Obštrukčné spánkové apnoe a dyslipidémia

Pavel Šiarnik¹, Katarína Klobučníková¹, Imrich Mucská², Katarína Černá³, Branislav Kollár¹, Peter Turčáni¹

¹I. neurologická klinika LF UK a UNB, Nemocnica Staré Mesto, Bratislava, Slovenská republika

²Ambulancia pre spánkové poruchy dýchania, UNB, Nemocnica Staré Mesto, Bratislava, Slovenská republika

³Diabetologická ambulancia, UNB, Nemocnica akademika Ladislava Déřera, Bratislava, Slovenská republika

Súhrn

Obštrukčné spánkové apnoe je porucha spánku charakterizovaná opakovanými parciálnymi alebo kompletnými obštrukciami v horných dýchacích cestách, ktoré vedú k hemodynamickým zmenám, prebudeniam zo spánku a k intermitentnej hypoxii. Obštrukčné spánkové apnoe aktivuje viaceré patofyziologické mechanizmy, ktoré vedú ku vzniku cievnych ochorení. V literatúre pribúdajú dôkazy o nezávislej asociácii obštrukčného spánkového apnoe s dyslipidémiou, ktorá je dobre známym rizikovým faktorom vaskulárnych ochorení. Vaskulárne riziko vyplývajúce z obštrukčného spánkového apnoe môže byť sprostredkované práve metabolickými dôsledkami spánkových porúch dýchania. Napriek tomu však kauzálna úloha obštrukčného spánkového apnoe pri vzniku dyslipidémie doteraz nebola jednoznačne objasnená. Táto práca sa zameriava na možné mechanizmy, ktoré spájajú obštrukčné spánkové apnoe so vznikom dyslipidémie a zaoberá sa taktiež obštrukčným spánkovým apnoe ako potenciálnym terapeutickým cieľom na ovplyvnenie dyslipidémie.

Kľúčové slová: dyslipidémia – obštrukčné spánkové apnoe

Obstructive sleep apnea and dyslipidemia

Summary

Obstructive sleep apnea is a sleep disorder characterized by repetitive partial or complete upper airway obstruction that lead to hemodynamic changes, arousals from sleep and intermittent hypoxia. Obstructive sleep apnea activates multiple pathways that lead to vascular disease. The vascular risk imposed by obstructive sleep apnea may be mediated through the metabolic consequences of sleep-disordered breathing. There is increasing evidence that obstructive sleep apnea is independently associated with dyslipidemia, a well known vascular risk factor. However, the role of obstructive sleep apnea in causality of dyslipidemia remains to be established. Current article focuses on possible mechanisms linking obstructive sleep apnea with the development of dyslipidemia. Possible role of obstructive sleep apnea as a therapeutic target to improve dyslipidemia is also discussed.

Key words: dyslipidemia – obstructive sleep apnea

Úvod

Obštrukčné spánkové apnoe (OSA) je najčastejšou poruchou spánku, ktorá je nezávisle asociovaná so zvýšeným rizikom vzniku kardiovaskulárneho ochorenia a zvýšenou vaskulárnou morbiditou [1]. V priebehu OSA dochádza k opakovaným epizodám kompletnej alebo parciálnej obštrukcie horných dýchacích ciest, ktoré vedú k apnoickým alebo hypopnoickým pauzám. Respiračné úsilie v období obštrukcie dýchacích ciest vedie k vzostupu intratorakálneho tlaku, fragmentácii spánku a k intermitentnej hypoxii [2]. Mechanizmy, ktorými vedie OSA k vzniku vaskulárnych ochorení, nie sú doteraz kompletne a jednoznačne objasnené, z literatúry je však známa asociácia intermitentnej hypoxie so širokým spektrom patologických procesov, medzi ktoré patrí endotelálna dysfunkcia, aktivácia sympatikového

nervového systému, systémová zápalová reakcia, porucha metabolizmu glukózy a lipidov [3]. Dyslipidémia, ktorá je definovaná ako abnormálne zvýšenie hladiny celkového cholesterolu alebo triglyceridov (TG) so súčasným významným poklesom hladiny lipoproteínov s vysokou denzitou (HDL-C) alebo bez neho, je u predisponovaných jedincov asociovaná s progresiou aterosklerotického procesu a je považovaná za jeden z najvýznamnejších rizikových faktorov pre vznik cievnych ochorení [4]. Aj keď doteraz nebola objasnená kauzálna úloha OSA pri vzniku dyslipidémie, pribúdajú dôkazy poukazujúce na nezávislú asociáciu intermitentnej hypoxie s dyslipidémiou. Zvýšené riziko vzniku vaskulárneho ochorenia u pacientov s OSA by tak mohlo byť aspoň sčasti spôsobené poruchami metabolizmu lipidov v dôsledku intermitentnej hypoxie [5].

