Obštrukčné spánkové apnoe a arteriálna hypertenzia: úloha črevného mikrobiómu

Pavel Šiarnik¹, Katarína Klobučníková¹, Imrich Mucska², Alžbeta Hlucháčová³,
Oto Hanus⁴, Peter Turčáni¹, Branislav Kollár¹

¹I. neurologická klinika Lekárskej fakulty Univerzity Komenského a Univerzitnej nemocnice Bratislava

²Ambulancia pre spánkové poruchy dýchania, Univerzitná nemocnica Bratislava

³Neurologické oddelenie, Nemocnica sv. Cyrila a Metoda, Univerzitná nemocnica Bratislava

⁴Neurologická klinika, Ústredná vojenská nemocnica SNP Ružomberok

Obštrukčné spánkové apnoe predstavuje časté ochorenie, ktoré postihuje približne jednu štvrtinu bežnej populácie. Jeho prevalencia je ešte vyššia v populáciách s vysokým vaskulárnym rizikom. Obštrukčné spánkové apnoe predstavuje významný rizikový faktor pre vznik arteriálnej hypertenzie, pričom arteriálnou hypertenziou trpí až 50% pacientov so spánkovým apnoe. Napriek jasne dokázanej asociácii medzi obštrukčným spánkovým apnoe a arteriálnou hypertenziou, doposiaľ nie sú jednoznačne objasnené patomechanizmy, ktoré spájajú obe tieto ochorenia. Predpokladá sa významná úloha aktivácie sympatikového nervového systému, stimulácie systému renín-angiotenzín-aldosterón a endoteliálnej dysfunkcie. Neustále však pribúdajú dôkazy, ktoré svedčia aj o úlohe črevnej dysbiózy v tomto procese. Tento článok uvádza možné mechanizmy, ktoré spájajú obštrukčné spánkové apnoe so vznikom arteriálnej hypertenzie, pričom detailnejšiu pozornosť venuje práve úlohe črevného mikrobiómu.

Kľúčové slová: arteriálna hypertenzia, črevný mikrobióm, obštrukčné spánkové apnoe.

Obstructive sleep apnea and hypertension: the role of gut microbiome

Obstructive sleep apnea is common disorder affecting approximately one quarter of the common population. Prevalence is even higher in a population with increased vascular risk. Obstructive sleep apnea is a significant risk factor for hypertension, with approximately 50% of obstructive sleep apnea patients suffering hypertension. While the relationship between sleep apnea and hypertension has been firmly established, mechanisms linking these disorders are still poorly understood. Importance of sympathetic nervous system and renin-angiotensin-aldosterone system hyperactivity as well as endothelial dysfunction is suspected. There is increasing evidence supporting gut dysbiosis as one of the underlying mechanisms. Current article describes possible mechanisms linking obstructive sleep apnea with the development of hypertension. The role of gut microbiota in this process is discussed more closely.

Key words: gut microbiome, hypertension, obstructive sleep apnea.

Úvod

Obštrukčné spánkové apnoe (OSA) predstavuje časté ochorenie, ktoré sa vyskytuje približne u jednej štvrtiny dospelých ľudí (1). K potvrdeniu diagnózy sa štandardne využíva polysomnografické vyšetrenie prípadne polygrafické vyšetrenie, pričom pre spánkovú poruchu dýchania svedčí výskyt ≥ 5 apnoických alebo hypopnoických prestávok

za hodinu spánku (takzvaný apnoe-hypopnoe index: AHI) (2). Arteriálna hypertenzia (AH) je definovaná eleváciou systolického tlaku krvi (TK) na hodnotu ≥ 140 mmHg alebo diastolického TK na hodnotu ≥ 90 mmHg. Za pacientov s AH sa považujú aj osoby užívajúce antihypertenznú liečbu (3). Je známym faktom, že AH vedie k multiorgánovému poškodeniu. Jej celosvetová prevalencia dosahuje 31% (4). V literatúre neustále

