

# EXPOZÓM AKO NOVÝ RIZIKOVÝ FAKTOR KLINICKEJ MEDICÍNY V SÚČASNOSTI

## Exposome as the new risk factor in the current clinical medicine

Andrej DUKÁT<sup>1</sup>, Ján KYSELOVIČ<sup>1</sup>, Andrea GAŽOVÁ<sup>2</sup>, Peter MINÁRIK<sup>3</sup>, Marián BERNADIČ<sup>4</sup>, Juraj PAYER<sup>1</sup>

<sup>1</sup>V. interná klinika LF UK a UNB v Bratislave, prednosta prof. MUDr. J. Payer, PhD., MPH, FRCP, FEFIM

<sup>2</sup>Ústav farmakológie a klinickej farmakológie LF UK v Bratislave, prednosta prof. MUDr. M. Wawruch, PhD.

<sup>3</sup>Interná klinika FN a UKF v Nitre, prednosta doc. MUDr. I. Vaňo, PhD.

<sup>4</sup>Ústav patologickej fyziológie LF UK v Bratislave, prednosta prof. MUDr. F. Šimko, PhD., FRCP

### Abstrakt

V súčasnosti epidemiológia zaznamenáva zásadnú zmenu v paradigme zdravotného rizika. Nové vedomosti o asociáciách súvisiacich s epidémiou diabetu viedli k novodefinovanej klinickej jednotke kardio-reno-metabolického syndrómu. Tento patofyziologický komplex vo všetkých krajinách sveta dnes predstavuje nielen novoidentifikovaný klinický stav, ale spolu s vplyvmi vonkajšieho prostredia zmenili dosiaľ zaužívané postupy v preventívnej medicíne. Expozóm dnes predstavuje významné zdravotné riziko, pretože komplexne postihuje väčšinu najdôležitejších systémových orgánov. Predkladaný súhrn rozoberá spektrum jeho faktorov, ktoré sa významne podieľajú na morbidite a mortalite vo všetkých krajinách vo svete. Jeho ovplyvnenie preto predstavuje výzvu pre preventívnu medicínu súčasnosti (tab. 2, obr. 1, lit. 65). Text v PDF [www.lekarsky.herba.sk](http://www.lekarsky.herba.sk).

**KLÚČOVÉ SLOVÁ:** expozióm, rizikové faktory, prevencia.  
Lek Obz 2025, 74 (5): 204-214

### Abstract

Current epidemiology changes our usual approaches to the health's risk estimations. Associations connected with the epidemic of diabetes brought authorities to postulate the new definition of the cardiovascular-renal-metabolic syndrome. This pathophysiological complex leads to the new approaches for the preventive medicine. At present exposome represents significant risk affecting the majority of systems in living organism, affecting both morbidity and mortality in all countries of the world. Thus, new intervention measures for lowering the risk of exposome are needed in the current preventive medicine (Tab. 2, Fig. 1, Ref. 65). Text in PDF [www.lekarsky.herba.sk](http://www.lekarsky.herba.sk).

**KEY WORDS:** exposome, risk factors, prevention.

Lek Obz 2025, 74 (5): 204-214

### Úvod

V súčasnej klinickej medicíne zaznamenávame zmenu v metodológii. Zapríčinená je pandémiou diabetu a s tým súvisiacim posunom od dosiaľ klasifikovaných trendov ku kardio-vaskulárnemu-nefrologickému-metabolickému syndrómu ako celku. Táto novodefinovaná paradigma v klinike bola definovaná iba vlani (1, 2). V súčasnosti je totiž jedna z troch osôb v americkej populácii nositeľom najmenej troch rizikových faktorov. O epidemiológii v našich podmienkach zatiaľ recentné údaje nemáme. Úlohou súčasnej preventívnej medicíny je redefinovať nové riziká a určiť možnosti prevencie a manažmentu takto postihnutých pacientov.

Civilizácia a urbanizácia však priniesla významné zmeny v životnom prostredí človeka a dôležité rizikové činitele: znečistenie prostredia, znečistenie atmosféry a svetelno-hlukové znečistenie, ktoré sa významnou mierou potom svojimi dôsledkami podieľajú na zvýšenom kardio-metabolickom riziku (3, 4). Spolu s nadnutriciou potom menia stav autonómneho nervového sys-

tému, hypotalamo-hypofýzovej osi, zvyšujú stav systémového zápalu a trombotické cesty. Menia doterajšie spôsoby živieni, spánku, pohybu a stres, následkami sú potom diabetu, hypertenzia a ateroskleróza (teda kardio-reno-metabolické ochorenie) (5, 6). Známe vplyvy doterajších klasických a opisovaných rizikových faktorov aterosklerózy sa spolupodieľajú na globálnom kardiovaskulárnom riziku potom aditívne. V posledných desaťročiach sa ukázalo, že globálne riziko je negatívne asociované s významným zvýšením kardiometabolického rizika: diabetu (metabolickej dysfunkcie asociovej steatózy pečene) a srdcového zlyhávania so zachovanou funkciou ľavej komory srdca, (systémového, multiorgánového ochorenia) (7, 8, 9). Kardiometabolické riziko predstavuje komplex tradičných rizikových faktorov asociovaných s metabolickým syndrómom, pričom zahŕňa ako modifikovateľné, tak aj nemodifikovateľné rizikové faktory (10, 11). Posledné desaťročia epidemiológia zaznamenáva extrémny nárast diabetu a s ňou asociovaným postihnutím pečene steatózou. Epidemiológovia uvádzajú, že len samotný diabetes mel-

litus predstavuje celých 11 % globálnej populácie. Z tohto dôvodu tento novodefinovalý syndróm prekryva všetky uvedené patofyziologické stavy (12, 13). U osoby so všetkými črtami syndrómu jeho riziko primárnej závažnej príhody predstavuje HR: 2,16 (95 % CI 1,72 - 2,72) (13, 14, 15).

K nim však v súčasnosti pristupuje ďalší významný rizikový faktor, ktorým je *expozóm*. Do polovice 90. rokov minulého storočia epidemiológovia považovali *expozóm* za výlučne ovplyvňujúci respiračný systém, ktorý nielen dokázateľne zhoršoval pľúcne funkcie, ale významne zhoršoval respiračné symptómy, potrebu hospitalizácie a mortalitu pre pľúcne príčiny. V súčasnosti už máme dostatok dôkazov o asociácii aj s akútnymi kardiovaskulárnymi závažnými príhodami, mozgovocievnu príhodou, potrebou hospitalizácie a s asociovanou mortalitou. Kohortové štúdie totiž potvrdili významný vplyv nielen na respiračnú, ale aj kardiovaskulárnu príhodu pri inhalácii partikul s aerodynamickou veľkosťou do 2,5  $\mu\text{m}$  (13).

### Patofyziologické implikácie

*Expozóm*. Ako znečistenie vonkajšieho prostredia sa obvykle v literatúre označuje všetok materiál, ktorý je doň uvoľňovaný cez aktivity človeka. Tento faktor sa v odbornej literatúre často prehliada, pričom je rovnako závažný, ako sú uvedené kardiovaskulárne rizikové faktory zafinované základnou Framinghamskou štúdiou (16). Zásadným ovplyvnením známych rizikových činiteľov došlo k významnému ovplyvneniu súvisiaceho epidemiologického rizika v rozvinutých krajinách sveta.

Práve publikované Globálne riziká ochorení (GBD - The Global Burden of Diseases) uvádza, že 9 - 10 miliónov úmrtí ľudí vo svete je asociovaných so znečistením vonkajšieho prostredia (17). Z nich približne 62 % pripadá na kardiovaskulárne ochorenia (približne 32 % na ischemickú chorobu srdca a takmer 28 % na náhlu mozgovocievnu príhodu). Je pochopiteľné, že uvádzané čísla významne podhodnocujú skutočnú situáciu v terajšom svete, pretože znečistenie vonkajšieho sveta je komplexným problémom. Uvedené rizikové faktory nie sú dosiaľ zakotvené ani v oficiálnych platných guidelines, žiaľ ani len v odporúčaniach pre prevenciu. Okrajovým záujmom je tiež aj problematika potreby ovplyvnenia prebiehajúcich klimatických zmien. Je pritom celkom jasné, že potrebná prevencia týchto negatívnych dopadov (vrátane rýchleho prechodu na čistú energetiku) na zdravie celej society je nevyhnutná. Znečistenie vzduchu je vo svete štvrtou vedúcou príčinou morbidita a mortality. Podľa údajov WHO až 91 % populácie sveta žije exponované na miestach, kde ročné priemerné koncentrácie znečistenia vzduchu presahujú WHO guidelines odporúčaných max. stupeň 10  $\mu\text{g}/\text{mm}^3$  (18).

*Riziká expozómu*. Znečistenie ovzdušia predstavuje komplexnú zmes (koncentrácií a kompozícií) v čase a priestore pri významnom vplyve počasia. O tom, že predstavuje otázku celkom zásadnú, svedčí dokumentovaný doklad z histórie Veľkej Británie z Londýna z ob-

dobia prebiehajúcej povojnovej priemyselnej revolúcie. Obyvatelia Londýna boli na hmly a smog zvyknutí (približne už od 13. storočia), takže sa mu neprikladal zvláštny väčší význam. Vzhľadom na silné ochladenie ľudia pálili väčšie množstvo uhlia vo svojich domoch, bola dokončená výmena električiek za autobusy. Silne znečistený vzduch bol uzatvorený chladnou vzduchovou vrstvou (inverziou) a došlo ku katastrofe dovedy nevídaných rozmerov (história uvádza až „apokalyptických“). Dňa 5. 12. 1952 a počas štyroch nasledujúcich dní zomrelo vtedy na následky smogu vyše 12 000 ľudí (a aj veľké množstvo zvierat) priamo na uliciach, ktoré sa celkom ponorili do tmy. Odvtedy sa už začalo upozorňovať aj na význam potreby ochrany životného prostredia. Hoci prvý dokument o možnej asociácii znečistenia prostredia a jeho vplyv na zdravie človeka sa zistil asi až v 17. storočí. Vtedy J. Evelyn upozornil (dokonca aj vtedajšieho anglického kráľa Karla II.), že uhoľný dym spolu s farbami, vápenkami a pivovarmi robia Londýn „jedovatým a špinavým“. Priemysel sa však aj vtedy (aj dnes) považoval za podmienku potrebnú pre pokrok a bohatstvo krajiny.

