

# Serumske koncentracije adropina i biokemijskih parametara u bolesnika s Crohnovom bolešću

---

**Martinović, Dinko**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2018**

*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:171:592570>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-10-07**



*Repository / Repozitorij:*

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Dinko Martinović**

**SERUMSKE KONCENTRACIJE ADROPINA I BIOKEMIJSKIH PARAMETARA U  
BOLESNIKA S CROHNOVOM BOLESTI**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:**

**2017./2018.**

**Mentor:**

**Doc. dr. sc. Joško Božić, dr. med.**

**U Splitu, srpanj, 2018.**

**SVEUČILIŠTE U SPLITU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Dinko Martinović**

**SERUMSKE KONCENTRACIJE ADROPINA I BIOKEMIJSKIH PARAMETARA U**  
**BOLESNIKA S CROHNOVOM BOLESTI**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:**

**2017./2018.**

**Mentor:**

**Doc. dr. sc. Joško Božić, dr. med.**

**U Splitu, srpanj, 2018.**

# Sadržaj

1. UVOD .....	1
1.1. Definicija.....	2
1.2. Povijest .....	2
1.3. Epidemiologija .....	2
1.4. Etiologija .....	4
1.4.1. Okolišni čimbenici .....	5
1.4.2. Genetska predispozicija.....	6
1.5. Imunopatogeneza .....	7
1.6. Kklinička slika.....	7
1.7. Dijagnoza .....	11
1.8. Liječenje .....	12
1.8.1. Medikamentozno liječenje .....	12
1.8.2. Kirurško liječenje .....	15
1.9. Adropin.....	15
2. CILJ ISTRAŽIVANJA .....	19
3. MATERIJAL I METODE.....	21
3.1. Ustroj istraživanja .....	22
3.2. Ispitanici .....	22
3.3. Antropometrijska mjerenja.....	22
3.4. Uzorkovanje krvi i laboratorijska analiza .....	23
3.5. Statistički postupci .....	23
4. REZULTATI.....	24
5. RASPRAVA.....	30
6. ZAKLJUČCI.....	34
7. POPIS CITIRANE LITERATURE.....	36
8. SAŽETAK.....	47
9. SUMMARY .....	49
10. ŽIVOTOPIS .....	51

## **Zahvala**

*Zahvaljujem se svojoj obitelji koja mi je pružila bezuvjetnu ljubav, podršku i strpljenje tijekom mog akademskog obrazovanja, mojoj majci Zvezdani, ocu Dinku, sestri Ivi i bratu Lovri. Uz vaše primjere i savjete sam se izgradio u osobu kakva sam danas.*

*Zahvaljujem se svome mentoru ali prije svega prijatelju, doc. dr. sc. Jošku Božiću, na strpljenju i savjetima te šalama kojih nije nikada nedostajalo tokom izrade ovog diplomskog rada, ali i tijekom cijelog mog akademskog obrazovanja.*

*Zahvaljujem se svim dragim prijateljima.*



## **1.1. DEFINICIJA**

Upalne bolesti crijeva su kronične, idiopatske, upalne bolesti probavnog sustava nepredvidljivoga tijeka. Uz upalu probavne cijevi, mogu izazvati i patološke promjene na drugim organima (ekstraintestinalne manifestacije). Unutar same skupine razlikujemo četiri entiteta: Crohnovu bolest, ulcerozni kolitis, nedeterminirani kolitis i mikroskopski kolitis (1).

Crohnova bolest je kronična, relapsno-remitirajuća bolest probavnog sustava, nepoznate etiologije i nepredvidljiva tijeka. Glavna karakteristika, i razlika od ulceroznog kolitisa, je transmuralnost i diskontinuiranost upale. Može zahvatiti bilo koji dio probavne cijevi, od usne šupljine do anusa, uz česte ekstraintestinalne komplikacije (1).

## **1.2. POVIJEST**

Crohnovu bolest je prvi put opisao talijanski liječnik Giovanni Battista Morgagni 1769. godine kod bolesnika s kroničnim proljevom. Nekoliko slučajeva 1898. godine je opisao John Berg, a 1904. godine je poljski liječnik Antoni Lesniowski bolest nazvao „ileitis terminalis“. Nadalje, 1932. godine liječnik iz New York-a Burril B. Crohn i njegove kolege Oppenheimer i Ginzburg, opisali su četrnaest slučajeva slične bolesti te objavili članak u časopisu *American Medical Association* pod imenom, „Regionalni ileitis: patološki i klinički entitet“. Od tada se bolest naziva Crohnova bolest te je 1932. godine taj naziv postao službeni medicinski pojam (2).

## **1.3. EPIDEMIOLOGIJA**

Prevalencija upalnih bolesti crijeva je trenutno najviša u Europi (Ulcerozni kolitis, 505 na 100 000 ljudi; Crohnova bolest, 322 na 100 000 ljudi) te u Sjevernoj Americi (Ulcerozni kolitis, 249 na 100 000 ljudi; Crohnova bolest, 319 na 100 000 ljudi). Najviša godišnja

incidencija ulceroznog kolitisa bila je 24,3 na 100.000 osoba u Europi, 6,3 na 100 000 osoba u Aziji i Bliskom Istoku te 19,2 na 100 000 osoba u Sjevernoj Americi. Najveća godišnja učestalost Crohnove bolesti iznosila je 12,7 na 100.000 osoba u Europi, 5,0 na 100 000 osoba u Aziji i Bliskom Istoku te 20,2 na 100 000 osoba u Sjevernoj Americi (3).

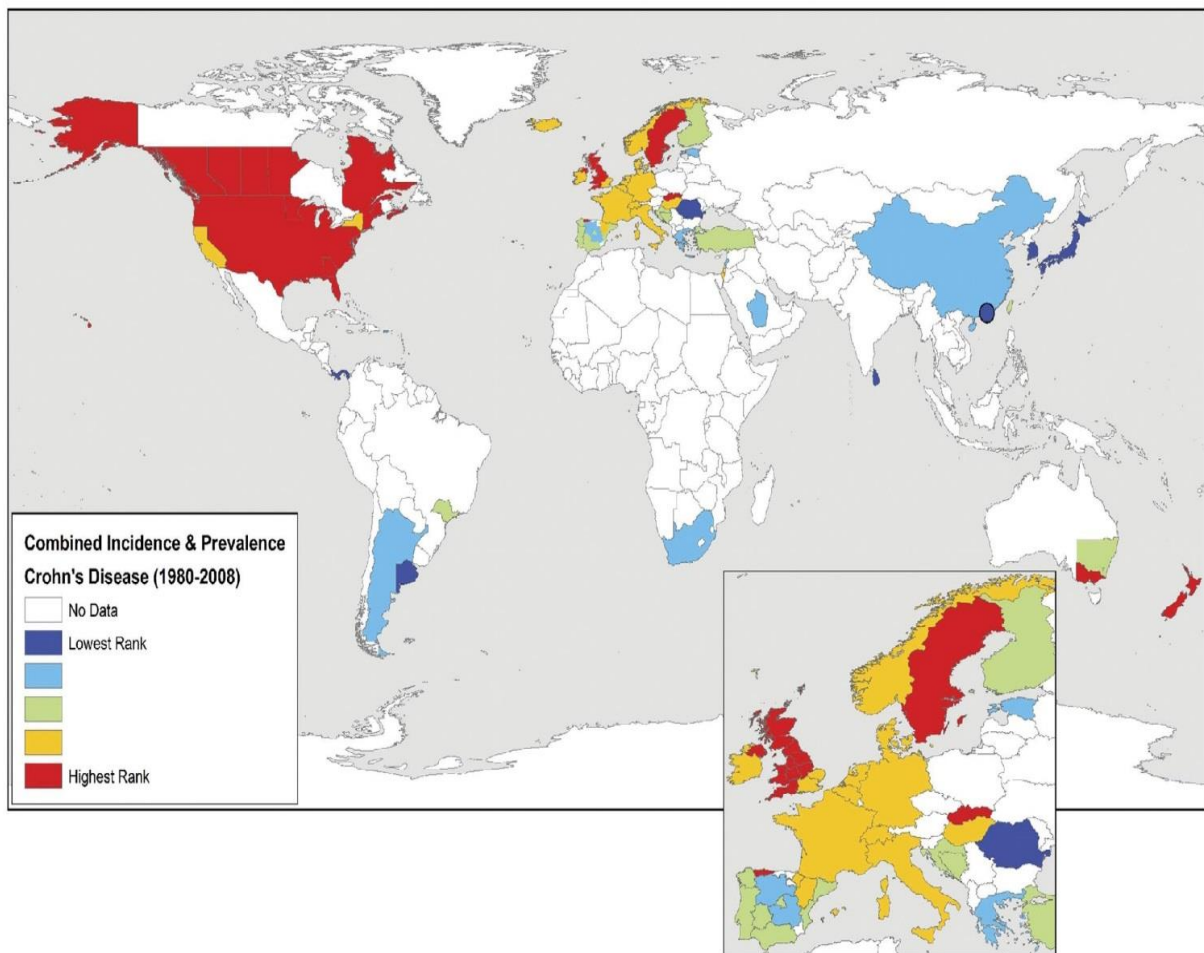
U Splitsko-Dalmatinskoj županiji, tijekom devetogodišnjeg razdoblja, od siječnja 2006. do prosinca 2014., bilo je 414 novo dijagnosticiranih bolesnika s upalnim bolestima crijeva starijih od 18 godina. Među njima 284 (68,5%) imalo je ulcerozni kolitis, dok je 130 (33,5%) novih pacijenata imalo Crohnovu bolest. Od onih s dijagnozom ulceroznog kolitisa, većina živi u gradu Splitu (140 bolesnika, 49%), 59 bolesnika (21%) živi u predgrađu, a isti broj (59 pacijenata, 21%) živi u Dalmatinskoj Zagori i 26 (9%) živi na otocima. Među onima s dijagnozom Crohnove bolesti, 57 (44%) žive u gradu Split, 40 (31%) živi u predgrađu, 24 (18%) u Dalmatinskoj Zagori i 9 pacijenata (7%) živi na otocima. Godišnja incidencija ulceroznog kolitisa bila je  $9,0 / 10^5$  stanovnika, a godišnja stopa incidencije Crohnove bolesti bila je  $4,1 / 10^5$  stanovnika. Stopa incidencije ulceroznog kolitisa smanjila se tijekom ispitivanja, dok je stopa incidencije CD-a ostala nepromijenjena (4).

Nadalje, kroz studije rase/etniciteta dokazano je da su upalne bolesti crijeva učestalije kod aškenaznih židova, koji pet do osam puta češće razvijaju upalne bolesti crijeva u usporedbi sa općom populacijom (5). Međutim, studije migrantskih populacija upućuju na to da su etničke i rasne razlike više povezane s načinom života i okolišnim čimbenicima nego s genetskim razlikama (6).

U široj slici, globalna prevalencija je u usponu, s naglim porastom učestalosti pojavljivanja kako sve više zemalja usvaja 'zapadnjački' način života (6). Stope incidencije također su u porastu u mlađih ljudi, što je povećalo pritisak na zdravstvene ustanove (osobito jer je raniji početak upalnih bolesti crijeva povezan s većim rizikom od razvoja karcinoma debelog crijeva) (5). Nadalje, smatra se da kod muškaraca postoji blaga prevaga ulceroznog kolitisa, a kod žena Crohnove bolesti. Međutim, recentna studija na velikom broju ispitanika je pokazala da ne postoji prevaga bolesti prema samo jednome spolu (7).

Ukupno gledajući, upalne bolesti crijeva predstavljaju značajan globalni zdravstveni teret koji je sve veći problem (8).





**Slika 1.** Globalna mapa Chronove bolesti; prevalencija: tamno plavo  $0,6-6,75/10^5$  , svijetlo plavo  $6,76-25,0/10^5$  , zeleno  $25,1-48,0/10^5$  , žuto  $48,1-135,6/10^5$  , crveno  $135,7-318,5/10^5$ ; incidencija: tamno plavo  $0,0-0,80/10^5$  , svijetlo plavo  $0,81-1,94/10^5$  , zeleno  $1,95-3,76/10^5$  , žuto  $3,77-6,38/10^5$  , crveno  $6,39-29,3/10^5$  (3)

#### 1.4. ETIOLOGIJA

Iako je točna etiologija nepoznata, za sada se smatra da je Crohnova bolest multifaktorijalna te da nastaje kroz složene interakcije između genetske predispozicije, okolišnih čimbenika te imunološkog poremećaja i poremećaja mikrobiote (9).

