

Niveles de $\beta 2$ microglobulina y proteína C reactiva ultrasensible como marcadores de actividad histológica en pacientes con colitis ulcerativa crónica idiopática

Jesús K. Yamamoto-Furusho*, Jesús Camacho-Escobedo, Félix Téllez-Ávila y Rafael Barreto

Clínica de Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Departamentos de Gastroenterología y Endoscopia, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", SSA, México D.F., México

Recibido en su versión modificada: 7 de enero de 2010

Aceptado: 19 de enero de 2010

RESUMEN

Antecedentes: Recientemente hay interés en investigar nuevos marcadores bioquímicos no invasivos con mayor eficacia para evaluar la actividad endoscópica en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal.

El objetivo de esta investigación fue evaluar la correlación de los valores séricos de proteína C reactiva ultrasensible (PCR-us) y beta-2 microglobulina ($\beta 2M$) con la actividad histológica en pacientes con colitis ulcerosa crónica idiopática.

Métodos: Se estudiaron 60 pacientes con diagnóstico confirmado de colitis ulcerosa crónica idiopática. Se determinó el Índice de Truelove-Witts, los valores séricos de $\beta 2M$ y PCR-us, así como el grado de actividad histológica.

Resultados: 30 pacientes fueron mujeres (50 %) con edad promedio de 41.3 ± 14.5 años. Al evaluar la correlación entre los valores séricos de PCR-us y $\beta 2M$ con la actividad histológica, se documentó un coeficiente de correlación de 0.39 ($p = 0.01$) y 0.33 ($p = 0.02$), respectivamente. En un análisis por subgrupos se determinó la utilidad diagnóstica de la PCR-us y $\beta 2M$. Las curvas ROC mostraron que la mayor área bajo la curva (AUC) para PCR-us y $\beta 2M$ correspondió a los puntos de corte de ≥ 0.36 ($AUC = 0.73$) y ≥ 1.3 ($AUC = 0.69$), respectivamente.

Conclusiones: Los valores séricos de PCR-us y $\beta 2M$ correlacionaron positivamente con el grado de actividad histológica en pacientes con colitis ulcerosa crónica idiopática.

Palabras clave:

Colitis ulcerosa crónica idiopática, enfermedad inflamatoria intestinal, proteína C reactiva, beta-2 microglobulina

SUMMARY

Background: There is currently increasing interest in research focused on new, non-invasive biochemical markers with better efficacy for evaluating endoscopic activity in patients with inflammatory bowel disease (IBD). In the present study, we determined the diagnostic utility of high sensitive C-reactive protein (hs CRP) and $\beta 2$ microglobulin ($\beta 2M$) levels and analyzed their correlation with the histological activity of ulcerative colitis (UC).

Methods: A total of 60 consecutive patients with UC were studied. Truelove-Witts index, histological activity, and $\beta 2M$ and CRP levels were determined. Patients were grouped as non-active, mild, moderate, or severe following Riley's classification. Statistical analysis was performed using descriptive statistics.

Results: The mean age of the patients was 41.3 ± 14.5 years. Thirty patients were women (50 %). Twenty-one patients had distal UC (35%). The correlations between serum hsCRP and $\beta 2M$ with histological activity showed coefficients of 0.39 ($p = 0.01$) and 0.33 ($p = 0.02$), respectively. The diagnostic utility was determined by ROC curves, which showed that the cutoff with the greatest area under the curve (AUC) for hsCRP and $\beta 2M$ were ≥ 0.36 ($AUC = 0.73$) and ≥ 1.3 ($AUC = 0.69$), respectively.

Conclusions: In patients with UC, hsCRP and $\beta 2M$ levels are positively correlated with histological activity.