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

doc. MUDr. Pavel Šiarnik, PhD., palo.siarnik@gmail.com

I. neurologická klinika LFUK a UNB, Mickiewiczova 13, 813 69 Bratislava

Cit. zkr: Vnitř Lék 2020; 66(7): 415–419

Článek přijat redakcí: 15. 4. 2020

Článek přijat po recenzích k publikaci: 18. 6. 2020

príbúdajú dôkazy o asociácii OSA s AH, pričom OSA je považované za jeden z najvýznamnejších rizikových faktorov pre vznik AH rezistentnej na antihypertenznú liečbu (5). Napriek jasne dokázanej asociácii medzi OSA a AH, doposiaľ nie sú jednoznačne objasnené patomechanizmy, ktoré spájajú obe tieto ochorenia. V súčasnosti je veľká pozornosť venovaná skúmaniu črevného mikrobiómu (ČM) a jeho asociácii s početnými extraintestinálnymi ochoreniami. Príbúdajú dôkazy o tom, že narušenie ČM, takzvaná črevná dysbióza (ČD), by mohla predstavovať jeden z potenciálnych mechanizmov spájajúcich OSA so vznikom AH (6, 7). V nasledujúcom texte detailnejšie rozoberáme potenciálne mechanizmy, ktoré spájajú OSA so vznikom AH. Špeciálna pozornosť je venovaná úlohe ČM v patogenéze daných ochorení.

Asociácia obštrukčného spánkového apnoe s arteriálnou hypertenziou:

Výsledky populačných štúdií poukazujú na vysoký výskyt OSA u pacientov s AH, u ktorých sa vyskytuje až v 30–50 % prípadov. Prevalencia OSA je ešte vyššia u pacientov s AH rezistentnou na antihypertenznú liečbu, kde dosahuje až 80 % (5). Výsledky Wisconsin Sleep Cohort Study preukázali, že riziko vzniku AH je u pacientov s nezávažným OSA (AHI 5,0–14,9) 2× vyššie a v populácii so stredne závažným až závažným OSA (AHI ≥ 15 /h) dokonca 2,9× vyššie v porovnaní s populáciou bez OSA (8). Stredne závažné až závažné OSA (AHI ≥ 15 /h) sa tiež ukázalo ako najčastejšia príčina AH rezistentnej na liečbu, ktorej riziko zvyšuje 4-násobne. U pacientov s OSA býva typicky zvýšená hodnota diastolického TK, častá je nočná hypertenzia a nedochádza k fyziologickému poklesu TK v nočných hodinách (tzv. „non-dipping“ vzorec) (9).

Patomechanizmy spájajúce spánkové apnoe s arteriálnou hypertenziou

V priebehu obštrukčnej apnoickej pauzy dochádza na konci expíria k zúženiu priesvitu faryngu a následne k jeho kompletnej obštrukcii. Následne dochádza k vzostupu hladiny oxidu uhličitého v krvi (CO_2) a k rôznemu stupňu hypoxie. Hyperkapnia a hypoxia stimulujú centrálnu a periférnu chemoreceptory, v dôsledku čoho narastá dychové úsilie až po dosiahnutie zlomového bodu, kedy dôjde k spriechodneniu dýchacích ciest a následnej prebúdzacej reakcii (10). Intermittentná hypoxia (IH), intermittná hyperkapnia, kolísanie intratorakálneho tlaku a rekurentné prebúdzacie reakcie predstavujú spoločné kľúčové patomechanizmy, ktoré sa podieľajú na vzniku vaskulárnych komplikácií OSA. Dané mechanizmy potom vedú k poruche regulácie autonómneho nervového systému, oxidačnému stresu, endoteliálnej dysfunkcii (ED), metabolickej dysregulácii či k systémovej zápalovej reakcii. Spomenuté procesy sú komplexné, navzájom úzko prepojené a môžu spúšťať ďalšie fyziologické a patologické reakcie organizmu, ktoré v konečnom dôsledku vedú k vzniku vaskulárnych komplikácií (11). Patofyziológia AH u pacientov s OSA je veľmi komplexná. Predpokladá sa, že kľúčové čiastkové mechanizmy, ktoré sa na jej vzniku podieľajú predstavujú aktivácia sympatikového nervového systému, stimulácia systému renín-angiotenzín-aldosterón a endoteliálna dysfunkcia (ED) (12). V literatúre neustále pribúdajú dôkazy o tom, že potenciálnym faktorom, ktorý spája OSA so vznikom vaskulárnych ochorení, AH nevynímajúc, je narušenie ČM (6, 7).

