

**Univerzita Karlova**  
**1. lékařská fakulta**

Autoreferát disertační práce



UNIVERZITA KARLOVA  
1. lékařská fakulta

Ateroskleróza a kardiovaskulární riziko u vybraných  
revmatických onemocnění

MUDr. Sabína Oreská

2023

## **Doktorské studijní programy v biomedicině**

Univerzita Karlova v Praze a Akademie věd České republiky

Obor: Preventivní medicína a epidemiologie

Předseda oborové rady: Doc. MUDr. Jan Polák, Ph.D., MBA

Školící pracoviště: Revmatologická klinika 1. LF UK a Revmatologický  
ústav, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha

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

Disertační práce bude nejméně pět pracovních dnů před konáním obhajoby zveřejněna k nahlížení veřejnosti v tištěné podobě na Oddělení pro vědeckou činnost a zahraniční styky Děkanátu 1. lékařské fakulty.

## **Obsah**

Abstrakt	3
Abstract	4
1. Úvod	5
2. Hypotézy a cíle práce	7
3. Metodika	8
3.1. Výběr pacientů a zdravých kontrol a základní vyšetření	8
3.2. Vyšetření subklinické aterosklerózy	9
3.3. Odhad kardiovaskulárního rizika	9
3.4. Hodnocení závažnosti KV rizika	9
4. Výsledky	10
4.1. Klinická charakteristika	10
4.2. Srovnání pacientů s IZM a zdravých kontrol	10
4.3. Klasifikace kardiovaskulárního rizika	11
4.4. Rozdíly v kardiovaskulárním riziku mezi muži a ženami	12
4.5. Kardiovaskulární riziko ve skupině IZM	12
5. Diskuze	14
6. Závěr	17
7. Použitá literatura	19
8. Seznam publikací autora	24

## **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 pojava 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 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 pojava.

## **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 appeared 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.

## 1. Úvod

Kardiovaskulární (KV) nemoci jsou považovány za celosvětově vedoucí příčinou morbidit a mortalit a mají na svědomí až jednu třetinu všech úmrtí ve světě (1). Jejich hlavní příčinou je ateroskleróza (ATS), chronický proces postihující střední a velké arterie (2).

ATS je charakterizovaná kombinací změn vnitřní vrstvy stěny arterií (intimy) a imunitní reakce na poškození endoteliální tkáně (3). V jejím vzniku hraje roli řada faktorů, včetně imunitního systému a aktivního zánětu způsobeného infekčním agens či autoimunitním onemocněním (4). Při aterogenezi se významně uplatňují takzvané tradiční rizikové faktory, které zahrnují poruchy metabolismu lipidů a sacharidů, arteriální hypertenzi, degeneraci tkání vlivem stárnutí, kouření a hormonální faktory (5). U pacientů s revmatickým onemocněním vysvětluje přítomnost tradičních rizikových faktorů pouze přibližně 75 % KV manifestací (6). Svůj význam zde mají tzv. netradiční rizikové faktory související se zánětlivým systémovým onemocněním, zejména systémový zánět, ale i některé léky s proaterogenními účinky (7). Akcelerace ATS pak vede k vyšší KV morbiditě i mortalitě oproti běžné populaci (4).

Pokrok v terapii revmatických onemocnění paradoxně zvětšil prostor pro manifestaci komorbidit, včetně progresu ATS vedoucí k manifestaci KV nemocí, které jsou tak významnou příčinou předčasného úmrtí (5).

Incidence KV nemocí u pacientů s revmatickými chorobami je proti běžné populaci vyšší (8) a jejich riziko či formy manifestace se u jednotlivých revmatických onemocnění liší podle převažujícího rysu a typického patoimunologického procesu onemocnění (9). Zatímco u relativně častějších

revmatických chorob jako revmatoidní artritida (RA) a dalších zánětlivých artropatií (např. ankylozující spondylitida (AS) a psoriatická artritida (PsA)), či systémového lupus erythematoses (SLE) je KV riziko relativně dobře popsané, 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.

K usnadnění odhadu KV rizika bylo pro běžnou populaci postupně vytvořeno několik skórovacích systémů postavených na hodnocení tradičních rizikových faktorů (10). V Evropě a shodně v ČR je obecně používané SCORE, respektive jeho aktuální verze SCORE2 (SCORE2-OP pro populaci > 70 let) (11-13).

