*) inducirajući IRF3 transkripciju gena i nuklearnu translokaciju proteina. Prethodna izvješća pokazala su da molekula IRF3 povećava razinu TNF- $\alpha$  i IL-1 $\beta$  proteina (post-transkripcijska regulacija) i potiče upalne reakcije povišavanjem regulacije IFN- $\beta$  bez utjecaja na aktivnost p38 MAPK i NF- $\kappa$ B. Stoga, UII može biti faktor objedinjavanja temelja molekularne osnove urođenih imunoloških i upalnih odgovora (76, 77).



**Slika 2.** UII proupalni mehanizmi: LPS vezanje na TLR4 pokreće MyD88-ovisne i neovisne (ili TRIF) signalne putove da induciraju proizvodnju proupalnih citokina aktiviranjem NF- $\kappa$ B, odnosno p38 MAPK i IRF3. Povezanost UII polipeptida s njegovim receptorom UT regulira razinu nuklearnog p38 MAPK fosforiliranog proteina i pospješuje aktivnost nuklearnog prijenosa i DNK vezanja podjedinice NF- $\kappa$ B p65, što dovodi do ekspresije gena proupalnih citokina. Paralelno s tim, UII/UT sustav aktivira IRF3-IFN- $\beta$  (*Interferon regulatory factor 3-Interferon-beta*) signalizaciju kako bi povećao razinu proteina TNF- $\alpha$  (engl. *Tumor Necrosis Factor Alpha*) i IL-1 $\beta$ . (Preuzeto prema: Sun SL, Liu LM. Urotensin II: an inflammatory cytokine. *J Endocrinol.* 2019. doi:10.1530/JOE-18-0505.)

Iako mehanizam upalnog oštećenja posredovanog UII-om još uvijek nije u potpunosti razumljiv, u zadnje vrijeme antagonisti UII receptora uspješno se koriste kao protuupalni lijekovi, ali samo eksperimentalno na životinjama (67). Još nema izvješća o davanju antagonista UII u kliničkim studijama na bolesnicima. U budućnosti je za očekivati da će otkrića u istraživanju antagonista UII kao protuupalnog lijeka donijeti revolucionarni napredak u liječenju određenih bolesti povezanih s povećanom ekspresijom i sekrecijom UII. U budućnosti će se, inhibiranjem upalnih odgovora induciranih UII, možda moći liječiti zatajenje srca,

zatajenje jetre, kronični nefritis i dijabetičke komplikacije. Uz to, možda će čak biti moguće liječiti metabolički sindrom uzrokovan pretilošću, kao i prevenirati i liječiti maligne bolesti (67).

## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**

Cilj ovog istraživanja je usporediti serumske koncentracije UII između bolesnika s Crohnovom bolešću i kontrolnih ispitanika. Uz to, dodatni cilj je utvrditi postoji li korelacija između serumskih razina UII i pojedinih antropometrijskih, kliničkih i biokemijskih parametara. Postavljene su sljedeće hipoteze:

1. Serumske koncentracije UII bit će značajno više u bolesnika s Crohnovom bolešću u usporedbi s kontrolnim ispitanicima.
2. Serumske koncentracije UII bit će u značajnoj pozitivnoj korelaciji sa sistoličkim i dijastoličkim krvnim tlakom.
3. Serumske koncentracije UII bit će u značajnoj pozitivnoj korelaciji s hsCRP-om (engl. *high-sensitivity C-reactive protein*).

### **3. ISPITANICI I POSTUPCI**

### **3.1. Dizajn**

Ovo presječno istraživanje je provedeno na Zavodu za gastroenterologiju Klinike za Unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Split.

### **3.2. Etičko odobrenje**

Svi ispitanici su na vrijeme obaviješteni o procedurama i svrsi istraživanja te su svi prije uključjenja u studiju potpisali informirani pristanak. Istraživanje je odobreno od strane Etičkog povjerenstva KBC-a Split te je provedeno u skladu s najrecentnijim smjernicama Deklaracije iz Helsinkija (Klasa: 003-08/17-03/0001; Ur. broj: 2181-198-03-04-17-0061; 27. studenog 2017.).

### **3.3. Ispitanici**

U istraživanje je bilo uključeno 30 ispitanika s Crohnovom bolešću te 30 zdravih kontrolnih ispitanika koji su se podudarali u dobi i spolu. Crohnova bolest je dijagnosticirana prema smjernicama Europskog Konsenzusa o Crohnoj bolesti i ulceroznom kolitisu (engl. European Consensus on Crohn's Disease and Ulcerative Colitis, ECCO) koristeći kliničke, radiološke, endoskopske i patohistološke nalaze (78). Svi bolesnici s Crohnovom bolešću su uključeni putem Dnevne bolnice Klinike za unutarnje bolesti.

Uključni kriteriji bili su: trajanje bolesti  $\geq 1$  godine, stabilna aktivnost bolesti posljednja 3 mjeseca te dob između 18 i 65 godina. Isključni kriteriji bili su: dijabetes, kardiovaskularne bolesti, cerebrovaskularne bolesti, terapija kortikosteroidima u razdoblju od 3 mjeseca prije početka istraživanja, ovisnost o psihoaktivnim tvarima te konzumacija alkohola veća od 40 g/dan. Nadalje, svim ispitanicima iz kontrolne skupine je provjerena medicinska dokumentacija za gastrointestinalne tegobe te smo napravili provjeru u skladu s IV. Rimskim kriterijima za dijagnozu sindroma iritabilnog kolona (79). Također, detaljno je provjereno pate li ispitanici od glutenske ili laktozne intolerancije. U slučaju da je bilo koje od ovih stanja bilo prisutno u kontrolnih ispitanika, isključili smo ih iz istraživanja.

### 3.4. Evaluacija aktivnosti bolesti

Provjera aktivnosti bolesti je provedena koristeći jednostavni endoskopski skor za Crohnovu bolest (engl. *Simple endoscopic score for Crohn's disease*, SES-CD). SES-CD je kvantitativni indeks za evaluaciju aktivnosti Crohnove bolesti. Prema većini istraživanja, granične vrijednosti za interpretaciju rezultata su: (0-2) – remisija; (3-6) – slaba aktivnost; (7-15) – srednja aktivnost; (>15) – visoka aktivnost (80).

### 3.5. Uzorkovanje krvi

Svim ispitanicima su uzeti uzorci krvi na tašte nakon 12 satnog posta. Nakon ekstrakcije, svi uzorci su obrađeni isti dan prema standardnoj laboratorijskoj proceduri, osim UII, koji je centrifugiran te spremljen na -80 °C za daljnju obradu. Sve procedure je obavio isti iskusni medicinski biokemičar koji je bio zaslijepljen prema pripadnosti ispitanika određenoj grupi. UII je određen koristeći enzimski imunoesej (engl. enzyme immunoassay, EIA) za humani UII (Phoenix Pharmaceuticals, Burlingame, CA, USA) prema uputama proizvođača.