Na zásadných faktoroch znečistenia ovzdušia sa podieľajú jednotlivé veľkostné partikuly, ako aj *primárne* plynné látky typu  $\text{NO}_2$  (oxid dusnatý),  $\text{SO}_2$  (oxid siričitý) a CO (oxid uhoľnatý). Tieto sa priamo uvoľňujú do atmosféry spolu so *sekundárnymi* ako napríklad ozón ( $\text{O}_3$ ), a tak tvoria zloženie atmosféry. Ďalšími komponentami sú prchavé a poloprchavé organické aerosólové látky, ako benzén, toluén, xylén, či polycyklické aromatické hydrokarbóny. Na znečistení atmosféry sa podieľajú vonkajšie, ako aj vnútorné (domáce) znečistenia. Principiálne sa na znečistení atmosferického vzduchu podieľa spaľovanie fosílnych palív. Do atmosféry sa uvoľňuje cez stacionárne zdroje (tepelné uhoľné elektrárne, oceliarne a mobilné zdroje, autá, kamióny, lode, atď.). V rozvojových krajinách sú zdrojmi spaľovanie domácej biomasy (drevo, uhlie, slama, trus, drevené uhlie). V rozvinutých krajinách sú zdrojmi domáceho znečistenia vzduchu spaľovanie prírodného plynu, krbového dreva, prchavé čistiace látky, aerosólové spreje, vonné látky/sviečky. Znečistenie ovzdušia zodpovedá za 6,7 milióna ľudí (95 % CI: 5,9 - 7,5 mil.) vo svete. Z nich 4,1 milióna (95 % CI: 3,5 - 4,8 mil.) pripadá na vonkajšie znečistenie atmosféry a 2,3 milióna (95 % CI: 1,6 - 3,1 mil.) na domáce znečistenie vzduchu (19). Iné údaje uvádzajú, že počet úmrtí na tento rizikový činiteľ predstavuje 9 - 12 miliónov ročne (20). Kým počet úmrtí vyplývajúcich z domáceho znečistenia vzduchu klesá, naopak počet úmrtí z vonkajšieho znečistenia atmosféry od roku 1990 sa zvýšil o 51 %. Pri súčasných trendoch sa predpokladá dvojnásobné zvýšenie mortality do roku 2030, predovšetkým z južných a východných oblastí Ázie (India, Čína). Inhalácia uvoľňovaných partikul predstavuje najdôležitejšie riziká pre zdravie. AMMD (aerodynamic mass median diameter) ich rozdeľuje podľa veľkosti do troch kategórií: < 10  $\mu\text{m}$  (PM10), malé < 2,5  $\mu\text{m}$  (PM2,5) a na ultra malé < 0,1  $\mu\text{m}$  (PM0,1). Partikuly spolu s  $\text{O}_3$  predstavujú naj-

väčšie riziká pre morbiditu a mortalitu, čo je dobre známy fakt u fajčiarov. Toxicita na kardiovaskulárny systém je najvyššia pri inhalácii výfukových plynov s ultramalými partikulami. Zvýšenými rizikovými pacientmi sú tí, ktorí už majú anamnézu kardiovaskulárneho ochorenia s prítomnými viacnásobnými rizikovými faktormi, anamnézou pľúcnych ochorení a pacienti na imunosupresívnej liečbe. Je dokázaná aj asociácia s koronavírusovou infekciou (21). Na exacerbácii sa významnou mierou podieľajú zmeny klímy (zvýšená teplota, O<sub>3</sub>, lesné požiare, piesočné búrky), čo ďalej zvyšuje požiadavky na dodávky elektriny. Teplotné extrémny a tepelná variabilita je priamo asociovaná so zvýšenou mortalitou na infarkt myokardu a náhlu mozgovocievnu príhodu. *Krátkodobá variabilita* hladín PM<sub>2,5</sub> asocioje so zvýšeným rizikom infarktu myokardu, mozgovocievnej príhody a s kardiovaskulárnou mortalitou. Riziko predstavuje zvýšenie do 1 % na každý krátkodobý vzostup o 10 µg/mm<sup>3</sup> PM<sub>2,5</sub>. Ukazuje sa aj efekt dávky spolu s koncentraciami NO<sub>2</sub> a SO<sub>2</sub>. *Dlhodobá variabilita* PM<sub>2,5</sub> pri expozícii 1 – 5 rokov zvyšuje mortalitu na ischemickú chorobu srdca o 16 – 31 % na každý vzostup o 10 µg/mm<sup>3</sup> PM<sub>2,5</sub>. Napokon metaanalýza 35 štúdií ukázala vzostup rizika hospitalizácií a mortality na srdcové zlyhanie o 2,12 % na vzostup o 10 µg/mm<sup>3</sup> PM<sub>2,5</sub> (22). Preukázala sa aj asociácia so zvýšením komorových arytmií a fibrilácie predsiení (13, 23).

Znečistenie vonkajšej atmosféry má dokázateľný kauzálny vplyv na viaceré známe kardiovaskulárne rizikové faktory, predovšetkým artériovú hypertenziu a diabetes mellitus (24, 25). Už krátkodobý vzostup PM<sub>2,5</sub> vedie k zmene cievného tonusu a zvýšeniu krvného tlaku. Jeho zvýšená expozícia počas predchádzajúceho dňa o 10 µg/mm<sup>3</sup> zvyšuje aj systolický, aj diastolický krvný tlak o 0,5 – 1,0 mm Hg s veľkou variabilitou u niektorých osôb, ktorá dosahuje také hodnoty, ako 5 – 10 mm Hg. Dlhodobá expozícia zvyšuje incidenciu novovzniknutej hypertenzie, čo je významným mortalitným rizikovým činiteľom. Ďalej zvyšuje index intimy/médie na karotickej artérii, zvyšuje kalcifikáciu aorty, tvorbu aterosklerotických plakov, hypertrofiu ľavej komory srdca a progresiu chronického obličkového ochorenia (26, 27). Máme údaje z epidemiologických aj klinických štúdií o asociácii s inzulínovou rezistenciou a diabetes mellitus 2. typu, pričom všetky tieto uvedené faktory sa významne ďalej zvyšujú pri koncentraciách 5 µg/mm<sup>3</sup> (28). Znečistenie atmosférického ovzdušia sa podieľa ďalej na incidencii približne 3,2 miliónoch prípadov diabetes mellitus každoročne a podľa údajov na 196 792 úmrtí na diabetes mellitus (95 % CI: 136 301 – 258 392) (29). Na základe uvedených údajov je zrejmy tento podiel na kardio-reno-hepato-metabolickom syndróme, ako je novodefinovný v súčasnosti. Efektorové mechanizmy zahrňajú aktiváciu neurálnych ciest a uvoľňovanie biologických aktívnych mediátorov, ako sú zápalové cytokíny, oxidované lipoproteíny, imunitné bunky, mikropartikelky a mikroRNA, ako aj endokrinné poruchy (30, 31). Kardiomatobolické ochorenia, ako hypertenzia, alebo diabetes mellitus 2. typu sú potom následkami

neskorých štádií indukovaných oxidačným stresom, zápalom, zmenami cievného a autonómneho tonusu (32, 33). K týmto faktorom je potrebné ešte pripočítať podiel toxických kovov, ako sú olovo, ortuť a kadmium, podieľajú sa aj na ich vplyvoch na inzulínovú rezistenciu. Ďalej zvyšujú riziko nielen kardiovaskulárne, renálne, hepatálne, metabolické, onkologické, ale aj neuro-behaviorálne riziko (34, 35).

