

Univerzita Karlova

1. lékařská fakulta

Studijní program: Biomedicína

Studijní obor: Preventivní medicína a epidemiologie



MUDr. Sabína Oreská

Ateroskleróza a kardiovaskulární riziko u vybraných revmatických onemocnění

Atherosclerosis and cardiovascular risk in selected rheumatic diseases

Dizertační práce

Školitel: prof. MUDr. Michal Tomčík, Ph.D

Praha 2023

Prohlášení o samostatném zpracování dizertační práce

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem řádně uvedla a citovala všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze, 12.7.2023

MUDr. Sabína Oreská

Identifikační záznam

ORESKÁ, Sabína. Ateroskleróza a kardiovaskulární riziko u vybraných revmatických onemocnění. [Atherosclerosis and cardiovascular risk in selected rheumatic diseases]. Praha, 2023. 128 s., 5 příl. Dizertační práce. Univerzita Karlova, Praha, 1. lékařská fakulta, Revmatologická klinika a Revmatologický ústav. Vedoucí práce Tomčík Michal

Poděkování

Tato práce vznikla v rámci doktorského studijního programu v biomedicině na Revmatologické klinice 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Revmatologického ústavu v Praze. Poděkování patří především mému školiteli prof. MUDr. Michalovi Tomčíkovi, Ph.D. za jeho vynikající odborné vedení v průběhu celého studia a všestrannou pomoc a podporu při tvorbě této dizertační práce. Dále bych ráda poděkovala prof. MUDr. Michalovi Vrablíkovi, Ph.D. za jeho pomoc v průběhu práce na projektu, zajištění spolupráce s 3. interní klinikou 1. LF UK a VFN a tím i možnosti provedení celého projektu a cenné rady během mé práce na projektu.

V neposlední řadě bych chtěla rovněž poděkovat prof. MUDr. Karlovi Pavelkovi, DrSc., který mi jako přednosta Revmatologické kliniky 1. LF UK a ředitel Revmatologického ústavu vytvořil optimální podmínky k postgraduálnímu studiu a také kolegům z Revmatologického ústavu a 3. interní kliniky 1. LF UK a VFN, kteří na projektu spolupracovali.

Poděkování patří i mé rodině a blízkým za jejich trpělivost a podporu během mého studia a klinické práce.

Výzkumný projekt, který je podkladem této dizertační práce by se neobešel bez finanční podpory těchto institucí a grantové podpory:

- Revmatologický ústav a Revmatologická klinika 1. LF UK, Praha
- 3. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha
- Institucionální podpora MZ ČR pro Revmatologický ústav 023728
- GAUK 312218
- AZV MZ ČR NV18-01-001161A, NU21-01-00146, 16-33542A, 16-33574A
- SVV pro 1. LF UK v letech 2015-2023 (aktuálně č. 260638)
- BBMRI.cz-LM2023033

Abstrakt

Kardiovaskulární (KV) nemoci na podkladě aterosklerózy jsou vedoucí příčinou morbidity a mortality ve světě. U pacientů s revmatickými nemocemi hrají roli kromě tzv. tradičních rizikových faktorů také netradiční rizikové faktory související se zánětlivým onemocněním. Na rozdíl od relativně častějších onemocnění pojiva je u vzácnějších nemocí nedostatek studií s touto problematikou.

Cílem této práce bylo zhodnotit KV riziko u 90 pacientů s idiopatickými zánětlivými myopatiemi (IZM) ve srovnání se 180 zdravými kontrolami (ZK) z běžné populace se srovnatelným věkem a poměrem pohlaví, bez anamnézy manifestního KV onemocnění.

Výsledky této průřezové kohortové studie ukázaly významně vyšší prevalenci tradičních rizikových faktorů a také subklinické aterosklerózy u pacientů s IZM oproti ZK. Skórovací systémy (SCORE, SCORE2 a modifikované SCORE) se v porovnání s nálezy na sonografii karotid ukázaly jako nepřesné při odhadu KV rizika, přičemž jako nejpřesnější se jeví SCORE2. Nejzávažnější KV rizikový profil byl patrný u pacientů se statiny indukovanou nekrotizující myopatií. Vyšší KV riziko u IZM bylo celkově asociované s vyšším věkem, aktivitou nemoci, parametry tělesného složení i vyšším krevním tlakem.

Potvrdili jsme vyšší KV riziko i prevalenci tradičních rizikových faktorů u pacientů s IZM proti běžné populaci. Do budoucna bude proto potřeba konkrétních doporučení ke sledování a řízení KV rizika u IZM i dalších vzácných onemocnění pojiva.

Klíčová slova: ateroskleróza, kardiovaskulární riziko, idiopatické zánětlivé myopatie, prevence

Abstract

Cardiovascular (CV) diseases due to atherosclerosis are the leading cause of morbidity and mortality worldwide. CV risk in rheumatic patients is caused by both traditional and non-traditional risk factors associated with autoimmune diseases. Unlike the relatively more prevalent rheumatic disease, there is a lack of evidence on CV risk in rare rheumatic diseases.

The aim of this study was to evaluate the CV risk in 90 patients with idiopathic inflammatory myopathies (IIM), compared to 180 healthy controls (HC) with similar age and gender distribution, without clinically manifested CV diseases.

The results of this cross-sectional cohort study showed a significantly higher prevalence of traditional risk factors as well as of subclinical atherosclerosis in IIM compared to HC. In comparison to carotid ultrasonography, SCORE, SCORE2, and modified SCORE was proved to underestimate the CV risk, while SCORE2 appeared to be the most accurate. The most severe CV risk profile was observed in patients with statin-induced necrotizing myopathy. Overall, higher CV risk in IIM was associated with higher age, disease activity, body composition parameters, and higher blood pressure values.

We confirmed a higher CV risk as well as a higher prevalence of traditional risk factors in patients with IIM compared to the general population. Therefore, in the future, specific recommendations for CV risk management in IIM and other rare connective tissue diseases will be needed.

Key words: atherosclerosis, cardiovascular risk, idiopathic inflammatory myopathies, prevention

Obsah

1. Úvod	17
1.1. Ateroskleróza	18
1.1.1. Patogeneze aterosklerózy	18
1.1.2. Autoprotilátky v aterogenezi	19
1.2. Kardiovaskulární riziko	21
1.2.1. Tradiční rizikové faktory	23
1.2.1.1. Metabolický syndrom	23
1.2.1.2. Obezita a její imunomodulační potenciál	24
1.2.1.3. Dyslipidemie u autoimunitních nemocí	25
1.2.2. Netradiční rizikové faktory	26
1.2.2.1. Efekt protizánětlivé terapie	26
1.2.2.1.1. Nesteroidní antirevmatika	26
1.2.2.1.2. Glukokortikoidy	27
1.2.2.1.3. Chorobu modifikující léky	27
1.2.2.1.3.1. Konvenční syntetické choroby modifikující léky	27
1.2.2.1.3.2. Biologické choroby modifikující léky	28
1.2.2.1.3.3. Cílené syntetické choroby modifikující léky	30
1.2.3. Primární a sekundární prevence	30
1.2.3.1. Farmakoterapie kardiovaskulárních rizikových faktorů	31
1.2.3.2. Sledování kardiovaskulárního rizika u revmatických onemocnění	32
1.3. Kardiovaskulární nemoci	35
1.3.1. Výskyt ve zdravé populaci	35
1.3.2. Výskyt u pacientů s revmatickým onemocněním	37
1.3.2.1. Revmatoidní artritida (RA)	38
1.3.2.2. Ankylozující spondylitida (AS)	39

1.3.2.3. Psoriatická artritida (PsA)	40
1.3.2.4. Systémový lupus erythematoses (SLE)	40
1.3.2.5. Systémová sklerodermie (SSc)	41
1.3.2.6. Idiopatické zánětlivé myopatie (IZM)	43
1.3.2.7. Primární Sjögrenův syndrom (pSS)	45
1.4. Diagnostika kardiovaskulárního rizika a nemocí	45
1.4.1. Skórovací systémy	45
1.4.1.1. Využití u revmatických onemocnění	47
1.4.2. Klinické vyšetření	48
2. Hypotézy a cíle práce	51
2.1. Hypotézy	51
2.2. Cíle práce	52
3. Metodika	52
3.1. Výběr pacientů a zdravých kontrol	52
3.2. Základní charakteristika	54
3.3. Laboratorní vyšetření	56
3.4. Měření tělesného složení	57
3.5. Vyšetření subklinické aterosklerózy	58
3.5.1. Intimo-mediální tloušťka karotid	58
3.5.2. Aterosklerotické pláty karotid	58
3.5.3. Index kotníkových tlaků	59
3.5.4. Aortální pulzová vlna	59
3.6. Odhad kardiovaskulárního rizika podle skórovacích systémů	60
3.7. Hodnocení závažnosti kardiovaskulárního rizika podle skórovacích systémů a ultrazvukového vyšetření	61
3.8. Statistická analýza	62

4. Vlastní výsledky	63
4.1. Klinická charakteristika	63
4.2. Prevalence tradičních rizikových faktorů	63
4.3. Srovnání kardiovaskulárního rizika	65
4.4. Klasifikace kardiovaskulárního rizika	67
4.5. Reklasifikace kardiovaskulárního rizika	68
4.6. Rozdíly v kardiovaskulárním riziku mezi muži a ženami	71
4.7. Porovnání jednotlivých podtypů IZM	76
4.8. Asociace markerů subklinické aterosklerózy a vypočteného kardiovaskulárního rizika	82
4.9. Asociace kardiovaskulárního rizika a specifických rysů onemocnění IZM	83
4.10. Tradiční kardiovaskulární rizikové faktory a jejich asociace s kardiovaskulárním rizikem u IZM	87
4.11. Autoprotilátky a jejich asociace s kardiovaskulárním rizikem u IZM	87
4.12. Klinické manifestace a jejich asociace s kardiovaskulárním rizikem u IZM	88
4.13. Terapie IZM a její asociace s kardiovaskulárním rizikem u IZM	88
4.14. Multivariantní analýza	92
5. Diskuze	93
6. Závěr	97
7. Seznam použité literatury	98
8. Seznam publikací dizertanta	122
8.1. Publikace s IF zabývající se tématem práce	122
8.2. Publikace bez IF zabývající se tématem práce	122
8.3. Publikace s IF nezabývající se tématem práce	122
8.4. Publikace bez IF nezabývající se tématem práce	124
9. Seznam příloh	126

Seznam použitých zkratk

A	Artritída
AAS	Adjusted activity score (v dotazníku HAP)
ABA	Abatacept
ABI	Index kotníkových tlaků (ankle-brachial index)
ACCF/AHA	American College of Cardiology Foundation and American Heart Association
ACE	Angiotenzin konvertující enzym
AECA	Anti-endoteliální protilátky (anti endothelial antibodies)
AH	Arteriální hypertenze
AHA	American Heart Association
ANA	Antinukleární protilátky (antinuclear antibodies)
ANCA	Protilátky proti cytoplazmě neutrofilů (anti-neutrophil cytoplasm antibodies)
anti-CCP, aCCP	Protilátky proti citrulinovaným cyklickým peptidům
anti-dsDNA	Protilátky proti dvouvláknové DNA (anti-doublestranded deoxyribonucleic acid)
APLA	Antifosfolipidové protilátky (anti-phospholipid antibodies)
Apo-A1	Apolipoprotein-A1
Apo-B	Apolipoprotein-B
APS	Antifosfolipidový syndrom (anti-phospholipid syndrome)
ARIC	Atherosclerosis Risk in Communities
AS	Ankylozující spondylitida
ASCVD	Atherosclerotic Cardiovascular Disease
ASS	Antisyntetázový syndrom
AT1	Angiotenzinový receptor typu 1
ATS	Ateroskleróza
AZA	Azathioprin
A/G	Poměr tuku na bocích a v oblasti břicha (android/gynoid fat ratio)
BCM	Buněčná hmota (body cell mass)
BDI-II	Beckova škála deprese-II (Beck's Depression Inventory-II)

bDMARDs	Biologické choroby modifikující léky (biologic disease modifying antirheumatic drugs)
BF%	Procent tělesného tuku (body fat %)
BIA	Bioelektrická impedanční analýza
BMC	Obsah minerálů v kosti (bone mineral content)
BMI	Výškově-hmotnostní index (body-mass index)
BMR	Bazální metabolický výdej (basal metabolic rate)
boDMARDs	Biologické originální choroby modifikující léky (biologic original disease modifying antirheumatic drugs)
bsDMARDs	Biosimilární choroby modifikující léky (biosimilar disease modifying antirheumatic drugs)
β2GP	beta-2-glykoprotein
cANCA	Protilátky proti cytoplazmě neutrofilů s cytoplazmatickou imunofluorescencí
CANTOS	Canacinumab Antiinflammatory Thrombosis Outcome Study
CCL	Chemokinový (motiv C-C) ligand
CD	Nomenklatura pro povrchové molekuly buněk (cluster differentiation)
CFA	Cyklofosfamid
cf-PWV	Karotido-femorální rychlost šíření pulzní vlny (pulse wave velocity)
cCh	Celkový cholesterol
CIMT	Intimomediální tloušťka karotid (carotid intima-media thickness)
CK	Kreatinkináza (creatine kinase)
CMP	Cévní mozková příhoda
COLCOT	Colchicine Cardiovascular Outcome Trial
CRP	C-reaktivní protein
CSA	Cyclosporin A
csDMARDs	Konvenční syntetické choroby modifikující léky (conventional synthetic disease modifying antirheumatic drugs)
CT	Počítačová tomografie (computed tomography)
CV	Cerebrovaskulární
CXCL	Chemokinový (motiv C-X-C) ligand
dcSSc	Kožně difuzní (diffuse cutaneous) systémová sklerodermie
DM	Dermatomyozitida
DM2	Diabetes mellitus 2. typu

DMARDs	Chorobu modifikující léky (disease modifying antirheumatic drugs)
DXA	Dvouenergiová rentgenová absorpciometrie, denzitometrie (dual-energy X-ray absorptiometry)
ECM	Mimobuněčná hmota (extracellular mass)
ECM/BCM	Poměr mimobuněčné a buněčné hmoty vyjadřující nutriční stav jedince
ECW	Mimobuněčná voda (extracellular water)
ECHO	Echokardiografické vyšetření
EULAR	Evropská aliance revmatologických asociací (European Alliance of Associations for Rheumatology)
EUVAS	European Vasculitis Study Group
FC γ R	Receptor pro Fc fragment imunoglobulinu G
FDA	Americký úřad pro kontrolu potravin a léčiv (Food and Drug Administration)
FFM	Tukuprostá tělesná hmota (fat free mass)
FIS	Fatigue Impact Scale
FMD	Flow-mediated dilation
FRS	Framinghamské skóre (Framingham Risk Score)
FW	Rychlost sedimentace erytrocytů (podle Fahreus a Westerngrena)
GBD	Global Burden Diseases, Injuries, and Risk Factors Study
GK	Glukokortikoidy
H	Hypotéza
HAP	Human Activity Profile
HAQ	Health Assessment Questionnaire
HbA1c	Glykovaný hemoglobin v plazmě
hCMP	Hemoragická cévní mozková příhoda
HCQ	Hydroxychlorochin
HDL	Vysokodenzitní lipoproteiny (high-density lipoproteins)
HLA	Lidské leukocytární antigeny (human leukocyte antigen)
HMGCR	3-hydroxy-3-metyl-glutaryl koenzym A reduktáza
HOCl	Kyselina chlorná
Hsp	Protein tepelného šoku (Heat shock protein)
IBM	Myozitida s inkluzními tělísky (inclusion body myositis)
ICAM-1	Intracelulární adhezní molekula-1 (Intercellular adhesion molecule 1)
iCMP	Ischemická cévní mozková příhoda

ICW	Intracelulární voda (intracellular water)
IFN	Interferon
ICHS	Ischemická choroba srdeční
IL	Interleukin
IL-1R	Receptor pro IL-1
IMNM	Imunitně zprostředkovaná nekrotizující myopatie (immune-mediated necrotizing myopathy)
IP-10	Interferonem gamma indukovaný protein-10 (interferon gamma-induced protein)
IPP	Intersticiální plicní postižení
IQR	Interkvartilové rozpětí (inter-quartile range)
IVIg	Intravenózní imunoglobuliny
IZM	Idiopatické zánětlivé myopatie
JAK	Janus kináza
JAK-STAT	Janus kinase-Signal Transducers and Activators of Transcription
Jo-1	Histidyl-tRNA syntetáza
KE	Kožní exantém
KP	Kardiální postižení
Ku	Podjednotka jaderné DNA protein kinázy
KV	Kardiovaskulární
KVR	Kardiovaskulární riziko
KVR-mSCORE	Kardiovaskulární riziko založené na výpočtu mSCORE
KVR-SCORE	Kardiovaskulární riziko založené na výpočtu SCORE
KVR-SCORE2	Kardiovaskulární riziko založené na výpočtu SCORE2
KVR-UZ	Kardiovaskulární riziko založené na nálezů ultrazvukového vyšetření karotid
LBM	Množství svalové hmoty (lean body mass)
lcSSc	Kožně limitovaná (limited cutaneous) systémová sklerodermie
LDH	Laktát dehydrogenáza
LDL	Nízkodenzitní lipoprotein (low-density lipoprotein)
LDPI	Laserová dopplerometrie (laser Doppler perfusion Imaging)
LEF	Leflunomid
MAA	Protilátky asociované s myozitidou (myositis-associated antibodies)
MAF	Multidimensional Assessment of Fatigue Scale

MAP	Střední arteriální tlak (mean arterial pressure)
MAS	Maximum activity score (v dotazníku HAP)
MCP-1	Monocytární chemotaktický protein-1 (monocyte chemoattractant protein-1)
MCS	Psychická komponenta dotazníku SF-36 (mental component score)
MCTD	Smíšené onemocnění pojiva (mixed connective tissue disease)
MDA-5	Antigen asociovaný s diferenciací melanomu (antigen associated with melanoma differentiation)
MDI	Celkové poškození nemocí (Myositis Damage Index)
MET	Metabolický ekvivalent (Metabolic equivalent of task)
MetS	Metabolický syndrom
Mi-2	Jaderná helikáza 218/240 kDa
MIP	Makrofágový zánětlivý protein (macrophage inflammatory protein)
MITAX	Index aktivity myozitidy (Myositis Intention to Treat Activity Index)
MMF	Mykofenolát mofetil
MMT-8	Test svalové síly v 8 svalových skupinách (Manual Muscle Testing-8)
MPO	Myeloperoxidáza
MRI	Magnetická rezonance (magnetic resonance imaging)
MSA	Specifické protilátky pro myozitidu (myositis-specific antibodies)
MTX	Metotrexát
non-HDL	Lipoproteiny mimo vysokodenzitního lipoproteinu (non-high-density lipoprotein cholesterol)
NSA	Nesteroidní antirevmatika
NXP2	Jaderná proteinová matrix (nuclear matrix protein)
OD	Dysmotilita jícnu (oesophageal dysmotility)
oxLDL	Oxidované LDL částice
oxPL	Oxidované fosfolipidy
PAD	Perorálními antidiabetika
PAH	Plicní arteriální hypertenze
PAI	Inhibitor aktivátoru plazminogenu
pANCA	Protilátky proti cytoplazmě neutrofilů s perinukleární imunofluorescencí
PCS	Fyzická komponenta dotazníku SF-36 (physical component score)
PDGF-bb	Růstový faktor z destiček-bb (platelet-derived growth factor)
PET	Pozitronová emisní tomografie

PM	Polymyozitida
PMN	Polymorfonukleáry
PM-Scl	Proteiny jaderného komplexu 11-16
PR3	Proteináza 3
PROCAM	Prospective Cardiovascular Münster Study
PsA	Psoriatická artritida
PSM	Propensity skóre (propensity score matching)
pSS	Primární Sjögrenův syndrom
PWV	Rychlost šíření pulzní vlny aorty (pulse wave velocity)
QRISK2	QResearch Risk Score 2
RA	Revmatoidní artritida
RANTES	Regulated on activation/normal T cell expressed and secreted
RF	Revmatoidní faktor
RM	Ruce mechanika
RMR	Klidový metabolismus (resting metabolic rate)
RNP	Ribonukleoprotein
Ro 52 / 60	Komplex peptidů s cytoplazmatickou RNA o hmotnosti 52 nebo 60 kDa
ROS	Reaktivní formy kyslíku (reactive oxygen species)
RP	Raynaudův fenomén (Raynaud's phenomenon)
RSMI	Index kosterních svalů (relative skeletal muscle index)
RTX	Rituximab
RÚ	Revmatologický ústav
SCORE	Systemic COronary Risk Evaluation
SD	Směrodatná odchylka
SF-36	36-item Short Form Health Survey
SLE	Systémový lupus erythematoses
SRP	Částice rozpoznávající signál (signal recognition particles)
SS	Svalová slabost
SSc	Systémová sklerodermie
SAE/SUMO1	Malé aktivující enzymy podobné ubikvitinu (small ubiquitin-like activating enzymes)
TAC	Takrolimus
TAG	Triglyceridy
TBW	Celková tělesná voda (total body water)

TEAR	Treatment of Early Agresive Rheumatoid Arthritis
TEE	Transezofageální echokardiografie
TEN	Tromboembolická nemoc
Th	Pomocné T lymfocyty (T helper)
TIF1	Transkripční faktor-1 (transcription factor-1)
TLR	Toll-like receptory
TNF	Tumor nekrotizující faktor (tumor necrosis factor)
Treg	Regulační T lymfocyty
tsDMARDs	Cílené syntetické choroby modifikující léky (targeted synthetic disease modifying antirheumatic drugs)
TTE	Transtorakální echokardiografie
UZ	Ultrazvuk (vyšetření)
VCAM	Vaskulární buněčná adhezní molekula (Vascular cell adhesion molecule)
VF	Viscerální tuk (visceral fat)
VFN	Všeobecná fakultní nemocnice v Praze
VLDL	Lipoproteiny o velmi nízké hustotě (very low-density lipoproteins)
WHO	Světová zdravotnická organizace (World Health Organization)
ZK	Zdravé kontroly

1. Úvod

Kardiovaskulární (KV) nemoci jsou považovány za celosvětově vedoucí příčinu morbidit a mortality a mají na svědomí až jednu třetinu všech úmrtí ve světě (Libby P et al. 2013). Jejich hlavní příčinou je ateroskleróza (ATS), chronický proces postihující střední a velké arterie (Hansson GK, Hermansson A 2011).

ATS je charakterizovaná kombinací změn vnitřní vrstvy stěny arterií (intimy) a imunitní reakce na poškození endoteliální tkáně (Libby P et al. 2011). Vyvíjí se od raného věku a její klinické manifestace se projevují dříve či později v závislosti na dalších okolnostech. V jejím vzniku hraje roli řada faktorů vedoucích k poškození cév, včetně imunitního systému a aktivního zánětu, způsobeného infekčním agens či autoimunitním onemocněním, který současně podmiňuje její progresi vícero mechanismy (Sanjadi M et al. 2018). Při aterogenezi se významně uplatňují také takzvané tradiční rizikové faktory, které usnadňují poškození endotelu, iniciaci tvorby plátů, jejich růst a rupturu s následnou klinickou manifestací ATS. K těmto faktorům patří poruchy metabolismu lipidů a sacharidů, arteriální hypertenze (AH), degenerace tkání vlivem stárnutí, kouření a hormonální faktory (Catapano AL et al. 2011).

U jedinců s autoimunitními revmatickými nemocemi vede akcelerace ATS k vyšší KV morbiditě i mortalitě oproti běžné populaci (Sanjadi M et al. 2018). Přítomnost tradičních rizikových faktorů vysvětluje pouze přibližně 75 % KV manifestací u revmatických pacientů (Anderson KM et al. 1991). Svůj význam zde mají tzv. netradiční rizikové faktory související se zánětlivým systémovým onemocněním, zejména systémový zánět, ale i některé léky s proaterogenními účinky (Shoenfeld Y et al. 2005). Netradiční rizikové faktory jsou obecně dané genetickou predispozicí i epigenetickými faktory, přítomností a charakterem autoimunitního onemocnění a dalšími komorbiditami, včetně např. deprese (Libby P et al. 2009; Ramonda R et al. 2011; Sarmiento-Monroy JC et al. 2012).

I přes výrazný pokrok v možnostech léčby revmatických onemocnění zůstává incidence KV nemocí u pacientů s revmatickými chorobami proti běžné populaci vyšší (Castaneda S et al. 2015). Riziko KV nemocí či formy jejich manifestace se u jednotlivých revmatických onemocnění liší podle převažujícího rysu onemocnění, intenzitě zánětu a typického patoimunologického procesu konkrétního onemocnění (Amaya-Amaya J et al. 2014). Zatímco u relativně častějších revmatických chorob jako revmatoidní artritida (RA) a další zánětlivé artropatie, či systémový lupus erythematosus (SLE) je KV riziko relativně dobře popsáno, u vzácnějších nemocí jako systémová sklerodermie (SSc), idiopatické zánětlivé myopatie

(IZM) nebo primární Sjögrenův syndrom (pSS) existuje velmi málo studií a KV riziko není zcela jasné.

1.1. Ateroskleróza

1.1.1. Patogeneze aterosklerózy

V patogenezi ATS se komplexně uplatňují všechny složky imunitního systému, které usnadňují iniciaci tvorby plátů, progresi a posléze i klinickou manifestaci ATS (Catapano AL et al. 2011). Zásadní roli v aterogenezi hrají cytokiny – mediátory zánětu produkované celou řadou buněk (Libby P et al. 2009; Libby P 2012; Libby P et al. 2013), zejména prozánětlivé cytokiny tumor nekrotizující faktor (TNF) a interleukin (IL)-1 β (Libby P et al. 2013). Imunitní buňky infiltrující aterosklerotické pláty zřejmě usnadňují exacerbaci a progresi ATS (Zhou X et al. 2000; Shoenfeld Y et al. 2001; Prasad A et al. 2002). Významný podíl mají i odchylky v metabolismu sacharidů a lipidového profilu a poškození endotelu vlivem vysokého krevního tlaku a toxicity kouření, degenerace v rámci stárnutí organismu a působení hormonů (protektivně působí estrogen) (Catapano AL et al. 2011).

V první fázi patogeneze ATS dochází k poškození endotelu a jeho funkce, následně ke zvýšení propustnosti a aktivaci endoteliálních buněk. Následuje atrakce imunitních buněk a průnik částic, zejména nízkodenzitních lipoproteinů (LDL), do subendoteliální vrstvy za pomoci adhezivních molekul. LDL podléhají oxidaci za vzniku oxidovaných LDL (oxLDL) (Libby P et al. 2013). oxLDL podmiňují expresi adhezivních molekul na povrchu endotelu (například VCAM, vascular cell adhesion molecule, či ICAM-1, intercellular adhesion molecules 1), selektinů, chemokinů, a MCP1 (monocyte chemoattractant protein 1), které umožňují navázání monocytů a jejich průnik do cévní stěny. Ty zde plní funkci makrofágů (Kim SH et al. 2004; Hansson GK, Hermansson A 2011; Lopez-Mejias R et al. 2014), které se po pohlcení oxLDL mění na tzv. pěnové buňky neschopné migrace ze subendoteliální vrstvy (Libby P et al. 2009). Částice cholesterolu fagocytované v makrofázích mohou po krystalizaci navíc iniciovat zánětlivou reakci podobně jako krystaly urátu při akutním dnavém záchvatu (Linos E et al. 2013). Makrofágy ve stěně cév produkují růstové faktory stimulující proliferaci hladkých svalových buněk a metaloproteinázy, které narušují stabilitu vznikajících aterosklerotických plátů (Castaneda S et al. 2015). Molekuly HLA (human leukocyte antigen) II. třídy prezentované na povrchu makrofágů spolu s oxLDL a Hsp (heat shock protein) 60 a 65 na povrchu hladkých svalových buněk cév stimulují T lymfocyty (Kim SH et al. 2004; Hansson

GK, Hermansson A 2011; Linos E et al. 2013; Lopez-Mejias R et al. 2014). Převažující Th1 (T helper) lymfocyty nad Th2 v subendotelové vrstvě evokují podobnost s některými autoimunitními nemocemi s typickou vysokou produkcí TNF, IL-2, IL-6, IL-17 a dalších cytokinů (Ferencik M et al. 2005; Amaya-Amaya J et al. 2014). Aktivované krevní destičky také produkují cytokiny iniciující apoptózu endoteliálních buněk, což vede k ruptuře vytvořeného plátu (Libby P et al. 2011).

1.1.2. Autoprotilátky v aterogenezi

V aterogenezi se pravděpodobně nejvýznamněji uplatňují protilátky proti ox-LDL (anti-oxLDL) a beta-2-glykoproteinu (anti- β 2GP). Zvýšené hladiny anti-oxLDL mohou sloužit jako potenciální marker progresu ATS a jejich fatálních následků u jedinců s časným manifestním KV onemocněním (Inoue T et al. 2001; Sherer Y et al. 2001; Hansson GK, Hermansson A 2011) i jako marker periferního vaskulárního postižení (Bergmark C et al. 1995). Jejich hladiny jsou navíc vyšší u revmatických pacientů než v běžné populaci (Wu R, Lefvert AK 1995; Wu R et al. 1999).

Beta-2-glykoproteiny (β 2GP) se vyskytují v subendoteliálním prostoru v oblasti aterosklerotického plátu. Zároveň jsou jedním z autoantigenů u antifosfolipidového syndromu (APS). Protilátky anti- β 2GP se vážou přímo na molekuly exprimované na membránách endotelu, ale také na oxLDL (Ramonda R et al. 2011). V patogenezi ATS se pak uplatňují i další antifosfolipidové protilátky (APLA), které mají protrombotický efekt a umocňují vazbu komplexu oxLDL/ β 2GP na makrofágy, čímž podporují jejich formaci v pěnové buňky (Hasunuma Y et al. 1997; Kobayashi K et al. 2007). Asociace mezi ATS, trombózou a přítomností APLA je známá i u jedinců bez revmatického onemocnění (Hasunuma Y et al. 1997; Kobayashi K et al. 2007).

Na vyšším riziku ATS se podílí řada dalších autoprottilátek (Sanjadi M et al. 2018), například protilátky proti Hsp60, který je exprimovaný na povrchu endoteliálních buněk vystavených hemodynamickému, metabolickému či mechanickému stresu. Protilátky proti Hsp60 byly popsány u pacientů s KV chorobami, ale i u zvířecích modelů s hypercholesterolemií (Libby P et al. 2013). Anti-nukleární protilátky (ANA), přítomné u řady systémových onemocnění pojiva, byly také častěji detekovány u jedinců bez revmatických nemocí se symptomy anginy pectoris a chorobou tří tepen oproti jedincům bez postižení koronárního řečiště (tedy s normálním angiografickým nálezem) (Grainger DJ, Bethell HW 2002) a jsou spojovány s vyšším rizikem akutního infarktu myokardu (AIM) (Liang KP et al. 2009). Dalšími suspektními autoprottilátkami detekovanými v běžné populaci jsou antiendoteliální protilátky

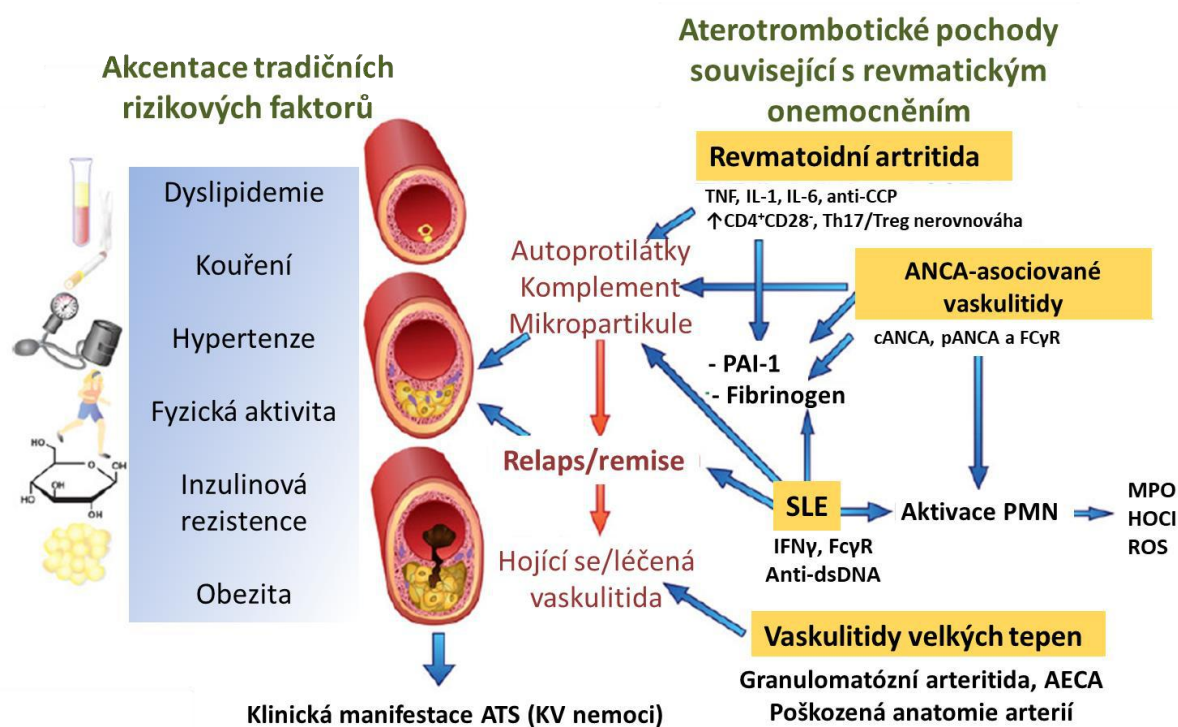
(AECA) (van Haelst PL et al. 2002), které bývají častěji detekovatelné i u autoimunitních onemocnění (Domiciano DS et al. 2009)

Průkaz autoprotilátek u jedinců se subklinickou ATS bez revmatického onemocnění naznačuje potenciál samotných protilátek zvyšovat riziko rozvoje nejen autoimunitního, ale i KV onemocnění. Klinicky asymptomatický autoimunitní proces tedy z tohoto hlediska není zcela benigní stav (Majka DS, Chang RW 2014).

Progresi ATS mohou usnadňovat i patogeny, které přímo poškozují endoteliální buňky (cytomegalovirus), či indukují tvorbu protilátek svými mimikry (Chlamydia pneumoniae, Helicobacter pylori), případně další patogeny potenciálně podporující aterogenezi (Mycoplasma pneumoniae, Epstein-Baarové virus, herpes-simplex virus 1 a jiné) (Hansson GK et al. 2006; Okada T et al. 2007).

Obrázek č. 1: Ateroskleróza u revmatických onemocnění.

Upraveno podle: Mason JC, Libby P. Cardiovascular disease in patients with chronic inflammation: mechanisms underlying premature cardiovascular events in rheumatologic conditions. Eur Heart J. 2015 Feb 21;36(8):482–9c.



Zkratky: AECA, anti-endoteliální protilátky; ANCA, protilátky proti cytoplazmě neutrofilů; anti-dsDNA, protilátky proti dvouvláknové deoxyribonukleové kyselině; anti-CCP, protilátky proti citrulinovaným cyklickým peptidům; ATS, ateroskleróza; cANCA, cytoplazmatické ANCA; CD, cluster differentiation; FCγR, receptor pro

Fc fragment imunoglobulinu G; HOCl, kyselina chlorná; IFN, interferon; IL, interleukin; KV, kardiovaskulární; MPO, myeloperoxidáza; PAI, inhibitor aktivátoru plazminogenu; pANCA, protilátky proti cytoplazmě neutrofilů s perinukleární imunofluorescencí; PMN, polymorfonukleáry; ROS, reaktivní formy kyslíku; SLE, systémový lupus erythematosus; Th, pomocné T lymfocyty; TNF, tumor nekrotizující faktor; Treg, regulační T lymfocyty

1.2. Kardiovaskulární riziko

KV nemoci jsou podle dat WHO (World Health Organization) celosvětově nejčastější příčinou úmrtí a jejich socioekonomický dopad je podle dat AHA (American Heart Association) závažnější než Alzheimerova nemoc či diabetes mellitus (Dunbar SB et al. 2018). Přestože došlo k výraznému pokroku v diagnostice, prevenci i terapii, riziko KV nemocí je stále poměrně vysoké - podle longitudinální Framinghamské studie (Framingham Heart Study) dosahuje až 50 % v populaci ve věku 45 let a dále roste s věkem (Fox CS et al. 2008).

Pokrok ve farmakoterapii revmatických onemocnění paradoxně zvětšil prostor pro manifestaci komorbidit, ke kterým jsou tyto pacienti obecně náchylnější, i pozdních následků revmatického onemocnění včetně progresu ATS (Wasko MC 2004; Zinger H et al. 2009). Právě akcelerovaná ATS a následná manifestace KV onemocnění jsou významnou příčinou předčasného úmrtí těchto pacientů (Catapano AL et al. 2011). Zatímco v běžné populaci jsou popsány známé, tzv. tradiční, rizikové faktory KV nemocí, u pacientů s revmatickými nemocemi se na aterogenezi a KV riziku podílí ještě další, tzv. netradiční, rizikové faktory. Ty souvisí nejen s charakterem revmatického onemocnění, ale i jeho terapií (Anderson KM et al. 1991; Shoenfeld Y et al. 2005; Libby P et al. 2009; Ramonda R et al. 2011; Sarmiento-Monroy JC et al. 2012). Zároveň se samotné tradiční rizikové faktory mohou u revmatických pacientů vyskytovat častěji a v závažnější formě (Catapano AL et al. 2011).

Tabulka č. 1: Rizikové faktory pro aterosklerózu a kardiovaskulární onemocnění

Upraveno podle Amaya JM, Shoenfeld Y, et al., editors. *Autoimmunity: From Bench to Bedside* [Internet]. Bogota (Colombia): El Rosario University Press; 2013 Jul 18.

Tradiční rizikové faktory	
Neovlivnitelné	Věk
	Pohlaví (muži)
	Rodinná anamnéza KV nemocí
	Hyperhomocysteinemie
Ovlivnitelné	Arteriální hypertenze
	Hyper-/dyslipidemie
	Diabetes mellitus (2. typu)
	Obezita
	Sedavý způsob života
	Kouření
Netradiční rizikové faktory	
Genetické faktory	HLA asociované geny – zejména HLA-DRB1*0404; non-HLA geny
Autoimunitní revmatické onemocnění	Revmatické onemocnění v rodinné anamnéze (příbuzní 1. stupně)
	Délka trvání revmatického onemocnění
	Aktivita nemoci a zánětu, vysoká hodnota reaktantů akutní fáze (CRP, fibrinogen)
	Orgánové postižení, komorbidity
	Autoprotilátky (APLA, anti-oxLDL, anti-Hsp, atd.) Proaterogenní cytokiny (např. TNF, IL-1, IL-6), chemokiny Endoteliální adhezivní molekuly (ICAM-1, VCAM-1, E-selectin) Proteázy
Imunosupresivní terapie	Glukokortikoidy (příznivý i nepříznivý vliv)
	Metotrexát (příznivý i nepříznivý vliv)
	bMARDs, tsDMARDs
Další	Hyperhomocysteinémie, nízká hladina vitamínu B12 a folátu
	Hyperprolaktinémie
	Adipokiny (rezistin, adiponektin, leptin), atd.

Zkratky: APLA, antifosfolipidové protilátky; anti-Hsp, protilátky proti proteinu tepelného šoku; anti-oxLDL, protilátky proti oxidovaným lipoproteinům s nízkou denzitou; bDMARDs, biologické chorobu modifikující léky;

CRP, C-reaktivní protein; HLA, lidský leukocytární antigen; ICAM-1, mezibuněčná adhezní molekula-1; IL, interleukin; tsDMARDs, cílené syntetické choroby modifikující léky; TNF, tumor nekrotizující faktor; VCAM-1, vaskulární adhezní molekula-1.

1.2.1. Tradiční rizikové faktory

U pacientů s revmatickými nemocemi je role tradičních rizikových faktorů vícečetná: mohou působit samostatně, nebo mohou aktivitu revmatického onemocnění spouštět, anebo být jeho důsledkem (Catapano AL et al. 2011).

Tradiční rizikové faktory lze rozdělit na:

- neovlivnitelné
- ovlivnitelné.

K neovlivnitelným faktorům patří věk, pohlaví, rodinná anamnéza a etnikum, které většinou slouží také ke stratifikaci populace. K modifikovatelným faktorům patří krevní tlak, lipidogram, porucha glukózové tolerance a diabetes mellitus, které je možné zmírnit pomocí adekvátní intervence, a rizikové návyky a životní styl (kouření, nedostatek fyzického pohybu, nadměrný příjem alkoholu a socioekonomický status) (Payne RA 2012).

Tyto rizikové faktory jsou vedoucí příčinou morbidity a mortality ve světě, přičemž první příčku celosvětově zaujímá AH následovaná kouřením, poruchou glukózové tolerance a obezitou (Collaborators GBDRF 2018).

1.2.1.1. Metabolický syndrom

Metabolický syndrom (MetS) je obecně definován jako soubor metabolických a KV rizikových faktorů: obezita a zmnožení viscerálního tuku, inzulinová rezistence, dyslipidemie a AH (Hess PL et al. 2017; Noubiap JJ et al. 2022). Na regulaci vztahu mezi metabolickými pochody a imunitním systémem se podílí genetické faktory, nutriční stav a také kvalita střevního mikrobiomu. Narušení rovnováhy mezi metabolismem a imunitním systémem naopak přispívá k rozvoji autoimunitních nemocí (Zmora N et al. 2017).

V běžné populaci je prevalence MetS odhadována na 24–44 % v závislosti na definici syndromu a charakteru hodnocené populace (Hess PL et al. 2017; Medina G et al. 2018). U pacientů s revmatickými chorobami a dnou se prevalence MetS pohybuje mezi 36–42 %, přičemž u některých revmatických nemocí, například RA, SLE, ankylozující spondylitidy (AS) je vyšší než v kontrolní běžné populaci. Autoimunitní a KV nemoci a MetS mají společné mediátory a patologické mechanismy, například zánětlivou aktivitu, oxidační stres a další (Medina G et

al. 2018). V patogenezi MetS se uplatňují prozánětlivé cytokiny zejména z rodiny IL-1 a IL-12, které se podílí na regulaci imunitní odpovědi při aterosklerotickém postižení a na diferenciaci Th významných v patogenezi autoimunitních i KV nemocí (Pfeiler S et al. 2019; van der Heijden T et al. 2019). Zvýšený oxidační stres přítomný u MetS vede mimo jiné k oxidaci fosfolipidů (oxPL) a přispívá k patogenezi autoimunitních poruch (Medina G et al. 2018).

Za klíčový patofyziologický faktor vzniku MetS se považuje inzulinová rezistence (Medina G et al. 2018), která prostřednictvím indukované glukotoxicity, lipotoxicity a zánětu podmiňuje poškození a dysfunkci endotelu (Shoelson SE et al. 2006). Hlavním zdrojem nepříznivých změn je zejména viscerální tuková tkáň (Medina G et al. 2018).

V neposlední řadě hraje roli i kvalita mikrobiomu, který je v posledních letech stále více studován. Tzv. dysbióza (změny složení střevního mikrobiomu) provází metabolické poruchy a přispívá ke vzniku MetS, obezity a diabetes mellitus 2. typu (DM2) (Federico A et al. 2017). Může se také podílet na rozvoji autoimunitních poruch prostřednictvím indukce zánětlivé odpovědi (Abdollahi-Roodsaz S et al. 2016). Rozdíly v kvalitě mikrobiomu jsou popsány dokonce mezi muži a ženami. U pacientů s revmatickým onemocněním mohou potenciovat rozvoj KV onemocnění (Kasselman LJ et al. 2018).

1.2.1.2. Obezita a její imunomodulační potenciál

Podobně jako MetS je obezita, definovaná nejčastěji jako hmotnostně-výškový index (BMI, body mass index) nad 30 kg/m², celosvětový zdravotní problém týkající se zejména vyspělých zemí. Její rostoucí prevalence se v současnosti v běžné populaci odhaduje na necelých 40 % (Wang W et al. 2015; Nikiphorou E, Fragoulis GE 2018). Asociace obezity s KV rizikem a prognózou v běžné populaci není zcela jednoznačná (Curtis JP et al. 2005; Riaz H et al. 2018). Nicméně, obezita zvyšuje riziko DM2, koronárního postižení a dalších komorbidit včetně revmatických onemocnění (Riaz H et al. 2018). Jedná se nejen o komorbiditu, ale i faktor aktivně ovlivňující zánětlivé procesy, který zhoršuje aktivitu většiny revmatických onemocnění, funkční omezení pacientů, kvalitu života, odpověď na farmakoterapii a celkovou prognózu. Imunomodulační a mírně prozánětlivý potenciál tukové tkáně zřejmě podporuje rozvoj autoimunitních nemocí a aktivitu většiny revmatických onemocnění (Cottam DR et al. 2004; Nikiphorou E, Fragoulis GE 2018; Teh P et al. 2019).