### 3.6. Antropometrijska mjerenja

Svim ispitanicima je određena tjelesna masa i tjelesna visina koristeći kalibriranu medicinsku vagu s ugrađenim mjerilom visine (Seca, Birmingham, UK). ITM (*Indeks tjelesne mase*) je izračunat prema formuli [ITM = tjelesna masa (kg) / tjelesna visina<sup>2</sup> (m<sup>2</sup>)].

Krvni tlak je mjereno koristeći klasični sfigmomanometar. Ispitanici su prvo bili posjednuti 10 minuta te im je potom krvni tlak bio izmjereno tri puta. Konačna vrijednost se uzimala kao aritmetička sredina od ta tri mjerenja.

### 3.7. Statistička analiza

Statistička analiza podataka je provedena koristeći statistički program MedCalc za osobno računalo (Medcal Software, Ostend, Belgija, verzija 17.4.1). Kvalitativni podatci su prikazani kao cijeli brojevi i postotci, a kvantitativni kao aritmetička sredina ± standardna devijacija ili medijan (interkvartilni raspon). Za procjenu normalnosti distribucije korišten je Kolmogorov-Smirnov test. Usporedba između kvantitativnih varijabli je provedena koristeći Student t-test ili Mann-Whitney U test, dok je usporedba između kvalitativnih varijabli



provedena koristeći Chi-kvadrat test. Za izračun korelacije između varijabli je korišten Pearsonov test korelacije ili Spearmanov test korelacije. Nadalje, provedena je multivarijabilna logistička regresijska analiza nezavisnih prediktora za Crohnovu bolest te su prikazani OR, 95% CI i P-vrijednost. Stupanj statističke značajnosti je bio postavljen na  $P < 0.05$ .

## **4. REZULTATI**

#### 4.1. Osnovna obilježja ispitivane populacije

Nije pronađena statistički značajna razlika između CD skupine i kontrolne skupine u antropometrijskim i osnovnim kliničkim obilježjima (Tablica 1).

**Tablica 1.** Osnovna obilježja ispitivane populacije.

Varijabla	CD skupina (N=30)	Kontrolna skupina (N=30)	P*
Muški spol (N, %)	19 (63,3)	18 (60,0)	0,989
Dob (godine)	44,4 ± 14,2	40,1 ± 13,1	0,358
Tjelesna masa (kg)	74,4 ± 14,7	81,4 ± 13,9	0,064
Tjelesna visina (cm)	175,5 ± 10,6	179,6 ± 7,5	0,084
ITM (kg/m <sup>2</sup> )	23,7 ± 3,0	25,1 ± 3,3	0,093
SAT (mmHg)	117,6 ± 10,9	115,6 ± 9,8	0,629
DAT (mmHg)	78,9 ± 8,5	76,3 ± 8,0	0,187
Pušenje (N, %)	10 (33,3)	6 (20,7)	0,424
Trajanje bolesti (godine) †	6,0 (2,37-11,5)	-	-
SES-CD (zbir)	8,5 (5,2-12,0)	-	-

**Kratice:** SAT (*sistolički arterijski tlak*); DAT (*dijastolički arterijski tlak*); ITM (*indeks tjelesne mase*); SES-CD (*engl. Simple endoscopic score for Crohn's disease*)

Podaci su prikazani kao srednja vrijednost ± standardna devijacija i medijan (IKR).

\* hi-kvadrat test ili t-test za nezavisne uzorke

† vrijeme prije inicijalno postavljene dijagnoze

#### 4.2. Laboratorijski parametri ispitivane populacije

CD skupina je imala statistički značajno višu razinu hsCRP-a ( $3,5 \pm 2,4$  mg/L vs  $1,1 \pm 0,8$  mg/L,  $P < 0,001$ ) dok je kontrolna skupina imala statistički značajno višu razinu hemoglobina ( $140,2 \pm 14,9$  g/L vs  $149,9 \pm 11,7$  g/L,  $P < 0,007$ ) i ureje ( $4,7 \pm 1,5$  mmol/L vs  $5,9 \pm 1,9$  mmol/L,  $P < 0,013$ ). Nisu pronađene statistički značajne razlike između ostalih laboratorijskih parametara (Tablica 2).

**Tablica 2.** Laboratorijski parametri ispitivane populacije

Parameter	CD skupina (N=30)	Kontrolna skupina (N=30)	P*
Hemoglobin (g/L)	140,2 ± 14,9	149,9 ± 11,7	0,007
Glukoza (mmol/L)	5,0 ± 0,9	5,1 ± 0,7	0,816
Trigliceridi (mmol/L)	1,3 ± 0,9	1,2 ± 0,5	0,391
Ukupni kolesterol (mmol/L)	4,7 ± 1,3	5,3 ± 1,3	0,092
HDL (mmol/L)	1,3 ± 0,5	1,4 ± 0,3	0,610
LDL (mmol/L)	2,7 ± 1,1	3,3 ± 1,1	0,053
Urea (mmol/L)	4,7 ± 1,5	5,9 ± 1,9	0,013
Kreatinin (µmol/L)	70,9 ± 17,6	78,1 ± 15,9	0,104
hsCRP (mg/L)	3,5 ± 2,4	1,1 ± 0,8	<0,001
FC (µg/g)	231 (66,7-619,2)	-	-

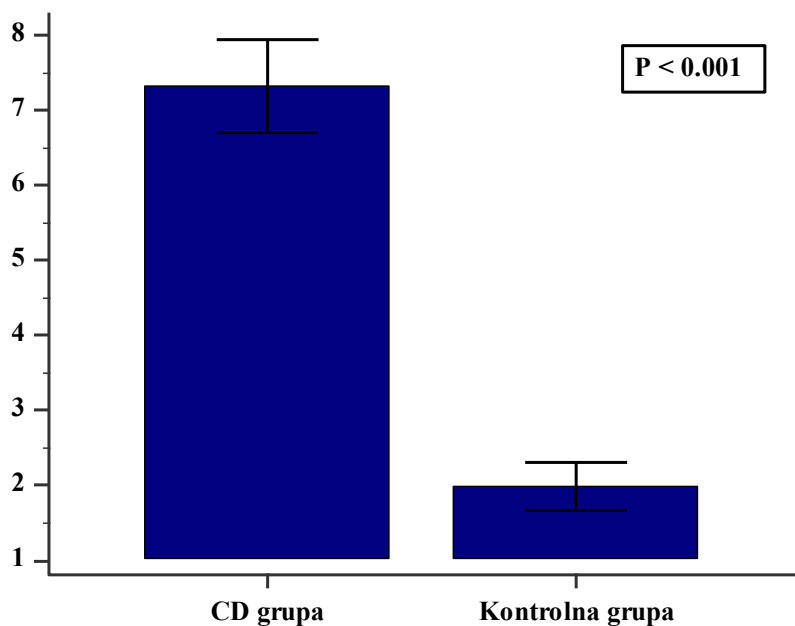
**Kratice:** FC (*fekalni kalprotektin*); hsCRP (visoko osjetljivi C reaktivni protein)

Podaci su prikazani kao srednja vrijednost ± standardna devijacija i medijan (IKR),

\*t-test za nezavisne uzorke

#### 4.3. Serumske razine Urotenzina II

CD grupa je imala statistički značajno višu razinu Urotenzina II u usporedbi s kontrolnom skupinom ( $7,32 \pm 1,67$  ng/mL vs  $1,97 \pm 0,87$  ng/mL,  $P < 0.001$ ).