Patofyziológia syndrómu je teda charakterizovaná vzájomným komplexom hemodynamických a neurohumorálnych mechanizmov, nadmernou aktivitou sympatiku, renín-angiotenzín-aldosterónového systému (RAAS), oxidačného stresu a viacerými mediátormi, ako oxid dusnatý, prostaglandíny, endoteíny, atď. Molekulové metabolické mechanizmy zasa komplexom hyperglykemického stavu, zvýšeným influxom glukózy do buniek, tvorbou superoxidu v mitochondriách a opäť oxidačného stresu. Všetky uvedené patofyziologické mechanizmy sa následne zúčastňujú na poškodení všetkých cieľových orgánov. K poškodeniu tkanív dochádza cez zvýšený oxidačný stres polyolovou a hexozamínovou cestou, aktiváciou proteínkinázy C (PKC), tvorbou glykácie koncových produktov (AGE). Je výsledkom neenzymatickej glykácie proteínov a upreguláciou ich bunkových receptorov RAGE. AGE môžu priamo poškodzovať srdce, cievy, obličky a pečeň, pôsobením cez matrixové proteíny zvýšením ich tuhosti. AGE sa zároveň podieľajú na orgánovom poškodení pri diabetes mellitus, ako diabetickej kardiomyopatia, nefropatia a ateroskleróza. Podstatnú úlohu tu má dysfunkcia endotelu pri ich mikrovaskulárnych a makrovaskulárnych komplikáciách. Hyperglykémia je pritom spojená s aktiváciou lokálneho RAAS v myokarde, ako aj v obličkách a v pečeni, čo má zásadný vplyv na uvedené orgány zvýšenou vazokonstrikciou, fibrózou, steatózou a exacerbáciou orgánovej dysfunkcie. Na poškodení sa podieľajú aj stres endoplazmatického retikula (ER), abnormálne procesy kalcia, oxidačný stres a chronický zápal. Tieto majú dopad na apoptózu kardiomyocytov a urýchlenie procesu aterotrombózy. Svoju úlohu v oxidačnom strese majú voľné kyslíkové radikály, ktoré sa v organizme zúčastňujú na bunkovej signalizácii a udržiavajú tak fyziologické odpovede. Tvorbu voľných radikálov (ROS) možno rozdeliť na tvorbu reaktívnych dusíkov (RNS), ktoré regulujú rast a diferenciáciu buniek, relaxáciu hladkého svalstva a inhibíciu adhézie trombocytov. Nevyrovnanie homeostázy redoxu vedie k prozápalovému a profibrotickému stavu. Tento stav sa podieľa na porušení signalizácie metabolizmu inzulínu, zníženiu endotelom mediovanej vazorelaxácii a celým radom štruktúrnych a funkčných abnormalít v kardiovaskulárnom, renálnom a hepatálnom systéme. Zvýšenie nutricie s nadmerným príjmom stravy s vysokým obsahom tukov cukrov spolu s angiotenzínom II a aldosterónom zvyšuje inzulínovú rezistenciu. Aktiváciou cesty rapamycín kinázy (mTOR/56) v kardiovaskulárnom, renálnom a hepatálnom tkanive sa spájajú pri tomto syndróme. Genomické štúdie poukázali na polygenickú štruktúru imunologických faktorov, ide teda o prekrývanie gene-

tiky a imunometabolizmu s expresiou génov v patologických cestách (36, 37, 38). Pri ich manifestácii sa spoluzúčastňujú faktory vonkajšieho prostredia: socioekonomická deprivácia, nezdravý štýl života, fyzická inaktivita, vysoko tuková diéta, fajčenie, nedostatok spánku a stresové faktory života. Prevalencia imunometabolického ochorenia v našich podmienkach neustále narastá. Keďže etiologická a fenotypická heterogénnosť je komplexná a rozsiahla, predstavuje celý biotyp, bude si preto v budúcnosti vyžadovať aj komplexné riešenie. Pretože viaceré patofyziologické vzťahy a procesy pri syndróme ešte stále nie celkom poznáme (obr. 1).

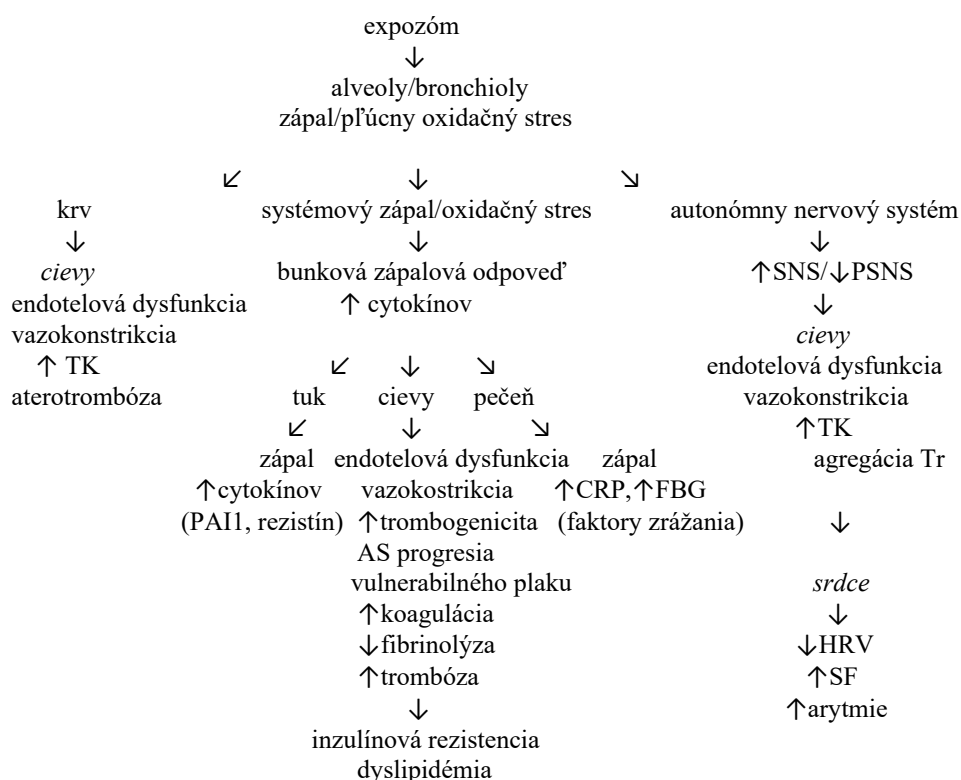
### Klinické implikácie

*Krátkodobá expozícia* na partikuly z dýchaného vzduchu sa spolupodieľa na akútnej kardiovaskulárnej morbidite a mortalite a dlhodobá takáto expozícia znižuje očakávané dožitie až o niekoľko rokov cez chronické ochorenia. Asociácia PM<sub>2,5</sub> so zvýšením rizika infarktu myokardu, arytmií, srdcového zlyhávania a mozgovocievnych príhod pri expozícii v rozmedzí hodín až dní. Riziká spočívajú so zvýšenou endotelovou dysfunkciou, vazokonstrikciou, zvýšením krvného tlaku, protrombotickým a prokoagulačným stavom, systémovým zápalom a odpoveďou cez oxidačný stres, poruchou autonómnej regulácie, arytmiami a progresiou aterosklerózy. EPA (US Environmental Protection Agency) a NAAQS (National Ambient Air Quality Standards charakterizovala PM<sub>2,5</sub> pri dennej expozícii na hladiny 65 – 35 µg/m<sup>3</sup>. Tieto štandardy sú zverejnené ako tzv. Integrated Science Assessment for Particulate Matter: <http://cfpub.epa.gov/ncea/cfm/recorddisplay.cfm/deid-216546>).

*Vplyvy krátkodobej expozície.* Bolo dokázané, že expozícia koncentrácií partikul 10 µg/m<sup>3</sup> počas 24 hodín zvyšuje relatívne riziko dennej kardiovaskulárnej mortality v rozmedzí 0,4 – 1 %. Napriek tomuto uvedenému štatistickému riziku expozícia v populácii nie je rovnomerne distribuovaná. Vyššie vnímanie tejto záťaže je v skupinách starších osôb a u osôb už s prítomným štruktúrnym ochorením kardiovaskulárneho systému. Z tohto dôvodu je absolútne riziko expozície vyššie v rizikovej populácii: pri inhalácii 10 µg/m<sup>3</sup> PM počas predchádzajúceho dňa u nich predstavuje priemerné riziko predčasného úmrtia 1/5 miliónov osôb (39). Na prvý pohľad sa zdá, že individuálne riziko v danom čase je malé, ale z populačného rizika predstavuje zásadný zdravotný problém.

*Vplyvy dlhodobej expozície.* Kohortové štúdie ukázali, že dlhodobé vplyvy expozície sú vyššie než vplyvy krátkodobej expozície partikul, keď relatívne riziko je v rozmedzí 1,06 – 1,76 na 10 µg/m<sup>3</sup> PM<sub>2,5</sub>. Publikované údaje WHO udávajú približne 800 000 predčasných úmrtí ročne, čo predstavuje 13. miesto príčin predčasných úmrtí vo svete každoročne (40). Koncentrácie závisia aj od iných meteorologických vplyvov, ako sú počasie, rýchlosť emisií, diurnálne a sezónne cykly, radiácia a vonkajšia teplota. Tieto spolu so slnečným žiarením a vetrom sa potom podieľajú na expozícii – dĺžke pretrávania partikul v atmosfére. Periódy horizontálneho a vertikálneho miešania nižších vrstiev atmosféry pôsobia následne na expozíciu viacerých znečisťujúcich druhov látok. Ich koncentrácie sa menia aj na geografických danostiach, faktoroch urbanizácie a regionálnych epidemiologických charakteristikách. Vzájomné zdravotné súvislosti rizík s expozómom sú schematicky znázornené v tabuľkách 1 a 2.

Obrázok 1. Patofyziologické vzťahy expozómu.