Key words:

Ulcerative colitis, inflammatory bowel disease, C-reactive protein, B2 microglobulin

La colitis ulcerativa crónica idiopática y la enfermedad de Crohn son los principales componentes de la enfermedad inflamatoria intestinal. La enfermedad inflamatoria intestinal es considerada compleja por su variada presentación clínica y sus múltiples complicaciones desarrolladas durante el transcurso de su historia natural, así como por sus

grandes diferencias respecto a la respuesta terapéutica.^{1,2} La colitis ulcerosa crónica idiopática se caracteriza por afección solamente a nivel de la mucosa, es decir, es no transmural, se restringe a la mucosa del colon.¹ Dependiendo de su localización puede clasificarse como proctitis, colitis izquierda (afección colon sigmoideas con o sin afectación de

*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Jesús K. Yamamoto-Furusho. Jefe de la Clínica de Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Departamento de Gastroenterología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", Vasco de Quiroga 15, Col. Sección XVI, Del. Tlalpan, México D.F., México. Tel: (55) 5573 3418. Fax: (55) 5655 0942. Correo electrónico: kazuofurusho@hotmail.com

descendente), colitis extensa (afección más allá de flexura esplénica) o pancolitis. De acuerdo con su actividad suele clasificarse como inactiva o en remisión, actividad leve, moderada, grave y colitis fulminante.

La correcta evaluación de su actividad y extensión es la base para orientar un eficaz tratamiento y definir su pronóstico.³ Se han utilizado índices de actividad inflamatoria en múltiples estudios como medidas indirectas de evaluación, las cuales no han mostrado ser métodos confiables respecto a la valoración endoscópica e histológica.⁴ Los resultados muestran poca correlación entre los índices de actividad clínica de la enfermedad, actividad endoscópica e histológica.⁴ El estándar de oro para evaluación de la actividad en colitis ulcerosa crónica idiopática continúa siendo la evaluación endoscópica, de tal forma que los índices actuales para la valoración de actividad de la enfermedad incluyen valoración endoscópica y variables clínicas, como la Puntuación de la Clínica Mayo y el Índice Simple de Actividad de Colitis Ulcerosa Crónica Idiopática.⁵

Respecto a valoración endoscópica, actualmente no hay un consenso estandarizado y regularmente hay correlación con la actividad endoscópica. Debido a lo anterior, la actividad endoscópica no se recomienda para valoración de actividad en la práctica clínica debido a que es invasiva, sin embargo, para fines de protocolo de estudio de marcadores de actividad y para valoración de efectividad farmacológica sí es recomendada.⁵ Los dos índices publicados son el de Geboes y Ryles, siendo este último el que más reproductibilidad ha mostrado.⁶⁻⁸ Finalmente, la colonoscopia, la cual es utilizada para toma de biopsia y valoración de actividad en la práctica clínica, es un procedimiento invasivo con riesgo de complicaciones y con un alto consumo de costos.

Según lo anterior, los estudios actuales están enfocados a buscar nuevos marcadores bioquímicos no invasivos con mayor eficacia para valorar la actividad de la enfermedad inflamatoria intestinal. Los marcadores más investigados recientemente en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal son los reactantes inflamatorios de fase aguda como la velocidad de sedimentación globular y la proteína C reactiva (PCR).³ La PCR es producida por los hepatocitos mediante citocinas pro inflamatorias como IL1 e IL6, en algunos estudios ha mostrado correlación con algunos marcadores bioquímicos inflamatorios,⁹ índices de actividad clínica, endoscópica e histológica en pacientes con enfermedad de Crohn, sin embargo, en pacientes con colitis ulcerosa crónica idiopática los resultados son controversiales.^{4,9} Por otra parte, la $\beta 2$ microglobulina ($\beta 2M$) es una proteína de bajo peso molecular que es liberada principalmente por linfocitos T activados y macrófagos a nivel de la luz intestinal. Se sintetiza diariamente en un rango de 50 a 200 mg, con una vida media de dos horas. Su vía de eliminación es exclusivamente renal (99 %) y su producción puede ser estimulada por procesos linfoproliferativos, así como cualquier padecimiento que condicione respuesta inflamatoria.⁶ Un estudio mostró buena correlación de los niveles séricos de $\beta 2M$ para enfermedad de Crohn y controversiales para actividad en colitis ulcerosa crónica idiopática.⁶ Con base en lo anterior, decidimos realizar el presente trabajo cuyo objetivo es correlacionar $\beta 2M$ y PCR

como marcadores de actividad inflamatoria con el Índice de Actividad Clínica (Truelove-Witts), endoscópica e histológica en pacientes con colitis ulcerosa crónica idiopática.

