



Язвенный колит и сердечно-сосудистые заболевания. Клинический пример

*Исайкина М.А., Исаев Г.О., Пятигорец Е.С., Юраз М.В., Миронова О.Ю.

ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), ул. Большая Пироговская, д. 6 стр. 1, г. Москва 119435, Российская Федерация

Аннотация

В данной статье описан клинический случай пациента, длительное время страдающего язвенным колитом и сердечно-сосудистой патологией. В клиническом случае представлен пациент с поздним дебютом язвенного колита и резким ухудшением сердечно-сосудистой патологии. Подобное сочетание заболеваний представляет собой клинический интерес, т.к. по существующим данным воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) являются предикторами повышенного сердечно-сосудистого риска. В клиническом случае описана проведенная терапия воспалительных заболеваний кишечника, которая может купировать симптомы заболевания и тем самым снизить риск прогрессирования сердечно-сосудистой патологии, описана получаемая пациентом гипотензивная, гиполипидемическая терапия. Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), включающие болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК), поражают не только желудочно-кишечный тракт, но имеют и экстраинтестинальные проявления. Например, при ВЗК развивается синдром хронического воспаления, который приводит к развитию эндотелиальной дисфункции и ускорению роста атеросклеротических бляшек. Учитывая, что воспаление выступает триггером ранних этапов атерогенеза, а повышение воспалительных цитокинов сопровождается более высоким сердечно-сосудистым риском, на сегодняшний день существует предположение, что пациенты, страдающие ВЗК, имеют более высокий риск развития сердечно-сосудистых событий, чем здоровые. В нашем клиническом случае приведены последние данные о ВЗК как факторе риска сердечно-сосудистых заболеваний. Воспаление играет ключевую роль в развитии ВЗК и сердечно-сосудистой патологии. Понимание основных механизмов, лежащих в основе этих заболеваний и приводящих к повышению сердечно-сосудистого риска и ухудшению прогноза у пациентов с ВЗК, позволит оптимизировать тактику лечения и, таким образом, снизить количество неблагоприятных событий и смертность в этой когорте больных. Целью нашего клинического случая является привлечение особого внимания к данной когорте пациентов со стороны кардиологов, гастроэнтерологов и терапевтов для того, чтобы было возможно рассмотреть вопрос начала превентивной профилактики как можно раньше.

Ключевые слова: сердечно-сосудистый риск, артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, воспаление, воспалительные заболевания кишечника, язвенный колит, ишемическая болезнь сердца, коморбидность, персонализированное лечение, клинический случай

Вклад авторов: все авторы соответствуют критериям авторства ICMJE.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила в редакцию / The article received: 16.11.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 05.12.2022

Для цитирования: Исайкина М.А., Исаев Г.О., Пятигорец Е.С., Юраз М.В., Миронова О.Ю. Язвенный колит и сердечно-сосудистые заболевания. Клинический пример. Системные гипертензии. 2022;19(4):53-57. <https://doi.org/10.38109/2075-082X-2022-4-53-57>

Сведения об авторах:

***Автор, ответственный за переписку:** Исайкина Мария Алексеевна, к.м.н., гастроэнтеролог, ассистент кафедры факультетской терапии №1 института клинической медицины, ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), ул. Большая Пироговская, д. 6, стр. 1, г. Москва 119435, Российская Федерация; email: isaikina_m_a@staff.sechenov.ru, ORCID: 0000-0001-6440-8636

Пятигорец Евгения Сергеевна, студентка 4 курса института клинической медицины, ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), <https://orcid.org/0000-0003-2296-3900>

Исаев Георгий Олегович, врач-кардиолог, аспирант кафедры факультетской терапии №1 института клинической медицины, ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), <https://orcid.org/0000-0002-4871-8797>

Юраз Марта Валерьевна, врач гастроэнтеролог УКБ №1, ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), <https://orcid.org/0000-0002-4459-7481>