**Tabuľka 1. Štandardizovaná úmrtnosť na 100 000 podľa diagnóz pripočítateľné k celkovému znečisteniu.**

Kardiovaskulárne ochorenia (spolu)	5,1 milióna
• ischemická choroba srdca	2 415 769
• náhla mozgovocievna príhoda	2 290 691
• hypertenzia	167 599
Chronické ochorenia pľúc	1 184 146
Onkologické ochorenia	736 645
Diabetes mellitus/chronické renálne ochorenia	521 072

**Tabuľka 2. Percentuálne riziko hospitalizácií pre koronárnu chorobu srdca pri dennej expozícii.**

Medicare US na 10 µg/m <sup>3</sup> PM <sub>2,5</sub>	
• koronárna choroba srdca	0,44 % (95 % CI 0,02–0,86%)
• cerebrovaskulárne ochorenie	0,81 % (95 % CI 0,30–1,32%)
• srdcové zlyhávanie	1,28 % (95 % CI 0,78–1,78%)
• arytmie	0,57 % (95 % CI 0,01–1,15%)
<b>Metaanalýza 51 štúdií na 20 µg/m<sup>3</sup></b>	<b>1,80 % (95 % CI 1,40–1,20%)</b>

**Systémový zápal.** Expozícia na PM vedie k zvýšeniu cirkulujúcich prozápalových biomarkerov. Svedčí to o systémovej odpovedi na expozóm a fakte, že takáto inhalácia nie je obmedzená len na oblasť samotných pľúc. Týka sa to proteínov akútnej fázy, ako CRP (C-reaktívny proteín), fibrinogénu, leukocytov, ale aj trombocytov. Viacero štúdií ukázalo, že krátkodobá expozícia vedie k zvýšeniu markerov zápalu u starších osôb a pacientov s koronárnou chorobou srdca (CRP), mladších osôb (CRP a fibrinogén), starších s obezitou (CRP a TNF- $\alpha$ ) a u detí IL-1 $\beta$  (interleukín 1beta). Podobne tak aj upregulácia solubilných adhezívnych molekúl. Pri dlhodobej expozícii sa ukázala asociácia s vzostupom leukocytov, hsCRP a fibrinogénom u mužov (39). Je zrejme, že niektoré osoby sú na expozíciu vnímavejšie (nositelia viacerých rizikových faktorov, alebo s metabolickým syndrómom) a tu sú zistené asociácie tesnejšie.

Na druhej strane protizápalová liečba (napr. liečba statínmi) vplyv partikul z ovzdušia riziko znižuje. Podobne je to aj v kontexte vplyvu partikul v ovzduší vo svete v diferentných populáciách. Po kontakte partikul v pľúcach sa uvoľňujú zápalové mediátory do cirkulácie a zvyšuje sa tvorba proteínov akútnej fázy v pečeni (CRP, fibrinogén). Vzostup aktivity cirkulujúcich prozápalových mediátorov (aktivovaných imunitných buniek, cytokínov) má následne nežiaduce vplyvy na srdce a cievy (IL-6, IL-1, IL-8, TNF- $\alpha$ ). Typický primárny pľúcny zápal (v tracheálnom a bronchiálnom sekréte) má sekundárny vplyv na systémový zápal. V tomto procese majú pľúcne makrofágy dôležitú úlohu, pretože pri deplécii týchto buniek nedochádza k zvýšeniu uvedených cytokínov a systémovej kardiovaskulárnej odpovedi. Dosať presné signalizačné cesty a extrapulmonálne zdroje tukového tkaniva (cirkulujúce adipokíny, rezistín) zatiaľ celkom nepoznáme. Je však zrejme, že zvýšenie

cytokínov z tukového tkaniva predstavuje aditívnu systémovú zápalovú odpoveď (40, 41).

**Oxidačný stres.** Ide o stav, kedy sú vyššie hladiny voľných radikálov a reaktívnych kyslíkových dusíkových látok (O<sub>2</sub><sup>-</sup>, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, ONNO<sup>-</sup>), podieľajúcich sa na oxidácii a prozápalových procesoch. Oxidačný stres sa môže vyskytovať na lokálnej úrovni (bunkách, tkanivách), ako aj na systémovej úrovni (oba sú vo vzájomnom biologickom vzťahu) (42, 43). Expozóm vedie k vzostupu biomarkerov oxidácie lipidov, proteínov, alebo DNA. Preukázal sa aj vzostup homocysteínu ako cirkulujúci mediátor oxidačného stresu. Inhaláciou PM tieto procesy nie sú lokalizované iba lokálne v pľúcach, ale aj v kardiovaskulárnych tkanivách (cirkulujúce imunitné bunky/ cytokíny), kde dochádza k deplécii ochranných mechanizmov (zhoršenie funkcie HDL lipoproteínov) (44). Konečné následky sú aktivácia cievneho zápalu, aterogenéza porucha vazomotoriky ciev, progresia trombózy a koagulácie a aktivácia trombocytov. Pri zvýšenej tvorbe superoxidu následkom angiotenzínu II sa zvyšuje systémová cievna rezistencia spolu so zvýšením krvného tlaku.

**Trombóza a koagulácia.** Už dávnejšie bolo dokázané, že inhalácia dieselových výfukových plynov vedie k aktivácii trombocytov a k zvýšeniu periférnej cievnej trombózy (artériovej i venóznej), pričom náchylnosť na trombózu bola zistiteľná už po 24 hodinách po expozícii (45). Cirkulujúce spojenia trombocytovo-leukocytové už po 5 hodinách po expozícii (46). Uvoľňovanie mediátorov z buniek alveol (napr. histamínu) vedie k rýchlej aktivácii cirkulujúcich trombocytov (s úlohami P-selektínu a IL-6) s následným systémovej poškodením endotelu. K ním sa zároveň pridávajú komponenty endotoxínov. Chronická expozícia PM<sub>2,5</sub> zvyšuje expresiu tkanivového faktora v makrofágoch a v hladkých svalových bunkách aterosklerotických lézií. PM<sub>2,5</sub> majú podporné prokoagulačné a trombogénne vlastnosti. Patofyziologické vzťahy medzi trombotickými a koagulačnými procesmi cez cirkulujúci histamín, zápalové cytokíny a aktivované leukocyty a trombocyty sú všeobecne známe (ako aj medzi zápalom a trombózou). Po 6 – 24 hodín trvajúcom expozóme dochádza k vzostupu histamínu v plazme spolu so zvýšením neutrofilov a cirkulujúcich trombocytovo-leukocytových zhlukov. Dochádza k rýchlemu aktivovaniu trombocytov a ich depozitov v pľúcach, mediovanému cez P-selektín a k systémovej protrombotickému stavu. Chronická expozícia PM<sub>2,5</sub> vedie k zvýšenej expresii tkanivového faktora z makrofágov a hladkých svalových buniek v aterosklerotických léziách. Patofyziologický vzťah medzi zápalom a trombózou je dnes už dobre známy a dokázaný. Ale vzťahy medzi PM<sub>2,5</sub>, endotelom a z neho uvoľňovaným oxidom dusnatým zatiaľ celkom nepoznáme. Bolo však realizovaných viacero nových štúdií, ktoré sledovali vplyv expozómu na viaceré hemostatické markery (fibrinogén, faktor VII, trombocyty, D-dimér, alebo von Willebrandov faktor). Po akútnej a krátkej expozícii neboli zistené významnejšie zmeny v hemoreológii, po 8 – 12 hodinách boli zistené iba

zvýšené hladiny fibrinogénu (47). Novšie štúdie sa zamerali na sledovanie inhalácie dymu pri lesných požiaroch, ktoré sa pravidelne vyskytujú vo všetkých oblastiach vo svete. Sledovali sa markery koagulácie, zápalu a peroxidácie lipidov u zdravých mladých osôb. Štyri hodiny po expozícii bol zistený sérový amyloid A a pomer faktora VIII k von Willenbrandovmu faktoru, ako indikátory zvýšeného rizika venózneho tromboembolizmu (48). Expozícia ultramalých partikul vedie k zvýšeniu koncentrácií D-diméru a fibrinogénu. Expozóm dieselových výfukových plynov po dobu 2 hodín vedie k aktivácii trombocytov, trombocytovo-monocytových agregátov a zväčšuje sa tvorba trombu. Krátkobá expozícia partikul má iba nízky potenciál na hemostázu u človeka. O vzájomných interakciách s inými činiteľmi zápalu, prokoagulačných faktorov a cytokínov zo štúdií definitívne závery zatiaľ nemáme.

*Systémový a pľúcny krvný tlak.* Kontinuálne merania rádiotelemetriou poukázali na zvýšenie krvného tlaku vplyvom expozómu. Súvislosť s vplyvom endotelovej dysfunkcie, angiotenzinom II a kardiálnou hypertrofiou s depozíciou kolagénu je ďalším patofyziologickým následkom expozómu. Už pri jeho krátkodobej expozícii sa mení senzitivita baroreceptorov a aktivácia sympatikového nervového systému pri upregulácii endotelinových receptorov (ET-A) v srdci.

Na zvýšení krvného tlaku sa spolupodieľajú aj uvoľňovania ET-1 a ET-3 z pľúc (47). Zvýšenie pľúcnej cievnej rezistencie a pľúcneho artériového tlaku vedú k vazokonstrikcii pľúcnych ciev (je to dokázané aj po inhalácii uhoľných partikul). Tieto ultramale partikuly zvyšujú krvný tlak už po krátkodobej expozícii inhalácii počas 24 hodín. Vzostup systolického krvného tlaku je sprevádzaný zároveň aj sérovým vzostupom IL-6 a CRP. Expozícia počas dní až týždňov vedie k vazokonstrikcii a zvýšeniu pľúcneho, ako aj systémového pľúcneho tlaku pri zvýšenej aktivite cievneho a pľúcneho endotelinového systému, ktorý je upregulovaný pri zvýšenom oxidačnom strese a pri zníženom NO. Zároveň dochádza k aktivácii renín-angiotenzinového systému pri zvýšenom systémovom oxidačnom strese, zápale a nevyrovnanom autonómnom nervovom systéme. K veľmi rýchlemu vzostupu krvného tlaku dochádza pri inhalácii partikul už pri krátkodobej inhalácii partikul (minúty, hodiny) cez systémy sympatikového a autonómneho nervového systému (49).