**Slika 1.** Usporedba serumskih koncentracija Urotenzina II između CD (engl. Crohn's disease) grupe (N=30) i kontrolne grupe (N=30).

#### **4.4. Korelacije Urotenzina II s kliničkim, antropometrijskim i laboratorijskim parametrima**

U bolesnika s Crohnovom bolešću pronađena je statistički značajna pozitivna korelacija između koncentracije UII te sistoličkog krvnog tlaka ( $r=0,598$ ,  $P<0,001$ ), dijastoličkog krvnog tlaka ( $r=0,598$ ,  $P<0,002$ ) i SES-CD-a ( $r=0,451$ ,  $P<0,031$ ) (Tablica 3). Nadalje, pronađena je i statistički značajna pozitivna korelacija između Urotenzina II i hsCRP-a ( $r=0,774$ ,  $P<0,001$ ) (Slika 2). Nije pronađena statistički značajna korelacija s drugim kliničkim, antropometrijskim i laboratorijskim parametrima (Tablica 3).

**Tablica 3.** Korelacijska analiza između koncentracija urotenzina II i odabranih biokemijskih, antropometrijskih i kliničkih parametara u pacijenata s Crohnovom bolešću (N=30),

Varijabla	r*	P
Dob (godine)	-0,138	0,467
ITM (kg/m <sup>2</sup> )	-0,197	0,295
SAT (mmHg)	0,598	<0,001
DAT (mmHg)	0,548	0,002
Trajanje bolesti (godine) †	0,026‡	0,893
Ukupni kolesterol (mmol/L)	-0,255	0,181
HDL (mmol/L)	-0,223	0,244
LDL (mmol/L)	-0,214	0,264
Trigliceridi (mmol/L)	0,044	0,822
Urea (mmol/L)	0,009	0,961
Kreatinin (μmol/L)	0,171	0,365
FC (μg/g)	0,315‡	0,189
SES-CD	0,451‡	0,031

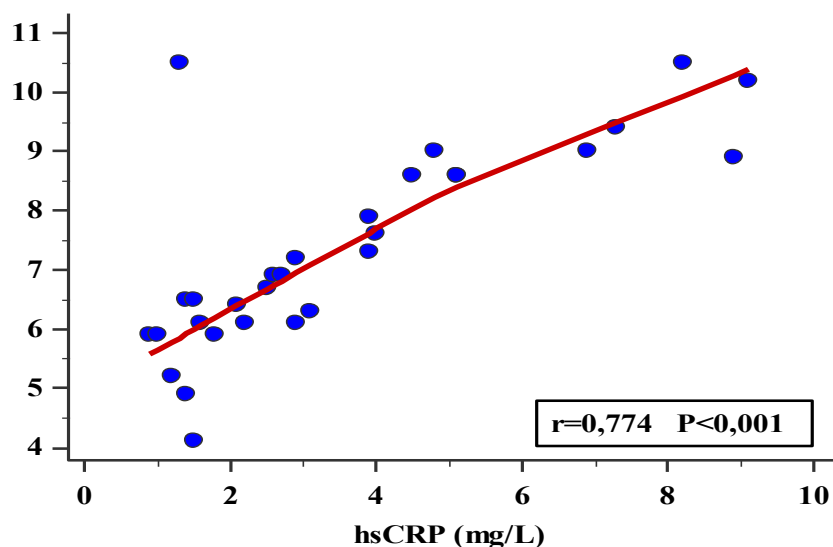
**Kratice:** FC (*fekalni kalprotektin*); hsCRP (*visoko senzitivni C-reaktivni protein*); SAT (*sistolički arterijski tlak*); DAT (*dijastolički arterijski tlak*); ITM (*indeks tjelesne mase*); SES-CD (*engl. Simple endoscopic score for Crohn's disease*)

\* Pearsonov korelacijski koeficijent

‡ Spearmanov korelacijski koeficijent

† vrijeme prije inicijalno postavljene dijagnoze

**Slika 2.** Korelacija između Urotenzina II i hsCRP-a u CD grupi (N=30),



Multipla linearna regresijska analiza neovisnih prediktora serumskih koncentracija Urotenzina II pokazala je povezanost s hsCRP-om ( $\beta=0,920$ ,  $SE=0.124$ ,  $P<0.001$ ), indeksom tjelesne mase ( $\beta=-0.319$ ,  $SE=0.095$ ,  $P<0,001$ ), spolom ( $\beta=-1,319$ ,  $SE=0,575$ ,  $P<0.025$ ) i dobi ( $\beta=0.044$ ,  $SE=0.021$ ,  $P<0.040$ ) (Tablica 4).

**Tablica 4.** Multipla linearna regresijska analiza neovisnih prediktora serumskih koncentracija urotenzina II

Varijable	$\beta^*$	SE <sup>†</sup>	t value	P
Dob	0,044	0,021	2,105	0,040
Spol	-1,319	0,575	-2,293	0,025
ITM	-0,319	0,095	-3,340	0,001
SAT	0,012	0,027	0,444	0,659
DAT	-0,001	0,034	-0,052	0,958
hsCRP	0,920	0,124	7,375	<0,001

**Kratice:** ITM (*indeks tjelesne mase*); hsCRP (*visoko senzitivni C-reaktivni protein*); SAT (*sistolički arterijski tlak*); DAT (*dijastolički arterijski tlak*)

\* nestandardizirani koeficijent  $\beta$

† standardna greška

## **5. RASPRAVA**



Rezultati našeg istraživanja su pokazali da bolesnici s Crohnovom bolešću imaju značajno višu serumsku koncentraciju UII u usporedbi sa zdravom kontrolnom skupinom. Nadalje, analizirajući kliničke, biokemijske i antropometrijske parametre ustanovili smo pozitivnu korelaciju između serumskih koncentracija Urotenzina II i serumskih koncentracija hsCRP-a te pozitivnu korelaciju između Urotenzina II sa sistoličkim i dijastoličkim krvnim tlakom. Navedeni rezultati potvrdili su našu hipotezu da bolesnici s Crohnovom bolešću imaju povišenu razinu serumskog urotenzina II što upućuje na mogućnost patofiziološke interakcije urotenzina II i Crohnove bolesti.