Tuková tkáň obsahuje kromě adipocytů a buněk pojivové tkáně také imunitní buňky, jako T lymfocyty, eosinofily, B regulační buňky a makrofágy (Osborn O, Olefsky JM 2012; Nishimura S et al. 2013; Rakhshandehroo M et al. 2013). U normostenických (štíhlých) jedinců

udržují adipocyty ve spolupráci s imunitními buňkami nezánnětlivé prostředí pomocí produkce protizánětlivých cytokinů (IL-10, IL-4, IL-13) (Osborn O, Olefsky JM 2012). Naopak ve zmnožené tukové tkáni obězních jedinců převažují prozánětlivé buňky Th1, Th17 a makrofágy typu 1 (Lumeng CN et al. 2008; Osborn O, Olefsky JM 2012; Gremese E et al. 2014). Převažuje tak produkce prozánětlivých molekul jako TNF a IL-6 a dochází ke změně exprese adipocytokinů, multifunkčních molekul produkovaných bílou tukovou tkání, které se podílí na regulaci zánětlivých i autoimunitních pochodů (Versini M et al. 2014; Sawicka K, Krasowska D 2016). KV a autoimunitní choroby může spojovat právě porucha sekrece prozánětlivých adipocytokinů (Medina G et al. 2018).

1.2.1.3. Dyslipidemie u autoimunitních nemocí

Dyslipidemie je většinou charakterizovaná vyšší hladinou celkového cholesterolu (cCH), LDL, triacylglycerolů (TAG) a nižší hladinou lipoproteinů s vysokou denzitou (HDL). Jedná se o jednu z nejčastějších metabolických poruch a rizikový faktor aterogeneze a rozvoje KV nemocí v běžné populaci (Carroll MD et al. 2005; Feng W et al. 2019; Noubiap JJ et al. 2022).

HDL působí za normálních okolností protizánětlivě a protektivně: inhibuje migraci makrofágů a oxidaci LDL částic, zprostředkovává transport LDL z cirkulace a z makrofágů, obnovuje endoteliální funkci a má protizánětlivé a anti-apoptické účinky. V podmínkách systémového zánětu však HDL ztrácí protizánětlivé a anti-oxidativní proteiny a kvůli modifikaci apolipoproteinu A-1 (ApoA-1) se stává dysfunkční, a naopak aktivuje prozánětlivé pochody, čímž zvyšuje riziko koronárního postižení (Rosenson RS et al. 2016; Ganjali S et al. 2018).

U revmatických onemocnění dochází často v souvislosti se zánětlivou aktivitou k alteraci lipidogramu. Například lipidový paradox u RA popisuje pokles hladiny cCH a LDL během aktivity revmatického onemocnění, který je ale paradoxně spojený s vyšším rizikem KV příhod (Liao KP et al. 2013). Hladiny cCH a LDL mohou být nižší ještě před klinickou manifestací RA, a naopak se zvyšují po zahájení imunosupresivní terapie a opět klesají při relapsech (Myasoedova E et al. 2010), jak potvrdila například studie TEAR (Treatment of Early Aggressive Rheumatoid Arthritis) (Charles-Schoeman C et al. 2016). Nízké hladiny cCH a LDL zkreslují KV riziko pacientů a falešně jej snižují při odhadu pomocí skórovacích systémů jako Framingham risk score, Reynolds risk score nebo Systemic Coronary Risk Evaluation (SCORE) (Crowson CS et al. 2012; Arts EE et al. 2015; Kawai VK et al. 2015).

Podobné změny lipidogramu během aktivity nemoci a remise probíhají i u pacientů s psoriatickou artritidou (PsA), kde při aktivitě nemoci klesá hladina LDL a HDL (Ramonda R

et al. 2011). Pacienti se SLE mívají až v polovině případů dyslipidemií s typicky vyšší hladinou lipoproteinů o velmi nízké hustotě (VLDL) a TAG, přičemž zvýšené cCH a TAG mohou zdvojnásobit riziko KV onemocnění (Dhakai BP et al. 2018). U SSc naopak klesají hladiny cCH, ale i HDL a bývají vyšší hladiny lipoproteinu(a) (Lp(a)) a LDL (Cannarile F et al. 2015).

1.2.2. Netradiční rizikové faktory

Netradiční rizikové faktory můžeme rozdělit na geneticky podmíněné, související s autoimunitním onemocněním a smíšené (Sarmiento-Monroy JC et al. 2012). Vliv na KV riziko mají i epigenetické mechanismy a další komorbiditity včetně deprese, často přítomné u pacientů s revmatickými nemocemi a zároveň asociované s vyšším KV rizikem (DeVellis BM 1993).

Význam má nejen typ revmatického onemocnění, ale i věk pacienta při manifestaci onemocnění, aktivita a délka trvání onemocnění (Libby P et al. 2009; Husni ME 2015). Z možných biomarkerů KV rizika se v kontextu netradičních faktorů nejčastěji uvádí C-reaktivní protein (CRP), který je při vyšších hladinách rizikovým faktorem i v běžné populaci (Emerging Risk Factors C et al. 2010). Jeho role v aterogenezi zřejmě spočívá v aktivaci komplementu a indukcii uvolnění prozánětlivých cytokinů (např. IL-6) (Zwaka TP et al. 2001; Paul A et al. 2005).

1.2.2.1. Efekt protizánětlivé terapie

Cílem terapie revmatických onemocnění je tlumit zánětlivou aktivitu, což zároveň redukuje KV riziko. Na druhou stranu toto riziko mohou některé nežádoucí účinky léků naopak zvýšit (Ramonda R et al. 2011; Husni ME 2015).

1.2.2.1.1. Nesteroidní antirevmatika

Nesteroidní antirevmatika (NSA) a selektivní inhibitory cyklooxygenázy 2 (koxiby) často indikované v terapii zánětlivých artropatií podporují protrombotický stav, na druhou stranu zmírněním zánětlivé bolesti umožňují více fyzické aktivity a tím zlepšení kondice (Roubille C et al. 2015; Agca R et al. 2017). Dle studií se jako nejvíce rizikový z KV hlediska ukázal rocoxib, který byl proto v r. 2004 stažen z trhu. Naopak jako relativně bezpečný u KV rizikových pacientů se jeví naproxen. Lékem první volby je u AS či PsA často diklofenak, běžně je užíván i ibuprofen. U pacientů s rizikem KV komorbidit je potřeba vždy zvážit benefit a potenciální riziko terapie těmito léky (Agca R et al. 2017), zejména jejich dlouhodobé užívání, které zvyšuje KV mortalitu (Bavry AA et al. 2011).

1.2.2.1.2. Glukokortikoidy

Glukokortikoidy (GK) zhoršují tradiční KV rizikové faktory: prohlubují dyslipidemii, zhoršují glukózovou toleranci a inzulinovou rezistenci, zvyšují krevní tlak a predisponují k obezitě (Panoulas VF et al. 2008). Na druhou stranu jejich imunosupresivní efekt může KV riziko snížit (Hallgren R, Berne C 1983; Roubille C et al. 2015). Dlouhodobá kortikoterapie u RA ve středních a vyšších dávkách (prednison > 7,5 mg/den) se z hlediska KV rizika ukázala jako riziková (Nurmohamed MT et al. 2015), zatímco efekt nižších dávek není jistý (Ruysse-Witrand A et al. 2011).

V případě pacientů se SLE se jako riziková ukázala délka podávání a celková kumulativní dávka GK, v kontextu s jejich příznivým vlivem na aktivitu nemoci ale jejich celkový efekt na KV riziko není zcela jasný (Dhakai BP et al. 2018). Evropská aliance revmatologických asociací (European Alliance of Associations for Rheumatology, EULAR) doporučuje proto minimalizovat dávku i dobu podávání GK (ideálně jen jako přemost'ující terapii) (Peters MJ et al. 2010).

1.2.2.1.3. Chorobu modifikující léky

Chorobu modifikující léky (disease modifying antirheumatic drugs, DMARDs) sdružují heterogenní skupinu imunosupresivních preparátů s různým mechanismem účinku: méně specificky působící konvenční syntetické (conventional synthetic, csDMARDs), nebo více specifické biologické (biologic, bDMARDs: biologic original, boDMARDs; biosimilar, bsDMARDs) a cílené syntetické molekuly (targeted synthetic, tsDMARDs). U některých léků studie prokázaly potenciál zmírňovat progresi ATS (Gargiulo P et al. 2014) i redukovat KV riziko při včasné zahájení základní imunosupresivní terapie pomocí csDMARDs (Prasad M et al. 2015).

1.2.2.1.3.1. Konvenční syntetické choroby modifikující léky

Z csDMARDs je nejvíce studovaným lékem u pacientů s RA metotrexát (MTX), který může snížit riziko srdečního selhávání až o polovinu a mortalitu z KV příčin téměř o třetinu (Choi HK et al. 2002; Myasoedova E et al. 2011; Roubille C et al. 2015). Celkově je terapie MTX asociovaná s nižším KV rizikem u pacientů s revmatickým onemocněním (Micha R et al. 2011). U pacientů z běžné populace s DM2 či MetS a s koronárním postižením (vč. anamnézy AIM) se ale kardioprotektivní efekt MTX (v dávkách 15–20mg týdně) nepotvrdil (Ridker PM et al. 2019). Úplný mechanismus kardioprotektivního působení není přesně známý (Wright K et al. 2014). Zřejmě souvisí s útlumem aktivity imunitního systému (Roubille C et al. 2015), inhibicí

formace pěnových buněk a modifikací reverzního transportu cholesterolu (Reiss AB et al. 2008). Na druhou stranu ale zvyšuje produkci proaterogenního homocysteinu, který podmiňuje poškození endotelu a oxidaci LDL částic. Tento negativní efekt může mírnit kyselina listová podávaná s MTX k prevenci jeho nežádoucích účinků (van Halm VP et al. 2006).

Antimalarika vykazuje vedle imunomodulačního a protizánětlivého účinku také příznivý vliv na glukózovou toleranci a lipidogram (Cairolì E et al. 2012; Mercer E et al. 2012). Hydroxychlorochin (HCQ) indukuje vzestup inzulinové aktivity a sérové hladiny glukagonu a zlepšuje glukózovou toleranci i u jedinců z běžné populace (Martin-Martinez MA et al. 2014). U SLE byl popsán jeho potenciál redukovat hypercholesterolemii, ATS a riziko trombózy (Cairolì E et al. 2012; Mercer E et al. 2012; Dhakal BP et al. 2018). HCQ také cestou interakce s Toll-like receptory (TLR) ovlivňuje produkci cytokinů a aktivaci T lymfocytů a monocytů, snižuje oxidativní stres a zmírňuje endoteliální dysfunkci (Floris A et al. 2018). U ostatních csDMARDs je zatím efekt na KV riziko nejistý.

1.2.2.1.3.2. Biologické choroby modifikující léky

Biologické choroby modifikující léky (bDMARDs) cíleně blokují vybrané zánětlivé molekuly, jako TNF (anti-TNF preparáty), receptor pro IL-1 (anti-IL-1r, anakinra), IL-6 (anti-IL-6r, tocilizumab), nebo B lymfocyty (anti-CD20, rituxumab) a další, které se uplatňují jak v patogenezi chronických zánětlivých nemocí, tak v aterogenezi. Svým účinkem tak tlumí aktivitu revmatických onemocnění a potenciálně i aterogenezi (Roubille C et al. 2013).

Nejvíce prozkoumané jsou z této skupiny z hlediska efektu na KV riziko anti-TNF preparáty. Jejich pozitivní působení potvrdilo několik studií (Westlake SL et al. 2011; Roubille C et al. 2015), na druhou stranu mohou zhoršit srdeční selhání (Libby P et al. 2009; Catapano AL et al. 2011). Terapie anti-TNF preparáty příznivě ovlivňuje glukózový metabolismus a MetS, hladinu a antiaterogenní potenciál HDL a poškození endotelu (Antohe JL et al. 2012; Daien CI et al. 2012; Roubille C et al. 2013). Vzhledem ke korelaci vyšších hladin TNF i receptorů typu I a II s přítomností a závažností srdečního selhávání (Levine B et al. 1990; McMurray J et al. 1991) může cílená blokáda TNF působit kardioprotektivně (Roubille C et al. 2013). Význam TNF molekuly v srdečním selhávání byl popsán v několika studiích, TNF může ale působit protektivně při ischemii myokardu (Kotyla PJ 2018). Z dostupných dat dosud není zcela jasné, zda je podávání anti-TNF pacientům se srdečním selháváním bezpečné, či dokonce přínosné (Mann DL et al. 2004; Kotyla PJ 2018). Ačkoli neexistuje jasná evidence o kardiotoxickém působení anti-TNF preparátů, jejich podávání se nedoporučuje u pacientů s rozvinutým

městnavým srdečním selháváním a akutním koronárním syndromem (Martin-Martinez MA et al. 2014).

Podobně příznivý efekt na KV riziko mají i blokátory receptoru pro IL-6 (IL-6r), což prokázala například randomizovaná kontrolní studie srovnávající tocilizumab (anti-IL-6r) a etanercept (anti-TNF) (Kim SC et al. 2017). Kardioprotektivní potenciál anti-IL-6r vyplývá i z poznatků, že vyšší hladiny IL-6 jsou asociovány s vyšším KV rizikem (Ridker PM et al. 2000; Kawashiri SY et al. 2011; Interleukin-6 Receptor Mendelian Randomisation Analysis C et al. 2012). Blokáda IL-6r zabraňuje mobilizaci mastných kyselin do periferních tkání zprostředkovanou IL-6 (Kim SC et al. 2017) a zároveň dochází při terapii anti-IL-6r k výraznému nárůstu hladin HDL, cCH, LDL a TAG (Kawashiri SY et al. 2011).

Rituximab (RTX, anti-CD20) inhibicí plazmocytů snižuje produkci protilátek a cytokinů, které jinak podporují vazokonstrikci, aktivaci destiček a vedou k ruptuře aterosklerotických plátů (Roubille C et al. 2013). U pacientů se SLE léčených RTX došlo ke zlepšení lipidogramu (Pego-Reigosa JM et al. 2010). Celkový efekt RTX na KV riziko sice zatím není jistý, i s ohledem na omezená data a počty pacientů léčených RTX (Dhakal BP et al. 2018). Dosavadní studie však neprokázaly ani dlouhodobě nežádoucí KV účinky, ani kardiotoxicitu (Kilickap S et al. 2008; Roubille C et al. 2013).

V neposlední řadě terapie blokátory IL-1 β (canacinumab) snižuje riziko KV příhod i v běžné populaci bez revmatických onemocnění s AIM v anamnéze, jak se ukázalo ve studii CANTOS (Canacinumab Antiinflammatory Trombosis Outcome Study) (Ridker PM et al. 2017). Canacinumab přesto zatím nebyl schválen v indikaci KV prevence.

V souvislosti příznivým potenciálem canacinumabu byl zvažován i možný pozitivní efekt na KV riziko u levnější a dostupnější terapeutické alternativy, a to kolchicinu. Mezinárodní multicentrická randomizovaná placebem kontrolovaná studie COLCOT (Colchicine Cardiovascular Outcome Trial) zahrnující celkem 4745 pacientů po recentním AIM (v posledních 30 dnech) prokázala statisticky významně příznivý efekt malých dávek kolchicinu (0,5 mg denně) v prevenci dalších KV příhod. Příznivý efekt kolchicinu byl podobný efektu canacinumabu ve studii CANTOS (Tardif JC et al. 2019). V reakci na tyto velmi příznivé výsledky schválil recentně Americký úřad pro kontrolu potravin a léčiv (Food and Drug Administration, FDA) nově terapii kolchicinem v dávce 0,5 mg denně v indikaci prevence KV nemocí u pacientů s etablovaným KV onemocněním na podkladě ATS, s možností preskripce v druhé polovině roku 2023 (<https://www.medpagetoday.com/cardiology/prevention/105096>).

1.2.2.1.3.3. Cílené syntetické choroby modifikující léky

K nejnovějším možnostem terapie některých revmatických onemocnění patří inhibitory Janus kináz (JAK inhibitory) - malé syntetické molekuly ze skupiny tsDMARDs. Cíleně blokuji funkci určitých cytokinů včetně interferonu- γ (IFN- γ) a IL-6 inhibicí signální dráhy JAK-STAT, která se uplatňuje v patogenezi revmatických onemocnění. Jejich efekt je zatím nejvíce studovaný u pacientů s RA (Kato M 2020). Vlivem stimulace sekrece IL-6 působením TNF a IL-1 β dochází k aktivaci zánětlivých pochodů cestou signální dráhy JAK-STAT (Demyanets S et al. 2012), která je jinak klíčová u aterosklerózy (Manea A et al. 2010; Mo ZC et al. 2011; Liao M et al. 2012).

Příznivý efekt inhibice JAK2 (pomocí ruxolitinibu) na zmírnění aterosklerózy i zlepšení lipidogramu byl prokázán v experimentální studii na králičím modelu. Došlo současně k poklesu zvýšených hladin IL-6, IL-1 β , IFN- γ a TNF a k tím oslabení zánětlivé aktivity provázející aterosklerózu (Yang X et al. 2020). Jiná experimentální studie na myším modelu prokázala schopnost tofacitinibu (inhibitor JAK1/3) oslabit formaci pěnových buněk a tím i zpomalit progresi aterosklerózy (Wang Z et al. 2017). Metaanalýza z r. 2018 u téměř 12 tisíc pacientů s RA léčených inhibitory JAK (tofacitinib, baricitinib – inhibitor JAK1/2, upadacitinib – inhibitor JAK1) celkově neprokázala zvýšené riziko KV morbidity a mortality. Nicméně se jednalo o relativně časně výsledky z krátkého období terapie (Xie W et al. 2019). Novější metaanalýza z r. 2022 zahrnující celkem 66 randomizovaných kontrolovaných studií popisovala pouze početně vyšší, nesignifikantní záchyt významných KV manifestací a tromboembolických (TE) příhod při terapii JAK inhibitory a přechodné zvýšení počtu trombocytů a nárůst hladin cCh a LDL. Heterogenní výsledky jednotlivých studií souvisely zejména s délkou sledování pacientů (Maqsood MH et al. 2022). Podle nejnovějších doporučení EULAR z r. 2022 pro terapii RA je kladen důraz na zvážení nasazení tsDMARDs do terapie s ohledem na tato potenciální rizika (Smolen JS et al. 2023).

Obecně je do budoucna nutné sledovat a hodnotit efekt bDMARDs, včetně novějších bsDMARDs a tsDMARDs na KV riziko v dlouhodobých studiích u dostatečně velkých kohort revmatických pacientů.

1.2.3. Primární a sekundární prevence

U pacientů s revmatickými nemocemi spočívá prevence KV nemoci mimo jiné v těsné kontrole aktivity zánětlivého onemocnění pomocí farmakologických i nefarmakologických opatření. Jako první krok k omezení KV rizika se obecně doporučuje úprava životního stylu včetně

dostatečné fyzické aktivity, což je u revmatických pacientů mnohdy obtížné kvůli omezení samotným chronickým onemocněním (Peters MJ et al. 2010; Martin-Martinez MA et al. 2014; Nurmohamed MT et al. 2015).

V běžné praxi znamená prevence přinejmenším pravidelnou kontrolu hodnot krevního tlaku a vyšetření lipidemie a glykemie v rámci ambulantních kontrol a v případě abnormálních nálezů včasná konzultace kardiologa a zahájení terapie (Nurmohamed MT et al. 2015; Piepoli MF et al. 2016). Doporučení k terapii rizikových faktorů se většinou řídí stejnými principy jako v běžné populaci (Nurmohamed MT et al. 2015), tedy podle Evropské kardiologické společnosti z r. 2016 (Piepoli MF et al. 2016), respektive novější z r. 2022 (Visseren FLJ et al. 2022).

1.2.3.1. Farmakoterapie KV rizikových faktorů

Z farmakologické intervence jde především o snížení krevního tlaku, kontrolu lipidogramu a terapii glukózové intolerance. K terapii dyslipidemie jsou preferovány statiny, u AH pak inhibitory ACE (angiotenzin konvertující enzym), případně blokátory receptorů pro angiotenzin II (AT1) pro potenciálně protizánětlivé účinky podobné statinům (Peters MJ et al. 2010; Nurmohamed MT et al. 2015; Prasad M et al. 2015). Při léčbě hypertenze je většinou kladen důraz na dosažení adekvátního efektu před typem preparátu (Agca R et al. 2017). Například u pacientů se SSc jsou preferovány blokátory kalciových kanálů vzhledem k jejich příznivému účinku na Raynaudův fenomén, zatímco ACE inhibitory jsou doporučovány až k terapii manifestované renální krize a jejich preventivní podávání se nedoporučuje (Kowal-Bielecka O et al. 2017).

Léčba dyslipidemie by měla být u pacientů s revmatickým onemocněním přísnější s nižší cílovou hladinou LDL než pro běžnou populaci (LDL < 2,6 mmol/l, u vyššího rizika dokonce < 1,8 mmol/l), eventuálně i zvážení preventivní antiagregační terapie (Zwaka TP et al. 2001). Několik studií popsalo snížení oxidativního stresu a zlepšení endoteliální funkce při terapii statiny, proto je EULAR preferuje v terapii revmatických onemocnění (Nurmohamed MT et al. 2015). Studie u RA prokázala protizánětlivý účinek atorvastatinu (McCarey DW et al. 2004). Příznivý efekt potvrdila také velká multicentrická randomizovaná placebem kontrolovaná studie u více než 3000 pacientů s RA, kde měli pacienti léčení atorvastatinem významně nižší hladiny LDL, ale i CRP oproti placebo (Kitas GD et al. 2019).

Statiny jsou diskutované z hlediska jejich nežádoucích účinků ve smyslu indukce myopatie, přesto je jejich použití dokonce i u pacientů s IZM stejně bezpečné jako v běžné populaci,

samozřejmě s výjimkou statiny indukované nekrotizující myopatie (Charles-Schoeman C et al. 2012).

Metformin je lékem volby ke kontrole MetS v běžné populaci a má příznivý efekt na zlepšení inzulinové senzitivity, redukcí hladin LDL a cCh a podobně jako statiny i na vaskulární systém. Výhodný efekt zde má i zmiňovaný HCQ (Martin-Martinez MA et al. 2014).

Kromě běžně doporučované medikace je důležitá i dostatečná hladina vitamínu D, který působí protizánětlivě a protektivně proti rozvoji známek MetS a KV nemocí (Baker JF et al. 2012). Další potenciální možností je podávání probiotik, a to s ohledem na poznatky o souvislosti nepříznivých změn střevního mikrobiomu s rozvojem autoimunity (Medina G et al. 2018).

V neposlední řadě vhodná protizánětlivá léčba vede k redukcí systémového zánětu, zlepšení kvality života a kondice, což v důsledku umožňuje fyzickou aktivitu a eliminaci tradičních rizikových faktorů a tím snížení KV rizika (Peters MJ et al. 2010; Medina G et al. 2018).

1.2.3.2. Sledování kardiovaskulárního rizika u revmatických onemocnění

Vzhledem ke specifické situaci u revmatických onemocnění byla vydána společností EULAR doporučení pro sledování KV rizika u těchto nemocí, která se týkala nejdříve relativně častějších onemocnění s širší evidencí o KV komorbiditách, tedy zánětlivých arthropatií. Revidovaná doporučení byla publikována v r. 2017 pro pacienty se zánětlivými arthropatiemi (RA, PsA, AS), která mimo jiné doporučují hodnocení KV rizika v pravidelných intervalech, či při změně terapie, úpravu hodnot vypočteného KV rizika pomocí SCORE koeficientem 1,5 a zahrnutí neinvazivních vyšetření ke screeningu subklinické ATS (viz **tabulka č. 2**) (Agca R et al. 2017).

Tabulka č. 2: Shrnutí doporučení EULAR ke sledování KV rizika u pacientů s RA, PsA a AS z r. 2017:

Upraveno podle: *Agca R, Heslinga SC, et al. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. Ann Rheum Dis. 2017 Jan;76(1):17–28.*

1. Kontrola aktivity nemoci RA, PsA, AS
2. Hodnocení KV rizika aspoň každých 5 let (nebo při významné změně terapie)
3. Hodnocení KV rizika podle prediktivního modelu doporučeného pro příslušný národ/etnikum, případně podle SCORE
4. Při hodnocení KV rizika zohlednění hodnoty cCh a HDL, které je vhodné stanovit v klidové fázi (remisi)
5. Hodnotu KV rizika vypočtenou pomocí prediktivního modelu násobit koeficientem 1,5 (není-li přítomnost revmatického onemocnění zahrnuta v modelu)
6. Skríníng asymptomatické subklinické ATS pomocí UZ vyšetření karotid (u RA)
7. Režimová opatření s úpravou životního stylu, včetně zdravé stravy, pravidelného cvičení a zanechání kouření
8. Terapie KV rizika podle národních doporučení pro RA, PsA a AS, terapie arteriální hypertenze a statiny stejně jako v běžné populaci
9. Opatrnost při preskripci NSA, zejména u pacientů s KV rizikovými faktory nebo KV onemocněním
10. Terapie GK v co nejnižších dávkách, s pokusem o snížení / vysazení v remisi či při nízké aktivitě revmatické nemoci

Zkratky: ATS, ateroskleróza; AS, ankylozující spondylitida; EULAR, Evropská aliance revmatologických asociací; GK, glukokortikoidy; KV, kardiovaskulární; NSA, nesteroidní antirevmatika; PsA, psoriatická artritida; RA, revmatoidní artritida, SCORE, Systemic COronary Risk, Evaluation; UZ, ultrazvukové vyšetření.

Recentně v r. 2022 byla vydaná také doporučení pro dnu a vzácnější systémová onemocnění pojiva včetně SLE, vaskulitid, APS a dalších (Drosos GC et al. 2022). I u těchto nemocí se sledování a terapie rizikových faktorů řídí zejména podle doporučení pro běžnou populaci. Jednotlivé body jsou shrnuté v **tabulce č. 3**.

Tabulka č. 3: Shrnutí doporučení EULAR ke sledování KV rizika u pacientů s dnou, vaskulitidami, SSc, IZM, MCTD, pSS, SLE, APS z r. 2022:

Upraveno podle: *Drosos GC, Vedder D, et al. EULAR recommendations for cardiovascular risk management in rheumatic and musculoskeletal diseases, including systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. Ann Rheum Dis. 2022 Jun;81(6):768–779.*

Přemostňující principy:
A. Povědomí o zvýšeném KV riziku u pacientů s revmatickými nemocemi, redukce aktivity nemoci snižuje KV riziko.
B. Revmatolog je zodpovědný za sledování a řízení terapie KV rizika ve spolupráci s praktickým či interním lékařem, kardiologem a dalšími specialisty.
C. Pravidelný skrining KV rizikových faktorů, iniciálně do 6 měsíců po stanovení diagnózy revmatického onemocnění a dále dle individuálního rizika u pacienta.
D. Edukace pacienta ohledně KV rizika a režimových opatření a úpravy životního stylu.
Doporučení pro dnu, vaskulitidu, SSc, IZM, MCTD a pSS:
1. Důkladné hodnocení tradičních KV rizikových faktorů, predikce KV rizika pomocí nástrojů používaných v běžné populaci.
2. Framingamské rizikové skóre podhodnocuje KV riziko u ANCA asociovaných vaskulitid, hodnocení KV rizika je vhodné podle doporučení EUVAS (se zohledněním PR3 ANCA protilátek).
3. Sledování a terapie arteriální hypertenze podle doporučení pro běžnou populaci.
4. U pacientů s dnou je nevhodná terapie arteriální hypertenze diuretiky.
5. U pacientů se SSc je nevhodná terapie arteriální hypertenze beta-blokátory.
6. Sledování a terapie dyslipidemie podle doporučení pro běžnou populaci.
7. Standardní antitrombotická terapie v rámci primární prevence není doporučena, respektive má následovat doporučení pro běžnou populaci.
8. U pacientů s dnou je doporučena hladina kyseliny močové < 360 mol/l (6 mg/dl) pro snížení KV manifestací a mortality.
9. U pacientů s dnou není z hlediska KV rizika preference konkrétní hypourikemické terapie.
10. U pacientů s ANCA asociovanou vaskulitidou napomáhá remise snížení KV rizika.
11. U pacientů s obrovskobuněčnou vaskulitidou je nutné optimalizovat terapii GK s ohledem na navození remise i KV riziko způsobené nežádoucími účinky.
Doporučení pro SLE a APS
1. Důkladné hodnocení tradičních KV rizikových faktorů i faktorů spojených s revmatickým onemocněním.
2.

<ul style="list-style-type: none"> a. U SLE jsou nižší hodnoty krevního tlaku spojené s nižším počtem KV událostí, optimální hodnoty jsou < 130/80 mmHg. b. U pacientů s lupusovou nefritidou je doporučena terapie ACE inhibitory nebo blokátory angiotenzinových receptorů v případě proteinurie (poměr protein/kreatinin v moči > 500 mg/g) či arteriální hypertenze.
3. Terapie dyslipidemie podle doporučení pro běžnou populaci.
4. <ul style="list-style-type: none"> a. Pacienti se SLE by měli být zajištěni preventivními opatřeními jako v běžné populaci, včetně nízkých dávek aspirinu podle KV rizika. b. U asymptomatických APLA pozitivních jedinců (nesplňujících klasifikační kritéria pro APS) s vysokým rizikovým profilem a s/bez tradičních KV rizikových faktorů a u SLE bez anamnézy TEN s rizikovými APLA je doporučena profylaxe nízkou dávkou aspirinu (75–100 mg/den). U SLE bez TEN s nízkorizikovými APLA lze profylaxi aspirinem zvážit.
5. Udržování remise u SLE snižuje KV riziko.
6. Co nejnižší dávka GK u SLE k minimalizaci potenciálního KV rizika.
7. U SLE není doporučena určitá specifická imunosuprese s ohledem na snížení KV rizika.
8. Terapie HCQ u SLE (doporučena u všech pacientů v případě absence kontraindikací) je doporučena s ohledem na redukci KV rizika.

Zkratky: ACE, angiotenzin konvertující enzym; ANCA, protilátky proti cytoplazmě; APLA, antifosfolipidové protilátky; APS, anti-fosfolipidový syndrom; EUVAS, European Vasculitis Study Group; HCQ, hydroxychlorochin; GK, glukokortikoidy; IZM, idiopatické zánětlivé myopatie; MCTD, smíšené onemocnění pojiva; KV, kardiovaskulární; PR3, proteináza 3; pSS, primární Sjögrenův syndrom; SLE, systémový lupus erytematodes; SSc, systémová sklerodermie; TEN, tromboembolická nemoc.

1.3. Kardiovaskulární nemoci

1.3.1. Výskyt ve zdravé populaci

KV nemoci zůstávají nejčastější příčinou mortality ve světě. Podle dat WHO byly v r. 2019 KV nemoci příčinou 32 % úmrtí ve světě, přičemž 85 % z fatálních KV manifestací byl AIM a cévní mozková příhoda (CMP) ([https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))).

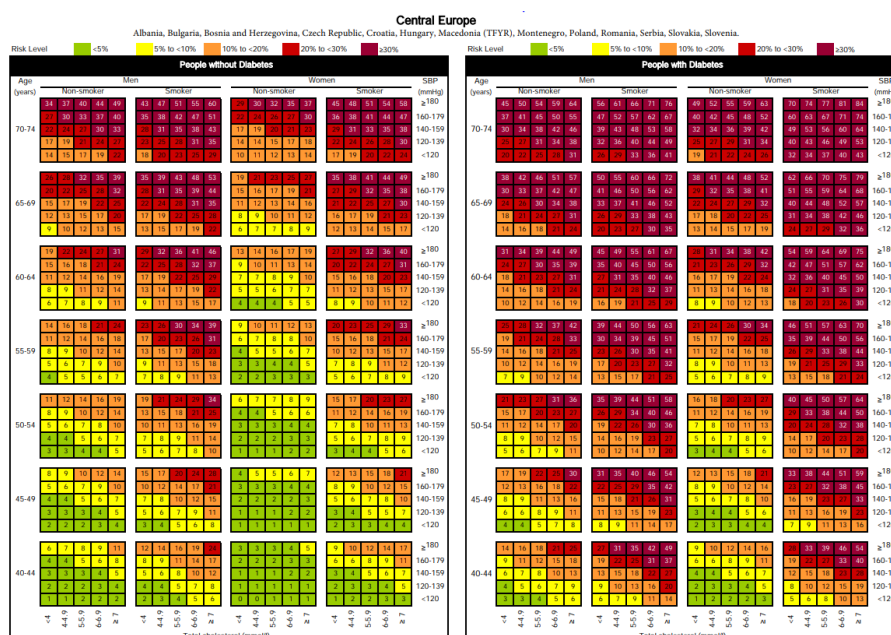
Podle velké celosvětové studie (Global Burden Diseases, Injuries, and Risk Factors Study, GBD), která analyzovala úmrtnost mezi lety 1980 a 2017, jsou nepřenositelné nemoci (zahrnující KV nemoci, malignity a další) příčinou 73,4 % úmrtí ve světě. Od roku 1990 došlo celkově k nárůstu úmrtnosti na KV nemoci a malignity, zatímco infekční příčiny a perinatální úmrtnost

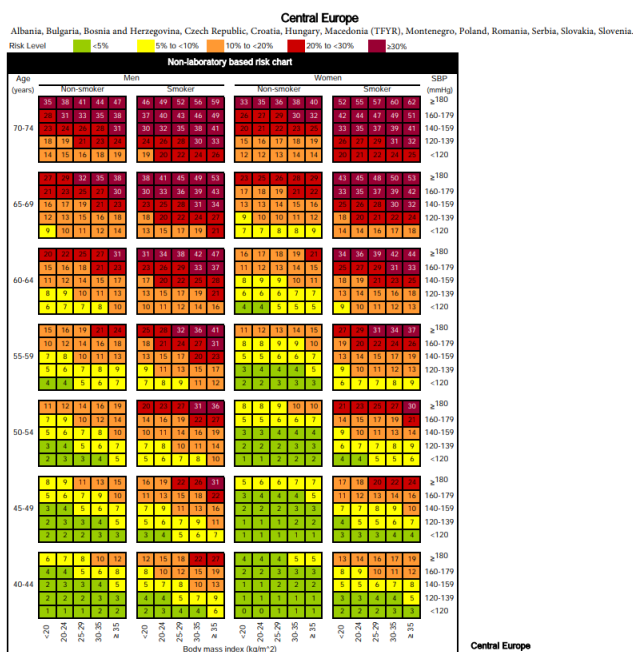
spíše klesala, a to hlavně ve vyspělých zemích. Ischemická choroba srdeční (ICHS) se v r. 2017 dostala na první příčku jako příčina ztracených let života (Years of life lost, YLLs), CMP na třetí příčku, mezi nimi zůstaly perinatální příčiny. KV příčiny měly největší podíl na mortalitě z celé skupiny nepřenositelných nemocí, následované malignitami a chronickými respiračními nemocemi. Celosvětově došlo mezi lety 2007 a 2017 k nárůstu KV příčin mortality o 21,1 % v čele s ICHS a CMP, přestože celkový podíl na úmrtnosti klesal. Morbidita a mortalita na KV příčiny roste s věkem a rostoucí prevalencí obezity (zejména ve vyspělých zemích). Nejvýznamněji podle těchto dat poklesl podíl KV úmrtnosti u pacientů s revmatickými nemocemi, a to o 21,3 % (Collaborators GBDCoD 2018).

WHO recentně navrhla úpravu prediktivního modelu k odhadu KV rizika pro země méně a středně vyspělé podle ekonomické situace v 21 regionech, a to na základě dat o prevalenci rizikových faktorů, 10leté evidenci o incidenci KV manifestací a revize prediktivních modelů z 85 zemí (většinou z regionů ekonomicky vyspělých). Klade důraz zejména na odlišnosti populací v jednotlivých regionech země (Group WCRCW 2019).

Obrázek č. 2: Tabulky k odhadu KV rizika na základě doporučení WHO pro střední Evropu, kde je zahrnuta i Česká republika (publikováno 2019): pro populaci s diabetem a bez diabetu, zahrnující laboratorní parametry a zahrnující pouze klinické parametry:

Upraveno podle: *WHO CVD Risk Chart Working Group. World Health Organization cardiovascular disease risk charts: revised models to estimate risk in 21 global regions. Lancet Glob Health. 2019 Oct;7(10):e1332-e1345. Erratum in: Lancet Glob Health. 2023 Feb;11(2):e196.*





1.3.2. Výskyt u pacientů s revmatickým onemocněním

Autoimunitní choroby zahrnují široké spektrum chronických onemocnění se systémovým či specificky orgánovým postižením, které mají společný imunopatologický mechanismus a jsou podmíněné genetickými, epigenetickými a environmentálními faktory. Jednotlivé nemoci se ale liší konkrétními patofyziologickými pochody, které podmiňují jejich fenotyp (Amaya-Amaya J et al. 2014). Odlišné imunopatogenetické pochody se mohou u jednotlivých autoimunitních nemocí promítnout i do specifické proaterogenní cesty s různou klinickou manifestací KV postižení (Amaya-Amaya J et al. 2014; Prasad M et al. 2015).

Tabulka č. 4: Rozdílné vaskulopatie související s ATS u jednotlivých autoimunitních onemocnění
Upraveno podle: *Soltész P, Kerekes G, et al. Comparative assessment of vascular function in autoimmune rheumatic diseases: considerations of prevention and treatment. Autoimmun Rev. 2011;10(7):416–25.*

Choroba	Hlavní mechanismus
RA, SpA, SLE, APS (SSc)	Akcelerovaná ateroskleróza
SLE, APS, RA	Protilátkově zprostředkované poškození cév
SSc, MCTD	Proliferativní a obliterativní vaskulopatie

Zkratky: APS, antifosfolipidový syndrom; MCTD, smíšené onemocnění pojiva; RA, revmatoidní artritida; SpA, spondyloartritida; SLE, systémový lupus erythematoses; SSc, systémová sklerodermie.

Vyšší KV riziko u revmatických nemocí je již dobře známé. Nejširší evidence je u RA, vzhledem k relativně nejvyšší prevalenci tohoto onemocnění mezi autoimunitně podmíněnými revmatickými nemocemi. (Prasad M et al. 2015) (Mason JC, Libby P 2015). Oproti běžné populaci je riziko u RA přibližně trojnásobné, u SLE šestnásobné, u AS a PsA téměř dvojnásobné (relativní riziko 1,6) (Ramonda R et al. 2011). Nicméně se výsledky mohou mírně lišit a u vzácnějších revmatických nemocí je evidence nedostatečná.

1.3.2.1. Revmatoidní artritida (RA)

RA je chronické zánětlivé onemocnění postihující primárně synovii kloubů s možnými extraartikulárními manifestacemi. Jedná se o relativně nejčastější zánětlivé autoimunitní onemocnění s prevalencí průměrně 1 %. Postihuje hlavně ženy a zkracuje délku života až o 2,5 roku (Firestein GS 2003; Kaneko Y, Takeuchi T 2014). Mortalita je až třikrát vyšší proti běžné populaci (Van Doornum S et al. 2002), přičemž KV nemoci ohrožují pacienty s RA více než 1,5krát častěji oproti běžné populaci a jsou nejvýznamnější příčinou úmrtí (Mackey RH et al. 2018). Riziko KV nemocí u RA je srovnatelné s rizikem u pacientů s DM2 (van Halm VP et al. 2009). Zatímco absolutní riziko KV mortality je nejvyšší u starších mužů s RA, relativní riziko je vyšší u mladých pacientek. Prevalence KV komorbidit se pohybuje mezi 30 a 50 % a zahrnuje široké spektrum manifestací (Amaya-Amaya J et al. 2014).

Hlavním problémem u RA je ischemická choroba srdeční (ICHS), často asymptomatická, a tím i pozdně diagnostikovaná (Van Doornum S et al. 2002; Kaplan MJ, McCune WJ 2003; Zinger H et al. 2009). Její riziko je asi třikrát vyšší při pozitivitě protilátek proti cyklickým citrulinovaným peptidům (aCCP) a revmatoidních faktorů (RF) (Lopez-Longo FJ et al. 2009; Myasoedova E et al. 2011). Citrulinované peptidy izolované ze stěny aorty postižené ATS u jedinců bez revmatického onemocnění reagují s aCCP protilátkami, což podporuje hypotézu, že by aCCP mohly urychlovat progresi ATS u pacientů s RA (Gerli R et al. 2008; Sokolove J et al. 2013).

Celkové KV riziko je asociované jak s tradičními rizikovými faktory, tak s přítomností samotné RA (del Rincon ID et al. 2001; Boyer JF et al. 2011). KV riziko roste s délkou trvání RA i na vrub vyšší prevalence hypertenze a kouření (Chung CP et al. 2006). Kouření negativně ovlivňuje průběh RA a podporuje produkci RF a aCCP, ale jeho přímý podíl na zvýšení KV mortality se neprokázal (del Rincon ID et al. 2001; Shoenfeld Y et al. 2005). Dyslipidemie u RA (zejména změny hladiny LDL) vzniká spíše v důsledku systémového zánětu než primárně metabolických změn a je pozorovatelná až 10 let před nástupem RA (van Halm VP et al. 2007). Zahájení imunosupresivní terapie má na lipidogram příznivý vliv (Munro R et al. 1997; Park

YB et al. 2002; Boers M et al. 2003; Vis M et al. 2005; Georgiadis AN et al. 2006). Samotný systémový zánět při aktivitě RA podporuje aterogenezi (Ridker PM 2016). Mediátory zánětu uvolňované v chronickém zánětlivém prostředí RA štěpí kolagen a tak přispívají k destabilizaci aterosklerotických plátů a vyšší KV mortalitě (Maradit-Kremers H et al. 2005).

Z hlediska imunosupresivní terapie má nejzávažnější dopad na zvýšení KV rizika léčba GK (zvyšuje riziko až o 47 %), následovaná NSA - zejména koxiby (o 36 %). Naopak KV riziko snižuje terapie MTX (o 28 %) a anti-TNF (o 30 %) (Roubille C et al. 2015).

1.3.2.2. Ankylozující spondylitida (AS)

AS je chronické zánětlivé onemocnění ze skupiny spondyloartritid postihující pohybový aparát primárně v oblasti entezi, ale i extraartikulární lokalizace (zejména gastrointestinální, oční a kardiální), typicky asociované s pozitivitou antigenu HLA-B27. Oproti RA postihuje až třikrát častěji muže, prevalenci má však nižší (kolem 0,1 %), zatímco prevalence spondyloartritid celkově je kolem 1 % (Stolwijk C et al. 2012).

Mortalita u pacientů s AS je oproti běžné populaci podle dvou studií o 60–90 % vyšší, přičemž KV příčiny měly v těchto studiích na svědomí zhruba 30–40 % úmrtí. Významným prediktorem těchto úmrtí byla zvýšená hladina CRP, terapie NSA a pracovní neschopnost (Stolwijk C et al. 2012) (Mok CC et al. 2011). Velká kanadská studie popsala 1,25krát vyšší riziko cerebrovaskulárních (CV) manifestací, 1,37krát vyšší prevalenci ICHS a obecně častější hospitalizaci kvůli KV příčinám u pacientů s AS proti běžné populaci, navíc s maximem u mladších pacientů s AS (Szabo SM et al. 2011). Podle metaanalýzy mají pacienti s AS až o 60 % vyšší riziko AIM a o 50 % vyšší riziko KV nemocí oproti běžné populaci (Mathieu S et al. 2015). Další metaanalýza prokázala u AS až 1,4krát častější postižení koronárního řečiště oproti běžné populaci (kohortové a průřezové studie), s významným negativním přispěním horší mobility a terapie NSA (Ungrasert P et al. 2015). Vyšší KV riziko u AS popisuje více studií (Nurmohamed MT et al. 2012; Papagoras C et al. 2013), nicméně názory nejsou jednoznačné (Nurmohamed MT et al. 2012).

KV riziko u AS má na svědomí vícero faktorů. Spíše než vliv systémového zánětu, který je u AS méně vyjádřený než u RA, se předpokládá vliv častěji přítomných tradičních rizikových faktorů, jako AH, dyslipidemie (tendence k nižší hladině HDL i cCh při vyšší aktivitě) a kouření (Nurmohamed MT et al. 2012). Tento charakteristický rizikový profil pacienta s AS spolu s (vzácným) kardiálním postižením asociovaným s AS (poruchy vedení, insuficience aortální chlopně, dysfunkce levé komory) a NSA užívanými jako léčba první linie zvyšuje KV

morbidity a mortalitu (Nurmohamed MT et al. 2012; Mathieu S et al. 2015). Léčba anti-TNF zde má na KV riziko příznivý vliv (Nurmohamed MT et al. 2012; Genre F et al. 2015; van Sijl AM et al. 2015).

1.3.2.3. Psoriatická artritida (PsA)

PsA je revmatické onemocnění, také ze skupiny spondylartritid, asociované s psoriázou a postihuje 0,25–1 % populace a až 15–30 % (dle některých dat až 41 %) pacientů s psoriázou (Gladman DD et al. 2005; Braun J et al. 2011; Ogdie A, Weiss P 2015). KV riziko u samotné psoriázy je o 40 % vyšší než v běžné populaci, studie u PsA jsou ale nekonzistentní (Gladman DD et al. 2005; Han C et al. 2006; Kondratiouk S et al. 2008; Ahlehoff O et al. 2011).

