

Ryzyko zdrowotne – gdzie mieszkamy, co jemy, jak żyjemy

Przegląd instrumentów pomiaru ryzyka zdrowotnego

Health risks – where we live, what we eat, how we live Overview of health risk measurement instruments

dr n. chem. Sebastian Grzyb¹, prof. dr hab. Mieczysław Obiedziński²,
prof. dr hab. Krzysztof L. Krzystyniak^{1,3}

¹Wyższa Szkoła Inżynierii i Zdrowia w Warszawie

²profesor emerytowany Szkoły Głównej Gospodarstwa Wiejskiego

³profesor emerytowany Université du Québec à Montréal, Québec (Kanada)

ISSN 2353-8600; ISSN 1230-4719; nr art. GP.202405.03 © P

Abstract

Quantitative measures of health risk are based on epidemiological data and analytical clinical and toxicological data. This review of health risks measurement instruments discusses cumulative risk assessment (CRA: cumulative risk assessment), a measure of the overall burden of disease, expressed as the number of years lost due to bad health condition, and disability (DALY: disability-adjusted life years), as well as the achievement of adductomics. Detection and characterization of DNA damage is useful for assessing genotoxicity, monitoring DNA repair, developing biomarkers of exposure and assessing the efficacy of therapies. DNA adduct quantification is a noninvasive assessment of DNA damage and repair in individuals and in the human population, facilitating the assessment of lifetime exposures in the context of estimating exposomes and health risks.

Keywords: health risk, cumulative risk assessment (CRA), disability-adjusted life years (DALY), exposomics, adductomics, DNA-adducts.

Streszczenie

Ilościowe pomiary ryzyka zdrowotnego opierają się na danych epidemiologicznych oraz wynikach analiz klinicznych i toksykologicznych. W przeglądzie instrumentów pomiaru ryzyka zdrowotnego omówiono ocenę skumulowanego ryzyka (CRA: *cumulative risk assessment*), miarę całkowitego obciążenia chorobami, wyrażoną jako liczbę lat utraconych z powodu złego stanu zdrowia, niepełnosprawności (DALY: *disability-adjusted life years*) oraz osiągnięcia adduktomiki. Wykrycie i scharakteryzowanie uszkodzeń DNA jest przydatne do oceny genotoksyczności, monitorowania napraw DNA, opracowania biomarkerów narażenia i oceny skuteczności stosowanych terapii. Oznaczanie ilości adduktów DNA jest nieinwazyjną oceną uszkodzeń i napraw DNA u jednostek i w populacji człowieka, ułatwiającą ocenę narażenia w ciągu życia w kontekście oszacowania ekspozycji i zagrożeń zdrowotnych.

Słowa kluczowe: ryzyko zdrowotne, ocena skumulowanego ryzyka (CRA), lata życia skorygowane niepełnosprawnością (DALY), ekspozycja, adduktomika, addukty DNA.

Wprowadzenie

Ryzyko zdrowotne (*health risks*) to bardzo szerokie pojęcie, niemniej jednak we współczesnej medycynie i toksykologii podlega pomiarom ilościowym, zarówno w skali populacji, jak również

w odniesieniu do pacjenta czy też zdrowego człowieka (aneks). Historycznie rzecz biorąc, pierwsze były obserwacje zwiększonej liczby zgonów w populacji (pomór, plaga, morowe powietrze, epidemie). Czynniki ryzyka określa się ilościowo

na podstawie ich rozpowszechnienia w populacji (dane epidemiologiczne poparte analizą statystyczną) oraz ryzyka względnego (RR: *risk ratio*), ilorazu szans (OR: *odds ratio*) lub współczynnika hazardu (HR: *hazard ratio*) w zakresie przyczyniania się danego czynnika do określonych skutków zdrowotnych. W zasadzie pierwszorzędowe znaczenie mają cztery czynniki:

1. behawioralne, stylu życia (np. alkohol, nikotynizm, narkotyki);
2. środowiskowe (np. jakość powietrza, toksyny);
3. biologiczne (np. niedożywienie, otyłość, uwarunkowania genetyczne);
4. uwarunkowania społeczne (np. ubóstwo lub zamożność, dostęp do służby zdrowia).