Pregledom dostupne literature, prema našim saznanjima, dosada nije istraživana povezanost Urotenzina II s Crohnovom bolešću, ali postoji nekoliko eksperimentalnih studija koje su istraživale povezanost Urotenzina II s upalnim bolestima crijeva, posebice s ulceroznim kolitisom. U zadnje dvije godine u literaturi se počela navoditi pretpostavka da bi Urotenzin II mogao biti upalni biljeg kod upalnih bolesti crijeva čime se otvorio put razjašnjavanju složenih patogenetskih i patofizioloških mehanizama ovih bolesti (68, 69). Nedavna studija je ispitala ekspresiju urotenzinskih receptora iz biopsija debelog crijeva bolesnika s ulceroznim kolitisom i zdravih kontrolnih ispitanika (68). Njihovi rezultati su utvrdili da je ekspresija UTR (engl. *Urotensin receptor*) bila značajno veća u biopstatima bolesnika s ulceroznim kolitisom u usporedbi s biopstatima ispitanika kontrolne skupine. U istoj je studiji pokazana i značajno veća ekspresija UTR u biopstatima bolešću zahvaćenog dijela crijeva u odnosu na biopstate zdravog dijela crijeva istih bolesnika. Nadalje, nedavno istraživanje provedeno na miševima s kolitisom induciranim dekstran sulfatom proučavalo je mehanizme urotenzinskih receptora u upali debelog crijeva (81). Miševi su primali urantid, antagonist urotenzinskih receptora koji je posljedično umanjio rektalnu hemoragiju, ozljedu tkiva te proizvodnju IL-17 i TNF- $\alpha$ . Iako mehanizam kojim Urotenzin II posreduje u kompleksnoj patogenezi upalnih bolesti crijeva još uvijek nije u potpunosti razumljiv, u zadnje vrijeme antagonisti UII receptora uspješno se koriste kao protuupalni lijekovi, ali samo eksperimentalno na životinjama (73, 81, 82). Još uvijek nema izvješća o primjeni antagonista UII u kliničkim studijama na bolesnicima.

Urotenzin II je dosada istraživan kod mnogih upalnih bolesti i stanja. Elmadbouh i sur. su 2017. godine pokazali važnu ulogu urotenzina II u razvoju valvularne reumatske bolesti (65). Pokazano je kako bi se mogao koristiti kao biljeg u procjeni uznapređovalosti bolesti uz druge slikovne dijagnostičke metode. Nadalje, Jummah i sur. su ustanovili povezanost UII i hipertrofične kardiomiopatije u odraslih te zaključili kako bi se UII mogao koristiti kao parametar koji bi mogao imati kliničku primjenu u pacijenata s hipertrofičnom

kardiomiopatijom zbog njegovog inotropnog i hipertrofičnog učinka na srce, dok su Sun i sur. u svojim radovima pokazali da urotenzin II ima značajnu ulogu u pojavi i razvoju raznih upalnih bolesti, uključujući i crijevne upalne bolesti (67). Pokazano je da je UII važan čimbenik kod esencijalne hipertenzije te da je nezavisan faktor rizika za ovu bolest. U aterosklerozi, UII može sam, ili u kombinaciji sa IL-1 $\beta$  potaknuti monocite na agregaciju na mjestima ozljeda krvnih žila ili na mjestu aterosklerotskog plaka. Pronađene su i poveznice ekspresije UII i kod kronične bubrežne bolesti. Sva dosadašnja istraživanja provedena na upalnim bolestima su pokazala povećanu ekspresiju i lučenje UII u navedenim stanjima što implicira da UII možda ima ulogu u patogenezi ovih bolesti svojim brojnim fiziološkim i patofiziološkim učincima kao što su: vazokonstriktorski i vazodilatacijski učinak, proliferacija stanica, poticanje fibroze, neuroendokrina aktivnost, inzulinska rezistencija, kancerogeni i proupalni učinak koji su prepoznati tek relativno nedavno. UII sudjeluje u procesu nastanka upalnih ozljeda i igra ključnu ulogu u nastanku i razvoju upalnih bolesti (67, 70).

UII i njegov signalni sustav receptora posreduju u stvaranju proupalnih medijatora uključujući TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IFN- $\gamma$ , IL-8 i leukotrien C4 te imaju pozitivan učinak na TLR4 nizvodni signalni put ovisno o MyD88 (66, 67). Prethodna izvješća pokazala su da molekula IRF3 povećava razinu TNF- $\alpha$  i IL-1 $\beta$  proteina (post-transkripcijska regulacija) i potiče upalne reakcije pojačavanjem proizvodnje IFN- $\beta$  bez utjecaja na aktivnost p38 MAPK i NF- $\kappa$ B. Sve to implicira da bi UII mogao biti faktor objedinjavanja temelja molekularne osnove urođenih imunoloških i upalnih odgovora (76, 77).

Nadalje, moguće je da u Crohnovoj bolesti, uz ostale mehanizme, veće razine UII i posljedično veća aktivnost UTR dovode do povišenih koncentracija TNF- $\alpha$ , što uzrokuje razvoj pretjeranog upalnog odgovora (83). Dosada je dobro utvrđeno da je Crohnova bolest povezana s povišenom razinom TNF- $\alpha$  u sluznici gastrointestinalnog trakta te posljedičnog aberantnog upalnog odgovora koji je usko povezan s poremećajem regulacije imunoloških stanica sluznice i posljedičnom ozljedom tkiva (84). Pokazano je da TNF- $\alpha$  doprinosi upali kroz poremećaj epitelnih barijera, stimulaciju apoptoze epitelnih vila te izlučivanje kemokina iz crijevnih stanica. U Crohnovoj bolesti i ulceroznom kolitisu u odnosu na kontrolnu skupinu pokazano je i slično povišenje drugih upalnih biljega kao što su CRP i IL-6 (85). Štoviše, pozitivna korelacija između UII i hsCRP-a koja je prikazana u našem istraživanju dodatno sugerira da je UII potencijalno povezan s aktivnosti Crohnove bolesti. Ovu mogućnost značajno podržava i naš rezultat pozitivne korelacije između serumskih razina UII i SES-CD-a. Međutim, ovu mogućnost je potrebno detaljnije ispitati u budućim istraživanjima.

Važno je istaknuti i značajnu pozitivnu korelaciju između serumske razine UII sa sistoličkim i dijastoličkim krvnim tlakom koju je naše istraživanje utvrdilo. Taj rezultat je u skladu s nekoliko drugih studija koje su pronašle povezanost između UII i arterijskog tlaka, što je vjerojatno prisutno zbog njegovog utvrđenog vazokonstriktivnog učinka koje je apostrofirano u stanjima kao što su hipertenzija, ateroskleroza i bolest koronarnih arterija iako se pokazalo kako varijacije UII gena u populaciji vjerojatno nemaju važnu ulogu u genetskoj, ali ni bubrežnoj kontroli krvnog tlaka (86, 87). Naime, jedna nedavna studija je proučavala moguću razliku bubrežne ekspresije UII među ispitanicima s normalnim krvnim tlakom te onih čiji je krvni tlak povišen te su utvrdili da je ekspresija podjednaka (86, 87). Dosadašnje studije evidentno upućuju da bolesnici s upalnim bolestima crijeva imaju znatno manju učestalost tradicionalnih čimbenika rizika za kardiovaskularne bolesti, uključujući hipertenziju (88). Naime, ustanovljeno je da bolesnici sa upalnom bolesti crijeva koja se aktivno manifestira imaju značajno veći rizik za pojavu srčanog i moždanog udara te smrti zbog drugih kardiovaskularnih zbivanja u odnosu na bolesnike kojima je bolest u remisiji (88).

