

ditárně hypertriglyceridemických potkanů – neoběžného modelu metabolického syndromu s inzulinovou rezistencí, zhoršenou glukózovou tolerancí a akumulací lipidů v játrech. Empagliflozin byl podáván 8 týdnů v dávce 10 mg/kg/den. **Výsledky:** Léčba empagliflozinem u prediabetického modelu vedla v játrech ke snížení akumulace jak neutrálních lipidů triacylglycerolů (-18 %;  $p < 0,01$ ), tak lipotoxických intermediátů diacylglycerolů (-39 %;  $p < 0,001$ ). Koncentrace cholesterolu v játrech ovlivněny nebyly. Snížení ukládání lipidů v játrech doprovázelo významné ovlivnění relativní exprese enzymů (SCD-1, FAS) a transkripčních faktorů (SREBP1, PPAR), které se uplatňují v procesu lipogeneze. Naopak exprese genů zapojených do oxidace lipidů ovlivněny nebyly. V mechanismu příznivého účinku empagliflozinu by se mohly uplatnit změny relativních expresí proteinů cytochromu P450, zejména zvýšení CYP2E1 a snížení CYP4A a CYP1A1. Ke snížení lipogeneze a zmírnění oxidačního stresu v játrech může přispět také zvýšená mRNA exprese transkripčního faktoru Nrf2 ( $p < 0,05$ ). Empagliflozin dále snížil hladiny fetuinu-A (-30 %;  $p = 0,01$ ), důležitého hepatokinu, který může zvyšovat inzulinovou senzitivitu v játrech i periferních tkáních. **Závěr:** V mechanismu příznivého účinku empagliflozinu na lipidový metabolismus v játrech se může uplatnit snížení exprese genů zapojených do lipogeneze, změny exprese cytochromu P450 i zvýšení transkripčního faktoru Nrf2. Pozorované změny v lipidovém metabolismu byly doprovázeny ovlivněním hladin cirkulujících hepatokinů a mohou přispívat ke zmírnění účinků NAFLD v časných stádiích rozvoje a před manifestací diabetu.

## 25PS Zhoršený metabolismus lipidů a cytochromu P450 v játrech předchází dyslipidemií v séru u postmenopauzálního metabolického syndromu

Marková I<sup>1</sup>, Hüttl M<sup>1</sup>, Mikláňková D<sup>1</sup>, Zapletalová I<sup>2</sup>, Poruba M<sup>2</sup>, Malínská H<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Centrum experimentální medicíny IKEM, Praha