Миронова Ольга Юрьевна, д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии №1 института клинической медицины, ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), <https://orcid.org/0000-0002-5820-175>

Ulcerative colitis and cardiovascular disease. Case report

*Maria A. Isaikina, Evgenia S. Pyatigorets, Georgii O. Isaev, Marta V. Yurazh, Marta V. Yurazh, Olga Iu. Mironova

St. Bolshaya Pirogovskaya, 6/1, Moscow 119435, Russian Federation

Abstract

This article describes a clinical case of a patient suffering from ulcerative colitis and cardiovascular pathology for a long time. In the clinical case, a patient with a late onset of ulcerative colitis and a sharp deterioration in cardiovascular pathology is presented. This combination of diseases is of clinical interest, because according to existing data, inflammatory bowel diseases (IBD) are predictors of increased cardiovascular risk. The clinical case describes the therapy of inflammatory

bowel diseases, which can stop the symptoms of the disease and thereby reduce the risk of progression of cardiovascular pathology, describes the hypotensive, hypolipidemic therapy received by the patient. Inflammatory bowel diseases (IBD), including Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC), affect not only the gastrointestinal tract, but also have extra-intestinal manifestations. For example, IBD develops chronic inflammation syndrome, which leads to the development of endothelial dysfunction and accelerated growth of atherosclerotic plaques. Given that inflammation triggers the early stages of atherogenesis, and an increase in inflammatory cytokines is accompanied by a higher cardiovascular risk, today there is an assumption that patients suffering from IBD have a higher risk of developing cardiovascular events than healthy ones. In our clinical case, the latest data on IBD as a risk factor for cardiovascular diseases are presented. Inflammation plays a key role in the development of IBD and cardiovascular pathology. Understanding the main mechanisms underlying these diseases and leading to increased cardiovascular risk and worsening prognosis in patients with IBD will optimize treatment tactics and, thus, reduce the number of adverse events and mortality in this cohort of patients. The purpose of our clinical case is to attract special attention to this cohort of patients from cardiologists, gastroenterologists and therapists in order to be able to consider starting preventive prevention as early as possible.

Key words: cardiovascular risk, arterial hypertension, heart failure, inflammation, inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, cardiovascular disease, comorbidities, personalized treatment, case report

Authors' contributions. All authors meet the ICMJE criteria for authorship.

Conflict of Interest and funding for the article. The authors declare that there is no conflict of interest.

For citation: Maria A. Isaikina, Evgenia S. Pyatigorets, Georgii O. Isaev, Marta V. Yurazh, Marta V. Yurazh, Olga Iu. Mironova. Ulcerative colitis and cardiovascular disease. Case report. Systemic Hypertension. 2022;19(4):53-57 (in Russ.). <https://doi.org/10.38109/2075-082X-2022-4-53-57>

About authors:

***Author responsible for communication: Maria A. Isaikina**, Cand. of Sci. (Med.), Assistant of the Department of Faculty Therapy #1, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), st. Bolshaya Pirogovskaya, 6/1, Moscow 119435, Russian Federation, email: isaykina_m_a@staff.sechenov.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6440-8636>

Evgenia S. Pyatigorets, medical student, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) <https://orcid.org/0000-0003-2296-3900>

Georgii O. Isaev, MD – PhD fellow, Chair of Faculty Therapy #1, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) <https://orcid.org/0000-0002-4871-8797>

Marta V. Yurazh, MD, gastroenterologist, Department of Gastroenterology University Clinical Hospital No. 1, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) <https://orcid.org/0000-0002-4459-7481>

Olga Iu. Mironova, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Chair of Faculty Therapy #1, N. V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical (Sechenov University) <https://orcid.org/0000-0002-5820-175>