Los objetivos del presente trabajo fueron determinar la correlación de los valores séricos de PCR ultrasensible (PCR-us) y $\beta 2M$ con el grado de actividad histológica en pacientes con colitis ulcerosa crónica idiopática, así como la utilidad diagnóstica de estos marcadores serológicos como predictores no invasivos de actividad histológica.

Material y métodos

Población

Se estudiaron 60 pacientes con diagnóstico de colitis ulcerosa crónica idiopática por cuadro clínico, endoscópico e histológico, que acudieron a la Clínica de Enfermedad Inflamatoria Intestinal en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", durante el periodo de octubre de 2006 a junio de 2007. Los criterios de inclusión consistieron en pacientes mayores de 18 años con diagnóstico definitivo de colitis ulcerosa crónica idiopática, de uno u otro sexos y que aceptaron participar en el estudio. Los criterios de exclusión fueron pacientes con deterioro de función renal (creatinina sérica mayor 1.2 mg/dl), linfoma, enfermedades hematológicas, sepsis, artritis reumatoide, enfermedades de la colágena y pacientes con cualquier padecimiento autoinmune o inflamatorio no relacionado a colitis ulcerosa crónica idiopática que interfiera con los valores séricos tanto de PCR-us y $\beta 2M$.

Métodos

Se determinó el Índice de Truelove-Witts, valores séricos de $\beta 2M$ y PCR-us, así como el grado de actividad por histología. La colonoscopia se llevó a cabo de acuerdo a las recomendaciones para pacientes con colitis ulcerosa crónica idiopática.^{10,11} Para actividad grave solo se realizó rectosigmoidoscopia corta con toma de biopsia y para pacientes con actividad leve a moderada, colonoscopia larga con toma de biopsia según las recomendaciones para escrutinio de cáncer colorectal en pacientes con colitis ulcerosa crónica idiopática.^{10,11} Todos los valores séricos tanto de $\beta 2M$ y PCR-us fueron tomados con un intervalo de tiempo máximo de 15 días en relación con la toma de las biopsias y se obtuvieron a cabo de acuerdo a las recomendaciones de los fabricantes. La técnica de PCR utilizada fue de alta sensibilidad (Ultrasensible) del proveedor Sistemas Inmunoquímicos Beckman Coulter. Se realizó separación de suero dentro de las dos primeras horas después de la toma de muestra sanguínea del paciente y el análisis de la muestra dentro de las primeras ocho horas. El esquema de reacción de esta prueba es PCR de la muestra del paciente con adhesión a anticuerpo de PCR para formar complejo PCR-anticuerpo. En el reactivo se utilizó la metodología de inmunoensayos de partículas en el infrarrojo para completar la prueba de PCR ultrasensible. El rango de medición inicial fue de 2.0-6.0 mg/dl.

Cuadro I. Características clínicas de los pacientes con colitis ulcerosa crónica idiopática (n = 60)

Variables	n	%
Sexo femenino	30	50
CUCI distal	24	40
Grado de actividad		
Inactividad	10	17
Leve	6	10
Moderada	13	22
Grave	6	10

CUCI = Colitis ulcerativa crónica idiopática.