U PsA se vyskytuje škála postižení ATS od subklinické po klinicky manifestní (Gonzalez-Juanatey C et al. 2007; Eder L et al. 2008; Tam LS et al. 2008; Rose S et al. 2014). Metaanalýza u PsA prokázala celkově vyšší KV riziko o 43 % (riziko AIM o 68 %, riziko srdečního selhání o 31 % a KV příhod o 22 %) a i subklinická forma ATS je oproti běžné populaci častější a závažnější (Ramonda R et al. 2011; Polachek A et al. 2017). U těžké formy nemoci provázené těžkou psoriázou může být riziko AIM dokonce až trojnásobné (Husni ME 2015). Průkaz častější a závažnější subklinické ATS u PsA oproti běžné populaci a souvislost zánětlivé aktivity s rozvojem ATS plátů poukazuje na PsA jako možný nezávislý rizikový faktor KV onemocnění (Polachek A et al. 2017). Korelace ATS s parametry zánětu a efektem imunopresivní terapie ale není jednoznačná (Kimhi O et al. 2007; Ramonda R et al. 2011).

Pro PsA je navíc typický častý výskyt MetS, a to dva- až třikrát častější než v běžné populaci a častější i než u jiných revmatických onemocnění (Mok CC et al. 2011). U PsA dochází podobně jako u RA při vysoké aktivitě nemoci k poklesu hladiny LDL i HDL, které během remise stoupají (Ramonda R et al. 2011). Hladina ApoA-1 a ApoB je v krvi u PsA snižena, naopak koncentrace v synoviální tekutině je vyšší. Pokles má pravděpodobně na svědomí vychytávání ApoA-1 v zánětem postižené tkáni při zvýšené endoteliální permeabilitě (Oliviero F et al. 2009).

Terapie anti-TNF má u PsA, podobně jako u pacientů s AS, zřejmě příznivý efekt na KV riziko (Angel K et al. 2010).

1.3.2.4. Systémový lupus erythematoses (SLE)

SLE patří k vzácnějším revmatickým onemocněním s prevalencí 0,04 % u kavkazské populace a postihuje typicky mladé ženy, u kterých se běžně nevyskytuje klinicky významná ATS (Cervera R et al. 2003).

Přežívání pacientů se SLE se díky pokrokům v terapii zlepšilo, přesto je o 5–10 let kratší oproti běžné populaci. Důvodem jsou hlavně KV komplikace, jejichž podíl na mortalitě relativně stoupl na 30 %, zatímco podíl mortality na vrub samotné SLE klesl (Wigren M et al. 2015). Dřívější tzv. bimodální model úmrtnosti u SLE dokonce popisuje dva vrcholy, přičemž časný vrchol úmrtnosti je přičítán aktivitě SLE a infekčním komplikacím a pozdní vrchol KV příčinám (Urowitz MB et al. 1976), kterými jsou pacienti se SLE ohrožení nejméně dvakrát častěji oproti běžné populaci (Schoenfeld SR et al. 2013). SLE predisponuje k ATS hlavně v oblasti koronárního řečiště (Mason JC, Libby P 2015), která je diagnostikována přibližně u 10 % pacientů a je celkově 4–8krát častější než v běžné populaci (Petri M et al. 1992; Manzi S et al. 1997). Relativní riziko srdečního selhání je nejvyšší v době manifestace SLE (tedy u mladých pacientů) a v porovnání s běžnou populací s věkem klesá, zatímco incidence KV nemocí nadále roste (Kim CH et al. 2017). U mladých pacientek je riziko AIM až 40–50krát vyšší proti běžné populaci srovnatelného věku (Schoenfeld SR et al. 2013).

Podobně jsou mladí pacienti relativně více ohroženi CMP, která je u SLE obecně častější (dvakrát vyšší riziko ischemické CMP (iCMP), třikrát vyšší riziko hemoragické CMP (hCMP), čtyřikrát vyšší riziko subarachnoidálního krvácení). Na trombotizaci a iCMP se může podílet APS, Liebman-Sacksova endokarditida a komplexy protilátek s antigeny, naopak endoteliální dysfunkce predisponuje k hCMP a subarachnoidální krvácení je pravděpodobně podmíněno intrakraniální vaskulitidou v kombinaci s AH. Vliv mají i další komorbidity a imunosupresivní léčba (Holmqvist M et al. 2015).

Kromě vyšší prevalence tradičních rizikových faktorů oproti běžné populaci (Petri M et al. 1992) má negativní vliv na KV riziko i samotná přítomnost SLE včetně renálního postižení, které zvyšuje riziko srdečního selhávání až třikrát (Kim CH et al. 2017). Význam má i protilátková aktivita včetně APLA, anti-oxLDL a terapie GK (Petri M et al. 1992; Doria A et al. 2003; Plazak W et al. 2011; Yurkovich M et al. 2014; Kim CH et al. 2017; Sanjadi M et al. 2018).

1.3.2.5. Systémová sklerodermie (SSc)

SSc je další ze vzácnějších onemocnění pojiva s prevalencí cca 0,018 %, která je charakterizovaná dysregulací imunitního systému, vaskulopatií s patognomickým postižením mikrocirkulace a fibrózou kůže a viscerálních orgánů. Podle rozsahu kožního postižení se dělí na dva hlavní podtypy – kožně limitovaná (lcSSc) a kožně difuzní (dcSSc) forma (Denton CP, Khanna D 2017).

Délka života pacientů se SSc je i přes nové možnosti terapie stále o 16–34 let kratší a mortalita asi 3,5krát vyšší oproti běžné populaci (Soriano A et al. 2014; Psarras A et al. 2017). Asi čtvrtinu celkové úmrtnosti mají na svědomí KV příčiny (Rubio-Rivas M et al. 2014), které se manifestují přibližně o deset let dříve než u běžné populace (Jacobsen S et al. 1998; Belch JJ et al. 2008; Rubio-Rivas M et al. 2014). Riziko KV nemocí u SSc až třikrát vyšší proti běžné populaci (Nordin A et al. 2013; Kurmann RD et al. 2020).

Klíčovou patologií v KV postižení je spíše než systémový zánět vaskulopatie s poruchou mikrocirkulace a fibrotizace. Klinické manifestace včetně renální vaskulopatie nebo intersticiálního plicního postižení (IPP) a plicní arteriální hypertenze (PAH) zvyšují KV mortalitu u SSc (Nussinovitch U, Shoenfeld Y 2011). Vaskulopatie je zde svým patomechanismem podobná jako u ATS (34). Význam má podle novějších důkazů i makrovaskulární postižení (Jacobsen S et al. 1998; Cannarile F et al. 2015). Alterace a aktivace koagulační kaskády, poruchy fibrinolytického systému a zvýšená produkce adhezivních molekul (Gruschwitz M et al. 1992; Koch AE et al. 1993; Cerinic MM et al. 2003; Szamosi S et al. 2009) vysvětlují obliterativní charakter vaskulopatie u ATS (Sherer Y, Shoenfeld Y 2006; Soltesz P et al. 2011).

Vaskulární abnormality včetně KV onemocnění vykazuje 15–20 % pacientů se SSc (Ferri C et al. 2005; Nussinovitch U, Shoenfeld Y 2011; Soltesz P et al. 2011). Kardiální onemocnění může být dlouho asymptomatické a jeho klinické známky jsou zjevné pouze u 10 % pacientů se SSc (Akram MR et al. 2006; Nussinovitch U, Shoenfeld Y 2011), což potvrzuje například studie autopsií u SSc i častější abnormální angiografické nálezy u asymptomatických pacientů, které nemusí vždy souviset s přítomností tradičních KV rizikových faktorů (Montisci R et al. 2003; Tarek el G et al. 2006).

Riziko AIM je u SSc celkově téměř 2,5krát vyšší než v běžné populaci a vliv samotné SSc na AIM zřejmě převažuje nad vlivem hypertenze či diabetu (Chu SY et al. 2013). Kardiální postižení u SSc vedle myokardiální fibrózy a patologické myokardiální perfuze charakteristicky podmiňuje i spasmus koronárních arterií (tzv. myokardiální Raynaudův fenomén) (Guiducci S et al. 2007; Belloli L et al. 2008; Hetteema ME et al. 2008).

Prevalence KV postižení u SSc se dle některých studií podceňuje (Bertinotti L et al. 2006; Terrier B et al. 2009). SSc nezávisle zvyšuje riziko iCMP až o 43 % (Man A et al. 2013). Vedle endoteliální dysfunkce a ATS se uplatňuje i mikrovaskulární komplikace včetně vazospazmu cerebrálních tepen, který se může projevit transitorní ischemickou atakou či fokálním neurodeficitem (Pathak R, Gabor AJ 1991; Man A et al. 2013). Několik studií popsalo častější

postižení periferních tepen horních i dolních končetin (Youssef P et al. 1993; Veale DJ et al. 1995; Youssef P et al. 1995; Ho M et al. 2000; Dick EA et al. 2001; Wan MC et al. 2001), na jehož etiologii má potenciálně podíl i postižení vasa vasorum zásobujících tepny (Kahaleh MB, LeRoy EC 1999).

Nálezy subklinické ATS hodnocené ve studiích pomocí vyšetření intimomediální tloušťky karotid (CIMT) jsou sporné, ale menší studie prokázaly zhoršení koronární rezervy i postižení karotid a periferních tepen (Cheng KS et al. 2003; Zakopoulos NA et al. 2003; Sulli A et al. 2004; Bartoli F et al. 2007; Szucs G et al. 2007; Hettema ME et al. 2008; Roustit M et al. 2008; Au K et al. 2011). Přítomnost koronárních kalcifikací patrná u 33–40 % asymptomatických nemocných zatím nejeví souvislost s tvorbou podkožních kalcifikací (Khurma V et al. 2008).

Tradiční rizikové faktory mají SSc podobnou prevalenci jako v běžné populaci (Ho M et al. 2000; Zakopoulos NA et al. 2003; Ngian GS et al. 2012; Kurmann RD et al. 2020). Významnou roli zřejmě hraje věk pacientů, ačkoli to nepotvrdily všechny studie (Stafford L et al. 1998; Szucs G et al. 2007), dyslipidemie a vyšší hladiny homocysteinu a delší trvání nemoci (Cerinic MM et al. 2003; Borba EF et al. 2005; Kodera M et al. 2005; Lippi G et al. 2006; Szucs G et al. 2007; Khurma V et al. 2008). Z faktorů souvisejících se SSc může svou roli hrát i podtyp SSc včetně asociovaných autoprotilátek (anti-centromerové, protilátky proti topoizomeráze I) (Nordin A et al. 2013) a polymorfismus genu pro ACE (Fatini C et al. 2004).

1.3.2.6. Idiopatické zánětlivé myopatie (IZM)

Skupina IZM zahrnuje několik vzácných jednotek, které postihují především kosterní svalstvo (Lundberg IE et al. 2018). Celková prevalence je přibližně 0,025 % populace. IZM asi třikrát častěji postihuje ženy a nejčastěji se manifestuje mezi 50. a 60. rokem věku (Findlay AR et al. 2015). Nejčastějšími podtypy IZM a současně prvními popsány jsou dermatomyozitida (DM), polymyozitida (PM) a myozitida s inkluzními tělísky (inclusion body myositis, IBM) (Bohan A, Peter JB 1975; Bohan A, Peter JB 1975; Rose MR, Group EIW 2013). Později byla popsána také imunitně zprostředkovaná nekrotizující myopatie (immune-mediated necrotizing myopathy, IMNM) a anti-syntetázový syndrom (ASS), podtypy původně často zaměňované za PM (Hoogendijk JE et al. 2004). Přes mírně odlišné klinické a histopatologické nálezy mají jednotlivé podtypy společné imunopatologické mechanismy a zánětlivou aktivitu (Miller FW et al. 2018).

KV nemoci jsou vedoucí příčinou mortality u IZM, která je celkově až čtyřikrát vyšší než v běžné populaci (Dobloug GC et al. 2018). V rámci patologických pochodů u IZM může dojít

specificky k myokarditidě, ale současně k akceleraci aterosklerotického postižení koronárních tepen (Schwartz T et al. 2016). Myokarditida je důsledkem podobných imunopatologických mechanismů, které u IZM postihují kosterní svaly, a vede k dysfunkci levé komory. Ke kardiálnímu postižení přispívá i fibrotizace, poruchy kalciové rovnováhy na membránách kardiomyocytů a vaskulopatie koronárních arterií včetně ATS (Lundberg IE 2006). Strukturální změny srdce pak mohou vést k poruchám funkce a arytmiím, které jsou často asymptomatické a výjimečně fatální (Lundberg IE 2006; Ungprasert P et al. 2014). Z klinicky manifestních KV nemocí se jedná především o městnavé srdeční selhání, které je popisované v širokém rozmezí u 3–45 % pacientů s IZM. Rozdíl v prevalenci proti běžné populaci není jasný vzhledem k nedostatku srovnávacích studií. Podobně je tomu v případě anginy pectoris a AIM.

Pacienti s IZM mají sklon k častějšímu výskytu tradičních rizikových faktorů (Limaye VS et al. 2010; de Moraes MT et al. 2013). Většina studií prokázala u pacientů s IZM významný sklon k obezitě (vyšší BMI), AH a hypercholesterolemii a také bývá častěji přítomný MetS ve srovnání s běžnou populací (Limaye VS et al. 2010; de Moraes MT et al. 2013; Wang H et al. 2013; Diederichsen LP et al. 2015). K rizikovým faktorům patří také snížená pohybová aktivita kvůli svalové slabosti (Ungprasert P et al. 2014). Kromě postižení svalů a následné zhoršené mobility může u IZM výrazně ovlivnit fyzickou zdatnost i IPP, což může dále zvýšit KV riziko (Laporte A et al. 2022). Sekundární Raynaudův fenomén je také spojován s vyšším KV rizikem (Taher R et al. 2020). Význam má i častá terapie GK. Ty se používají jako léčba první linie nebo při manifestaci nebo exacerbaci onemocnění pro svůj rychlý efekt na tlumení zánětlivé aktivity. Vzhledem k nepříznivému vlivu na metabolismus a aterogenezi není jisté, zda převažuje jejich protizánětlivý efekt nebo nežádoucí účinky (Ungprasert P et al. 2014).

Podle metaanalýzy je KV riziko u IZM zvýšené 2,24krát (Ungprasert P et al. 2014). Riziko AIM je nejvyšší během prvních let manifestace IZM hlavně kvůli akcelerované ATS. U PM bylo popsáno téměř čtyřikrát a u DM téměř třikrát vyšší riziko AIM proti běžné populaci (Rai SK et al. 2016). Studie RI.CAR.DA. u pacientů s ASS prokázala významně častější postižení subklinickou ATS proti kontrolní běžné populaci. K odhadu KV rizika u pacientů bylo ve studii použito SCORE a také modifikované SCORE (mSCORE, dle doporučení EULAR pro zánětlivé arropatie). Oba skórovací systémy se v porovnání s nálezy subklinické ATS (sonografické vyšetření karotid a vyšetření pulzní vlny) ukázaly jako nedostatečné v odhadu KV rizika (Triantafyllias K et al. 2021). Podobná studie u pacientů s IZM zatím nebyla provedena, nicméně se zde ukazuje absence adekvátního nástroje k odhadu KV rizika u vzácnějších revmatických onemocnění.

Dosavadní studie prokázaly vyšší ztuhlost aorty u PM a tendenci k vyšším (tedy nepříznivým) hodnotám CIMT a rychlosti šíření pulzní vlny (PWV) obecně u IZM oproti běžné populaci (Soltész P et al. 2009; Vincze M et al. 2014). Dokonce i u jedinců s anamnézou juvenilní DM popsala malá studie nálezy pokročilejší subklinické ATS ve srovnání s kontrolami z běžné populace (Eimer MJ et al. 2011).

Terapie nesteroidními imunosupresivními preparáty má u IZM podobně jako u relativně častějších revmatických onemocnění potenciálně protektivní efekt z hlediska ATS postižení (Tisseverasinghe A et al. 2009). I zde by měla být preferovaná terapie kortikoidy šetřícími preparáty před monoterapií GK (Vencovsky J et al. 2019).

1.3.2.7. Primární Sjögrenův syndrom (pSS)

Toto vzácné onemocnění s prevalencí kolem 0,06 % je charakterizované lymfocytární infiltrací exokrinních žláz - nejčastěji slzných a slinných, s poruchou jejich funkce a hyperaktivitou B-lymfocytů. Týká se opět častěji žen, zejména ve věku 40–60 let (Qin B et al. 2015).

Vzhledem k malému počtu studií u pSS a protichůdným výsledkům není závažnost KV rizika zcela jasná. Metaanalýza 14 studií hodnotících KV riziko u pSS prokázala, že přibližně 30 % mortality připadá na vrub KV příčin. Celkově bylo zjištěno vyšší relativní riziko srdečního selhání (až 2,54), tromboembolických příhod (1,78), CV příhod (1,46) a postižení koronárních tepen (1,34) proti běžné populaci. Celkové relativní riziko úmrtí na KV příčiny proti běžné populaci bylo 1,48 (Beltai A et al. 2018). Podobně zvýšené riziko popsala i populační studie spolu s vyšší prevalencí hypertenze a hypercholesterolemie u pSS. Zároveň se přítomnost pSS ukázala jako samostatný KV rizikový faktor (Bartoloni E et al. 2015). Naopak jiné studie vyšší KV riziko nepotvrdily (Chiang CH et al. 2013; Chiang CH et al. 2014). Podle dostupné evidence se zdá, že pacienti s pSS jsou ohrožení KV nemocemi více než běžná populace, a proto by měli podstupovat adekvátní preventivní opatření (Beltai A et al. 2018).

1.4. Diagnostika KV rizika a nemocí

1.4.1. Skórovací systémy

Pro jednodušší odhad KV rizika v běžné populaci bylo postupně vytvořeno několik skórovacích systémů postavených na hodnocení tradičních rizikových faktorů: k nejznámějším patří Framinghamské skóre (Framingham Risk Score, FRS), SCORE (Systemic COronary Risk Evaluation), QRISK2 (QResearch Risk Score), Reynolds Risk Score, PROCAM (Prospective

Cardiovascular Münster Study), ASCVD (Atherosclerotic Cardiovascular Disease) a další. Pro jednotlivé národnosti a specifické zdravotní podmínky (např. diabetici, pacienti s renálním selháváním) byly vytvořené různé skórovací systémy nebo korekční koeficienty (Payne RA 2012; Goff DC, Jr. et al. 2014).

FRS bylo sestavené v roce 1991 na základě dat z Framinghamské studie a stalo se jedním z prvních široce užívaných modelů v běžné populaci, který hodnotil vliv tradičních rizikových faktorů na manifestaci KV příhod (D'Agostino RB, Sr. et al. 2008). Framinghamská studie na malé populaci ale podceňovala například riziko u diabetiků (Donnan PT et al. 2006). Její však význam spočíval i v tom, že data z ní posloužila jako podklad k vytvoření novějších skórovacích systémů pro hodnocení KV rizika.

V Evropě se nejvíce rozšířil model SCORE, který byl recentně nahrazen přesnějším modelem SCORE2 (Conroy RM et al. 2003; group Sw, collaboration ESCCr 2021). Původní model SCORE (Conroy RM et al. 2003) vytvořený na základě 12 velkých norských a západoevropských kohortových studií stratifikuje populaci podle rizika fatální KV příhody v následujících 10 letech na základě přítomnosti tradičních rizikových faktorů. Populaci tak lze rozdělit na skupiny podle výše rizika:

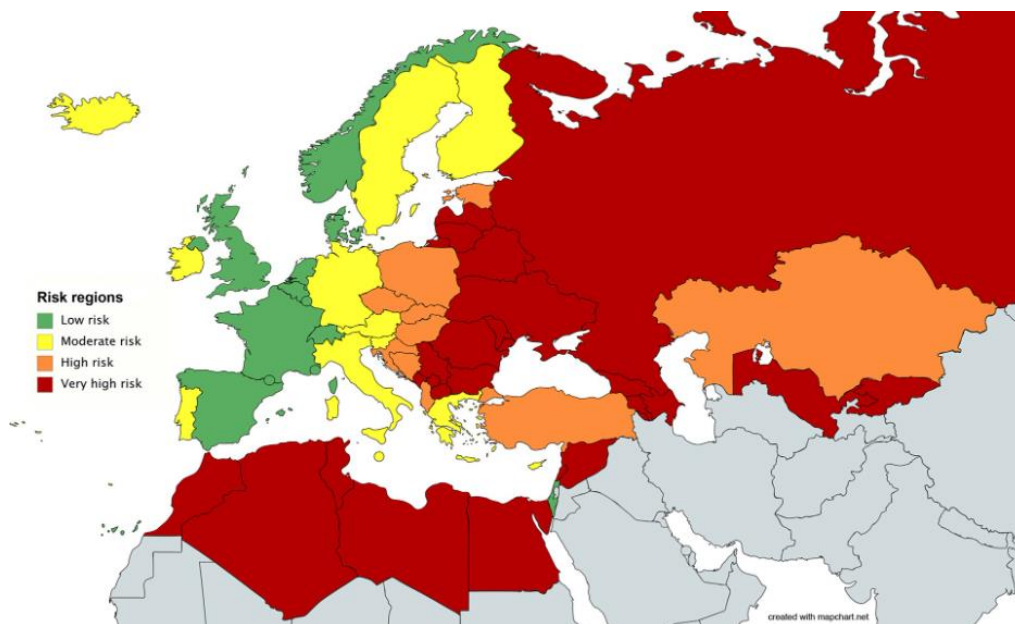
- mírné riziko (< 5 %), kam spadá velká část běžné populace v středním věku, bez klinicky manifestních komorbidit,
- mírně zvýšené riziko (5–10 %), většinou indikované k zahájení terapie přítomných rizikových faktorů,
- vysoké riziko (> 10 %) s přítomnými závažnými rizikovými faktory, nebo často již manifestním KV postižením.

Novější modely SCORE2 (group Sw, collaboration ESCCr 2021) pro populaci 40–69 let, resp. SCORE2-OP pro populaci nad 70 let (group SOW, collaboration ESCCr 2021) pro predikci 5- a 10letého rizika fatálních i nefatálních KV příhod byly publikovány v r. 2021. Výpočet KV rizika je dostupný on-line (<https://u-prevent.com/calculators>). Česká republika podle těchto nových modelů spadá do skupiny vysoce rizikové populace (obrázek č. 3). Toto upravené skóre stratifikuje populaci podle míry rizika s ohledem na věk

- mírné riziko: < 2,5 % (věk < 50 let); < 5 % (věk 50–69 let); < 7,5 % (věk ≥ 70 let)
- střední riziko: 2,5–7,5 % (věk < 50 let); 5–10 % (věk 50–69 let); 7,5–15 % (věk ≥ 70 let)
- vysoké riziko: ≥ 7,5 % (věk < 50 let); ≥ 10 % (věk 50–69 let); ≥ 15 % (věk ≥ 70 let)

Obrázek č. 3: Rozdělení evropských zemí podle míry KV rizika (pro účely výpočtu KV rizika pomocí SCORE2, resp. SCORE2-OP): nízké riziko (< 100 KV úmrtí/100tis.), mírné riziko (100–150 KV úmrtí/100tis.), vysoké riziko (150–300 KV úmrtí/100tis.), velmi vysoké riziko (\geq 300 KV úmrtí/100tis.)

Upraveno podle: *SCORE2 working group and ESC Cardiovascular risk collaboration. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. Eur Heart J. 2021 Jul 1;42(25):2439–2454.*



1.4.1.1. Využití u revmatických onemocnění

Hodnocení KV rizika by mělo být běžnou součástí péče o pacienty s revmatickým onemocněním (Nurmohamed MT et al. 2015). Dostupné modely většinou nejsou vhodné u revmatických pacientů, kde můžou KV riziko podhodnocovat a ve většině případů nezahrnují netradiční rizikové faktory (Kerekes G et al. 2012), zejména zánětlivý stav. Ten může zkreslovat výsledky vyšetření, které jsou jinak celkem spolehlivé v běžné populaci (Catapano AL et al. 2011). Klinicky nevýznamná ATS může být v zánětlivém prostředí náchylnější k progresi a komplikacím, stejně jako klinicky nevýznamné ATS léze či pláty podle UZ vyšetření zde mohou být ve skutečnosti náchylnější k ruptuře (Kerekes G et al. 2012). Systémový zánět je zohledněn například v Reynolds Risk Score, které zahrnuje hodnotu CRP (Ridker PM et al. 2008). QRISK3 (nejnovější úprava modelu QRISK z r. 2017) zatím jako jediný prediktivní model počítá s přítomností RA nebo SLE a s kortikoterapií (Hippisley-Cox J et al. 2017).

Vzhledem k absenci doporučených postupů ke sledování KV rizika u revmatických pacientů vydala EULAR v roce 2010 první doporučení pro hodnocení a kontrolu KV rizika u pacientů s RA, PsA a AS (Peters MJ et al. 2010), které byly následně revidovány a nově upraveny do současné podoby v r. 2017 (viz. Kapitola 9.3.2.) (Agca R et al. 2017). Důraz je kladen zejména na časnou diagnostiku ATS a tím i možnost zahájení preventivních opatření či terapie (Peters MJ et al. 2010; Majka DS, Chang RW 2014).

V roce 2013 vydala pracovní skupina ACCF/AHA (American College of Cardiology Foundation and American Heart Association) doporučení, která sice významně zvýšila počet pacientů s RA indikovaných k zahájení terapie dyslipidemie, ale nezlepšila predikci 10letého rizika KV příhod (Kawai VK et al. 2015; Tournadre A et al. 2015).

1.4.2. Klinické vyšetření

Vyšetření subklinické ATS a rizika KV manifestací v běžné populaci jsou podrobně zkoumány. Jsou k dispozici doporučení vydané skupinou ACCF/AHA v r. 2010 shrnující vhodné laboratorní a klinické vyšetření pro běžnou populaci (Greenland P et al. 2010). Nicméně nálezy a pacientů s revmatickým onemocněním mohou být proti běžné populaci atypické (Kerekes G et al. 2012). Jak bylo zmíněno, společnost EULAR doporučuje zařazení neinvazivních vyšetřovacích metod do pravidelného hodnocení KV rizika u zánětlivých artropatií, a to i u pacientů hodnocených dle mSCORE jako nízkorizikových (Agca R et al. 2017). UZ vyšetření krčních tepen je společně s dalšími neinvazivními metodami, jako index kotníkových tlaků (ABI) a eventuálně vyšetření karotido-femorální PWV (cf-PWV), standardní rozšířenou metodou vyšetření subklinické ATS (Laurent S et al. 2006; Ankle Brachial Index C et al. 2008). Možnosti vyšetření vaskulárního postižení jsou shrnuty v **tabulce č. 5**.

Tabulka č. 5: Zobrazovací možnosti hodnocení vaskulárního postižení.

Upraveno podle: *Kerekes G, Soltész P, et al. Validated methods for assessment of subclinical atherosclerosis in rheumatology. Nat Rev Rheumatol. 2012 Feb 21;8(4):224–34.*

Měření endoteliální dysfunkce	
Endoteliální dysfunkce koronárních arterií	<u>Invazivní:</u> hodnocení průměrů koronárních arterií pomocí kvantitativní koronarografie nebo pomocí intravaskulární sonografie před a po intrakoronární infuzi agonistů muskarinových receptorů
	<u>Neinvazivní:</u> hodnocení koronární průtokové rezervy pomocí TTE a TEE, MRI nebo PET-CT po navozené vazodilataci závislé na endotelu
Periferní cirkulace	<u>Invazivní:</u> Strain-gauge pletysmografie (analýza periferní pulzace) horní končetiny po intraarteriální infuzi endotelin-dependentního vazodilatátoru
	<u>Neinvazivní:</u> FMD na a. brachialis s použitím UZ nebo MRI; Měření post-okluzivní reaktivní hypermie s analýzou periferní pulzové vlny (strain-gauge pletysmografie) nebo pomocí periferního arteriálního tonometru; Měření krevního průtoku na kůži pomocí LDPI po aplikaci acetylcholinu iontoforézou
Hodnocení funkce koronárních arterií	Měření koronární průtokové rezervy
Hodnocení celkové vaskulární dysfunkce	Měření PWV
	Stanovení augmentačního indexu
Hodnocení celkového postižení subklinickou aterosklerózou	
Parametry arteriální tuhosti	
Měření lokální arteriální elasticity a/nebo tuhosti	
PWV měřená pomocí tansducera, aplanační tonometrie, UZ nebo oscilometrickou metodou	
Hodnocení CIMT a karotických plátů	
Stanovení obsahu koronárního vápníku (coronary calcium content)	
Hodnocení sítnicové vaskulatury	

Hodnocení nitroorganové subklinické aterosklerózy	<u>Invazivní:</u> Intravaskulární UZ Koronarografie
	<u>Neinvazivní:</u> ABI Multidetektorové CT a/nebo PET-CT, nebo MRI koronarografie Měření koronární průtokové rezervy pomocí ECHO po podání vazodilatancia s působením nezávislým na endotelu Klasické fyzikální nebo farmakologické zátěžové testy

Zkratky: ABI, index kotníkových tlaků; CIMT, intimomediální tloušťka karotid; CT, počítačová tomografie; ECHO, echokardiografické vyšetření; FMD, flow-mediated dilation; LDPI; laserová dopplerometrie; MRI, magnetická rezonance; PET, pozitronová emisní tomografie; PWV, rychlost šíření pulzní vlny; TEE, transezofageální echokardiografie; TTE, transtorakální echokardiografie; UZ, ultrazvukové vyšetření.

Prvotní známkou ATS vaskulopatie je endoteliální dysfunkce, která je většinou reverzibilní. Vyšetření endoteliální dysfunkce ale většinou provází technické limitace a vyšší ceny (Kerekes G et al. 2012), proto nejsou standardně doporučovány pro použití v běžné populaci (Greenland P et al. 2010). Patří sem přímé či nepřímé vyšetření mikrocirkulace po provokačním testu, který indukuje vazodilataci závislou na endotelu, respektive na jeho schopnosti produkovat oxid dusnatý (Poredos P 2001). Provokační testy používají buď farmakologické či chemické mediátory, nebo fyzikální manévry (například post-okluzivní reaktivní hyperemie). K těmto metodám patří i tzv. flow-mediated dilation, které stanovuje endoteliální funkci na periferním krevním řečišti horní končetiny (Kerekes G et al. 2012).

Dalším stupněm je pak vyšetření vaskulární funkce, a to buď stanovením koronární průtokové rezervy, nebo měřením rychlosti šíření pulzní vlny (PWV) (Kerekes G et al. 2012). Použití PWV ke stratifikaci KV rizika v běžné populaci zatím není doporučováno (Greenland P et al. 2010), nicméně se jedná o senzitivní marker tuhosti aorty, který je poměrně často využíván ve studiích při hodnocení KV rizika u revmatologických pacientů (Kerekes G et al. 2012).

Standardním vyšetřením v běžné populaci je hodnocení subklinické ATS pomocí UZ karotid. Na základě velké populační studie ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) je při sonografickém vyšetření doporučeno hodnotit intimomediální tloušťku karotid (CIMT) a karotických plátů (Nambi V et al. 2010). Současná doporučení preferují jako hlavní

prediktivní marker KV rizika hodnocení karotických plátů před samotným CIMT (Johri AM et al. 2020).

Postižení periferního krevního řečiště lze velmi jednoduše hodnotit dostupným měřením ABI (Ankle Brachial Index C et al. 2008). Vzhledem k dostupnosti a jednoduchosti vyšetření je tato metoda doporučena ke skríningu KV rizika pro pacienty se zánětlivými artropatiemi spolu s UZ vyšetřením karotid (Agca R et al. 2017)

Další možností vyšetření subklinické ATS je stanovení kalcifikací v koronárním řečišti, které zde odráží pokročilé ATS změny (coronary artery disease) (Shreya D et al. 2021). Nevýhodou může být ozáření při použití CT vyšetření a vyšší cena a horší dostupnost vyšetření (Kerekes G et al. 2012).

Celkově je vzhledem k variabilnímu ATS postižení vhodné kombinovat několik vyšetřovacích metod, jak laboratorních, tak fyzikálních, k přesnějšímu stanovení rozsahu ATS a doporučení adekvátních preventivních a léčebných opatření.

2. Hypotéza a cíle práce

2.1. Hypotézy

H1: Výskyt subklinické aterosklerózy u pacientů se vzácnými revmatickými onemocněními, jako je IZM, je vyšší než v běžné populaci.

H2: Dyslipidemie a porucha glukózové tolerance, jakožto tradiční KV rizikové faktory, jsou častější u pacientů s IZM, zejména u pacientů léčených dlouhodobě glukokortikoidy, než v běžné populaci.

H3: Nález neinvazivního vyšetření aterosklerózy, tedy hodnoty CIMT, ABI a PWV, jsou u IZM nepříznivější než v kontrolní skupině z běžné populace.

H4: U pacientů s IZM je výskyt aterosklerózy asociován s netradičními rizikovými faktory, které souvisí se samotným zánětlivým onemocněním: např. aktivita a délka trvání nemoci, specifické/asociované autoprotilátky, specifické manifestace, komorbidity, hladiny vybraných prozánětlivých cytokinů a chemokinů, farmakoterapie a v neposlední řadě celková funkce, kvalita života a deprese.

H5: Současně dostupné skórovací systémy – SCORE, SCORE2 a mSCORE nejsou dostatečně citlivé k odhadu KV rizika u IZM.

2.2. Cíle

Cílem projektu je zhodnotit kardiovaskulární riziko u pacientů s idiopatickými zánětlivými myopatiemi jakožto jednoho z vzácných autoimunitně podmíněných systémových zánětlivých revmatických onemocnění a minimalizovat limitace dosavadních studií, zejména nízké počty pacientů a zdravých jedinců zahrnutých ve studiích a omezený počet analyzovaných rizikových parametrů. Budeme hodnotit prevalenci subklinické aterosklerózy u pacientů s idiopatickými zánětlivými myopatiemi oproti zdravé populaci se srovnatelným věkem a pohlavím, pomocí několika neinvazivních metod – sonografické vyšetření krčních tepen, měření indexu kotníkových tlaků (ABI) a rychlosti pulzní vlny (PWV). V plánu je hodnotit vliv tradičních a netradičních rizikových faktorů na rozvoj aterosklerózy u těchto pacientů a identifikovat markery vyššího kardiovaskulárního rizika, které by byly vhodné k časnému zachytu pacientů se zvýšeným kardiovaskulárním rizikem, což by umožnilo identifikovat pacienty vhodné k aplikaci preventivních opatření ke snížení kardiovaskulární morbidity a mortality.

3. Metodika

3.1. Výběr pacientů a zdravých kontrol

Předmětem této průřezové observační prospektivní studie případů a kontrol bylo sledování rozdílů v KV riziku mezi pacienty s vzácným systémovým onemocněním pojiva IZM a jedinci ze zdravé populace. Pacienti s IZM byli rekrutováni mezi pacienty sledovanými v Revmatologickém ústavu (RÚ) v Praze ambulantně či hospitalizovanými na lůžkovém oddělení RÚ. Celkem bylo v průběhu května 2018 až srpna 2022 zařazeno 179 pacientů s IZM, kteří splnili vstupní kritéria. Celkem 89 pacientů muselo být vyřazeno, neboť u nich byly přítomny vylučovací kritéria, nebo odmítli účast ve studii. Finálně bylo analyzováno 90 pacientů s IZM (obrázek č. 4).

Všichni pacienti splnili klasifikační kritéria pro IZM (Lundberg IE et al. 2017) a vstupní i vylučovací kritéria:

- vstupní kritéria pro IZM: splnění klasifikačních kritérií pro IZM; věk nad 18 let; pravidelná dispenzarizace revmatologem; terapie dle standardních postupů a doporučení;
- vylučovací kritéria pro IZM:
 - přítomnost jiného/dalšího zánětlivého revmatologického onemocnění

- závažné svalové postižení způsobující výraznou hypomobilitu až imobilitu (znemožňující podstoupit plánovaná vyšetření), závažné plicní postižení vyžadující oxygenoterapii
- maligní onemocnění (aktuální, či v anamnéze < 10 let před zařazením do studie)
- chronické infekční onemocnění
- manifestní KV onemocnění v anamnéze (angina pectoris, akutní infarkt myokardu, cerebrovaskulární onemocnění – cévní mozková příhoda či tranzitorní ischemická ataka, periferní arteriální postižení, periferní embolizace).

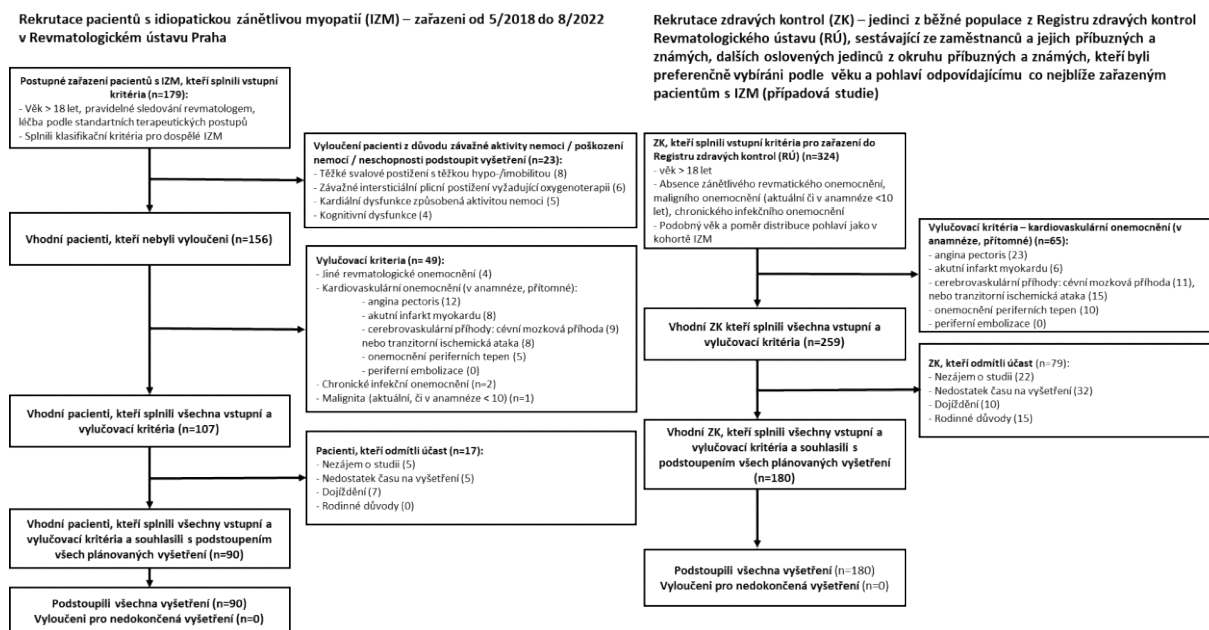
Jedinci ze zdravé populace byli rekrutováni primárně z Registru zdravých kontrol RÚ cíleně podle věku a pohlaví odpovídajícího zařazovaným pacientům s IZM. Dále byli osloveni příbuzní a známí zaměstnanců RÚ a zařazených zdravých kontrol (ZK) metodou „sněhové koule“. Cílem bylo zařadit jedince s co nejpodobnějším věkem a poměrem pohlaví ke skupině pacientů v poměru 2:1 (ZK:IZM). Do studie bylo zařazeno celkem 324 ZK, kteří splnili vstupní kritéria, nicméně 144 jedinců muselo být ze studie vyřazeno pro přítomnost vylučovacích kritérií nebo odmítnutí účasti na všech vyšetřeních. Celkem bylo tedy finálně analyzováno 180 ZK v průběhu května 2018 až srpna 2022.

ZK museli splnit vstupní/vylučovací kritéria:

- vstupní kritéria pro ZK: věk nad 18 let
- vylučovací kritéria pro ZK:
 - zánětlivé revmatické onemocnění
 - maligní onemocnění (aktuální či v anamnéze < 10 let před zařazením do studie)
 - chronické infekční onemocnění
 - manifestní KV onemocnění v anamnéze (angina pectoris, akutní infarkt myokardu, cerebrovaskulární onemocnění – cévní mozková příhoda či tranzitorní ischemická ataka, periferní arteriální postižení, periferní embolizace)

Detaily zařazení jedinců do studie jsou uvedeny v **obrázku č. 4**.

Obrázek č. 4: Schéma rekrutace pacientů s IZM a ZK do studie.



Všichni účastníci z obou skupin podepsali před zahájením vyšetření v rámci studie Informovaný souhlas schválený Etickou komisí RÚ. Všechna vyšetření probíhala podle doporučených a standardních postupů.

3.2. Základní charakteristika

Pacienti s IZM podstoupili základní vyšetření revmatologem podle mezinárodních standardních postupů za účelem zjištění klinického postižení a závažnosti onemocnění (Miller FW 2012). Aktivita nemoci byla hodnocena podle indexu MITAX (Myositis Intention to Treat Activity Index), celkové poškození nemocí podle indexu MDI (Myositis Damage Index) (Isenberg DA et al. 2004). Závažnost poškození svalů – svalová síla byla vyšetřena pomocí svalového testu MMT-8 (Manual muscle testing-8), který slouží k hodnocení izometrické svalové síly vybraných osmi svalových skupin na dominantní straně na škále od 0 (žádná svalová kontrakce) po 80 (plná svalová kontrakce proti odporu) (Rider LG et al. 2011). Test byl proveden navíc na m. triceps brachii a m. iliopsoas. MMT-8 testoval zkušený zaškolený fyzioterapeut. Komorbidity a přítomnost tradičních rizikových faktorů byly zjištěny z dostupné dokumentace v případě pacientů s IZM a z cílených dotazů a dotazníků na zdravotní stav (viz příloha – Dotazník na osobní anamnézu) u jedinců z obou skupin (IZM i ZK).

U pacientů byla podle dokumentace v RÚ zapsána aktuální medikace včetně imunosupresivní terapie, podobně u ZK byla pomocí dotazu zjištěna aktuální medikace. U pacientů s IZM byla také vypočtena na základě dohledání v dokumentaci RÚ celková kumulativní dávka glukokortikoidů (GK) a celková doba podávání GK.

Všichni zařazení jedinci vyplnili soubor dotazníků (PROs, Patient Reported Outcomes) zaměřené na:

- omezení funkce v běžném životě: HAQ (Health Assessment Questionnaire) – dotazník hodnotící schopnost provádět různé aktivity z osmi oblastí běžného života na škále hodnot 0 (nejlepší skóre, bez omezení) do 3 (nejhorší, neschopnost provádět úkony). Dotazník byl přeložen a validován v české verzi (Rider LG et al. 2011; Bukhari M, Kent A 2020)

- kvalitu života: SF-36 (Medical Outcomes Study 36-item Short Form Health Survey) (Ware JE, Jr., Sherbourne CD 1992; Rider LG et al. 2011), který hodnotí kvalitu života v osmi doménách skórovaných od 0 (nejhorší skóre) do 100 (nejlepší skóre). Celkový výsledek je vypočtený pro fyzickou komponentu (physical component score, PCS) a psychickou komponentu (mental component score, MCS). Česká verze tohoto dotazníku byla validována na české populaci (Sobotík Z 1998). Skóre PCS a MCS byly vypočteny z normativního vzorku z obecné české dospělé populace (Sobotík Z 1998) a faktorových koeficientů skóre (Ware JE, Jr et al. 1994)

- únavu: FIS (Fatigue Impact Scale) (Fisk JD et al. 1994), hodnotící dopad únavy na kognitivní a psychosociální funkce (nejlepší skóre 0, nejhorší 160); MAF (Multidimensional Assessment of Fatigue Scale) (Belza B et al. 2018), který hodnotí čtyři oblasti únavy (závažnost, úzkost či nepohodlí způsobené únavou, omezení běžných denních činností a trvání či doba výskytu únavy) na škále 0 (nejmenší potíže) až 50 (největší potíže). FIS i MAF byly validované v českém jazyce (Hermankova B et al. 2020)

- fyzickou aktivitu: HAP (Human Activity Profile) (Davidson M, de Morton N 2007), dotazník hodnotící fyzickou zdatnost a schopnost vykonávat různé činnosti seřazené podle rostoucí energetické náročnosti (1 až 10 MET, metabolic equivalent of task). Celkové maximální skóre MAS (maximum activity score) vyjadřuje nejvíce náročnou vykonávanou činnost, AAS (adjusted activity score) pak zahrnuje i odečet činností, které jedinec přestal vykonávat od MAS, a považuje se za lépe vypovídající o fyzické zdatnosti jedince. I tento dotazník byl validován v české verzi (Hermankova B et al. 2020)

- depresi: BDI-II (Beck's Depression Inventory-II) (Hubley AM 2014), dotazník zahrnující příznaky deprese na škále od 0 (žádná deprese) do 63 bodů (maximální míra deprese), validovaný také v českém jazyce (Ptáček R et al. 2016).