Modely pro běžnou populaci většinou nejsou vhodné pro pacienty s revmatickým onemocněním, u nichž můžou KV riziko podhodnocovat (5, 14). Společnost EULAR (Evropská aliance revmatických asociací) proto v r. 2017 vydala aktualizovaná doporučení pro sledování KV rizika u pacientů se zánětlivými artropatiemi (RA, AS, PsA), kde mimo jiné doporučuje násobit výsledek SCORE koeficientem 1,5 (mSCORE) (15). Recentně v r. 2022 byla vydaná také doporučení pro dnu a vzácnější systémová onemocnění pojiva včetně SLE, vaskulitid, anti-fosfolipidového syndromu, IZM a dalších (16).

Vyšetření a terapie KV rizikových faktorů se u pacientů s revmatickými nemocemi většinou řídí stejnými principy jako v běžné populaci, navíc je ale nutná těsná kontrola aktivity zánětlivého revmatického onemocnění (15, 17-19).

## 2. Hypotézy a cíle práce

Hypotézy:

H1: Výskyt subklinické ATS 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: Nálezy neinvazivního vyšetření ATS, tedy hodnoty intimomediální tloušťky karotid (CIMT), indexu kotníkových tlaků (ABI) a rychlosti šíření pulzní vlny (PWV), jsou u IZM nepříznivější než v kontrolní skupině z běžné populace.

H4: U pacientů s IZM je výskyt ATS 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 celková funkce, kvalita života a deprese.

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

Cílem projektu je zhodnotit KV riziko u pacientů s IZM, vzácného systémového onemocnění pojiva a minimalizovat limitace dosavadních studií - nízké počty zahrnutých pacientů a zdravých jedinců a omezený počet analyzovaných rizikových parametrů. Hlavním cílem je hodnotit prevalenci subklinické ATS u pacientů s IZM oproti zdravé populaci se srovnatelným věkem a pohlavím pomocí několika neinvazivních metod – sonografické vyšetření krčních tepen,



měření ABI a PWV, dále zhodnotit vliv tradičních a netradičních rizikových faktorů na rozvoj ATS u IZM a identifikovat markery vyššího KV rizika vhodné k časnému zachytu pacientů k preventivním opatřením ke snížení KV morbidity a mortality.

### **3. Metodika**

#### **3.1. Výběr pacientů a zdravých kontrol a základní vyšetření**

Do průřezové observační prospektivní studie byli vybíráni pacienti s IZM sledovaní v Revmatologickém ústavu, kteří splnili klasifikační kritéria pro IZM (20), a jedinci ze zdravé populace jako zdravé kontroly (ZK) z Registru zdravých kontrol RÚ a okruhu příbuzných a známých (metodou „sněhové koule“) cíleně podle věku a pohlaví odpovídajícího zařazovaným pacientům s IZM v poměru 2:1 (ZK:IZM). Všichni jedinci museli splnit vstupní/vylučovací kritéria:

- společná vstupní kritéria: věk nad 18 let;
- společná vylučovací kritéria:
  - maligní onemocnění (aktuální, či v anamnéze <10 let)
  - chronické infekční onemocnění
  - manifestní KV onemocnění v anamnéze (angina pectoris; akutní infarkt myokardu; cerebrovaskulární onemocnění; periferní arteriální postižení; periferní embolizace)
- vylučovací kritéria pro IZM:
  - přítomnost jiného/dalšího revmatologického onemocnění
  - závažné svalové postižení způsobující výraznou hypomobilitu až imobilitu, závažné plicní postižení vyžadující oxygenoterapii

- vylučovací kritéria pro ZK:

- zánětlivé revmatické onemocnění

U všech jedinců byly hodnoceny komorbidity, přítomnost tradičních rizikových faktorů a současná medikace. Laboratorní vyšetření zahrnovalo také vyšetření lipidogramu a glukózový toleranční test. Tělesné složení bylo analyzováno pomocí bioelektrické impedanční analýzy (BIA) a denzitometrie (dvouenergiová rentgenová absorpciometrie, DXA) (21).

### **3.2. Vyšetření subklinické aterosklerózy**

Vyšetření subklinické ATS bylo provedeno pomocí tří neinvazivních metod: ultrazvukové (UZ) vyšetření krčních tepen (a. carotides) k hodnocení tloušťky intimo-mediální vrstvy (CIMT) a přítomnosti ATS plátů (onemocnění karotických tepen), vyšetření pulzové vlny aorty s karotido-femorální distancí (cf-PWV) a indexu kotníkových tlaků (ABI) (22-25).