### 1.4.1. OKOLIŠNI ČIMBENICI

Okolišni čimbenici se smatraju najodgovorniji za rast incidencije Crohnove bolesti u svijetu (10) te je dokazano je da je njihov utjecaj najznačajniji tijekom djetinjstva (11). Na zapadu je pušenje najvažniji rizični čimbenik u razvoju crohnove bolesti. Postoji nekoliko studija koja izvješćuju o tome da pušači imaju agresivniji tijek bolesti, s ranijim recidivima medicinski ili kirurški izazvanih remisija. Međutim, pušenje nema jednak utjecaj u svih pacijenata. Smatra se da to ovisi o spolu bolesnika i o lokalizaciji bolesti. Tako je dokazano da ima veći utjecaj u žena te u osoba koje imaju ilealnu lokalizaciju upale. Može se reći da pušenje zapravo ne predstavlja rizik za razvoj crohnove bolesti, nego modulira već prisutnu bolest, pojačavajući njenu ekspresiju (12).

Kroz nekoliko istraživanja dokazan je utjecaj i antiinflamatornih lijekova u razvoju upalnih bolesti crijeva te se pokazalo da uzimanje tih lijekova utječe na relaps bolesti, pogotovo na početku same terapije. Od ostalih lijekova spominju se antibiotici, posebno tetraciklini i cefalosporini te oralni kontraceptivi. Drugi mogući okolišni čimbenici čiji je utjecaj važan za razvoj Crohnove bolesti su pretilost, stres, cjepiva protiv pertusisa i polio virusa, te apendektomije. Postoji cijeli niz istraživanja o utjecaju dojenja na razvoj bolesti, međutim rezultati su ambivalentni: jedni govore o negativnom utjecaju, dok drugi tvrde da ima zaštitnu ulogu u razvoju Crohnove bolesti tijekom djetinjstva (13).

Uz mikrobiotu, prehrambeni proizvodi su najčešći luminalni antigeni u crijevima i mogu utjecati na upalu crijeva. Mogući mehanizmi uključuju izravni antigenski učinak, promjenu ekspresije gena, modulaciju upalnih medijatora, promjene u sastavu enteričke flore te utjecaj na propusnost crijeva (14). Stoga je uloga prehrambenih navika na razvoj upalnih bolesti crijeva opsežno istraživano u nekoliko studija (15, 16). U sustavnom pregledu tih studija, visoki unos ukupnih masnoća, omega-6 masnih kiselina i mesa bili su povezani s povećanim rizikom od razvoja upalnih bolesti crijeva, a visoki unos povrća i voća smanjio je rizik za te bolesti (16). Također jedna nedavna studija sugerira da povećani unos rafiniranih šećera pospješuje razvoj Crohnove bolesti (17).

Od mikroorganizama kao uzročnika bolesti istraživani su *Paramyxovirusi*, *helminti*, *Helicobacter pylori*, *Mycobacterium avium paratuberculosis* i invazivna *Escherichia coli*, ali

jedino je kod *H. Pylori* dokazano djelovanje i to protektivna uloga u razvoju upalnih bolesti crijeva (13).

#### 1.4.2. GENETSKA PREDISPOZICIJA

Prve naznake poveznosti Crohnove bolesti i genetičkih promjena su proizašle iz niza epidemioloških studija - etničkih studija, studija na blizancima i obiteljskih studija (1).

Baš blizanačka i obiteljska istraživanja su potvrdila snažan genetski utjecaj na stjecanje Crohnove bolesti. Dokazano je da oko 50% monozigotnih blizanaca te oko 30% potomaka dvoje bolesnih roditelja razvijaju bolest. Kroz sva ta istraživanja postalo je jasno da genetska predispozicija igra veliku ulogu u patogenezi svih upalnih bolesti crijeva (18).

Prva regija ljudskog genoma kod koje je definitivno dokazana povezanost s razvojem Crohnove bolesti je IBD1 lokus na 16. kromosomu. U tom lokusu su identificirane promjene gena NOD2/CARD15 (1). Osim s nastankom bolesti taj gen je povezan i s njenom ileocekalnom lokalizacijom, ranim početkom, strikturirajućim fenotipom te ranim rizikom od operacije (19). NOD2/CARD15 se primarno nalazi u dendritičnim stanicama, makrofazima i Panethovim stanicama crijeva, pluća i epitelnim stanicama sluznice usne šupljine (20). Produkt gena je citosomalni protein koji prepoznaje bakterijski muramildipeptid (MDP) te potiče sekreciju antimikrobnih peptida, primarno  $\alpha$ -defenzina, koji pomažu pri obrani od bakterija (21). Svi ti mehanizmi su inaktivirani u Crohnoj bolesti. Također postoje neka istraživanja koja ukazuju na drugačiji način djelovanja NOD2 mutacije, preko blokiranja transkripcije IL-10, koji je jedan od najvažnijih protuupalnih citokina (22). Daljnjim istraživanjama došlo se do gena ATG16L1, odnosno gena koji u normalnim uvjetima omogućava autofagiju; proces kojim se citosolni materijal zatvara u dvostruku membransku vezikulu i cilja na lizosom za degradaciju i recikliranje (23). Dokazano je da nekoliko polimorfizama unutar ili blizu gena Atg16L1 povećava rizik od stjecanja Crohnove bolesti (24).

Postoje i drugi geni povezani s razvojem Crohnove bolesti kao što su DLG5, OCTN1 i 2, NOD1, HLA i TLR4 no njihova zastupljenost u populaciji, ni točan mehanizam djelovanja još nije dovoljno poznat (1).

## 1.5. IMUNOPATOGENEZA

Gastrointestinalne epitelne stanice normalno tvore relativno nepropusnu fizičku barijeru na luminalni sadržaj (25), ali zbog još uvijek ne razjašnjenih razloga dolazi do povećane propusnosti kod Crohnove bolesti. Još nije dokazano da li je propusnost primarni fenomen ili sekundarni prema Crohnoj bolesti (26), ali znamo da ona olakšava pristup luminalnih bakterijskih i razgradnih proizvoda sluznici, gdje se oni obrađuju antigenpredočnim stanicama. One antigen obrade i prikažu pomoćničkom limfocitu T (Th) te to dovodi do njegove aktivacije. U zdravih osoba taj proces rezultira imunološkom tolerancijom odnosno kontroliranom upalom, ali kod Crohnove bolesti dolazi do nekontrolirane i prolongirane upale. Dokazano je da su upravo T-stanice najvažnije za razvoj bolesti, od kojih su najvažnije Th1, Th17 i Treg stanice (27). Te stanice dovode do lučenja cijele kaskade proupalnih citokina od kojih su najvažniji IL-12 i IL-23 koji između ostalih učinaka, potiču daljnju diferencijaciju CD4 limfocita u još Th1 i Th17 stanica (28). Makrofazi dodatno stimuliraju IFN- $\gamma$  kojeg proizvodi Th1 što potiče daljnje lučenje IL-12 i TNF- $\alpha$  i drugih proupalnih citokina. Taj stanično posredovani Th1 odgovor inducira transmuralnu granulomatoznu upalu, a jednom započeti imunski upalni odgovor se kao "circulus vitiosus" samo nastavlja (1). I što je najvažnije, s napredovanjem bolesti patoimunološki mehanizam bolesti se može mijenjati, što značajno utječe na terapijski odgovor i time zahtjeva promjenu strategije liječenja (29).

## 1.6. KLINIČKA SLIKA

Crohnova bolest s obzirom da zahvaća bilo koji dio probavne cijevi ima veoma kompleksnu kliničku sliku (Tablica 1.). Najčešći simptom je kronični proljev (30), definiran kao smanjenje fekalne konzistencije u periodu dužem od 4 tjedna (31). Od ostalih češćih simptoma svakako treba navesti bol u trbuhu (70%), gubitak tjelesne mase (60%) i krv, sluz ili oboje u stolici (40-50%) (32). Ekstraintestinalne manifestacije javljaju se u približno trećine pacijenata s upalnim bolestima crijeva (33,34) te zbog toga pri pregledu treba posebnu pažnju obratiti na njih. Najčešće uočena ekstraintestinalna manifestacija je primarni periferni artritis (33%), ostali češći su aftozni stomatitis, uveitis, eritema nodosum i ankilozantni spondilitis, dok su pioderma gangrenosum, psorijaza i primarni sklerozantni kolangitis relativno rijetki

(35, 36). Anogenitalna regija je posebno osjetljiva te se fistula kao komplikacija, javlja u do 35% bolesnika s Crohnovom bolesti, a perianalna fistula se javlja u 20% (37, 38).

**Tablica 1.** Simptomi Crohnove bolesti (30)

<b>Intestinalni simptomi</b>	<b>Esktraintestinalni simptomi</b>
Proljev	Primarni periferni artritis
Bol	Aftozni stomatitis
Gubitak težine	Uveitis
Krvarenje	Eritema nodosum, pioderma gangrenosum
Fistule, fisure i strikture	Primarni sklerozantni kolangitis

Aktivnost Crohnove bolesti se može mjeriti indeksima koji evaluiraju težinu bolesti, a time i mogući terapijski pristup. Danas najkorišteniji indeks je indeks aktivnosti Crohnove bolesti (engl. *Crohn's Disease Activity Index* - CDAI) (Tablica 2) (1).

**Tablica 2.** Indeks aktivnosti Crohnove bolesti (1)

<b>Parametar</b>	<b>Koeficijent</b>
<b>1.</b> Broj tekućih/mekanih stolica tijekom sedam dana	x 2
<b>2.</b> Bol u trbuhu 0 = odsutna 1 = blaga 2 = umjerena 3 = teška	x 6
<b>3.</b> Opće stanje tijekom sedam dana 0 = dobro 1 = umjereno 2 = loše 3 = vrlo loše 4 = izrazito loše	x 6
<b>4.</b> Izvancrijevni simptomi artritis/artralgije iritis ili uveitis eritema nodosum, pyoderma gangrenosum, stomatitis  anale fisure, fistule i apscesi febrilnost tijekom prethodnog tjedna viša od 37,2 °C	x 30
<b>5.</b> Opioidi kao terapija proljeva 0 = ne 1 = da	x 4
<b>6.</b> Palpabilne abdominalne mase	

0 = ne	
2 = vjerojatno	
5 = sigurno	x 10
<b>7. Hematokrit</b>	
muškarci 47, žene 42	x 6
<b>8. Tjelesna težina</b>	
(1-tjelesna težina/standardna težina) x 100	x 1
<b>ZBROJ</b>	remisija < 150 umjerena aktivnost 150 -450 teška bolest > 450

Europsko društvo za Crohnovu bolest i ulcerozni kolitis (engl. *European Crohn' s and Cholititit Organisation* - ECCO) donijelo je nove smjernice za aktivnost bolesti 2010. godine. Po novim smjericama CDAI > 150 označava aktivnu bolest, a dijeli se na blagu, umjerenu i tešku, dok CDAI < 150 se smatra bolešću u remisiji (Tablica 3) (39).

**Tablica 3.** ECCO klasifikacija (39)

Blagi (CDAI 150-220)	Umjereni (CDAI 220-450)	Teški (CDAI >450)
<10% gubitak težine	povremeno povraćanje ili	kaheksija ITM<18
bez znakova opstrukcije	>10% gubitak težine	opstrukcija, apsces
bez povišene temperature	bez opstrukcije	intenzivni terapijski pristup
bez dehidracije	palpabilna abdominalna masa	bez učinka
bez abdominalnih masa	CRP iznad normale	povišen CRP
CRP malo iznad normale		

CRP - C-reaktivni protein; ITM - indeks tjelesne mase

Za određivanje fenotipske klasifikacije Crohnove bolesti, danas se koristi Montrealska klasifikacija. Njome su obuhvaćena tri bitna dijagnostička kriterija - dob bolesnika kod postavljanja dijagnoze, lokalizacija bolesti i predominantni fenotip (Tablica 4.) (40).