Porucha regulácie autonómneho nervového systému

Rekurentné apnoické pauzy vedú u pacientov s OSA k zvýšenej aktivite sympatikového nervového systému, ktorá je v prevažnej miere sprostredkovaná ovplyvnením funkcie chemoreflexu. Funkciou chemoreflexu je sledovanie zmien pH, parciálneho tlaku kyslíka a parciálneho tlaku CO_2 pomocou centrálnych a periférnych receptorov. IH vedie k stimulácii chemoreflexu a nasledujúcemu vzostupu aktivity sympatikového nervového systému a TK (13). Na regulácii TK sa však podieľa aj ďalší dôležitý mechanizmus – baroreflex. Ide o autonómny reflex, ktorý pomocou mechanoreceptorov v sinus caroticus a oblúku aorty monitoruje TK a zúčastňuje sa na jeho regulácii ovplyvňovaním aktivity sympatikového nervového systému. Chronické OSA vedie k poklesu senzitivity baroreflexu. V podmienkach IH baroreflex znižuje aktivitu sympatikového nervového systému aj hodnoty TK a má tak v porovnaní s chemoreflexom protichodnú funkciu (14). V podmienkach krátkodobej IH je tento „nárazníkový“ systém ustálený. V prípade, že IH pretrváva dlhodobo, citlivosť chemoreflexu stúpa (15). Pri baroreflexe dochádza k jeho opakovanej adaptácii na zvýšenú aktivitu chemoreflexu a k „prestaveniu“ jeho prahovej hodnoty na „fungovanie“ pri zvýšenej aktivite sympatikového nervového systému a vyšších hodnotách TK (16). V regulácii tonusu sympatikového nervového systému je tým pádom porušený ustálený antagonizmus medzi chemoreflexom a baroreflexom. Chemoreflex získava dominantné postavenie. Zvýšená senzitivita chemoreflexu tak u pacientov s OSA vedie k zvýšeniu pokojovej aktivity sympatikového nervového systému, ktorá pretrváva nielen v nočných hodinách, ale aj počas dňa (17). Antagonizmus medzi chemoreflexom a baroreflexom pri regulácii pokojovej aktivity sympatikového nervového systému v podmienkach intermitentnej hypoxie uvádzame aj schematicky (schéma 1).

Schéma 1. Antagonizmus medzi chemoreflexom a baroreflexom pri regulácii pokojovej aktivity sympatikového nervového systému v podmienkach intermitentnej hypoxie

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 exprese 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 patogenéze širokého spektra vaskulárnych 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 α). K syntéze daných molekúl dochádza pri aktivácii nukleárneho faktora κ 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 indicie, 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 suponujú 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 patogenéze 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

(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 myší 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 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 zvážiť 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.