### **3.3. Odhad kardiovaskulárního rizika**

K výpočtu KV rizika bylo použito SCORE (11) i recentní verze SCORE2 (12) a u IZM navíc mSCORE (hodnota SCORE násobená koeficientem 1,5) dle výše zmíněných doporučení EULAR (15).

### **3.4. Hodnocení závažnosti kardiovaskulárního rizika**

Všichni jedinci byli rozdělení 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 KV 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).

## **4. Výsledky**

### **4.1. Klinická charakteristika**

Do studie bylo zařazeno celkem 90 pacientů s IZM (n = 70; 78 % žen, průměrný věk 53,6 let), s podtypy IZM: dermatomyozitida (DM; n = 29; 32 %), polymyozitida (PM; n = 12; 13 %), imunitně zprostředkovaná nekrotizující myopatie (IMNM; n = 20; 22 %) a antisyntetázový syndrom (ASS; n = 29; 32 %); a 180 ZK (130 (72 %) žen, průměrný věk 56,6 let). Všichni zařazení jedinci obou skupin podstoupili neinvazivní vyšetření UZ krčních tepen. Vyšetření ABI proběhlo u 73 (81 %) IZM a 164 (81 %) ZK a PWV u 63 (70 %) IZM a 130 (72 %) ZK.

### **4.2. Srovnání pacientů s IZM a zdravých kontrol**

Obě skupiny (IZM a ZK) se významně nelišily ani věkem ani proporcí pohlaví, nicméně ve skupině IZM byla významně častěji přítomná arteriální hypertenze (AH) i její terapie, dyslipidemie, diabetes mellitus 2. typu a terapie inzulinem

oproti ZK ( $p < 0,01$  u všech). Pomocí propensity skóre (propensity score matching, PSM) byly vytvořeny co nejpodobnější kohorty z hlediska tradičních rizikových faktorů (75 pacientů s IZM a 150 ZK) k další analýze s vyloučením vlivu rozdílné prevalence těchto faktorů.

U pacientů s IZM byla oproti ZK pozorována významně častěji subklinická ATS: častější přítomnost karotických plátů, větší celkový počet i výška plátů ( $p < 0,01$ ), častější patologická PWV ( $p = 0,011$ ) a významně nižší (nepříznivější) ABI ( $p = 0,04$ ). Naopak CIMT bylo v obou skupinách srovnatelné, stejně jako KV riziko vypočtené pomocí SCORE. Pacienti s IZM měli pouze trend k vyšším hodnotám SCORE2 ( $p = 0,088$ ). Analýza kohort po PSM i nadále prokázala u IZM významně vyšší prevalenci ATS karotid ( $p=0,013$ ), vyšší počet a maximální velikost plátů ( $p=0,037$ ;  $p = 0,007$ ) a častější patologickou PWV ( $p = 0,025$ ). Nicméně rozdíl v hodnotách ABI i trend k vyššímu SCORE2 u IZM vymizel.

### **4.3. Klasifikace kardiovaskulárního rizika**

Všichni zařazení jedinci byli rozdělení do čtyř skupin podle KV rizika vypočteného pomocí jednotlivých skórovacích systémů nebo nálezu na UZ karotid podle: 1) SCORE (KVR-SCORE); 2) SCORE2 (KVR-SCORE2); 3) mSCORE (KVR-mSCORE) – pouze u IZM; 4) UZ vyšetření (KVR-UZ) – CIMT, přítomnost, počet a výška ATS plátů karotid.

V každé skupině byli poté pacienti s IZM nebo ZK rozdělení do tří kategorií podle míry KV rizika (viz Metodika).

KVR-SCORE bylo v obou kohortách srovnatelné, zatímco KVR-SCORE2 i KVR-UZ bylo významně zvýšené u IZM oproti ZK ( $p = 0,026$ ;  $p = 0,019$ ). Nicméně při srovnání kohort po aplikaci PSM se tyto rozdíly ztratily.

Pro zhodnocení přesnosti skórovacích systémů v odhadu KV rizika jsme porovnali vypočtené KV riziko u každého jednotlivce s nálezem na UZ karotid. U pacientů s IZM bylo nejméně spolehlivé SCORE (32 % překlasifikovaných pacientů do vyššího KV rizika na základě nálezu na UZ), ve srovnání se SCORE2 a mSCORE, u kterých byl významně menší počet překlasifikovaných pacientů (17 %, resp. 18 %) ( $p = 0,020$ ). SCORE tedy podhodnocuje KV riziko u IZM nejvíce. Ve skupině ZK byl pouze trend k vyšší přesnosti SCORE2 ve srovnání se SCORE (16 % vs. 24 %) ( $p = 0,066$ ).