3.3. Laboratorní vyšetření

Odběry krve proběhly u všech jedinců ráno po minimálně 8 hodinovém lačnění. Rutinní biochemická analýza byla provedena ihned z čerstvého séra v laboratoři RÚ pomocí analyzátoru Beckman Coulter AU 680 (Beckman Coulter, USA) pro vyšetření hodnot C-reaktivního proteinu (CRP), glykemie, hladiny inzulínu, C-peptidu, kalcitriolu (1,25-dihydroxycholecalciferol). Sedimentace erytrocytů byla provedena podle metody Fahreus a Westergrena (FW). Všichni zařazení jedinci podstoupili orální glukózový toleranční test (s měřením glykemie nalačno a za 2 hodiny po vypití standardizovaného 100 ml glukózového roztoku) vyjma jedinců s již diagnostikovaným a léčeným diabetem mellitus (1. či 2. typu). Vyšetření lipidového spektra proběhlo v laboratoři Ústavu lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky, Všeobecná fakultní nemocnice v Praze (VFN) ve spolupráci s 3. interní klinikou endokrinologie a metabolismu (VFN): celkový cholesterol (cCh), nízkodenzitní lipoprotein (LDL, low-density lipoprotein), vysokodenzitní lipoprotein (HDL, high-density lipoprotein), triacylglyceroly (TAG), lipoprotein(a), apolipoprotein-A1 (apo-A) a apolipoprotein-B (apo-B). Aterogenní index plazmy (AI) byl vypočten jako logaritmus poměru (TAG/HDL), charakterizující kvantitativní zastoupení jednotlivých tříd lipoproteinů i frakční esterifikační rychlost cholesterolu (Dobiasova M, Frohlich J 2001).

U pacientů s IZM zahrnovalo laboratorní vyšetření i sérové markery svalového poškození: kreatinkinázu (CK), myoglobin a laktát dehydrogenázu (LDH), a dále imunologická vyšetření: antinukleární protilátky (ANA, anti-nuclear antibodies – metodou nepřímé imunofluorescence na HEP2 buňkách), specifické protilátky pro myozitidu (MSA, myositis-specific antibodies) a protilátky asociované s myozitidou (MAA, myositis-associated antibodies) pomocí metody imunoeseje (Myositis line immunoassay, Human Diagnostica, Wiesbaden, Německo) a westernblotu (Myositis westernblot, Euroimmun, Lübeck, Německo).

V neposlední řadě proběhla u všech zařazených jedinců (IZM i ZK) analýza plazmatických hladin vybraných cytokinů a chemokinů (pomocí Bio-Plex™ Human Cytokine 27-plex Assay, BIO-RAD, Hercules, CA, USA). Po odběru krve byly vzorky krve okamžitě zpracovány centrifugací a alikvóty byly ukládány při teplotě -80°C před plánovanou analýzou všech nasbíraných vzorků. Vyšetřované byly cytokiny/chemokiny již dříve analyzované

u systémových onemocnění pojiva: interleukin (IL)-1b, IL-1Ra, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, eotaxin, interferonem gamma indukovaný protein-10 (interferon gamma-induced protein, IP-10) neboli chemokinový (motiv C-X-C) ligand 10 (CXCL10), monocytární chemotaktický protein-1 (monocyte chemoattractant protein, MCP-1) neboli chemokinový (motiv C-C) ligand 2 (CCL2), makrofágový zánětlivý protein-1 α (macrophage inflammatory proteins, MIP-1 α) neboli CCL3 a MIP-1 β (CCL4), růstový faktor z destiček-bb (platelet-derived growth factor, PDGF-bb), RANTES (regulated on activation/normal T cell expressed and secreted) neboli CCL5 a tumor nekrotizující faktor (TNF).

3.4. Měření tělesného složení

Hmotnostně-výškový index (BMI, body-mass index) byl vypočten jako poměr hmotnosti (kg) a druhé mocniny výšky (m). Tělesné složení bylo analyzováno u všech jedinců pomocí bioelektrické impedanční analýzy (BIA) a denzitometrie (dvouenergiová rentgenová absorpciometrie, dual-energy X-ray absorptiometry, DXA) ve stejný den, kdy proběhly odběry krevních vzorků.

Měření BIA proběhlo pomocí multifrekvenčního bioimpedančního analyzátoru (BIA-2000M, Data Input GmbH, Pöcking, Německo) podle standardního protokolu (Kyle UG et al. 2004) ráno po nejméně 8 hodinách lačnění. Vyšetření DXA bylo provedeno pomocí Lunar-iDXA (GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA) podle protokolu výrobce.

Základní sledované parametry byly u obou metod: procento tělesného tuku (body fat %, BF%), množství svalové hmoty (lean body mass, LBM) a tukuprostá tělesná hmota (fat free mass, FFM). Další sledované parametry pomocí DXA byly: kostní minerálový obsah (bone mineral content, BMC), poměr tuku na bocích a v oblasti břicha (android/gynoid fat ratio, A/G), klidový metabolismus (resting metabolic rate, RMR), index kosterních svalů (relative skeletal muscle index, RSMI), množství viscerálního tuku (visceral fat, VF). Za použití bioimpedance byly sledovány tyto parametry: celková tělesná voda (total body water, TBW), intracelulární voda (intracellular water, ICW), mimobuněčná voda (extracellular water, ECW), mimobuněčná hmota (extracellular mass, ECM), buněčná hmota (body cell mass, BCM), poměr mimobuněčné a buněčné hmoty (ECM/BCM), který vyjadřuje nutriční stav jedince. Ideální poměr ECM/BCM je kolem hodnoty 1, nižší poměr značí převažující buněčnou hmotu a tedy lepší nutriční stav a předpoklad fyzické zdatnosti (např. u výkonnostních sportovců), zatímco hodnoty vyšší než 1 značí převahu mimobuněčné hmoty a horší nutriční stav či sníženou fyzickou zdatnost.

3.5. Vyšetření subklinické aterosklerózy

Všichni zařazení jedinci podstoupili v rámci skríningu subklinické aterosklerózy (ATS) ultrazvukové (UZ) vyšetření krčních tepen (a. carotides), kde byla hodnocena tloušťka intimo-mediální vrstvy (CIMT) a přítomnost aterosklerotických plátů (onemocnění karotických tepen). Dále proběhlo vyšetření rychlosti pulzové vlny aorty v karotido-femorální distanci (cf-PWV) a vyšetření indexu kotníkových tlaků (ABI). Všechna vyšetření proběhla ve stejný den jako odběry krve a měření tělesného složení, nebo v rozmezí maximálně dvou týdnů. Vyšetření proběhlo na 3. interní klinice VFN a prováděli je dva zkušení kardiologové (jeden UZ karotid, druhý PWV) a zkušená sestra (ABI), kteří byli zaslepeni příslušnosti jedinců do jednotlivých kohort (IZM či ZK). Všichni jedinci byli před vyšetřením minimálně 2 hodiny nalačno a minimálně 12 hodin před vyšetřením nesměli pít kávu, čaj nebo alkohol.

3.5.1. Intimo-mediální tloušťka karotid

CIMT bylo hodnoceno během duplexního ultrazvukového vyšetření karotid v B modu s vysokým rozlišením (za použití přístroje Vivid 9 Ultrasound System, GE Healthcare, Chicago, IL, USA) s lineárním transduktorem ML6-15-D s frekvencí 15 MHz. Vyšetřena byla oblast bifurkace a společné karotidy (a. carotis communis) (0–1 cm od bifurkace a 1–2 cm od bifurkace) vpravo i vlevo. Sledované oblasti byly vyšetřovány v úhlu 90° a 150° (pravá a. carotis) a 210° a 270° (levá a. carotis), v momentě optimální přehlednosti byl snímek zaznamenán na vrcholu vlny R QRS komplexu a uložen. Měření CIMT pak proběhlo vyznačením hranice mezi lumen tepny a intimou a medií a adventicií vyšetřujícím kardiologem, který zapsal maximální distanci mezi těmito liniemi v každém segmentu (z obou měřených úhlů vpravo i vlevo). Průměr hodnot posloužil k určení celkové hodnoty CIMT vpravo a vlevo. Při vyšetření proběhl odečet CIMT celkem třikrát na každé straně a výsledná hodnota CIMT u každého jedince byla získána jako průměr těchto celkem šesti hodnot.

Ke klasifikaci patologické hodnoty CIMT jsme použili dvoje kritéria:

- 1) hodnota CIMT > než 90. percentil hodnot pro populaci s odpovídajícím věkem a pohlavím (Howard G et al. 1993)
- 2) hodnota CIMT > 0,9 mm (Williams B et al. 2018).

3.5.2. Aterosklerotické pláty karotid

Vyšetření aterosklerotického postižení karotid proběhlo při UZ vyšetření popsaném výše. Pláty byly hodnoceny ve společné karotidě a v rozsahu 2 cm od bifurkace ve vnitřní (a. carotid interna)

a vnější (a. carotis externa) karotidě. Dle doporučení Americké společnosti pro echokardiografii byl karotický plát definován jako fokální ztluštění vnitřní stěny o 0,5 mm ve srovnání s okolní hodnotou CIMT, respektive jako tloušťka stěny $> 1,5$ mm u difuzního plátu (Johri AM et al. 2020).

3.5.2. Index kotníkových tlaků

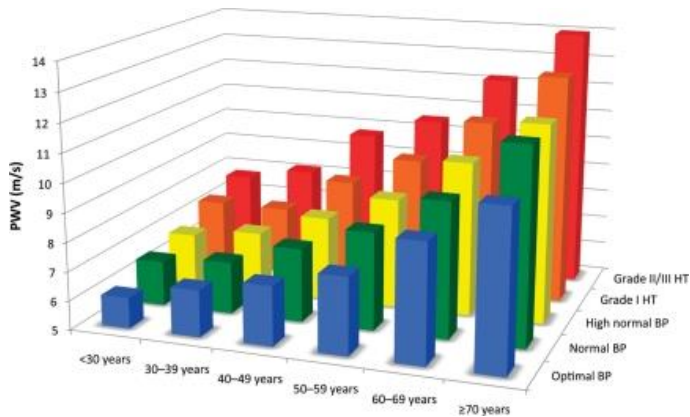
Vyšetření ABI proběhlo pomocí dopplerovského ultrazvukového měření (Doplex mini D900, Huntleigh Healthcare, Cardiff, Wales, Velká Británie) nad a. tibia posterior a a. dorsalis pedis na obou dolních končetinách. Krevní tlak byl měřen pomocí automatického sfygmomanometru (M3 Comfort, Omron, Kyoto, Japonsko) u všech jedinců v poloze vleže po 5 minutách klidu. Jako výsledný byl zvažován průměr tří samostatných měření. ABI bylo vypočteno jako poměr průměrného tlaku naměřeného na dolních končetinách a průměrného tlaku naměřeného na paži. Za patologickou byla považovaná hodnota $< 0,9$, přičemž hodnoty mezi 0,8–0,9 odpovídají incipientnímu onemocnění tepen, 0,5–0,8 mírnému onemocnění tepen a hodnoty $< 0,5$ závažnému onemocnění periferních tepen (Rooke TW et al. 2011).

3.5.2. Aortální pulzová vlna

Tuhost aorty byla měřena cf-PWV za pomoci přístroje SphygmoCor CV Management System (CvMS) software version 9 (AtCor Medical, Sydney, Austrálie) podle příslušného protokolu (Bruno RM et al. 2014; Petrak O et al. 2019). Výsledná hodnota byla stanovena jako průměr tří naměřených hodnot. Normální a patologické hodnoty byly u všech jedinců stanoveny podle referenčních hodnot odvozených z evropské studie, která určuje referenční hodnoty podle věku a krevního tlaku, přičemž normální hodnoty se pohybují od 6,2 m/s (pro populaci ve věku < 30 let) po 10,2 m/s (pro populaci ve věku > 70 let) (obrázek č. 5) (Reference Values for Arterial Stiffness C 2010).

Obrázek č. 5: Referenční hodnoty rychlosti pulzové vlny (PWV) podle věku a hodnot krevního tlaku.

Převzato z: *The Reference Values for Arterial Stiffness' Collaboration. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: „establishing normal and reference values“*. *Eur Heart J* 2010;31(19):2338–2350)



Zkratky: BP, krevní tlak; HT, arteriální hypertenze; PWV, rychlost šíření pulzní vlny

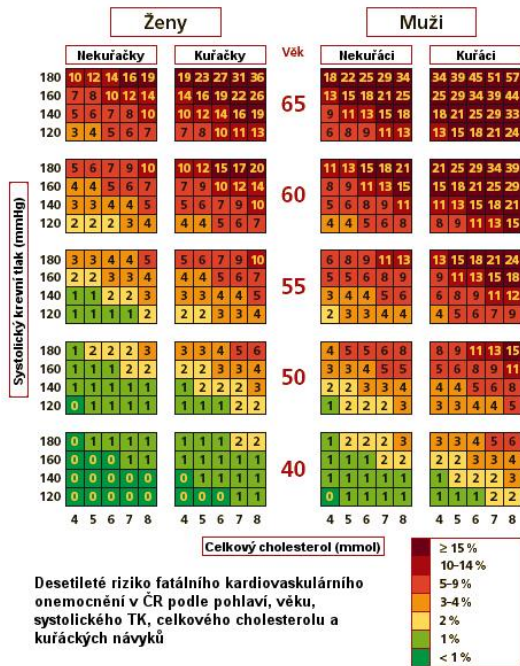
3.6. Odhad kardiovaskulárního rizika podle skórovacích systémů

U všech jedinců bylo vypočítáno 10leté riziko fatálních KV příhod podle původní verze SCORE (Conroy RM et al. 2003) a současně 10leté riziko fatálních a nefatálních KV příhod podle recentní verze SCORE2 (group Sw, collaboration ESCCr 2021). U pacientů s IZM bylo navíc použito i tzv. mSCORE, doporučené Evropskou Aliancí Revmatologických Společností (EULAR) pro pacienty se zánětlivými artropatiemi (Agca R et al. 2017).

Pro výpočet SCORE byly použity příslušné tabulky pro evropskou populaci upravené pro českou populaci podle doporučení České kardiologické společnosti a České společnosti pro aterosklerózu (**obrázek č. 6**).

Obrázek č. 6: Tabulka rizika úmrtí v důsledku KV onemocnění v následujících 10 letech pro českou populaci.

Převzato z: Cífková, R. a kol. (2005): *Prevence kardiovaskulárních onemocnění v dospělém věku. Návrh společných doporučení českých odborných společností. Hypertenze, bulletin České společnosti pro hypertenzi 2005, 8(1): 5–15.*



SCORE2 bylo vypočítáno pomocí online kalkulátoru (<https://u-prevent.nl/calculators>) s použitím modelu pro populaci s vysokým rizikem odpovídajícím České republice (obrázek č. 3, kapitola 11.1.). Pro jedince < 70 let proběhl výpočet podle SCORE2, pro jedince ≥ 70 let podle SCORE2-OP.

Pro pacienty s IZM bylo mSCORE vypočteno z hodnoty SCORE vynásobením koeficientem 1,5 podle doporučení EULAR, které vychází z původního modelu SCORE (Agca R et al. 2017).

3.7. Hodnocení závažnosti kardiovaskulárního rizika podle skórovacích systémů a ultrazvukového vyšetření

Všichni jedinci byli rozděleni do tří skupin na základě celkového KV rizika vypočteného pomocí skórovacích systémů nebo na základě nálezů na UZ vyšetření karotid:

1) nízké KV riziko: SCORE/mSCORE < 5 %, SCORE2 < 2,5 %, respektive < 5 % či < 7,5 % (podle věku); normální hodnoty CIMT (< 0,9 mm) a absence plátů v karotidách

2) střední KV riziko: SCORE/mSCORE 5–10 %, SCORE2 2,5–7,5 %, respektive 5–10 % či 7,5–15 % (podle věku); CIMT 0,9–1 mm a/nebo maximálně 1 plát s výškou < 1,9 mm

3) vysoké riziko: SCORE/mSCORE > 10 %, SCORE2 > 7,5 %, respektive > 10 % či > 15 % (podle věku); patologické CIMT (> 1 mm) a/nebo 1 plát s výškou > 1,9 mm, nebo > 1 plát (s libovolnou výškou).

Detaily jsou uvedené v **tabulce č. 6**.

Tabulka č. 6: Definice kategorií kardiovaskulárního rizika na základě odhadu pomocí kalkulatorů SCORE, SCORE2 a mSCORE a nálezu na ultrazvukovém vyšetření karotid

Kategorie KV rizika	Na základě:	Míra rizika	Definice (10leté riziko první fatální KV příhody u SCORE, SCORE2 a mSCORE, hodnoty CIMT a přítomnost plátů)
KVR-SCORE	Výpočet SCORE	1	< 5 %
		2	5-10 %
		3	> 10 %
KVR-SCORE2	Výpočet SCORE2	1	< 2,5 % (věk < 50 let); < 5 % (věk 50–69 let); < 7,5 % (věk ≥ 70 let)
		2	2,5-7,5 % (věk < 50 let); 5-10 % (věk 50–69 let); 7,5-15 % (věk ≥ 70 let)
		3	≥ 7,5 % (věk < 50 let); ≥ 10 % (věk 50–69 let); ≥ 15 % (věk ≥ 70 let)
KVR-mSCORE	Výpočet mSCORE	1	< 5 %
		2	5-10 %
		3	> 10 %
KVR-UZ	UZ karotid	1	CIMT < 0,9 mm A absence karotického plátu
		2	CIMT 0,9-1,0 mm A/NEBO maximálně 1 karotický plát < 1,9 mm
		3	CIMT > 1,0 mm A/NEBO 1 karotický plát > 1,9 mm NEBO > 1 karotický plát libovolné výšky

1 = nízké riziko; 2 = střední riziko; 3 = vysoké riziko; CIMT, carotid intima-media thickness = intimomediální tloušťka; KV, kardiovaskulární; KVR, kardiovaskulární riziko; mSCORE, modifikované skóre podle Systematic COronary Risk Evaluation; SCORE, Systematic COronary Risk Evaluation; UZ, ultrazvukové vyšetření.

3.8. Statistická analýza

Statistická analýza byla provedena pomocí programu STATISTICA 12 (StatSoft CR s.r.o., Praha, Česká republika). Kontinuální proměnné byly porovnány mezi skupinami pomocí dvouvýběrového Studentova t-testu. Četnost kategorických proměnných byla udávána v % a pro porovnání četností proměnných mezi skupinami v univariální analýze byl použit Chí-kvadrát test. Vztah mezi dvěma parametry byl stanoven pomocí Pearsonova korelačního koeficientu. Jako statisticky signifikantní byly považovány p-hodnoty < 0,05. Proměnné, u kterých vyšla v univariální analýze hodnota p < 0,25, byly dále analyzovány pomocí multivariální logistické regresní analýzy za účelem zjistit nejvýznamnější faktory ovlivňující vybraný parametr. V konečném modelu byly zahrnuty faktory s p-hodnotou < 0,05.

Grafy byly vytvořené v programu Excel 2016 (v 16.0, Remond, WA, USA), Data jsou prezentována jako průměr ± směrodatná odchylka (SD) nebo medián (interkvartilové rozpětí, IQR).

4. Vlastní výsledky

4.1. Klinická charakteristika

Do studie bylo zařazeno celkem 90 pacientů s IZM (n = 70; 78 % žen, průměrný věk 53,6 let) a 180 ZK (n = 130; 72 % žen, průměrný věk 56,6 let). Skupina pacientů s IZM sestávala z pacientů s DM (n = 29; 32 %), PM (n = 12; 13 %), IMNM (n = 20; 22 %) a ASS (n = 29; 32 %). Detaily a základní charakteristika obou kohort je uvedena v **tabulce č. 7**. Všichni zařazení jedinci obou skupin podstoupili neinvazivní vyšetření subklinické aterosklerózy pomocí ultrazvuku krčních tepen. Vyšetření ABI podstoupilo 73 (81 %) IZM a 164 (81 %) ZK a vyšetření PWV 63 (70 %) IZM a 130 (72 %) ZK. U některých jedinců nebylo možné provést ABI a PWV z časových nebo technických důvodů.

4.2. Prevalence tradičních rizikových faktorů

Přítomnost tradičních rizikových faktorů a jejich terapie byla u všech jedinců zjišťována pomocí cílených dotazů a údajů z dotazníků a u pacientů s IZM navíc z dostupné zdrojové dokumentace vedené v RÚ. Srovnání prevalence tzv. tradičních rizikových faktorů prokázalo, že se obě skupiny (IZM a ZK) významně nelišily ani věkem ani proporcí pohlaví. Nicméně ve skupině IZM byla významně častěji přítomná AH, včetně její častější léčby, dyslipidemie, DM2 a terapie inzulinem oproti ZK. Detaily jsou uvedeny v **tabulce č. 8**. Pro vyloučení vlivu rozdílně přítomných tradičních rizikových faktorů na KV riziko byla provedena další analýza za použití propensity skóre (propensity score matching, PSM) a vytvořeny co nejpodobnější kohorty z hlediska přítomnosti těchto tradičních rizikových faktorů, kde bylo celkem 75 pacientů s IZM a 150 ZK (**tabulka č. 9**).

Tabulka č. 7: Základní charakteristika zařazených pacientů s IZM a ZK

Parametr	IZM (n = 90)	ZK (n = 180)	p-hodnota
Pohlavní, n (%) : ženy / muži	70 (78) / 20 (22)	130 (72) / 50 (28)	0,307
Věk (roky)	58,8 (47,4 – 66,5)	56,6 (44,1 – 63,5)	0,126
BMI (kg/m²)	25,9 (23,2 – 31,1)	29,6 (23,6 – 29,6)	0,786
Klinické parametry:			
Podtyp nemoci, n (%) : DM / PM / IMNM / ASS	29 (32,2) / 12 (13,3) / 20 (22,2) / 29 (32,2)	-	
Trvání nemoci (roky)	5,95 (1,42 – 8,67)	-	
Aktivita nemoci (MITAX)	0,16 (0,07 – 0,24)	-	
Poškození nemoci (MDI)	0,05 (0,03 – 0,09)	-	
Svalová síla (MMT-8)	68 (55 – 75)	-	
Klinické manifestace IZM, n (%) : SS / ED / KE / RM / RP / A / IPP / KP	64 (71) / 16 (18) / 21 (23) / 24 (27) / 13 (14) / 11 (12) / 39 (43) / 3 (3)	-	
Laboratorní parametry:			
CRP (mg/l)	2,16 (1,20 – 6,27)	1,39 (0,66 – 2,85)	<0,001
FW (mm/h)	11,5 (6 – 21,5)	8 (5 – 12)	<0,001
CK (μkat/l)	2,35 (1,22 – 7,59)	-	
LDH (μkat/l)	4,06 (3,51 – 5,7)	-	
Myoglobin (μg/l)	82 (57,6 – 250,3)	-	
Glukóza (mmol/l)	5,3 (4,7 – 5,7)	5,4 (5,0 – 5,8)	0,042
HbA1c (mmol/mol)	32,9 (30,4 – 36,6)	33,0 (29,8 – 36,6)	0,778
Hemoglobin (g/l)	133 (124 – 145)	139 (132 – 150)	<0,001
Autoprotilátky (pozitivní), n (%) : ANA / Mi-2 / TIF-1γ / MDA-5 / SAE / NXP-2 / SRP / Jo-1 / PM-Scl / RNP / Ku / Ro-52 / Ro-60 / HMGR	45 (50) / 6 (7) / 4 (4) / 1 (1) / 1 (1) / 0 (0) / 5 (6) / 22 (24) / 8 (9) / 5 (6) / 1 (1) / 31 (34) / 8 (9) / 12 (13)	-	
Terapie:			
Současná dávka GK - ekvivalent prednisonu (mg/den)	7,5 (5 – 26,3)	-	
Kumulativní dávka GK - ekvivalent prednisonu (mg)	11918 (5300 – 29009)	-	
Délka expozice GK (roky)	2,6 (0,61 – 6,96)	-	
Současná terapie, n (%) : GK / MTX / AZA / CSA / CFA / LEF / MMF / TAC / HCQ / RTX / ABA / IVIg	78 (87) / 29 (32) / 13 (14) / 9 (10) / 8 (9) / 2 (2) / 5 (6) / 1 (1) / 2 (2) / 2 (2) / 1 (1) / 1 (1)	-	

Data jsou prezentována jako medián (IQR, mezikvartilové rozpětí), pokud není uvedeno jinak. Statisticky významné výsledky (p-hodnota <0,05) jsou vyznačeny tučně. A, artritida; ABA, abatacept; ANA, antinukleární protilátky; ASS, antisyntetázový syndrom; AZA, azathioprin; BMI, výškově-hmotnostní index; CK, kreatin kináza; CFA, cyklofosfamid; CRP, C-reaktivní protein; CSA, cyclosporin A; DM, dermatomyozitida; FW, rychlost sedimentace erytrocytů (podle Fahreus-Westergren); GK, glukokortikoidy; HbA1c, glykovaný hemoglobin; HCQ, hydroxychlorochin; HMGR, 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reduktáza; IZM, idiopatické zánětlivé myopatie; IPP, intersticiální plicní postižení; IMNM, imunitně zprostředkovaná nekrotizující myopatie; IVIg, intravenózní imunoglobuliny; Jo-1, histidyl-tRNA syntetáza; KE, kožní exantém; KP, kardiální postižení; Ku, anti-Ku - protilátka proti podjednotce jaderné DNA protein kináze; LDH, laktát dehydrogenáza; LEF, leflunomid; MDA-5, antigen asociovaný s diferenciací melanomu; MDI, celkové poškození nemoci (Myositis Damage Index); Mi-2, jaderná helikáza 218/240 kDa; MITAX, index aktivity myozitidy (Myositis Intention to Treat Activity Index); MMF, mykofenolát mofetil; MMT-8, test svalové síly v 8 svalových skupinách; MTX, metotrexát; NXP2, nuclear matrix protein; OD, dysmotilita jícnu; PM, polymyozitida; PM-Scl, proteiny jaderného komplexu 11-16); RP, Raynaudův fenomén; RM, ruce mechanika; RNP, ribonukleoprotein; Ro52 / 60kDa, komplex cytoplazmatické RNA a asociované peptidy; RTX, rituximab; SAE, SUMO1 - malé aktivující enzymy podobné ubikvitinu; SRP, částice rozpoznávající signál; SS, svalová slabost; TAC, takrolimus; TIF1, transkripční faktor-1; ZK, zdravé kontroly.

Tabulka č. 8: Porovnání prevalence komorbidit a tradičních rizikových faktorů u IZM (n = 90) a ZK (n = 180) bez propensity skóre (PSM)

Tradiční kardiovaskulární rizikové faktory (bez PSM)	IZM (n = 90)	ZK (n = 180)	p-hodnota
Pohlaví, n (%): ženy / muži	70 (78) / 20 (22)	130 (72) / 50 (28)	0,307
Věk (roky); medián (IQR)	58,8 (47,4 – 66,5)	56,6 (44,1 – 63,5)	0,126
BMI (kg/m ²); medián (IQR)	25,9 (23,2 – 31,1)	29,6 (23,6 – 29,6)	0,786
Arteriální hypertenze (léčená či neléčená); n (%)	46 (51,1)	53 (29,4)	0,001
Antihypertenzní terapie; n (%)	37 (41,1)	35 (19,4)	<0,001
Dyslipidemie (léčená či neléčená); n (%)	69 (76,7)	97 (53,8)	<0,001
Hypolipidemika v současné terapii (statiny, fibráty); n (%)	7 (7,8)	8 (4,4)	0,275
Prediabetes; n (%)	27 (30,0)	46 (25,6)	0,561
Diabetes mellitus (1. nebo 2. typ); n (%)	16 (17,8)	11 (6,1)	0,005
Inzulínoterapie; n (%)	7 (7,8)	1 (0,6)	0,002
Perorální antidiabetika; n (%)	6 (6,7)	7 (3,9)	0,372
Současné kouření; n (%)	5 (5,6)	24 (13,3)	0,060
Exkuřáctví; n (%)	16 (17,8)	NA	NA
Celková délka kouření (roky); (n=21); průměr (SD)	21 (10,2)	NA	NA
Celkový počet dosud vykouřených cigaret; (n=21); průměr (SD)	62250 (45332)	NA	NA
KV choroby v rodinné anamnéze; n (%)	25 (27,8)	55 (30,6)	0,672
Alkohol (pravidelný příjem); n (%)	19 (21,1)	130 (72,2)	<0,001

Statisticky signifikantní výsledky (p-hodnota <0.05) jsou vyznačeny tučně. BMI, výškově-hmotnostní index; IQR, mezikvartilové rozpětí; IZM, idiopatické zánětlivé myopatie; KV, kardiovaskulární; NA, hodnota není k dispozici; PSM, propensity skóre; ZK, zdravé kontroly.

Tabulka č. 9: Porovnání prevalence komorbidit a tradičních rizikových faktorů po aplikaci propensity skóre (PSM) u IZM (n = 75) a ZK (n = 150)

Tradiční kardiovaskulární rizikové faktory (po PSM)	IZM (n = 75)	ZK (n = 150)	p-hodnota
Pohlaví, n (%): ženy / muži	68 (91) / 7 (9)	140 (93) / 10 (7)	0,593
Arteriální hypertenze (léčená či neléčená); n (%)	34 (45)	51 (34)	0,110
Dyslipidemie (léčená či neléčená); n (%)	54 (72)	91 (61)	0,106
Prediabetes; n (%)	24 (32)	45 (30)	0,761
Diabetes mellitus (1. nebo 2. typ); n (%)	7 (9)	10 (7)	0,593
Současné kouření; n (%)	5 (7)	12 (8)	0,796
KV choroby v rodinné anamnéze; n (%)	20 (27)	44 (29)	0,755

BMI, výškově-hmotnostní index; IZM, idiopatické zánětlivé myopatie; PSM, propensity skóre; KV, kardiovaskulární; ZK, zdravé kontroly.

4.3. Srovnání kardiovaskulárního rizika

Ve skupině pacientů s IZM jsme pozorovali významně častější známky subklinické ATS oproti ZK. Zejména se jednalo o častější a závažnější postižení karotid, tedy častější přítomnost aterosklerotických plátů, větší celkový počet i výška plátů, častější patologické hodnoty PWV, zatímco samotné číselné hodnoty PWV se mezi dvěma kohortami významně nelišily. Hodnoty ABI byly významně nižší (tedy horší) u pacientů s IZM, přesto že prevalence patologického ABI byla v obou skupinách podobná, stejně jako hodnoty CIMT a prevalence patologického

CIMT. Ani KV riziko vypočtené pomocí SCORE se mezi pacienty s IZM a ZK nelišilo. Oproti tomu pacienti s IZM měli tendenci k vyšším hodnotám SCORE2 (rozdíl ale nedosáhl statistické významnosti).

Abychom vyřadili vliv přítomných tradičních rizikových faktorů (pohlaví, věk, AH, dyslipidemie, prediabetes, diabetes, současné kouření, rodinná anamnéza KV nemocí) jako zavádějících faktorů, byly k opětovné analýze použity kohorty vytvořené pomocí PSM (75 IZM a 150 ZK). I po této analýze nadále přetrvávala významně vyšší prevalence aterosklerotického postižení karotid, vyšší počet a maximální velikost plátů a častější patologické hodnoty PWV. Nicméně rozdíl v hodnotách ABI mezi oběma skupinami vymizel. Hodnoty SCORE zůstaly srovnatelné a vymizel rozdíl ve SCORE2 i původní trend k vyšším hodnotám u IZM. Detaily jsou uvedeny v **tabulce č. 10**.

Tabulka č. 10: Znamky subklinické aterosklerózy a kardiovaskulárního rizika u pacientů s IZM a ZK (před a po aplikaci propensity skóre)

Parametr (před PSM)	IZM (n = 90)	ZK (n = 180)	p-hodnota
ATS onemocnění karotid (pláty karotid); n (%)	44 (48,9)	51 (28,3)	0,001
Počet karotických plátů	1,01 (1,31)	0,60 (1,06)	0,006
Celková tloušťka karotických plátů (mm)	1,40 (1,92)	0,82 (1,47)	0,007
Maximální tloušťka karotických plátů (mm)	0,94 (1,09)	0,49 (0,81)	<0,001
CIMT (mm)	0,78 (0,30)	0,74 (0,16)	0,167
ABI (IZM: n=73; ZK: n=164)	0,94 (0,18)	0,99 (0,16)	0,040
PWV (m/s) (IZM: n=63; ZK: n=130)	8,20 (2,22)	7,81 (1,65)	0,172
Patologické CIMT (>0,9 mm); n (%)	10 (11,1)	19 (10,8)	1,000
Patologické ABI (<0,9); n (%) (IZM; n=73; ZK: n=164)	22 (30)	45 (28)	0,756
Patologické PWV; n (%) (IZM: n=63; ZK: n=130)	16 (25,4)	13 (10)	0,011
SCORE	4,41 (3,78)	4,03 (4,67)	0,506
SCORE2	9,62 (11,42)	7,45 (8,85)	0,088
Parametr (po PSM)	IZM (n = 75)	ZK (n = 150)	p-hodnota
ATS onemocnění karotid (pláty karotid); n (%)	36 (48,6)	47 (31,3)	0,013
Počet karotických plátů	1,01 (1,31)	0,66 (1,16)	0,037
Celková tloušťka karotických plátů (mm)	1,28 (1,68)	0,91 (1,55)	0,104
Maximální tloušťka karotických plátů (mm)	0,90 (1,04)	0,54 (0,84)	0,007
CIMT (mm)	0,77 (0,30)	0,74 (0,16)	0,405
ABI	0,95 (0,19)	0,99 (0,17)	0,144
PWV (m/s)	8,09 (2,11)	7,97 (1,68)	0,679
Patologické CIMT (>0,9 mm); n (%)	6 (8)	18 (12,1)	0,493
Patologické ABI (<0,9);	18 (28,6)	43 (31,6)	0,742
Patologické PWV; n (%)	14 (25)	12 (11,1)	0,025
SCORE	3,96 (3,45)	4,16 (4,86)	0,750
SCORE2	9,59 (12,14)	7,59 (9,20)	0,172

Data jsou prezentována jako průměr (směrodatná odchylka), pokud není uvedeno jinak. Statisticky významné výsledky (p-hodnota <0,05) jsou vyznačeny tučně. ABI, index kotníkových tlaků; CIMT, intimomediální tloušťka karotid; IZM, idiopatické zánětlivé myopatie; PSM, propensity skóre; PWV, rychlost pulzní vlny aorty; SCORE, Systematic CORonary Risk Evaluation; ZK, zdravé kontroly.

4.4. Klasifikace kardiovaskulárního rizika

Všichni zařazení jedinci byli rozděleni do čtyř skupin podle KV rizika (KVR) vypočteného pomocí jednotlivých skórovacích systémů nebo nálezu na UZ karotid:

- i. Podle SCORE (KVR-SCORE)
- ii. Podle SCORE2 (KVR-SCORE2)
- iii. Podle mSCORE (KVR-mSCORE) – pouze ve skupině IZM
- iv. Podle nálezu na UZ vyšetření (KVR-UZ) – hodnocení CIMT, přítomnosti, počtu a výšky aterosklerotických plátů karotid.

V každé skupině byli poté pacienti s IZM nebo ZK rozděleni do tří kategorií podle míry KV rizika (viz Metodika oddíl 14.6., **tabulka č. 6**):

- 1 Nízké riziko = 10leté riziko fatální KV příhody < 5 % (SCORE, mSCORE) nebo riziko fatální či nefatální KV příhody < 2,5 %, < 5 % nebo < 7,5 % (podle věku), nebo CIMT < 0,9 mm a absence aterosklerotického plátu
- 2 Střední riziko = 10leté riziko fatální KV příhody 5–10 % (SCORE, mSCORE) nebo riziko fatální či nefatální KV příhody 2,5–5 %, 5–10 %, nebo 7,5–15 % (podle věku), nebo CIMT 0,9–1 mm a/nebo 1 aterosklerotický plát < 1,9 mm
- 3 Vysoké riziko = 10leté riziko fatální KV příhody > 10 % (SCORE, mSCORE) nebo riziko fatální či nefatální KV příhody > 5 %, > 10 %, nebo > 15 % (podle věku), nebo CIMT > 1 mm a/nebo 1 aterosklerotický plát > 1,9 mm nebo více než 1 plát.

Při porovnání jednotlivých skupin KVR mezi pacienty s IZM a ZK bylo patrné, že zatímco KV riziko odvozené od SCORE (KVR-SCORE) bylo v obou kohortách srovnatelné a KVR-SCORE2 i KVR-UZ bylo významně zvýšené u pacientů s IZM oproti ZK. Nicméně při srovnání kohort vytvořených pomocí PSM k vyloučení vlivu tradičních rizikových faktorů se rozdíl v KVR-SCORE2 a KVR-UZ ztratily a KV riziko bylo v obou kohortách podobné (**tabulka č. 11**).

Tabulka č. 11: Porovnání míry KV rizika mezi IZM a HC před a po aplikaci propensity skóre (PSM)

Kategorie KV rizika (před PSM)	Hodnota KVR IZM (n = 90)	Hodnota KVR ZK (n = 180)	p-hodnota
KVR-SCORE	1,58 (0,70)	1,42 (0,64)	0,061
KVR-SCORE2	1,94 (0,84)	1,71 (0,79)	0,026
KVR-UZ	1,82 (0,91)	1,56 (0,85)	0,019
Kategorie KV rizika (po PSM)	KVR kategorie IZM (n = 75)	KVR kategorie ZK (n = 150)	p-hodnota
KVR-SCORE	1,49 (0,62)	1,43 (0,64)	0,457
KVR-SCORE2	1,89 (0,83)	1,72 (0,80)	0,130
KVR-UZ	1,80 (0,93)	1,81 (0,87)	0,126

Data jsou prezentována jako medián (IQR, mezikvartilové rozpětí), pokud není uvedeno jinak. Statisticky signifikantní výsledky (p-hodnota <0,05) jsou vyznačeny tučně. IZM, idiopatické zánětlivé myopatie; KV, kardiovaskulární; KVR, kardiovaskulární riziko; KVR-SCORE (SCORE2, mSCORE), kardiovaskulární riziko založené na výpočtu SCORE (SCORE2, mSCORE); KVR-UZ, kardiovaskulární riziko založené na nálezů ultrazvukového vyšetření karotid; PSM, propensity skóre; SCORE, Systematic COronary Risk Evaluation; UZ, ultrazvuk; ZK, zdravé kontroly.

4.5. Reklasifikace kardiovaskulárního rizika

Pro zhodnocení přesnosti skórovacích systémů v odhadu KV rizika jsme porovnali vypočtené KV riziko u každého jednotlivce s nálezem na UZ karotid. Nejvyšší hodnota KV rizika u každého jednotlivce byla porovnávaná s původní hodnotou stanovenou pomocí skórovacího systému SCORE, SCORE2 nebo mSCORE. U pacientů s IZM se jako nejméně spolehlivé prokázalo SCORE (32 % překlasifikovaných pacientů do vyššího KV rizika na základě nálezů na UZ) ve srovnání se SCORE2 a mSCORE, u kterých byl významně menší počet pacientů reklasifikovaných z původní kategorie nízkého rizika do vyššího (17 %, resp. 18 %). Dá se říct, že SCORE podhodnocuje KV riziko nejvíce. Ve skupině ZK byl pouze trend k vyšší přesnosti SCORE2 ve srovnání se SCORE (16 % vs. 24 %). Detaily jsou uvedené v **tabulce č. 12**.

Tabulka č. 12: Reklasifikace KV rizika podle skórovacích systémů (SCORE, SCORE2, mSCORE) a nálezů na UZ vyšetření

KVR skórovací systém	Původní kategorie KVR	IZM, n (%)	Nová kategorie KVR	Stejně/ Vyšší	n	%	IZM, n (%) překlasifikovaných do vyššího KV rizika	p-hodnota
KVR-SCORE	1	49 (54,4)	1	Stejně	35	38,9	Celkem 29 (32,2)	
			2	Vyšší	6	6,7		
			3	Vyšší	8	8,9		
	2	30 (33,3)	2	Stejně	15	16,7		
			3	Vyšší	15	16,7		
			3	Stejně	11	12,2		
KVR-SCORE2	1	35 (38,9)	1	Stejně	28	31,1	Celkem 15 (16,7)	0,020
			2	Vyšší	3	3,3		
			3	Vyšší	4	4,4		
	2	26 (28,9)	2	Stejně	18	20,0		
			3	Vyšší	8	8,9		
			3	Stejně	29	32,2		
KVR-mSCORE	1	45 (50)	1	Stejně	34	37,8	Celkem 16 (17,8)	
			2	Vyšší	4	4,4		
			3	Vyšší	7	7,8		
	2	16 (17,8)	2	Stejně	11	12,2		
			3	Vyšší	5	5,6		
			3	Stejně	29	32,2		
KVR skórovací systém	Původní kategorie KVR	ZK, n (%)	Nová kategorie KVR	Stejně/ Vyšší	n	%	ZK, n (%) překlasifikovaní do vyššího KV rizika	p-hodnota
KVR-SCORE	1	120 (66,7)	1	Stejně	93	51,7	Celkem 44 (24,4)	0,066
			2	Vyšší	8	4,4		
			3	Vyšší	19	10,6		
	2	45 (25)	2	Stejně	28	15,6		
			3	Vyšší	17	9,4		
			3	Stejně	15	8,3		
KVR-SCORE2	1	89 (49,4)	1	Stejně	71	39,4	Celkem 29 (16,1)	
			2	Vyšší	7	3,9		
			3	Vyšší	11	6,1		
	2	54 (30)	2	Stejně	43	23,9		
			3	Vyšší	11	6,1		
			3	Stejně	37	20,6		

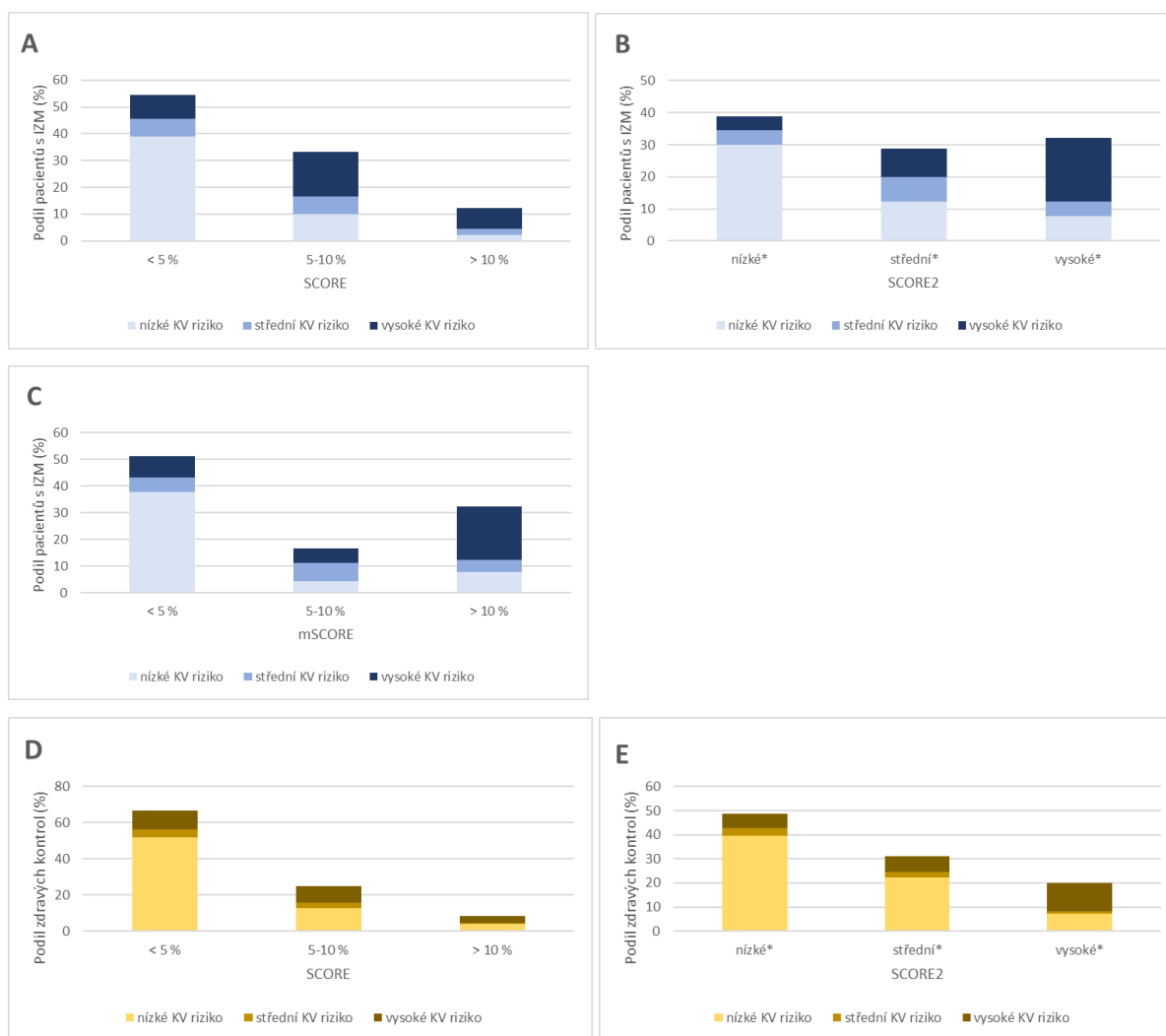
Statisticky signifikantní výsledky (p-hodnota <0,05) jsou vyznačeny tučně. IZM, idiopatické zánětlivé myopatie; KV, kardiovaskulární; KVR, kardiovaskulární riziko; KVR-SCORE (SCORE2, mSCORE), kardiovaskulární riziko založené na výpočtu SCORE (SCORE2, mSCORE); KVR-UZ, kardiovaskulární riziko založené na nálezů ultrazvukového vyšetření karotid; SCORE, Systematic COronary Risk Evaluation; UZ, ultrazvuk; ZK, zdravé kontroly.