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания являются ведущими причинами смертности населения в мире. В 2019 году атеросклероз коронарных и церебральных артерий привел к 18 миллионам летальных исходов по всему миру согласно отчету ВОЗ. Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), включающие болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК), поражают не только желудочно-кишечный тракт, но имеют и экстраинтестинальные проявления. Например, при ВЗК развивается синдром хронического воспаления, который приводит к развитию эндотелиальной дисфункции и ускорению роста атеросклеротических бляшек. Учитывая, что воспаление выступает триггером ранних этапов атерогенеза, а повышение воспалительных цитокинов сопровождается более высоким сердечно-сосудистым риском [1], на сегодняшний день существует предположение, что пациенты, страдающие ВЗК, имеют более высокий риск развития сердечно-сосудистых событий, чем здоровые. Подтверждение взаимосвязи между данными патологиями следует расценивать как прогностически значимый фактор, поскольку это позволит внести изменения в схемы ведения пациентов с ВЗК и снизить риск развития сердечно-сосудистых осложнений у данной группы пациентов.

Описываемый нами клинический случай пациента, страдающего ЯК и гипертонической болезнью и атеросклеротическим поражением сосудов, наглядно демонстрирует влияние ВЗК на сердечно-сосудистую систему.

Клинический случай

Пациент Б., 62 лет, в течение десяти лет периодически отмечал появление крови в стуле, однако не обращался за медицинской помощью, считая это проявлением геморроя. В 2018 г. на фоне стресса заметил значительную примесь крови в стуле, в течение года данные явления прогрессировали, ухудшения отмечались в весеннее и осеннее время, к жалобам на кровь в стуле присоединился жидкий стул до 6 р/сутки, в том числе эпизоды ночной диареи, тенезмы. Пациент обратился за консультацией к проктологу, был диагностирован ЯК в форме проктосигмоидита. Было назначено лечение препаратами 5-аминосалицилаты (5-АСК) в ректальной форме с эффектом.

Весной того же года помимо патологий со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у пациента появились жалобы на головную боль, выраженное головокружение, общую слабость, нарушение сна, учащенное сердцебиение, жалобы на повышение АД до 200/120 мм рт. ст., на фоне которых пациент был госпитализирован в отделение общей терапии. При поступлении и проведении обследования был подтвержден диагноз гипертонической болезни (ГБ) с максимальными подъемами АД до 200/120 мм рт. ст. Во время стационарного лечения пациента ЯК протекал бессимптомно, не считая болезненности при пальпации в области проекции желчного пузыря. В биохимическом анализе крови отмечалось повышение уровня холестерина (6,72 ммоль/л) и гиперурикемия (уровень мочевой кислоты составлял 451 мкмоль/л). Пациентом были получены рекомендации принимать Магний В6 по 2 та-

блетки 2 раза в день в течение месяца, этилметилгидроксипиридина сукцинат по 1 таблетке 2 раза в день на протяжении 15 дней, 2,5 мг индапамида, 10 мг эналаприла по 2 таблетки утром и по 1 таблетке вечером и 100 мг ацетилсалициловой кислоты по 1 таблетке вечером.

В ноябре 2019 года пациент отметил ухудшение состояния со стороны ЖКТ: появилась выраженная примесь крови, спастические боли в животе, преимущественно в нижних отделах, частый жидкий стул, тенезмы, ложные позывы на дефекацию. Похудел на 5 кг. В связи с этим был вынужден обратиться за медицинской помощью. При обследовании в лабораторных анализах отмечалось повышение маркеров воспаления: СРБ 9 мг/л, фекальный кальпротектин 800 мкг/г, лейкоцитоз. При колоноскопии удалось просмотреть левые отделы кишки – слизистая сигмовидной и прямой кишки повреждена, определялись множественные крипт-абсцессы, сосудистый рисунок не прослеживался. При гистологическом обследовании подтвержден диагноз язвенного колита высокой степени активности. Проводилась терапия 5-АСК (перорально и ректальными формами), добавлена терапия ГКС дексаметазоном (ректально) и антибактериальная терапия метронидазолом, на фоне которой симптомы регрессировали и не беспокоили пациента в течение года.