En relación a β 2M, se usó el sistema AxSYM B2microglobulin, el cual es un método de enzimoimmunoanálisis. Esta técnica se basa en micropartículas recubiertas de anti β 2M, las cuales reaccionan con β 2M de la muestra de los pacientes con el fin de realizar posteriormente cuantificación del complejo Ac. β 2M + β 2M con técnica fluorescente. El material para evaluación histopatológico se tomó durante la colonoscopia con toma biopsias en cuatro cuadrantes cada 10 cm para pacientes con actividad leve-moderada, con un promedio mínimo de 30 a 40 muestras por paciente. Para pacientes con actividad grave sólo se tomó muestra a nivel de recto, con promedio de seis a ocho muestras. Las muestras fueron colocadas en frascos separados para cada una de las regiones de colon (recto, sigmoides, descendente, trasverso y ascendente). Cada frasco contenía formol a 50 % y las muestras fueron evaluadas en un tiempo máximo de 24 horas. La actividad histológica fue evaluada por dos patólogos cegados utilizando la clasificación de Riley:⁸ 0 = inactividad, 1 = actividad inflamatoria leve, 2 = actividad inflamatoria moderada, 3 = actividad inflamatoria grave + destrucción de tejido. Se tomó como valor de referencia en cada paciente la escala con mayor actividad en todos los segmentos valorados.

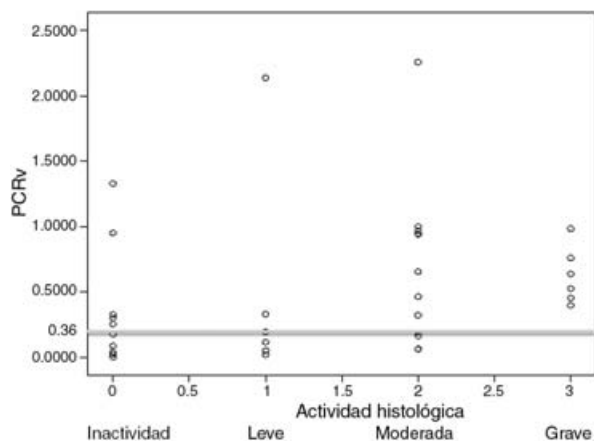


Figura 1a. Valor sérico de corte de PCR para detectar actividad histológica de moderada y grave en pacientes con colitis ulcerosa crónica idiopática.

Análisis estadístico

Los resultados fueron expresados en medianas, rangos, frecuencias relativas y absolutas. Para evaluación de correlación entre niveles séricos de PCR ultrasensible y niveles séricos de β 2M con evaluación endoscópica, usamos índice de correlación de Spearman. Se realizó curva ROC para determinar los mejores valores de corte tanto para PCR ultrasensible y β 2M para detección de actividad moderada-grave endoscópica. Fueron obtenidos la sensibilidad, especificidad, valor predictivo negativo y positivo de los diferentes valores de corte de PCR ultrasensible y β 2M según los valores de corte tanto para PCR ultrasensible y β 2M para actividad moderada-severa endoscópica. La concordancia entre el tejido colónico valorado por dos patólogos fue evaluado usando estadística de kappa (k). Un valor de $p < 0.05$ fue considerado significativo desde el punto de vista estadístico. Todos los análisis estadísticos fueron conducidos usando el programa SPSS versión 12.0 (Chicago, IL, USA).

Resultados

Se estudiaron 60 pacientes con colitis ulcerosa crónica idiopática. La media de edad fue 42.6 ± 16.5 años; 30 (50 %) fueron del sexo femenino, 24 (40 %) tuvieron colitis distal y 36 (60 %), pancolitis. Treinta (50 %) pacientes tuvieron manifestaciones extraintestinales, siendo la más frecuente afeción articular (38.3 %). De acuerdo con la clasificación de Truelove-Witts, los pacientes en remisión, actividad leve a moderada y grave fueron 35 (58.3 %), 22 (36.7 %) y tres (5 %), respectivamente. El grado de actividad de acuerdo con la evaluación histológica fue: 17 % pacientes fueron inactivos, 10 % con actividad leve, 22 % con actividad moderada y 10 % con actividad grave (Cuadro I).

Utilidad diagnóstica de los niveles séricos de PCR ultrasensible para detectar actividad moderada/grave a nivel histológico.