Up-regulácia biosyntézy lipidov

Za jeden z najvýznamnejších mechanizmov, ktorými intermitentná hypoxia vedie ku vzniku dyslipidémie, sa pokladá up-regulácia biosyntézy lipidov v pečeni [12]. Štúdiami bolo zistené, že intermitentná hypoxia vedie k up-regulácii kľúčového hepatálneho transkripčného faktora biosyntézy lipidov, ktorým je SREBP 1c (sterol regulatory element binding protein 1c). Pozorovaná bola taktiež up-regulácia stearyl koenzým A desaturázy 1 (SCD1), enzýmu regulovaného pomocou SREBP 1c [10,13]. SCD1 reguluje premenu nasýtených mastných kyselín na voľné mastné kyseliny. Dostupnosť veľkého množstva voľných mastných kyselín vedie k zvýšenej biosyntéze esterov cholesterolu a TG, ktoré sú inkorporované do lipoproteínov s veľmi nízkou denzitou (VLDL) [16]. Nárast hladiny SCD1 v dôsledku hypoxie je pravdepodobne regulovaný hypoxiou indukovateľným faktorom 1 (HIF1) [17]. Pre úplnosť treba poznamenať, že kľúčové gény biosyntézy cholesterolu, teda SREBP 2 a 3-hydroxy-3-metylglutaryl-CoA (HMG-CoA) reduktáza nie sú intermitentnou hypoxiou ovplyvnené [5].

Lipolýza

Výsledky štúdií naznačujú, že intermitentná hypoxia vedie k dyslipidémii taktiež v dôsledku zvýšeného toku voľných mastných kyselín z tukového tkaniva [12]. Zistenia z animálnych štúdií poukazujú na zvýšenú lipolýzu tukového tkaniva v dôsledku intermitentnej hypoxie [18]. Intermitentná hypoxia a fragmentácia spánku vedú k aktivácii sympatikového nervového systému a osi hypotalamus-hypofýza-nadobličky [19]. Výsledky animálnych štúdií taktiež naznačujú, že zvýšená aktivita sympatikového nervového systému vedie k nadmernej lipolýze v tukovom tkanive a vedie tak k vzostupu hladiny lipidov [14,20]. Predpokladá sa, že aktivácia sympatikového nervového systému a aktivácia osi hypotalamus-hypofýza-nadobličky v dôsledku OSA majú za následok lipolýzu v tukovom tkanive a následné zmeny v metabolizme voľných mastných kyselín. Periférna lipolýza je tak zdrojom voľných mastných kyselín pre pečeň, kde môžu slúžiť na syntézu TG a VLDL [21].

Klírens lipoproteínov

Ďalším potenciálnym mechanizmom, ktorý by u pacientov s OSA mohol viesť k dyslipidémii, je inhibícia klírensu chylomikrónov (lipoproteínov s vysokým obsahom triglyceridov) a VLDL. Lipoproteíny sú po svojej syntéze z pečene transportované vo forme VLDL. VLDL častice vstupujú do krvného riečiska, kde dochádza k ich hydrolyze tkanivovými enzýmami, medzi ktoré patrí aj lipoproteínová lipáza (LpL). LpL je v najväčšej miere exprimovaná v adipocytoch, myocytoch a makrofágoch, odkiaľ je secernovaná a transportovaná na lumenálny povrch krvných ciev. Jej vplyvom dochádza k uvoľneniu voľných mastných kyselín [13,22,23]. U myši, ktoré boli vystavené intermitentnej hypoxii, dochádzalo k vzostupu plazmatických hladín chylomikrónov a VLDL. Tie sú z cirkulácie za bežných okolností odstraňované vo viacerých po sebe nasledujúcich

krokoch. Prvým z nich je práve hydrolyza TG účinkom LpL [22,23]. V dôsledku intermitentnej hypoxie dochádza k aktivácii angiopoietin-like proteínu 4 (Angptl4), ktorý je silným inhibítorom LpL v tukovom tkanive. Jeho vplyvom dochádza k inhibícii LpL a signifikantnému poklesu hydrolyzy TG obsiahnutých v chylomikrónoch a VLDL na voľné mastné kyseliny. Opísaný jav môže mať významný aterogénny efekt [15,24].