В сентябре 2020 г. они возобновились и вынудили пациента обратиться к врачу. Была проведена повторная колоноскопия с биопсией, гистологическая картина которой соответствовала ЯК умеренной степени активности. Проводились повторные курсы ГКС в ректальной форме, оставлена базисная терапия 5-АСК. В этом же месяце пациенту было произведено ультразвуковое исследование (УЗИ) брюшной полости и почек, в заключении которого были отмечены стеатоз печени, поджелудочной железы, дискинезия желчевыводящих путей, конкремент в левой почке. Консультирован кардиологом, по результатам которой была подтверждена ИБС и зафиксированы явления хронической сердечной недостаточности (ХСН) II-III ФК по NYHA, а также обнаружены ЭКГ-признаки ранее перенесенного нижнего инфаркта миокарда.

В 2021 г. пациент продолжал наблюдение у кардиолога. Ему была выполнена эхокардиография (Эхо-КГ): сократительная способность миокарда левого желудочка сохранена (на границе нормы), умеренное расширение правых отделов сердца, диастолическая функция левого желудочка нарушена по 1 типу, митральная регургитация – 1 степени, трикуспидальная – 1 степени, легочная – 1 степени, гипертрофия миокарда левого желудочка, уплотнение аорты, АК, МК, легочная гипертензия, гидроперикард. По результатам обследования было принято решение о коррекции проводимой медикаментозной терапии, которая стала включать в себя кандесартан, метопролол, спиронолактон, ацетилсалициловую кислоту, аторвастатин. Пациент выполнял рекомендации, однако затем самостоятельно прекратил лечение.

В феврале 2022 г. пациенту вновь были проведены ЭГДС и колоноскопия с биопсией, по результатам которых выявлены хронический поверхностный антральный гастрит, эрозии области угла и препилорического отдела желудка, дуоденит, язвенный колит высокой степени активности. Откорректированная в марте схема терапии ЯК включала в себя будесонид, месалазин. Придерживаясь данных назначений в течение трех недель, пациент отметил положительный эффект от лечения. Однако на фоне очередного эмоционального стресса симптомы возобновились, и пациент был госпитализирован в гастроэнтерологическое отделение для обследования и лечения.

В ходе данной госпитализации в лабораторных анализах отмечалось повышение маркеров воспаления: фекальный кальпротектин 1200 мкг/г, СРБ 25 мг/мл, в анализе кала эритроциты и лейкоциты покрывали поля зрения; при колоноскопии выявлено субтотальное поражение толстой кишки, минимальная активность воспалительного процесса в правых отделах ободочной кишки, выраженная активность в левых отделах (сужение просвета за счет отека, множественные полигональные язвы, контактная кровоточивость, формирование крипт-абсцессов), множественные участки полиповидно утолщенной гиперплазированной слизистой оболочки толстой кишки (рис. 1 и 2).



Рисунок 1 Псевдополипы толстой кишки
Picture 1. Pseudopolyps in the colon

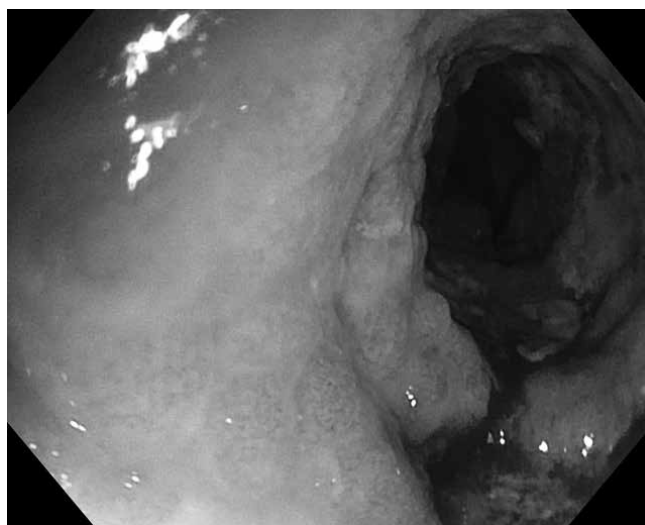


Рисунок 2. Язвенный колит, крипт-абсцессы, полигональные язвенные дефекты
Picture 2. Ulcerative colitis, crypt abscesses, polygonal ulcerative defects