Fue mostrada una correlación directa de PCR ultrasensible con actividad histológica ($r^2 = 0.40$, $p = 0.01$, Figura 1a). La

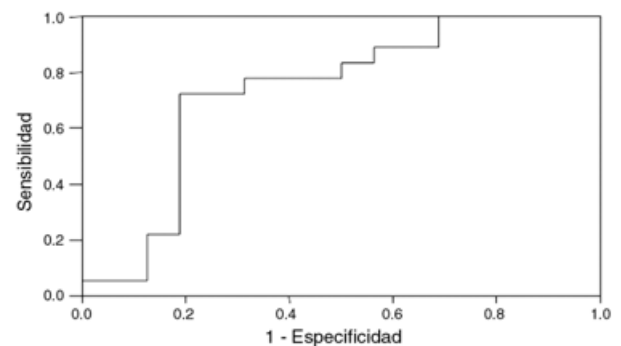


Figura 1b. Curva ROC que demuestra los valores de sensibilidad y especificidad de la PCR con punto de corte de 0.36 mg/dl

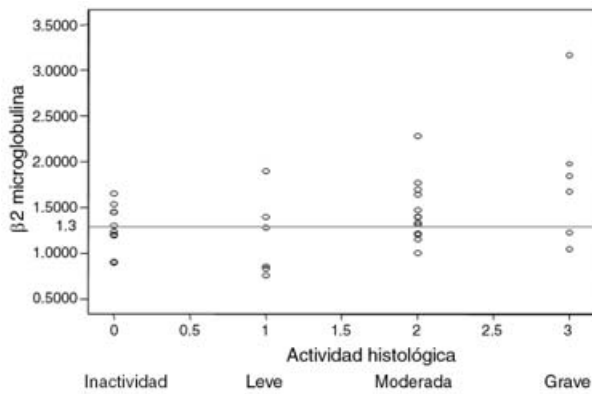


Figura 2a. Valor sérico de corte de 1.3 mg/dl de beta-2 microglobulina para detectar actividad histológica moderada y grave en pacientes con colitis ulcerosa crónica idiopática.

mejor área bajo la curva (AUC) fue documentada a ≥ 0.36 mg/dl (AUC = 0.73, Figura 1b). La sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo de PCR-us (≥ 0.36 mg/dl) fue de 72 % (IC 95 % = 43-83), 81.2 % (IC 95 % = 57-93), 80 % (IC 95 % = 55-93) y 68 % (IC 95 % = 46-85), respectivamente.

Utilidad diagnóstica de β 2-MB para detectar actividad histológica moderada/grave

Una directa correlación de β 2M con actividad histológica fue mostrada ($r^2 = 0.33$, $p = 0.02$; Figura 2a). La mejor área bajo la curva fue documentada a ≥ 1.3 mg/dl (AUC = 0.69, Figura 2b). La sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo de β 2M (≥ 1.3 mg/dl) fue de 68 % (IC 95 % = 46-84), 63 % (IC 95 % = 33-77), 65 % (IC 95 % = 43-81) y 60 % (IC 95 % = 36-80), respectivamente.

En el cuadro II se muestra la comparación de la eficacia diagnóstica entre escala de Truelove-Witts, PCR ultrasensible y β 2M.

Discusión

En este estudio se demuestra que la PCR ultrasensible y la β 2M sérica correlacionan de manera positiva con el grado de actividad histológica en pacientes con colitis ulcerosa crónica

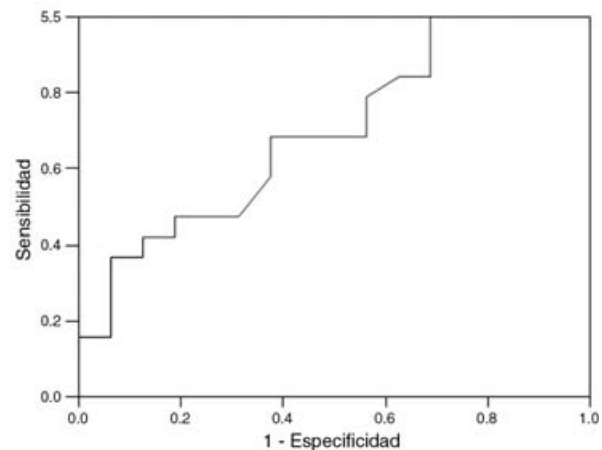


Figura 2b. Curva ROC que demuestra los valores de sensibilidad y especificidad de beta 2-microglobulina con punto de corte de 1.3 para detectar actividad histológica moderada y grave en colitis ulcerosa crónica idiopática.