*Vaskulárna dysfunkcia a ateroskleróza.* Už krátkodobá 10-dňová inhalácia významne zhoršuje od endotelu závislú vazodilatačnú schopnosť aorty bez toho, aby expozícia partikul vôbec dosiahla translokáciou kardiovaskulárne tkanivo. Na ovplyvnení tvorby aterosklerotickej lézie sa spoluzúčastňujú procesy ako oxidačný stres, znížená dostupnosť NO, malfunkcia lipoproteínu HDL a systémový zápal (IL-6). Zároveň dochádza k expresii metaloproteináz matrixu (MMP-2, MMP-9). Tieto procesy sa pomerne rýchlo zúčastňujú na vulnerabilite aterosklerotického plaku. Krátkodobá expozícia partikul (PM10, PM2,5 a UFP) vazodilatačnú schopnosť vo vodivých, ako aj v odporových artériách a chronická

ovplyvňuje potom progresiu aterosklerozy a vulnerabilitu plaku. Tieto mechanizmy sú ďalej ovplyvňované faktormi, ako systémový zápal, interakcia s imunitnými bunkami a cytokínmi.

*Variabilita frekvencie akcie srdca* – ako marker rovnováhy kardiálneho autonómneho systému. Akútne účinky expozície pri sledovaniach viedli k malým zmenám vo variabilite frekvencie akcie srdca (HRV). U zdravých starších osôb po akútnej expozícii boli zaznamenané aj okamžité zmeny HRV, niektoré zmeny pretrvávali 24 hodín. Zníženie variability frekvencie akcie srdca bolo v období medzi 4 – 22 hodinami po expozícii. Štatisticky významné zmeny v HRV sa nezistili pri expozícii ultramalých partikul (meraných v 5-minútových intervaloch). Vo všeobecnosti sa však predpokladá aj vplyv veku, u starších je zníženie HRV významnejšie. Pri sledovaní kohorty v Normative Aging Study sa zistil vzťah expozómu partikul a HRV u pacientov s obezitou a s prítomnými markermi oxidačného stresu. Dodatočným nálezom bol zistený protektívny vplyv statínov, antioxidantov, vitamínu B a 3-PUFA polyneenasýtenými mastnými kyselinami. Nie všetky sledovania však priniesli celkom konzistentné výsledky a možné patofyziologické implikácie dosiaľ nie sú celkom známe. Nateraz sa uvažuje iba ako o sprievodnom ukazovateli zhoršenej kardiovaskulárnej prognózy. Expozóm však svojimi účinkami vedie k porušeniu *cirkadiálnych rytmov* podobne, ako je to pri porušení rytmov svetla v noci. Výsledkom dysregulovaných cirkadiálnych génov je inzulínová rezistencia a metabolické ochorenie, zmena štruktúry chromatinu a regulujúcich oblastí cestou histónovej acetyltransferázy (50).

Zaujímavé výsledky priniesla štúdia ULTRA (Exposure and Risk Assessment for Fine and Ultrafine Particles in Ambient Air). Už akútna expozícia PM2,5 medzi 1 – 4 hodinami spôsobuje ischémiu myokardu počas telesnej záťaže u starších pacientov a pacientov s koronárnou chorobou srdca (ako pri záťažovom testovaní, tak aj 24-hodinovom ekg monitorovaní). Rizikovými pacientmi boli zvlášť diabetici počas prvého mesiaca po prekonaní závažnej kardiálnej príhody (51). Expozícia expozómu partikul teda môže viesť k ischémiu myokardu v rizikovej skupine pacientov.

*Epigenetika.* Interakcia medzi génmi a expozíciou na znečistenom vzduchu bola sledovaná iba menej a na malom počte miest pre genetické polymorfizmy. Znížená DNA metylácia sprevádza starnutie, oxidačný stres a kardiovaskulárne ochorenia. Pokles globálnej DNA metylácie dokázala štúdia Normative Aging Study, ktorá sledovala krátkodobú expozíciu (1 – 7 dní) PM2,5 uhoľného prachu. Zmeny sa pozorovali v tej istej kohorte aj neskôr po 3,4 roka. Tieto nálezy však potrebujú potvrdenie týchto epigenetických zmien aj v ďalších sledovaniach.

*Klasické kardiovaskulárne rizikové faktory.* Na expozóm je najrizikovejšia skupina pacientov už s prítomným kardiovaskulárnym ochorením ale aj opačne, prolongovaná expozícia inhalovaných partikul predstavuje zároveň dokázaný nový rizikový faktor. MESA (MultiEthnic Study

of Atherosclerosis) preukázala asociáciu so zvýšeným indexom ľavej komory srdca hodnotenú pomocou MRI. Stupeň jeho vzostupu je analógom 5 - 6 mm Hg zvýšenia systolického krvného tlaku v tejto štúdii. Expozóm vedie nielen ku chronickému zvýšeniu systémového systolického krvného tlaku s hypertrofiou ľavej komory srdca, ale súvisí aj so systémovým zápalom a oxidačným stresom (51). Tieto aktivujú neurohumorálne cesty (dysreguláciu autonómneho nervového systému, renín-angiotenzínového systému). US EPA monitoring data pri analýze 132 224 osôb starších ako 30 rokov v National Health Interview Survey poukázali na tesnú asociáciu expozície PM<sub>2,5</sub> s artériovou hypertenziou. Každé zvýšenie PM<sub>2,5</sub> o 10 µg/m<sup>3</sup> zvyšovalo riziko hypertenzie OR: 1,05 (95 % CI 1,0 - 1,10) (52). Dlhodobejšia expozícia partikul vo vzduchu predstavuje riziko chronickej hypertenzie, ako aj jej vzniku. Podobne sa to ukazuje aj pre diabetes mellitus 2. typu, kde predstavuje OR: 1,04 (95 % CI 1,0 - 1,08) na každé zvýšenie o 1 ppb (parts per billion) NO<sub>2</sub>. Pri dlhodobom expozióme systémový zápal a oxidačný stres významne zvyšujú riziko asociované s metabolickým syndrómom (51, 52).

V štúdii AIRCHD (Air Pollution and Cardiovascular Dysfunction in Healthy Adults) bola sledovaná mladšia skupina zdravých osôb vo veku 23,3 ± 5,4 rokov opakovane v rokoch 2014 - 2016. Dokázal sa významný vplyv expoziómu na HDL cholesterol, parametre zápalu a oxidačný stres. Významne klesla efluxná kapacita HDL cholesterolu o 2,3 % (95 % CI, -4,3 do -0,3) na 5,0 % (95 % CI, -7,6 do -2,4) počas 1 - 7 dní s významným poklesom cirkulujúceho HDL cholesterolu a apoA1 (apolipoproteínu A-I), ako aj zvýšenia oxidačného indexu HDL, oxidovaného LDL sprevádzané zvýšením malondialdehydu a hsCRP. Zvýšený expozióm vonkajšieho vzduchu asociuje so zhoršením funkčnosti HDL cholesterolu, ktoré sa podieľajú na zvýšení systémového zápalu a oxidačnom strese v rámci kardio-metabolického ochorenia. K nim pristupuje ešte významný vzostup krvného tlaku a ďalšie prozápalové vplyvy diety a životného štýlu cez imúnne cytokíny uvoľňované z makrofágov v pľúcach. Chemokíny mediujú bunkovú odpoveď z kostnej drene a sleziny cez TLR (toll-like receptory) a NLR (nucleotid oligomerization domain receptory), cesty vedúce k systémovej zápalovej odpovedi v orgánoch, vrátane srdca a obličiek. Endoplazmatický stres a jeho apoptóza má za následok tkanivovú dysfunkciu aj hnedého tukového tkaniva, čo je aj podkladom pre inzulinovú rezistenciu. Týmito cestami sa vysvetľuje metabolické ochorenie a spojenie s diabetes mellitus. Kým asociácia expoziómu s diabetes mellitus 2. typu je dnes dokázaná, pri diabetes mellitus 1. typu to tak nie je. Existujúca metaanalýza našla iba 6 relevantných štúdií, ktoré v súčasnej medicíne neumožňujú určiť definitívnu asociáciu. Uvedené vzájomné prepojenia spájajú chémiu a biológiu, teda ekosystém, chemické látky s biológiou organizmu so sociálnymi faktormi a jeho životným štýlom. Vplyv epigenetických faktorov na transkriptóm a proteóm v súvislosti s expoziómom sa v súčasnosti dostáva do výskumnej pozornosti.

Nezávislé riziko krátkodobom aj dlhodobom expozióme predstavuje aj ozón. Pri jeho krátkodobom účinku je jeho denný mortalitný podiel na riziku 1,005 (95 % CI 1,004 - 1,0061). Pri dlhdoobej (10 častíc na bilión) zvýšené riziko celkovej mortality je 1,1 % (95 % CI 1,0 - 1,2 %). Má amplifikujúci efekt v spojení s ostatnými zložkami expoziómu, jeho vplyvy na človeka sa však ešte stále sledujú. V experimentoch vedie k zhoršeniu endotelovej funkcie a k porušeniu funkcie neurónov porušením hematoencefalickej bariéry. Ozón ďalej zvyšuje cirkulujúce stresové hormóny a lipidové metabolity. Metabolomické analýzy ukázali, že expozícia ozónu významne zvyšuje sérové koncentrácie kortizolu a kortikosterónu, zvyšuje koncentrácie monoacylglycerolu, glycerolu a stredne dlhých a dlhých reťazcov voľných mastných kyselín ako odraz mobilizácie lipidov a ich katabolizmu. Zvyšuje hodnoty lysolipidov v sére z rozloženia lipidových membrán, zvyšuje oxidáciu mitochondrií a ich metabolitov (napr. acylkarnitín). Akútna expozícia ozónu teda zvyšuje koncentrácie stresových hormónov a celkovo mení metabolizmus lipidov na periférii cestou neurometabolickej aktivácie (51, 52).