Pro podrobnější zhodnocení přesnosti, respektive nepřesnosti skórovacích systémů jsou výsledky znázorněné pomocí grafů (obrázek č. 6)

Obrázek č. 6: Reklasifikace kardiovaskulárního rizika na základě porovnání vypočteného rizika pomocí skórovacích systémů (SCORE, SCORE2, mSCORE) a UZ vyšetření (hodnota CIMT a hodnocení aterosklerotických plátů). Sloupce odpovídají rozdělení pacientů s IZM či ZK do kategorií KV rizika podle SCORE, resp. SCORE2 nebo mSCORE. Barvy odpovídají závažnosti KV rizika podle nálezu na UZ karotid.

(A) SCORE vs. UZ u IZM, **(B)** SCORE2 vs. UZ u IZM, **(C)** mSCORE vs. UZ u IZM; **(D)** SCORE vs. UZ u ZK, **(E)** SCORE2 vs. UZ u ZK.

Obrázek B a E: *nízké: < 2,5 % (věk < 50 let), < 5 % (věk 50–69 let), < 7,5 % (věk ≥ 70 let); *mírné: 2,5–7,5 % (věk < 50 let), 5–10 % (věk 50–69 let), 7,5–15 % (věk ≥ 70 let); *vysoké: ≥ 7,5 % (věk < 50 let), ≥ 10 % (věk 50–69 let), ≥ 15 % (věk ≥ 70 let).



4.6. Rozdíly v kardiovaskuárním riziku mezi muži a ženami

Vzhledem ke známému vyššímu KV riziku u mužů oproti ženám (před menopauzou) v běžné populaci jsme porovnali přítomnost subklinické aterosklerózy a také vypočtené KV riziko mezi muži a ženami v rámci každé kohorty i mezi ženami z obou kohort a muži z obou kohort. V rámci skupiny pacientů s IZM (20 mužů, 70 žen) vyšlo najevo, že zařazené ženy s IZM byly významně starší oproti mužům (průměr 63,2 let vs. 51,2 let), ale charakter onemocnění IZM (délka trvání, aktivita, svalové postižení, celková délka a kumulativní dávka GK) byl srovnatelný, stejně jako prevalence většiny tradičních rizikových faktorů. Významný rozdíl byl pouze ve frekvenci terapie hypolipidemiky, anamnéze předchozího kouření a rodinné anamnéze KV nemocí, které byly vždy častější u žen. Co se týče nálezů subklinické ATS a vypočteného KV rizika pomocí všech tří skórovacích systémů, neprokázal se mezi ženami a muži s IZM žádný signifikantní rozdíl (**tabulka č. 13**)

Tabulka č. 13: Srovnání prevalence komorbidit, tradičních rizikových faktorů a subklinické aterosklerózy mezi ženami a muži s IZM

KV rizikové faktory a KV riziko	Muži s IZM (n = 20)	Ženy s IZM (n = 70)	p-hodnota
Věk (roky)	51,2 (14,4)	63,2 (68,1)	0,027
BMI (kg/m ²)	27,3 (5,9)	27,3 (5,8)	0,797
Trvání nemoci (roky)	4,42 (4,44)	6,23 (5,46)	0,162
Aktivita nemoci (MITAX)	0,18 (0,14)	0,18 (0,13)	0,987
Poškození nemoci (MDI)	0,07 (0,04)	0,06 (0,05)	0,794
Svalová síla (MMT-8)	67,4 (11,7)	63,2 (12,8)	0,228
Kumulativní dávka GK - ekvivalent prednisonu (mg)	20 122 (25 227)	19 432 (21 327)	0,785
Délka expozice GK (roky)	4,13 (4,27)	4,83 (5,31)	0,723
Arteriální hypertenze (léčená či neléčená); n (%)	9 (45)	37 (53)	0,288
Antihypertenzní terapie; n (%)	9 (45)	28 (40)	0,475
Dyslipidemie (léčená či neléčená); n (%)	16 /80)	53 (76)	0,471
Hypolipidemika v současné terapii (statiny, fibráty); n (%)	0 (0)	7 (10)	0,001
Prediabetes; n (%)	7 (35)	20 (29)	0,308
Diabetes mellitus (1. nebo 2. typ); n (%)	4 (20)	12 (17)	0,608
Inzulinoaterapie; n (%)	1 (5)	6 (9)	0,379
Perorální antidiabetika; n (%)	2 (10)	4 (6)	0,186
Současné kouření; n (%)	2 (10)	3 (4)	0,100
Exkuřáctví; n (%)	2 (10)	19 (27)	0,002
KV choroby v rodinné anamnéze; n (%)	3 (15)	22 (31)	0,006
ATS onemocnění karotid (pláty karotid); n (%)	10 (50)	34 (49)	0,831
Počet karotických plátů	1,16 (1,50)	0,97 (1,26)	0,741
Celková tloušťka karotických plátů (mm)	1,80 (2,70)	1,29 (1,66)	0,780
Maximální tloušťka karotických plátů (mm)	1,05 (1,25)	0,91 (1,06)	0,817
CIMT (mm)	0,79 (0,25)	0,77 (0,31)	0,643
ABI	0,95 (0,17)	0,94 (0,18)	0,850
PWV (m/s)	7,65 (2,22)	8,38 (2,21)	0,233
Patologické CIMT (>0,9 mm); n (%)	3 (15)	7 (10)	0,285
Patologické ABI (<0,9); n (%)	4 (27)	18 (31)	0,433
Patologické PWV; n (%)	4 (25)	12 (24)	0,901
SCORE	4,0 (3,63)	4,53 (3,84)	0,792
mSCORE	6,0 (5,44)	6,79 (5,77)	0,792
SCORE2	7,04 (6,23)	10,35 (12,45)	0,652
KVR-SCORE	1,40 (0,68)	1,63 (0,71)	0,162
KVR-mSCORE	1,70 (0,92)	1,86 (0,89)	0,465
KVR-SCORE2	1,90 (0,79)	1,96 (0,86)	0,875
KVR-UZ	1,79 (0,86)	1,84 (0,93)	0,849

Data jsou prezentována jako medián (IQR, mezikvartilové rozpětí), pokud není uvedeno jinak. Statisticky signifikantní výsledky (p-hodnota <0,05) jsou vyznačeny tučně. ABI, index kotníkových tlaků; ATS, ateroskleróza; BMI, výškově-hmotnostní index; CIMT, intimomediální tloušťka karotid; GK, glukokortikoidy; IZM, idiopatické zánětlivé myopatie; KV, kardiovaskulární; KVR, kardiovaskulární riziko; KVR-SCORE (SCORE2, mSCORE), kardiovaskulární riziko založené na výpočtu SCORE (SCORE2, mSCORE); KVR-UZ, kardiovaskulární riziko založené na nálezů ultrazvukového vyšetření karotid; MDI, Myositis Damage Index; MITAX, Intention to Treat Activity Index; MMT-8, test svalové síly v 8 svalových skupinách; PWV, rychlost pulzní vlny aorty; SCORE, Systematic COronary Risk Evaluation; UZ, ultrazvuk.

Ve skupině ZK byla naopak u mužů vyšší prevalence patologických hodnot PWV, významně vyšší hodnoty SCORE a trend k vyššímu SCORE2 a souhlasně s tím i trend k vyššímu KV riziku hodnocenému pomocí těchto dvou skórovacích systémů (KVR-SCORE, KVR-SCORE2). Naopak byla v této skupině mezi muži a ženami srovnatelná jak prevalence tradičních rizikových faktorů včetně podobného věku a hodnot BMI, tak nálezy subklinické ATS (tabulka č. 14).

Tabulka č. 14: Srovnání prevalence komorbidit, tradičních rizikových faktorů a subklinické aterosklerózy mezi ženami a muži ze skupiny ZK

KV rizikové faktory a KV riziko	Zdraví muži (n = 50)	Zdravé ženy (n = 130)	p-hodnota
Věk (roky)	52,4 (14,8)	55,1 (13,7)	0,331
BMI (kg/m ²)	28,5 (8,2)	27,1 (5,3)	0,136
Arteriální hypertenze (léčená či neléčená); n (%)	16 (30)	37 (29)	1,000
Antihypertenzní terapie; n (%)	8 (15)	27 (21)	0,269
Dyslipidemie (léčená či neléčená); n (%)	27 (50)	70 (55)	0,431
Hypolipidemika v současné terapii (statiny, fibráty); n (%)	3 (6)	5 (4)	0,516
Prediabetes; n (%)	15 (28)	31 (25)	0,630
Diabetes mellitus (1. nebo 2. typ); n (%)	6 (11)	5 (4)	0,060
Inzulínoterapie; n (%)	1 (2)	0 (0)	0,314
Perorální antidiabetika; n (%)	3 (6)	4 (3)	0,470
Současné kouření; n (%)	9 (17)	15 (12)	0,415
Exkuřáctví; n (%)	NA	NA	NA
KV choroby v rodinné anamnéze; n (%)	10 (50)	34 (27)	0,070
ATS onemocnění karotid (pláty karotid); n (%)	18 (34)	34 (28)	0,654
Počet karotických plátů	0,66 (1,06)	0,57 (1,07)	0,420
Celková tloušťka karotických plátů (mm)	1,0 (1,64)	0,74 (1,39)	0,323
Maximální tloušťka karotických plátů (mm)	0,57 (0,85)	0,46 (0,79)	0,371
CIMT (mm)	0,77 (0,17)	0,73 (0,15)	0,120
ABI	0,97 (0,14)	1,00 (0,17)	0,544
PWV (m/s)	7,87 (1,48)	6 (8)	0,608
Patologické CIMT (>0,9 mm); n (%)	7 (13)	12 (10)	0,366
Patologické ABI (<0,9); n (%)	15 (31)	30 (26)	0,628
Patologické PWV; n (%)	7 (18)	6 (8)	0,009
SCORE	5,53 (5,52)	3,41 (4,14)	0,005
SCORE2	7,95 (8,43)	7,25 (9,05)	0,086
KVR-SCORE	1,57 (0,75)	1,35 (0,58)	0,077
KVR-SCORE2	1,85 (0,74)	1,65 (0,80)	0,078
KVR-UZ	1,64 (0,90)	1,52 (0,83)	0,415

Data jsou prezentována jako medián (IQR, mezikvartilové rozpětí), pokud není uvedeno jinak. Statisticky signifikantní výsledky (p-hodnota <0,05) jsou vyznačeny tučně. ABI, index kotníkových tlaků; ATS, ateroskleróza; BMI, výškově-hmotnostní index; CIMT, intimomediální tloušťka karotid; GK, glukokortikoidy; KV, kardiovaskulární; KVR, kardiovaskulární riziko; KVR-SCORE (SCORE2), kardiovaskulární riziko založené na výpočtu SCORE (SCORE2); KVR-UZ, kardiovaskulární riziko založené na nálezů ultrazvukového vyšetření karotid; NA, hodnoty nejsou k dispozici; PWV, rychlost pulzní vlny aorty; SCORE, Systematic COronary Risk Evaluation; UZ, ultrazvuk; ZK, zdravé kontroly.

Při srovnání mužů s IZM se zdravými muži vyplynula významně častější přítomnost některých KV rizikových faktorů (AH, dyslipidemie i jejich terapie) a aterosklerotického postižení karotid. Naopak u zdravých mužů byla zjištěna významně horší rodinná anamnéza KV příhod (tabulka č. 15).

Tabulka č. 15: Srovnání prevalence komorbidit, tradičních rizikových faktorů a subklinické aterosklerózy mezi muži s IZM a zdravými muži

KV rizikové faktory a KV riziko	Muži s IZM (n = 20)	Zdraví muži (n = 50)	p-hodnota
Věk (roky)	51,2 (16,4)	52,4 (14,8)	0,746
BMI (kg/m ²)	27,3 (5,9)	28,5 (8,2)	0,416
Arteriální hypertenze (léčená či neléčená); n (%)	9 (45)	16 (30)	0,032
Antihypertenzní terapie; n (%)	9 (45)	8 (15)	<0,001
Dyslipidemie (léčená či neléčená); n (%)	16 (80)	27 (50)	<0,001
Hypolipidemika v současné terapii (statiny, fibráty); n (%)	0 (0)	3 (6)	0,023
Prediabetes; n (%)	7 (35)	15 (28)	0,308
Diabetes mellitus (1. nebo 2. typ); n (%)	4 (20)	6 (11)	0,083
Inzulínoterapie; n (%)	1 (5)	1 (2)	0,100
Perorální antidiabetika; n (%)	2 (10)	3 (6)	0,186
Současné kouření; n (%)	2 (10)	9 (17)	0,148
Exkuřáctví; n (%)	2 (10)	NA	NA
KV choroby v rodinné anamnéze; n (%)	3 (15)	10 (50)	<0,001
ATS onemocnění karotid (pláty karotid); n (%)	10 (50)	18 (34)	0,022
Počet karotických plátů	1,16 (1,50)	0,66 (1,06)	0,171
Celková tloušťka karotických plátů (mm)	1,80 (2,70)	1,0 (1,64)	0,220
Maximální tloušťka karotických plátů (mm)	1,05 (1,25)	0,57 (0,85)	0,140
CIMT (mm)	0,79 (0,25)	0,77 (0,17)	0,962
ABI	0,95 (0,17)	0,97 (0,14)	0,657
PWV (m/s)	7,65 (2,22)	7,87 (1,48)	0,298
Patologické CIMT (>0,9 mm); n (%)	3 (15)	7 (13)	0,705
Patologické ABI (<0,9); n (%)	4 (27)	15 (31)	0,528
Patologické PWV; n (%)	4 (25)	7 (18)	0,243
SCORE	4,0 (3,63)	5,53 (5,52)	0,388
SCORE2	7,04 (6,23)	7,95 (8,43)	0,794
KVR-SCORE	1,40 (0,68)	1,57 (0,75)	0,397
KVR-SCORE2	1,90 (0,79)	1,85 (0,74)	0,839
KVR-UZ	1,79 (0,86)	1,64 (0,90)	0,436

Data jsou prezentována jako medián (IQR, mezikvartilové rozpětí), pokud není uvedeno jinak. Statisticky signifikantní výsledky (p-hodnota <0,05) jsou vyznačeny tučně. ABI, index kotníkových tlaků; ATS, ateroskleróza; BMI, výškově-hmotnostní index; CIMT, intímomediální tloušťka karotid; GK, glukokortikoidy; IZM, idiopatické zánětlivé myopatie; KV, kardiovaskulární; KVR, kardiovaskulární riziko; KVR-SCORE (SCORE2), kardiovaskulární riziko založené na výpočtu SCORE (SCORE2); KVR-UZ, kardiovaskulární riziko založené na nálezů ultrazvukového vyšetření karotid; NA, data nejsou k dispozici; PWV, rychlost pulzní vlny aorty (pulse wave velocity); SCORE, Systematic COronary Risk Evaluation; UZ, ultrazvuk; ZK, zdravé kontroly.

Nejvíce rozdílů bylo nalezeno mezi ženami s IZM a zdravými ženami, kde byl patrný významně vyšší věk a také častější KV rizikové faktory (AH, dyslipidemie, diabetes mellitus, kouření) a častější a závažnější aterosklerotické postižení karotid u žen s IZM oproti zdravým ženám. Pacientky s IZM měly horší hodnoty PWV, vyšší hodnoty KV rizika vypočteného pomocí SCORE i SCORE2 a s tím souviselo i významně vyšší celkové KV riziko hodnocené pomocí SCORE, SCORE2 i nálezu na UZ vyšetření (**tabulka č. 16**).

Tabulka č. 16: Srovnání prevalence komorbidit, tradičních rizikových faktorů a subklinické aterosklerózy mezi ženami s IZM a zdravými ženami

KV rizikové faktory a KV riziko	Ženy s IZM (n = 70)	Zdravé ženy (n = 130)	p-hodnota
Věk (roky)	58,2 (14,4)	55,1 (13,7)	0,048
BMI (kg/m ²)	27,3 (5,8)	27,1 (5,6)	0,966
Arteriální hypertenze (léčená či neléčená); n (%)	37 (53)	37 (29)	<0,001
Antihypertenzní terapie; n (%)	28 (40)	27 (21)	0,004
Dyslipidemie (léčená či neléčená); n (%)	53 (76)	70 (55)	0,003
Hypolipidemika v současné terapii (statiny, fibráty); n (%)	7 (10)	5 (4)	0,100
Prediabetes; n (%)	20 (29)	31 (25)	0,518
Diabetes mellitus (1. nebo 2. typ); n (%)	12 (17)	5 (4)	0,003
Inzulínoterapie; n (%)	6 (9)	0 (0)	0,004
Perorální antidiabetika; n (%)	4 (6)	4 (3)	0,470
Současné kouření; n (%)	3 (4)	15 (12)	<0,001
Exkuřáctví; n (%)	19 (27)	NA	NA
KV choroby v rodinné anamnéze; n (%)	22 (33)	34 (27)	0,437
ATS onemocnění karotid (pláty karotid); n (%)	34 (49)	34 (28)	0,001
Počet karotických plátů	0,97 (1,26)	0,57 (1,07)	0,005
Celková tloušťka karotických plátů (mm)	1,29 (1,66)	0,74 (1,39)	0,005
Maximální tloušťka karotických plátů (mm)	0,91 (1,06)	0,46 (0,79)	0,002
CIMT (mm)	0,77 (0,31)	0,73 (0,15)	0,418
ABI	0,94 (0,18)	1,00 (0,17)	0,055
PWV (m/s)	12 (24)	6 (8)	<0,001
Patologické CIMT (>0,9 mm); n (%)	7 (10)	12 (10)	0,827
Patologické ABI (<0,9); n (%)	18 (31)	30 (26)	0,433
Patologické PWV; n (%)	12 (24)	6 (7)	<0,001
SCORE	4,53 (3,84)	3,41 (4,12)	0,024
SCORE2	10,35 (12,45)	7,25 (9,05)	0,030
KVR-SCORE	1,63 (0,71)	1,35 (0,58)	0,004
KVR-SCORE2	1,96 (0,86)	1,65 (0,80)	0,015
KVR-UZ	1,84 (0,93)	1,52 (0,83)	0,013

Data jsou prezentována jako medián (IQR, mezikvartilové rozpětí), pokud není uvedeno jinak. Statisticky signifikantní výsledky (p-hodnota <0,05) jsou vyznačeny tučně. ABI, index kotníkových tlaků; ATS, ateroskleróza; BMI, výškově-hmotnostní index; CIMT, intimomediální tloušťka karotid; GK, glukokortikoidy; IZM, idiopatické zánětlivé myopatie; KV, kardiovaskulární; KVR, kardiovaskulární riziko; KVR-SCORE (SCORE2), kardiovaskulární riziko založené na výpočtu SCORE (SCORE2); KVR-UZ, kardiovaskulární riziko založené na nálezu ultrazvukového vyšetření karotid; NA, data nejsou k dispozici; PWV, rychlost pulzní vlny aorty (pulse wave velocity); SCORE, Systematic COronary Risk Evaluation; UZ, ultrazvuk; ZK, zdravé kontroly.

4.7. Porovnání jednotlivých podtypů IZM

Kohorta pacientů s IZM zařazených do studie sestávala ze čtyř podtypů nemoci: DM, PM, IMNM a ASS. Abychom zjistili, který podtyp IZM je nejvíce rizikový z KV hlediska, porovnali jsme navzájem mezi jednotlivými podtypy prevalenci tradičních rizikových faktorů i subklinické ATS a hodnoty vypočteného KV rizika. Proporce pohlaví, hodnoty BMI a aktivita nemoci byla u všech podtypů srovnatelná. Pacienti s IMNM měli oproti ostatním podtypům nevýznamně vyšší věk a významně kratší trvání nemoci, nejčastěji se u nich vyskytoval diabetes i terapie perorálními antidiabetiky (PAD) a zároveň měli nejkratší dobu terapie GK. Oproti tomu skupina s PM byla léčena GK nejdéle. Výsledky jsou podrobně uvedené v **tabulce č. 17**.

Tabulka č. 17: Porovnání prevalence komorbidit a tradičních KV rizikových faktorů mezi jednotlivými podtypy IZM (DM, PM, IMNM, ASS)

Charakteristika IZM a KV rizikové faktory	DM (n = 29)	PM (n = 12)	IMNM (n = 20)	ASS (n = 29)	p-hodnota
Pohlaví, n (%): ženy / muži	23 (79) / 6 (21)	10 (83) / 2 (17)	15 (75) / 5 (25)	22 (76) / 7 (74)	0,939
Věk (roky)	57,3 (14,9)	54,5 (14,9)	63,0 (13,2)	52,4 (14,1)	0,082
BMI (kg/m ²)	27,5 (5,79)	25,8 (4,53)	29,7 (7,09)	26,1 (4,77)	0,137
Trvání nemoci (roky)	6,83 (5,56)	8,65 (7,19)	3,66 (3,60)	5,15 (4,50)	0,037
Aktivita nemoci (MITAX)	0,19 (0,15)	0,20 (0,11)	0,14 (0,12)	0,18 (0,12)	0,418
Kumulativní dávka GK - ekvivalent prednisonu (mg)	21415 (25536)	28532 (23229)	12427 (11298)	19418 (23181)	0,253
Délka expozice GK (roky)	4,79 (5,28)	8,43 (7,31)	2,47 (2,64)	4,33 (4,49)	0,017
Arteriální hypertenze (léčená či neléčená); n (%)	16 (55)	6 (50)	13 (68)	11 (38)	0,214
Antihypertenzní terapie; n (%)	10 (34,5)	6 (50)	11 (55)	10 (34,5)	0,386
Dyslipidemie (léčená či neléčená); n (%)	18 (62)	12 (100)	16 (80)	23 (79)	0,062
Hypolipidemika v současné terapii (statiny, fibráty); n (%)	1 (3,4)	2 (17)	1 (5)	2 (7)	0,475
Prediabetes; n (%)	13 (45)	2 (17)	4 (20)	8 (28)	0,166
Diabetes mellitus (1. nebo 2. typ); n (%)	3 (10)	2 (17)	8 (40)	3 (10)	0,030
Inzulínoterapie; n (%)	1 (3,4)	1 (8,3)	4 (20)	1 (3)	0,128
Perorální antidiabetika; n (%)	0 (0)	0 (0)	6 (30)	0 (0)	<0,001
Současné kouření; n (%)	1 (3,6)	1 (9)	2 (10)	1 (3)	0,697
Exkuřáctví; n (%)	8 (28)	3 (25)	3 (15)	7 (24)	0,151
KV choroby v rodinné anamnéze; n (%)	6 (21)	4 (40)	9 (45)	6 (21)	0,183

Data jsou prezentována jako medián (IQR, mezikvartilové rozpětí), pokud není uvedeno jinak. Statisticky významné výsledky (p-hodnota <0,05) jsou vyznačeny tučně. ASS, antisynthetázový syndrom; BMI, výškově-hmotnostní index; DM, dermatomyozitida; GK, glukokortikoidy; IMNM, imunitně zprostředkovaná nekrotizující myopatie; IZM, idiopatické zánětlivé myopatie; MITAX, Myositis Intention to Treat Activity Index; MMT-8, test svalové síly v 8 svalových skupinách; PM, polymyozitida.

Stejně tak na tom byli pacienti s IMNM nejhůře i z hlediska prevalence subklinické ATS a KV rizika, přičemž u nich byly zjištěny významně nejvyšší hodnoty CIMT a SCORE (resp. i odvozeného mSCORE), a celkového KV rizika založeného na všech skórovacích systémech. Navíc byl u tohoto podtypu patrný nejvyšší podíl jedinců s aterosklerotickým postižením karotid, nejvyšší hodnoty výšky a počty plátů oproti ostatním skupinám, i nejhorší (nejvyšší) hodnoty PWV, ačkoli tyto výsledky nedosáhly statistické významnosti (**tabulka č. 18**).

Tabulka č. 18: Porovnání subklinické aterosklerózy a KV rizika mezi jednotlivými podtypy IZM (DM, PM, IMNM, ASS)

Subklinická ATS a KV riziko	DM (n = 29)	PM (n = 12)	IMNM (n = 20)	ASS (n = 29)	p-hodnota
ATS onemocnění karotid (pláty karotid); n (%)	14 (50)	5 (41)	12 (60)	13 (45)	0,698
Počet karotických plátů	0,86 (1,08)	1,25 (1,76)	1,45 (1,50)	0,76 (1,12)	0,252
Celková tloušťka karotických plátů (mm)	1,14 (1,57)	1,82 (2,38)	2,14 (2,70)	0,97 (1,18)	0,139
Maximální tloušťka karotických plátů (mm)	0,84 (0,90)	0,98 (1,30)	1,26 (1,36)	0,80 (0,98)	0,485
CIMT (mm)	0,72 (0,16)	0,73 (0,11)	0,94 (0,55)	0,73 (0,17)	0,045
ABI	0,95 (0,17)	0,98 (0,18)	0,93 (0,29)	0,93 (0,10)	0,897
PWV (m/s)	7,80 (2,33)	7,87 (2,41)	9,47 (1,81)	7,89 (2,12)	0,116
Patologické CIMT (>0,9 mm); n (%)	1 (3,4)	1 (8,3)	4 (20)	4 (13,8)	0,304
Patologické ABI (<0,9); n (%)	8 (33)	1 (11)	3 (21)	10 (38,5)	0,388
Patologické PWV; n (%)	3 (15)	2 (22)	5 (36)	6 (27)	0,565
SCORE	4,45 (3,61)	3,83 (4,49)	6,70 (3,76)	3,03 (3,02)	0,008
SCORE2	10,58 (13,26)	9,72 (13,83)	13,23 (12,21)	6,11 (6,26)	0,176
mSCORE	6,67 (5,42)	5,75 (6,73)	10,05 (5,64)	4,55 (4,53)	0,008
KVR-SCORE	1,55 (0,63)	1,58 (0,90)	1,95 (0,76)	1,34 (0,55)	0,029
KVR-SCORE2	2,10 (0,77)	1,75 (0,97)	2,25 (0,85)	1,66 (0,77)	0,048
KVR-mSCORE	1,79 (0,86)	1,67 (0,98)	2,35 (0,88)	1,55 (0,78)	0,016
KVR-UZ	1,75 (0,84)	1,83 (1,03)	2,05 (0,94)	1,76 (0,91)	0,673

Data jsou prezentována jako medián (IQR, mezikvartilové rozpětí), pokud není uvedeno jinak. Statisticky významné výsledky (p-hodnota <0,05) jsou vyznačeny tučně. ABI, index kotníkových tlaků; ASS, antisyntetázový syndrom; ATS, ateroskleróza; BMI, výškově-hmotnostní index; CIMT, intimomediální tloušťka karotid; DM, dermatomyozitida; GK, glukokortikoidy; IMNM, imunitně zprostředkovaná nekrotizující myopatie; IZM, idiopatické zánětlivé myopatie; KV, kardiovaskulární; KVR, kardiovaskulární riziko; KVR-SCORE (SCORE2, mSCORE), kardiovaskulární riziko založené na výpočtu SCORE (SCORE2, mSCORE); KVR-UZ, kardiovaskulární riziko založené na nálezu ultrazvukového vyšetření karotid; PM, polymyozitida; PWV, rychlost pulzní vlny aorty; SCORE, Systematic COronary Risk Evaluation; UZ, ultrazvuk.

V naší patientské kohortě spadali do podskupiny IMNM jak pacienti s nekrotizující myopatií indukovanou statiny s pozitivitou anti-HMGCR (3-hydroxy-3-metyl-glutaryl koenzym A reduktáza) protilátek (anti-HMGCR+), tak s autoimunitní nekrotizující myopatií bez anti-HMGCR protilátek (anti-HMGCR-). První skupina (anti-HMGCR+) zahrnovala celkem 12 pacientů se 100% pozitivitou anti-HMGCR, druhá skupina (anti-HMGCR-) zahrnovala 8

pacientů s odlišnými autoprotilátkami (anti-Ro52, anti-SRP, anti-Ro60, anti-Mi2) s biopticky verifikovanou nekrotizující myozitidou (bez známek jiného podtypu IZM).

U pacientů anti-HMGCR+ lze již před manifestací IMNM předpokládat horší KV profil s ohledem na nutnost terapie statiny a nadále zhoršení profilu kvůli doživotní kontraindikaci léčby tímto typem hypolipidemik. Proto jsme podtyp IMNM rozdělili na tyto dvě skupiny a porovnali sledované parametry subklinické aterosklerózy i komorbidity. Z analýzy vyplynulo, že anti-HMGCR+ pacienti se statiny indukovanou myopatií byli významně starší, signifikantně častěji trpěli AH, dyslipidemií a aterosklerotickým postižením karotid a byli u nich častěji pozorovány patologické hodnoty CIMT, ABI a PWV i vyšší vypočtené KV riziko ve srovnání s anti-HMGCR- pacienty s nekrotizující myopatií (**tabulka č. 19 a 20**).

Ve srovnání těchto dvou podskupin s ostatními podtypy IZM se ukázalo, že pacienti se statiny indukovanou IMNM (IMNM-HMGCR+) byli významně starší než pacienti z ostatních skupin a nejčastěji trpěli AH. Také se u nich vyskytoval nejčastěji diabetes a zároveň i jeho terapie pomocí PAD. Naopak prediabetes byl například nejčastější u pacientů s DM, kteří nebyli PAD léčeni vůbec. Detaily jsou v **tabulce č. 20**.

Pacienti se statiny indukovanou nekrotizující myopatií (IMNM-HMGCR+) měli signifikantně nejvyšší prevalenci aterosklerotického postižení karotid, nejvyšší pláty, hodnoty CIMT i nejčastěji patologické hodnoty CIMT a PWV. Naopak patologické hodnoty ABI, jakožto známka postižení periferních arterií, byly nejčastější ve skupině ASS. Nicméně i KV riziko vypočtené pomocí SCORE (resp. mSCORE) a KVR-SCORE (resp. KVR-mSCORE) bylo nejhorší u poststatinové nekrotizující myopatie (IMNM-HMGCR+) (**tabulka č. 21**). Podrobnější post-hoc analýza (Scheffého test) tyto nálezy potvrdila (**tabulka č. 22**).

Tabulka č. 19: Porovnání pacientů se statiny indukovanou nekrotizující myopatií a nekrotizující myopatií anti-HMGCR negativní z hlediska základní charakteristiky a KV rizikových faktorů

Komorbidity a KV rizikové faktory	IMNM-HMGCR+ (n = 12)	IMNM-HMGCR- (n = 8)	p-hodnota
Pohlaví, n (%): ženy / muži	9 (75) / 3 (25)	6 (75) / 2 (25)	1,000
Věk (roky)	68,9 (6,7)	54,1 (15,8)	0,010
BMI (kg/m ²)	29,49 (5,18)	30,0 (9,69)	0,850
Trvání nemoci (roky)	4,03 (4,0)	3,12 (3,08)	0,757
Aktivita nemoci (MITAX)	0,11 (0,08)	0,06 (0,04)	0,374
Poškození nemoci (MDI)	0,08 (0,04)	0,06 (0,04)	0,393
Svalová síla (MMT-8)	61,5 (10,0)	50,1 (18,8)	0,150
Kumulativní dávka GK - ekvivalent prednisonu (mg)	12404 (12369)	12462 (10297)	0,847
Délka expozice GK (roky)	2,77 (2,85)	2,03 (2,41)	0,787
Arteriální hypertenze (léčená či neléčená); n (%)	9 (82)	4 (50)	<0,001
Antihypertenzní terapie; n (%)	7 (58)	4 (50)	0,256
Dyslipidemie (léčená či neléčená); n (%)	11 (92)	5 (63)	<0,001
Hypolipidemika v současné terapii (statiny, fibráty); n (%)	1 (8)	1 (13)	0,346
Prediabetes; n (%)	3 (25)	1 (13)	0,305
Diabetes mellitus (1. nebo 2. typ); n (%)	5 (42)	3 (38)	0,470
Inzulínoterapie; n (%)	2 (17)	2 (25)	0,165
Perorální antidiabetika; n (%)	4 (33)	2 (25)	0,213
Současné kouření; n (%)	0 (0)	2 (25)	<0,001
Exkuřáctví; n (%)	1 (8)	2 (25)	0,001
KV choroby v rodinné anamnéze; n (%)	6 (50)	3 (38)	0,087
ATS onemocnění karotid (pláty karotid); n (%)	9 (75)	3 (38)	<0,001
Počet karotických plátů	1,75 (1,49)	1,0 (1,51)	0,229
Celková tloušťka karotických plátů (mm)	2,95 (3,10)	0,95 (1,34)	0,120
Maximální tloušťka karotických plátů (mm)	1,73 (1,49)	0,57 (0,79)	0,079
CIMT (mm)	1,04 (0,66)	0,79 (0,20)	0,434
ABI	0,94 (0,14)	0,91 (0,45)	0,157
PWV (m/s)	10,26 (1,38)	8,04 (1,70)	0,045
Patologické CIMT (>0,9 mm); n (%)	3 (25)	1 (13)	0,031
Patologické ABI (<0,9); n (%)	3 (33)	0 (0)	<0,001
Patologické PWV; n (%)	4 (44)	1 (20)	<0,001
SCORE	8,33 (2,96)	4,25 (3,62)	0,030
mSCORE	12,5 (4,45)	7,65 (7,64)	<0,001
SCORE2	16,96 (13,52)	7,65 (7,64)	<0,001
KVR-SCORE	2,25 (0,62)	1,5 (0,76)	0,033
KVR-SCORE2	2,75 (0,62)	1,75 (0,89)	0,027
KVR-mSCORE	2,5 (0,80)	1,88 (0,83)	0,127
KVR-UZ	2,25 (0,87)	1,75 (1,04)	0,299

Data jsou prezentována jako medián (IQR, mezikvartilové rozpětí), pokud není uvedeno jinak. Statisticky významné výsledky (p-hodnota <0,05) jsou vyznačeny tučně. ABI, index kotníkových tlaků; ATS, ateroskleróza; BMI, výškově-hmotnostní index; CIMT, intimomediální tloušťka karotid; GK, glukokortikoidy; HMGCR, 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reduktáza; IMNM, imunitně zprostředkovaná nekrotizující myopatie; IZM, idiopatické zánětlivé myopatie; KV, kardiovaskulární; KVR, kardiovaskulární riziko; KVR-SCORE (SCORE2, mSCORE), kardiovaskulární riziko založené na výpočtu SCORE (SCORE2, mSCORE); KVR-UZ, kardiovaskulární riziko založené na nálezů ultrazvukového vyšetření karotid; MDI, Myositis Damage Index; MITAX, Myositis Intention to Treat Activity Index; MMT-8, test svalové síly v 8 svalových skupinách; PWV, rychlost pulzní vlny aorty; SCORE, Systematic COronary Risk Evaluation; UZ, ultrazvuk.

Tabulka č. 20: Srovnání komorbidit a tradičních rizikových faktorů mezi jednotlivými podtypy IZM (DM, PM, IMNM HMGCR+, IMNM HMGCR-, ASS)

KV rizikové faktory a parametry nemoci	DM (n = 29)	PM (n = 12)	IMNM HMGCR+ (n = 12)	IMNM HMGCR- (n = 8)	ASS (n = 29)	p-hodnota
Pohlaví, n (%): ženy / muži	23 (79) / 6 (21)	10 (83) / 2 (17)	9 (75) / 3 (25)	6 (75) / 2 (25)	22 (76) / 7 (24)	0,607
Věk (roky)	57,3 (17,9)	54,5 (17,9)	68,9 (6,7)	54,1 (15,8)	52,4 (14,1)	0,009
BMI (kg/m ²)	27,5 (5,8)	25,8 (4,5)	29,5 (5,3)	30,0 (9,7)	26,1 (4,8)	0,237
Trvání nemoci (roky)	6,83 (5,56)	8,65 (7,19)	4,03 (3,99)	3,11 (3,08)	5,15 (4,50)	0,072
Aktivita nemoci (MITAX)	0,19 (0,15)	0,20 (0,11)	0,11 (0,10)	0,18 (0,15)	0,18 (0,12)	0,399
Kumulativní dávka GK - ekvivalent prednisonu (mg)	21415 (25536)	28533 (23229)	12404 (12369)	12462 (10297)	19419 (23181)	0,399
Délka expozice GK (roky)	4,96 (5,29)	8,43 (7,31)	2,77 (2,85)	2,03 (2,41)	4,49 (4,50)	0,037
Arteriální hypertenze (léčená či neléčená); n (%)	10 (34)	6 (50)	9 (75)	4 (50)	11 (38)	<0,001
Antihypertenzní terapie; n (%)	13 (45)	6 (50)	7 (58)	4 (50)	10 (34)	<0,001
Dyslipidemie (léčená či neléčená); n (%)	18 (62)	12 (100)	11 (92)	5 (63)	23 (79)	<0,001
Hypolipidemika v současné terapii (statiny, fibráty); n (%)	1 (3)	2 (17)	1 (8)	1 (13)	2 (7)	0,008
Prediabetes; n (%)	13 (45)	2 (17)	3 (25)	1 (13)	8 (28)	<0,001
Diabetes mellitus (1. nebo 2. typ); n (%)	3 (10)	2 (17)	5 (42)	3 (38)	3 (10)	<0,001
Inzulinoterapie; n (%)	1 (3)	1 (8)	2 (17)	2 (25)	1 (3)	0,002
Perorální antidiabetika; n (%)	0 (0)	0 (0)	4 (33)	2 (25)	0 (0)	<0,001
Současné kouření; n (%)	1 (3)	1 (8)	0 (0)	2 (25)	1 (3)	<0,001
Exkuřáctví; n (%)	8 (28)	3 (25)	1 (8)	2 (25)	7 (24)	0,007
KV choroby v rodinné anamnéze; n (%)	6 (21)	0 (0)	6 (50)	3 (38)	6 (21)	<0,001

Data jsou prezentována jako medián (IQR, mezikvartilové rozpětí), pokud není uvedeno jinak. Statisticky signifikantní výsledky (p-hodnota <0,05) jsou vyznačeny tučně. ABI, index kotníkových tlaků (ankle-brachial index); ASS, antisyntetázový syndrom; ATS, ateroskleróza; BMI, výškově-hmotnostní index (body-mass index); CIMT, intimomediální tloušťka karotid; DM, dermatomyozitida; GK, glukokortikoidy; HMGCR, 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reduktáza; IMNM, imunitně zprostředkovaná nekrotizující myopatie; IZM, idiopatické zánětlivé myopatie; KV, kardiovaskulární; MITAX, Myositis Intention to Treat Activity Index; MMT-8, test svalové síly v 8 svalových skupinách; PM, polymyozitida.

Tabulka č. 21: Srovnání subklinické aterosklerózy a KV rizika mezi jednotlivými podtypy IZM (DM, PM, IMNM HMGCR+, IMNM HMGCR-, ASS)

Subklinická ATS a KV riziko	DM (n = 29)	PM (n = 12)	IMNM HMGCR+ (n = 12)	IMNM HMGCR- (n = 8)	ASS (n = 29)	p-hodnota
ATS onemocnění karotid (pláty karotid); n (%)	14 (48)	5 (42)	9 (75)	3 (38)	13 (45)	<0,001
Počet karotických plátů	0,86 (1,08)	1,25 (1,76)	1,75 (1,48)	1,0 (1,51)	0,76 (1,12)	0,225
Celková tloušťka karotických plátů (mm)	1,14 (1,57)	1,83 (2,38)	2,95 (3,10)	0,92 (1,33)	0,97 (1,18)	0,025
Maximální tloušťka karotických plátů (mm)	0,84 (0,90)	0,98 (1,30)	1,73 (1,49)	0,57 (0,79)	0,80 (0,98)	0,093
CIMT (mm)	0,72 (0,16)	0,72 (0,11)	1,04 (0,66)	0,79 (0,20)	0,73 (0,17)	0,020
ABI	0,95 (0,17)	0,98 (0,18)	0,94 (0,14)	0,91 (0,45)	0,93 (0,10)	0,954
PWV (m/s)	7,80 (2,33)	7,87 (2,41)	8,50 (1,38)	8,04 (1,70)	7,89 (2,12)	0,053
Patologické CIMT (>0,9 mm); n (%)	1 (3)	1 (8)	3 (25)	1 (13)	4 (14)	<0,001
Patologické ABI (<0,9); n (%)	8 (28)	1 (8)	3 (25)	0 (0)	10 (34)	<0,001
Patologické PWV; n (%)	3 (10)	2 (17)	4 (33)	1 (13)	6 (21)	<0,001
SCORE	4,45 (3,61)	3,83 (4,49)	8,33 (2,96)	4,25 (3,62)	3,03 (3,02)	0,001
SCORE2	10,58 (13,26)	9,73 (13,83)	16,96 (13,52)	7,56 (7,64)	6,11 (6,26)	0,083
mSCORE	6,67 (5,42)	5,75 (6,73)	12,5 (4,45)	6,38 (5,42)	4,55 (4,53)	0,001
KVR-SCORE	1,55 (0,63)	1,58 (0,90)	2,25 (0,62)	1,50 (0,76)	1,34 (0,55)	0,005
KVR-SCORE2	2,10 (0,77)	1,75 (0,97)	2,50 (0,80)	1,88 (0,83)	1,66 (0,77)	0,030
KVR-mSCORE	1,79 (0,86)	1,67 (0,98)	2,75 (0,62)	1,75 (0,89)	1,55 (0,78)	0,002
KVR-UZ	1,75 (0,84)	1,83 (1,03)	2,25 (0,87)	1,75 (1,04)	1,76 (0,91)	0,562

Data jsou prezentována jako medián (IQR, mezikvartilové rozpětí), pokud není uvedeno jinak. Statisticky signifikantní výsledky (p-hodnota <0,05) jsou vyznačeny tučně. ABI, index kotníkových tlaků; ASS, antisyntetázový syndrom; ATS, ateroskleróza; CIMT, intimomediální tloušťka karotid; DM, dermatomyozitida; HMGCR, 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reduktáza; IMNM, imunitně zprostředkovaná nekrotizující myopatie; IZM, idiopatické zánětlivé myopatie; KV, kardiovaskulární; KVR, kardiovaskulární riziko; KVR-SCORE (SCORE2, mSCORE), kardiovaskulární riziko založené na výpočtu SCORE (SCORE2, mSCORE); KVR-UZ, kardiovaskulární riziko založené na nálezů ultrazvukového vyšetření karotid; PM, polymyozitida; PWV, rychlost pulzní vlny aorty; SCORE, Systematic COronary Risk Evaluation; UZ, ultrazvuk.

Tabulka č. 22: Post hoc analýza (Scheffého test) parametrů statisticky signifikantně rozdílných mezi pacienty se statiny indukovanou myopatií (IMNM anti-HMGCR+) a jinými podtypy IZM

Parametry	Podtyp IZM		p-hodnota
CIMT (mm)	DM	IMNM HMGCR+	0,041
	1,14 (1,57)	2,95 (3,10)	
SCORE; mSCORE	DM	IMNM HMGCR+	0,039; 0,039
	4,45 (3,61); 6,67 (5,42)	8,33 (2,96); 12,5 (4,45)	
	PM	IMNM HMGCR+	0,048; 0,048
	3,83 (4,49); 5,75 (6,73)	8,33 (2,96); 12,5 (4,45)	
KVR-SCORE	ASS	IMNM HMGCR+	0,001; 0,001
	3,03 (3,02); 4,55 (4,53)	8,33 (2,96); 12,5 (4,45)	
KVR-mSCORE	ASS	IMNM HMGCR+	0,005
	1,34 (0,55)	2,25 (0,62)	
KVR-mSCORE	DM	IMNM HMGCR+	0,029
	1,79 (0,86)	2,75 (0,62)	
	PM	IMNM HMGCR+	0,044
	1,67 (0,98)	2,75 (0,62)	
ASS	IMNM HMGCR+	0,003	
1,55 (0,78)	2,75 (0,62)		

Data jsou prezentována jako medián (IQR, mezikvartilové rozpětí). ASS, antisyntetázový syndrom; CIMT, intimomediální tloušťka karotid; DM, dermatomyozitida; HMGCR, 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reduktáza; IMNM, imunitně zprostředkovaná nekrotizující myopatie; IZM, idiopatické zánětlivé myopatie; KV, kardiovaskulární; KVR, kardiovaskulární riziko; KVR-SCORE (SCORE2, mSCORE), kardiovaskulární riziko založené na výpočtu SCORE (SCORE2, mSCORE); KVR-UZ, kardiovaskulární riziko založené na nálezů ultrazvukového vyšetření karotid; PM, polymyozitida; SCORE, Systematic COronary Risk Evaluation.

