

## Aktivácia systému renín-angiotenzín-aldosterón

Ďalším mechanizmom, ktorý sa predpokladá pri vzniku AH u pacientov s OSA, je zvýšenie aktivity systému renín-angiotenzín-aldosterón. Rekurentné epizódy IH vedú k zvýšeniu expresie receptorov pre angiotenzín I a angiotenzín II v glomus caroticum. V štúdiách na zvieracích modeloch boli u zvierat s OSA pozorované zvýšené hladiny renínu a aldosterónu (12). Taktiež zistenia metaanalýzy 13 štúdií odhalili zvýšené hladiny angiotenzínu II u pacientov s OSA v porovnaní s kontrolami. U pacientov s komorbiditou AH a OSA boli pozorované signifikantne vyššie hladiny aldosterónu v porovnaní s pacientmi s OSA, ktorí mali hodnoty TK v norme (18).

## Endoteliálna dysfunkcia

ED predstavuje iniciálny a kľúčový krok v procese aterogenézy. Ide o mechanizmus, ktorý sa okrem patogenézy AH podieľa aj na patogeneze širokého spektra vaskulárných ochorení (19). Základným prejavom funkčného endotelu je vazodilatácia, ktorá je od neho závislá a ku ktorej dochádza pôsobením oxidu dusnatého (NO) (20). Pre ED je charakteristická znížená biologická dostupnosť NO, oxidačný stres a nadmerná expresia adhézných molekúl. V ďalšom priebehu aterogenézy dochádza k zvýšeniu tuhosti a zhrubnutiu cievnej steny a v konečnom štádiu k stenotizácii a oklúzii cievneho lúmenu (21). Pre produkciu NO je nevyhnutná správna funkcia enzýmu endoteliálna NO syntáza (eNOS). Regulácia génu pre eNOS je ovplyvnená saturáciou krvi kyslíkom, pričom hypoxia vedie k zníženiu jeho syntézy. K zhoršeniu endoteliálnej funkcie prispieva aj deplécia NO pôsobením oxidačného stresu vznikajúceho v podmienkach IH a reoxygénácie (22). S ED sa spája aj nadmerná produkcia širokého spektra mediátorov zápalu, napríklad interleukínu 6 (IL 6) alebo tumor nekrotizujúceho faktora alfa (TNF  $\alpha$ ). K syntéze daných molekúl dochádza pri aktivácii nukleárneho faktora  $\kappa$ B, ktorý sa aktivuje pri IH (23).

## Narušenie črevného mikrobiómu

Pojmom mikrobióm sa označuje populácia mikroorganizmov (baktérií, vírusov, húb a parazitov), ktoré osídľujú určitý orgán ľudského tela. Najväčšiu časť ľudského mikrobiómu predstavuje mikrobióm gastrointestinálneho traktu, v ktorom sa vyskytuje viac ako 1000 rôznych druhov mikroorganizmov (24). Najčastejšími bakteriálnymi kmeňmi osídľujúcimi črevo sú Bacteroides, Firmicutes, Actinobacteria a Proteobacteria, pričom gramnegatívne Bacteroides a grampozitívne Firmicutes tvoria viac ako 90% ČM (25). Sú indície, že rovnováha a stabilita ČM predstavujú významný predpoklad pre udržanie zdravia organizmu. Početné externé stimuly môžu prispievať k dysbióze, teda k stavu, ktorý je charakterizovaný narušením diverzity, zloženia a funkčnosti ČM. Dysbióza potom môže viesť k vzniku širokého spektra chronických ochorení (26). Jedným z typických prejavov ČD je zvýšené zastúpenie baktérií kmeňa Firmicutes na úkor kmeňa Bacteroides. Rizikové sú hlavne bakteriálne rody, ktoré prispievajú k degradácii mucínu, a tým k narušeniu permeability črevnej steny (27). Do kmeňa Bacteroides naopak patria viaceré druhy baktérií, ktoré sa zúčastňujú na fermentácii vlákniny v hrubom čreve, teda na procese, pri ktorom sú produkované mastné kyseliny s krátkym reťazcom (MKKR) (napr. acetát, butyrát, propionát), ktoré vyživujú bunky črevného epitelu (28). Viaceré štúdie sponujú možnosť vzájomného vzťahu medzi narušením ČM a vznikom chronických extraintestinálnych ochorení vrátane AH. Súčasná existencia spojitosti medzi OSA a zmenami ČM by teda mohla poukazovať na potencionálnu úlohu ČD v patogeneze oboch týchto ochorení (6).

Napriek tomu, že ČD bola preukázaná pri viacerých zvieracích modeloch OSA, konkrétne mechanizmy, ktorými OSA zapríčiňuje narušenie ČM, zostávajú zatiaľ objasnené len neúplne. Pri pokusoch na myšiach došlo napr. vplyvom IH k cyklickému striedaniu hypoxie a reoxygénácie nielen v arteriálnej krvi, ale aj v lúmene tenkého čreva

**Schéma 2.** Patomechanizmy spájajúce obštrukčné spánkové apnoe, črevný mikrobióm a arteriálnu hypertenziu