### Špecifické kardiovaskulárne stavy

**Koronárna choroba srdca.** Ischemické kardiovaskulárne príhody predstavujú najvyššie riziko mortality pri expoziícii na 10 µ/m<sup>3</sup> PM<sub>2,5</sub> : RR: 1,18 (95 % CI 1,14 - 1,23). Keď sa analyzovalo prežívanie po akútnom infarkte myokardu z Medicare databázy (úmrtie, reinfarkt, prvé prijatie na hospitalizáciu pre srdcové zlyhanie) z 196 000 pacientov, zistila sa zhoršená prognóza pri vyšších koncentráciách partikul v atmosfére - PM<sub>10</sub> (53). V štúdii Worcester Heart Attack study sa preukázala významná asociácia dlhdoobej expozície znečisteného ovzdušia s rizikom vzniku akútneho infarktu myokardu. Existujú nielen rasové a oblastné rozdiely, ale aj rozdiely rizika medzi pohlaviami. Už citované Women's Health Initiative a Nurse's Health Study významnosť bola preukázaná pre fatálne, nie však nefatálne koronárne príhody vo vzťahu ku PM<sub>2,5</sub>. US Medicare study určila pokles potreby hospitalizácií ročne na 1523 (95 % CI 69 - 2976) v 204 krajinách na každé zníženie PM<sub>2,5</sub> o 10 µg/m<sup>3</sup> (53). Tri realizované štúdie celkom konzistentne poukázali na pozitívnu asociáciu rizika infarktu myokardu už aj pri krátkej expoziícii (1 - 2 hodín) OR: 2,92 (95 % CI 2,22 - 3,83) (53). Toto riziko je u osôb s preexistujúcou koronárnou chorobou srdca. O vplyve expoziómu ultramalých častíc a rizika v kontexte infarktu myokardu zatiaľ presnejšie údaje ale nemáme.

**Srdcové zlyhávanie.** Už krátkodobá expozícia partikul v atmosfére zvyšuje potrebu hospitalizácie pre srdcové zlyhanie, ako ukázala databáza US Medicare). Vzostup 10 µ/m<sup>3</sup> je asociovaný so zvýšeným rizikom potreby hospitalizácie pre srdcové zlyhanie o 1,28 % (95 % CI 0,78 - 1,78 %). Na druhej strane zníženie PM<sub>2,5</sub> o 10 µg/m<sup>3</sup> znižuje nevyhnutnosť hospitalizácie o 3156 pacientov (95 % CI 1923 - 4389 pacientov) ročne. Je preto prítomné nielen významne vyššie riziko hospitalizácie, ale aj mortality v skupine pacientov

s chronickým srdcovým zlyhávaním a expozómom. Podobne je to aj pri dlhodobej expozícii: 14-dňová kumulatívna hodnota na priemerné zvýšenie potreby hospitalizácií pre srdcové zlyhanie o 10 µg/m<sup>3</sup> o 13,1 % (95 % CI 1,3 – 26,2 %). Pre prax je užitočné porovnanie s pacientmi s akútnymi koronárnymi príhodami (srdcové zlyhanie, arytmie a zastavenie srdca): predstavuje riziko mortality RR: 1,13 (95 % CI 1,05 – 1,21) na prolongovanú expozíciu 10 µg/m<sup>3</sup> = MP2,5 (54).

U pacientov s *cerebrovaskulárnym ochorením* sú k dispozícii výsledky zo štúdie Women's Health Initiative. Boli nájdené pozitívne asociácie s fatálnou cerebrovaskulárnou príhodou HR: 1,83 (95 % CI 1,11 – 3,0) a nefatálnou mozgovocievnu príhodou HR: 1,28 (95 % CI 1,02 – 1,61) na 10 µg/m<sup>3</sup>. V štúdií z Južnej Kórei sa našla významná korelácia s krátkodobou expozíciou u pacientov s cerebrovaskulárnym ochorením, aj mortalitou. Pri sledovaní typu mozgovocievnej príhody pozitívna asociácia bola s ischemickou, ale nie hemoragickou mozgovocievnu príhodou. Tieto korelácie boli potvrdené nezávisle aj pri sledovaní iných kohort. Korelácie s potrebou hospitalizácie pre ischemickú mozgovocievnu príhodu sa pozorovali pri expozícii 0 – 2 dni pred inhaláciou expozómu (CO, NO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>).

U pacientov s *periférnym artériovým ochorením* máme výsledky sledovania vplyvu expozómu z vyše 200 oblastí (Medicare data for 204 US countries). Pozitívne asociácie sa zistili s dennou expozíciou a potrebou hospitalizácií. Pri sledovaní kohorty v oblasti Lombardie v Taliansku sa našlo významné 70 % riziko hĺbkovej venóznej trombozy na 10 µg/m<sup>3</sup> dlhodobej expozície PM2,5.

Na základe doterajších štúdií možno zhrnúť, že pri sledovaní kardiovaskulárnej morbidity, mortality a potreby hospitalizácií asociácie expozómu partikul sú vysokovýznamné u pacientov s koronárnou chorobou srdca, stredné, ale zvyšujúce sa u pacientov so srdcovým zlyhávaním a ischemickou mozgovocievnu príhodou a malé u pacientov s periférnym artériovým ochorením a arytmiami (55).

*Expozóm a metabolizmus.* Vzťah medzi expozómom a incidenciou diabetes mellitus bol sledovaný na kohorte 1 729 108 osôb sledovaných počas obdobia 8,5 roka. Vzostup PM2,5 o 10 µg/ml bol asociovaný so zvýšeným rizikom vzniku diabetes mellitus HR: 1,15 (95 % CI 1,08 – 1,22) zvýšeným rizikom mortality HR: 1,08 (95 % CI 1,03 – 1,13). Riziko diabetu sa zvyšovalo už od 2 – 4 µg/ml a významne od koncentrácií nad 10 µg/ml. Z hľadiska prevencie diabetes mellitus je význam expozómu jasne doložený a môže viesť k významnému zdravotnému benefitu. Dlhodobé vplyvy pôsobenia partikul ovzdušia v reálnom svete, PM, PM2,5, PM10 a NO<sub>2</sub> spolu s vplyvmi nezdravého spôsobu života, diéty a centrálnej obezity zvyšujú riziko metabolicky asociovej steatózy pečene (56, 57, 58).

Potrebné je pripomenúť dokázanú asociáciu medzi expozómom a subklinickými zmenami, napr. dysfunkcie centrálneho nervového systému (obzvlášť u najzraniteľnejších osôb, ako deti a populácia starších osôb).

Okrem PM2,5 je potrebné pripočítať záťaž chemických (olovo, ortuť, chróm, arzén, azbest, benzén), vrátane nových chemických látok, pôsobiacich neurotoxicke, alebo ako endokrinné disruptory (59, 60). V súčasnosti sa výskum ubera smerom na sledovania vplyvov epigenetických faktorov na transkriptóm a proteóm v súvislosti s expozómom.

### Polutanty vo vodných systémoch

Kontaminácia prírodných zdrojov vody exogénnymi hydrofóbnymi znečisteniami negatívne ovplyvňuje nielen ekológiu, ale má negatívne biologické účinky aj na ľudský organizmus, ale aj zvieratá. Ekológiu významne negatívne ovplyvňujú hydrofóbne molekuly vo vodných systémoch. Do vody sa však vylučujú aj nemetabolizované lieky (špecificky aj hormóny) a hygienické produkty (ako napr. tonalid, základná látka parfémov). Z tohto dôvodu sa dnes pozornosť zameriava na možnosti enkapsulácie hydrofóbných polutantov z vody, aby sa tak znížilo ekologické negatívne zaťaženie na žijúce organizmy, vrátane človeka (61).

*Translokácia do vzdialených tkanív.* Zvýšená expozícia partikul z atmosféry sa dostáva aj do gastrointestinálneho traktu. Ide o translokáciu expozómu do vzdialených tkanív a orgánov, kde negatívne ovplyvňuje črevný mikrobióm a podieľa sa na patológii gastrointestinálneho systému, vrátane malignít. Partikuly možno vizualizovať a kvantifikovať pomocou pulznej laserovej analýzy z črevnej biopsie. Biodistribúcia sa následne hodnotí v troch rôznych vrstvách (mukóze, submukóze a muscularis propria) v biopsiách z ilea a kolonu. PM záťaž je významne vyššia v ileu, v porovnaní s kolonom (1,21x 10<sup>5</sup> ± 1,68 x 10<sup>4</sup> partikul/mm<sup>3</sup> v porovnaní s 9,34x 10<sup>4</sup> ± 1,33 x 10<sup>4</sup> partikul/mm<sup>3</sup>, p = 0,07 vs p = 0,01 vo vrstve submukózy). Translokácia PM do vzdialených tkanív, napr. čreva otvára celkom nové okruhy patofyziológie živých organizmov (62). Je asociovaná s viacerými gastrointestinálnymi ochoreniami, ako ulcerózna kolitída, alebo kolorektálny karcinóm. Znižuje množstvo a bakteriálnu diverzitu, čo je kriticky dôležitým faktorom vyrovnaného bakteriómu a individuálnemu zdraviu: (efektívnej tvorby energie = mastné kyseliny s krátkym reťazcom, ochrany pred patogénmi = antimikrobiálne peptidy).

### Záver

Súčasný GBD koncept zdôrazňuje úlohu chronických, neprenosných ochorení, ako sú aterotrombóza a diabezita, ktoré v súčasnosti predstavujú dve tretiny celkových úmrtí (17). Pri tejto projekcii sa v budúcom desaťročí podiel úmrtí zvýši až v 77 %. Celkový dopad na ekonomiku sa v súčasnosti ani nedá korektne vyčíslieť. Okrem fenoménu starnutia populácií v rozvinutých krajinách pôjde predovšetkým o vplyvy týkajúce sa pôdy, vody, potravín, vzduchu, hluku ako najvýznamnejších environmentálnych rizikových faktorov spojených s klimatickými zmenami, nezdravým navrhovaným plánovaním miest s chýbaním zelených plôch, nezdravým spôsobom života a psychosociálnym stresom (63).