Ekspozycja

Aktualnie badania ryzyka zdrowotnego są treścią ekspozycji (*exposomics*), nowej dziedziny opartej na technologiach omiczych, takich jak metabolomika, epigenomika, adduktomika, biomonitoring człowieka i inne. Ekspozycja jest wszechstronnym badaniem ekspozycji, obejmującym wszystkie narażenia środowiskowe (chemiczne, fizyczne, biologiczne i społeczne), z którymi jednostka spotyka się od poczęcia [1]. Celem tej dziedziny jest wyjaśnienie, w jaki sposób wszelkie narażenia ekspozycyjne oddziałują z czynnikami genetycznymi, wpływając na zdrowie i chorobę. Równolegle rozwijane są inne ciekawe metodologie, jak opisane poniżej wskaźniki CRA i DALY. Wspólnym mianownikiem tych nowoczesnych metodologii jest możliwie najbardziej wiarygodne i precyzyjne ilościowe oszacowanie ryzyka zagrażającego zdrowiu człowieka.

Ocena skumulowanego ryzyka

CRA (*cumulative risk assessment*) – ocena skumulowanego ryzyka jest ilościowym przedstawieniem łącznego ryzyka zdrowotnego populacji [2]. Miara ta uwzględnia znaczące czynniki, które przyczyniają się do głównych zagrożeń dla zdrowia we współczesnym społeczeństwie. Wskaźnik

ten jest szczególnie przydatny w ocenie zdrowia publicznego.

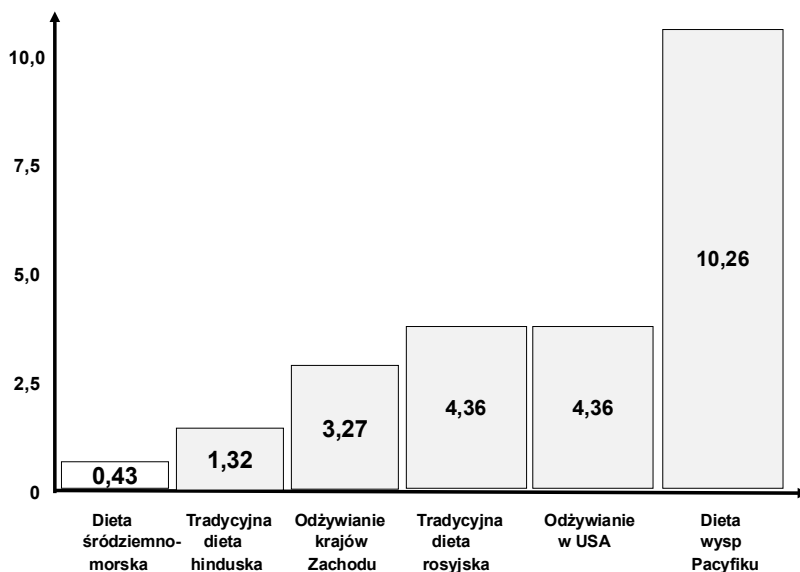
CRA uwzględnia fakt, że poszczególne osoby są często narażone na wiele zagrożeń jednocześnie, które dodatkowo mogą oddziaływać synergistycznie, zwiększając ogólne ryzyko dla zdrowia. Łączne ryzyko zdrowotne jest często normalizowane w celu utworzenia wskaźnika o wartości od 0 do 1 lub od 0 do 100, gdzie wyższe wartości wskazują na większe skumulowane ryzyko (rys. 1 i rys. 2). Obliczenia CRA mogą się znacznie różnić w zależności od czynników demograficznych i geograficznych, takich jak wiek, płeć, predyspozycje genetyczne, kraje zamożne lub zaniedbane ekonomicznie, regiony dotknięte przez kataklizmy.

Przykładowo ocena ryzyka zdrowotnego w incydentach komunikacyjnych opiera się na czterech komponentach. W Polsce mamy: umiarkowane ryzyko śmiertelności z powodu wypadków (1,6); wysoki wskaźnik wypadkowości drogowej (1,5); relatywnie dobrą jakość dróg (1,2); dobry dostęp do służby zdrowia (1,1) – co daje łączny wynik CRA: 3,1. Polski współczynnik ryzyka zdrowotnego z powodu wypadkowości drogowej CRA jest zdecydowanie wyższy w porównaniu do identycznego sposobu obliczeń dla średniej Unii Europejskiej (0,95), krajów skandynawskich (Szwecja: 0,95, Norwegia: 0,79), Anglii (0,7), Stanów Zjednoczonych (1,7). Wskaźnik ten dramatycznie rośnie np. dla krajów azjatyckich, takich jak Indie (CRA: 189) czy Pakistan (CRA: 315).

Dla rodzajów i jakości zdrowotnej diety obliczany jest wskaźnik CRA dla ryzyka wynikającego ze sposobu odżywiania w różnych krajach. Na przykład dla diety śródziemnomorskiej uzyskano znakomity wynik poniżej jedności: CRA = 0,43 (rys. 1).