#### **4.4. Rozdíly v kardiovaskulárním riziku mezi muži a ženami**

Muži s IZM měli oproti zdravým mužům významně častější přítomnost AH, dyslipidemie i jejich terapie a vyšší prevalenci ATS postižení karotid ( $p < 0,05$  u všech). Nejvíce rozdílů bylo nalezeno mezi ženami s IZM a zdravými ženami: významně vyšší věk a také častější KV rizikové faktory (AH, dyslipidemie, diabetes mellitus, kouření) a častější a závažnější ATS postižení karotid, vyšší (horší) hodnoty PWV a SCORE i SCORE2 u žen s IZM oproti zdravým ženám ( $p < 0,05$  u všech). Rozdíly mezi muži a ženami s IZM, nebo zdravými muži a zdravými ženami byly minimální.

#### **4.5. Kardiovaskulární riziko ve skupině IZM**

Nejrizikovější KV profil se prokázal u pacientů s IMNM, respektive podtypem zánětlivé myopatie indukované statiny (anti-HMGCR (3-hydroxy-3-methylglutaryl koenzym A reduktáza) pozitivní, celkem 12 pacientů), kteří byli

významně starší, častěji trpěli AH, dyslipidemií a ATS karotid a byli u nich častěji pozorovány patologické hodnoty CIMT, ABI a PWV i vyšší vypočtené KV riziko oproti pacientům s jinou IMNM (anti-HMGCR negativní; celkem 8 pacientů) ( $p < 0,05$  u všech). V celé skupině IZM pak měli pacienti IMNM-HMGCR+ signifikantně nejvyšší prevalenci ATS postižení karotid, nejvyšší pláty, hodnoty CIMT i nejčastěji patologické hodnoty CIMT a PWV a nejvyšší SCORE (mSCORE) ( $p < 0,05$  u všech). Naopak patologické hodnoty ABI byly nejčastější u ASS ( $p < 0,001$ ).

Univariální analýza asociací KV rizika a subklinické ATS s charakteristickými rysy onemocnění IZM a dalšími parametry ukázala nejčastěji pozitivní korelaci věku s vypočteným KV rizikem, ATS postižením karotid a hodnotami PWV. Věk je ale současně zahrnutý při výpočtu KV rizika a odhadu patologických hodnot PWV. Dalším významným faktorem byl střední arteriální tlak, hodnota glykovaného hemoglobinu a markery hyperlipidemie, BMI, podíl tělesného tuku (BF%) a množství viscerálního tuku (VF) a podíl svalové hmoty (LBM%). Aktivita nemoci (MITAX) naopak negativně korelovala s ATS postižením karotid, PWV, SCORE2 i s celkovým KVR-SCORE2, KVR-mSCORE a KVR-UZ. Celková délka terapie glukokortikoidy byla spojena s vyšším počtem karotických plátů.

Jako významný faktor se ukázaly anti-Jo-1 protilátky, jejichž negativita byla u IZM spojená s vyšším KV rizikem (SCORE, SCORE2, mSCORE) a větší výškou karotických plátů. Pacienti anti-Jo-1 pozitivní měli významně nižší věk ( $p = 0,010$ ) i prevalenci AH a antihypertenzní terapie ( $p < 0,001$  u obou), diabetes mellitus 2. typu ( $p = 0,028$ ) i terapie PAD ( $p = 0,003$ ) a trend k nižším hodnotám

BMI ( $p = 0,058$ ) oproti anti-Jo-1- pacientům. Naopak anti-Jo-1+ pacienti trpěli významně častěji intersticiálním plicním postižením (IPP) a artritidou ( $p < 0,001$ ) a byli méně často léčeni metotrexátem (MTX;  $p = 0,004$ ). V kombinaci s anti-Ro52 protilátkou prokázala podrobnější analýza významně vyšší hodnoty SCORE (a mSCORE) i KVR-SCORE (a KVR-mSCORE) u dvojitě negativních (anti-Jo-1-/anti-Ro52-) pacientů oproti dvojitě pozitivním (anti-Jo-1+/anti-Ro52+).

Z klinických manifestací se jako významná ukázala pouze přítomnost IPP asociovaná s nižším ABI a přítomnost Raynaudova fenoménu asociovaná s vyšším SCORE a mSCORE. Z terapie byla zjištěna pouze vyšší hodnota PWV u pacientů léčených metotrexátem.