Expozóm sa už v súčasnosti podstatným spôsobom dotýka predčasnej úmrtnosti populácií vo svete, pričom tragédiou je, že najviac postihnutou je najchudobnejšia a najzraniteľnejšia časť svetovej populácie.

Dlhodobá expozícia znečisteného ovzdušia sa obzvlášť dotýka staršej populácie. Partikuly s veľkosťou 2,5 – 10 µm sú jasne asociované s rizikom rozvoja invalidity a fyzickej neschopnosti, ktorého riziko predstavuje 5 %. Najviac sú ohrozené sú osoby vo vekových kategóriách 65 – 70 rokov a 80 – 85 rokov. Ovplyvnenie rizika expozómu teda predstavuje jednu z možností, ako zásadne ovplyvniť fyzickú neschopnosť a invaliditu staršej populácie. Okrem uvedenej rizikovej staršej populácie je potrebné pripomenúť ešte jednu skupinu vysokorizikových osôb – fajčiarov, kde sa riziko oboch uvedených faktorov inkrementálne zvyšuje. Podieľa sa na vysokej repiračnej a kardiovaskulárnej mortalite u týchto pacientov kombináciou prírodného a antropogénneho expozómu (64).

V tomto kontexte je potrebné ešte upozorniť na ďalší dôležitý súvisiaci faktor. Od roku 1950 bolo novovytvorených viac ako 140 000 nových chemických látok a pesticídov, z ktorých vyše 5000 je široko používaných v našom univerzálnom prostredí. Z nich iba menšia polovica prebehla reálnymi testami na toxicitu, bezpečnosť a rigoróznymi hodnoteniami pred ich zavedením. Dôležitým faktorom je aj urbanizácia, obzvlášť rýchlo rastúcich aglomerácií miest v industrializovaných krajinách. V súčasnosti v týchto mestách žije až 55 % populácie sveta, tvoria 85 % globálnej ekonomickej aktivity a okrem koncentrácie ľudí spotrebujú energiu, vrátane stavebného rastu a dopravu. Z hľadiska potrieb v zdravotníctve je nevyhnutné pripočítať aj faktory farmaceutického rozvoja, aj diagnostiky. Uvedené faktory predstavujú z historického hľadiska zmeny doslova až bezprecedentného rozsahu.

Znečistenie vonkajšieho prostredia predstavuje najväčšiu záťaž na ochorenia človeka a jeho predčasnú smrť v súčasnosti, nielenže vedú k predčasnej smrti s odhadovanými 9 miliónmi, (trikrát viac, že úmrtia spolu na AIDS, tuberkulózu a maláriu, pätnásťkrát viac než na vojny a násilné úmrtia), ale zodpovedajú na úmrtie jedného zo štyroch v expozóme najviac postihnutých krajín (16 % všetkých úmrtí najzraniteľnejšej populácie sveta). Interakcia zdravia človeka a znečistenie vonkajšieho procesu navzájom podstatne súvisia. Expozóm významným spôsobom zhoršuje zdravie človeka, ničí ekosystémy na planéte a podieľa sa tak na globálnych klimatických zmenách súčasnosti. Tento problém sa však netýka iba rozvojových krajín, ale významne aj stredne a vysokorozvinutých krajín, ich ekonomík a spoločností. K týmto zmenám v posledných desaťročiach je ešte potrebné pridať pripočítateľné riziká z vplyvov tepla, potravín, vody a nových sociálnych faktorov.

Hoci bezpečný prah ročného znečistenia vzduchu PM<sub>2,5</sub> je 2 – 3 mg/m<sup>3</sup>, žiaduca je ročná hranica pod 10 mg/m<sup>3</sup>. Realitou však je, že je to ťažké dosiahnuť napriek prijatým cieľom tzv. „Parížskeho dohovoru“ (po nedávnej politickej zmene v USA táto krajina z doho-

voru žiaľ odstúpila). Vychádzajúc z údajov zvýšenej európskej ročnej mortality o 434 000 (95 % CI 355 – 509 000) emisie ukazuje sa potreba znížiť rozsah spaľovania fosílnych palív. Zvýšenie očakávaného dožitia by tak mohlo predstavovať 1,2 (95 % CI 1,0 – 1,4) roka a pripočítateľná mortalita by v Európe mohla klesnúť až o 55 %, čo by predstavovalo veľmi významný možný preventívny benefit epidemiológie globálneho kardiovaskulárneho rizika (65).\*

\*Tento článok neobsahuje žiadne štúdie na ľudských či zvieracích objektoch.

Autori publikácie vyhlasujú, že nemajú žiaden konflikt záujmov.

## Literatúra

1. MARASSI M, FADINI GP. The cardio-renal-metabolic connection: a review of the evidence. *Cardiovasc Diabetol* 2023, 22 (1): 195.
2. SEBASTIAN SA, PADDA I, JOHAL G. Cardiovascular-Kidney-Metabolic (CKM) syndrome: A state-of-the-art review. *Curr Problem in Cardiol* 2024, 49: 102344.
3. BANSAL N, WEINER D, SARNAK M, et al. Cardiovascular-Kidney-Metabolic Health Syndrome: What Does the American Heart Association Framework Mean for Nephrology? *J Amer Soc Nephrol* 2024, 1 – 4. Doi.org/10.1681/
4. NDUMELE CHE, NEELAND IJ, TUTTLE KR, et al. A Synopsis of the Evidence for the Science and Clinical Management of Cardiovascular-Kidney-Metabolic (CKM) Syndrome: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2023, 148: 1636 – 1664.
5. RONCO C, MCCULLOUGH P, AMKER SD, et al. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative. *Eur Heart J* 2010, 31: 703 – 711.
6. NDUMELE CHE, RANGASWAMI JR, CHOW SL, et al. Cardiovascular-Kidney-Metabolic Health: A Presidential Advisory From the American Heart Association. *Circulation* 2023, 148: 1606 – 1635.
7. USMAN MS, KHAN MS, BUTLER J. The interplay between diabetes, cardiovascular disease, and kidney disease. *ADA Clin Comp Series* 2021, 2021: 13-18. Doi 10.2337/db20211-13.
8. KHAN SS, CORESH J, PENCINA MJ, et al. Novel Prediction Equations for Absolute Risk Assessment of Total Cardiovascular Disease Incorporating Cardiovascular-Kidney-Metabolic Health: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2023, 148: 1982 – 2004.
9. DUKÁT A, JACKULIAK P, KYSELOVIČ J, et al. Kardio-renálno-metabolický syndróm: novodefinovaná klinická jednotka. *Lek Obz* 2025, 74 (1): 21 – 41.
10. ARNETT DK, BLUMENTHAL RS, ALBERT MA, et al. ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: a report of the American college of cardiology/ American heart association task force on clinical practice guidelines. *Circulation* 2019, 140 (11): e596 – e646.
11. LLOYD-JONES DM, ALLEN NB, ANDERSON CAM, et al. American heart association. Life ´s essential 8: Updating and enhancing the American heart association ´s construct of cardiovascular health: a presidential advisory from the American heart association. *Circulation* 2012, 146 (5): e18 – e43.