Prema lokalizaciji Crohnova bolest može zahvatiti bilo koji dio probavnog sustava, od usta do anusa. Klasificira se kao bolest ileuma, kolona, ileokolona i/ili gornjeg intestinalnog trakta. Najčešća lokalizacija bolesti je u ileokolonu (41).

Prema kliničkoj manifestaciji, odnosno fenotipu, bolest dijelimo na inflamatornu (ne strikturirajuću/ne penetrirajuću), penetrirajuću i strikturirajuću. U početnoj fazi bolesti najčešći tip je inflamatorni, no kako bolest napreduje često dolazi do razvoja komplikacija, kao što su fistule ili strikture (42). Pri postavljanju dijagnoze važno je utvrditi da li je perianalni nalaz uredan, jer je dokazano da kada je uredan, rizik od razvoja komplikacija bolesti je znatno manji. Također je dokazano da kada bolest zahvati tanko crijevo dolazi do češćih komplikacija tijekom prvih godina nakon postavljanja dijagnoze, dok bolest koja je lokalizirana u kolonu ostaje inflamatornog tipa dugi niz godina (43).

**Tablica 4.** Montrealska klasifikacija Crohnove bolesti (40)

<b>Klasifikacija</b>	<b>Kriterij</b>
A1	< 16 godina
A2	17 - 40 godina
A3	> 40 godina
L1	ileum
L2	kolon
L3	ileokolon
L4	izolirani gornji gastrointestinalni sustav
B1	ne strikturirajući, ne penetrirajući
B2	strikturirajući
B3	penetrirajući
p	zahvaćena perianalna regija

## 1.7. DIJAGNOZA

Do danas nije pronađen ni jedan patognomični dijagnostički test za potvrdu Crohnove bolesti ili ulceroznog kolitisa, odnosno dijagnoza tih bolesti je ukupni rezultat niza različitih testova i postupaka (1).

Laboratorijske pretrage koristimo za procjenu upalne aktivnosti bolesti. Kod aktivne bolesti nalazimo ubrzanu sedimentaciju eritrocita, povišene vrijednosti C- reaktivnog proteina i povišeni fibrinogen. Uz to pronalazimo anemiju, leukocitozu i trombocitozu. U biokemijskim pretragama možemo, zbog loše uhranjenosti, toksemije ili sepse, pronaći hipoalbuminemiju i povišene jetrene enzime. Perinuklearna antineutrofilna citoplazmatska antitijela (pANCA) mogu se pronaći kod tek nešto manje od 10% bolesnika dok se antitijela na *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) pronalaze kod 60% bolesnika. Kombinacija tih dvaju antitijela je prediktivna za Crohnovu bolest kod 71,4% slučajeva (1).

Endoskopske pretrage kod inicijalnog dijagnosticiranja moramo iskoristiti da evaluiramo čitavu probavnu cijev zbog uviđaja u proširenost bolesti (kolonoskopija, ezofagogastroduodenoskopija, enteroskopija). Karakterističan endoskopski nalaz pokazuje preskačuće lezije; segmentalno zahvaćenu sluznicu crijeva s većim ili manjim ulceracijama, a zahvaćeni segmenti su međusobno razdvojeni područjima nepromijenjene sluznice (44). Promjene mogu varirati od nježnih aftoznih defekata, koji su najranija makroskopska manifestacija bolesti, do dubokih ulceracija i fisura. Zadebljanje crijevne stijenke nastane kao rezultat edema, upale, hipertrofije mišićne stijenke i fibroze (1). Seroza je vidno zamućena, crvenkasta i zrnata te se čak u bolesnika s naznačenom transmuralnom upalom može vidjeti masno tkivo iz mezenterija koje se navlači preko slobodne seroze crijeva (44). U daljnjoj fazi možemo pronaći pseudopolipe, fistule i stenozе. Kolonoskopija je kontraindicirana u akutnoj bolesti, toksičnom megakolonu te u bolesnika s dokazanim opsežnim fistulama(1).

Od radioloških pretraga, nativna snimka abdomena je iznimno važna u teškim oblicima bolesti jer se njome isključuju ili potvrđuju toksični megakolon, ileus ili perforacija crijeva. Irigografija pomaže pri procjeni proširenosti bolesti debelom u crijevu te postojanju komplikacija poput striktura i karcinoma. Za istu evaluaciju u tankom crijevu koristi se enterokliza i pasaža tankog crijeva (1). Kod istih moramo obratiti pozornost na karakteristični



"znak vrpce" koji nastaje kada kroz suženi lumen prolazi barijeva kaša (44). CT i MR se uglavnom koriste za otkrivanje komplikacija (45).

## **1.8. LIJEČENJE**

Liječenje Crohnove bolesti ovisi o težini, lokalizaciji i fenotipu bolesti te o mogućim esktraintestinalnim komplikacijama. Cilj terapije je kontrola simptoma, postizanje i održavanje kliničke remisije i sve to uz što manje nuspojave liječenja (46). Prije započinjanja liječenja bitno je isključiti simptome koji nisu odraz aktivnosti bolesti (infekcija, preraštanje bakterijama, promjene motiliteta crijeva) te laboratorijski evaluirati aktivnost markerima za upalu (CRP, SE, fibrinogen, broj trombocita) (1). Važno je i da bolesnik bude pravovremeno obavješten o rizičnim čimbenicima koji utječu na aktivnost bolesti te prestane s pušenjem, pazi na prehranu, počne izbjegavati korištenje nesteroidnih protuupalnih lijekova i oralnih kontraceptiva i ako je moguće izbjegavati trudnoću (45).

### **1.8.1. MEDIKAMENTOZNO LIJEČENJE**

Tradicionalni pristup liječenju započinje s kortikosteroidima ili mesalazinom te se ovisno o težini bolesti mogu dodati imunomodulatori ili biološki lijekovi. Terapija se dijeli u dvije faze, onu u kojoj induciramo remisiju bolesti i onu u kojoj održavamo postignutu remisiju (1).

Indukcijska terapija kod blage ileocekalno lokalizirane bolesti započinje kortikosteroidima i to budesonidom kao lijekom izbora. Nekoliko studija je dokazalo da je budesonid superiorniji u djelovanju od mesalazina (47), a prednost ima ispred prednizolona kod blage bolesti zbog manje nuspojava. U pojedinim studijama, budesonid postiže remisiju u 51-60% tijekom 8-10 tjedana. On je lijek izbora i kod umjereno teške ileocekalno lokalizirane bolesti, ali se mogu još po potrebi dodati azatioprin, 6-merkaptopurin ili metotreksat (48). Ako ništa od navedenog ne pomogne u postizanju remisije, indicirana je biološka anti-TNF (engl. *Tumor Necrosis Factor*) terapija, posebno kod pacijenata koji su prethodno bili refrakterni, ovisni ili intolerantni na steroide. Anti-TNF terapija koja se koriste za Crohnovu bolest

uključuje: infliksimab, adalimumab i certolizumab pegol. Prva dva su poželjna za indukciju remisije, a sva tri se mogu koristiti za održavanje. Certolizumab pegol može se koristiti kao terapija druge ili treće linije u bolesnika koji su postali intolerantni prema ostalim dvama lijekovima. Također je dokazano da je kombinirano liječenje infliksimabom i azatioprinom učinkovitije od samostalnog infliksimab za indukciju (i održavanje) remisije bez steroida u bolesnika u ranoj fazi bolesti (49). Od novije terapije mogućnost je još natalizumab. To je monoklonsko protutijelo protiv alfa-4 integrina, učinkovito za indukciju remisije posebno u bolesnika koji ne mogu tolerirati anti-TNF terapiju. Međutim, povezano je s ozbiljnim nuspojavama poput progresivne multifokalne leukoencefalopatije te je uglavnom rezervirano za pacijente koji pate od Crohnove bolesti zajedno s multiplom sklerozom. Korištenje ovog sredstva se ne preporuča kod bolesnika s oštećenim imunitetom ili koji su već na anti-TNF terapiji. Također, terapija kortikosteroidima i imunomodulatorima treba biti zaustavljena nekoliko mjeseci prije korištenja natalizumaba (50). Za tešku ileocekalno lokaliziranu bolest indicirani su odmah sistemski kortikosteroidi (prednisolon ili intravenski hidrokortizon). Za bolesnike koji su relapsirani, a imaju objektivni dokaz aktivne bolesti, anti-TNF terapija s ili bez imunomodulatora je prikladna opcija. Kod ovakvog oblika bolesti i kirurška resekcija je razumna alternativa za pacijente, te je treba razmotriti. Antibiotici su rezervirani za pacijente s temperaturom, žarišnom osjetljivošću, ili kod kojih je radiološki vidljiv apsces (51).

Kod bolesti lokalizirane u kolonu koja je blage aktivnosti, lijek izbora nam je sulfasalazin ili sistemski kortikosteroidi. Sistemski kortikosteroidi poput prednizolona su iznimno efektivni kod te lokalizacije, dok budesonid na tom lokalitetu ne pokazuje nikakvu ulogu u liječenju osim ako je bolest samo u proksimalnom kolonu (52). Za pacijente u kojih je bolest relapsirala te imaju objektivne dokaze umjerene ili teške aktivne bolesti, anti-TNF terapija s ili bez imunomodulatora je najbolja opcija. Naravno prije započinjanja iste treba razmotriti mogućnost kirurške resekcije (51).

Kada je bolest ekstenzivno (>100cm) lokalizirana u tankom crijevu ima posebno težak upalni karakter koji dovodi do malnutricije. Stoga uz samu terapiju moramo suportivno dati nutritivne dodatke koji ako je bolest blage aktivnosti čak mogu biti primarna terapija (53). Inače su terapija izbora za tu lokalizaciju sistemski kortikosteroidi uz tiopurin ili metotreksat. Kod relapsirajućih pacijenata koji imaju objektivni dokaz umjerene ili teške aktivne bolesti, anti-TNF uz ili bez azatioprina su prikladna opcija. Kirurška resekcija se treba razmotriti još dok je bolest u ranoj fazi (52).

Upala gornjeg gastrointestinalnog trakta u Crohnovoj bolesti sve se više dijagnosticira jer pacijenti češće prolaze kroz gornju gastrointestinalnu endoskopiju. Međutim, dosta je teško utvrditi bolest u tom području jer iako je Montrealska klasifikacija identificira kao podskupinu Crohna, neovisno o drugim mjestima, nedostaje konsenzus o tome što se kvalificira kao značajna „uključenost“. Kako god bilo, smatra se da se ezofagealna i gastroduodenalna Crohnova bolest najbolje liječi inhibitorima protonske pumpe, uz ako je potrebno sistemske kortikosteroide i tiopurin ili metotreksat (52).

Liječenje perianalne bolesti je vrlo kompleksno i kod kompliciranih fistula zahtijeva kombiniranu kiruršku i medikamentnu (antibiotici, azatioprin, infliximab) terapiju (1).

Kod izbor lijekova za prevenciju recidiva i održavanje remisije u bolesnika s medicinski induciranom remisijom treba uzeti u obzir tri glavna čimbenika: tijek bolesti (početna prezentacija, učestalost i težina); opseg bolesti (lokalizirano ili); te učinkovitost i toleranciju terapije prethodno korištene za indukciju remisije ili održavanja iste (52). Također treba razmotriti i druge čimbenike kao što su prisutnost bioloških ili endoskopskih znakova upale i potencijala za komplikacije. Osim toga, mogu postojati i druga ograničenja (logistička, društvena ili financijska) koja utječu na izbore liječenja. Konačno, bolesnike treba poticati da sudjeluju u procesu donošenja odluke.

Kortikosteroidi nisu učinkoviti za održavanje remisije, a dugoročna primjena kortikosteroida povezana je s neprihvatljivim nuspojavama, posebice osteoporozom, stoga se oni koriste samo za indukciju (54). Azatioprin je izrazito učinkovit za održavanje remisije (55), a nekoliko studija je dokazalo da gotovo jednako dobar učinak ima i metotreksat (56). Uz njih se koriste i anti-TNF lijekovi, kao monoterapija ili u kombinaciji. Učinak mesalazina je i dalje kontroverzan zbog kontradiktornih rezultata u različit studijama (52).