Trenutno je još uvijek upitno zašto bolesnici s Crohnovom bolešću imaju nižu učestalost hipertenzije, iako prema rezultatima našeg istraživanja imaju evidentno povišene serumske razine UII u usporedbi sa zdravim ispitanicima. Nužno je utvrditi točne okolnosti i mehanizme ovakvih odnosa navedenih bolesti i ispitivanih parametara te je iz ishoda našeg istraživanja teško pretpostaviti koji su mogući razlozi za ovaj ambigvitet te su potrebne daljnje studije kako bi bilo moguće razjasniti ovo pitanje. Međutim, nemoguće je isključiti mogućnost da učinak vazokonstrikcije UII umanjuju drugi čimbenici prisutni u bolesnika s Crohnovom bolesti te možebitno UII primarno djeluje kao imunomodulator u Crohnoj bolesti dok je njegov vazokonstriktivni učinak možda zanemariv.

Limitacije ove studije su mali uzorak i presječni dizajn istraživanja. Također, istraživanje je provedeno u samo jednom centru te nije bilo moguće sasvim isključiti sve faktore koji su potencijalno utjecali na rezultate. Stoga, potrebno je u budućnosti provesti veliku multicentričnu longitudinalnu studiju kako bi se bolje razjasnio odnos UII s Crohnovom bolesti.

## **6. ZAKLJUČCI**

1. Bolesnici s Crohnovom bolesti imaju značajno više serumske koncentracije Urotenzina II u usporedbi sa zdravim kontrolnim ispitanicima.
2. Serumske koncentracije Urotenzina II su u značajnoj pozitivnoj korelaciji s hsCRP-om.
3. Serumske koncentracije Urotenzina II su u značajnoj pozitivnoj korelaciji sa aktivnošću Crohnove bolesti.
4. Serumske koncentracije Urotenzina II su u značajnoj pozitivnoj korelaciji sa sistoličkim i dijastoličkim krvnim tlakom.

## **7. POPIS LITERATURE**

1. Tadin Hadjina I, Zivkovic PM, Matetic A, Rusic D, Vilovic M, Bajo D i sur. Impaired neurocognitive and psychomotor performance in patients with inflammatory bowel disease. *Sci Rep.* 2019;9:13740.
2. Wilkins T, Jarvis K, Patel J. Diagnosis and management of Crohn's disease. *Am Fam Physician.* 2011;84:1365-75.
3. Lichtenstein GR, Loftus EV, Isaacs KL, Regueiro MD, Gerson LB, Sands BE. ACG clinical guideline: management of Crohn's disease in adults [published correction appears in *Am J Gastroentero.* 2018;113:1101]. *Am J Gastroenterol.* 2018;113:481-517.
4. Kappelman MD, Moore KR, Allen JK, Cook SF. Recent trends in the prevalence of Crohn's disease and ulcerative colitis in a commercially insured US population. *Dig Dis Sci.* 2013;58:519-25.
5. Wang YR, Loftus EV Jr, Cangemi JR, Picco MF. Racial/ethnic and regional differences in the prevalence of inflammatory bowel disease in the United States. *Digestion.* 2013;88:20-5.
6. Ananthkrishnan AN. Epidemiology and risk factors for IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015;12:205-17.
7. Bounthavong M, Li M, Watanabe JH. An evaluation of health care expenditures in Crohn's disease using the United States Medical Expenditure Panel Survey from 2003 to 2013. *Res Social Adm Pharm.* 2017;13:530-8.
8. Soon IS, Molodecky NA, Rabi DM, Ghali WA, Barkema HW, Kaplan GG. The relationship between urban environment and the inflammatory bowel diseases: a systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol.* 2012;12:51.
9. Vrdoljak J, Vilović M, Živković PM, Tadin Hadjina I, Rušić D, Bukić J i sur. Mediterranean Diet Adherence and Dietary Attitudes in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Nutrients.* 2020;12:3429.
10. Cholapranee A, Ananthkrishnan AN. Environmental hygiene and risk of inflammatory bowel diseases: a systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis.* 2016;22:2191-9.
11. Pineton de Chambrun G, Dauchet L, Gower-Rousseau C, Cortot A, Colombel JF, Peyrin-Biroulet L. Vaccination and risk for developing inflammatory bowel disease: a

meta-analysis of case-control and cohort studies. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13:1405-15.

12. Zivkovic PM, Matetic A, Tadin Hadjina I, Rusic D, Vilovic M, Supe-Domic D i sur. Serum Catestatin Levels and Arterial Stiffness Parameters Are Increased in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *J Clin Med.* 2020;9:628.

13. Brnić D, Martinovic D, Zivkovic PM, Tokic D, Tadin Hadjina I, Rusic D i sur. Serum adropin levels are reduced in patients with inflammatory bowel diseases. *Sci Rep.* 2020;10:9264.

14. Brnic D, Martinovic D, Zivkovic PM, Tokic D, Vilovic M, Rusic D i sur. Inactive matrix Gla protein is elevated in patients with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2020;26:4866-77.

15. Danese S, Fiorino G, Mary JY, Lakatos PL, D'Haens G, Moja L i sur. Development of red flags index for early referral of adults with symptoms and signs suggestive of Crohn's disease: an IOIBD initiative. *J Crohns Colitis.* 2015;9:601-6.

16. El-Chammas K, Majeskie A, Simpson P, Sood M, Miranda A. Red flags in children with chronic abdominal pain and Crohn's disease—a single center experience. *J Pediatr.* 2013;162:783-7.

17. Cummings JR, Keshav S, Travis SP. Medical management of Crohn's disease. *BMJ.* 2008;336:1062-6.

18. Gomollón F, Dignass A, Annese V, Tilg H, Van Assche G, O lindsay J i sur. 3rd European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016: part 1: diagnosis and medical management. *J Crohns Colitis.* 2017;11:3-25.

19. Waugh N, Cummins E, Royle P, Kandala N-B, Shyangdan D, Arasaradnam R i sur. Faecal calprotectin testing for differentiating amongst inflammatory and non-inflammatory bowel diseases: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2013;17:1-211.

20. Mosli MH, Zou G, Garg SK, Feagan SG, MacDonald JK, Chande N i sur. C-reactive protein, fecal calprotectin, and stool lactoferrin for detection of endoscopic activity in symptomatic inflammatory bowel disease patients: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2015;110:802-19.