12. CARNETHON MR, LORIA CM, HILL JO, et al. Coronary artery risk development in young adults study. Risk factors for the metabolic syndrome: the coronary artery risk development in young adults (CARDIA) study, 1985 – 2001. *Diabetes Care* 2004, 27 (11): 2707 – 2715.
13. RAJAGOPALAN S, LANDRIGAN PJ. Pollution and the Heart. *N Engl J Med* 2021, 385: 1881 – 1882.
14. PULAKAT I, DEMARCO VG, ARDHANARI S, et al. Adaptive mechanisms to compensate for over-nutrition-induced cardiovascular abnormalities. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2011, 301 (4): R885 – R895.
15. WILSON PW, KANNEL WB, SILBERSHATZ H, et al. Clustering of metabolic factors and coronary heart disease. *Arch Intern Med* 1999, 159 (10): 1104 – 1109.
16. GIBBONS GH, SEIDMAN CE, TOPOL EJ. Conquering atherosclerotic cardiovascular disease – 50 years of progress. *N Engl J Med* 2021, 384: 785 – 788.
17. GBD 2019 Risk Factors Collaborators. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories 1990 – 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet* 2020, 396: 1223 – 1249.
18. RAJAGOPALAN S, BRAUER M, BHATNAGAR A, et al. Personal-level protective actions against particulate matter air pollution exposure: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2020, 142 (23): e411 – e431.
19. ROTH GA, MENSAH GA, JOHNSON CO, et al. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors 1990 – 2019: update from the GED 2019 study. *J Am Coll Cardiol* 2020, 76: 2982 – 3021.
20. ROGER VI, GO AS, LLOYD-JONES DM, et al. American heart association statistics committee and stroke statistics subcommittee. Heart diseases and stroke statistics-2012 update: a report from the American heart association. *Circulation* 2012, 125 (1): e2 – e220.
21. POZNER A, DOMINICI F, HAINES A, et al. Regional and global contributions of air pollution to risk of death from COVID-19. *Cardiovasc Res* 2020, 116: 2247 – 2253.
22. HEIDENREICH PA, BOZKURT B, AGUILAR D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure: a report of the American college of cardiology/American heart association joint committee on clinical practice guidelines. *Circulation* 2022, 145: e895 – e1032.
23. PETERS A, SCHNEIDER A. Cardiovascular risks of climate change. *Nat Rev Cardiol* 2021, 18: 1 – 2.
24. POPE CA, HANSEN ML, LONG RW, et al. Ambient Particulate Air Pollution, Heart Variability, and Blood Markers of Inflammation in a Panel of Elderly Subjects. *Environ Health Perspect* 2004, 112: 339 – 345.
25. BOWE B, XIE Y, LI T. The 2016 global and national burden of diabetes mellitus attributable to PM<sub>2.5</sub> air pollution. *Lancet Planet Health* 2018, 2: e301 – e312.
26. MUNZEL T, SORENSEN M, GORI T, et al. Environmental stressors and cardio-metabolic disease. *Eur Heart J* 2017, 38: 557 – 564.
27. BOWE B, XIE Y, LI T, et al. Particulate Matter Air Pollution and the Risk of Incident CKD and Progression to ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2018, 29: 218 – 230.
28. GUO B, GUO Y, NIMA O, et al. Exposure to air pollution is associated with an increased risk of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease. *J Hepatol* 2022, 76: 518 – 525.
29. LIM HS, MaC FADYEN RJ, LIP GY. Diabetes mellitus, the renin-angiotensin-aldosterone system, and the heart. *Arch Intern Med* 2004, 164 (16): 1737 – 1748.
30. HOTAMISLIGIL GS. Inflammation, metaflammation and immuno-metabolic disorders. *Nature* 2017, 542 (7640): 177 – 185.
31. WHALEY-CONNELL A, SOWERS JR. Oxidative stress in the cardiovascular metabolic syndrome. *Curr Hypertens Rep* 2012, 14 (4): 360 – 365.
32. SORENSEN NV, BENROS ME. The immune system and depression: from epidemiological to clinical evidence. *Curr Top Behav Neurosci* 2023, 61: 15 – 34.
33. PENNING S BWJH, LAMERS F, JANSEN R, et al. Immuno-metabolic depression: from concept to implementation. *Lancet* 2025, 48 (1 – 12): 101166.
34. AGHA KOUCHAK A, HUNING LS, CHIANG F, et al. How do natural hazards cascade to cause disasters? *Nature* 2018, 561: 458 – 460.
35. BERK M, KOHLER-FORSBERG O, TURNER M, et al. Comorbidity between major depressive disorder and physical disease: a comprehensive review of epidemiology, mechanisms and management. *World Psychiatr* 2023, 22 (1): 366 – 387.
36. AMIN N, LIU J, BONNECHERE B, et al. Interplay of metabolome and gut microbiome in individuals with major depressive disorder vs control individuals. *JAMA Psychiatr* 2023, 80 (6): 597 – 609.
37. JANSEN R, MILANESCHI Y, SCHRANNER D, et al. The metabolome-wide signature of major depressive disorder. *Mol Psychiatr* 2024, 29: 3722 – 3733.
38. BOT M, MILANESCHI Y, AL-SHEHRI T, et al. Metabolomics profile in depression: a pooled analysis of 230 metabolic makers in 5283 cases with depression and 10,145 controls. *Biol Psychiatr* 2020, 87 (5): 409 – 418.
39. AL-KINDI SG, BROOK RD, BISWAL S, RAJAGOPALAN S. Environmental determinants of cardiovascular disease: lessons learned from air pollution. *Nat Rev Cardiol* 2020, 17: 656 – 672.
40. FULLER R, LANDRIGAN PJ, BALAKRISHNAN K, et al. Pollution and health: a progress update. *Lancet Planet Health* 2022, 6: e535 – e547.
41. BIAN X, CUE H, JING D, et al. Role of serum/glucocorticoid-regulated kinase 1 (SGK1) in immune and inflammatory diseases. *Inflammation* 2023;46(5):1612 – 1625.
42. Giacco F, Brownlee. Oxidative stress and diabetic complications. *Circ Res* 2010, 107 (9): 1058 – 1070.
43. ABELLA V, SCOTECE M, CONDE J, et al. Leptin in the interplay of inflammation, metabolism and immune system disorders. *Nat Rev Rheumatol* 2017, 13 (2): 100 – 109.
44. LI J, ZHOU CH, XU H, et al. Ambient Air Pollution Is Associated With HDL Dysfunction in Healthy Adults. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2019, 39: 513 – 522.
45. YIN F, LAWAL A, RICKS J, et al. Diesel Exhaust Induces Systemic Lipid Peroxidation and Development of Dysfunctional Pro-Oxidant and Pro-Inflammatory High-Density Lipoprotein. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2013, 33: 1153 – 1161.
46. SULLIVAN JH, SCHREUDER AB, TRENGA CA, et al. Association between short term exposure to fine particulate matter and heart rate variability in older subjects with and without heart disease. *Thorax* 2005, 60: 462 – 466.
47. LANDRIGAN PJ, FULLER R, ACOSTA NJR, et al. The Lancet commission on pollution and health. *Lancet* 2018, 391: 462 – 512.

- 
48. DeFLORIO-BARKER S, CROOKS J, REYES J, RAPPOLD AG. Cardiopulmonary effects of fine particulate matter exposure among older adults during wildfire, and nonwildfire periods in the United States 2008 – 2010. *Environ Health Perspect* 2019, 127: 37006.
49. PALANIVEL R, VINAYACHANDRAN V, BISWAL S, et al. Exposure to Air Pollution Disrupts Circadian Rhythm through Alterations in Chromatin Dynamics. *iScience* 2020, 23: 101728.
50. LELIEVELD J, KLINGMULLER K, POZZER A, et al. Cardiovascular disease burden from ambient air pollution in Europe reassessed using novel hazard ratio functions. *Eur Heart J* 2019, 40: 1590 – 1596.
51. MOITAREK I, MAKHLOUF MHE, RAJAGOPALAN S, AL-KINDI S. The Exposome and Cardiovascular Health. *Can J Cardiol* 2023, 39: 1191 – 1203.
52. BROOK RD, RAJAGOPALAN S, POPE CA. Particulate Matter Air Pollution and Cardiovascular Disease. An Update to the Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2010, 121: 2331 – 2378.
53. KAUFMAN JD, ELKIND MSV, BHATNAGAR A, et al. Guidance to Reduce the Cardiovascular Burden of Ambient Air Pollutants. A Policy Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2020, 142: e432 – 447.
54. FARIDI S, BROOK RD, YOUSEFIAN F, et al. Effects of respirators to reduce fine particulate matter exposures on blood pressure and heart rate variability: A systematic review and meta-analysis. *Environ Pollut* 2022, 303: 119109. Doi 10.1016/j.envpol.2022.119109.
55. MOITAREK I, MAKHLOUF MHE, RAJAGOPALAN S, AL-KINDI S. The Exposome and Cardiovascular Health. *Can J Cardiol* 2023, 39: 1191 – 1203.
56. MOZAFARIAN N, HASHEMIPOUR M, YAZDI M, et al. The Association between Exposure to Air Pollution and Type 1 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Adv Biochem Rev* 2022, 11.103: 1 – 8. Doi 10.4.103/abr.abr-80-21.
57. De la FUENTE F, SALDIAS MA, CUBILLOS C, et al. Green Space Exposure Association with Type 2 Diabetes Mellitus, Physical Activity, and Obesity: A Systematic Review. *Int J Environ Res Publ Health* 2021, 18 (97): 1 – 18.
58. LIU C, YING Z, HARKEMA J, et al. Epidemiological and Experimental Links between Air Pollution and Type 2 Diabetes. *Toxicol Pathol* 2013, 41: 361 – 373.
59. MILLER DB, GHIO AJ, KAROLY ED, et al. Ozone Exposure Increases Circulating Stress Hormones and Lipid Metabolites in Humans. *Am J Respir Crit Care Med* 2016, 193: 1382 – 1391.
60. RAJAGOPALAN S, PARK B, PALANIVEL R, et al. Metabolic effects of air pollution exposure and reversibility. *Clin Invest* 2020, 130: 6034 – 6040.
61. WRIGHT JD, WHITEHEAD GFS, PYZER-Knapp EO, et al. Encapsulation of hydrophobic pollutants within a large water-soluble cage. *Cell Rep Phys Science* 2025. Doi.org/10.1016/j.xcrp.2025.102404.
62. WU H, ECKHARDT CHM, BACCARELLI AA. Molecular mechanisms of environmental exposures and human diseases. *Nat Rev Genet* 2023, 24: 332 – 344.
63. DUKÁT A, VALENT P, KYSELOVIČ J, PAYER J. Rizikové faktory kardiovaskulárnych ochorení, ktoré klinická prax spravidla prehliada. *Lek Obz* 2023, 72 (10): 451 – 473.
64. VERMEULEN R, SCHYMANSKI EL, BARABASI AL, MILLER GW. The exposome and health: where chemistry meets biology. *Science* 2020, 367 (6476): 392 – 396.65.
65. SAED A, MCKENNAN CH, DUAN J, et al. Mid-life anti-inflammatory metabolites are inversely associated with long-term cardiovascular disease events. *Lancet* 2024, 112. *eBioMedicine* 2025, 112: 105551. Doi.org/10.1016/j.ebiom.2024.105551.

Do redakcie došlo 25. 2. 2025.

**Adresa pre korešpondenciu:**  
**Prof. MUDr. Andrej Dukát, PhD.**  
V. interná klinika LF UK a UNB  
Ružinovská 26  
826 06 Bratislava  
E-mail: [andrej.dukat@fmed.uniba.sk](mailto:andrej.dukat@fmed.uniba.sk)