ca idiopática. La sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo para detectar actividad endoscópica moderada a grave fue adecuada para PCR ultrasensible, cuando se toma como punto de corte 0.36 mg/dl. Este valor de corte es menor de lo publicado en estudios previos (0.8 mg/dl) y, por lo tanto ello, conlleva mayor eficacia para identificar actividad en pacientes con colitis ulcerosa crónica idiopática, lo cual es explicado por las diferentes técnicas de PCR utilizadas, siendo en nuestro estudio la PCR ultrasensible.

Estos resultados son de gran importancia ya que derivan del primer estudio que utiliza PCR ultrasensible y β 2M como marcadores que correlacionan con actividad de colitis ulcerosa crónica idiopática a nivel histológico, ya que investigaciones previas demuestran correlación para actividad clínica y endoscópica para enfermedad de Crohn y controversial para colitis ulcerosa crónica idiopática.¹²⁻¹⁴ Recientemente se han evaluado los niveles de PCR no ultrasensible, cuyos resultados demuestran buena correlación de los niveles de PCR con el grado de actividad a nivel clínico, endoscópico, radiológico e histológico en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal.¹⁵⁻¹⁷

Nuestros hallazgos concuerdan con estudios previos, aunque agregamos un nuevo marcador, la β 2M, la cual

Cuadro II. Utilidad diagnóstica de la PCR ultrasensible y beta-2 microglobulina, para detectar actividad moderada a grave en pacientes con colitis ulcerosa crónica idiopática

Parámetros	Truelove-Witts (IC 95 %)	PCR-us (IC 95 %)	β 2M (IC 95 %)
Sensibilidad	5 (0.9-24)	72 (43-83)	68 (46-84)
Especificidad	94 (72-99)	81 (57-93)	63 (33-77)
Valor predictivo positivo	50 (10-90)	80 (55-93)	65 (43-81)
Valor predictivo negativo	44 (29-61)	68 (46-85)	60 (36-80)

también mostró buena correlación con el grado de actividad histológica en pacientes con colitis ulcerosa crónica idiopática.

Considerando los resultados de esta investigación y lo demostrado en estudios previos respecto a PCR ultrasensible con una kappa de 0.65, se sugiere gran utilidad de este marcador simple, eficaz y sin efectos adversos para predecir actividad moderada a grave a nivel histológico. Por otro lado, consideramos que el impacto clínico es importante puesto que la PCR ultrasensible al identificar actividad moderada y grave nos ayudaría a optimizar el tratamiento médico con uso de corticoides vía oral, inmunomoduladores, terapia biológica, y así evitar la realización de índices de actividad (Truelove-Witts) con mala sensibilidad y especificidad, los cuales pueden llevar a subestimar la actividad de la enfermedad y mala orientación a tratamiento, para así evitar la realización de procedimientos que consumen costos son invasivos y con riesgo de complicaciones, como es el caso de la colonoscopia.¹⁴

Por otro lado, en este estudio también se demuestra buena correlación de los niveles séricos de β 2M con el grado de actividad endoscópica en pacientes con colitis ulcerosa crónica idiopática. En estudios previos, este marcador solo había demostrado correlación para actividad en enfermedad de Crohn.⁶ Los resultados del presente estudio demuestran que un nivel igual o superior a 1.3 mg/dl (valor obtenido mediante curva ROC) tiene una correlación positiva para detectar actividad moderada a grave en pacientes con colitis ulcerosa crónica idiopática, siendo nuestro estudio el primero que muestra dicha correlación en pacientes con colitis ulcerosa crónica idiopática.

En estudios previos se ha demostrado que en proctitis la correlación de β 2M y PCR con el grado de actividad es menor cuando se compara con los pacientes que tienen una afectación más extensa que rectosigmoides.^{6,15} Sin embargo, en el presente estudio se demostró que existe una correlación positiva para ambos marcadores con la presencia de pancolitis.