8. Peppard PE, Young T, Palta M, et al. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000; 342(19): 1378–1384.
9. Walia HK, Li H, Rueschman M, et al. Association of severe obstructive sleep apnea and elevated blood pressure despite antihypertensive medication use. *J Clin Sleep Med* 2014; 10(8): 835–843.
10. Chamberlin NL. Brain circuitry mediating arousal from obstructive sleep apnea. *Curr Opin Neurobiol.* 2013; 23(5): 774–779.
11. Ott SR, Korostovtseva L, Schmidt M, et al. Sleep-disordered breathing: clinical features, pathophysiology and diagnosis. *Swiss Med Wkly.* 2017; 147: w14436.
12. Ahmad M, Makati D, Akbar S. Review of and Updates on Hypertension in Obstructive Sleep Apnea. *Int J Hypertens* 2017; 2017: 1848375.
13. Imadojemu VA, Mawji Z, Kunselman A, et al. Sympathetic chemoreflex responses in obstructive sleep apnea and effects of continuous positive airway pressure therapy. *CHEST Journal* 2007; 131(5): 1406–1413.
14. Somers VK, Mark AL, Abboud FM. Interaction of baroreceptor and chemoreceptor reflex control of sympathetic nerve activity in normal humans. *Journal of Clinical Investigation* 1991; 87(6): 1953.
15. Prabhakar NR, Kumar GK. Mechanisms of sympathetic activation and blood pressure elevation by intermittent hypoxia. *Respiratory physiology & neurobiology* 2010; 174(1): 156–161.
16. Monahan KD, Leuenberger UA, Ray CA. Effect of repetitive hypoxic apnoeas on baroreflex function in humans. *The Journal of physiology* 2006; 574(2): 605–613.
17. Narkiewicz K, van de Borne PJ, Montano N, et al. Contribution of tonic chemoreflex activation to sympathetic activity and blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 1998; 97(10): 943–935.
18. Jin ZN, Wei YX. Meta-analysis of effects of obstructive sleep apnea on the renin-angiotensin-aldosterone system. *J Geriatr Cardiol* 2016; 13(4): 333–343.
19. Šiarnik P, Krížová L, Kollár B, et al. Syndróm obštrukčného spánkového apnoe a endotelálna dysfunkcia ako rizikové faktory cerebrovaskulárnych ochorení. *Neurológia* 2011; 6(2): 81–85.
20. Endemann DH, Schiffrin EL. Endothelial dysfunction. *J Am Soc Nephrol.* 2004; 15(8): 1983–1992.
21. Blanco M, Rodriguez-Yanez M, Sobrino T, et al. Platelets, inflammation, and atherothrombotic neurovascular disease: the role of endothelial dysfunction. *Cerebrovasc Dis* 2005; 20 (2): 32–39.
22. Lavie L. Obstructive sleep apnoea syndrome--an oxidative stress disorder. *Sleep Med Rev* 2003; 7(1): 35–51.
23. Ryan S, Taylor CT, McNicholas WT. Selective activation of inflammatory pathways by intermittent hypoxia in obstructive sleep apnea syndrome. *Circulation* 2005; 112(17): 2660–2667.
24. Kamada N, Seo S-U, Chen GY, et al. Role of the gut microbiota in immunity and inflammatory disease. *Nature Reviews Immunology* 2013; 13(5): 321–335.
25. Qin J, Li R, Raes J, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* 2010; 464(7285): 59–65.
26. Farre N, Farre R, Gozal D. Sleep Apnea Morbidity: A Consequence of Microbial-Immune Cross-Talk? *Chest* 2018; 154(4): 754–759.
27. Moreno-Indias I, Torres M, Montserrat JM, et al. Intermittent hypoxia alters gut microbiota diversity in a mouse model of sleep apnoea. *Eur Respir J* 2015; 45(4): 1055–1065.
28. Berni Canani R, Di Costanzo M, Leone L. The epigenetic effects of butyrate: potential therapeutic implications for clinical practice. *Clin Epigenetics* 2012; 4(1): 4.
29. Wu J, Sun X, Wu Q, et al. Disrupted intestinal structure in a rat model of intermittent hypoxia. *Mol Med Rep* 2016; 13(5): 4407–4013.
30. Poroyko VA, Carreras A, Khalyfa A, et al. Chronic Sleep Disruption Alters Gut Microbiota, Induces Systemic and Adipose Tissue Inflammation and Insulin Resistance in Mice. *Sci Rep* 2016; 6: 35405.
31. Lyte M, Vulchanova L, Brown Dr. Stress at the intestinal surface: catecholamines and mucosa-bacteria interactions. *Cell Tissue Res* 2011; 343(1): 23–32.
32. Natarajan N, Hori D, Flavahan S, et al. Microbial short chain fatty acid metabolites lower blood pressure via endothelial G protein-coupled receptor 41. *Physiol Genomics* 2016; 48(11): 826–834.
33. Agita A, Alsagaff MT. Inflammation, Immunity, and Hypertension. *Acta Med Indones* 2017; 49(2): 158–165.
34. Barcelo A, Esquinas C, Robles J, et al. Gut epithelial barrier markers in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Med* 2016; 26: 12–15.
35. Kheirandish-Gozal L, Peris E, Wang Y, et al. Lipopolysaccharide-binding protein plasma levels in children: effects of obstructive sleep apnea and obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99(2): 656–663.
36. Morris G, Berk M, Carvalho A, et al. The Role of the Microbial Metabolites Including Tryptophan Catabolites and Short Chain Fatty Acids in the Pathophysiology of Immune-Inflammatory and Neuroimmune Disease. *Mol Neurobiol* 2017; 54(6): 4432–4451.
37. Li J, Zhao F, Wang Y, et al. Gut microbiota dysbiosis contributes to the development of hypertension. *Microbiome* 2017; 5(1): 14.
38. Gérard P. Gut microbiota and obesity. *Cell Mol Life Sci* 2016; 73(1): 147–162.
39. Aw W, Fukuda S. Understanding the role of the gut ecosystem in diabetes mellitus. *J Diabetes Invest* 2018; 9(1): 5–12.
40. Schoeler M, Caesar R. Dietary lipids, gut microbiota and lipid metabolism. *Rev Endocrin Metab Disorders* 2019; 20(4): 461–472.