21. Abegunde AT, Muhammad BH, Ali T. Preventive health measures in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2016;22:7625-44.
22. Feuerstein JD, Nguyen GC, Kupfer SS, Falck-Ytter Y, Singh S; American Gastroenterological Association Institute Clinical Guidelines Committee. American Gastroenterological Association Institute guideline on therapeutic drug monitoring in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2017;153:827-34.
23. Shergill AK, Lightdale JR, Bruining DH, Acosta RD, Chandrasekhara V, Chathadi KV i sur. American Society for Gastrointestinal Endoscopy Standards of Practice Committee. The role of endoscopy in inflammatory bowel disease. *Gastrointest Endosc*. 2015;81:1101-21.
24. Pennazio M, Spada C, Eliakim R, Keuchel M, May A, Mulder CJ i sur. Small-bowel capsule endoscopy and device-assisted enteroscopy for diagnosis and treatment of small bowel disorders: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) clinical guideline. *Endoscopy*. 2015;47:352-76.
25. Panés J, Bouzas R, Chaparro M, García-Sánchez V, Gisbert JP, Martínez de Guereñu B i sur. Systematic review: the use of ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance imaging for the diagnosis, assessment of activity and abdominal complications of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34:125-45.
26. Kim DH, Carucci LR, Baker ME, Cash BD, Dillman JR, Feig BW i sur. ACR Appropriateness Criteria: Crohn disease. *J Am Coll Radiol*. 2015;12:1048-57.
27. Gionchetti P, Dignass A, Danese S, Magro Dias FJ, Rogler G, Lakatos PL i sur. 3rd European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016: Part 2: surgical management and special situations. *J Crohns Colitis*. 2017;11:135-49.
28. Baumgart DC, Sandborn WJ. Crohn disease. *Lancet*. 2012;380:1590-605.
29. Baert F, Moortgat L, Van Assche G, Caenepeel P, Vergauwe P, De Vos M i sur. The Belgian inflammatory bowel disease research group, and the North-Holland gut club: Mucosal healing predicts sustained clinical remission in patients with early-stage Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2010;138:463-8.

30. Beaugerie L, Seksik P, Nion-Larmurier I, Gendre JP, Cosnes J. Predictors of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2006;130:650-6.
31. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, Lémann M, Söderholm J, Colombel JF i sur. The European Crohn's and colitis organisation (ECCO). The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *J Crohn's Colitis*. 2010;4:28-62.
32. D'Haens G, Baert F, van Assche G, Caenepeel P, Vergauwe P, Tuynman H i sur. The Belgian inflammatory bowel disease research group, and the North-Holland gut club. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial. *Lancet*. 2008;371:660-7.
33. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D i sur. The SONIC study group: infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2010;362:1383-95.
34. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EL, Montori V. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA* 2006;295:2275-85.
35. Beaugerie L, Brousse N, Bouvier AM. The CESAME study group. Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study. *Lancet*. 2009;374:1617-25.
36. Louis E, Mary JY, Vernier-Massouille G. Maintenance of remission among patients with Crohn's disease on antimetabolite therapy after infliximab therapy is stopped. *Gastroenterology*. 2012;142:63-70.
37. Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, Salzberg BA, Diamond RH, Chen DM i sur. Serious infections and mortality in association with therapies for Crohn's disease: TREAT registry. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4:621-30.
38. Larson DW, Pemberton JH. Current concepts and controversies in surgery for IBD. *Gastroenterology*. 2004;126:1611-9.
39. Stein J, Hartmann F, Dignass AU. Diagnosis and management of iron deficiency anemia in patients with IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010;7:599-610.

40. Klaus J, Haenle MM, Schröter C, Adler G, von Boyen G, Reinshagen M i sur. A single dose of intravenous zoledronate prevents glucocorticoid therapy-associated bone loss in acute flare of Crohn's disease, a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol.* 2011;106:786-93.
41. Tan CS, Koralnik IJ. Progressive multifocal leukoencephalopathy and other disorders caused by JC virus: clinical features and pathogenesis. *Lancet Neurol.* 2010;9:425-37.
42. Kane S, Khatibi B, Reddy D. Higher incidence of abnormal Pap smears in women with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2008;103:631-6.
43. Canavan C, Abrams KR, Mayberry J. Meta-analysis: colorectal and small bowel cancer risk in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;23:1097-104.
44. Kotlyar DS, Osterman MT, Diamond RH, Porter D, Blonski WC, Wasik M i sur. A systematic review of factors that contribute to hepatosplenic T-cell lymphoma in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011;9:36-41.
45. Peyrin-Biroulet L, Khosrotehrani K, Carrat F, Bouvier A-M, Chevaux J-B, Simon T i sur. The CESAME study group. Increased risk for non-melanoma skin cancers in patients who receive thiopurines for inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2011;141:1621-8.
46. Berlind A. Teleost caudal neurosecretory system: release of urotensin II from isolated urophyses. *Gen Comp Endocrinol.* 1972;18:557-60.
47. Dun SL, Brailoiu GC, Yang J, Chang JK, Dun NJ. Urotensin II-immunoreactivity in the brainstem and spinal cord of the rat. *Neuroscience Letters.* 2001;305:9-12.
48. Vaudry H, Do Rego JC, Le Mevel JC, Chatenet D, Tostivint H, Fournier A, Tonon MC, Pelletier G, Conlon JM, Leprince J. Urotensin II, from fish to human. *Ann N Y Acad Sci.* 2010;1200:53-66.
49. Ames RS, Sarau HM, Chambers JK, Willette RN, Aiyar NV, Romanic AM i sur. Human urotensin-II is a potent vasoconstrictor and agonist for the orphan receptor GPR14. *Nature.* 1999;401:282-6.
50. Maguire JJ, Kuc RE, Davenport AP. Orphan-receptor ligand human urotensin II: receptor localization in human tissues and comparison of vasoconstrictor responses with endothelin-1. *Br J Pharmacol.* 2000;13:441-6.