4.8. Asociace markerů subklinické aterosklerózy a vypočteného kardiovaskulárního rizika

V univariální analýze jsme u pacientů s IZM zkoumali asociaci ukazatelů subklinické ATS (dle UZ vyšetření) s KV rizikem vypočítaným pomocí SCORE, SCORE2 a mSCORE. Prokázala se silná asociace aterosklerotických změn (vyšší hodnoty CIMT a vyšší karotické pláty) s hodnotami SCORE, SCORE2 a mSCORE i odpovídajícími celkovými KV riziky. Zvýšené hodnoty PWV (marker aterosklerotického poškození aorty) pozitivně korelovaly s přítomností aterosklerotických plátů karotid i jejich výškou (**tabulka č. 23**).

Tabulka č. 23: Významné asociace parametrů subklinické aterosklerózy a KV rizika u pacientů s IZM (univariantní analýza)

Parametry subklinické ATS	KV rizikové faktory a skórovací systémy	Pearsonovo r	p-hodnota
CIMT	SCORE	0,346	0,001
	SCORE2	0,258	0,016
	mSCORE	0,346	0,001
	KVR-SCORE	0,296	0,005
	KVR-SCORE2	0,336	0,001
	KVR-mSCORE	0,362	<0,001
ABI	KVR-SCORE	-0,242	0,038
	KVR-mSCORE	-0,249	0,032
PWV	SCORE	0,733	<0,001
	SCORE2	0,483	<0,001
	mSCORE	0,733	<0,001
	Počet karotických plátů	0,388	0,002
	Max. tloušťka karotických plátů	0,446	<0,001
	Celková tloušťka karot. plátů	0,459	<0,001
	KVR-SCORE	0,646	<0,001
	KVR-SCORE2	0,633	<0,001
	KVR-mSCORE	0,703	<0,001
	KVR-UZ	0,365	0,003
Počet karotických plátů	SCORE	0,395	<0,001
	SCORE2	0,486	<0,001
	mSCORE	0,395	<0,001
	KVR-SCORE	0,350	<0,001
	KVR-SCORE2	0,453	<0,001
	KVR-mSCORE	0,409	<0,001
	KVR-UZ	0,872	0,001
Celková tloušťka karotických plátů	SCORE	0,539	<0,001
	SCORE2	0,440	<0,001
	mSCORE	0,539	<0,001
	KVR-SCORE	0,535	<0,001
	KVR-SCORE2	0,515	<0,001
	KVR-mSCORE	0,545	<0,001
	KVR-UZ	0,814	<0,001
Maximální tloušťka karotických plátů	SCORE	0,539	<0,001
	SCORE2	0,393	<0,001
	mSCORE	0,539	<0,001
	KVR-SCORE	0,527	<0,001
	KVR-SCORE2	0,472	<0,001
	KVR-mSCORE	0,548	<0,001
	KVR-UZ	0,882	0,001

ABI, index kotníkových tlaků; ATS, ateroskleróza; CIMT, intimomediální tloušťka karotid; IZM, idiopatické zánětlivé myopatie; KV, kardiovaskulární; KVR, kardiovaskulární riziko; KVR-SCORE (SCORE2, mSCORE), kardiovaskulární riziko založené na výpočtu SCORE (SCORE2, mSCORE); KVR-UZ, kardiovaskulární riziko založené na nálezů ultrazvukového vyšetření karotid; PWV, rychlost pulzní vlny aorty; SCORE, Systematic COronary Risk Evaluation; UZ, ultrazvuk.

4.9. Asociace kardiovaskulárního rizika a specifických rysů onemocnění IZM

U pacientů jsme dále pomocí univariantní analýzy hodnotili asociaci KV rizika a subklinické ATS s charakteristickými rysy IZM (aktivita, délka trvání nemoci atd.), známkami MetS, vybranými klinicky významnými parametry tělesného složení a v neposlední řadě se sérovou hladinou vybraných pro- a protizánětlivých cytokinů/chemokinů (viz Metodika, oddíl 14.3. Laboratorní vyšetření) (**tabulka č. 24**).

Věk byl nejčastějším faktorem, který pozitivně koreloval s vypočteným KV rizikem, aterosklerotickým postižením karotid a hodnotami PWV. Nicméně věk je současně zahrnutý

při výpočtu KV rizika a odhadu patologických hodnot PWV. Dalším významným faktorem byl střední arteriální tlak, jehož vyšší hodnoty byly kromě očekávatelné asociace s vyšším vypočteným KV rizikem spojené také s horším aterosklerotickým postižením karotid.

Z laboratorních ukazatelů MetS se jako významný faktor uplatnila hodnota glykovaného hemoglobinu (HbA1c), která byla vyšší u pacientů s významnější subklinickou aterosklerózou (CIMT, PWV, počet a výška karotických plátů), ale i u jedinců s vyšším vypočteným KV rizikem. Podobně to platilo i pro markery hyperlipidemie (cCh, TG, LDL, non-HDL a apo-B). Aktivita nemoci (MITAX) negativně korelovala s aterosklerotickým postižením karotid, PWV, SCORE2 i s celkovým KVR-SCORE2, KVR-mSCORE a KVR-UZ. Celková délka terapie GK byla spojena s vyšším počtem karotických plátů.

Z parametrů tělesného složení byla patrná pozitivní korelace BMI, podílu tělesného tuku (BF%) a množství viscerálního tuku (VF) a naopak negativní korelace podílu svalové hmoty (LBM%) s hodnotami PWV a vypočteným SCORE, resp. mSCORE. Fázový úhel (phase angle, PA) a poměr ECM/BCM (vyšetřeno pomocí BIA) popisují nutriční stav jedince: vyšší PA nebo naopak nižší ECM/BCM odpovídají vyššímu zastoupení buněčné hmoty a funkčních membrán, a tedy lepšímu nutričnímu stavu. U našich pacientů byl horší nutriční stav (vyšší ECM/BCM a současně nižší PA) spojen se závažnějším aterosklerotickým postižením karotid i vyšším vypočteným KV rizikem u všech modifikací SCORE.

V neposlední řadě byly zjištěny asociace i s některými cytokiny či chemokiny, které mají známou roli v patogenezi IZM, například pozitivní korelace PDGF-bb s ABI, MIP-1 β s celkovou výškou karotických plátů, IL-8 s jejich maximální výškou a také s celkovým KV rizikem hodnoceným pomocí SCORE2 a mSCORE a IL-4 se SCORE2. Opačná korelace byla pozorovaná u IP-10 a SCORE či mSCORE. Podrobně jsou výsledky uvedeny v **tabulce č. 24**.

Tabulka č. 24: Statisticky významné asociace KV rizika a ukazatelů subklinické aterosklerózy s typickými rysy nemoci IZM, parametry tělesného složení, a ukazateli metabolického syndromu u pacientů s IZM (univariantní analýza)

Korelované parametry	Parametry nemoci, KV rizika, tělesného složení, cytokiny/chemokiny	Pearsonovo r	p-hodnota
CIMT	Věk	0,349	0,001
	LDL	0,280	0,008
	Non-HDL	0,249	0,018
ABI	PDGF-bb	0,236	0,043
PWV	Věk	0,669	<0,001
	MITAX	-0,255	0,041
	HbA1c	0,358	0,004
	BMI	0,366	0,003
	LBM% (DXA)	-0,434	<0,001
	BF% (DXA)	0,441	<0,001
	VF (DXA)	0,399	0,001
	apo-B	0,251	0,043
	MAP	0,585	<0,001
Počet karotických plátů	Věk	0,462	<0,001
	MITAX	-0,322	0,002
	HbA1c	0,250	0,020
	Délka expozice GK	0,260	0,016
	PA (BIA)	-0,372	0,002
	ECM/BCM (BIA)	0,385	0,001
	cCh	0,221	0,038
	apo-B	0,248	0,019
	non-HDL	0,232	0,029
Celková tloušťka karotických plátů	MAP	0,271	0,015
	Věk	0,503	<0,001
	MITAX	-0,274	0,009
	HbAc1	0,268	0,013
	PA (BIA)	-0,402	0,001
	ECM/BCM (BIA)	0,425	<0,001
	BMR (BIA)	-0,272	0,025
	MIP-1β	0,247	0,019
	Celkový protein	0,234	0,020
	cCh	-0,253	0,028
	non-HDL	0,224	0,035
Maximální tloušťka karotických plátů	MAP	0,229	0,041
	Věk	0,512	<0,001
	MITAX	-0,312	0,003
	PA (BIA)	-0,307	0,011
	ECM/BCM (BIA)	0,299	0,013
	IL-8	0,245	0,039
	Celkový protein	-0,250	0,022
	MAP	0,357	0,001
SCORE	Věk	0,778	0,001
	HbA1c	0,246	0,022
	BMI	0,276	0,008
	LBM% (DXA)	-0,344	0,001
	BF% (DXA)	0,295	0,005
	VF (DXA)	0,314	0,003
	PA (BIA)	-0,276	0,022
	ECM/BCM (BIA)	0,265	0,028
	IP-10	-0,220	0,037
	Celkový protein	-0,329	0,002
	LDL	0,219	0,038
	cCh	0,356	0,001
	TAG	0,229	0,030
	apo-B	0,257	0,014
	non-HDL	0,307	0,003
mSCORE	MAP	0,509	<0,001
	Věk	0,778	0,001
	HbA1c	0,246	0,022
	BMI	0,276	0,008
	LBM% (DXA)	-0,344	0,001
	BF% (DXA)	0,295	0,005

	VF (DXA)	0,314	0,003
	PA (BIA)	-0,276	0,022
	ECM/BCM (BIA)	0,265	0,028
	IP-10	-0,220	0,037
	Celkový protein	-0,329	0,002
	LDL	0,219	0,038
	cCh	0,356	0,001
	TAG	0,229	0,030
	apo-B	0,257	0,014
	non-HDL	0,307	0,003
	MAP	0,509	<0,001
SCORE2	Věk	0,699	<0,001
	MITAX	-0,263	0,012
	HbA1c	0,302	0,004
	PA (BIA)	-0,273	0,023
	ECM/BCM (BIA)	0,282	0,019
	IL-4	0,215	0,045
	Eotaxin	0,320	0,002
	MIP-1 β	0,208	0,050
	Celkový protein	-0,229	0,035
	MAP	0,352	0,001
KVR-SCORE	Věk	0,691	<0,001
	HbA1c	0,212	0,049
	LBM% (DXA)	-0,308	0,003
	BF% (DXA)	0,244	0,022
	PA (BIA)	-0,301	0,012
	ECM/BCM (BIA)	0,282	0,019
	BMR (BIA)	-0,282	0,019
	Celkový protein	-0,292	0,007
	cCh	0,303	0,004
	apo-B	0,216	0,040
	non-HDL	0,251	0,017
	MAP	0,414	<0,001
KVR-SCORE2	Věk	0,769	<0,001
	MITAX	-0,204	0,054
	HbA1c	0,342	0,007
	BMI	0,267	0,011
	LBM% (DXA)	-0,271	0,010
	BF% (DXA)	0,244	0,022
	VF (DXA)	0,278	0,008
	PA (BIA)	-0,339	0,004
	ECM/BCM (BIA)	0,352	0,003
	IL-8	0,234	0,048
	Celkový protein	-0,293	0,006
	apo-B	0,230	0,029
	non-HDL	0,223	0,035
	MAP	0,461	<0,001
KVR-mSCORE	Věk	0,751	<0,001
	MITAX	-0,275	0,009
	HbA1c	0,233	0,030
	BMI	0,219	0,038
	LBM% (DXA)	-0,250	0,018
	VF (DXA)	0,217	0,041
	PA (BIA)	-0,291	0,015
	ECM/BCM (BIA)	0,274	0,023
	IL-8	0,252	0,033
	Celkový protein	-0,320	0,003
	TC	0,302	0,004
	apo-B	0,218	0,039
	non-HDL	0,273	0,009
	MAP	0,414	<0,001
KVR-UZ	Věk	0,527	<0,001
	MITAX	-0,365	<0,001
	PA (BIA)	-0,339	0,005
	ECM/BCM (BIA)	0,323	0,007
	Celkový protein	-0,261	0,016
	MAP	0,331	0,003

ABI, index kotníkových tlaků; apo-B, apolipoprotein-B; BF% (DXA), procento tělesného tuku hodnoceno pomocí densitometrie; BIA, bioelektrická impedanční analýza; BMI, výškově-hmotnostní index; BMR-BIA, hodnota bazálního metabolického výdeje měřená pomocí bioimpedanční analýzy; cCh, celkový cholesterol; CIMT, intimomediální tloušťka karotid; CRP, C-reaktivní protein; DXA, dvouenergieová rentgenová absorpciometrie, densitometrie; ECM/BCM, poměr mimobuněčné a buněčné hmoty vyjadřující nutriční stav jedince; FW, rychlost sedimentace erytrocytů (podle Fahreus a Westergrena); HbA1c, glykovaný hemoglobin v plazmě; IL, interleukin; IP-10,

interferonem gamma indukovaný protein-10 neboli CXCL10; IZM, idiopatické zánětlivé myopatie; KV, kardiovaskulární; KVR, kardiovaskulární riziko; KVR-SCORE (SCORE2, mSCORE), kardiovaskulární riziko založené na výpočtu SCORE (SCORE2, mSCORE); KVR-UZ, kardiovaskulární riziko založené na nálezů ultrazvukového vyšetření karotid; LDL, nízkodenzitní lipoprotein; LBM-DXA, množství svalové hmoty měřené pomocí denzitometrie; MAP, střední arteriální tlak; MIP-1 β , makrofágový zánětlivý protein-1 β neboli CCL4; MITAX, Myositis Intention to Treat Activity Index; non-HDL, lipoproteiny mimo vysokodenzitního lipoproteinu; PDGF-bb, růstový faktor z destiček-bb; PWV, rychlost pulzní vlny aorty; SCORE, Systematic COronary Risk Evaluation; TAG, triacylglyceroly; VF, viscerální tuk; UZ, ultrazvuk.

4.10. Tradiční kardiovaskulární rizikové faktory a jejich asociace s kardiovaskulárním rizikem u IZM

Přítomnost některých tradičních rizikových faktorů jako AH (u 51 % pacientů), dyslipidemie (69 %), prediabetes (27 %), DM2 (16 %) a anamnéza kouření (21 %) byly výrazně asociované s vyššími hodnotami SCORE a jeho modifikací i celkovým KV rizikem odvozeným od všech skórovacích systémů i nálezů na UZ vyšetření (kromě DM2). U pacientů s AH a dyslipidemií bylo významně častější aterosklerotické postižení karotid i vyšší hodnoty PWV. S častějším a závažnějším postižením karotid bylo spojeno i kouření v minulosti (**tabulka č. 25**).

4.11. Autoprotilátky a jejich asociace s kardiovaskulárním rizikem u IZM

Do analýzy asociací mezi autoprotilátkami a KV rizikem byly zahrnuty pouze protilátky, které se u naší kohorty pacientů vyskytovaly s frekvencí 20–80 %: ANA (50 %), anti-Jo-1 (24 %), a anti-Ro52 (34 %) (**tabulka č. 7**). Z hlediska KV rizika a známek subklinické aterosklerózy se neprokázal rozdíl mezi pacienty s pozitivitou a negativitou ANA. Naproti tomu pacienti s negativitou anti-Jo-1 protilátek (anti-Jo-1-) měli významně vyšší vypočítané KV riziko pomocí všech SCORE kalkulátorů a současně závažnější aterosklerotické postižení karotid (ve smyslu větší tloušťky plátů) než pacienti anti-Jo-1 pozitivní (anti-Jo-1+). U anti-Ro52+ pacientů byla pozorována pouze vyšší hodnota celkového KVR-mSCORE oproti anti-Ro52- pacientům (**tabulka č. 25**).

Při podrobnějším zaměření se na rozdíly mezi anti-Jo-1+ a anti-Jo-1- pacienty jsme u anti-Jo-1+ pacientů pozorovali významně nižší věk ($p = 0,010$) i prevalenci AH a její terapie ($p < 0,001$ u obou), DM2 typu ($p = 0,028$) i terapie PAD ($p = 0,003$) a trend k nižším hodnotám BMI ($p = 0,058$) proti anti-Jo-1- pacientům. Na druhou stranu anti-Jo-1+ pacienti trpěli významně častěji intersticiálním plicním postižením (IPP) a artritidou ($p < 0,001$) a byli méně často léčeni methotrexátem (MTX; $p = 0,004$).

Při analýze podskupin podle přítomnosti protilátek anti-Jo-1 a současně anti-Ro52 jsme zjistili významné rozdíly v tradičních KV rizikových faktorech, přítomnosti karotických plátů, patologických hodnotách CIMT a ABI a také ve vypočteném KV riziku pomocí SCORE, resp.

mSCORE mezi jednotlivými podskupinami (**tabulky č. 26 a 27**). Post-hoc analýza prokázala, že nejvýraznější rozdíl byl mezi skupinou dvojitě pozitivních (anti-Jo-1+/anti-Ro52+) a dvojitě negativních (anti-Jo-1-/anti-Ro52-) pacientů, přičemž pacienti s pozitivitou obou autoprotilátek na tom byli z hlediska KV rizika lépe (**tabulka č. 28**).

4.12. Klinické manifestace a jejich asociace s kardiovaskulárním rizikem u IZM

K analýze byly opět vybrány jen klinické manifestace s frekvencí 20–80 %, tedy IPP (43 %), kožní vyrážka typická pro IZM (23 %), ruce mechanika (27 %), ale také Raynaudův fenomén, který byl sice přítomný pouze u 14 % pacientů, nicméně se jedná o projev vaskulopatie (**tabulka č. 7**). Významné rozdíly se našly pouze u pacientů s IPP, kteří měli významně nižší a tedy horší hodnoty ABI oproti pacientům bez IPP. Přítomnost Raynaudova fenoménu byla asociovaná s vyššími hodnotami SCORE a mSCORE (**tabulka č. 25**). U ostatních klinických manifestací nebyly v kohortě pacientů s IZM z tohoto hlediska nalezeny rozdíly.

4.13. Terapie IZM a jejich asociace s KV rizikem u IZM

Mimo terapii GK, která probíhala u většiny pacientů (87 %), byli pacienti léčeni nejčastěji MTX (32 %) a azathioprinem (AZA; 14 %) (**tabulka č. 7**). Asociace s terapií GK nebyla zkoumána vzhledem k velmi časté prevalenci v naší kohortě IZM. V analýze se prokázala pouze asociace s vyššími hodnotami PWV a terapií MTX (**tabulka č. 25**).

Tabulka č. 25: Statisticky významné rozdíly v KV riziku a subklinické ateroskleróze podle přítomnosti tradičních rizikových faktorů, vybraných autoprotilátek, projevů nemoci IZM a terapie u pacientů s IZM

Parametry	KV rizikové faktory, autoprotilátky, klinické manifestace, terapie IZM		p-hodnota
Arteriální hypertenze (n)			
	Přítomná (46)	Nepřítomná (44)	
SCORE	6,13 (3,74)	2,61 (2,92)	<0,001
SCORE2	13,25 (12,99)	5,82 (8,02)	0,002
mSCORE	9,20 (5,61)	3,92 (4,38)	<0,001
Počet karotických plátů	1,39 (1,47)	0,61 (0,98)	0,004
Celková tloušťka karot. plátů	1,90 (2,15)	0,87 (1,50)	0,011
Maximální tloušťka karot. plátů	1,25 (1,17)	0,61 (0,90)	0,005
PWV	9,26 (1,95)	7,11 (1,96)	<0,001
KVR-SCORE	1,83 (0,74)	1,32 (0,56)	<0,001
KVR-SCORE2	2,33 (0,73)	1,55 (0,76)	<0,001
KVR-mSCORE	2,22 (0,89)	1,41 (0,69)	<0,001
KVR-UZ	2,07 (0,90)	1,57 (0,85)	<0,001
Dyslipidemie (n)			
	Přítomná (69)	Nepřítomná (21)	
SCORE	4,94 (3,92)	2,67 (2,71)	0,015
mSCORE	7,41 (5,88)	4,00 (4,06)	0,015
Počet karotických plátů	1,62 (2,08)	0,64 (0,93)	0,042
PWV	8,53 (2,27)	7,08 (1,68)	0,025
KVR-SCORE	1,67 (0,74)	1,29 (0,46)	0,029
KVR-mSCORE	1,96 (0,92)	1,38 (0,67)	0,009
Prediabetes (n)			
	Přítomný (27)	Nepřítomný (63)	
KVR-mSCORE	2,22 (0,75)	1,83 (0,85)	0,039
KV-UZ	2,11 (0,89)	1,70 (0,89)	0,047
Diabetes mellitus (n)			
	Přítomný (16)	Nepřítomný (74)	
SCORE	6,19 (3,54)	4,03 (3,75)	0,038
mSCORE	9,28 (5,32)	6,04 (5,62)	0,038
KVR-mSCORE	2,25 (0,93)	1,73 (0,87)	0,034
Anamnéza kouření v minulosti (n)			
	Přítomná (21)	Nepřítomná (69)	
SCORE	3,86 (3,67)	6,24 (3,66)	0,007
SCORE2	8,98 (11,60)	11,71 (10,78)	0,027
mSCORE	5,78 (5,50)	9,36 (5,49)	0,007
Počet karotických plátů	0,82 (1,18)	1,62 (1,53)	0,014
Celková tloušťka karot. plátů	1,17 (1,94)	2,16 (1,71)	0,004
Maximální tloušťka karot. plátů	0,79 (1,06)	1,44 (1,06)	0,007
KVR-SCORE	1,48 (0,66)	1,91 (0,77)	0,017
KVR-SCORE2	1,83 (0,84)	2,33 (0,73)	0,017
KVR-mSCORE	1,70 (0,86)	2,24 (0,89)	0,017
KVR-UZ	1,67 (0,85)	2,33 (0,91)	0,005
Anti-Jo-1 pozitivita (n)			
	Přítomná (22)	Nepřítomná (68)	
SCORE	2,23 (2,53)	5,12 (3,87)	0,001
SCORE2	2,54 (6,48)	11,03 (12,32)	0,038
mSCORE	3,34 (3,79)	7,68 (5,80)	0,001
Celková tloušťka karot. plátů	0,62 (1,01)	1,66 (2,09)	0,028
Maximální tloušťka karot. plátů	0,50 (0,79)	1,08 (1,15)	0,029
KVR-SCORE	1,23 (0,43)	1,69 (0,74)	0,006
KVR-SCORE2	1,41 (0,67)	2,12 (0,82)	<0,001
KVR-mSCORE	1,36 (0,66)	1,19 (0,91)	0,005
Anti-Ro52 pozitivita (n)			
	Přítomná (31)	Nepřítomná (59)	
KVR-mSCORE	1,55 (0,81)	1,97 (0,91)	0,034

Intersticiální plicní proces (n)			
	Přítomný (39)	Nepřítomný (51)	
ABI	0,89 (0,21)	0,99 (0,14)	0,024
Raynaudův fenomén (n)			
	Přítomný (13)	Nepřítomný (77)	
SCORE	2,08 (2,84)	4,75 (3,79)	0,017
mSCORE	3,12 (4,26)	7,13 (5,68)	0,017
Současná terapie methotrexátem (n)			
	Přítomná (29)	Nepřítomná (61)	
PWV	9,05 (1,96)	7,79 (2,24)	0,031

Data jsou prezentována jako medián (IQR, mezikvartilové rozpětí). ABI, index kotníkových tlaků; CIMT, intimomediální tloušťka karotid; IZM, idiopatické zánětlivé myopatie; Jo-1, anti-histidyl-tRNA syntetáza; KV, kardiovaskulární; KVR, kardiovaskulární riziko; KVR-SCORE (SCORE2, mSCORE), kardiovaskulární riziko založené na výpočtu SCORE (SCORE2, mSCORE); KVR-UZ, kardiovaskulární riziko založené na nálezů ultrazvukového vyšetření karotid; PWV, rychlost pulzní vlny aorty; Ro52 / 60 kDa, cytoplazmatická RNA a asociované peptidy; SCORE, Systematic COronary Risk Evaluation; UZ, ultrazvuk.

Tabulka č. 26: Porovnání komorbidit a tradičních rizikových faktorů mezi pacienty s IZM na základě positivity protilátek anti-Jo-1 a anti-Ro52

KV rizikové faktory a parametry nemoci	Jo-1+/Ro52+ (n = 13)	Jo-1-/Ro52- (n = 50)	Jo-1+/Ro52- (n = 9)	Jo-1-/Ro52+ (n = 18)	p-hodnota
Pohlaví, n (%): ženy / muži	9 (69) / 4 (31)	40 (80) / 10 (20)	8 (89) / 1 (11)	13 (72) / 5 (28)	0,003
Věk (roky)	46,7 (14,7)	58,9 (15,2)	55,0 (12,3)	58,1 (11,5)	0,049
BMI (kg/m ²)	24,1 (3,37)	27,1 (5,6)	26,4 (4,3)	30,8 (6,8)	0,010
Trvání nemoci (roky)	6,99 (6,78)	6,06 (5,53)	5,11 (2,69)	4,67 (4,35)	0,829
Aktivita nemoci (MITAX)	0,17 (0,09)	0,17 (0,14)	0,22 (0,17)	0,19 (0,11)	0,624
Poškození nemoci (MDI)	0,07 (0,04)	0,06 (0,04)	0,09 (0,10)	0,07 (0,03)	0,548
Svalová síla (MMT-8)	66,9 (8,4)	63,8 (12,6)	68,4 (6,8)	61,4 (16,7)	0,784
Kumulativní dávka GK - ekvivalent prednisonu (mg)	24671 (23229)	18646 (22409)	25676 (31325)	15586 (13889)	0,448
Délka expozice GK (roky)	4,68 (4,82)	4,57 (5,51)	5,77 (3,81)	3,64 (4,72)	0,549
MAP	86,5 (10,71)	96,8 (11,3)	93,2 (8,5)	103,0 (9,1)	0,002
Arteriální hypertenze (léčená či neléčená); n (%)	2 (15)	27 (54)	3 (33)	14 (78)	<0,001
Antihypertenzní terapie; n (%)	2 (15)	20 (40)	3 (33)	12 (67)	<0,001
Dyslipidemie (léčená či neléčená); n (%)	10 (77)	37 (74)	8 (89)	14 (78)	0,048
Hypolipidemika v současné terapii (statiny, fibráty); n (%)	0 (0)	3 (6)	2 (22)	2 (11)	<0,001
Prediabetes; n (%)	2 (15)	15 (30)	5 (56)	5 (28)	<0,001
Diabetes mellitus (1. nebo 2. typ); n (%)	2 (15)	9 (18)	0 (0)	5 (28)	<0,001
Inzulínoterapie; n (%)	1 (8)	5 (10)	0 (0)	1 (6)	0,019
Perorální antidiabetika; n (%)	0 (0)	5 (10)	0 (0)	1 (6)	<0,001
Současné kouření; n (%)	0 (0)	3 (6)	0 (0)	2 (11)	<0,001
Exkuřáctví; n (%)	2 (15)	10 (20)	1 (11)	8 (44)	<0,001
KV choroby v rodinné anamnéze; n (%)	1 (8)	16 (32)	3 (33)	5 (28)	<0,001

Data jsou prezentována jako medián (IQR, mezikvartilové rozpětí), pokud není uvedeno jinak. Statisticky signifikantní výsledky (p-hodnota <0,05) jsou vyznačeny tučně. BMI, výškově-hmotnostní index; GK, glukokortikoidy; IZM, idiopatické zánětlivé myopatie; Jo-1, anti-histidyl-tRNA syntetáza; MDI, Myositis Damage Index; MITAX, Myositis Intention to Treat Activity Index; MMT-8, test svalové síly v 8 svalových skupinách; Ro52 / 60 kDa, cytoplazmatická RNA a asociované peptidy.

Tabulka č. 27: Porovnání subklinické aterosklerózy a kardiovaskulárního rizika mezi pacienty s IZM na základě positivity protilátek anti-Jo-1 a anti-Ro52

Subklinická ATS a KV riziko	Jo-1+/Ro52+ (n = 13)	Jo-1-/Ro52- (n = 50)	Jo-1+/Ro52- (n = 9)	Jo-1-/Ro52+ (n = 18)	p-hodnota
ATS onemocnění karotid (pláty karotid); n (%)	4 (31)	26 (52)	3 (33)	11 (61)	<0,001
Počet karotických plátů	0,38 (0,62)	1,10 (1,34)	0,78 (1,39)	1,33 (1,46)	0,206
Celková tloušťka karotických plátů (mm)	0,51 (0,85)	165 (2,22)	0,79 (1,25)	1,68 (1,70)	0,179
Maximální tloušťka karotických plátů (mm)	0,51 (0,85)	1,06 (1,17)	0,49 (0,74)	1,16 (1,10)	0,185
CIMT (mm)	0,74 (0,24)	0,82 (0,37)	0,71 (0,06)	0,72 (0,11)	0,526
ABI	0,93 (0,09)	0,93 (0,21)	0,95 (0,13)	1,00 (0,18)	0,606
PWV (m/s)	6,93 (1,38)	8,41 (2,39)	8,00 (2,75)	8,62 (1,95)	0,245
Patologické CIMT (>0,9 mm); n (%)	3 (23)	6 (12)	0 (0)	1 (6)	<0,001
Patologické ABI (<0,9); n (%)	6 (46)	10 (26)	2 (25)	4 (29)	0,004
Patologické PWV; n (%)	2 (20)	8 (23)	1 (20)	5 (33)	0,100
SCORE	1,38 (1,66)	5,16 (3,82)	3,44 (3,13)	5,0 (4,10)	0,008
SCORE2	5,17 (8,03)	11,78 (13,84)	5,43 (3,67)	8,96 (6,30)	0,165
mSCORE	2,08 (2,49)	7,74 (5,73)	5,17 (4,69)	7,50 (6,15)	0,008
KVR-SCORE	1,08 (0,28)	1,70 (0,71)	1,44 (0,53)	1,67 (0,84)	0,030
KVR-SCORE2	1,31 (0,75)	2,10 (0,84)	1,56 (0,53)	2,17 (0,79)	0,005
KVR-mSCORE	1,15 (0,36)	2,02 (0,91)	1,67 (0,87)	1,83 (0,92)	0,016
KVR-UZ	1,46 (0,78)	1,88 (0,90)	1,56 (0,88)	2,11 (0,96)	0,185

Data jsou prezentována jako medián (IQR, mezikvartilové rozpětí), pokud není uvedeno jinak. Statisticky významné výsledky (p-hodnota <0,05) jsou vyznačeny tučně. ABI, index kotníkových tlaků; ATS, ateroskleróza; CIMT, intimomediální tloušťka karotid; IZM, idiopatické zánětlivé myopatie; Jo-1, anti-histidyl-tRNA syntetáza; KV, kardiovaskulární; KVR, kardiovaskulární riziko; KVR-SCORE (SCORE2, mSCORE), kardiovaskulární riziko založené na výpočtu SCORE (SCORE2, mSCORE); KVR-UZ, kardiovaskulární riziko založené na nálezů ultrazvukového vyšetření karotid; PWV, rychlost pulzní vlny aorty; Ro52 / 60 kDa, cytoplazmatická RNA a asociované peptidy; SCORE, Systematic COronary Risk Evaluation; UZ, ultrazvuk.

Tabulka č. 28: Posthoc analýza (Scheffého test) parametrů statisticky signifikantně rozdílných mezi pacienty s IZM na základě positivity protilátek anti-Jo-1 a anti-Ro52

Parametry	Podtyp IZM – profil autoprotilátek		p-hodnota
BMI (kg/m ²)	Jo-1+/Ro52+	Jo-1-/Ro52+	0,014
	24,1 (3,4)	30,8 (6,8)	
MAP	Jo-1+/Ro52+	Jo-1-/Ro52-	0,047
	86,5 (10,7)	96,8 (11,3)	
	Jo-1+/Ro52+	Jo-1-/Ro52+	
86,5 (10,7)	103,0 (9,1)		
SCORE; mSCORE	Jo-1+/Ro52+	Jo-1-/Ro52-	0,013, 0,013
	1,38 (1,66); 2,08 (2,49)	5,16 (3,82); 7,74 (5,73)	
KVR-SCORE	Jo-1+/Ro52+	Jo-1-/Ro52-	0,040
	1,08 (0,28)	1,70 (0,71)	
KVR-mSCORE	Jo-1+/Ro52+	Jo-1-/Ro52-	0,019
	1,15 (0,36)	2,02 (0,91)	
KVR-SCORE2	Jo-1+/Ro52+	Jo-1-/Ro52-	0,020
	1,31 (0,75)	2,10 (0,84)	
	Jo-1+/Ro52+	Jo-1-/Ro52+	
1,31 (0,75)	2,17 (0,79)		

Data jsou prezentována jako medián (IQR, mezikvartilové rozpětí). BMI, výškově-hmotnostní index (body-mass index); IZM, idiopatické zánětlivé myopatie; Jo-1, anti-histidyl-tRNA syntetáza; KV, kardiovaskulární; KVR, kardiovaskulární riziko; KVR-SCORE (SCORE2, mSCORE), kardiovaskulární riziko založené na výpočtu SCORE (SCORE2, mSCORE); KVR-UZ, kardiovaskulární riziko založené na nálezů ultrazvukového vyšetření karotid; MAP, střední arteriální tlak; Ro52 / 60 kDa, cytoplazmatická RNA a asociované peptidy; SCORE, Systematic COronary Risk Evaluation.

4.14. Multivariantní analýza

Proměnné s asociací na hladině významnosti $p < 0,25$ v univariantní analýze byly dále testovány v multivariantních modelech. Ty prokázaly několik nejvýznamnějších faktorů asociovaných s KV rizikem a ukazateli subklinické ATS v kohortě IZM (**tabulka č. 29**). Věk byl opět jeden z nejvýznamnějších faktorů ovlivňujících vypočtené KV riziko (pomocí všech skórovacích systémů), PWV a karotické pláty. K dalším významným prediktorům patřil krevní tlak (reprezentovaný středním arteriálním tlakem, MAP), podíl tělesného tuku (BF%) a aktivita nemoci (MITAX). Celková doba podávání glukokortikoidů se ukázala jako významný faktor pro počet karotických plátů a celkové KV riziko hodnocené na základě UZ. Plazmatické hodnoty MIP-1 β společně s věkem nejvýznamněji ovlivňovaly celkovou výšku karotických plátů (**tabulka č. 29**).

Tabulka č. 29: Statisticky významné asociace KV rizika a markerů subklinické aterosklerózy s vybranými parametry IZM (multivariantní regresní analýza)

Korelované parametry	Parametry nemoci IZM, KV rizika, tělesného složení, cytokiny/chemokiny	b	p-hodnota
SCORE	Věk	0,138	<0,001
	BF% (DXA)	-0,251	0,045
	MAP	0,096	0,003
SCORE2	Věk	0,395	<0,001
	BMI	-0,636	0,033
mSCORE	Věk	0,208	<0,001
	BF% (DXA)	-0,377	0,045
	MAP	0,144	0,003
CIMT	-	-	-
ABI	-	-	-
PWV	Věk	0,057	0,020
Počet karotických plátů	Délka expozice GK	0,0003	0,015
Celková tloušťka karotických plátů (mm)	Věk	0,048	0,009
	MIP-1β	0,008	0,028
Maximální tloušťka karotických plátů (mm)	Věk	0,026	0,006
	MITAX	-2,078	0,018
KVR-SCORE	Věk	0,021	<0,001
	MAP	0,017	0,020
KVR-SCORE2	Věk	0,034	<0,001
KVR-mSCORE	Věk	0,035	<0,001
	MITAX	-1,349	0,016
	BF% (DXA)	-0,068	0,033
KVR-UZ	Věk	0,020	0,014
	MITAX	-1,570	0,044
	Délka expozice GK	0,0002	0,020

ABI, index kotníkových tlaků; BF% (DXA), procento tělesného tuku hodnoceno pomocí densitometrie; CIMT, intimomediální tloušťka karotid; DXA, dvouenergiová rentgenová absorpciometrie, densitometrie; GK, glukokortikoidy; IZM, idiopatické zánětlivé myopatie; KV, kardiovaskulární; KVR, kardiovaskulární riziko; KVR-SCORE (SCORE2, mSCORE), kardiovaskulární riziko založené na výpočtu SCORE (SCORE2, mSCORE); KVR-UZ, kardiovaskulární riziko založené na nálezů ultrazvukového vyšetření karotid; MAP, střední arteriální tlak; MIP-1β, makrofágový zánětlivý protein neboli CCL4; MITAX, Myositis Intention to Treat Activity Index; PWV, rychlost pulzní vlny aorty; SCORE, Systematic Coronary Risk Evaluation; UZ, ultrazvuk.

5. Diskuze

Naše prospektivní průřezová kohortová studie se zabývala KV rizikem u pacientů s IZM v porovnání s kontrolní skupinou z běžné populace (bez zánětlivého revmatologického onemocnění). Celkem se do studie podařilo zařadit a analyzovat sesbíraná data u 90 pacientů s IZM a 180 ZK. Jedná se dosud o první studii u IZM, která zahrnuje hodnocení lipidogramu, vyšetření tělesného složení pomocí dvou metod (BIA a DXA), vyšetření subklinické ATS s použitím tří nezávislých neinvazivních metod a výpočet KV rizika (pomocí SCORE, novějšího SCORE2 a pro IZM navíc mSCORE) včetně porovnání výsledků s klinickým vyšetřením subklinické ATS.

Na rozdíl od jiných relativně častějších revmatologických onemocnění je u IZM evidence týkající se KV rizika, morbidity a mortality nedostatečná. Akcelerovaná ateroskleróza postihující koronární tepny spolu s myokarditidou vedou u IZM ke zvýšené mortalitě z KV

příčin (Schwartz T et al. 2016). Ty jsou celkově vedoucí příčinou mortality u IZM (Dobloug GC et al. 2018). Například metaanalýza u IZM prokázala přibližně 2,37krát vyšší KV riziko u pacientů s DM a PM, přičemž toto riziko rostlo nejrychleji během prvních pěti let nemoci (Xiong A et al. 2022).

V naší studii jsme k odhadu KV rizika použili SCORE a novější verzi SCORE2, které jsou doporučené pro běžnou populaci a v souladu s posledními doporučeními pro systémová onemocnění pojiva publikovanými společností EULAR, platnými také pro pacienty s IZM (Drosos GC et al. 2022). Navíc jsme u pacientů s IZM použili i mSCORE, které původně EULAR doporučuje pro pacienty se zánětlivou artropatií (Agca R et al. 2017). Při srovnání výsledků vypočteného KV rizika s nálezy na UZ vyšetření karotid se ukázalo, že ani jeden z těchto skórovacích systémů (SCORE, SCORE2, mSCORE) nebyl v odhadu KV rizika přesný. Jako nejméně přesné se ukázalo SCORE. Nepřesnosti SCORE v odhadu KV rizika v běžné populaci vedly k jeho úpravě a publikaci novější verze SCORE2 (resp. SCORE2-OP pro populaci nad 70 let) (Visseren FLJ et al. 2021). Dosud byla publikovaná pouze jedna studie zahrnující nástroje pro výpočet KV rizika u pacientů s IZM, a to studie RI.CAR.DA. Autoři zde hodnotili KV riziko u pacientů s ASS (n=66) pomocí SCORE a mSCORE v porovnání s běžnou populací (n=88). Podobně jako v naší studii prokázali nepřesnost těchto skórovacích systémů v odhadu KV rizika (Triantafyllias K et al. 2021). Ačkoli existují i další nástroje k výpočtu KV rizika, které mohou být vhodnější pro pacienty s IZM než SCORE2 či mSCORE, v naší studii jsme se rozhodli použít SCORE, SCORE2 a mSCORE vzhledem k etnický homogenní populaci zahrnuté ve studii (kavkazské etnikum se slovanskými předky) a doporučení České kardiologické společnosti používat SCORE pro českou populaci. Nicméně by měli u IZM být do budoucna testovány i další dostupné nástroje.

V naší kohortě pacientů s IZM jsme prokázali významně vyšší prevalenci aterosklerotického postižení karotid a abnormálních hodnot PWV oproti ZK, která zůstávala signifikantní i po adjustaci na tradiční rizikové faktory (respektive po aplikaci propensity skóre). Hodnoty CIMT se v naší kohortě IZM nelišily od hodnot u ZK, ačkoli předchozí studie včetně naší pilotní studie u menšího počtu IZM (n = 39 vs. 39 ZK) prokázaly opačné výsledky (Vincze M et al. 2014; Barsotti S et al. 2019; Triantafyllias K et al. 2021; Oreska S et al. 2022). Stran tradičních KV rizikových faktorů jsme v naší hlavní studii potvrdili jejich vyšší prevalenci u IZM ve shodě s předchozími studiemi (Limaye VS et al. 2010; de Moraes MT et al. 2013; de Souza FH, Shinjo SK 2014; Diederichsen LP et al. 2015; Silva MG et al. 2016).

Vzhledem k známému rozdílu v KV riziku mezi muži a ženy jsme se zaměřili také na rozdíly v závislosti na pohlaví v rámci obou skupin, ale porovnávali jsme také rozdíly mezi ženami z obou kohort nebo muži z obou kohort. Mimo jiné se ukázalo, že muži s IZM mají významně horší KV rizikový profil než zdraví muži, neboť se u nich vyskytovaly častěji tradiční rizikové faktory a aterosklerotické postižení karotid. Podobně u žen s IZM bylo významně vyšší vypočítané KV riziko a závažnější subklinická ateroskleróza oproti zdravým ženám. Naopak rozdíly mezi muži a ženami v rámci IZM byly zanedbatelné (i z hlediska charakteru nemoci IZM), přičemž ženy v této skupině byly významně starší. Podobně bylo riziko mezi ženami a muži ve zdravé kontrolní skupině srovnatelné, s výjimkou významně častějších patologických hodnot PWV a nepříznivějšího SCORE u mužů.

V samotné kohortě IZM se jako nejrizikovější z KV hlediska ukázala podskupina IMNM, která byla z 60 % tvořená pacienty se statiny indukovanou IMNM, což bylo očekávatelné s ohledem na charakteristiku tohoto onemocnění. Navíc je u pacientů s tímto vzácným onemocněním doživotně kontraindikovaná terapie statiny. Tedy se jedná o pacienty s již přítomnou dyslipidemií, u nichž je zároveň limitovaná další možnost léčby hypolipidemiky. Porovnání podskupiny pacientů se statiny indukovanou IMNM (anti-HMGCR+) a dalšími typy IMNM (anti-HMGCR-) a také s dalšími podtypy IZM potvrdilo výrazně nejhorší KV rizikový profil u anti-HMGCR+ pacientů. Nicméně se jednalo o podskupiny čítající malé počty pacientů ($n = 12$ u anti-HMGCR+ vs. $n = 8$ u anti-HMGCR-), což limituje reprodukovatelnost výsledků.

Jako nejvýznamnější faktory asociované se subklinickou ATS byly u našich pacientů s IZM věk, AH, dyslipidemie, nepříznivé změny tělesného složení (jako vyšší podíl tukové hmoty a viscerálního tuku a naopak nižší podíl svalové hmoty) a hladina glykovaného hemoglobinu.

I přes známý vztah mezi systémovým zánětem u revmatických nemocí a ATS (41) korelovala aktivita nemoci u našich pacientů negativně s KV rizikem a subklinickou aterosklerózou. Možným vysvětlením by mohla být poměrně nízká aktivita nemoci v naší kohortě pacientů, podobně jako v naší pilotní studii (Oreska S et al. 2022). Vyšší aktivita se vyskytuje spíše v úvodu onemocnění a klesá během imunosupresivní léčby současně s nárůstem kumulativní dávky GK a prevalence tradičních rizikových faktorů. Pacienti s krátkou dobou trvání nemoci (do 0,5 roku) tvořili v naší kohortě malý podíl ($n = 8$, tj. 9 %) a při současně vysokých dávkách GK (30–60 mg prednisonu denně) byla aktivita nemoci relativně nízká.

Je však nutné zmínit, že jedna longitudinální studie u IZM popsala rozvoj dysfunkce myokardu během dvou let po manifestaci nemoci, která byla závažnější u pacientů s polyfázickým

průběhem nemoci (tedy časté relapsy) oproti pacientům s průběhem bez relapsů. Autoři navíc popsali začínající známky myokardiální dysfunkce i u pacientů bez přítomných tradičních rizikových faktorů a to časně po manifestaci onemocnění (Peter A et al. 2022).