El tamaño de muestra debe ser incrementado para confirmar estos hallazgos encontrados. Cabe mencionar que el estudio previo donde se valoró la PCR y β 2M con enfermedad de Crohn incluyó 87 pacientes.⁶

Conclusiones

La PCR ultrasensible y B2M sérica son marcadores potencialmente útiles para identificar actividad moderada y grave

a nivel histológico en pacientes con colitis ulcerosa crónica idiopática utilizando como valores de corte 0.36 mg/dl y 1.3 mg/dl, respectivamente.

Referencias

1. Baumgart DC, Sandborn W. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. *Lancet* 2007;369:1641-1657.
2. Lichstein G, Abreu MT, Cohen R, Tremaine W. American Gastroenterological Association Institute. Technical review on corticosteroids, immunomodulators and infliximab in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2006;130:940-987.
3. Desai D, Faubion WA, Sandborn WJ. Review article: biological activity markers in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:247-255.
4. Solem CA, Loftus EV, Tremaine WJ, Harmsen WS, Sandborn WJ. Correlation of C-reactive protein with clinical, endoscopic, histologic, and radiographic activity in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005;11:707-712.
5. D'Haens G, Sandborn WJ, Feagan BG. A Review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2007;132:763-786.
6. Zissis M, Afroudakis A, Galanopoulos G, Palermos L, Boura X, Michopoulos S, et al. B2 Microglobulin: Is it a reliable marker of activity in inflammatory bowel disease? *Am J Gastroenterol* 2001;96:2177-2183.
7. Baron JH, Connell AM, Lennard-Jones JE. Variation between observers in describing mucosal appearances in proctocolitis. *BMJ* 1964;1:89-92.
8. Riley SA, Mani V, Goodman MJ, Herd ME, Dutt S, Turnberg LA. Comparison of delayed release 5 aminosalicylic acid (mesalazine) and sulphasalazine in the treatment of mild to moderate ulcerative colitis relapse. *Gut* 1988;29:669-674.
9. Mazlam M, Hodgson H. Interrelations between interleukin-6, interleukin-1beta, plasma C-reactive protein values, and in vitro C-reactive protein generation in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 1994;35:77-83.
10. Powell-Tuck J, Day DW, Buckell NA, Wadsworth J, Lennard-Jones JE. Correlations between defined sigmoidoscopic appearances and other measures of disease activity in ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 1982 27:533-537.
11. Ahmadi AA, Polyak S. Endoscopy/surveillance in inflammatory bowel disease. *Surg Clin N Am* 2007;87:743-762.
12. Kiesslich R, Galle PR, Neurath MF. Endoscopic surveillance in ulcerative colitis: smart biopsies do it better. *Gastroenterology* 2007;133:742-745.
13. Rodgers AD, Cummins AG. CRP Correlates with clinical score in ulcerative colitis but not in Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 2007;52:2063-2068.
14. Langhorst J, Eisenbruch S, Koelzer J, Rueffer A, Michalsen A, Dobos GJ. Non-invasive markers in the assessment of intestinal inflammation in inflammatory bowel diseases: performance of fecal lactoferrin, calprotectin, and PMN-elastase, CRP, and clinical indices. *Am J Gastroenterol* 2008;103:162-169.
15. Lok KH, Ng CH, Hung HG, Li KF, Li KK, Szeto ML. Correlation of serum biomarkers with clinical severity and mucosal inflammation in Chinese ulcerative colitis patients. *J Dig Dis* 2008;9:219-224.
16. Solem CA, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. Correlation of C-reactive protein with clinical, endoscopic, histologic, and radiographic activity in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005;11:707-712.
17. Henriksen M, Jahnsen J, Lygren I, Stray N, Sauar J, Vatn MH, Mowm B; IBSEN Study Group. C-reactive protein: a predictive factor and marker of inflammation in inflammatory bowel disease. Results from a prospective population-based study. *Gut* 2008;57:1518-1523.