51. Ishihata A, Ogaki T, Aita T, Katano Y. Role of prostaglandins in urotensin II induced vasodilatation in the coronary arteries of aged rats. *Eur J Pharmacol.* 2005;523:119-26.
52. Lacza Z, Busija DW. Urotensin-II is a nitric oxide-dependent vasodilator in the pial arteries of the newborn pig. *Life Sci.* 2006;78:2763-6.
53. Ross B, McKendy K, Giaid A. Role of urotensin II in health and disease. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2010;298:1156-72.
54. Castel H, Deskues L, Joubert JE, Tonon MC, Prézeau L, Chabbert M, Morin F i sur. The G protein-coupled receptor UT of the neuropeptide urotensin II displays structural and functional chemokine features. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2017;8:76.
55. Su JL, Ao Z, Aiyar NV, Ellis B, Martin JD, Douglas SA i sur. Production and characterization of monoclonal antibodies against the vasoconstrictive peptide human urotensin-II. *Hybrid Hybridomics.* 2003;22:377-82.
56. Rodriguez-Moyano M, Diaz I, Dionisio N, Zhang X, Avila-Medina J, Calderón-Sánchez E i sur. Urotensin-II promotes vascular smooth muscle cell proliferation through store-operated calcium entry and EGFR transactivation. *Cardiovasc Res.* 2013;100:297-306.
57. Cheriyan J, Burton TJ, Bradley TJ, Wallace SML, Mäki-Petäjä KM, Mackenzie IS i sur. The effects of urotensin II and urantide on forearm blood flow and systemic haemodynamics in humans. *Br J Clin Pharmacol.* 2009;68:518-23.
58. Bousette N i Giaid A. Urotensin-II and cardiovascular diseases. *Curr Hypertens Rep.* 2006;8:479-83.
59. Wang YH, Zhang YG. Kidney and innate immunity. *Immunol Lett.* 2017;183:73-8.
60. Langham RG, Kelly DJ. Urotensin II and the kidney. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2013;22:107-12.
61. You Z, Al Kindi H, Abdul-Karim A, Barrette PO, Schwertani A. Blocking the urotensin II receptor pathway ameliorates the metabolic syndrome and improves cardiac function in obese mice. *FASEB J.* 2014;28:1210-20.
62. Garoufi A, Drapanioti S, Marmarinos A, Askiti V, Mitsioni AJ, Mila M i sur. Plasma urotensin II levels in children and adolescents with chronic kidney disease: a single-centre study. *BMC Nephrol.* 2017;18:113.

63. Li YY, Shi ZM, Yu XT, Feng P, Wang XJ. The effects of urotensin II on migration and invasion are mediated by NADPH oxidase-derived reactive oxygen species through the cJun N-terminal kinase pathway in human hepatoma cells. *Peptides*. 2017;88:106-14.
64. Ugan RA, Cadirci E, Halici Z, Toktay E, Cinar I. The role of urotensin-II and its receptor in sepsis-induced lung injury under diabetic conditions. *Eur J Pharmacol*. 2018;818:457-69.
65. Elmadbouh I, Ali Soliman M, Abdallah Mostafa A, Ahmed Heneish H. The value of urotensin II in patients with left-sided rheumatic valvular regurgitation. *Egypt Heart J*. 2017;69:133-8.
66. Jumaah S, Celekli A, Sucu M. The role of human urotensin-II in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Immunoassay Immunochem*. 2018;39:150-62.
67. Sun S, Liang-Ming L. Urotensin II: an inflammatory cytokine. *J Endocrinol*. 2019;240:107-17.
68. Gravina AG, Dallio M, Tuccillo C, Martorano M, Abenavoli L, Lizza F *et al*. Urotensin II receptor expression in patients with ulcerative colitis: a pilot study. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2020;66:23-8.
69. Marta Venero. Is urotensin II a new inflammatory marker of inflammatory bowel disease? *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2019;65:173-4.
70. Wang DX, Pan YQ, Liu B, Dai L. Cav-1 promotes atherosclerosis by activating JNK-associated signaling. *Biochem Biophys Res Commun*. 2018;503:513-20.
71. Dong X, Ye X, Song N, Zhao J, Di B, Peng F *et al*. Urotensin II promotes the production of LTC<sub>4</sub> in rat aortic adventitial fibroblasts through NF- $\kappa$ B-5-LO pathway by p38 MAPK and ERK activations. *Heart Vessels*. 2013;28:514-23.
72. Lee JC, Laydon JT, McDonnell PC, Gallagher TF, Kumar S, Green D *et al*. A protein kinase involved in the regulation of inflammatory cytokine biosynthesis. *Nature*. 1994;372:739-46.
73. Liu LM, Liang DY, Ye CG, Tu WJ, Zhu T. The UII/UT system mediates upregulation of proinflammatory cytokines through p38 MAPK and NF- $\kappa$ B pathway in LPS stimulated Kupffer cells. *PLoS One*. 2015;10:e0121383.

74. Liu LM, Zhao L, Liang DY, Yu FP, Ye CG, Tu WJ i sur. Effects of urotensin-II on cytokines in early acute liver failure in mice. *World J Gastroenterol*. 2015;21:3239-44.
75. Baldwin AS. The NF-kappaB and I kappa-B proteins: new discoveries and insights. *Annu Rev Immunol*. 1996;14:649-83.
76. Liu DG, Chen J, Wang HX, Li BX. Increased expression of urotensin II is associated with poor prognosis in hepatocellular carcinoma. *Oncol Lett*. 2016;12:4961-8.
77. Liu LM, Tu WJ, Zhu T, Wang XT, Tan ZL, Zhong H i sur. bIRF3 is an important molecule in the UII/UT system and mediates immune inflammatory injury in acute liver failure. *Oncotarget*. 2016;7:49027-41.
78. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, Ardizzone S, Armuzzi A, Barreiro-de Acosta M i sur. 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;11:649-70.
79. Schmulson MJ, Drossman DA. What Is New in Rome IV. *J Neurogastroenterol Motil*. 2017;23:151-63.
80. Daperno M, D'Haens G, Van Assche G, Baert F, Bulois P, Maunoury V i sur. Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD. *Gastrointest Endosc*. 2004;60:505-12.
81. Yang Y, Zhang J, Chen X, Wu T, Xu X, Cao G i sur. UII/GPR14 is involved in NF- $\kappa$ B-mediated colonic inflammation in vivo and in vitro. *Oncol Rep*. 2016;36:2800-6.
82. Liang D-Y, Liu L-M, Ye C-G, Zhao L, Yu F-P, Gao D-Y i sur. Inhibition of UII/UTR system relieves acute inflammation of liver through preventing activation of NF- $\kappa$ B pathway in ALF mice. *PloS one*. 2013;8:e64895-e64895.
83. Lichtenstein GR. Comprehensive review: antitumor necrosis factor agents in inflammatory bowel disease and factors implicated in treatment response. *Therapeutic advances in gastroenterology*. 2013;6:269-93.
84. Friedrich M, Pohin M, Powrie F. Cytokine Networks in the Pathophysiology of Inflammatory Bowel Disease. *Immunity*. 2019;50:992-1006.

85. Schinzari F, Armuzzi A, De Pascalis B, Mores N, Tesauro M, Melina D i sur. Tumor necrosis factor-alpha antagonism improves endothelial dysfunction in patients with Crohn's disease. *Clin Pharmacol Ther.* 2008;83:70-6.
86. Watanabe T, Kanome T, Miyazaki A, Katagiri T. Human urotensin II as a link between hypertension and coronary artery disease. *Hypertens Res.* 2006;29:375-87.
87. Debiec R, Christofidou P, Denniff M, Bloomer LD, Bogdanski P, Wojnar L i sur. Urotensin-II System in Genetic Control of Blood Pressure and Renal Function. *PLOS ONE* 2014;8: e83137.
88. Kristensen SL, Ahlehoff O, Lindhardsen J, Erichsen R, Jensen GV, Torp-Pedersen C i sur. Disease activity in inflammatory bowel disease is associated with increased risk of myocardial infarction, stroke and cardiovascular death--a Danish nationwide cohort study. *PloS one.* 2013; 8:e56944-e56944.