Podobně jako v naší pilotní studii (Oreska S et al. 2022) se pacienti s negativitou protilátek anti-Jo-1 ukázali jako rizikovější z KV hlediska než anti-Jo-1+ pacienti, a to zejména na vrub významně vyšší prevalence tradičních rizikových faktorů. Jejich vliv převážil i významně vyšší prevalenci IPP u anti-Jo-1+ pacientů, které negativně ovlivňuje fyzickou kondici a aktivitu a pravděpodobně zhoršuje KV riziko (Laporte A et al. 2022). Podrobnější analýza zahrnující také anti-Ro52 protilátky ukázala, že přítomnost ani absence protilátek anti-Ro52 u anti-Jo-1- pacientů nepůsobila protektivně: pacienti anti-Jo-1-, jak s tak i bez anti-Ro52 protilátek, měli vždy významně vyšší KV riziko vypočtené pomocí SCORE a jeho modifikací oproti pacientům s pozitivitou obou protilátek. Přítomnost IPP byla v celé kohortě pacientů s IZM asociovaná pouze s nižšími a tedy horšími hodnotami ABI, který odráží postižení periferních tepen.

V neposlední řadě jsme pozorovali také asociaci některých prozánětlivých cytokinů či chemokinů s parametry subklinické ATS a KV rizika, jako IL-4, IL-8, MIP-1 β , PDGF-bb a IP-10. U všech těchto biomarkerů systémového zánětu prokázaly již předchozí studie určitou souvislost s KV rizikem. MIP-1 β se ukázal jako možný prediktor prognózy postižení koronárních tepen (Xu F et al. 2012), IP-10 (neboli CXCL10) zase jako marker srdečního selhávání (Altara R et al. 2016), IL-4 se uplatnil jako ukazatel KV rizika ve studii u pacientů s chronickým renálním selháním (Gu L et al. 2020) a podobně IL-8 spolu s dalšími molekulami jako biomarker KV nemocí u hemodialyzovaných pacientů (Wu PH et al. 2022).

Z hlediska farmakoterapie byla u našich pacientů riziková kortikoterapie, a to konkrétně celková doba podávání GK, která byla spojena s vyšším počtem karotických plátů a vyšším celkovým KV rizikem hodnoceným podle UZ nálezu. Naopak kumulativní dávka GK nebyla asociovaná s žádným rizikovým nálezem. Potenciální kardioprotektivní efekt terapie MTX se v naší patientské kohortě neprokázal, stejně jako v již zmiňované randomizované kontrolní studii v běžné populaci (Ridker PM et al. 2019).

6. Závěr

Naše průřezová kohortová studie prokázala významně vyšší riziko subklinické ATS, zejména aterosklerotického postižení karotid, a tím i KV riziko oproti ZK z běžné populace se srovnatelným věkem a pohlavím. Stejně tak jsme zjistili u pacientů s IZM významně vyšší prevalenci tradičních KV rizikových faktorů (včetně dyslipidemie a poruchy glukózové tolerance) ve srovnání se ZK. Tyto výsledky potvrdily naše hypotézy (H1 a H2).

Naopak stran další naší hypotézy (H3) se u pacientů s IZM nepotvrdily nepříznivější hodnoty CIMT. Demonstrovali jsme však významně horší hodnoty ABI, které ale souvisely spíše s přítomností tradičních rizikových faktorů, neboť statistická signifikance rozdílů vymizela po aplikaci propensity skóre. Jediným signifikantním rozdílem z těchto tří parametrů tak zůstala častější patologická hodnota PWV ve skupině IZM (H3).

Předpokládaná asociace KV rizika a subklinické ATS s aktivitou a délkou trvání nemoci IZM (H4) se v naší kohortě také nepotvrdila. Na druhou stranu jsme pozorovali asociaci horšího KV rizikového profilu s negativitou anti-Jo-1 protilátek, který byl ale daný spíše vyšší prevalencí tradičních rizikových faktorů u anti-Jo-1 negativních pacientů (H4). Z hlediska jednotlivých podtypů nemoci se jako nejrizikovější jeví pacienti s IMNM, zejména pacienti se statiny indukovanou anti-HMGR pozitivní nekrotizující myopatií (H4). Nicméně tyto výsledky jsou limitované relativně malým počtem pacientů s jednotlivými podtypy IZM, proto je potřeba tyto výsledky ověřit v dalších větších studiích. V souladu s naší hypotézou (H4) jsme prokázali asociaci některých prozánětlivých cytokinů, respektive chemokinů s KV rizikem, u kterých už byla v literatuře již popsána potenciální role v patogenezi KV onemocnění. Na druhou stranu jsme nenašli asociaci KV rizika s objektivními ukazateli kvality života, funkce či deprese (H4).

Použité skórovací systémy k odhadu KV rizika podceňovali riziko jak u pacientů s IZM, tak v kontrolní zdravé populaci, jak jsme předpokládali (H5), přičemž SCORE2 se v obou kohortách ukázal jako relativně nejpřesnější nástroj. Právě s ohledem na nepřesnost odhadu KV rizika těmito metodami a absencí skórovacího systému validizovaného specificky u IZM by mělo být u pacientů s IZM v rámci screeningu zvaženo klinické vyšetření subklinické ATS.

Protektivní KV efekt MTX popisovaný ve studiích s revmatoidní artritidou se v naší studii neprokázal. Na druhou stranu jsme pozorovali asociaci dlouhodobé terapie GK s aterosklerotickým postižením karotid. Proto by měla být u pacientů s IZM snaha o co nejkratší dobu podávání GK a časné zahájení kortikoidy šetřící imunosupresivní terapie.

7. Seznam použité literatury

Abdollahi-Roodsaz S, Abramson SB, Scher JU. The metabolic role of the gut microbiota in health and rheumatic disease: mechanisms and interventions. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12(8):446-455.

Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S, Heslinga M, McInnes IB, Peters MJ, et al. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(1):17-28.

Ahlehoff O, Gislason GH, Charlot M, Jorgensen CH, Lindhardsen J, Olesen JB, et al. Psoriasis is associated with clinically significant cardiovascular risk: a Danish nationwide cohort study. *J Intern Med*. 2011;270(2):147-157.

Akram MR, Handler CE, Williams M, Carulli MT, Andron M, Black CM, et al. Angiographically proven coronary artery disease in scleroderma. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45(11):1395-1398.

Altara R, Manca M, Hessel MH, Gu Y, van Vark LC, Akkerhuis KM, et al. CXCL10 Is a Circulating Inflammatory Marker in Patients with Advanced Heart Failure: a Pilot Study. *J Cardiovasc Transl Res*. 2016;9(4):302-314.

Amaya-Amaya J, Montoya-Sanchez L, Rojas-Villarraga A. Cardiovascular involvement in autoimmune diseases. *Biomed Res Int*. 2014;2014:367359.

Anderson KM, Odell PM, Wilson PW, Kannel WB. Cardiovascular disease risk profiles. *Am Heart J*. 1991;121(1 Pt 2):293-298.

Angel K, Provan SA, Gulseth HL, Mowinckel P, Kvien TK, Atar D. Tumor necrosis factor-alpha antagonists improve aortic stiffness in patients with inflammatory arthropathies: a controlled study. *Hypertension*. 2010;55(2):333-338.

Ankle Brachial Index C, Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, Heald CL, Lee RJ, et al. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA*. 2008;300(2):197-208.

Antohe JL, Bili A, Sartorius JA, Kirchner HL, Morris SJ, Dancea S, et al. Diabetes mellitus risk in rheumatoid arthritis: reduced incidence with anti-tumor necrosis factor alpha therapy. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(2):215-221.

Arts EE, Popa C, Den Broeder AA, Semb AG, Toms T, Kitas GD, et al. Performance of four current risk algorithms in predicting cardiovascular events in patients with early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(4):668-674.

Au K, Singh MK, Bodukam V, Bae S, Maranian P, Ogawa R, et al. Atherosclerosis in systemic sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum*. 2011;63(7):2078-2090.

Baker JF, Mehta NN, Baker DG, Toedter G, Shults J, Von Feldt JM, et al. Vitamin D, metabolic dyslipidemia, and metabolic syndrome in rheumatoid arthritis. *Am J Med*. 2012;125(10):1036 e1039-1036 e1015.

- Barsotti S, Saponaro C, Gaggini M, Talarico R, Bianchini E, Di Lascio N, et al. Cardiometabolic risk and subclinical vascular damage assessment in idiopathic inflammatory myopathies: a challenge for the clinician. *Clin Exp Rheumatol*. 2019;37(6):1036-1043.
- Bartoli F, Blagojevic J, Bacci M, Fiori G, Tempestini A, Conforti ML, et al. Flow-mediated vasodilation and carotid intima-media thickness in systemic sclerosis. *Ann N Y Acad Sci*. 2007;1108:283-290.
- Bartoloni E, Baldini C, Schillaci G, Quartuccio L, Priori R, Carubbi F, et al. Cardiovascular disease risk burden in primary Sjogren's syndrome: results of a population-based multicentre cohort study. *J Intern Med*. 2015;278(2):185-192.
- Bavry AA, Khaliq A, Gong Y, Handberg EM, Cooper-Dehoff RM, Pepine CJ. Harmful effects of NSAIDs among patients with hypertension and coronary artery disease. *Am J Med*. 2011;124(7):614-620.
- Belch JJ, McSwiggan S, Lau C. Macrovascular disease in systemic sclerosis: the tip of an iceberg? *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47 Suppl 5:v16-17.
- Belloli L, Carlo-Stella N, Ciocia G, Chiti A, Massarotti M, Marasini B. Myocardial involvement in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47(7):1070-1072.
- Beltai A, Barnetche T, Daien C, Lukas C, Gaujoux-Viala C, Combe B, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in primary Sjogren syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018;72(1):131-139.
- Belza B, Miyawaki CE, Liu M, Aree-Ue S, Fessel M, Minott KR, et al. A Systematic Review of Studies Using the Multidimensional Assessment of Fatigue Scale. *J Nurs Meas*. 2018;26(1):36-75.
- Bergmark C, Wu R, de Faire U, Lefvert AK, Swedenborg J. Patients with early-onset peripheral vascular disease have increased levels of autoantibodies against oxidized LDL. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1995;15(4):441-445.
- Bertinotti L, Mortilla M, Conforti ML, Colangelo N, Nacci F, Del Rosso A, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy reveals central neuroaxonal impairment in systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2006;33(3):546-551.
- Boers M, Nurmohamed MT, Doelman CJ, Lard LR, Verhoeven AC, Voskuyl AE, et al. Influence of glucocorticoids and disease activity on total and high density lipoprotein cholesterol in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2003;62(9):842-845.
- Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *N Engl J Med*. 1975;292(7):344-347.
- Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts). *N Engl J Med*. 1975;292(8):403-407.
- Borba EF, Borges CT, Bonfa E. Lipoprotein profile in limited systemic sclerosis. *Rheumatol Int*. 2005;25(5):379-383.
- Boyer JF, Gourraud PA, Cantagrel A, Davignon JL, Constantin A. Traditional cardiovascular risk factors in rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Joint Bone Spine*. 2011;78(2):179-183.

Braun J, van den Berg R, Baraliakos X, Boehm H, Burgos-Vargas R, Collantes-Estevez E, et al. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(6):896-904.

Bruno RM, Bianchini E, Faita F, Taddei S, Ghiadoni L. Intima media thickness, pulse wave velocity, and flow mediated dilation. *Cardiovasc Ultrasound*. 2014;12:34.

Bukhari M, Kent A. How rheumatologists assess disability in the current era needs an overhaul: focus on the Health Assessment Questionnaire. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(2):267-268.

Cairolì E, Rebella M, Danese N, Garra V, Borba EF. Hydroxychloroquine reduces low-density lipoprotein cholesterol levels in systemic lupus erythematosus: a longitudinal evaluation of the lipid-lowering effect. *Lupus*. 2012;21(11):1178-1182.

Cannarile F, Valentini V, Mirabelli G, Alunno A, Terenzi R, Luccioli F, et al. Cardiovascular disease in systemic sclerosis. *Ann Transl Med*. 2015;3(1):8.

Carroll MD, Lacher DA, Sorlie PD, Cleeman JI, Gordon DJ, Wolz M, et al. Trends in serum lipids and lipoproteins of adults, 1960-2002. *JAMA*. 2005;294(14):1773-1781.

Castaneda S, Martin-Martinez MA, Gonzalez-Juanatey C, Llorca J, Garcia-Yebenes MJ, Perez-Vicente S, et al. Cardiovascular morbidity and associated risk factors in Spanish patients with chronic inflammatory rheumatic diseases attending rheumatology clinics: Baseline data of the CARMA Project. *Semin Arthritis Rheum*. 2015;44(6):618-626.

Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis*. 2011;217(1):3-46.

Cerinic MM, Valentini G, Sorano GG, D'Angelo S, Cuomo G, Fenu L, et al. Blood coagulation, fibrinolysis, and markers of endothelial dysfunction in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum*. 2003;32(5):285-295.

Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2003;82(5):299-308.

Collaborators GBDCoD. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392(10159):1736-1788.

Collaborators GBDRF. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392(10159):1923-1994.

Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*. 2003;24(11):987-1003.

Cottam DR, Mattar SG, Barinas-Mitchell E, Eid G, Kuller L, Kelley DE, et al. The chronic inflammatory hypothesis for the morbidity associated with morbid obesity: implications and effects of weight loss. *Obes Surg.* 2004;14(5):589-600.

Crowson CS, Matteson EL, Roger VL, Thorneau TM, Gabriel SE. Usefulness of risk scores to estimate the risk of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis. *Am J Cardiol.* 2012;110(3):420-424.

Curtis JP, Selter JG, Wang Y, Rathore SS, Jovin IS, Jadbabaie F, et al. The obesity paradox: body mass index and outcomes in patients with heart failure. *Arch Intern Med.* 2005;165(1):55-61.

D'Agostino RB, Sr., Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2008;117(6):743-753.

Daïen CI, Duny Y, Barnetche T, Daures JP, Combe B, Morel J. Effect of TNF inhibitors on lipid profile in rheumatoid arthritis: a systematic review with meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(6):862-868.

Davidson M, de Morton N. A systematic review of the Human Activity Profile. *Clin Rehabil.* 2007;21(2):151-162.

de Moraes MT, de Souza FH, de Barros TB, Shinjo SK. Analysis of metabolic syndrome in adult dermatomyositis with a focus on cardiovascular disease. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2013;65(5):793-799.

de Souza FH, Shinjo SK. The high prevalence of metabolic syndrome in polymyositis. *Clin Exp Rheumatol.* 2014;32(1):82-87.

del Rincon ID, Williams K, Stern MP, Freeman GL, Escalante A. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. *Arthritis Rheum.* 2001;44(12):2737-2745.

Demyanets S, Huber K, Wojta J. Vascular effects of glycoprotein130 ligands--part I: pathophysiological role. *Vascul Pharmacol.* 2012;56(1-2):34-46.

Denton CP, Khanna D. Systemic sclerosis. *Lancet.* 2017;390(10103):1685-1699.

DeVellis BM. Depression in rheumatological diseases. *Baillieres Clin Rheumatol.* 1993;7(2):241-257.

Dhakal BP, Kim CH, Al-Kindi SG, Oliveira GH. Heart failure in systemic lupus erythematosus. *Trends Cardiovasc Med.* 2018;28(3):187-197.

Dick EA, Aviv R, Francis I, Hamilton G, Baker D, Black C, et al. Catheter angiography and angioplasty in patients with scleroderma. *Br J Radiol.* 2001;74(888):1091-1096.

Diederichsen LP, Diederichsen AC, Simonsen JA, Junker P, Sondergaard K, Lundberg IE, et al. Traditional cardiovascular risk factors and coronary artery calcification in adults with polymyositis and dermatomyositis: a Danish multicenter study. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2015;67(6):848-854.

- Dobiasova M, Frohlich J. The plasma parameter log (TG/HDL-C) as an atherogenic index: correlation with lipoprotein particle size and esterification rate in apoB-lipoprotein-depleted plasma (FER(HDL)). *Clin Biochem.* 2001;34(7):583-588.
- Dobloug GC, Svensson J, Lundberg IE, Holmqvist M. Mortality in idiopathic inflammatory myopathy: results from a Swedish nationwide population-based cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(1):40-47.
- Domiciano DS, Carvalho JF, Shoenfeld Y. Pathogenic role of anti-endothelial cell antibodies in autoimmune rheumatic diseases. *Lupus.* 2009;18(13):1233-1238.
- Donnan PT, Donnelly L, New JP, Morris AD. Derivation and validation of a prediction score for major coronary heart disease events in a U.K. type 2 diabetic population. *Diabetes Care.* 2006;29(6):1231-1236.
- Doria A, Shoenfeld Y, Wu R, Gambari PF, Puato M, Ghirardello A, et al. Risk factors for subclinical atherosclerosis in a prospective cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2003;62(11):1071-1077.
- Drosos GC, Vedder D, Houben E, Boekel L, Atzeni F, Badreh S, et al. EULAR recommendations for cardiovascular risk management in rheumatic and musculoskeletal diseases, including systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2022;81(6):768-779.
- Dunbar SB, Khavjou OA, Bakas T, Hunt G, Kirch RA, Leib AR, et al. Projected Costs of Informal Caregiving for Cardiovascular Disease: 2015 to 2035: A Policy Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2018;137(19):e558-e577.
- Eder L, Zisman D, Barzilai M, Laor A, Rahat M, Rozenbaum M, et al. Subclinical atherosclerosis in psoriatic arthritis: a case-control study. *J Rheumatol.* 2008;35(5):877-882.
- Eimer MJ, Brickman WJ, Seshadri R, Ramsey-Goldman R, McPherson DD, Smulevitz B, et al. Clinical status and cardiovascular risk profile of adults with a history of juvenile dermatomyositis. *J Pediatr.* 2011;159(5):795-801.
- Emerging Risk Factors C, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Lowe G, Pepys MB, Thompson SG, et al. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet.* 2010;375(9709):132-140.
- Fatini C, Guiducci S, Abbate R, Matucci-Cerinic M. Vascular injury in systemic sclerosis: angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism. *Curr Rheumatol Rep.* 2004;6(2):149-155.
- Federico A, Dallio M, R DIS, Giorgio V, Miele L. Gut microbiota, obesity and metabolic disorders. *Minerva Gastroenterol Dietol.* 2017;63(4):337-344.
- Feng W, Ye X, Lv H, Hou C, Chen Y. Wendan decoction for dyslipidemia: Protocol for a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(3):e14159.
- Ferencik M, Stvrtinova V, Hulin I. Defects in regulation of local immune responses resulting in atherosclerosis. *Clin Dev Immunol.* 2005;12(3):225-234.

- Ferri C, Giuggioli D, Sebastiani M, Colaci M, Emdin M. Heart involvement and systemic sclerosis. *Lupus*. 2005;14(9):702-707.
- Findlay AR, Goyal NA, Mozaffar T. An overview of polymyositis and dermatomyositis. *Muscle Nerve*. 2015;51(5):638-656.
- Firestein GS. Evolving concepts of rheumatoid arthritis. *Nature*. 2003;423(6937):356-361.
- Fisk JD, Ritvo PG, Ross L, Haase DA, Marrie TJ, Schlech WF. Measuring the functional impact of fatigue: initial validation of the fatigue impact scale. *Clin Infect Dis*. 1994;18 Suppl 1:S79-83.
- Floris A, Piga M, Mangoni AA, Bortoluzzi A, Erre GL, Cauli A. Protective Effects of Hydroxychloroquine against Accelerated Atherosclerosis in Systemic Lupus Erythematosus. *Mediators Inflamm*. 2018;2018:3424136.
- Fox CS, Pencina MJ, Wilson PW, Paynter NP, Vasan RS, D'Agostino RB, Sr. Lifetime risk of cardiovascular disease among individuals with and without diabetes stratified by obesity status in the Framingham heart study. *Diabetes Care*. 2008;31(8):1582-1584.
- Ganjali S, Gotto AM, Jr., Ruscica M, Atkin SL, Butler AE, Banach M, et al. Monocyte-to-HDL-cholesterol ratio as a prognostic marker in cardiovascular diseases. *J Cell Physiol*. 2018;233(12):9237-9246.
- Gargiulo P, Marsico F, Parente A, Paolillo S, Cecere M, Casaretti L, et al. Ischemic heart disease in systemic inflammatory diseases. An appraisal. *Int J Cardiol*. 2014;170(3):286-290.
- Genre F, Lopez-Mejias R, Miranda-Filloo JA, Ubilla B, Mijares V, Carnero-Lopez B, et al. Anti-TNF-alpha therapy reduces endothelial cell activation in non-diabetic ankylosing spondylitis patients. *Rheumatol Int*. 2015;35(12):2069-2078.
- Georgiadis AN, Papavasiliou EC, Lourida ES, Alamanos Y, Kostara C, Tselepis AD, et al. Atherogenic lipid profile is a feature characteristic of patients with early rheumatoid arthritis: effect of early treatment--a prospective, controlled study. *Arthritis Res Ther*. 2006;8(3):R82.
- Gerli R, Bartoloni Bocci E, Sherer Y, Vaudo G, Moscatelli S, Shoenfeld Y. Association of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies with subclinical atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(5):724-725.
- Gladman DD, Antoni C, Mease P, Clegg DO, Nash P. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann Rheum Dis*. 2005;64 Suppl 2(Suppl 2):ii14-17.
- Goff DC, Jr., Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB, Gibbons R, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;129(25 Suppl 2):S49-73.
- Gonzalez-Juanatey C, Llorca J, Amigo-Diaz E, Dierssen T, Martin J, Gonzalez-Gay MA. High prevalence of subclinical atherosclerosis in psoriatic arthritis patients without clinically evident cardiovascular disease or classic atherosclerosis risk factors. *Arthritis Rheum*. 2007;57(6):1074-1080.

Grainger DJ, Bethell HW. High titres of serum antinuclear antibodies, mostly directed against nucleolar antigens, are associated with the presence of coronary atherosclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2002;61(2):110-114.

Greenland P, Alpert JS, Beller GA, Benjamin EJ, Budoff MJ, Fayad ZA, et al. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2010;122(25):2748-2764.

Gremese E, Tolusso B, Gigante MR, Ferraccioli G. Obesity as a risk and severity factor in rheumatic diseases (autoimmune chronic inflammatory diseases). *Front Immunol.* 2014;5:576.

group SOW, collaboration ESCCr. SCORE2-OP risk prediction algorithms: estimating incident cardiovascular event risk in older persons in four geographical risk regions. *Eur Heart J.* 2021;42(25):2455-2467.

group Sw, collaboration ESCCr. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *Eur Heart J.* 2021;42(25):2439-2454.

Group WCRCW. World Health Organization cardiovascular disease risk charts: revised models to estimate risk in 21 global regions. *Lancet Glob Health.* 2019;7(10):e1332-e1345.

Gruschwitz M, von den Driesch P, Kellner I, Hornstein OP, Sterry W. Expression of adhesion proteins involved in cell-cell and cell-matrix interactions in the skin of patients with progressive systemic sclerosis. *J Am Acad Dermatol.* 1992;27(2 Pt 1):169-177.

Gu L, Liu H, Liu X, Zeng X, Lei Z, Wan X. The Relationship Between Interleukin-4 Levels and Cardiovascular Events in Patients with Chronic Kidney Disease. *Risk Manag Healthc Policy.* 2020;13:2371-2377.

Guiducci S, Giacomelli R, Cerinic MM. Vascular complications of scleroderma. *Autoimmun Rev.* 2007;6(8):520-523.

Hallgren R, Berne C. Glucose intolerance in patients with chronic inflammatory diseases is normalized by glucocorticoids. *Acta Med Scand.* 1983;213(5):351-355.

Han C, Robinson DW, Jr., Hackett MV, Paramore LC, Fraeman KH, Bala MV. Cardiovascular disease and risk factors in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 2006;33(11):2167-2172.

Hansson GK, Hermansson A. The immune system in atherosclerosis. *Nat Immunol.* 2011;12(3):204-212.

Hansson GK, Robertson AK, Soderberg-Naucler C. Inflammation and atherosclerosis. *Annu Rev Pathol.* 2006;1:297-329.

Hasunuma Y, Matsuura E, Makita Z, Katahira T, Nishi S, Koike T. Involvement of beta 2-glycoprotein I and anticardiolipin antibodies in oxidatively modified low-density lipoprotein uptake by macrophages. *Clin Exp Immunol.* 1997;107(3):569-573.

Hermankova B, Smucrova H, Mikulasova M, Oreska S, Spiritovic M, Storkanova H, et al. Validation of Czech versions of questionnaires assessing fatigue and physical activity in

patients with rheumatic diseases: Fatigue Impact Scale (FIS), Multidimensional Assessment of Fatigue Scale (MAF), Human Activity Profile (HAP). *Ces revmatol.* 2020;28(3):132-151.

Hess PL, Al-Khalidi HR, Friedman DJ, Mulder H, Kucharska-Newton A, Rosamond WR, et al. The Metabolic Syndrome and Risk of Sudden Cardiac Death: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(8):e006103.

Hettema ME, Bootsma H, Kallenberg CG. Macrovascular disease and atherosclerosis in SSc. *Rheumatology (Oxford).* 2008;47(5):578-583.

Hettema ME, Zhang D, de Leeuw K, Stienstra Y, Smit AJ, Kallenberg CG, et al. Early atherosclerosis in systemic sclerosis and its relation to disease or traditional risk factors. *Arthritis Res Ther.* 2008;10(2):R49.

Hippisley-Cox J, Coupland C, Brindle P. Development and validation of QRISK3 risk prediction algorithms to estimate future risk of cardiovascular disease: prospective cohort study. *BMJ.* 2017;357:j2099.

Ho M, Veale D, Eastmond C, Nuki G, Belch J. Macrovascular disease and systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2000;59(1):39-43.

Holmqvist M, Simard JF, Asplund K, Arkema EV. Stroke in systemic lupus erythematosus: a meta-analysis of population-based cohort studies. *RMD Open.* 2015;1(1):e000168.

Hoogendijk JE, Amato AA, Lecky BR, Choy EH, Lundberg IE, Rose MR, et al. 119th ENMC international workshop: trial design in adult idiopathic inflammatory myopathies, with the exception of inclusion body myositis, 10-12 October 2003, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord.* 2004;14(5):337-345.

Howard G, Sharrett AR, Heiss G, Evans GW, Chambless LE, Riley WA, et al. Carotid artery intimal-medial thickness distribution in general populations as evaluated by B-mode ultrasound. ARIC Investigators. *Stroke.* 1993;24(9):1297-1304.

Hubley AM (2014). Beck Depression Inventory. *Encyclopedia of Quality of Life and Well-Being Research.* A. C. Michalos. Dordrecht, Springer Netherlands: 338-345.

Husni ME. Comorbidities in Psoriatic Arthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2015;41(4):677-698.

Charles-Schoeman C, Amjadi SS, Paulus HE, International Myositis A, Clinical Studies G. Treatment of dyslipidemia in idiopathic inflammatory myositis: results of the International Myositis Assessment and Clinical Studies Group survey. *Clin Rheumatol.* 2012;31(8):1163-1168.

Charles-Schoeman C, Wang X, Lee YY, Shahbazian A, Navarro-Millan I, Yang S, et al. Association of Triple Therapy With Improvement in Cholesterol Profiles Over Two-Year Followup in the Treatment of Early Aggressive Rheumatoid Arthritis Trial. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(3):577-586.

Cheng KS, Tiwari A, Boutin A, Denton CP, Black CM, Morris R, et al. Carotid and femoral arterial wall mechanics in scleroderma. *Rheumatology (Oxford).* 2003;42(11):1299-1305.

Chiang CH, Liu CJ, Chen PJ, Huang CC, Hsu CY, Chan WL, et al. Primary Sjogren's syndrome and risk of ischemic stroke: a nationwide study. *Clin Rheumatol*. 2014;33(7):931-937.

Chiang CH, Liu CJ, Chen PJ, Leu HB, Hsu CY, Huang PH, et al. Primary Sjogren's Syndrome and the Risk of Acute Myocardial Infarction: A Nationwide Study. *Acta Cardiol Sin*. 2013;29(2):124-131.

Choi HK, Hernan MA, Seeger JD, Robins JM, Wolfe F. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Lancet*. 2002;359(9313):1173-1177.

Chu SY, Chen YJ, Liu CJ, Tseng WC, Lin MW, Hwang CY, et al. Increased risk of acute myocardial infarction in systemic sclerosis: a nationwide population-based study. *Am J Med*. 2013;126(11):982-988.

Chung CP, Oeser A, Avalos I, Gebretsadik T, Shintani A, Raggi P, et al. Utility of the Framingham risk score to predict the presence of coronary atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2006;8(6):R186.

Inoue T, Uchida T, Kamishirado H, Takayanagi K, Morooka S. Antibody against oxidized low density lipoprotein may predict progression or regression of atherosclerotic coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37(7):1871-1876.

Interleukin-6 Receptor Mendelian Randomisation Analysis C, Swerdlow DI, Holmes MV, Kuchenbaecker KB, Engmann JE, Shah T, et al. The interleukin-6 receptor as a target for prevention of coronary heart disease: a mendelian randomisation analysis. *Lancet*. 2012;379(9822):1214-1224.

Isenberg DA, Allen E, Farewell V, Ehrenstein MR, Hanna MG, Lundberg IE, et al. International consensus outcome measures for patients with idiopathic inflammatory myopathies. Development and initial validation of myositis activity and damage indices in patients with adult onset disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2004;43(1):49-54.

Jacobsen S, Halberg P, Ullman S. Mortality and causes of death of 344 Danish patients with systemic sclerosis (scleroderma). *Br J Rheumatol*. 1998;37(7):750-755.

Johri AM, Nambi V, Naqvi TZ, Feinstein SB, Kim ESH, Park MM, et al. Recommendations for the Assessment of Carotid Arterial Plaque by Ultrasound for the Characterization of Atherosclerosis and Evaluation of Cardiovascular Risk: From the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2020;33(8):917-933.

Kahaleh MB, LeRoy EC. Autoimmunity and vascular involvement in systemic sclerosis (SSc). *Autoimmunity*. 1999;31(3):195-214.

Kaneko Y, Takeuchi T. A paradigm shift in rheumatoid arthritis over the past decade. *Intern Med*. 2014;53(17):1895-1903.

Kaplan MJ, McCune WJ. New evidence for vascular disease in patients with early rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2003;361(9363):1068-1069.

Kasselman LJ, Vernice NA, DeLeon J, Reiss AB. The gut microbiome and elevated cardiovascular risk in obesity and autoimmunity. *Atherosclerosis*. 2018;271:203-213.

Kato M. New insights into IFN-gamma in rheumatoid arthritis: role in the era of JAK inhibitors. *Immunol Med.* 2020;1-7.

Kawai VK, Chung CP, Solus JF, Oeser A, Raggi P, Stein CM. The ability of the 2013 American College of Cardiology/American Heart Association cardiovascular risk score to identify rheumatoid arthritis patients with high coronary artery calcification scores. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(2):381-385.

Kawashiri SY, Kawakami A, Yamasaki S, Imazato T, Iwamoto N, Fujikawa K, et al. Effects of the anti-interleukin-6 receptor antibody, tocilizumab, on serum lipid levels in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 2011;31(4):451-456.

Kerekes G, Soltesz P, Nurmohamed MT, Gonzalez-Gay MA, Turiel M, Vegh E, et al. Validated methods for assessment of subclinical atherosclerosis in rheumatology. *Nat Rev Rheumatol.* 2012;8(4):224-234.

Khurma V, Meyer C, Park GS, McMahon M, Lin J, Singh RR, et al. A pilot study of subclinical coronary atherosclerosis in systemic sclerosis: coronary artery calcification in cases and controls. *Arthritis Rheum.* 2008;59(4):591-597.

Kilickap S, Yavuz B, Aksoy S, Sahiner L, Dincer M, Harputluoglu H, et al. Addition of rituximab to chop does not increase the risk of cardiotoxicity in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Med Oncol.* 2008;25(4):437-442.

Kim CH, Al-Kindi SG, Jandali B, Askari AD, Zacharias M, Oliveira GH. Incidence and risk of heart failure in systemic lupus erythematosus. *Heart.* 2017;103(3):227-233.

Kim SC, Solomon DH, Rogers JR, Gale S, Klearman M, Sarsour K, et al. Cardiovascular Safety of Tocilizumab Versus Tumor Necrosis Factor Inhibitors in Patients With Rheumatoid Arthritis: A Multi-Database Cohort Study. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(6):1154-1164.

Kim SH, Lee CK, Lee EY, Park SY, Cho YS, Yoo B, et al. Serum oxidized low-density lipoproteins in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 2004;24(4):230-233.

Kimhi O, Caspi D, Bornstein NM, Maharshak N, Gur A, Arbel Y, et al. Prevalence and risk factors of atherosclerosis in patients with psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2007;36(4):203-209.

Kitas GD, Nightingale P, Armitage J, Sattar N, Belch JFF, Symmons DPM, et al. A Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled Trial of Atorvastatin for the Primary Prevention of Cardiovascular Events in Patients With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(9):1437-1449.

Kobayashi K, Lopez LR, Matsuura E. Atherogenic antiphospholipid antibodies in antiphospholipid syndrome. *Ann N Y Acad Sci.* 2007;1108:489-496.

Kodera M, Hayakawa I, Komura K, Yanaba K, Hasegawa M, Takehara K, et al. Anti-lipoprotein lipase antibody in systemic sclerosis: association with elevated serum triglyceride concentrations. *J Rheumatol.* 2005;32(4):629-636.

Koch AE, Kronfeld-Harrington LB, Szekanecz Z, Cho MM, Haines GK, Harlow LA, et al. In situ expression of cytokines and cellular adhesion molecules in the skin of patients with systemic sclerosis. Their role in early and late disease. *Pathobiology.* 1993;61(5-6):239-246.

- Kondratiouk S, Udaltsova N, Klatsky AL. Associations of psoriatic arthritis and cardiovascular conditions in a large population. *Perm J*. 2008;12(4):4-8.
- Kotyla PJ. Bimodal Function of Anti-TNF Treatment: Shall We Be Concerned about Anti-TNF Treatment in Patients with Rheumatoid Arthritis and Heart Failure? *Int J Mol Sci*. 2018;19(6).
- Kowal-Bielecka O, Fransen J, Avouac J, Becker M, Kulak A, Allanore Y, et al. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(8):1327-1339.
- Kurmann RD, Sandhu AS, Crowson CS, Matteson EL, Osborn TG, Warrington KJ, et al. Cardiovascular Risk Factors and Atherosclerotic Cardiovascular Events Among Incident Cases of Systemic Sclerosis: Results From a Population-Based Cohort (1980-2016). *Mayo Clin Proc*. 2020;95(7):1369-1378.
- Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Manuel Gomez J, et al. Bioelectrical impedance analysis-part II: utilization in clinical practice. *Clin Nutr*. 2004;23(6):1430-1453.
- Laporte A, Mariampillai K, Allenbach Y, Pasi N, Donciu V, Toledano D, et al. Idiopathic inflammatory myopathies: CT characteristics of interstitial lung disease and their association(s) with myositis-specific autoantibodies. *Eur Radiol*. 2022;32(5):3480-3489.
- Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J*. 2006;27(21):2588-2605.
- Levine B, Kalman J, Mayer L, Fillit HM, Packer M. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *N Engl J Med*. 1990;323(4):236-241.
- Liang KP, Kremers HM, Crowson CS, Snyder MR, Therneau TM, Roger VL, et al. Autoantibodies and the risk of cardiovascular events. *J Rheumatol*. 2009;36(11):2462-2469.
- Liao KP, Cai T, Gainer VS, Cagan A, Murphy SN, Liu C, et al. Lipid and lipoprotein levels and trend in rheumatoid arthritis compared to the general population. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65(12):2046-2050.
- Liao M, Xu J, Clair AJ, Ehrman B, Graham LM, Eagleton MJ. Local and systemic alterations in signal transducers and activators of transcription (STAT) associated with human abdominal aortic aneurysms. *J Surg Res*. 2012;176(1):321-328.
- Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012;32(9):2045-2051.
- Libby P, Lichtman AH, Hansson GK. Immune effector mechanisms implicated in atherosclerosis: from mice to humans. *Immunity*. 2013;38(6):1092-1104.
- Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. *Nature*. 2011;473(7347):317-325.
- Libby P, Ridker PM, Hansson GK, Leducq Transatlantic Network on A. Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(23):2129-2138.

- Limaye VS, Lester S, Blumbergs P, Roberts-Thomson PJ. Idiopathic inflammatory myositis is associated with a high incidence of hypertension and diabetes mellitus. *Int J Rheum Dis.* 2010;13(2):132-137.
- Linos E, Fiorentino D, Lingala B, Krishnan E, Chung L. Atherosclerotic cardiovascular disease and dermatomyositis: an analysis of the Nationwide Inpatient Sample survey. *Arthritis Res Ther.* 2013;15(1):R7.
- Lippi G, Caramaschi P, Montagnana M, Salvagno GL, Volpe A, Guidi G. Lipoprotein[a] and the lipid profile in patients with systemic sclerosis. *Clin Chim Acta.* 2006;364(1-2):345-348.
- Lopez-Longo FJ, Oliver-Minarro D, de la Torre I, Gonzalez-Diaz de Rabago E, Sanchez-Ramon S, Rodriguez-Mahou M, et al. Association between anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and ischemic heart disease in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2009;61(4):419-424.
- Lopez-Mejias R, Genre F, Gonzalez-Juanatey C, Gonzalez-Gay MA. Autoantibodies and biomarkers of endothelial cell activation in atherosclerosis. *Vasa.* 2014;43(2):83-85.
- Lumeng CN, DelProposto JB, Westcott DJ, Saltiel AR. Phenotypic switching of adipose tissue macrophages with obesity is generated by spatiotemporal differences in macrophage subtypes. *Diabetes.* 2008;57(12):3239-3246.
- Lundberg IE. The heart in dermatomyositis and polymyositis. *Rheumatology (Oxford).* 2006;45 Suppl 4:iv18-21.
- Lundberg IE, de Visser M, Werth VP. Classification of myositis. *Nat Rev Rheumatol.* 2018;14(5):269-278.
- Lundberg IE, Tjarnlund A, Bottai M, Werth VP, Pilkington C, de Visser M, et al. 2017 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Adult and Juvenile Idiopathic Inflammatory Myopathies and Their Major Subgroups. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(12):2271-2282.
- Mackey RH, Kuller LH, Moreland LW. Update on Cardiovascular Disease Risk in Patients with Rheumatic Diseases. *Rheum Dis Clin North Am.* 2018;44(3):475-487.
- Majka DS, Chang RW. Is preclinical autoimmunity benign?: The case of cardiovascular disease. *Rheum Dis Clin North Am.* 2014;40(4):659-668.
- Man A, Zhu Y, Zhang Y, Dubreuil M, Rho YH, Peloquin C, et al. The risk of cardiovascular disease in systemic sclerosis: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(7):1188-1193.
- Manea A, Tanase LI, Raicu M, Simionescu M. Jak/STAT signaling pathway regulates nox1 and nox4-based NADPH oxidase in human aortic smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010;30(1):105-112.
- Mann DL, McMurray JJ, Packer M, Swedberg K, Borer JS, Colucci WS, et al. Targeted anticytokine therapy in patients with chronic heart failure: results of the Randomized Etanercept Worldwide Evaluation (RENEWAL). *Circulation.* 2004;109(13):1594-1602.

Manzi S, Meilahn EN, Rairie JE, Conte CG, Medsger TA, Jr., Jansen-McWilliams L, et al. Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham Study. *Am J Epidemiol.* 1997;145(5):408-415.

Maqsood MH, Weber BN, Haberman RH, Lo Sicco KI, Bangalore S, Garshick MS. Cardiovascular and Venous Thromboembolic Risk With Janus Kinase Inhibitors in Immune-Mediated Inflammatory Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. *ACR Open Rheumatol.* 2022;4(10):912-922.

Maradit-Kremers H, Nicola PJ, Crowson CS, Ballman KV, Gabriel SE. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum.* 2005;52(3):722-732.

Martin-Martinez MA, Gonzalez-Juanatey C, Castaneda S, Llorca J, Ferraz-Amaro I, Fernandez-Gutierrez B, et al. Recommendations for the management of cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis: scientific evidence and expert opinion. *Semin Arthritis Rheum.* 2014;44(1):1-8.

Mason JC, Libby P. Cardiovascular disease in patients with chronic inflammation: mechanisms underlying premature cardiovascular events in rheumatologic conditions. *Eur Heart J.* 2015;36(8):482-489c.

Mathieu S, Pereira B, Soubrier M. Cardiovascular events in ankylosing spondylitis: an updated meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2015;44(5):551-555.

McCarey DW, McInnes IB, Madhok R, Hampson R, Scherbakov O, Ford I, et al. Trial of Atorvastatin in Rheumatoid Arthritis (TARA): double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2004;363(9426):2015-2021.

McMurray J, Abdullah I, Dargie HJ, Shapiro D. Increased concentrations of tumour necrosis factor in "cachectic" patients with severe chronic heart failure. *Br Heart J.* 1991;66(5):356-358.

Medina G, Vera-Lastra O, Peralta-Amaro AL, Jimenez-Arellano MP, Saavedra MA, Cruz-Dominguez MP, et al. Metabolic syndrome, autoimmunity and rheumatic diseases. *Pharmacol Res.* 2018;133:277-288.

Mercer E, Rekedal L, Garg R, Lu B, Massarotti EM, Solomon DH. Hydroxychloroquine improves insulin sensitivity in obese non-diabetic individuals. *Arthritis Res Ther.* 2012;14(3):R135.

Micha R, Imamura F, Wyler von Ballmoos M, Solomon DH, Hernan MA, Ridker PM, et al. Systematic review and meta-analysis of methotrexate use and risk of cardiovascular disease. *Am J Cardiol.* 2011;108(9):1362-1370.

Miller FW. New approaches to the assessment and treatment of the idiopathic inflammatory myopathies. *Ann Rheum Dis.* 2012;71 Suppl 2:i82-85.

Miller FW, Lamb JA, Schmidt J, Nagaraju K. Risk factors and disease mechanisms in myositis. *Nat Rev Rheumatol.* 2018;14(5):255-268.

Mo ZC, Xiao J, Liu XH, Hu YW, Li XX, Yi GH, et al. AOPPs inhibits cholesterol efflux by down-regulating ABCA1 expression in a JAK/STAT signaling pathway-dependent manner. *J Atheroscler Thromb.* 2011;18(9):796-807.

- Mok CC, Ko GT, Ho LY, Yu KL, Chan PT, To CH. Prevalence of atherosclerotic risk factors and the metabolic syndrome in patients with chronic inflammatory arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(2):195-202.
- Mok CC, Kwok CL, Ho LY, Chan PT, Yip SF. Life expectancy, standardized mortality ratios, and causes of death in six rheumatic diseases in Hong Kong, China. *Arthritis Rheum*. 2011;63(5):1182-1189.
- Montisci R, Vacca A, Garau P, Colonna P, Ruscazio M, Passiu G, et al. Detection of early impairment of coronary flow reserve in patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2003;62(9):890-893.
- Munro R, Morrison E, McDonald AG, Hunter JA, Madhok R, Capell HA. Effect of disease modifying agents on the lipid profiles of patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1997;56(6):374-377.
- Myasoedova E, Crowson CS, Kremers HM, Fitz-Gibbon PD, Therneau TM, Gabriel SE. Total cholesterol and LDL levels decrease before rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(7):1310-1314.
- Myasoedova E, Crowson CS, Nicola PJ, Maradit-Kremers H, Davis JM, 3rd, Roger VL, et al. The influence of rheumatoid arthritis disease characteristics on heart failure. *J Rheumatol*. 2011;38(8):1601-1606.
- Nambi V, Chambless L, Folsom AR, He M, Hu Y, Mosley T, et al. Carotid intima-media thickness and presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart disease risk: the ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) study. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(15):1600-1607.
- Ngian GS, Sahhar J, Proudman SM, Stevens W, Wicks IP, Van Doornum S. Prevalence of coronary heart disease and cardiovascular risk factors in a national cross-sectional cohort study of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(12):1980-1983.
- Nikiphorou E, Fragoulis GE. Inflammation, obesity and rheumatic disease: common mechanistic links. A narrative review. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2018;10(8):157-167.
- Nishimura S, Manabe I, Takaki S, Nagasaki M, Otsu M, Yamashita H, et al. Adipose Natural Regulatory B Cells Negatively Control Adipose Tissue Inflammation. *Cell Metab*. 2013;18(5):759-766.
- Nordin A, Jensen-Urstad K, Bjornadal L, Pettersson S, Larsson A, Svenungsson E. Ischemic arterial events and atherosclerosis in patients with systemic sclerosis: a population-based case-control study. *Arthritis Res Ther*. 2013;15(4):R87.
- Noubiap JJ, Nansseu JR, Lontchi-Yimagou E, Nkeck JR, Nyaga UF, Ngouo AT, et al. Geographic distribution of metabolic syndrome and its components in the general adult population: A meta-analysis of global data from 28 million individuals. *Diabetes Res Clin Pract*. 2022;188:109924.
- Nurmohamed MT, Heslinga M, Kitas GD. Cardiovascular comorbidity in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2015;11(12):693-704.