Гистологически – язвенный колит высокой гистологической активности. Таким образом, состояние было расценено как «Язвенный колит, хроническое рецидивирующее течение, тотальная форма, тяжелая атака. Псевдополипоз».

Исходя из того, что пациент на протяжении четырех лет получал терапию препарата 5-АСК и ректальными формами глюкокортикостероидов (ГКС) с недостаточным эффектом, наблюдалась недостаточная эффективность от топических стероидов (будесонид), было принято решение назначить системные ГКС: преднизолон 75 мг в/в с последующим переходом на 60 мг per os с постепенным снижением по схеме (суммарно курс 12 недель). Также проводилась терапия антибиотиками (ципрофлоксацин + метронидазол), планировалась терапия цитостатиком (азатиоприн) после санации ротовой полости. На фоне данной схемы терапии была зафиксирована положительная динамика по клиническому статусу пациента. Через почти четыре недели наблюдения в стационаре пациент был выписан домой для продолжения амбулаторного лечения. Были даны рекомендации по соблюдению диеты, ограничивающей употребление грубой клетчатки, молочных продуктов, острого, жареного, копченого, легко усваиваемых углеводов и животных жиров. Терапия патологий ЖКТ и ССС была скорректирована: пациент продолжал прием преднизолона по 2 таблетки в сутки, снижая дозу по 1 таблетке в неделю, также были назначены месалазин по 1000 мг в таблетках и по 2 г в суппозиториях на длительный срок, смекта (по потребности), омепразол, энтерол, тералиджен (для контроля обострения на фоне стресса), лизиноприл, метопролол, гипотизид, аторвастатин. Было рекомендовано наблюдение у гастроэнтеролога и кардиолога.

В октябре 2022 г. во время консультации гастроэнтеролога в анамнезе было зафиксировано появление крови в стуле и диарея (стул 3-4 раза по утрам ежедневно), при осмотре отмечались боли при пальпации в правом подреберье. В ходе данной консультации пациенту было рекомендовано продолжать ранее назначенную схему лечения и придерживаться той же диеты. Также в связи с декомпенсацией недостаточности кровообращения в виде одышки при физической нагрузке, отеков нижних конечностей пациенту была рекомендована консультация кардиолога. Пациент был госпитализирован в университетскую клиническую больницу №1 для дообследования и определения дальнейшей тактики лечения. За время госпитализации пациенту проведено ЭХОКГ, по данным которого выявлена гипертрофия левого желудочка, диастолическая дисфункция левого желудочка, атеросклеротические изменения аорты, аортально-го и митрального клапанов. Данные изменения типичны для длительного течения неконтролируемой гипертонической болезни. При осмотре обращало на себя внимание наличие систолического шума в области выслушивания сонных артерий. Было проведено ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий, по данным которого выявлено: стенозирующий атеросклероз экстракраниальных отделов брахиоцефальных артерий: справа стеноз ОСА 53% по диаметру и 70% по площади, критический стеноз ВСА 75-80% по диаметру и 90% по площади, стеноз НСА 45% по диаметру и 60% по площади, ПкЛА 30-40%, слева стеноз ОСА 30-35%, ВСА 53% по диаметру и 60% по площади, НСА 50-55%, нельзя исключить

протяженные стенозы ПА в сегменте V1 и частично в V2 с обеих сторон. Пациенту было выполнено суточное мониторирование АД, по данным исследования среднее АД днем составило 168/86 мм рт. ст., ночью – 124/72 мм рт. ст. Пациенту была проведена коррекция гипотензивной терапии, усилена гиполипидемическая терапия, проведена терапия диуретиками для купирования явлений недостаточности кровообращения. На фоне лечения АД достигло целевых значений, явления недостаточности кровообращения регрессировали, толерантность к физической нагрузке возросла. Рекомендовано проведение эндартерэктомии в плановом порядке.