## **8. SAŽETAK**



**Cilj istraživanja:** Cilj ovog istraživanja bio je usporediti serumske koncentracije Urotenzina II u bolesnika s Crohnovom bolešću i kontrolnih ispitanika.

**Ispitanici i postupci:** U istraživanje je bilo uključeno 30 bolesnika s Crohnovom bolešću i 30 zdravih kontrolnih ispitanika. Svim ispitanicima je određena tjelesna masa, tjelesna visina i krvni tlak. Nadalje, svim ispitanicima su uzeti uzorci krvi na tašte nakon 12 satnog posta.

**Rezultati:** Pronađene su statistički značajno više razine Urotenzina II u bolesnika s Crohnovom bolešću u odnosu na kontrolnu skupinu ( $7,32 \pm 1,67$  ng/mL vs  $1,97 \pm 0,87$  ng/mL,  $P < 0,001$ ). CD skupina je također imala i statistički značajno višu razinu hsCRP-a ( $3,5 \pm 2,4$  mg/L vs  $1,1 \pm 0,8$  mg/L,  $P < 0,001$ ) dok je kontrolna skupina imala statistički značajno višu razinu hemoglobina ( $140,2 \pm 14,9$  g/L vs  $149,9 \pm 11,7$  g/L,  $P < 0,007$ ) i ureje ( $4,7 \pm 1,5$  mmol/L vs  $5,9 \pm 1,9$  mmol/L,  $P < 0,013$ ). Nadalje, u bolesnika s Crohnovom bolešću pronađena je statistički značajna pozitivna korelacija između koncentracije urotenzina II te sistoličkog krvnog tlaka ( $r = 0,598$ ,  $P < 0,001$ ), dijastoličkog krvnog tlaka ( $r = 0,598$ ,  $P < 0,002$ ), SES-CD-a ( $r = 0,451$ ,  $P < 0,031$ ) i hsCRP ( $r = 0,774$ ,  $P < 0,001$ ). Multipla linearna regresijska analiza neovisnih prediktora serumskih koncentracija Urotenzina II pokazala je povezanost s hsCRP-om ( $\beta = 0,920$ ,  $SE = 0,124$ ,  $P < 0,001$ ), indeksom tjelesne mase ( $\beta = -0,319$ ,  $SE = 0,095$ ,  $P < 0,001$ ), spolom ( $\beta = -1,319$ ,  $SE = 0,575$ ,  $P < 0,025$ ) i dobi ( $\beta = 0,044$ ,  $SE = 0,021$ ,  $P < 0,040$ ).

**Zaključci:** Ovo istraživanje je pokazalo da je serumska koncentracija Urotenzina II značajno viša u bolesnika s Crohnovom bolešću u odnosu na kontrolnu skupinu što upućuje na to da Urotenzin II potencijalno sudjeluje u patogenezi i patofiziologiji ove bolesti. Nadalje, pokazano je da su serumske koncentracije Urotenzina II u značajnoj pozitivnoj korelaciji s hsCRP-om, aktivnošću Crohnove bolesti te sistoličkim i dijastoličkim tlakom.

## **9. SUMMARY**

**Diploma thesis title:** Urotensin II in patients with Crohn's disease

**Aim of the study:** The aim of this study was to compare the serum concentrations of Urotensin II in Crohn's disease patients and control subjects.

**Respondents and procedures:** The study included 30 patients with Crohn's disease and 30 healthy control subjects. All subjects were determined for body weight, body height and blood pressure. Furthermore, fasting blood samples were taken from all subjects after a 12-hour fast.

**Results:** Statistically significantly higher levels of Urotensin II were found in patients with Crohn's disease compared to the control group ( $7.32 \pm 1.67$  ng / mL vs  $1.97 \pm 0.87$  ng / mL,  $P < 0.001$ ). The CD group also had a statistically significantly higher level of hsCRP ( $3.5 \pm 2.4$  mg / L vs  $1.1 \pm 0.8$  mg / L,  $P < 0.001$ ) while the control group had a statistically significantly higher level of hemoglobin ( $140.2 \pm 14.9$  g / L vs  $149.9 \pm 11.7$  g / L,  $P < 0.007$ ) and urea ( $4.7 \pm 1.5$  mmol / L vs  $5.9 \pm 1.9$  mmol / L,  $P < 0.013$ ). Furthermore, in patients with Crohn's disease, a statistically significant positive correlation was found between urotensin II concentration and systolic blood pressure ( $r = 0.598$ ,  $P < 0.001$ ), diastolic blood pressure ( $r = 0.598$ ,  $P < 0.002$ ), SES-CD ( $r = 0.451$ ,  $P < 0.031$ ) and hsCRP ( $r = 0.774$ ,  $P < 0.001$ ). Multiple linear regression analysis of independent predictors of serum Urotensin II concentrations showed an association with hsCRP ( $\beta = 0.920$ ,  $SE = 0.124$ ,  $P < 0.001$ ), body mass index ( $\beta = -0.319$ ,  $SE = 0.095$ ,  $P < 0.001$ ), sex ( $\beta = -1.319$ ,  $SE = 0.575$ ,  $P < 0.025$ ) and age ( $\beta = 0.044$ ,  $SE = 0.021$ ,  $P < 0.040$ ).

**Conclusion:** In this study, we showed that the serum concentration of Urotensin II was significantly higher in patients with Crohn's disease compared to the control group, which suggests that Urotensin II potentially participates in the pathogenesis and pathophysiology of this disease.

## **10. ŽIVOTOPIS**

## **OSOBNI PODATCI**

**Ime i prezime:** Frane Utrobičić

**Datum i mjesto rođenja:** 20.11.1994.

**Državljanstvo:** hrvatsko

**Adresa stanovanja:** Osječka 32A, 21000 Split, Republika Hrvatska

**Telefon:** 0989930895

**E-adresa:** utrobicic.frane@gmail.com

## **OBRAZOVANJE**

2001. - 2009. Osnovna škola „Gripe“ i Osnovna škola „Manuš“, Split

2009. - 2013. IV. gimnazija „Marko Marulić“, Split

2014. – 2021. Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, studij Medicina

2006. - 2008. Pripremna glazbena škola „Josip Hatze“ u Splitu

## **ZNANJA I VJEŠTINE**

Aktivno služenje engleskim jezikom

Osnovno poznavanje talijanskog jezika

Vozačka dozvola A i B kategorije

Rad u pozivnom centru Sveučilišta u Splitu za COVID-19

## **OSTALE AKTIVNOSTI**

Rektorova nagrada za posebna postignuća u akademskoj godini 2020./2021. za organizaciju i rad Sveučilišnog COVID call centra.