

(pravdepodobne v dôsledku difúzie kyslíka z epiteliálnych kapilár do črevného lúmenu) (27). Predpokladá sa tiež, že epizódy hypoxie vyvolávajú v črevnom lúmene prednostne množenie obligátne anaeróbných baktérií, a že k narušeniu rovnováhy ČM môže IH prispievať aj navodením prozápalových procesov v črevnom epiteli v dôsledku zvýšeného oxidačného stresu a up-regulácie hypoxiou indukovaného faktora-1 (29). K ČD môže navyše okrem IH dochádzať aj vplyvom fragmentácie spánku. U myši boli v dôsledku opakovaných prebúdzacích reakcií napr. pozorované zmeny ČM v zmysle nárastu populácie kmeňa Firmicutes a poklesu zástupcov kmeňa Bacteroides (30). Tieto zmeny môžu byť sprostredkované zvýšenou aktivitou sympatikového nervového systému v myenterickom plexe, submukóze a mukóze čreva. Takáto adrenergická stimulácia neurónov črevnej steny ovplyvňuje motilitu, transport iónov a môže tak ovplyvňovať aj ČM (31).

ČD bola dokázaná aj vo viacerých modeloch AH u zvierat. Predpokladá sa, že dôležitú úlohu v patogenéze AH by mohli zohrávať metabolity vytvárané črevnými baktériami. Najväčšia pozornosť je venovaná hlavne MKKR. Acetát, butyrát a propionát preukázali v in vitro podmienkach vazodilatačné účinky. Uvedené MKKR sú taktiež ligandami pre renálne receptory, ktoré sa podieľajú na regulácii krvného tlaku (32). Čiastkovú úlohu v patogenéze AH v dôsledku ČD by mohla zohrávať systémová zápalová reakcia, ktorá bola pozorovaná vo viacerých modeloch AH (33). Aj keď príčina systémovej zápalovej reakcie nie je zatiaľ jednoznačne objasnená, existujú dôkazy, že v podmienkach ČD je prítomné zvýšené množstvo baktérií degradujúcich mucín a syntetizujúcich lipopolysacharidové produkty. Tieto procesy by mohli viesť k narušeniu črevnej epiteliálnej bariéry a vystaveniu hostiteľa bakteriálnym lipoproteínovým produktom s následnou zápalovou odpoveďou organizmu (34, 35). K poškodeniu epiteliálnej bariéry však môže viesť aj znížená produkcia MKKR, ktoré predstavujú jeden z kľúčových energetických substrátov pre črevné epiteliálne bunky (36). Patomechanizmy spájajúce OSA, ČM a AH uvádzame aj schematicky (schéma 2).

Diskusia

Zistenia translačného výskumu naznačujú, že IH a fragmentácia spánku, teda kľúčové patomechanizmy OSA, vedú k narušeniu ČM. Charakteristicky pri tomto procese prevládajú bakteriálne rody negatívne ovplyvňujúce črevné epiteliálne bunky a rody produkujúce endotoxíny, ktoré sa podieľajú na aktivácii systémovej zápalovej reakcie. Práve systémová zápalová reakcia môže predstavovať pa-

tofyziologický základ pre vývoj chronických vaskulárnych ochorení vrátane AH (6). Zistenia štúdií, ktoré sa zaoberajú týmito procesmi u ľudí, sú značne limitované. Li et al. zistili, v zhode s translačným výskumom, u pacientov s AH a prehypertenziou výraznú redukciu diverzity ČM v porovnaní so zdravou kontrolnou populáciou. Znížené bolo zastúpenie rodov produkujúcich MKKR. Naopak vo vyššej miere bolo prítomné zastúpenie rodov syntetizujúcich lipopolysacharidy, ktoré môžu zohrávať dôležitú úlohu pri vzniku systémovej zápalovej reakcie. Je potrebné poznamenať, že ČM u prehypertonikov a hypertonikov je veľmi podobný, čo môže poukazovať na to, že ČD predchádza vzniku AH a nevzniká dôsledkom AH (37). Vzťahy medzi OSA, ČD a AH sú komplexné a v súčasnej dobe nie je k dispozícii dostatočné množstvo dôkazov na jednoznačné stanovenie kauzality medzi nimi. K bližšiemu poznaniu daných vzťahov by mohli v budúcnosti prispieť randomizované kontrolované štúdie skúmajúce efekt liečby OSA na ČM a TK. Pozornosť by mala byť venovaná nielen efektu samotnej liečby, ale taktiež účinku preventívnych opatrení zameraných na elimináciu rizikových faktorov spánkových porúch dýchania. Pri perspektívnom personalizovanom ovplyvnení ČM bude nepochybne nevyhnutné aj zohľadnenie režimových opatrení, životosprávy, diéty a pohybovej aktivity. Efekt týchto opatrení na ČM však už presahuje rozsah a zameranie tohto článku. Pri hľadaní kauzality medzi OSA, ČD a AH bude potrebné zväžiť aj úlohu početných komorbidít OSA (napr. obezity, porúch metabolizmu glukózy, dyslipidémie), ktoré môžu v značnej miere ovplyvňovať ČM (38, 39, 40).

Záver

OSA predstavuje jeden z najvýznamnejších rizikových faktorov pre vznik AH rezistentnej na antihypertenznú liečbu. Napriek úzkemu vzťahu medzi OSA a AH, nie sú doposiaľ jednoznačne objasnené patomechanizmy, ktoré spájajú obe ochorenia. Narušenie ČM predstavuje jednu z potenciálnych ciest, ktorým by OSA mohlo viesť k AH. Kauzalita v danom vzťahu však doteraz nebola jednoznačne potvrdená. Efekt prevencie OSA, terapeutického ovplyvnenia OSA a efekt personalizovaných opatrení zameraných na úpravu ČM musia potvrdiť budúce klinické aj experimentálne štúdie.

Práca bola podporená projektom „Dobudovanie centra excelentnosti pre náhle cievne mozgové príhody na Lekárskej fakulte UK v Bratislave“ spolufinancovaného zo zdrojov ES z Európskeho fondu regionálneho rozvoja – Podporujeme výskumné aktivity na Slovensku (ITMS 26240120023).

LITERATÚRA

1. Peppard PE, Young T, Barnett JH, et al. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol.* 2013; 177(9): 1006–1014.
2. Goldberger JJ, Cain ME, Hohnloser SH, et al. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation/Heart Rhythm Society Scientific Statement on Noninvasive Risk Stratification Techniques for Identifying Patients at Risk for Sudden Cardiac Death. *Circulation* 2008; 118(14): 1497–1518.
3. Williams B, Mancia G, Spiering W, 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 (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J* 2018; 39(33): 3021–3104.
4. Burt VL, Cutler JA, Higgins M, et al. Trends in the prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the adult US population. Data from the health examination surveys, 1960 to 1991. *Hypertension* 1995; 26(1): 60–69.
5. Parati G, Lombardi C, Hedner J, et al. Recommendations for the management of patients with obstructive sleep apnoea and hypertension. *Eur Respir J* 2013; 41(3): 523–538.
6. Mashaqi S, Gozal D. Obstructive Sleep Apnea and Systemic Hypertension: Gut Dysbiosis as the Mediator? *J Clin Sleep Med* 2019; 15(10): 1517–1527.
7. Durgan DJ. Obstructive Sleep Apnea-Induced Hypertension: Role of the Gut Microbiota. *Curr Hypertens Rep* 2017; 19(4): 35.