Peroxidácia lipidov a dysfunkcia HDL-C

OSA môže taktiež v dôsledku oxidačného stresu viesť k zmene funkcie lipidov. Oxidované formy LDL-C sú oveľa viac aterogénne ako neoxidované formy. U jedincov s OSA boli dokázané vyššie hladiny peroxidovaných LDL častíc ako u jedincov bez OSA [10]. Zvýšený oxidačný stres je spojený nielen so zvýšenou peroxidáciou lipidov, ale taktiež s dysfunkciou HDL-C. U pacientov s OSA bola zistená vyššia miera dysfunkcie HDL-C ($p < 0,01$) a zvýšené hladiny oxidovaného LDL-C ($p < 0,05$), dokonca aj v prípadoch, keď mala populácia s OSA podobné koncentrácie plazmatických lipidov a lipoproteínov v porovnaní s jedincami kontrolnej populácie [25].

Vplyv liečby OSA kontinuálnym pretlakom v dýchacích cestách na dyslipidémii

Liečba kontinuálnym pretlakom v dýchacích cestách (continuous positive airway pressure – CPAP) je prvou líniou liečby OSA [26]. Viaceré štúdie preukázali, že liečba pomocou CPAP môže mať priaznivý efekt na lipidový profil [27]. Napriek tomu je potrebné zdôrazniť, že väčšina daných štúdií nebola špeciálne dizajnovaná na hodnotenie lipidového profilu a taktiež v nich zväčša neboli hodnotené dôležité faktory ako diéta, telesná aktivita a telesná stavba, teda faktory, ktoré majú tiež úzky vzťah k dyslipidémii [5]. Najväčšia randomizovaná klinická štúdia liečby s použitím CPAP bola realizovaná u 220 subjektov počas 1 mesiaca a preukázala pokles v hladine celkového cholesterolu, hladina TG však ostala nezmenená [27]. V súčasnosti najrozsiahlejšia metaanalýza, ktorá spracováva údaje zo 6 randomizovaných kontrolovaných štúdií, potvrdila, že CPAP viedol k zníženiu hladín celkového cholesterolu, a to hlavne u pacientov, ktorí boli mladší, viac obézni a ktorí používali CPAP dlhšiu dobu [28]. V kontexte uvedených výsledkov si je potrebné uvedomiť, že OSA je iba jedným z viacerých faktorov, ktoré vedú k dyslipidémii. Je dobre známe, že telesná aktivita a konzumácia jedla s vysokým obsahom tuku môže významne ovplyvniť sérovú hladinu lipidov. Existuje teda možnosť, že pacienti liečení použitím CPAP zmenili svoje stravovanie a zvýšili svoju pohybovú aktivitu, čo mohlo takisto viesť k poklesu hladiny cholesterolu. Zmeny v hladine lipidov sú taktiež spojené s redukciou hmotnosti [27,29]. Doteraz spomenuté štúdie skúmali hladiny lipoproteínov na lačno. V súčasnosti existuje jediná randomizovaná, placebo kontrolovaná štúdia, ktorá skúma vplyv liečby použitím CPAP na postprandiálnu hladinu lipidov po 2 mesiacoch liečby. Liečba viedla k signifikantnému poklesu postprandiálnej hladiny TG [30].

Diskusia

Dyslipidémia je považovaná za jeden z najvýznamnejších rizikových faktorov pre vznik cievnych ochorení [4]. Taktiež OSA predstavuje nezávislý rizikový faktor pre vznik cievnych ochorení vrátane ischemickej choroby srdca a cievnej mozgovej príhody [31,32]. Medzi kľúčové patofyziologické mechanizmy, ktorými sa OSA podieľa na vzniku vaskulárnych komplikácií, patria intermitentná hypoxia, intermitentný vzostup parciálneho tlaku oxidu uhličitého, kolísanie intratorakálneho tlaku a rekurentné prebúdzacie reakcie. Dané mechanizmy majú za následok zmeny hemodynamiky, vedú k poruche regulácie autonómneho nervového systému, oxidačnému stresu, endotelálnej dysfunkcii, metabolickej dysregulácii, zmenám koagulácie a k systémovej zápalovej reakcii. Spomenuté patofyziologické mechanizmy sú komplexné, navzájom úzko prepojené a môžu spúšťať ďalšie fyziologické a patofyziologické reakcie organizmu, ktoré v konečnom dôsledku vedú k vzniku vaskulárnych komplikácií [2,3,33,34]. Na základe literárneho prehľadu uvedeného v tejto práci predstavuje dyslipidémia ďalší potenciálny patofyziologický mechanizmus spájajúci OSA so vznikom cievnych ochorení.