Обсуждение

Данный клинический случай поднимает вопрос о взаимосвязи между воспалительными заболеваниями кишечника и сердечно-сосудистой патологией. Как уже было сказано ранее, ВЗК вызывает развитие синдрома хронического воспаления и эндотелиальной дисфункции. При развитии эндотелиальной дисфункции нарушается нормальный гомеостаз стенки сосуда – уменьшается концентрация эндотелиальных факторов (оксид азота, фактор Виллебранда и т.д.), увеличивается количество маркеров воспаления (ИЛ-6, ФНО-α, γ-интерферон). При развитии данного состояния эндотелий становится более проницаемым для атерогенных липопротеинов, а также клеток иммунной системы, таких как лейкоциты и макрофаги, что приводит к их скоплению в субэндотелиальном слое сосуда и образованию большого количества пенстых клеток. Эндотелиальная дисфункция ускоряет процесс образования атеросклеротической бляшки и ремоделирования стенки сосуда. Хроническое системное воспаление опасно и тем, что при росте бляшки у нее образуется тонкая покрышка, что создает опасность её разрыва и развития таких осложнений как инфаркт миокарда или инсульт головного мозга [2]. Существует целый ряд данных, подтверждающих теоретические предположения. Например, в систематическом обзоре, включавшем 6 исследований, в которых зарегистрировано 6478 коронарных событий у 123 907 пациентов, было показано, что пациенты с ВЗК имеют на 19% выше риск поражения коронарного русла, особенно среди женщин и молодых людей до 40-50 лет [3]. В другом исследовании было обнаружено, что пациенты с ВЗК имеют большие риски инсульта и госпитализации в связи с прогрессированием сердечной недостаточности в сравнении с группой контроля [4]. В крупном британском популяционном исследовании у пациентов с ВЗК также наблюдался повышенный риск преждевременных артериальных тромбозов [5].

Как известно, оценка сердечно-сосудистого риска очень важна в рутинной практике врача терапевтических специальностей. Наиболее популярными в мире являются шкалы SCORE и фрамингемская шкала риска, однако ни первая, ни вторая не может объективно оценить сердечно-сосудистый риск у пациентов с ВЗК [6]. Использование стандартных подходов не может достоверно отразить риски у данной группы пациентов. Требуется разработка новых подходов к проведению оценки риска у данных пациентов.

Помимо влияния самих ВЗК на риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, другим немаловажным фактором является терапия, направленная на лечение ВЗК.

Например, анти-ФНО- α терапия показала статистически значимое снижение риска острых артериальных событий у пациентов с ВЗК, в отличие от салицилатов и гормональной терапии [7,8].

Еще одним немаловажным моментом, который мог бы помочь в определении риска развития сердечно-сосудистой патологии при ВЗК – определение методов диагностики. Наиболее перспективными рассматриваются два – ультразвуковое измерение толщины комплекса интимамедиа (ТКИМ) и оценка скорости распространения каротидно-фemorальной пульсовой волны (КФ-СРПВ). Например, в метаанализе G. Wu и соавт. [9], основанном на 16 исследованиях, ТКИМ у пациентов с ВЗК была значительно больше, чем в контрольной группе. При этом анализ не обнаружил разницы в ТКИМ между пациентами с БК и ЯК, что может еще раз подтверждать теорию, что за увеличение риска сердечно-сосудистых заболеваний у данных двух патологий отвечает один процесс – хроническое воспаление. КФ-СРПВ является одним из показателей оценки артериальной жесткости. Известно, что паци-