<sup>2</sup>Ústav farmakologie LF UP v Olomouci

**Úvod:** Menopauza je často doprovázena nárůstem tělesné hmotnosti, přírůstkem viscerálního tuku, inzulinovou rezistencí, jaterní steatózou a dysregulacemi lipidového a glukózového metabolismu. Tyto poruchy provází metabolický syndrom (MS), jehož prevalence je výrazně vyšší v postmenopauzálním období než u žen ve fertilní fázi života. **Cíl:** Pro objasnění mechanismů rozvoje těchto poruch v jejich raných fázích vývoje jsme sledovali vliv ztráty ovariálního cyklu na inzulinovou senzitivitu tkání, glukózový a lipidový metabolismus a jaterní steatózu. **Metodika:** Samicím potkanů kmene Wistar byla ve věku 8 týdnů chirurgicky provedena bilaterální ovariectomie (W-OVX), kontrolám sham operace. Následující 4 měsíce, během nichž se u W-OVX-potkanů rozvíjely poruchy spojené s postmenopauzálním MS, byly samice krmeny standardní dietou ad libitum, byl měřen příjem potravy a sledována tělesná hmotnost. **Výsledky:** W-OVX-samice vykazovaly o 9 % vyšší příjem potravy ( $p < 0,01$ ), vyšší tělesnou hmotnost ( $p < 0,05$ ) a množství viscerálního tuku ( $p < 0,05$ ), zvýšenou koncentraci leptinu v cirkulaci ( $p < 0,001$ ) a inzulinovou rezistenci svalové i tukové tkáně v porovnání s kontrolami. Sérové koncentrace glukózy, inzulinu, adiponektinu i hs-CRP stejně jako glukózová tolerance se mezi skupinami nelišily. Ovariectomie vedla k nadměrnému ukládání triacylglycerolů (TAG) do jater ( $p < 0,001$ ), přestože sérové koncentrace TAG i cholesterolu nebyly zvýšeny. Zvýšená exprese CYP2E1 a snížená aktivita CYP4A v játrech se mohou podílet na snížené oxidaci mastných kyselin a jaterní steatóze pozorované u W-OVX. Zvýšená hladina reaktivního dikarboxylu metylglyoxalu ( $p < 0,01$ ) a zhoršený poměr GSH/GSSG – indikátoru oxidačního stresu u W-OVX v játrech doprovázené zvýšenými hladinami AST a GGT ukazují na zhoršený oxidační i dikarboxylový stres, který se podílí na patogenezi jaterní steatózy. **Závěr:** Zhoršený metabolismus lipidů v játrech hraje důležitou roli v časných fázích postmenopauzálního MS. Tyto změny předchází zvýšení TAG a cholesterolu v séru i zhoršení glukózové tolerance. Zvýšený obsah TAG v játrech a porušená regulace některých izoforem CYP 450 spolu se zvýšeným oxidačním i dikarboxylovým stresem se mohou podílet na rozvoji jaterní steatózy.

## 26PS Využití chytrých hodinek ke kardiorehabilitaci pacientů po infarktu myokardu: pilotní výsledky studie SmartRehab.

Mrázková J<sup>1</sup>, Suchánek P<sup>1</sup>, Svoboda J<sup>2</sup>, Wohlfahrt P<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Laboratoř pro výzkum ateroskleróz IKEM, Praha

<sup>2</sup>Oddělení datového centra IKEM, Praha

<sup>3</sup>Klinika kardiologie IKEM, Praha

**Úvod:** Důležitým cílem kardiorehabilitace u pacientů po infarktu myokardu (IM) je zvýšení fyzické aktivity a kondice. Vzhledem k omezené dostupnosti kardiorehabilitačních programů sledujících tyto cíle v ČR je nutné hledat nové přístupy. **Cílem** randomizované studie SmartRehab je ověřit vliv kardiorehabilitace založené na využití chytrých hodinek ke zvýšení funkční

kapacity pacientů po IM. V rámci pilotní fáze studie jsme si dali za cíl zjistit velikost účinku intervence, která je důležitá pro stanovení počtu pacientů potřebných k prokázání statisticky signifikantního efektu intervence. **Metodika:** V rámci pilotní fáze studie jsme randomizovali 32 pacientů (průměrný věk  $52,1 \pm 10,6$  let, 94 % mužů), z toho 16 do intervenční a 16 do kontrolní skupiny. V intervenční větvi pacienti využívali chytré hodinky ke sledování dosažení doporučeného počtu kroků za den a počtu kroků během rychlé chůze. Data z hodinek vzdáleně sledovala studijní sestra. V případě nedodržování režimových změn motivovala pacienta ke zvýšení fyzické aktivity. V kontrolní větvi dostali pacienti obecná doporučení pro fyzickou aktivitu po IM. Na začátku studie a po 3 měsících intervence jsme stanovili  $VO_{2max}$  pomocí spiroergometrického vyšetření. **Výsledky:** Po 3 měsících došlo v intervenční skupině ke statisticky nevýznamnému zvýšení  $VO_{2max}$  o  $1,18 \pm 3,09$  ml  $O_2$ /kg/min ( $p = 0,15$ ) a v kontrolní skupině se  $VO_{2max}$  změnilo o  $0,02 \pm 3,38$  ml  $O_2$ /kg/min ( $p = 0,99$ ). K prokázání zvýšení  $VO_{2max}$  o  $1,0 \pm 3,2$  ml  $O_2$ /kg/min na hladině alfa 0,05 a statistické síle 90 % bude nutné do studie zařadit celkem 354 pacientů. Podle přechozích studií, při zvýšení  $VO_{2max}$  o 1 ml  $O_2$ /kg/min lze očekávat redukci rizika úmrtí po IM přibližně o 15 %. **Závěr:** Navržená intervence založená na využití chytrých hodinek má potenciál zvýšit funkční kapacitu a snížit kardiovaskulární riziko pacientů po IM. K prokázání tohoto efektu bude nutná intervenční studie s dostatečnou statistickou silou.