V multivariantní analýze dominoval očekávatelně věk jako jeden z nejvýznamnějších faktorů ovlivňujících KV riziko vypočtené pomocí všech skórovacích systémů, PWV a karotické pláty. K dalším významným prediktorům patřil krevní tlak, 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 $\beta$  společně s věkem nejvýznamněji ovlivňovaly celkovou výšku karotických plátů.

## 5. Diskuze

Naše prospektivní průřezová kohortová studie je dosud první studie hodnotící KV riziko u IZM, která zahrnuje hodnocení lipidogramu, vyšetření tělesného složení pomocí dvou metod (BIA a DXA), vyšetření subklinické aterosklerózy

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 aterosklerózy.

Při srovnání výsledků vypočteného KV rizika s nálezy na UZ vyšetření karotid se ukázalo, že ani jeden ze skórovacích systémů (SCORE, SCORE2, mSCORE) nebyl v odhadu KV rizika přesný. Jako nejméně přesné se ukázalo SCORE. Zatím jedna studie hodnotila nástroje pro výpočet KV rizika u pacientů s IZM, konkrétně pouze u podtypu ASS (n = 66) a souhlasně prokázala nepřesnost SCORE a mSCORE v odhadu KV rizika (26). K hodnocení KV rizika jsme vybrali SCORE, SCORE2 a mSCORE vzhledem k etnicky 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.

Už předchozí studie popsaly vyšší KV riziko u pacientů s IZM (27-29). V naší kohortě pacientů s IZM jsme prokázali významně vyšší prevalenci ATS postižení karotid a abnormálních hodnot PWV oproti ZK, která zůstávala signifikantní i po adjustaci na tradiční rizikové faktory (respektive po aplikaci PSM). Hodnoty CIMT se v naší kohortě IZM nelišily od hodnot u ZK, přestože předchozí studie, včetně naší pilotní studie u menšího počtu IZM (n = 39 vs. 39 ZK), prokázaly opačné výsledky (26, 30-32). Současně jsme potvrdili vyšší prevalenci tradičních KV rizikových faktorů u IZM ve shodě s předchozími studiemi (33-37).

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 i mezi skupinami. Mimo jiné se ukázalo, že muži s IZM mají významně horší KV rizikový profil



než zdraví muži, a podobně ženy s IZM mají významně vyšší KV riziko a závažnější subklinickou ATS oproti zdravým ženám.

V samotné kohortě IZM se jako nejrizikovější z KV hlediska ukázala podskupina IMNM, zejména podtyp statiny indukovaná IMNM (anti-HMGCR+), což bylo očekávatelné s ohledem na charakteristiku tohoto onemocnění. U pacientů s tímto vzácným onemocněním je doživotně kontraindikovaná terapie statiny, což omezuje možnosti terapie dyslipidemie. Nicméně se jednalo o podskupiny o malém počtu pacientů ( $n = 12$  u anti-HMGCR+ vs.  $n = 8$  u anti-HMGCR-), což limituje interpretaci těchto výsledků.

Jako nejvýznamnější faktory asociované se subklinickou ATS byly u našich pacientů s IZM věk, arteriální hypertenze, dyslipidemie, nepříznivé změny tělesného složení (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 (38) korelovala aktivita nemoci u našich pacientů negativně s KV rizikem a subklinickou ATS. Důvodem by mohla být poměrně nízká aktivita nemoci v naší kohortě pacientů, podobně jako v naší pilotní studii (30). Vyšší aktivita se vyskytuje spíše v úvodu onemocnění a klesá během imunosupresivní léčby současně s nárůstem kumulativní dávky GK a s nárůstem 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) u nich byla aktivita nemoci relativně nízká.

Podobně jako v naší pilotní studii (30) 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 intersticiálního plicního postižení (IPP) u anti-Jo-1+ pacientů, které negativně ovlivňuje fyzickou kondici a aktivitu a pravděpodobně zhoršuje KV riziko (39). Současná přítomnost ani absence protilátek anti-Ro52 u anti-Jo-1- pacientů nepůsobila protektivně. 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 $\beta$ , PDGF-bb a IP-10. U všech těchto biomarkerů systémového zánětu prokázaly již předchozí studie určitou souvislost s KV rizikem (40-42).

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 randomizované kontrolní studii v běžné populaci (43).

## **6. Závěr**

Naše průřezová kohortová studie prokázala významně vyšší riziko subklinické aterosklerózy, 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 ze tří zvažovaných parametrů subklinické aterosklerózy potvrdila pouze častější patologická hodnota PWV u IZM (H3).