Różnice w wartościach wskaźnika CRA mogą być istotnie wysokie w zależności od udziału jednostkowych składników, jak w przypadku skumulowanego ryzyka dla różnych krajów (rys. 2). Wyniki CRA dla wybranych krajów uzyskano na podstawie wielokrotnych obliczeń sztucznej inteligencji (AI: *artificial intelligence*), przy czym dla

Dietozależne ryzyko zdrowotne, ocena skumulowanego ryzyka (CRA)

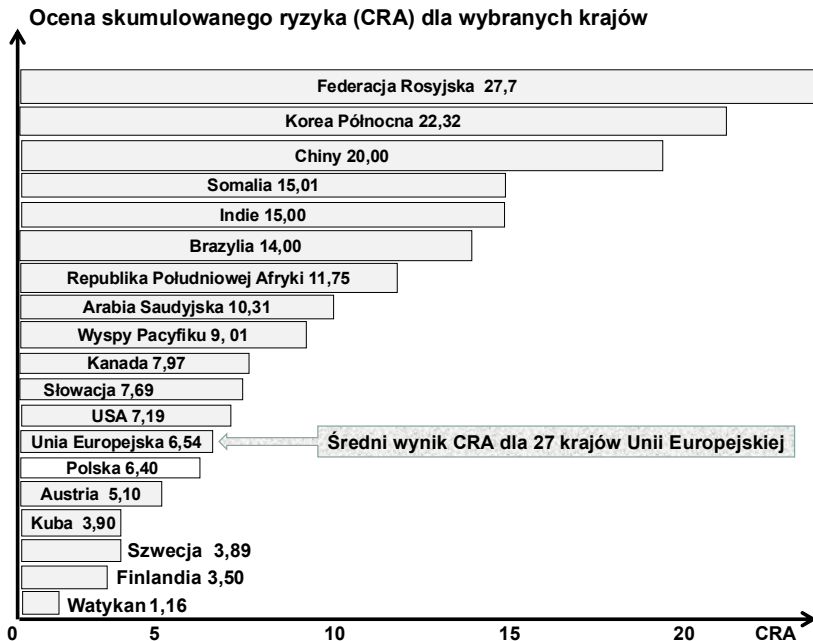


Rysunek 1. Ocena skumulowanego ryzyka zdrowotnego (CRA: *cumulative risk assessment*) dla różnych rodzajów diet/odżywiania

niektórych krajów odchylenie standardowe CRA było relatywnie wysokie (Korea Północna: CRA 22,32 +/- 12,85; Federacja Rosyjska: CRA 27,76 +/- 11,39; Indie: CRA 15,00 +/- 6,00) w porównaniu do odchylenia standardowego CRA dla 27 krajów Unii Europejskiej (średni wynik z sumy CRA dla 27 krajów: 6,65 +/- 1,33). W Unii Europejskiej wskaźnik CRA powyżej 7,00 notowano dla trzech krajów (Włochy, Słowacja, Rumunia), natomiast dla innych trzech krajów (Finlandia, Malta, Szwecja) wskaźnik ten wynosi poniżej 4,00.

Mówiąc o samym ryzyku zdrowotnym, warto podkreślić, że w zależności od regionu czy kraju poszczególne ekspozycje mogą mieć wyższe wartości względnego ryzyka RR (*risk ratio*), czyli nierównomiernie wyższą „siłę rażenia”. Warto przyjrzeć się zróżnicowanym kryteriom ryzyka zdrowotnego uwzględnionego w powyższych obliczeniach (rys. 2). Na przykład Chiny znane są z wysokiego poziomu zanieczyszczeń środowiska i szybkiego uprzemysłowienia, co może przyczynić się do wysokiego współczynnika CRA. Indie borykają się z poważnymi problemami związanymi z zanieczyszczeniem

środowiska i wyzwaniami społeczno-gospodarczymi. Podobnie Brazylia zmaga się z wyzwaniami środowiskowymi i społeczno-ekonomicznymi, co może skutkować wysokim CRA. Jeśli chodzi o dane dla USA (CRA: 7,19), chociaż w wielu obszarach obowiązują wysokie standardy, nierówności społeczno-ekonomiczne i problemy zdrowotne mogą przyczyniać się do podwyższonego CRA. Dla Korei Północnej (CRA: 22,32) w obliczeniach uwzględniono niedożywienie (głód), powszechny brak bezpieczeństwa żywnościowego), choroby zakaźne (wysoka częstość występowania gruźlicy), ograniczony dostęp do opieki, złą higienę (problemy sanitarne) oraz zaburzenia zdrowia psychicznego (wysoki stres i problemy ze zdrowiem psychicznym). Dane (sprzed roku 2022) dla Federacji Rosyjskiej (CRA: 27,7) sugerują, że ten kraj rzeczywiście ma wysoki wskaźnik CRA ze względu na znaczne problemy społeczno-ekonomiczne, zanieczyszczenie środowiska, nierówności społeczne, wysokie wskaźniki palenia tytoniu, spożywania alkoholu, chorób niezakaźnych, wysoki poziom przestępczości i wypadków drogowych.