Svakako valja napomenuti odlične rezultate u nizu istraživanja i sve većoj važnosti novog cilja liječenja Crohnove bolesti, mukoznom cijeljenju (57). Prema Internacionalnoj organizaciji za proučavanje upalnih bolesti crijeva (IOIBD, *International Organization for the Study of Inflammatory Bowel Disease*) mukozno cijeljenje je definirano kao odsutnost krvi, erozija i ulceracija na svim endoskopski vizualiziranim segmentima crijevne sluznice. Glavna hipoteza u potpori liječenju sluznice je da postizanje mukoznog iscjeljivanja može poboljšati kvalitetu života, spriječiti recidiviranje upalnih bolesti crijeva, smanjiti hospitalizaciju i spriječiti komplikacije kao što su fistulae, rak debelog crijeva i potreba za operacijom (58).

## 1.8.2. KIRURŠKO LIJEČENJE

Crohnova bolest za razliku od ulceroznog kolitisa ne može biti izlječena kirurškim zahvatom (1). Kirurško liječenje Crohnove bolesti znatno se promijenilo tijekom posljednjeg desetljeća kao posljedica razvoja medicinske terapije. Iako će većina pacijenata i dalje, na kraju imati operativni zahvat, prvenstveno je Crohnova bolest kontrolirana lijekovima (51). Dokazi na kojima se temelji kirurška terapija uključuju vrlo malo prospektivnih randomiziranih studija. Međutim, postoje dobri dokazi da opsežna resekcija više nije potrebna te je čak potencijalno štetna (59). Rizik od sindroma kratkog crijeva zbog opsežne resekcije crijeva vjerojatno je znatno niži s ovom strategijom, a kada bolesnici s Crohnovom bolešću i završe s crijevnim zatajivanjem, to je obično posljedica višestrukih operacija u kratkom vremenskom razdoblju, a ne zbog operacija kroz nekoliko godina zbog recidivnih bolesti (51).

Najčešće indikacije za kirurško liječenje uključuju: refrakтерна bolest, perianalna bolest, nezaustavljivo krvarenje, perforacija, opstrukcija, apsces, displazija, karcinom i teški oblik bolesti koji ne odgovara na konzervativnu terapiju. Najčešće izvođene operacije su resekcije, strikturoplastika i drenaža apscesa. Općenito vrijedi pravilo, posebno za tanko crijevo, da su recidivi na mjesto anastomoze nakon resekcije pravilo te se stoga uvijek inzistira na minimalnim resekcijama (1). Nekoliko studija tijekom posljednjih nekoliko godina pokazalo je da laparoscopska resekcija daje značajne prednosti uz manji ožiljak (60). Prednosti uključuju raniji oporavak normalne intestinalne funkcije, kraći boravak u bolnici i niži post-operativni mortaliteti (61).

## 1.9. ADROPIN

Adropin je peptidni hormon otkriven 2008. godine, koji djeluje kao regulator energije putem metabolizma lipida i inzulina-glukoze. Ime mu potječe od latinskih riječi *aduro* (zapaliti) i *pinguis* (masti ili ulja) (62). Kodiran je genom *ENHO* (engl. *Energy homeostasis associated gene*) koji se nalazi na kratkom kraku 9. kromosoma (9p13.3) te je najviše izražen u jetri i mozgu, ali je njegova prisutnost dokazana i u mišićima, srcu, gušterači i bubrezima (63). Smatra se da je poluvijek adropina kratak, ali ne postoje sigurni podaci (64). Osim sekretornog svojstva, pokazalo se da adropin ima i funkciju proteina usidrenog u membrani te tako obavlja dio svojih funkcija (65). Također dokazano je da ga izlučuje vaskularni endotel te

regulira VEGF2 (engl. *vascular endothelial growth factor*) i eNOS (engl. *endothelial nitric oxide synthase*) koji sudjeluju u neovaskularizaciji. Prema animalnoj studiji, endotelne stanice pokazale su više proliferacija, migracija i kapilarnog oblikovanja s manje propusnost, kada su bili izloženi adropinu (66). Stoga, adropin ima endotelni zaštitni učinak i djeluje kao regulator kardiovaskularnih funkcija (67). Važno je napomenuti i da su nedavne studije dokazale povezanost niske razine cirkulirajućeg adropina s visokim krvnim tlakom (68) te da snižene razine adropina imaju poveznicu s disfunkcijom endotela kod dijabetesa tipa 2 i opstruktivskom apnejom tijekom spavanja (69-71). Što se tiče koncentracije adropina u krvi, pronađeno je da muškarci imaju više razine u odnosu na žene (72), dok su s ITM-om i dobi razine u negativnoj korelaciji (73, 74).

U dostupnoj literaturi o adropinu, najveća pozornost posvećuje se njegovoj ulozi u metabolizmu ugljikohidrata i lipida. Uz otkriće Enho gena, dokazano je i da njegova ekspresija u jetri najviše ovisi o prehrani. Kod miševa s prehranom i / ili genetski induciranom pretilosti, opaženo je smanjenje ekspresije gena adropina, dok je s druge strane prekomjerna ekspresija ili sistemska primjena adropina miševima s pretilošću izazvanom prehranom dovela do smanjenja steatoze jetre i otpornosti na inzulin (62). U drugoj animalnoj studiji su proučavali koliki utjecaj kvaniteta i kvaliteta prehrane utječu na koncentracije adropina u krvi. Koncentracije adropina u serumu nakon obroka bile su znatno veće u usporedbi s razinama natašte. Nadalje, miševi koji su bili na prehrani bogatoj mastima s nižim unosom ugljikohidrata imali su višu razinu serumskog adropina nego miševi koji su bili na prehrani s niskim udjelom masnoća, a visokim unosom ugljikohidrata. Ovime je dokazana poveznica prehrane, posebno udjela masti u njoj, s koncentracijama adropina. (75). Kolika je uloga adropina u cijeloj homeostazi energije pokazala su još dva recentnija istraživanje na miševima. Prva studija bila je usmjerena k sklonosti oksidacije supstrata u skeletnim mišićima, u ciklusu hranjenja i posta. Utvrđeno je da adropin snažno promiče oksidaciju ugljikohidrata, umjesto masnih kiselina (76). Druga studija ukazala je na ulogu adropina kao fiziološkog regulatora glukoze i oksidacije masnih kiselina. Utvrđeno je da miševi, s pretilošću izazvanom prehranom, kada su tretirani adropinom pokazuju povećanu toleranciju glukoze, smanjenu rezistenciju na inzulin i promicanje ugljikohidrata u oksidacijskim reakcijama (77).

Prvi dokazi koji su ukazali na vezu između adropina, pretilosti i rizika od metaboličkog sindroma u ljudi su predstavljeni u studiji provedenoj 2013. godine. Utvrđeno je da je koncentracija adropina snižena u ispitanika s pretilošću i rezistencijom na inzulin te da gubitak tjelesne mase dovodi do povećanja razine adropina. Nije bilo dnevnih fluktuacija i / ili

promjena koncentracije adropina između obroka, a njegove su se razine smanjivale s dobi ispitanika. Niže koncentracije bile su popraćene i prisutnošću dva ili više čimbenika rizika metaboličkog sindroma, bez obzira na spol (78).

Sve više istraživanja ukazuje i na ulogu adropina u funkcioniranju kardiovaskularnog sustava. Kao što je ranije spomenuto, prisutnost adropina je otkrivena u mnogim tkivima i organima, uključujući i srce (63). Potencijalno sudjelovanje adropina u procesima povezanim s miokardijalnim infarktom (MI) je istraženo u jednoj velikoj životinjskoj studiji. Infarkt miokarda kod štakora je induciran primjenom izoproterenola, a autori su odredili razinu adropina u srcu. Dodatno su izmjereni i ostali parametri u serumu, uključujući troponin-1, kreatin-kinazu i CK-MB. Sinteza adropina u srcima štakora induciranih infarktom miokarda bila je veća nego u kontrolnoj skupini. Osim toga, koncentracija ovog proteina u serumu se povećala 30 minuta nakon srčanog udara i dostigla je vrhunac 2 sata od početka udara. Važno je naglasiti i da je postojala pozitivna korelacija između koncentracija adropina i troponin-1, što bi moglo imati i dijagnostičku važnost (79).

Kako su se počele povlačiti korelacije razine adropina i niza metaboličkih bolesti tako je utvrđeno i da žene s gestacijskim dijabetesom imaju smanjenu razinu adropina u plazmi i povećanu koncentraciju glukoze. Nasuprot tome, u krvi iz pupkovine dobivene od žena s gestacijskim dijabetesom, s nižom koncentracijom adropina bile su pronađene niže koncentracije glukoze. Istodobno, razine adropina u krvi pupkovine negativno su povezane s dobi majke, razinom inzulina natašte i težinom pri rođenju. Međutim, nije primijećena povezanost s koncentracijom adropina u krvi majke (80).

U vezi s otkrivanjem adropina u mozgu, uloga ovog proteina u središnjem živčanom sustavu je još uvijek dijelom ne razjašnjena. Ekspresija Enho gena u mozgu odvija se u područjima koja su uključena u regulaciju metabolizma. Isključenje Enho gena u miševa rezultiralo je smanjenom fizičkom i motornom aktivnošću, abnormalnom koordinacijom i sve to u kombinaciji sa smanjenim stvaranjem sinapsi u cerebelumu. Slični rezultati zabilježeni su u odsutnosti NB-3, proteina koji je neophodan za pravilan razvoj mozga miša (81). Stoga ovi rezultati ukazuju na vezu između adropina i NB-3 proteina. Interakcije između ta dva proteina signalnim putem NB-3/Notch su neophodne za normalnu motoričku aktivnost i koordinaciju, kao i za pravilan razvoj cerebeluma (82).

Koncentracija adropina nije istražena samo u plazmi/krvi već i u drugim tjelesnim tekućinama. U jednoj studiji je prisutnost adropina izmjerena u plazmi, sirutci i mlijeku krava (83). Uspoređujući dobivene vrijednosti utvrđeno je da je koncentracija u sirutki gotovo dvostruko veća nego u krvnoj plazmi, ali samo malo viša nego u mlijeku. Takvi rezultati ukazuju na to da se adropin difundira ili aktivno prevozi iz krvi u mlijeko, ili se može sintetizirati u mliječnim žlijezdama. Jedna druga studija bila je usmjerena na mjerenje sadržaja adropina u ljudskom majčinom mlijeku . Uzorci mlijeka bili su izvedeni iz žena koje su laktirale sa ili bez gestacijskog dijabetesa te iz ne-laktirajućih žena. U zdravih žena koncentracija adropina bila je najviša u kolostrumu, niža u prijelaznom mlijeku, a najniža u zreлом mlijeku. Međutim kod žena s gestacijskim dijabetesom, koncentracije adropina u kolostrumu i prijelaznom mlijeku bile su značajno niže nego u zreлом mlijeku (84).

Opsežnim pretraživanjem dostupne literature nisu dostupna istraživanja koja su istraživala koncentraciju adropina s upalnim bolestima crijeva. Kako je dosada pronađena povezanost adropina u drugim inflamatornim stanjima, za očekivati je da će adropin biti uključen i u složenu patogenezu Crohnove bolesti.

## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**



Cilj ovog istraživanja je ispitati serumske koncentracije adropina i biokemijskih parametara u bolesnika s Crohnovom bolesti i kontrolnih ispitanika.

Postavljene su sljedeće hipoteze:

1. Serumske koncentracije adropina bit će značajno niže u bolesnika s Crohnovom bolesti u usporedbi s kontrolnim ispitanicima.
2. Serumske koncentracije adropina bit će značajno niže u bolesnika s aktivnom u odnosu na inaktivnu Crohnovu bolest.

### **3. MATERIЈAL I METODE**

### **3.1. Ustroj istraživanja**

Ovo istraživanje je koncipirano kao kliničko i presječno. Prikupljanje svih podataka je obavljeno u Kliničkom bolničkom centru Split i Medicinskom fakultetu u Splitu tijekom razdoblja od 1. prosinca 2017. do 1. lipnja 2018. godine. Svi ispitanici su pravovremeno obavješteni o postupcima, tijeku i cilju istraživanja te su pojedinačno potpisali informirani pisani pristanak prije početka istraživanja. Istraživanje je odobreno od Etičkog povjerenstva Kliničkog bolničkog centra Split i Medicinskog fakulteta u Splitu te je provedeno u skladu sa svim etičkim principima sedme revizije Helsinške deklaracije iz 2013. godine.