енты с ВЗК имеют повышенную артериальную жесткость даже без выраженных клинических проявлений [10]. В одном исследовании также было обнаружено значительное увеличение КФ-СРПВ в группе пациентов с ВЗК, в то время как ТКИМ не отличалась со значениями контрольной группы [11]. Наличие противоречий по данным разных исследований, большое количество белых пятен, а также отсутствие каких-либо исследований на территории нашей страны по сердечно-сосудистой коморбидности у пациентов с ВЗК требует дальнейшего изучения.

Заключение

Описанный клинический случай демонстрирует важность комплексного обследования пациентов с ВЗК мультидисциплинарной командой специалистов, позволяющего своевременно выявлять весь спектр патологии, а также назначать медикаментозную терапию с учетом персонализированных подходов к лечению, улучшая качество жизни и прогноз.

Список литературы

1. Sorriento, D. & Iaccarino, G. Inflammation and Cardiovascular Diseases: The Most Recent Findings. *Int J Mol Sci.* 2019 Aug 9;20(16):3879. <https://doi.org/10.3390/ijms20163879>
2. Kondubhatla, K., Kaushal, A., Daoud, A., Shabbir, H., & Mostafa, J. A. (2020). Pro-atherogenic inflammatory mediators in inflammatory bowel disease patients increase the risk of thrombosis, coronary artery disease, and myocardial infarction: a scientific dilemma. *Cureus.* 2020 Sep 19;12(9):e10544. <https://doi.org/10.7759/cureus.10544>
3. Singh S, Singh H, Loftus EV, Pardi DS. Risk of cerebrovascular accidents and ischemic heart disease in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014;12(3):382–393. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2013.08.023>
4. Kristensen SL, Ahlehojff O, Lindhardsen J, et al. 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. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0056944>
5. Alayo, Q., Loftus Jr, E. V., Yarur, A., Alvarado, D., Ciorba, M. A., de Las Fuentes, L., & Deepak, P. (2022). Inflammatory Bowel Disease Is Associated With an Increased Risk of Incident Acute Arterial Events: Analysis of the United Kingdom Biobank. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 2022 Sep 6;S1542-3565(22)00831-X. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2022.08.035>
6. Biondi RB, Salmazo PS, Bazan SGZ, et al. Cardiovascular risk in individuals with inflammatory bowel disease. *Clin Exp Gastroenterol.* 2020;13:107-13. <https://doi.org/10.2147/CEG.S243478>
7. Kirchesner, J., Nyboe Andersen, N., Carrat, F., Jess, T., & Beaugerie, L. (2019). Risk of acute arterial events associated with treatment of inflammatory bowel diseases: nationwide French cohort study. *Gut, gutjnl*–2019–318932. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-318932>
8. Sleutjes, J. A., Roeters van Lennep, J. E., Boersma, E., Menchen, L. A., Laudes, M., Farkas, K., ... & de Vries, A. C. (2021). Systematic review with meta-analysis: effect of inflammatory bowel disease therapy on lipid levels. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics.* 52021 Oct;54(8):999-1012.4(8), 999-1012. <https://doi.org/10.1111/apt.16580>
9. Wu GC, Leng RX, Lu Q, et al. Subclinical Atherosclerosis in Patients With Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Angiology.* 2017;68:447-61. <https://doi.org/10.1177/000331971665203>
10. Zanolli L, Cannavò M, Rastelli S, et al. Arterial stiffness is increased in patients with inflammatory bowel disease. *J Hypertens.* 2012;30(9):1775-81. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e3283568abd>
11. Ozturk K, Guler AK, Cakir M, et al. Pulse Wave Velocity, Intima Media Thickness, and Flow-mediated Dilatation in Patients with Normotensive Normoglycemic Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2015;21(6):1314-20. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000355>