Rysunek 2. Ocena skumulowanego ryzyka zdrowotnego (CRA: *cumulative risk assessment*) dla mieszkańców danego kraju

Lata życia skorygowane niepełnosprawnością

DALY (*disability-adjusted life years*) – lata życia skorygowane niepełnosprawnością – to miara całkowitego obciążenia chorobami, wyrażona jako liczba lat utraconych z powodu złego stanu zdrowia, niepełnosprawności lub przedwczesnej śmierci. Jeden DALY oznacza utratę równowartości jednego roku pełnego zdrowia. Koncepcja DALY powstała w połowie lat 90. XX w. jako: *optymalizowanie sposobu, w jaki mierzymy wpływ choroby, w jaki sposób wybieramy odpowiednią do rodzaju choroby interwencję oraz w jaki sposób śledzimy sukces lub porażkę tej interwencji* [3]. Badania eksposomiczne poprawiły dokładność przypisywania DALY konkretnym przyczynom poprzez identyfikację czynników środowiskowych przyczyniających się do chorób. Pozwala to na lepsze zrozumienie obciążenia chorobami, takimi jak choroby układu krążenia, układu oddechowego i nowotwory, na które wpływa narażenie na zanieczyszczenie powietrza oraz chemikalia i czynniki stylu życia. Czynniki stylu życia, uzależnienia,

urbanizacja, brak terenów zielonych mogą istotnie wpłynąć na stan zdrowotny populacji.

W Unii Europejskiej wskaźniki DALY związane z alkoholem oszacowano na ok. 10,8 mln DALY rocznie, przy czym obciążenie to obejmuje szeroki zakres problemów zdrowotnych, od chorób wątroby po urazy, choroby układu krążenia, nowotwory i zaburzenia zdrowia psychicznego. Globalnie skutki spożywania alkoholu oszacowano na ok. 10,3 mln DALY wśród mężczyzn i ok. 3,2 mln DALY wśród kobiet. Przeliczając wskaźnik DALY na 100 tys. mieszkańców na rok, otrzymamy dane porównawcze dla Polski, Unii Europejskiej (jako całości) oraz Stanów Zjednoczonych (tab. 1).

Adduktomika

Zajmuje się ilościową oceną uszkodzeń DNA, oznaczając liczbę powstających adduktów DNA (*DNA adducts*), czyli uszkodzonych zasad azotowych, nukleotydów i szkieletu fosforanowego DNA, jak również pęknięć nici DNA. Wykrycie i scharakteryzowanie uszkodzeń DNA jest przydatne do oceny genotoksyczności, monitorowania

Tabela 1. Dane porównawcze lat utraconych z powodu złego stanu zdrowia i niepełnosprawności DALY, wywołanych wybranymi czynnikami stylu życia i środowiska

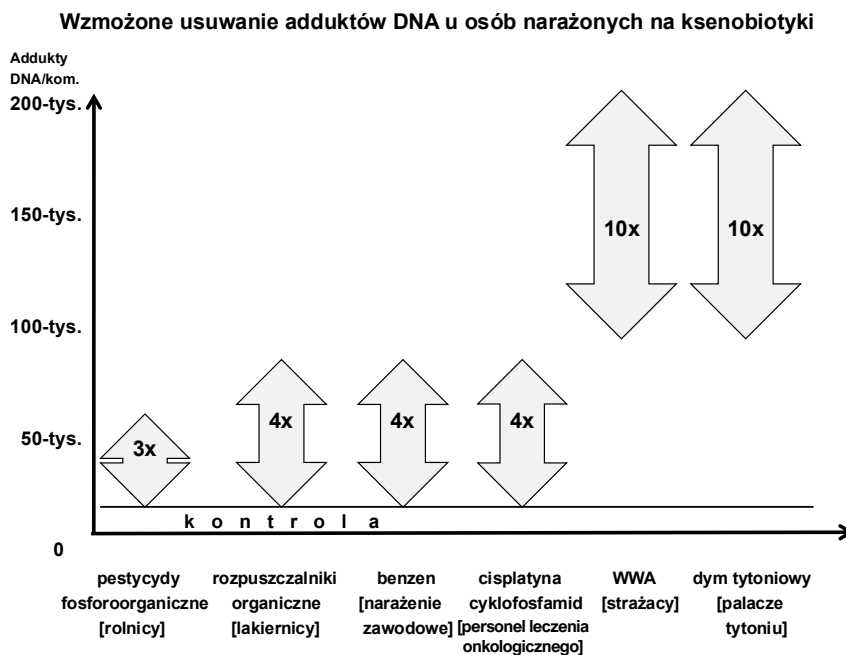
Czynnik*	Polska	Unia Europejska	Stany Zjednoczone
Alkohol	368	895	903
Twarde narkotyki	78	134	301
Otyłość	657	2237	6024
Zranienia w wypadkach komunikacyjnych	394	783	753