### **3.2. Ispitanici**

U ovo istraživanje je uključeno 30 odraslih bolesnika s Crohnovom bolesti i 30 zdravih kontrolnih ispitanika. Dijagnoza Crohnove bolesti je temeljena na anamnezi te kliničkim, radiološkim, endoskopskim i histološkim obilježjima u skladu s konsenzusom Europskog društva za Crohnovu bolest i ulcerozni kolitis (ECCO) (39). Remisija bolesti je definirana kao kompletni nestanak simptoma koje je bolesnik sam prijavio. Kontrolna skupina sastojala se od zdravih dobrovoljnih ispitanika, usklađenih s ispitnom skupinom prema dobi i spolu.

### **3.3. Antropometrijska mjerenja**

Svi ispitanici su podvrgnuti detaljnoj anamnezi, fizikalnom pregledu i mjerenjima antropometrijskih obilježja - tjelesne mase, tjelesne visine, indeks tjelesne mase (ITM-a), opsega struka i opsega bokova. Za mjerenje tjelesne mase i visine korištena je baždarena medicinska vaga s ugrađenim visinomjerom (Seca, Birmingham, UK). ITM je izračunat prema formuli = [tjelesna masa (kg)] / [visina na kvadrat (m<sup>2</sup>)]. Opseg struka mjeren je u srednjoj udaljenosti između dna rebrenog luka u srednjoj aksilarnoj liniji i vrha ilijačnih grebena, pri stojećem uspravnom položaju ispitanika. Opseg bokova mjeren je u razini najveće cirkumferencije glutealnih mišića, iznad linije koja spaja velike trohantere bedrene kosti.

### **3.4. Uzorkovanje krvi i laboratorijska analiza**

Uzorci krvi uzeti su natašte nakon 12 satnog posta iz kubitalne vene u epruvete s antikoagulansom (K3-EDTA) putem polietilenskog katetera, a nakon vađenja su centrifugirani i pohranjeni na  $-80^{\circ}\text{C}$  do daljnje analize. Serumske koncentracije adropina određene su koristeći dvostruki enzim-immunosorpcijski test (engl. *enzyme-linked immunosorbent assay* - ELISA) humanog adropina (Phoenix Pharmaceuticals, Burlingame, CA, SAD), prema uputama proizvođača. Svi uzorci krvi obrađeni su prema međunarodnim standardima, u istome laboratoriju, od strane istog specijalista medicinske biokemije. Minimalna koncentracija detekcije je 0,5 ng/mL. Koeficijent varijabilnosti unutar proba bio je manji od 10%, a između proba manji od 15%. Ostali biokemijski parametri su analizirani prema standardnim laboratorijskim procedurama.

### **3.5. Statistički postupci**

U statističkoj obradi prikupljenih podataka korišten je računalni program MedCalc za računalno sučelje Windows 10 (MedCalc software, Ostend, Belgija; verzija 11.5.1.0), a podatci su izraženi kao srednja vrijednost  $\pm$  standardna devijacija ili cijeli broj i postotak. Za procjenu normalnosti distribucije podataka korišten je Kolmogorov-Smirnovljevi test. Za usporedbu serumskih koncentracija adropina i drugih parametara između bolesnika s Crohnovom bolešću i kontrolnih ispitanika korišten je t-test za neovisne uzorke. Za usporedbu kvalitativnih varijabli korišten je hi-kvadrat test. Pearsonova korelacija je korištena za procjenu povezanosti biokemijskih i antropometrijskih parametara s serumskim koncentracijama adropina. Razina statističke značajnosti postavljena je na  $P < 0,05$ .

#### **4. REZULTATI**

## Obilježja promatrane populacije

Ovo istraživanje uključilo je ukupno 33 ispitanika muškog spola i 27 ženskoga, ukupno 30 ispitanika u kontrolnoj i 30 u skupini s Crohnovom bolesti. U ispitanika u Crohn skupini, bolesnik s najkraćim trajanjem bolesti pati od iste 0,5 godina, a bolesnik s najdužim trajanjem 47 godina. Kontrolna skupina je imala statistički značajno veći opseg bokova ( $100,9\pm 6,3$  vs.  $93,8\pm 8,1$  cm,  $P=0,004$ ) i udjel masti u organizmu ( $25,91\pm 10,01$  vs.  $18,65\pm 6,75$  %,  $P=0,018$ ) u odnosu na CB skupinu (Tablica 5). Nisu pronađene statistički značajne razlike u ostalim antropometrijskim obilježjima.

**Tablica 5.** Osnovna antropometrijska obilježja ispitanika s Crohnovom bolesti i kontrolne skupine

	CB skupina (N=30)	Kontrolna skupina (N=30)	<i>P</i> *
Dob (god)	37,6±14,3	34,8±10,9	0,436
Muškarci (N)	17 (56,6%)	16 (53,3%)	0,986 <sup>†</sup>
Žene (N)	13 (43,3%)	14 (46,7%)	
Tjelesna masa (kg)	74,9±18,1	81,4±15,7	0,222
Tjelesna visina (cm)	176,9±11,7	178,2±9,6	0,685
ITM (kgm <sup>-2</sup> )	23,6±3,6	25,5±3,5	0,107
Opseg struka (cm)	84,2±11,2	86,3±11,4	0,580
Opseg bokova (cm)	93,8±8,1	100,9±6,3	0,004
Udio masti u organizmu (%)	18,65±6,75	25,91±10,01	0,018
Trajanje bolesti od dijagnoze (god)	9,67±11,44	np	np

Podatci su prikazani kao aritmetička sredina±standardna devijacija ili kao cijeli brojevi i postotci

\*t-test za nezavisne uzorke

<sup>†</sup>hi-kvadrat test

ITM=indeks tjelesne mase; np – nije primjenjivo

## Biokemijski parametri u ispitanika

Nisu pronađene statistički značajne razlike u promatranim biokemijskim parametrima između CB i kontrolne skupine, osim u vrijednostima CRP-a koji je bio značajno viši u CB skupini ( $18,86\pm 38,19$  vs.  $1,39\pm 1,36$  mg/L,  $P=0,017$ ) (Tablica 6).

**Tablica 6.** Osnovni biokemijski parametri ispitanika s Crohnovom bolesti i kontrolne skupine

	<b>CB skupina</b>	<b>Kontrolna skupina</b>	<b>P*</b>
	<b>(N=30)</b>	<b>(N=30)</b>	
GUK (mmol/L)	4,99±0,52	5,05±0,51	0,743
CRP (mg/L)	18,86±38,19	1,39±1,36	0,017
Ukupni kolesterol (mmol/L)	4,59±1,63	4,89±0,83	0,412
HDL (mmol/L)	1,29±0,39	1,39±0,32	0,384
LDL (mmol/L)	2,52±1,11	2,99±0,67	0,083
TG (mmol/L)	1,91±2,06	1,29±0,63	0,134

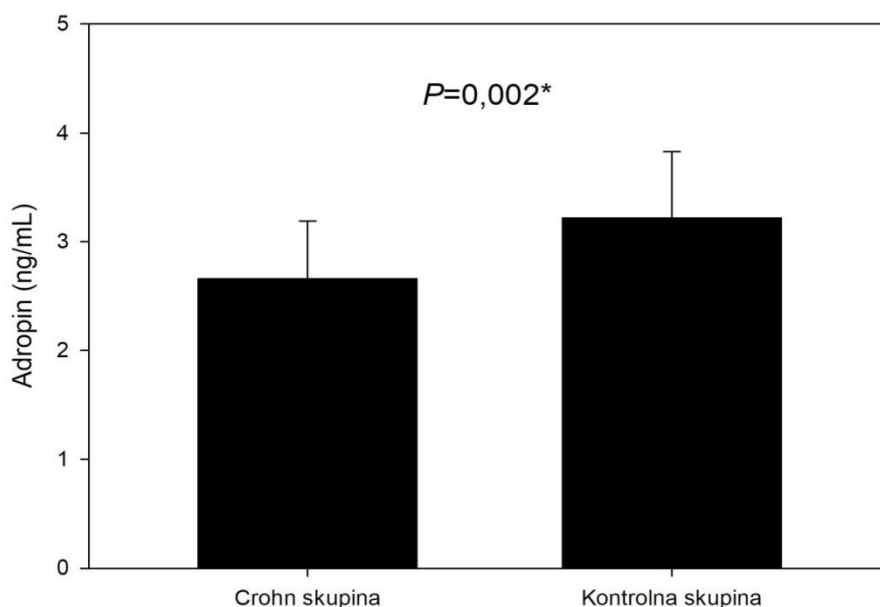
Podatci su prikazani kao aritmetička sredina±standardna devijacija

\*t-test za nezavisne uzorke

GUK – glukoza u krvi; CRP – C-reaktivni protein; HDL – lipoproteini visoke gustoće; LDL – lipoproteini niske gustoće; TG – trigliceridi; np – nije primjenjivo

### Serumske koncentracije adropina

Serumske koncentracije adropina statistički su značajno niže u bolesnika s Crohnovom bolesti u odnosu na kontrolnu skupinu (2,66±0,53 vs. 3,22±0,61 ng/mL;  $P=0,002$ ) (Slika 2).

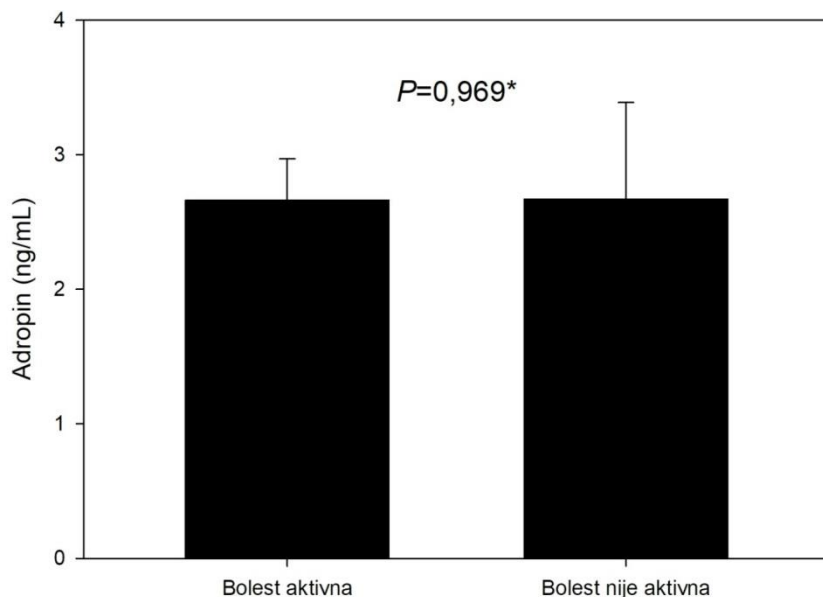


**Slika 2.** Srednje vrijednosti serumskih koncentracije adropina u kontrolnih ispitanika i bolesnika s Crohnovom bolesti

Podatci su prikazani kao srednja vrijednost ± standardna devijacija

\* t-test za neovisne uzorke

Nije dokazana statistički značajna razlika serumske koncentracije adropina kod usporedbe bolesnika s Crohnovom bolesti u aktivnoj fazi i bolesnika kod kojih bolest nije u aktivnoj fazi ( $2,66 \pm 0,31$  vs.  $2,67 \pm 0,72$  ng/mL;  $P=0,969$ ) (Slika 3).



**Slika 3.** Srednje vrijednosti serumskih koncentracije adropina u ispitanika s aktivnom Crohnovom bolesti i bolesnika s neaktivnom Crohnovom bolesti

Podatci su prikazani kao srednja vrijednost  $\pm$  standardna devijacija

\* t-test za neovisne uzorke

### **Povezanost adropina s antropometrijskim značajkama u bolesnika s Crohnovom bolesti**

U Tablici 7 prikazana je korelacija serumskih koncentracija adropina i antropometrijskih značajki u bolesnika s Crohnovom bolesti. Nije pronađena statistički značajna povezanost navedenih mjerenja s serumskim koncentracijama adropina, osim značajne pozitivne korelacije opsega bokova i serumskih koncentracija adropina ( $r=0,384$ ;  $P=0,010$ ) (Tablica 7).