Záver

OSA predstavuje nezávislý rizikový faktor pre vznik cievnych ochorení. V literatúre neustále pribúdajú dôkazy o nezávislej asociácii medzi OSA a dyslipidémiou – významným rizikovým faktorom pre vznik cievnych ochorení. OSA by tak perspektívne mohlo predstavovať terapeutický cieľ na ovplyvnenie dyslipidémie. Predpokladá sa, že kľúčovú úlohu vo vzťahu OSA a dyslipidémie zohráva intermitentná hypoxia, ktorá k dyslipidémii vedie up-reguláciou biosyntézy lipidov v pečeni, zvýšenou lipolýzou v tukovom tkanive a inhibíciou klérensu lipoproteínov. Kauzálna úloha OSA pri vzniku dyslipidémie však doteraz nebola jednoznačne objasnená a viac poznania do tejto oblasti musia priniesť budúce klinické aj experimentálne štúdie.

Literatúra

1. Punjabi NM, Caffo BS, Goodwin JL et al. Sleep-disordered breathing and mortality: a prospective cohort study. *PLoS Med* 2009; 6: e1000132. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1000132>>.
2. Dempsey JA, Veasey SC, Morgan BJ et al. Pathophysiology of sleep apnea. *Physiol Rev* 2010; 90(1): 47–112. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1152/physrev.00043.2008>>. Erratum in *Physiol Rev* 2010; 90(2): 797–798.
3. Drager LF, Polotsky VY, O'Donnell CP et al. Translational approaches to understanding metabolic dysfunction and cardiovascular consequences of obstructive sleep apnea. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2015; 309(7): H1101–H1111. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1152/ajpheart.00094.2015>>.
4. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002; 106(25): 3143–3421.
5. Drager LF, Jun J, Polotsky VY. Obstructive sleep apnea and dyslipidemia: implications for atherosclerosis. *Curr Opin Endocrinol Diabetes*

Obes 2010; 17(2): 161–165. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/MED.0b013e3283373624>>.

6. Newman AB, Nieto FJ, Guidry U et al. Relation of sleep-disordered breathing to cardiovascular disease risk factors: the Sleep Heart Health Study. *Am J Epidemiol* 2001; 154(1): 50–59.
7. Drager LF, Bortolotto LA, Maki-Nunes C et al. The incremental role of obstructive sleep apnoea on markers of atherosclerosis in patients with metabolic syndrome. *Atherosclerosis* 2010; 208(2): 490–495. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2009.08.016>>.
8. Trzepizur W, Le Vaillant M, Meslier N et al. Independent association between nocturnal intermittent hypoxemia and metabolic dyslipidemia. *Chest* 2013; 143(6): 1584–1589. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1378/chest.12-1652>>.
9. Nadeem R, Singh M, Nida M et al. Effect of obstructive sleep apnea hypopnea syndrome on lipid profile: a meta-regression analysis. *J Clin Sleep Med* 2014; 10(5): 475–489. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.5664/jcsm.3690>>.
10. Li J, Savransky V, Nanayakkara A et al. Hyperlipidemia and lipid peroxidation are dependent on the severity of chronic intermittent hypoxia. *J Appl Physiol* 2007; 102(2): 557–563. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1152/japplphysiol.01081.2006>>.
11. Savransky V, Jun J, Li J et al. Dyslipidemia and atherosclerosis induced by chronic intermittent hypoxia are attenuated by deficiency of stearoyl coenzyme A desaturase. *Circ Res* 2008; 103(10): 1173–1180. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.108.178533>>.
12. Drager LF, Jun JC, Polotsky VY. Metabolic consequences of intermittent hypoxia: relevance to obstructive sleep apnea. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2010; 24(5): 843–851. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.beem.2010.08.011>>.
13. Li J, Thorne LN, Punjabi NM et al. Intermittent hypoxia induces hyperlipidemia in lean mice. *Circ Res* 2005; 97(7): 698–706. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/01.RES.0000183879.60089.a9>>.
14. Adedayo AM, Olafiran O, Smith D et al. Obstructive sleep apnea and dyslipidemia: evidence and underlying mechanism. *Sleep Breath* 2014; 18(1): 13–18. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s11325-012-0760-9>>.
15. Drager LF, Polotsky VY. Lipid metabolism: a new frontier in sleep apnea research. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184(3): 288–290. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201105-0837ED>>. Erratum in *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184(9): 1090. Drager, Luciano [corrected to Drager, Luciano F]; Polotsky, Vsevolod [corrected to Polotsky, Vsevolod Y].
16. Ntambi JM, Miyazaki M. Regulation of stearoyl-CoA desaturases and role in metabolism. *Prog Lipid Res* 2004; 43(2): 91–104.
17. Semenza GL. HIF-1 and mechanisms of hypoxia sensing. *Curr Opin Cell Biol* 2001; 13(2): 167–171.
18. Jun J, Reinke C, Bedja D et al. Effect of intermittent hypoxia on atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Atherosclerosis* 2010; 209(2): 381–386. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2009.10.017>>.
19. Kritikou I, Basta M, Vgontzas AN et al. Sleep apnoea and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in men and women: effects of continuous positive airway pressure. *Eur Respir J* 2016; 47(2): 531–540. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1183/13993003.00319-2015>>.
20. Jun JC, Shin MK, Devera R et al. Intermittent hypoxia-induced glucose intolerance is abolished by alpha-adrenergic blockade or adrenal medullectomy. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2014; 307(11): 1073–1083. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1152/ajpendo.00373.2014>>.
21. Chopra S, Rathore A, Younas H et al. Obstructive Sleep Apnea Dynamically Increases Nocturnal Plasma Free Fatty Acids, Glucose, and Cortisol During Sleep. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102(9): 3172–3181. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2017-00619>>.
22. Merkel M, Eckel RH, Goldberg IJ. Lipoprotein lipase: genetics, lipid uptake, and regulation. *J Lipid Res* 2002; 43(12): 1997–2006.
23. Pulawa LK, Jensen DR, Coates A et al. Reduction of plasma triglycerides in apolipoprotein C-II transgenic mice overexpressing lipoprotein