Předpokládaná asociace KV rizika a subklinické aterosklerózy s aktivitou a délkou trvání nemoci IZM (H4) se v naší kohortě také nepotvrdila. Pozorovali jsme ale asociaci horšího KV rizikového profilu s negativitou anti-Jo-1 protilátek, který byl daný spíše vyšší prevalencí tradičních rizikových faktorů (H4).

Z hlediska jednotlivých podtypů nemoci se jako nejrizikovější jeví pacienti s IMNM, zejména pacienti se statiny indukovanou anti-HMGCR pozitivní nekrotizující myopatií (H4), výsledky jsou však limitované relativně malým počtem pacientů s jednotlivými podtypy IZM. V souladu s naší hypotézou (H4) jsme prokázali asociaci některých prozánětlivých cytokinů, respektive chemokinů s KV rizikem s již popsanou potenciální rolí v patogenezi KV onemocnění. Asociaci KV rizika s objektivními ukazateli kvality života jsme však nenašli (H4). Použití 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 nejpresnější nástroj. Právě s ohledem na nepřesnost odhadu KV rizika těmito metodami a absencí skórovacího systému validovaného specificky u IZM by mělo být u pacientů s IZM v rámci skríningu zvaženo klinické vyšetření subklinické aterosklerózy.

Protektivní KV efekt MTX popisovaný ve studiích s revmatoidní artritidou se v naší studii neprokázal. Na druhou stranu jsme pozorovali asociaci dlouhodobé

terapie glukokortikoidy s aterosklerotickým postižením karotid. Proto by měla být u pacientů s IZM snaha o co nejkratší dobu podávání glukokortikoidů a časné zahájení kortikoidy šetřící imunosupresivní terapie.

## 7. Použitá literatura

1. Libby P, Lichtman AH, Hansson GK. Immune effector mechanisms implicated in atherosclerosis: from mice to humans. *Immunity*. 2013;38(6):1092-104.
2. Hansson GK, Hermansson A. The immune system in atherosclerosis. *Nat Immunol*. 2011;12(3):204-12.
3. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. *Nature*. 2011;473(7347):317-25.
4. Sanjadi M, Rezvani Sichanie Z, Totonchi H, Karami J, Rezaei R, Aslani S. Atherosclerosis and autoimmunity: a growing relationship. *Int J Rheum Dis*. 2018;21(5):908-21.
5. 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.
6. Anderson KM, Odell PM, Wilson PW, Kannel WB. Cardiovascular disease risk profiles. *Am Heart J*. 1991;121(1 Pt 2):293-8.
7. Shoenfeld Y, Gerli R, Doria A, Matsuura E, Cerinic MM, Ronda N, et al. Accelerated atherosclerosis in autoimmune rheumatic diseases. *Circulation*. 2005;112(21):3337-47.
8. 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):618-26.

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

10. Payne RA. Cardiovascular risk. *Br J Clin Pharmacol.* 2012;74(3):396-410.

11. 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.

12. 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):2439-54.

13. 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):2455-67.

14. 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):224-34.

15. 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.

16. 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):768-79.

17. Nurmohamed MT, Heslinga M, Kitas GD. Cardiovascular comorbidity in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2015;11(12):693-704.
18. 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):325-31.
19. 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.
20. 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):2271-82.
21. 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):1430-53.
22. 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):1297-304.
23. 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.

24. 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):917-33.
25. 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):2338-50.
26. 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):1300-12.
27. 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.
28. 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):40-7.
29. 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):2728-39.
30. 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.
31. 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):1635-41.

32. 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):1036-43.
33. 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):132-7.
34. 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):709-14.
35. de Souza FH, Shinjo SK. The high prevalence of metabolic syndrome in polymyositis. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32(1):82-7.
36. 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):848-54.
37. 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):793-9.
38. Libby P. Role of inflammation in atherosclerosis associated with rheumatoid arthritis. *Am J Med*. 2008;121(10 Suppl 1):S21-31.
39. 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.
40. 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):12-9.



41. 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;13:2371-7.
42. 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).
43. 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):752-62.

## 8. Seznam publikací autora

### 8.1. 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 (Cardiovascular risk in rheumatic diseases). *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 medicae 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, Stolfá 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)

Nemec 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, Gudbergesen 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 reumatologické 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 (MHSS), 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](http://www.sdruzeniobcan.cz)*)

Soukup Tomas, Toms Jan, **Oreska Sabina**, Honsova Eva, Safránek 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., Vrablík, 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 nерецензованный časopis bez IF)