**Tablica 7.** Pearsonova korelacija između serumskih koncentracija adropina i antropometrijskih značajki u bolesnika s Crohnovom bolesti

	<b>r</b>	<b>P*</b>
ITM (kgm <sup>-2</sup> )	0,165	0,275
Masa (kg)	0,192	0,201
Opseg struka (cm)	0,079	0,611
Opseg bokova (cm)	0,384	0,010
Udio masti u organizmu (%)	-0,037	0,810

\*Pearsonov test korelacije

ITM=indeks tjelesne mase

### **Povezanost adropina s biokemijskim parametrima u bolesnika s Crohnovom bolesti**

U Tablici 8 prikazana je korelacija serumskih koncentracija adropina i biokemijskih parametara u bolesnika s Crohnovom bolesti. Pronađena je statistički značajna pozitivna korelacija između serumskih koncentracija HDL-kolesterola i serumskih koncentracijama adropina ( $r=0,311$ ;  $P=0,038$ ) te značajna pozitivna korelacija serumskih koncentracija LDL-kolesterola i serumskih koncentracija adropina ( $r=0,322$ ;  $P=0,031$ ). Nadalje, pronadna je statistički značajna negativna korelacija između serumske koncentracije CRP-a i serumske koncentracije adropina ( $r=-0,303$ ;  $P=0,041$ ). Ostali parametri nisu pokazali statistički značajnu povezanost (Tablica 8).

**Tablica 8.** Pearsonova korelacija između serumskih koncentracija adropina i biokemijskih parametara u bolesnika s Crohnovom bolesti

	<b>r</b>	<b>P*</b>
GUK (mmol/L)	0,025	0,873
CRP (mg/L)	-0,303	0,041
Ukupni kolesterol (mmol/L)	0,235	0,120
HDL (mmol/L)	0,311	0,038
LDL (mmol/L)	0,322	0,031
TG (mmol/L)	-0,123	0,420

\*Pearsonov test korelacije

samo ispitanici s Crohnovom bolesti (N=30)

GUK – glukoza u krvi; CRP – C-reaktivni protein; HDL – lipoproteini visoke gustoće; LDL – lipoproteini niske gustoće; TG – trigliceridi

## **5. RASPRAVA**

Još od otkrića Kumara i sur. 2008. (62) adropin je postao česta tema velikog broja istraživanja. Do danas je dokazana njegova poveznica s velikim brojem stanja i bolesti te se i dalje istražuje njegova razina i utjecaj na brojne bolesti. Glavni nalaz našeg istraživanja je da bolesnici s Crohnovom bolesti imaju značajno niže serumske koncentracije adropina u usporedbi s kontrolnim zdravim ispitanicima. Također, u biokemijskim parametrima pronašli smo pozitivnu korelaciju između serumske koncentracije adropina i serumskih koncentracija HDL i LDL kolesterola, te kod antropometrijskih značajki između serumskih koncentracija adropina i opsega bokova. Bitno je napomenuti i da je pronađena negativna korelacija između CRP-a i serumske koncentracije adropina. Navedeni nalazi su potvrdili hipotezu našeg istraživanja da bolesnici s Crohnovom bolesti imaju sniženu razinu serumskog adropina i upućuju nas na moguće patofiziološke interakcije adropina i Crohnove bolesti. Nadalje, razina adropina nije pokazala nikakvu statistički značajnu razliku između bolesnika s aktivnom i bolesnika s neaktivnom bolesti, što upućuje na to da aktivnost Crohnove bolesti ne utječe na serumske koncentracije adropina. Međutim, treba uzeti u obzir mogućnost da smo takav rezultat dobili zbog malog uzorka te bi tek s većim brojem ispitanika mogli doći do drugačijih zaključaka po pitanju aktivnosti bolesti i razine serumskog adropina.

Prema našim saznanjima, dosada nije istraživana serumska koncentraciju adropina u bolesnika s Crohnovom bolesti. Međutim postoji velik broj istraživanja koja su pronašla i dokazala promjene razine adropina u drugim bolesti, od kojih su neke također kroničnog, nepredvidljivog tijeka. Tako su u presječnoj studiji Gundogdu G. i sur. dokazali da je razina serumskog adropina niža i kod bolesnika s osteoartritisom (85), Zhao LP. i sur. su pokazali da je razina adropina niža u stabilnoj koronarnoj bolesti (86), a istraživanja su povezala i niže razine adropina sa sindromom policističnih jajnika (87) i dijabetičkom nefropatijom (80). Nedavna studija je potvrdila niske razine adropina i u opstruktivnoj apneji tijekom spavanja (69). Promatrana istraživanja, zajedno s ovim nameću na zaključak da je adropin značajan čimbenik u homeostazi organizma, a patofiziološke promjene u bolestima kroničnog tijeka utječu na njegovu razinu. Međutim adropin nema ulogu samo u kroničnim bolestima, Aydin i suradnici su 2017. godine pokazali kako razina adropina raste u krvi i slini kod enzim-pozitivnog akutnog koronarnog sindroma (88), čime bi adropin mogao postati i značajan dijagnostički pokazatelj akutnih srčanih zbivanja.

Rezultati naše studije otvaraju potrebu za daljnjim istraživanjem važnosti adropina u upalnim bolestima crijeva. Potrebno je dodatno proučiti povezanost adropina s Crohnovom bolesti jer bi mogao imati veliku terapijsku pa i dijagnostičku važnost. Dosadašnje studije su

demonstrirale njegovu važnost u homeostazi organizma, energetskej ravnoteži, održavanju funkcije endotela pa čak i funkcioniranju središnjeg živčanog sustava (62, 65, 66). Istraživanja pokazuju i da adropin ima utjecaj na razvoj ateroskleroze, pretilosti, inzulinske rezistencije i metaboličkog sindroma (75, 89, 90). Nadalje, u ovoj studiji je pokazana pozitivna korelacija adropina s razinama HDL-a i LDL-a. Međutim, ispitivana skupina u ovom istraživanju je imala značajno niži udio masti i opseg bokova u usporedbi sa zdravim ispitanicima. Važno je istaknuti mogućnost da sniženi udio masti koji se razvija zbog patologije i utjecaja Crohnove bolesti na gubitak tjelesne mase dovodi do dodatnog snižavanja adropina. Ta mogućnost ima svoju podlogu u nekoliko istraživanja koja su također pronašla korelaciju između HDL-a, odnosno LDL-a i razine serumskog adropina (91, 92). Promatrajući ITM-a u ovoj studiji nije pronađena značajna korelacija, a rezultati drugih studija su kontradiktorni. Altincik i sur. su proučavajući odnos serumskog adropina i krvnog tlaka u pretiloj djece, dobili rezultat da ITM negativno korelira s razinom serumskog adropina (93), a ovi rezultati su potvrđeni i u odraslim osoba (94). Međutim, Bousmpoula i sur su proučavajući ulogu adropina u žena s policističnim jajnicima došli do rezultata da ITM pozitivno korelira s razinom serumskog adropina (95). Ista pozitivna korelacija je pronađena i u istraživanju bolesnika sa srčanim zatajenjem (96). Kada uzmemo te naizgled kontradiktorne rezultate dobivene u različitim bolestima i stanjima, otvaramo mogućnost da korelacija adropina s ITM-om najviše ovisi o patofiziologiji same bolesti, a ne tjelesnoj masi ili udjelu masti. Svakako valja spomenuti i rad Gao i sur. (76), koji je pokazao da adropin može utjecati na preferencije mišića u biranju energetskog goriva, ugljikohidrata ili lipida, što bi sigurno trebalo detaljnije ispitati kako bi se istražila priroda interakcije adropina s tjelesnom masom.

Nadalje, zbog upalnog karaktera Crohnove bolesti i posljedično visokog CRP-a, koji negativno korelira sa serumskom razinom adropina, izgledno je da upala ima značajan utjecaj na njega. Nekoliko prijašnjih istraživanja koja su se bavila sličnom tematikom su uočila povezanost između razine CRP-a i serumskog adropina. Istraživanja u pacijenata s dijabetesom su potvrdila povezanost CRP-a i serumskog adropina (90, 91). Göktuğ Ertem i sur. su 2017. pokazali da postoji negativna korelacija koncentracije adropina i CRP-a u istraživanju pacijenata s koronarnom bolesti (97). Nadalje, studija na životinjskom modelu je pokazala da CRP ima izrazitu negativnu korelaciju s serumskom razinom adropina (98). Moramo povući poveznicu između spomenute korelacije razine serumskog adropina i CRP-a i našeg rezultata da je razina serumskog adropina gotovo podjednaka u bolesnika u aktivnoj i bolesnika u kojih bolest nije bila aktivna u trenutku uzorkovanja krvi. S obzirom na

patofiziološke procese Crohnove bolesti te da je CRP jedan od proteina pokazatelja akutne faze upale, gotovo je nemoguće da uz takvu korelaciju s CRP-om, razina adropina bude podjednaka u aktivnoj bolesti koja je puno jačeg akutnog upalnog karaktera, od bolesti koja je neaktivna i održava se u remisiji. Stoga smatramo da bi veći uzorak demonstrirao razliku među pacijentima s aktivnom bolesti u odnosu na pacijente u kojih bolest nije aktivna. Prijašnje studije upućuju na snažnu povezanost, točnije negativnu korelaciju između razine adropina i TNF- $\alpha$  odnosno IL-6 (69, 85). TNF- $\alpha$  odnosno IL-6 su oboje jaki proupalni citokini, čija se pojava veže s upalom te ovi rezultati upućuju na to da upala igra važnu ulogu u modifikaciji razine adropina.

Niže serumske koncentracije adropina u bolesnika s Crohnovom bolesti možda proizlaze iz nepovoljnih patofizioloških učinaka Crohnove bolesti na razine adropina ili je pak adropin uključen u složenu patofiziologiju Crohnove bolesti. Moguće je da njihova interakcija funkcionira i po metodi povratne sprege.

## **6. ZAKLJUČCI**

1. Pronađena je statistički značajno niža serumska koncentracija adropina u bolesnika s Crohnovom bolešću u usporedbi s kontrolnom skupinom.
2. Nije pronađena statistički značajna razlika serumske koncentracije adropina između bolesnika s aktivnom i bolesnika s inaktivnom Crohnovom bolešću.
3. Nisu pronađene statistički značajne razlike biokemijskih parametara između bolesnika s Crohnovom bolešću i kontrolnih ispitanika, osim u koncentraciji CRP-a
4. Pronađena je statistički značajna pozitivna korelacija serumske koncentracije adropina s koncentracijom HDL-a i LDL-a te statistički značajna negativna korelacija s koncentracijom CRP-a
5. Navedeni rezultati upućuju da adropin sudjeluje u složenoj patofiziologiji Crohnove bolesti no potrebna su daljnja istraživanja koja će ispitati takvu povezanost.



## **7. POPIS CITIRANE LITERATURE**

1. Vucelić B, Čuković - Čavka S. Upalne bolesti crijeva. U: Vrhovac B. i sur. Interna medicina. Zagreb: Naklada Ljevak; 2008. str. 794-804.
2. Naser SA, Arce M, Khaja A, Fernandez M, Naser N, Elwasila S i sur. Role of ATG16L, NOD2 and IL23R in Crohn's disease pathogenesis. *World J Gastroenterol.* 2012;18(5):412-24.
3. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G i sur. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology.* 2012;141(1):46-54.
4. Despalatović BR, Bratanić A, Radić M, Jurišić Z, Tonkić A. Epidemiological trends of inflammatory bowel disease (IBD) in Split-Dalmatia County, Croatia from 2006 to 2014. *Eur J Intern Med.* 2017;46:e17-e19.
5. M'Koma AE. Inflammatory bowel disease: an expanding global health problem. *Clin Med Insights Gastroenterol.* 2013;6:33-47.
6. Loftus EV. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology.* 2004;126(6):1504-17.
7. Severs M, Spekhorst LM, Mangen MJ, Dijkstra G, Löwenberg M, Hoentjen F i sur. Sex-Related Differences in Patients With Inflammatory Bowel Disease: Results of 2 Prospective Cohort Studies. *Inflamm Bowel Dis.* 2018;24(6):1298-1306.
8. de Lange KM, Barrett JC. Understanding inflammatory bowel disease via immunogenetics. *J Autoimmun.* 2015;64:91-100.
9. Sartor RB, Muehlbauer M. Microbial host interactions in IBD: implications for pathogenesis and therapy. *Curr Gastroenterol Rep.* 2007;9(6):497-507.
10. Thia KT, Loftus EV Jr, Sandborn WJ, Yang SK. An update on the epidemiology of inflammatory bowel disease in Asia. *Am J Gastroenterol.* 2008;103(12):3167-82.
11. Feeney MA, Murphy F, Clegg AJ, Trebble TM, Sharer NM, Snook JA. A case-control study of childhood environmental risk factors for the development of inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2002;14(5):529-34.