*Podpořeno z programového projektu Ministerstva zdravotnictví ČR s reg. č. NV19-09-00125. Veškerá práva podle předpisů na ochranu duševního vlastnictví jsou vyhrazena*

## 27PS Vliv statinů na polarizaci makrofágů in vitro

Muffová B, Kauerová S, Bartušková H, Králová Lesná I, Poledne R

Centrum experimentální medicíny IKEM, Praha

**Úvod:** Výzkumy byly v minulosti prokázán zásadní vliv buněk imunitního systému na rozvoj kardiovaskulárních chorob. V naší laboratoři byl prokázán zásadní vztah mezi polarizací makrofágů in vivo v tukové tkáni ve vztahu s hypercholesterolemií v prozánětlivém směru. Dalšími experimenty bylo prokázáno signifikantní snížení proporce makrofágů M1 při užívání statinů. Jedním z mnoha efektů užívání statinů je snížení chronického zánětu v těle, což je demonstrováno snížením CRP v těle. Mechanismus, kterým k poklesu dochází, ani mechanismus polarizace makrofágů ve vztahu ke statinům není objasněn. **Cíl:** Cílem práce bylo zjistit, zda a jak statiny in vitro prostředí ovlivňují polarizaci makrofágů. **Materiál:** Experimenty byly prováděny na buňkách monocytární linie, které byly izolovány z periferní krve dárce. Jako statin byl vybrán fluvastatin. **Metodika:** Monocyty z periferní krve byly izolovány na základě exprese povrchového markeru CD14. Izolované monocyty byly inkubovány s cytokiny a polarizovány do makrofágů tak, aby byl dosažen kýžený fenotyp M1 a M2. Po vystavení fluvastatinem byla u polarizovaných makrofágů kvantifikována a porovnána exprese specifických genů pomocí metody qPCR. Dále byla analyzována aktivita NO-syntázy pomocí Griessovy reakce. **Výsledky:** Data získaná analýzou qPCR ukazují, že statiny signifikantně snižují expresi zánětlivých markerů u M1-makrofágů ve srovnání s negativní kontrolou i M2-makrofágy. Při užití fluvastatinu u M1-makrofágů došlo k signifikantnímu snížení exprese například těchto markerů: NFkB, IL1 či IL6. Už tak velmi nízkou expresi zmíněných zánětlivých markerů u M2-makrofágů užití fluvastatinu neovlivnilo. Griessovou metodou bylo prokázáno, že fluvastatin výrazně snižuje aktivitu NO-syntázy u M1-makrofágů ve srovnání s M2-makrofágy a negativní kontrolou. Také výsledky tohoto experimentu naznačují, že fluvastatin neovlivňuje aktivitu NO-syntázy u protizánětlivých M2-makrofágů. **Závěr:** Dosavadní výsledky naznačují, že statiny ovlivňují zejména M1-makrofágy, a to v protizánětlivém směru. Prozatím bylo prokázáno, že jejich užití signifikantně snižuje expresi zánětlivých markerů a aktivitu NO-syntázy u M1-makrofágů. Dosavadní výsledky také naznačují, že užití statinů nemá vliv na fenotyp M2-makrofágů, u nichž se ani aktivita NO-syntázy ani exprese zánětlivých markerů po stimulaci statiny nikterak nezměnily. Dále bude analyzován fenotyp makrofágů průtokovou cytometrií a kvantifikována produkce cytokinů ELISA-testy.