tein lipase in muscle. *J Lipid Res* 2007; 48(1): 145–151. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1194/jlr.M600384-JLR200>>.

24. Dallinga-Thie GM, Franssen R, Mooij HL et al. The metabolism of triglyceride-rich lipoproteins revisited: new players, new insight. *Atherosclerosis* 2010; 211(1): 1–8. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2009.12.027>>.

25. Tan KC, Chow WS, Lam JC et al. HDL dysfunction in obstructive sleep apnea. *Atherosclerosis* 2006; 184(2): 377–382. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2005.04.024>>.

26. Berg S. Obstructive sleep apnoea syndrome: current status. *Clin Respir J* 2008; 2(4): 197–201. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1752-699X.2008.00076.x>>.

27. Robinson GV, Pepperell JC, Segal HC et al. Circulating cardiovascular risk factors in obstructive sleep apnoea: data from randomised controlled trials. *Thorax* 2004; 59(9): 777–782. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/thx.2003.018739>>.

28. Xu H, Yi H, Guan J et al. Effect of continuous positive airway pressure on lipid profile in patients with obstructive sleep apnea syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Atherosclerosis* 2014; 234(2): 446–453. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2014.03.034>>.

29. Katcher HI, Hill AM, Lanford JL et al. Lifestyle approaches and dietary strategies to lower LDL-cholesterol and triglycerides and raise HDL-cholesterol. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2009; 38(1): 45–78. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ecl.2008.11.010>>.

30. Phillips CL, Yee BJ, Marshall NS et al. Continuous positive airway pressure reduces postprandial lipidemia in obstructive sleep apnea:

a randomized, placebo-controlled crossover trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184(3): 355–361. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201102-0316OC>>.

31. Peker Y, Kraiczi H, Hedner J et al. An independent association between obstructive sleep apnoea and coronary artery disease. *Eur Respir J* 1999; 14(1): 179–184.

32. Yaggi HK, Concato J, Kernan WN et al. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N Engl J Med* 2005; 353(19): 2034–2041. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa043104>>.

33. Javaheri S, Barbe F, Campos-Rodriguez F et al. Sleep Apnea: Types, Mechanisms, and Clinical Cardiovascular Consequences. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69(7): 841–858. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2016.11.069>>.

34. Ott SR, Korostovtseva L, Schmidt M et al. M Sleep-disordered breathing: clinical features, pathophysiology and diagnosis. *Swiss Med Wkly* 2017; 147: w14436. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.4414/smww.2017.14436>>.

MUDr. Pavel Šiarnik, PhD.

✉ palo.siarnik@gmail.com

I. neurologická klinika LF UK a UNB, Nemocnica Staré Mesto, Bratislava, Slovenská republika

www.unb.sk

Doručeno do redakce 7. 12. 2017

Přijato po recenzi 23. 4. 2018

PRAGUE **ANGIO** 2019

Pořádá: Nadační fond VFN
pod odbornou záštitou II. interní kliniky VFN
a České angiologické společnosti ČLS JEP

8. 1. 2019
v sále Autoklubu ČR

Opletalova 29, Praha 1

www.gsymposion.cz • www.pragueangio.cz

XIV.