12. Ng SC, Bernstein CN, Vatn MH, Lakatos PL, Loftus EV Jr, Tysk C i sur. Geographical variability and environmental risk factors in inflammatory bowel disease. *BMJ*. 2013;62(4):630-49.
13. Molodecky NA, Kaplan GG. Environmental Risk Factors for Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2010;6(5):339-46.
14. Cabré E, Domènech E. Impact of environmental and dietary factors on the course of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2012;18(29):3814-22.
15. Chapman-Kiddell CA, Davies PS, Gillen L, Radford-Smith GL. Role of diet in the development of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2010;16:137-51.
16. Hou JK, Abraham B, El-Serag H. Dietary intake and risk of developing inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature. *Am J Gastroenterol*. 2011;106:563-73.
17. Hansen TS, Jess T, Vind I, Elkjaer M, Nielsen MF, Gomborg M i sur. Environmental factors in inflammatory bowel disease: a case-control study based on a Danish inception cohort. *J Crohns Colitis*. 2011;5:577-84.
18. Halme L, Paavola-Sakki P, Turunen U, Lappalainen M, Farkkila M, Kontula K. Family and twin studies in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2006;12(23):3668-72.
19. Tsianos EV, Katsanos KH, Tsianos VE. Role of genetics in the diagnosis and prognosis of Crohn's disease. *World J Gastroenterol*. 2011;17(48):5246-59.
20. Biswas A, Liu YJ, Hao L, Mizoguchi A, Salzman NH, Bevins CL i sur. Induction and rescue of Nod2-dependent Th1-driven granulomatous inflammation of the ileum. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(33):14739-44.
21. Khor B, Gardet A, Xavier RJ. Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature*. 2011;474(7351):307-17.
22. Noguchi E, Homma Y, Kang X, Netea MG, Ma X. A Crohn's disease-associated NOD2 mutation suppresses transcription of human IL10 by inhibiting activity of the nuclear ribonucleoprotein hnRNP-A1. *Nat Immunol*. 2009;10(5):471-9.
23. Hubbard VM, Cadwell K. Viruses, autophagy genes, and Crohn's disease. *Viruses*. 2011;3(7):1281-311.

24. Jostins L, Ripke S, Weersma RK, Duerr RH, McGovern DP, Hui KY i sur. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature*. 2012;491(7422):119-24.
25. Berkes J, Viswanathan VK, Savkovic SD, Hecht G. Intestinal epithelial responses to enteric pathogens: effects on the tight junction barrier, ion transport, and inflammation. *Gut*. 2003;52(3):439-51.
26. Peeters M, Ghoois Y, Maes B, Hiele M, Geboes K, Vantrappen G i sur. Increased permeability of macroscopically normal small bowel in Crohn's disease. *Dig Dis Sci*. 1994;39(10):2170-6.
27. Izcue A, Hue S, Buonocore S, Arancibia-Cárcamo CV, Ahern PP, Iwakura Y i sur. Interleukin-23 restrains regulatory T cell activity to drive T cell-dependent colitis. *Immunity*. 2008;28(4):559-70.
28. Sewell GW, Marks DJB, Segal AW. The immunopathogenesis of Crohn's disease: a three-stage model. *Curr Opin Immunol*. 2009;21(5):506-13.
29. Sands BE. Novel therapies for inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 1999;28:323-51.
30. Sands BE. From symptom to diagnosis: clinical distinctions among various forms of intestinal inflammation. *Gastroenterology*. 2004;126(6):1518-32.
31. Juckett G, Trivedi R. Evaluation of chronic diarrhea. *Am Fam Physician*. 2011;84(10):1119-26.
32. Lennard-Jones JE, Shivananda S. Clinical uniformity of inflammatory bowel disease a presentation and during the first year of disease in the north and south of Europe. EC-IBD Study Group. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1997;9(4):353-9.
33. Trost LB, McDonnell JK. Important cutaneous manifestations of inflammatory bowel disease. *Postgrad Med J*. 2005;81(959):580-5.
34. Lourenço SV, Hussein TP, Bologna SB, Sipahi AM, Nico MM . Oral manifestations of inflammatory bowel disease: a review based on the observation of six cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010;24(2):204-7.

35. Bernstein CN, Blanchard JF, Rawsthorne P, Yu N. The prevalence of extraintestinal diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. *Am J Gastroenterol.* 2001;96(4):1116-22.
36. Vavricka SR, Brun L, Ballabeni P, Pittet V, Prinz Vavricka BM, Zeitz J i sur. Frequency and risk factors for extraintestinal manifestations in the Swiss inflammatory bowel disease cohort. *Am J Gastroenterol.* 2011;106(1):110-9.
37. Schwartz DA, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, Panaccione R, Harmsen WS, Zinsmeister AR i sur. The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology.* 2002;122(4):875-80.
38. Ha F, Khalil H. Crohn's disease: a clinical update. *Therap Adv Gastroenterol.* 2015;8(6):352-9.
39. Stange EF, Travis SP, Vermeire S, Reinisch W, Geboes K, Barakauskiene A i sur. European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis.* 2008;2(1):1-23.
40. Freeman HJ. Application of the Montreal classification for Crohn's disease to a single clinician database of 1015 patients. *Can J Gastroenterol.* 2007;21(6):363-6.
41. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut.* 2006;55(6):749-53.
42. Feuerstein JD, Cheifetz AS. Crohn Disease: Epidemiology, Diagnosis, and Management. *Mayo Clin Proc.* 2017;92(7):1088-103.
43. Cosnes J, Gower - Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and Natural History of Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology.* 2011;140:1785-94.
44. Tomić S, Jakić Razumović J, Kuzmić-Prusac I, Glavina-Durdov M, Forempoher G. Upalna bolest crijeva. U: Damjanov I, Seiwerth S, Jukić S, Nola M. *Patologija.* Zagreb: Medicinska naklada; 2014. str. 419-65.
45. Wilkins T, Jarvis K, Patel J. Diagnosis and management of Crohn's disease. *Am Fam Physician.* 2011;84(12):1365-75.

46. Cross RK, Wilson KT, Binion DG. Narcotic use in patients with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*. 2005;100(10):2225-9.
47. Seow CH, Benchimol EI, Griffiths AM, Otley AR, Steinhart AH. Budesonide for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;3:CD000296.
48. Greenberg GR, Feagan BG, Martin F, Sutherland LR, Thomson AB, Williams CN i sur. Oral budesonide for active Crohn's disease. Canadian Inflammatory Bowel Disease Study Group. *N Engl J Med*. 1994;331:836-41.
49. D'Haens G, Panaccione R, Gassull M, Hanauer SB, Herfarth H, Hommes DW i sur. The London Position Statement of the World Congress of Gastroenterology on biological therapy for IBD with the European Crohn's and Colitis Organisation: when to start, when to stop and what to do in between? *Am J Gastroenterol*. 2010;106(2):199-212.
50. Kappos L, Bates D, Edan G, Eraksoy M, Garcia-Merino A, Grigoriadis N i sur. Natalizumab treatment for multiple sclerosis: updated recommendations for patient selection and monitoring. *Lancet Neurol*. 2011;10(8):745-58.
51. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, Lémann M, Söderholm J, Colombel JF i sur. The second European evidencebased Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *J Crohns Colitis*. 2010;4:28-62.
52. Summers RW, Switz DM, Sessions JT, Beckett JM, Best WR, Kern F Jr i sur. National cooperative Crohn's disease study group: results of drug treatment. *Gastroenterology*. 1979;77:847-69.
53. Zachos M, Tondeur M, Griffiths AM. Enteral nutritional therapy for inducing remission of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;1:CD000542.
54. Steinhart AH, Ewe K, Griffiths AM, Modigliani R, Thomsen OO. Corticosteroids for maintaining remission of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;4:CD000301.
55. Pearson DC, May GR, Fick GR, Sutherland LR. Azathioprine for maintaining remission of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;2:CD000067.
56. Feagan BG, Fedorak RN, Irvine EJ, Wild G, Sutherland L, Steinhart AH i sur. A comparison of methotrexate with placebo for the maintenance of remission in Crohn's disease. North American Crohn's Study Group Investigators. *N Engl J Med*. 2000;342:1627-32.

57. Lichtenstein GR, Hanauer SB, Sandborn WJ. Practice Parameters Committee of American College of Gastroenterology. Management of Crohn's disease in adults. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(2):465-83.
58. Dave M, Loftus EV Jr. Mucosal Healing in Inflammatory Bowel Disease - A True Paradigm of Success? *Gastroenterol Hepatol (NY)*. 2012;8(1):29-38.
59. Heuman R, Boeryd B, Bolin T, Sjodahl R. The influence of disease at the margin of resection on the outcome of Crohn's disease. *Br J Surg*. 1983;70:519-21.
60. Tilney HS, Constantinides VA, Heriot AG, Nicolaou M, Athanasiou T, Ziprin P, i sur. Comparison of laparoscopic and open ileocecal resection for Crohn's disease: a metaanalysis. *Surg Endosc*. 2006;20(7):1036-44.
61. Lesperance K, Martin MJ, Lehmann R, Brounts L, Steele SR. National trends and outcomes for the surgical therapy of ileocolonic Crohn's disease: a population-based analysis of laparoscopic vs. open approaches. *J Gastrointest Surg*. 2009;13(7):1251-9.
62. Kumar K, Trevaskis J, Lam D, Sutton G, Koza R, Chouljenko V i sur. Identification of Adropin as a Secreted Factor Linking Dietary Macronutrient Intake with Energy Homeostasis and Lipid Metabolism. *Cell Metab*. 2008;8:468-81.
63. Aydin S, Kuloglu T, Aydin S, Eren M, Yilmaz M, Kalayci M i sur. Expression of adropin in rat brain, cerebellum, kidneys, heart, liver, and pancreas in streptozotocin-induced diabetes. *Mol Cell Biochem*. 2013;380:73-81.
64. Marczuk N, Cecerska-Heryc E, Jesionowska A, Dolegowska B. Adropin - physiological and pathophysiological role. *Postepy Hig Med Dosw*. 2016;70:981-8.
65. Wong C, Wang Y, Lee J, Huang Z, Wu D, Xu A i sur. Adropin Is a Brain Membrane-bound Protein Regulating Physical Activity via the NB-3/Notch Signaling Pathway in Mice. *J Biol Chem*. 2014;289:25976-86.
66. Lovren F, Pan Y, Quan A, Singh K, Shukla P, Gupta M i sur. Adropin Is a Novel Regulator of Endothelial Function. *Circulation*. 2010;122:185-92.
67. Li L, Xie W, Zheng XL, Yin WD, Tang CK. A novel peptide adropin in cardiovascular diseases. *Clin Chim Acta*. 2016;453:107-13.