- Nurmohamed MT, van der Horst-Bruinsma I, Maksymowych WP. Cardiovascular and cerebrovascular diseases in ankylosing spondylitis: current insights. *Curr Rheumatol Rep.* 2012;14(5):415-421.
- Nussinovitch U, Shoenfeld Y. Atherosclerosis and macrovascular involvement in systemic sclerosis: myth or reality. *Autoimmun Rev.* 2011;10(5):259-266.
- Ogdie A, Weiss P. The Epidemiology of Psoriatic Arthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2015;41(4):545-568.
- Okada T, Ayada K, Usui S, Yokota K, Cui J, Kawahara Y, et al. Antibodies against heat shock protein 60 derived from *Helicobacter pylori*: diagnostic implications in cardiovascular disease. *J Autoimmun.* 2007;29(2-3):106-115.
- Oliviero F, Sfriso P, Baldo G, Dayer JM, Giunco S, Scanu A, et al. Apolipoprotein A-I and cholesterol in synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and osteoarthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2009;27(1):79-83.
- Oreska S, Storkanova H, Kudlicka J, Tuka V, Mikes O, Krupickova Z, et al. Cardiovascular Risk in Myositis Patients Compared to the General Population: Preliminary Data From a Single-Center Cross-Sectional Study. *Front Med (Lausanne).* 2022;9:861419.
- Osborn O, Olefsky JM. The cellular and signaling networks linking the immune system and metabolism in disease. *Nat Med.* 2012;18(3):363-374.
- Panoulas VF, Douglas KM, Stavropoulos-Kalinoglou A, Metsios GS, Nightingale P, Kita MD, et al. Long-term exposure to medium-dose glucocorticoid therapy associates with hypertension in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2008;47(1):72-75.
- Papagoras C, Voulgari PV, Drosos AA. Atherosclerosis and cardiovascular disease in the spondyloarthritides, particularly ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2013;31(4):612-620.
- Park YB, Choi HK, Kim MY, Lee WK, Song J, Kim DK, et al. Effects of antirheumatic therapy on serum lipid levels in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Am J Med.* 2002;113(3):188-193.
- Pathak R, Gabor AJ. Scleroderma and central nervous system vasculitis. *Stroke.* 1991;22(3):410-413.
- Paul A, Yeh ET, Chan L. A proatherogenic role for C-reactive protein in vivo. *Curr Opin Lipidol.* 2005;16(5):512-517.
- Payne RA. Cardiovascular risk. *Br J Clin Pharmacol.* 2012;74(3):396-410.
- Pego-Reigosa JM, Lu TY, Fontanillo MF, del Campo-Perez V, Rahman A, Isenberg DA. Long-term improvement of lipid profile in patients with refractory systemic lupus erythematosus treated with B-cell depletion therapy: a retrospective observational study. *Rheumatology (Oxford).* 2010;49(4):691-696.
- Peter A, Balogh A, Csanadi Z, Danko K, Griger Z. Subclinical systolic and diastolic myocardial dysfunction in polyphasic polymyositis/dermatomyositis: a 2-year longitudinal study. *Arthritis Res Ther.* 2022;24(1):219.

- Peters MJ, Symmons DP, McCarey D, Dijkmans BA, Nicola P, Kvien TK, et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(2):325-331.
- Petrak O, Rosa J, Holaj R, Strauch B, Kratka Z, Kvasnicka J, et al. Blood Pressure Profile, Catecholamine Phenotype, and Target Organ Damage in Pheochromocytoma/Paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(11):5170-5180.
- Petri M, Perez-Gutthann S, Spence D, Hochberg MC. Risk factors for coronary artery disease in patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Med*. 1992;93(5):513-519.
- Petri M, Spence D, Bone LR, Hochberg MC. Coronary artery disease risk factors in the Johns Hopkins Lupus Cohort: prevalence, recognition by patients, and preventive practices. *Medicine (Baltimore)*. 1992;71(5):291-302.
- Pfeiler S, Winkels H, Kelm M, Gerdes N. IL-1 family cytokines in cardiovascular disease. *Cytokine*. 2019;122:154215.
- Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016;37(29):2315-2381.
- Plazak W, Gryga K, Milewski M, Podolec M, Kostkiewicz M, Podolec P, et al. Association of heart structure and function abnormalities with laboratory findings in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2011;20(9):936-944.
- Polachek A, Touma Z, Anderson M, Eder L. Risk of Cardiovascular Morbidity in Patients With Psoriatic Arthritis: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69(1):67-74.
- Poredos P. Endothelial dysfunction in the pathogenesis of atherosclerosis. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2001;7(4):276-280.
- Prasad A, Zhu J, Halcox JP, Waclawiw MA, Epstein SE, Quyyumi AA. Predisposition to atherosclerosis by infections: role of endothelial dysfunction. *Circulation*. 2002;106(2):184-190.
- Prasad M, Hermann J, Gabriel SE, Weyand CM, Mulvagh S, Mankad R, et al. Cardiorheumatology: cardiac involvement in systemic rheumatic disease. *Nat Rev Cardiol*. 2015;12(3):168-176.
- Psarras A, Soulaïdopoulos S, Garyfallos A, Kitis G, Dimitroulas T. A critical view on cardiovascular risk in systemic sclerosis. *Rheumatol Int*. 2017;37(1):85-95.
- Ptáček R, Raboch J, Vňuková M, Hlinka J, Anders M. Beckova škála deprese BDI-II - standardizace a využití v praxi. *Ceska a Slovenska Psychiatrie*. 2016;112:270-274.
- Qin B, Wang J, Yang Z, Yang M, Ma N, Huang F, et al. Epidemiology of primary Sjogren's syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(11):1983-1989.

Rai SK, Choi HK, Sayre EC, Avina-Zubieta JA. Risk of myocardial infarction and ischaemic stroke in adults with polymyositis and dermatomyositis: a general population-based study. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(3):461-469.

Rakhshandehroo M, Kalkhoven E, Boes M. Invariant natural killer T cells in adipose tissue: novel regulators of immune-mediated metabolic disease. *Cell Mol Life Sci*. 2013;70(24):4711-4727.

Ramonda R, Lo Nigro A, Modesti V, Nalotto L, Musacchio E, Iaccarino L, et al. Atherosclerosis in psoriatic arthritis. *Autoimmun Rev*. 2011;10(12):773-778.

Reference Values for Arterial Stiffness C. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: 'establishing normal and reference values'. *Eur Heart J*. 2010;31(19):2338-2350.

Reiss AB, Carsons SE, Anwar K, Rao S, Edelman SD, Zhang H, et al. Atheroprotective effects of methotrexate on reverse cholesterol transport proteins and foam cell transformation in human THP-1 monocyte/macrophages. *Arthritis Rheum*. 2008;58(12):3675-3683.

Riaz H, Khan MS, Siddiqi TJ, Usman MS, Shah N, Goyal A, et al. Association Between Obesity and Cardiovascular Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis of Mendelian Randomization Studies. *JAMA Netw Open*. 2018;1(7):e183788.

Rider LG, Werth VP, Huber AM, Alexanderson H, Rao AP, Ruperto N, et al. Measures of adult and juvenile dermatomyositis, polymyositis, and inclusion body myositis: Physician and Patient/Parent Global Activity, Manual Muscle Testing (MMT), Health Assessment Questionnaire (HAQ)/Childhood Health Assessment Questionnaire (C-HAQ), Childhood Myositis Assessment Scale (CMAS), Myositis Disease Activity Assessment Tool (MDAAT), Disease Activity Score (DAS), Short Form 36 (SF-36), Child Health Questionnaire (CHQ), physician global damage, Myositis Damage Index (MDI), Quantitative Muscle Testing (QMT), Myositis Functional Index-2 (FI-2), Myositis Activities Profile (MAP), Inclusion Body Myositis Functional Rating Scale (IBMFRS), Cutaneous Dermatomyositis Disease Area and Severity Index (CDASI), Cutaneous Assessment Tool (CAT), Dermatomyositis Skin Severity Index (DSSI), Skindex, and Dermatology Life Quality Index (DLQI). *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63 Suppl 11:S118-157.

Ridker PM. From C-Reactive Protein to Interleukin-6 to Interleukin-1: Moving Upstream To Identify Novel Targets for Atheroprotection. *Circ Res*. 2016;118(1):145-156.

Ridker PM, Everett BM, Pradhan A, MacFadyen JG, Solomon DH, Zaharris E, et al. Low-Dose Methotrexate for the Prevention of Atherosclerotic Events. *N Engl J Med*. 2019;380(8):752-762.

Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med*. 2017;377(12):1119-1131.

Ridker PM, Paynter NP, Rifai N, Gaziano JM, Cook NR. C-reactive protein and parental history improve global cardiovascular risk prediction: the Reynolds Risk Score for men. *Circulation*. 2008;118(22):2243-2251, 2244p following 2251.

Ridker PM, Rifai N, Stampfer MJ, Hennekens CH. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation*. 2000;101(15):1767-1772.

Rooke TW, Hirsch AT, Misra S, Sidawy AN, Beckman JA, Findeiss LK, et al. 2011 ACCF/AHA Focused Update of the Guideline for the Management of Patients With Peripheral Artery Disease (updating the 2005 guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(19):2020-2045.

Rose MR, Group EIW. 188th ENMC International Workshop: Inclusion Body Myositis, 2-4 December 2011, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord*. 2013;23(12):1044-1055.

Rose S, Dave J, Millo C, Naik HB, Siegel EL, Mehta NN. Psoriatic arthritis and sacroiliitis are associated with increased vascular inflammation by 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography computed tomography: baseline report from the Psoriasis Atherosclerosis and Cardiometabolic Disease Initiative. *Arthritis Res Ther*. 2014;16(4):R161.

Rosenson RS, Brewer HB, Jr., Ansell BJ, Barter P, Chapman MJ, Heinecke JW, et al. Dysfunctional HDL and atherosclerotic cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*. 2016;13(1):48-60.

Roubille C, Martel-Pelletier J, Haraoui B, Tardif JC, Pelletier JP. Biologics and the cardiovascular system: a double-edged sword. *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem*. 2013;12(1):68-82.

Roubille C, Richer V, Starnino T, McCourt C, McFarlane A, Fleming P, et al. The effects of tumour necrosis factor inhibitors, methotrexate, non-steroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids on cardiovascular events in rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(3):480-489.

Roustit M, Simmons GH, Baguet JP, Carpentier P, Cracowski JL. Discrepancy between simultaneous digital skin microvascular and brachial artery macrovascular post-occlusive hyperemia in systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2008;35(8):1576-1583.

Rubio-Rivas M, Royo C, Simeon CP, Corbella X, Fonollosa V. Mortality and survival in systemic sclerosis: systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2014;44(2):208-219.

Ruysen-Witrand A, Fautrel B, Saraux A, Le Loet X, Pham T. Cardiovascular risk induced by low-dose corticosteroids in rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Joint Bone Spine*. 2011;78(1):23-30.

Sanjadi M, Rezvanie Sichanie Z, Totonchi H, Karami J, Rezaei R, Aslani S. Atherosclerosis and autoimmunity: a growing relationship. *Int J Rheum Dis*. 2018;21(5):908-921.

Sarmiento-Monroy JC, Amaya-Amaya J, Espinosa-Serna JS, Herrera-Diaz C, Anaya JM, Rojas-Villarraga A. Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis: a systematic literature review in latin america. *Arthritis*. 2012;2012:371909.

Sawicka K, Krasowska D. Adipokines in connective tissue diseases. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34(6):1101-1112.

- Sherer Y, Shoenfeld Y. Mechanisms of disease: atherosclerosis in autoimmune diseases. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2006;2(2):99-106.
- Sherer Y, Tenenbaum A, Praprotnik S, Shemesh J, Blank M, Fisman EZ, et al. Coronary artery disease but not coronary calcification is associated with elevated levels of cardiolipin, beta-2-glycoprotein-I, and oxidized LDL antibodies. *Cardiology*. 2001;95(1):20-24.
- Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB. Inflammation and insulin resistance. *J Clin Invest*. 2006;116(7):1793-1801.
- Shoenfeld Y, Gerli R, Doria A, Matsuura E, Cerinic MM, Ronda N, et al. Accelerated atherosclerosis in autoimmune rheumatic diseases. *Circulation*. 2005;112(21):3337-3347.
- Shoenfeld Y, Sherer Y, Harats D. Atherosclerosis as an infectious, inflammatory and autoimmune disease. *Trends Immunol*. 2001;22(6):293-295.
- Shreya D, Zamora DI, Patel GS, Grossmann I, Rodriguez K, Soni M, et al. Coronary Artery Calcium Score - A Reliable Indicator of Coronary Artery Disease? *Cureus*. 2021;13(12):e20149.
- Schoenfeld SR, Kasturi S, Costenbader KH. The epidemiology of atherosclerotic cardiovascular disease among patients with SLE: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2013;43(1):77-95.
- Schwartz T, Diederichsen LP, Lundberg IE, Sjaastad I, Sanner H. Cardiac involvement in adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies. *RMD Open*. 2016;2(2):e000291.
- Silva MG, Borba EF, Mello SB, Shinjo SK. Serum adipocytokine profile and metabolic syndrome in young adult female dermatomyositis patients. *Clinics (Sao Paulo)*. 2016;71(12):709-714.
- Smolen JS, Landewe RBM, Bergstra SA, Kerschbaumer A, Sepriano A, Aletaha D, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(1):3-18.
- Sobotík Z. Zkušenosti s použitím předběžné české verze amerického dotazníku o zdraví (SF 36). *Zdravotnictví v České republice* 1998;1:50-54.
- Sokolove J, Brennan MJ, Sharpe O, Lahey LJ, Kao AH, Krishnan E, et al. Brief report: citrullination within the atherosclerotic plaque: a potential target for the anti-citrullinated protein antibody response in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2013;65(7):1719-1724.
- Soltesz P, Der H, Kerekes G, Szodoray P, Szucs G, Danko K, et al. A comparative study of arterial stiffness, flow-mediated vasodilation of the brachial artery, and the thickness of the carotid artery intima-media in patients with systemic autoimmune diseases. *Clin Rheumatol*. 2009;28(6):655-662.
- Soltesz P, Kerekes G, Der H, Szucs G, Szanto S, Kiss E, et al. Comparative assessment of vascular function in autoimmune rheumatic diseases: considerations of prevention and treatment. *Autoimmun Rev*. 2011;10(7):416-425.

- Soriano A, Afeltra A, Shoenfeld Y. Is atherosclerosis accelerated in systemic sclerosis? Novel insights. *Curr Opin Rheumatol*. 2014;26(6):653-657.
- Stafford L, Englert H, Gover J, Bertouch J. Distribution of macrovascular disease in scleroderma. *Ann Rheum Dis*. 1998;57(8):476-479.
- Stolwijk C, Boonen A, van Tubergen A, Reveille JD. Epidemiology of spondyloarthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2012;38(3):441-476.
- Sulli A, Ghio M, Bezante GP, Deferrari L, Craviotto C, Sebastiani V, et al. Blunted coronary flow reserve in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2004;43(4):505-509.
- Szabo SM, Levy AR, Rao SR, Kirbach SE, Lacaille D, Cifaldi M, et al. Increased risk of cardiovascular and cerebrovascular diseases in individuals with ankylosing spondylitis: a population-based study. *Arthritis Rheum*. 2011;63(11):3294-3304.
- Szamosi S, Csiki Z, Szomjak E, Szolnoki E, Szoke G, Szekanecz Z, et al. Plasma homocysteine levels, the prevalence of methylenetetrahydrofolate reductase gene C677T polymorphism and macrovascular disorders in systemic sclerosis: risk factors for accelerated macrovascular damage? *Clin Rev Allergy Immunol*. 2009;36(2-3):145-149.
- Szucs G, Timar O, Szekanecz Z, Der H, Kerekes G, Szamosi S, et al. Endothelial dysfunction precedes atherosclerosis in systemic sclerosis--relevance for prevention of vascular complications. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46(5):759-762.
- Taher R, Sara JD, Toya T, Shepherd R, Moder K, Lerman LO, et al. Secondary Raynaud's phenomenon is associated with microvascular peripheral endothelial dysfunction. *Microvasc Res*. 2020;132:104040.
- Tam LS, Shang Q, Li EK, Tomlinson B, Chu TT, Li M, et al. Subclinical carotid atherosclerosis in patients with psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008;59(9):1322-1331.
- Tardif JC, Kouz S, Waters DD, Bertrand OF, Diaz R, Maggioni AP, et al. Efficacy and Safety of Low-Dose Colchicine after Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2019;381(26):2497-2505.
- Tarek el G, Yasser AE, Gheita T. Coronary angiographic findings in asymptomatic systemic sclerosis. *Clin Rheumatol*. 2006;25(4):487-490.
- Teh P, Zakhary B, Sandhu VK. The impact of obesity on SLE disease activity: findings from the Southern California Lupus Registry (SCOLR). *Clin Rheumatol*. 2019;38(2):597-600.
- Terrier B, Charbonneau F, Touze E, Berezne A, Pagnoux C, Silvera S, et al. Cerebral vasculopathy is associated with severe vascular manifestations in systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2009;36(7):1486-1494.
- Tisseverasinghe A, Bernatsky S, Pineau CA. Arterial events in persons with dermatomyositis and polymyositis. *J Rheumatol*. 2009;36(9):1943-1946.
- Tournadre A, Tatar Z, Pereira B, Chevreau M, Gossec L, Gaudin P, et al. Application of the European Society of Cardiology, Adult Treatment Panel III and American College of Cardiology/American Heart Association guidelines for cardiovascular risk management in a French cohort of rheumatoid arthritis. *Int J Cardiol*. 2015;183:149-154.

- Triantafyllias K, Cavagna L, Klonowski A, Drott U, Fiehn C, Wendel S, et al. Possible misclassification of cardiovascular risk by SCORE in antisynthetase syndrome: results of the pilot multicenter study RI.CAR.D.A. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(3):1300-1312.
- Ungprasert P, Srivali N, Kittanamongkolchai W. Risk of coronary artery disease in patients with ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Transl Med*. 2015;3(4):51.
- Ungprasert P, Suksaranjit P, Spanuchart I, Leeaphorn N, Permpalung N. Risk of coronary artery disease in patients with idiopathic inflammatory myopathies: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Semin Arthritis Rheum*. 2014;44(1):63-67.
- Urowitz MB, Bookman AA, Koehler BE, Gordon DA, Smythe HA, Ogryzlo MA. The bimodal mortality pattern of systemic lupus erythematosus. *Am J Med*. 1976;60(2):221-225.
- van der Heijden T, Bot I, Kuiper J. The IL-12 cytokine family in cardiovascular diseases. *Cytokine*. 2019;122:154188.
- Van Doornum S, McColl G, Wicks IP. Accelerated atherosclerosis: an extraarticular feature of rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum*. 2002;46(4):862-873.
- van Haelst PL, Kobold AC, van Doormaal JJ, Tervaert JW. AECA and ANCA in patients with premature atherosclerosis. *Int Rev Immunol*. 2002;21(1):19-26.
- van Halm VP, Nielen MM, Nurmohamed MT, van Schaardenburg D, Reesink HW, Voskuyl AE, et al. Lipids and inflammation: serial measurements of the lipid profile of blood donors who later developed rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(2):184-188.
- van Halm VP, Nurmohamed MT, Twisk JW, Dijkmans BA, Voskuyl AE. Disease-modifying antirheumatic drugs are associated with a reduced risk for cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a case control study. *Arthritis Res Ther*. 2006;8(5):R151.
- van Halm VP, Peters MJ, Voskuyl AE, Boers M, Lems WF, Visser M, et al. Rheumatoid arthritis versus diabetes as a risk factor for cardiovascular disease: a cross-sectional study, the CARRE Investigation. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(9):1395-1400.
- van Sijl AM, van Eijk IC, Peters MJ, Serne EH, van der Horst-Bruinsma IE, Smulders YM, et al. Tumour necrosis factor blocking agents and progression of subclinical atherosclerosis in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(1):119-123.
- Veale DJ, Collidge TA, Belch JJ. Increased prevalence of symptomatic macrovascular disease in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 1995;54(10):853-855.
- Vencovsky J, Alexanderson H, Lundberg IE. Idiopathic Inflammatory Myopathies. *Rheum Dis Clin North Am*. 2019;45(4):569-581.
- Versini M, Jeandel PY, Rosenthal E, Shoenfeld Y. Obesity in autoimmune diseases: not a passive bystander. *Autoimmun Rev*. 2014;13(9):981-1000.
- Vincze M, Der H, Kerekes G, Szodoray P, Zeher M, Danko K, et al. Decreased flow-mediated dilatation with increased arterial stiffness and thickness as early signs of atherosclerosis in polymyositis and dermatomyositis patients. *Clin Rheumatol*. 2014;33(11):1635-1641.

- Vis M, Nurmohamed MT, Wolbink G, Voskuyl AE, de Koning M, van de Stadt R, et al. Short term effects of infliximab on the lipid profile in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2005;32(2):252-255.
- Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Back M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2022;75(5):429.
- Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Back M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42(34):3227-3337.
- Wan MC, Moore T, Hollis S, Herrick AL. Ankle brachial pressure index in systemic sclerosis: influence of disease subtype and anticentromere antibody. *Rheumatology (Oxford)*. 2001;40(10):1102-1105.
- Wang H, Tang J, Chen X, Li F, Luo J. Lipid profiles in untreated patients with dermatomyositis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27(2):175-179.
- Wang W, Obi JC, Engida S, Carter ER, Yan F, Zhang J. The relationship between excess body weight and the risk of death from unnatural causes. *Accid Anal Prev*. 2015;80:229-235.
- Wang Z, Wang S, Wang Z, Yun T, Wang C, Wang H. Tofacitinib ameliorates atherosclerosis and reduces foam cell formation in apoE deficient mice. *Biochem Biophys Res Commun*. 2017;490(2):194-201.
- Ware JE, Jr, Kosinski M, Keller S. SF-36 physical and mental health summary scales: a user's manual. Health Assessment Lab. 1994.
- Ware JE, Jr., Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care*. 1992;30(6):473-483.
- Wasko MC. Comorbid conditions in patients with rheumatic diseases: an update. *Curr Opin Rheumatol*. 2004;16(2):109-113.
- Westlake SL, Colebatch AN, Baird J, Curzen N, Kiely P, Quinn M, et al. Tumour necrosis factor antagonists and the risk of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(3):518-531.
- Wigren M, Nilsson J, Kaplan MJ. Pathogenic immunity in systemic lupus erythematosus and atherosclerosis: common mechanisms and possible targets for intervention. *J Intern Med*. 2015;278(5):494-506.
- Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2018;36(10):1953-2041.

- Wright K, Crowson CS, Gabriel SE. Cardiovascular comorbidity in rheumatic diseases: a focus on heart failure. *Heart Fail Clin.* 2014;10(2):339-352.
- Wu PH, Glerup RI, Svensson MHS, Eriksson N, Christensen JH, Laval P, et al. Novel Biomarkers Detected by Proteomics Predict Death and Cardiovascular Events in Hemodialysis Patients. *Biomedicines.* 2022;10(4):740.
- Wu R, Lefvert AK. Autoantibodies against oxidized low density lipoproteins (oxLDL): characterization of antibody isotype, subclass, affinity and effect on the macrophage uptake of oxLDL. *Clin Exp Immunol.* 1995;102(1):174-180.
- Wu R, Svenungsson E, Gunnarsson I, Andersson B, Lundberg I, Schafer Elinder L, et al. Antibodies against lysophosphatidylcholine and oxidized LDL in patients with SLE. *Lupus.* 1999;8(2):142-150.
- Xie W, Huang Y, Xiao S, Sun X, Fan Y, Zhang Z. Impact of Janus kinase inhibitors on risk of cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(8):1048-1054.
- Xiong A, Hu Z, Zhou S, Qiang Y, Song Z, Chen H, et al. Cardiovascular events in adult polymyositis and dermatomyositis: a meta-analysis of observational studies. *Rheumatology (Oxford).* 2022;61(7):2728-2739.
- Xu F, Lv S, Chen Y, Song X, Jin Z, Yuan F, et al. Macrophage inflammatory protein-1beta and fibrinogen are synergistic predictive markers of prognosis of intermediate coronary artery lesions. *Cardiology.* 2012;121(1):12-19.
- Yang X, Jia J, Yu Z, Duanmu Z, He H, Chen S, et al. Inhibition of JAK2/STAT3/SOCS3 signaling attenuates atherosclerosis in rabbit. *BMC Cardiovasc Disord.* 2020;20(1):133.
- Youssef P, Brama T, Englert H, Bertouch J. Limited scleroderma is associated with increased prevalence of macrovascular disease. *J Rheumatol.* 1995;22(3):469-472.
- Youssef P, Englert H, Bertouch J. Large vessel occlusive disease associated with CREST syndrome and scleroderma. *Ann Rheum Dis.* 1993;52(6):464-466.
- Yurkovich M, Vostretsova K, Chen W, Avina-Zubieta JA. Overall and cause-specific mortality in patients with systemic lupus erythematosus: a meta-analysis of observational studies. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2014;66(4):608-616.
- Zakopoulos NA, Kotsis VT, Gialafos EJ, Papamichael CM, Pitiriga V, Mitsibounas DN, et al. Systemic sclerosis is not associated with clinical or ambulatory blood pressure. *Clin Exp Rheumatol.* 2003;21(2):199-204.
- Zhou X, Nicoletti A, Elhage R, Hansson GK. Transfer of CD4(+) T cells aggravates atherosclerosis in immunodeficient apolipoprotein E knockout mice. *Circulation.* 2000;102(24):2919-2922.
- Zinger H, Sherer Y, Shoenfeld Y. Atherosclerosis in autoimmune rheumatic diseases-mechanisms and clinical findings. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2009;37(1):20-28.
- Zmora N, Bashirdes S, Levy M, Elinav E. The Role of the Immune System in Metabolic Health and Disease. *Cell Metab.* 2017;25(3):506-521.

Zwaka TP, Hombach V, Torzewski J. C-reactive protein-mediated low density lipoprotein uptake by macrophages: implications for atherosclerosis. *Circulation*. 2001;103(9):1194-1197.

8. Seznam publikací dizertanta

14.1. Publikace s IF zabývající se tématem práce

Oreska S, Storkanova H, Kudlicka J, Tuka V, Mikes O, Krupickova Z, Satny M, Chytilova E, Kvasnicka J, Spiritovic M, Hermankova B, Cesak P, Rybar M, Pavelka K, Senolt L, Mann H, Vencovsky J, Vrablik M, Tomcik M. Cardiovascular risk in myositis patients compared to the general population. *Rheumatology (Oxford)*. 2023 Jun 5:kead271. doi: 10.1093/rheumatology/kead271. Epub ahead of print. (IF 7,046; Q1)

Oreska S, Storkanova H, Kudlicka J, Tuka V, Mikes O, Krupickova Z, Satny M, Chytilova E, Kvasnicka J, Spiritovic M, Hermankova B, Cesak P, Rybar M, Pavelka K, Senolt L, Mann H, Vencovsky J, Vrablik M, Tomcik M. Cardiovascular Risk in Myositis Patients Compared to the General Population: Preliminary Data From a Single-Center Cross-Sectional Study. *Front med (Lausanne)*. 2022 May 3;9:861419. (IF 5,091; Q1)

8.2. Publikace bez IF zabývající se tématem práce

Oreska Sabina, Tomcik Michal. Atherosclerosis in Rheumatology: Old and New Insights. In: GIANTURCO, Luigi. *Atherosclerosis, Arteriosclerosis and Arteriolosclerosis*. London: InTech, 2020, p. 29-52. ISBN 978-1-83880-303-2 (kapitola v anglické odborné monografii)

Oreska Sabina, Tomcik Michal. Atherosclerosis and cardiovascular risk in systemic sclerosis. In: RADIC, Mislav. *Systemic sclerosis*. Split: InTech, 2017, p. 23-60. ISBN 978-953-51-5045-9. (kapitola v anglické odborné monografii)

Oreská Sabína. Kardiovaskulární riziko u revmatických onemocnění, In TUKA, Vladimír. *Preventivní kardiologie pro praxi*. Praha: NOL-nakladatelství odborné literatury, 2018. ISBN: 978-80-903929-6-0. (kapitola v české odborné monografii)

Oreska S, Tomcik M. Kardiovaskulární riziko u revmatických onemocnění. *Postgrad med*. 2019;21(2):116-125. (český recenzovaný časopis bez IF)

Oreská S, Štorkánová H, Špiritović M, Tomčík M. Ateroskleróza a kardiovaskulární riziko u pacientů se systémovou sklerodermií. *Čes Revmatol*. 2017;25(4):172-183. (český recenzovaný časopis bez IF)

Oreská S, Tomčík M. Kardiovaskulární riziko u revmatických onemocnění, *Čas Lék čes*. 2016 Fall;155(6):324-332 (český recenzovaný časopis bez IF)

Oreská S, Štorkánová H, Špiritović M, Tomčík M. Ateroskleróza a její komplikace v revmatologii, *Postgrad med*. 2017;19(1):101-110 (český recenzovaný časopis bez IF)

Oreská S. Kardiovaskulární riziko při léčbě inhibitory Janus kináz v revmatologii, *Acta medicinae* 2020;9(10),87-90. (český nerecenzovaný časopis bez IF)

8.3. Publikace s IF nezabývající se tématem práce (*, sdílené prvoautorství)

Heřmánková B, Špiritović M, **Oreská S**, Štorkánová H, Mann H, Pavelka K, Šenolt L, Vencovský J, Bečvář R, Tomčík M. Effect of an 8-Week Tailored Physiotherapy Program on Sexual Health in Women with Scleroderma and Myositis: A Controlled Pilot Study. *Rheumatol Ther*. 2023 May 23. doi: 10.1007/s40744-023-00559-9. Epub ahead of print. (IF 4,081; Q3)

Švec X*, Štorkánová H*, Trinh-Minh T, Tran MC, Štorkánová L, Hulejová H, **Oreská S**, Heřmánková B, Bečvář R, Pavelka K, Vencovský J, Klingelhöfer J, Hussain RI, Hallén J, Šenolt L, Distler JHW, Tomčík M. S100A4 neutralizing monoclonal antibody 6B12 counteracts the established experimental skin fibrosis induced by bleomycin. *Rheumatology (Oxford)*. 2023 Jun 14;kead295. doi: 10.1093/rheumatology/kead295. Epub ahead of print. (IF 7,046; Q1)

Švec X*, Štorkánová H*, Špiritović M, Slabý K, **Oreská S**, Pekáčová A, Heřmánková B, Bubová K, Česák P, Khouri H, Amjad G, Mann H, Komarc M, Pavelka K, Šenolt L, Zámečník J, Vencovský J, Tomčík M. Hsp90 as a myokine: Its association with systemic inflammation after exercise interventions in patients with myositis and healthy subjects. *Int J Mol Sci*. 2022 Sep 28;23(19):11451. (IF 6,208; Q1)

Spiritovic M, Smucrova H, Hermankova B, **Oreska S**, Storkanova H, Rathouska A, Cesak P, Komarc M, Ruzickova O, Bunc V, Pavelka K, Vencovsky J, Senolt L, Becvar R, Tomcik M. The effect of a 24-week physiotherapy and occupational therapy program in systemic sclerosis: a monocentric controlled study with follow-up. *Clin Exp Rheumatol*. 2022 Oct;40(10):1941-1950. (IF 4,862; Q2)

Hermankova B, Spiritovic M, Smucrova H, **Oreska S**, Storkanova H, Komarc M, Pavelka K, Senolt L, Vencovsky J, Becvar R, Tomcik M. Female sexual dysfunction and pelvic floor muscle function associated with systemic sclerosis: a cross-sectional study. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Jan 5;19(1):612 (IF 4,614; Q1)

Storkanova H, **Oreska S**, Spiritovic M, Hermankova B, Bubova K, Krystufkova O, Mann H, Komarc M, Slaby K, Pavelka K, Senolt L, Zamecnik J, Vencovsky J, Tomcik M. Hsp90 levels in idiopathic inflammatory myopathies and their association with muscle homeostasis and disease activity: a cross-sectional and longitudinal study. *Front Immunol*. 2022 Jan 28;13:811045 (IF 8,786; Q1)

Alchus Laiferová N, Nemeč M, Vernerová L, Balážová M, Vokurková M, **Oreská S**, Klein M, Špiritović M, Tomčík M, Vencovský J, Ukropec J, Ukropcová B. MyomiRs in cultured muscle cells from patients with idiopathic inflammatory myopathy are modulated by disease but not by 6-month exercise training. *Clin Exp Rheumatol*. 2022 Feb;40(2):346-357. (IF 4,473; Q2)

Štorkánová H, **Oreská S**, Špiritović M, Heřmánková B, Bubová K, Komarc M, Pavelka K, Vencovský J, Distler JHW, Šenolt L, Bečvář R, Tomčík M. Plasma Hsp90 levels in patients with systemic sclerosis and relation to lung and skin involvement: a cross-sectional and longitudinal study. *Sci Rep*. 2021 Jan 7;11(1):1. (IF 4,996; Q1)

Štorkánová H, Štorkánová L, Navrátilová A, Bečvář V, Hulejová H, **Oreská S**, Heřmánková B, Špiritović M, Bečvář R, Pavelka K, Vencovský J, Distler JHW, Šenolt L, Tomčík M. Inhibition of Hsp90 counteracts the established experimental dermal fibrosis induced by bleomycin. *Biomedicines*. 2021;9:650. (IF 4,757; Q1)

Bubova K*, Storkanova H*, **Oreska S**, Spiritovic M, Hermankova B, Mintalova K, Gregova M, Husakova M, Horinkova J, Forejtova S, Gatterova J, Stolfa J, Komarc M, Vencovsky J, Pavelka K, Senolt L, Tomcik M. Plasma heat shock protein 90 levels in patients with spondyloarthritis and their relation to structural changes: a cross-sectional study. *Biomarkers in Medicine*. 2021;15(1):5-13 (IF 2,498; Q3)

Heřmánková B, Špiritović M, **Oreská S**, Štorkánová H, Komarc M, Klein M, Mann H, Pavelka K, Šenolt L, Vencovský J, Tomčík M. Sexual Function in Patients with Idiopathic Inflammatory Myopathies: A Cross-sectional Study. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Nov 3;60(11):5060-5072. (IF 7,046; Q1)

Nemeč M, Vernerová L, Laiferová N, Balážová M, Vokurková M, Kurdiová T, **Oreská S**, Kubínová K, Klein M, Špiritović M, Tomčík M, Vencovský J, Ukropec J, Ukropcová B. Altered dynamics of lipid metabolism in muscle cells from patients with idiopathic inflammatory myopathy is ameliorated by 6 months of training. *J Physiol*. 2021 Jan;599(1):207-229. (IF 5,182; Q1)

Špiritović M, Heřmánková B, **Oreská S**, Štorkánová H, Růžičková O, Vernerová L, Klein M, Kubínová K, Šmucrová H, Rathouská A, Česák P, Komarc M, Bunc V, Pavelka K, Šenolt L, Mann H, Vencovský J, Tomčík M. The effect of a 24-week training focused on activities of daily living, muscle strengthening and stability in idiopathic inflammatory myopathies: a monocentric controlled study with follow-up. *Arthritis Res Ther.* 2021 Jun 21;23(1):173 (IF 5,607; Q1)

Kropáčková T, Vernerová L, Štorkánová H, Horváthová V, Vokurková M, Klein M, **Oreská S**, Špiritović M, Heřmánková B, Kubínová K, Cerezo LA, Kryštůfková O, Mann H, Ukropec J, Ukropcová B, Zámečník J, Tomčík M, Vencovský J, Šenolt L. Clusterin is upregulated in serum and muscle tissue in idiopathic inflammatory myopathies and associates with clinical disease activity and cytokine profile. *Clin Exp Rheumatol.* 2021;39(5):1021-1032. (IF 4,862; Q2)

Vernerová L, Horváthová V, Kropáčková T, Vokurková M, Klein M, Tomčík M, **Oreská S**, Špiritović M, Štorkánová H, Heřmánková B, Kubínová K, Kryštůfková O, Mann H, Ukropec J, Ukropcová B, Vencovský J. Alterations in activin A-myostatin-follistatin system associate with disease activity in inflammatory myopathies. *Rheumatology (Oxford).* 2020 Sep 1;59(9):2491-2501. (IF 7,580; Q1)

Skougaard M, Bliddal H, Christensen R, Ellegaard K, Nielsen SM, Zavada J, **Oreska S**, Krogh NS, Holm CC, Hetland ML, Vencovsky J, Røgind H, Taylor PC, Gudbergsen H. Patients with Rheumatoid Arthritis Acquire Sustainable Skills for Home Monitoring: A Prospective Dual-country Cohort Study (ELECTOR Clinical Trial I). *J Rheumatol.* 2020 May 1;47(5):658-667. (IF 3,460; Q2)

8.4. Publikace bez IF nezabývající se tématem práce (*, sdílené prvoautorství)

Oreska Sabina, Tomcik Michal. Gastrointestinal involvement in scleroderma - neglected aspects, malnutrition, body composition and management. In: TOMCIK, Michal. *New insights into systemic sclerosis. Split: InTech, 2019, p. 63-86. ISBN 978-953-51-7734-0.* (kapitola v anglické odborné monografii)

Oreská S, Štorkánová H, Špiritović M, Heřmánková B, Tomčík M. Gastrointestinální postižení u systémové sklerodermie – jeho následky a strategie terapie. *Čes Revmatol.* 2019; 27(1):16-28. (český recenzovaný časopis bez IF) (Cena za nejlepší publikaci, ocenění České revmatologické společnosti)

Heřmánková B*, **Oreská S***, Šmucrová H, Mikulášová M, Špiritović M, Štorkánová H, Bečvář R, Vencovský J, Mann H, Tomčík M. Validace české verze dotazníků hodnotících funkční omezení pacientů se systémovou sklerodermií: Scleroderma Health Assessment Questionnaire (SHAQ), Cochin Hand Functional Scale (CHFS), Mouth Handicap in Systemic Sclerosis (MHISS), UCLA Scleroderma Clinical Trial Consortium Gastrointestinal Tract 2.0 (UCLA SCTC GIT 2.0). *Čes Revmatol.* 2020; 28(4):216-230. (český recenzovaný časopis bez IF)

Oreská S. Historie léčby revmatoidní artritidy v České republice a aktuální stav (*online publikace vydání Občan v síti 2/2016 Elektronický měsíčník Občan v síti www.sdruzeniobcan.cz*)

Soukup Tomas, Toms Jan, **Oreska Sabina**, Honsova Eva, Safranek Roman. Renal involvement in systemic sclerosis. In: TOMCIK, Michal. *New insights into systemic sclerosis. Split: InTech, 2019, p. 41-62. ISBN 978-953-51-7734-0.* (kapitola v anglické odborné monografii)

Kodet Ondrej, **Oreska Sabina**. Systemic sclerosis mimics. In: TOMCIK, Michal. *New insights into systemic sclerosis. Split: InTech, 2019, p. 87-114. ISBN 978-953-51-7734-0.* (kapitola v anglické odborné monografii)

Heřmánková B, Šmucrová H, Mikulášová M, **Oreská S**, Špiritović M, Štorkánová H, Tomčík M. Validace české verze dotazníků hodnotících sexuální funkci a funkci pánevního dna u žen. *Čes Revmatol.* 2021; 29(1):31–42. (český recenzovaný časopis bez IF)

Heřmánková B, Šmucrová H, Mikulášová M, **Oreská S**, Špiritović M, Štorkánová H, Tomčík M. Validace české verze dotazníků hodnotících sexuální funkci a funkci pánevního dna u mužů. *Čes Revmatol.* 2021; 29(4) (český recenzovaný časopis bez IF)

Heřmánková B, Šmucrová H, Mikulášová M, **Oreská S**, Špiritović M, Štorkánová H, Bečvář R, Vencovský J, Mann H, Tomčík M. Validace české verze dotazníků hodnotících únavu a pohybovou aktivitu u pacientů s revmatickými onemocněními: Fatigue Impact Scale (FIS), Multidimensional Assessment of Fatigue Scale (MAF), Human Activity Profile (HAP). *Čes Revmatol.* 2020; 28(3):132-151. (český recenzovaný časopis bez IF)

Olejárová M, Prajzlerová K, **Oreská S**, Filková M, Štorkánová H, Tomčík M, Kubínová K, Mann H, Závada J, Šléglová O. Kongres American College of Rheumatology (ACR) 2019. *Čes Revmatol.* 2020; 28(1):61-68. (český recenzovaný časopis bez IF)

Špiritović M., Štorkánová, H., **Oreská, S.**, Šmucrová, H., Heřmánková, B., Romanowski, M.W., Pavlů, D., Tomčík, M., Nefarmakologická terapie u systémové sklerodermie. *Čes Revmatol.* 2018;26(1):34-44 ISSN: 1210-7905; 1805-4463 (český recenzovaný časopis bez IF)

Špiritović M., Alexanderson, H., Štorkánová, H., **Oreská, S.**, Šmucrová, H., Heřmánková, B., Romanowski, M.W., Pavlů, D., Olejárová, M., Tomčík, M., Nefarmakologická terapie u idiopatických zánětlivých myopatií - cvičení a jeho účinky na pacienty s IZM, od roku 1993 až po dnes. *Čes Revmatol.* 2018;26(4):181-189 (český recenzovaný časopis bez IF)

Filková M, Šenolt L, Šedová L, Závada J, Tomčík M, Mann H, Bečvář R, Bubová K, Šléglová O, Tegzová D, **Oreská S**, Olejárová M. Aktuality z kongresu American College of Rheumatology (ACR). *Čes Revmatol.* 2018;26(4):190-196. (český recenzovaný časopis bez IF)

Bubová, K., Filková, M., Olejárová, M., Mann, H., Tomčík, M., Petřů, L., **Oreská, S.** Aktuální témata z výročního kongresu Evropské ligy proti revmatismu EULAR 2018. *Čes Revmatol.* 2018;26(3):151-157. (český recenzovaný časopis bez IF)

Olejárová M, **Oreská S**, Filková M, Závada J, Tomčík M, Tegzová D, Mann H. Zpráva z kongresu American College of Rheumatology 2017. *Čes Revmatol.* 2017;25(4):198-202. (český recenzovaný časopis bez IF)

Laštůvka, J., **Oreská, S.**, Tomčík, M., Vrblík, M., Kardiovaskulární riziko u pacientů s revmatickými chorobami a jeho management. *Vnitř Lék.* 2018;64(1):51-59 ISSN: 0042-773X; 1801-7592 (český recenzovaný časopis bez IF)

Heřmánková B, Špiritović M, Štorkánová H, **Oreská S**, Tomčík M. Sexuální dysfunkce u pacientů s chronickým revmatickým onemocněním – problém, o kterém se příliš nemluví. *Acta medicae.* 2019(8):30-3 (český nerecenzovaný časopis bez IF)

9. Seznam příloh

- Příloha č. 1 Schválení projektu Etickou komisí Revmatologického ústavu, Praha
- a. Pro projekt AZV NV18-01-001161A
 - b. Pro projekt GAUK 312218
- Příloha č. 2 Informované souhlasy
- a. Informovaný souhlas pro pacienty s IZM (původní verze z 17.4.2016)
 - b. Informovaný souhlas pro ZK (původní verze z 17.4.2016)
 - c. Informovaný souhlas pro pacienty s IZM (aktualizace ze dne 1.5.2019 dle nové vyhlášky Zákona č.110/2019 sb.)
 - d. Informovaný souhlas pro ZK (aktualizace ze dne 1.5.2019 dle nové vyhlášky Zákona č.110/2019 sb.)
- Příloha č. 3 Použité dotazníky
- a. HAQ
 - b. SF36
 - c. HAP
 - d. FIS
 - e. MAF
 - f. BDI-II
 - g. Dotazník na osobní anamnézu
- Příloha č. 4 Použité testy / škály pro hodnocení nemoci IZM
- a. MMT-8
 - b. MITAX
 - c. MDI
- Příloha č. 5 Publikace dizertanta zabývající se tématem práce (první autor)
- a. Cardiovascular risk in myositis patients compared to the general population (Rheumatology Oxford), 2023
 - b. Cardiovascular Risk in Myositis Patients Compared to the General Population: Preliminary Data From a Single-Center Cross-Sectional Study (Front med, Lausanne), 2022
 - c. Atherosclerosis in Rheumatology: Old and New Insights (Atherosclerosis, Arteriosclerosis and Arteriolosclerosis), 2020

- d. Kardiiovaskulární riziko při léčbě inhibitory Janus kináz v revmatologii (Acta medicinae), 2020
- e. Kardiiovaskulární riziko u revmatických onemocnění (Postgrad med), 2019
- f. Kardiiovaskulární riziko u revmatických onemocnění (Preventivní kardiologie pro praxi), 2018
- g. Atherosclerosis and cardiovascular risk in systemic sclerosis (Systemic sclerosis), 2017
- h. Ateroskleróza a kardiiovaskulární riziko u pacientů se systémovou sklerodermií (Čes Revmatol), 2017
- i. Ateroskleróza a její komplikace v revmatologii (Postgrad med), 2017
- j. Kardiiovaskulární riziko u revmatických onemocnění (Čas lék čes), 2016