68. Gulen B, Eken C, Kucukdagli O, Serinken M, Kocyigit A, Kılıc E i sur. Adropin levels and target organ damage secondary to high blood pressure in the ED. *Am J Emerg Med.* 2016;34:2061-4.
69. Bozic J, Borovac JA, Galic T, Kurir TT, Supe-Domic D, Dogas Z. Adropin and Inflammation Biomarker Levels in Male Patients With Obstructive Sleep Apnea: A Link With Glucose Metabolism and Sleep Parameters. *J Clin Sleep Med.* 2018;jc-17-00602.
70. Gozal D, Kheirandish-Gozal L, Bhattacharjee R, Molero-Ramirez H, Tan H, Bandla H. Circulating Adropin Concentrations in Pediatric Obstructive Sleep Apnea: Potential Relevance to Endothelial Function. *J Pediatr.* 2013;163:1122-6.
71. Topuz M, Celik A, Aslantas T, Demir AK, Aydin S. Plasma adropin levels predict endothelial dysfunction like flow-mediated dilatation in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Investig Med.* 2013;61(8):1161-4.
72. Butler A, Tam C, Stanhope K, Wolfe B, Ali M, O'Keeffe M i sur. Low Circulating Adropin Concentrations with Obesity and Aging Correlate with Risk Factors for Metabolic Disease and Increase after Gastric Bypass Surgery in Humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:3783-91.
73. Celik A, Balin M, Kobat M, Erdem K, Baydas A, Bulut M i sur. Deficiency of a New Protein Associated with Cardiac Syndrome X; Called Adropin. *Cardiovasc Ther.* 2013;31:174-8.
74. Yu H, Zhao P, Wu M, Liu J, Yin W. Serum adropin levels are decreased in patients with acute myocardial infarction. *Regul Pept.* 2014;190-191:46-9.
75. Ganesh Kumar K, Zhang J, Gao S, Rossi J, McGuinness O, Halem H i sur. Adropin Deficiency Is Associated With Increased Adiposity and Insulin Resistance. *Obesity.* 2012;20:1394-402.
76. Gao S, McMillan R, Jacas J, Zhu Q, Li X, Kumar G i sur. Regulation of Substrate Oxidation Preferences in Muscle by the Peptide Hormone Adropin. *Diabetes.* 2014;63:3242-52.



77. Gao S, McMillan R, Zhu Q, Lopaschuk G, Hulver M, Butler A. Therapeutic effects of adropin on glucose tolerance and substrate utilization in diet-induced obese mice with insulin resistance. *Mol Metab.* 2015;4:310-24.
78. Celik E, Yilmaz E, Celik O, Ulas M, Turkcuoglu I, Karaer A i sur. Maternal and fetal adropin levels in gestational diabetes mellitus. *J Perinat Med.* 2013;41(4):375-80.
79. Aydin S, Kuloglu T, Aydin S, Kalayci M, Yilmaz M, Çakmak T i sur. Elevated adropin: a candidate diagnostic marker for myocardial infarction in conjunction with troponin-I. *Peptides.* 2014;58:91-7.
80. Wenchao H, Li C. Association of Serum Adropin Concentrations with Diabetic Nephropathy. *Mediators Inflamm.* 2016;2016:6038261.
81. Sakurai K, Toyoshima M, Ueda H, Matsubara K, Takeda Y, Karagogeos D i sur. Contribution of the neural cell recognition molecule NB-3 to synapse formation between parallel fibers and Purkinje cells in mouse. *Dev Neurobiol.* 2009;69:811-24.
82. Wong CM, Wang Y, Lee JT, Huang Z, Wu D, Xu A i sur. Adropin is a brain membrane-bound protein regulating physical activity via the NB-3/Notch signaling pathway in mice. *J Biol Chem.* 2014;289:25976-86.
83. Aydin S. Presence of adropin, nesfatin-1, apelin-12, ghrelin and salusin peptides in the milk, cheese whey and plasma of dairy cows. *Peptides.* 2013;43:83-7.
84. Aydin S, Kuloglu T, Aydin S. Copeptin, adropin and irisin concentrations in breast milk and plasma of healthy women and those with gestational diabetes mellitus. *Peptides.* 2013;47:66-70.
85. Gundogdu G, Gundogdu K. A novel biomarker in patients with knee osteoarthritis: adropin. *Clin Rheumatol.* 2018;37(8):2179-86.
86. Zhao LP, Xu WT, Wang L, You T, Chan SP, Zhao X i sur. Serum adropin level in patients with stable coronary artery disease. *Heart Lung Circ.* 2015;24(10):975-9.
87. Bousmpoula A, Kouskouni E, Benidis E, Demeridou S, Kapeta-Kourkouli R, Chasiakou A i sur. Adropin levels in women with polycystic ovaries undergoing ovarian stimulation: correlation with lipoprotein lipid profiles. *Gynecol Endocrinol.* 2018;34(2):153-6.

88. Aydin S, Eren MN, Yilmaz M, Kalayci M, Yardim M, Alatas OD i sur. Adropin as a potential marker of enzyme-positive acute coronary syndrome. *Cardiovasc J Afr.* 2017;28(1):40-7.
89. Kocaoglu C, Buyukinan M, Erdem SS, Ozel A. Are obesity and metabolic syndrome associated with plasma adropin levels in children? *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2015;28(11-12):1293-7.
90. Wu L, Fang J, Chen L, Zhao Z, Luo Y, Lin C i sur. Low serum adropin is associated with coronary atherosclerosis in type 2 diabetic and non-diabetic patients. *Clin Chem Lab Med.* 2014;52(5):751-8.
91. Zang H, Jiang F, Cheng X, Xu H, Hu X. Serum adropin levels are decreased in Chinese type 2 diabetic patients and negatively correlated with body mass index. *Endocr J.* 2018; u tisku
92. Zhang H, Jiang L, Yang YJ, Ge RK, Zhou M, Hu H i sur. Aerobic exercise improves endothelial function and serum adropin levels in obese adolescents independent of body weight loss. *Sci Rep.* 2017;7(1):17717.
93. Altincik A, Sayin O. Evaluation of the relationship between serum adropin levels and blood pressure in obese children. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 201;28(9-10):1095-100.
94. Butler AA, Tam CS, Kimber L, Stanhope, Wolfe BM, Ali MR i sur. Low Circulating Adropin Concentrations with Obesity and Aging Correlate with Risk Factors for Metabolic Disease and Increase after Gastric Bypass Surgery in Humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(10):3783-91.
95. Bousmpoula A, Kouskouni E, Benidis E, Demeridou S, Kapeta-Kourkouli R, Chasiakou A i sur. Adropin levels in women with polycystic ovaries undergoing ovarian stimulation: correlation with lipoprotein lipid profiles. *Gynecol Endocrinol.* 2018;34(2):153-6.
96. Lian W, Gu X, Qin Y, Zheng X. Elevated plasma levels of adropin in heart failure patients. *Intern Med.* 2011;50(15):1523-7.
97. Göktuğ Ertem A, Ünal S, Han Efe T, Açar B, Yayla C, Serdar Kuyumcu M i sur. Association between serum adropin level and burden of coronary artery disease in patients with non-ST elevation myocardial infarction. *Anatol J Cardiol.* 2017;17(2):119-24.

98. Feng G, Jun F, Falin C, Chengdang W, Shu C, Sheng Z i sur. Enho Mutations Causing Low Adropin: A Possible Pathomechanism of MPO-ANCA Associated Lung Injury. EBioMedicine. 2016;9:324-35.

## **8. SAŽETAK**

**Cilj istraživanja:** Svrha ovog istraživanja bila je usporediti serumske koncentracije adropina i biokemijskih parametara u bolesnika s Crohnovom bolesti i kontrolnih ispitanika.

**Materijali i metode:** Ovo presječno kliničko istraživanje provedeno je u Kliničkom bolničkom centru Split i Medicinskom fakultetu u Splitu tijekom razdoblja od 1. prosinca 2017. do 1. lipnja 2018. godine, a obuhvatilo je ukupno 30 odraslih bolesnika s Crohnovom bolesti i 30 kontrolnih ispitanika, usklađenih prema dobi i spolu. Svim ispitanicima uzeti su detaljni anamnestički podatci te izvršen fizikalni pregled i mjerenja antropometrijskih obilježja. Serum je dobiven centrifugom iz uzoraka venske krvi ispitanika te su iz njega određene koncentracije adropina i drugih biokemijskih parametara. Serumske koncentracije adropina određene su koristeći dvostruki enzim-immunosorpcijski test (ELISA) humanog adropina (Phoenix Pharmaceuticals, Burlingame, CA, SAD), prema uputama proizvođača.

**Rezultati:** Pronađeno je da su serumske koncentracije adropina statistički značajno niže u bolesnika s Crohnovom bolesti u odnosu na kontrolnu skupinu ( $2,66 \pm 0,53$  vs.  $3,22 \pm 0,61$  ng/mL;  $P=0,002$ ), ali nije pronađena statistički značajna razlika kod usporedbe bolesnika s aktivnom i bolesnika s inaktivnom Crohnovom bolesti ( $2,66 \pm 0,31$  vs.  $2,67 \pm 0,72$  ng/mL;  $P=0,969$ ). Također, nisu pronađene statistički značajne razlike u promatranim biokemijskim parametrima između bolesnika s Crohnovom bolesti i kontrolne skupine, osim u vrijednostima CRP-a koji je bio značajno viši u bolesnika s Crohnovom bolesti ( $18,86 \pm 38,19$  vs.  $1,39 \pm 1,36$  mg/L;  $P=0,017$ ). Nadalje, pronađena je statistički značajna pozitivna korelacija serumske koncentracije adropina s koncentracijom HDL-a ( $r=0,311$ ;  $P=0,038$ ) i LDL-a ( $r=0,322$ ;  $P=0,031$ ) te negativna korelacija s koncentracijom CRP-a ( $r=-0,303$ ;  $P=0,041$ ).

**Zaključci:** Naše istraživanje pokazalo je da su serumske koncentracije adropina značajno niže u bolesnika s Crohnovom bolesti u usporedbi s kontrolnom skupinom, što upućuje da adropin sudjeluje u složenoj patofiziologiji Crohnove bolesti.

## **9. SUMMARY**

**Diploma thesis title:** Serum concentrations of adropin and biochemical parameters in patients with Crohn's disease

**Aim of the study:** The purpose of this study was to compare serum concentrations of adropin and biochemical parameters in patients with Crohn's disease and control subjects.

**Materials and Methods:** This cross-sectional clinical study was conducted at the University Hospital of Split and University of Split School of Medicine during the period from 1st of December 2017 to 1st of June 2018, and included a total of 30 adult patients with Crohn's disease and 30 control subjects, matched with age and sex. All subjects underwent detailed anamnestic data, physical examination and measurement of anthropometric characteristics. The serum was obtained by centrifugation from the sample of venous blood of the subjects and from it concentrations of adropin and other biochemical parameters were determined. Serum concentrations of adropin were determined using a double enzyme-immunoabsorbent assay (ELISA) of human adropin (Phoenix Pharmaceuticals, Burlingame, CA, USA), according to the manufacturer's instructions.

**Results:** Serum concentrations of adropin were statistically significantly lower in patients with Crohn's disease compared to the control group ( $2.66 \pm 0.53$  vs.  $3.22 \pm 0.61$  ng / mL;  $P = 0.002$ ) but a statistically significant difference wasn't found in the comparison of patients with active and patients with inactive Crohn's disease ( $2.66 \pm 0.31$  vs.  $2.67 \pm 0.72$  ng / mL;  $P = 0.969$ ). Also, no statistically significant difference was observed in the biochemical parameters between patients with Crohn's disease and control group, except in CRP values which were significantly higher in patients with Crohn's disease ( $18.86 \pm 38.19$  versus  $1.39 \pm 1.36$  mg / L;  $P = 0.017$ ). Furthermore, a statistically significant positive correlation was found between serum concentrations of adropin with HDL( $r = 0.311$ ;  $P = 0.038$ ) and LDL concentrations( $r = 0.322$ ;  $P = 0.031$ ), and a negative correlation with CRP concentration ( $r = 0.303$ ;  $P = 0.041$ ).

**Conclusion:** Our study showed that serum concentrations of adropin were significantly lower in patients with Crohn's disease compared to the control group, indicating that adropin may be involved in the complicated pathophysiology of Crohn's disease.

## **10. ŽIVOTOPIS**



## **OSOBNI PODATCI**

**Ime i prezime:** Dinko Martinović

**Datum i mjesto rođenja:** 27. listopada 1993. godine, Split, Hrvatska

**Državljanstvo:** Hrvat

**Adresa stanovanja:** Trondheimska 25, 21000 Split, Hrvatska

**Telefon:** +385958661454

**E-adresa:** d.m.993@gmail.com

## **OBRAZOVANJE**

2000. – 2008. Osnovna škola Mertojak, Split

2008. – 2012. IV. gimnazija „Marko Marulić“, Split

2012. – 2018. Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, smjer doktor medicine

## **ZNANJA I VJEŠTINE**

Aktivno služenje engleskim i talijanskim jezikom

Posjedovanje organizacijskih, administrativnih i socijalnih vještina

Vozač A1 i B kategorije