* DALY na 100 tys. osób na rok

napraw DNA, opracowania biomarkerów narażenia i oceny skuteczności stosowanych terapii. Szacunki dotyczące liczby podstawowych uszkodzeń DNA w komórkach są bardzo zmienne, rzędu tysięcy adduktów na komórkę lub na 10⁹ nukleotydów. Wraz z postępem w metodach ich wykrywania i oznaczania istnieje możliwość zidentyfikowania adduktów DNA promujących mutagenезę i korelujących ze znanym ekspozycją.

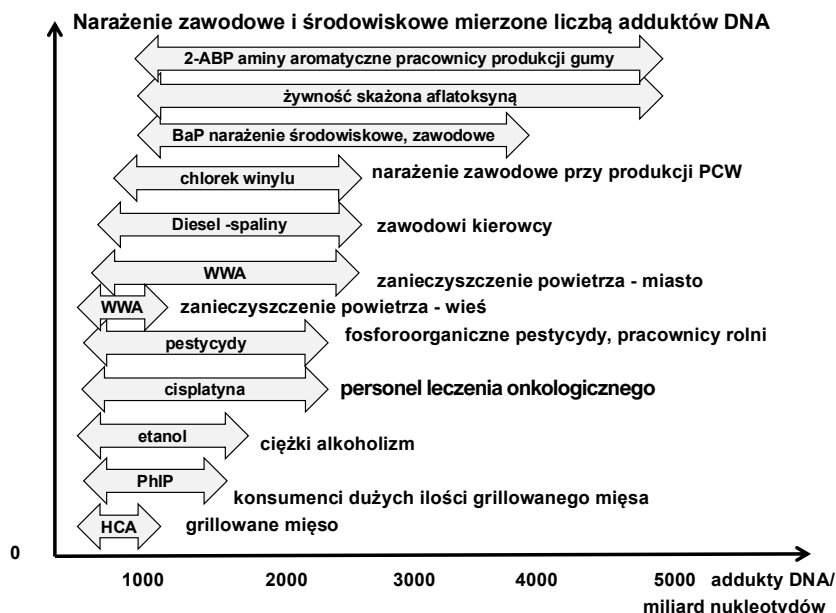
Oznaczanie liczby adduktów DNA w moczu jest nieinwazyjną oceną powstawania i napraw DNA u jednostek i w populacji człowieka, co uła-

twia ocenę narażenia w ciągu życia w kontekście oszacowania ekspozycji i zagrożeń zdrowotnych. Działania naprawcze u osób wykonujących zawody wysokiego ryzyka, u palaczy tytoniu mogą skutkować usuwaniem do 200 tys. adduktów DNA na komórkę dziennie; może wystąpić od 40 tys. do 100 tys. adduktów dziennie na komórkę (rys. 3). System wycinania nukleotydów (NER: *nucleotide excision repair*) oraz system wycinania zasad azotowych (BER: *base excision repair*) i pozostałe enzymy biorące udział w naprawach DNA usuwają mierzalne ilości adduktów DNA.



Rysunek 3. Wzmózone usuwanie adduktów DNA u osób narażonych na ksenobiotyki

WWA – wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne; strzałki wskazują zakres indywidualnych stężeń usuwanych adduktów DNA/komórkę; liczby: 3x–10x wskazują na wielokrotność stężeń adduktów DNA wobec kontroli (w zakresach określonych strzałkami).



Rysunek 4. Narażenie zawodowe i środowiskowe na ksenobiotyki, produkty grillowanego mięsa, leki chemioterapeutyczne i inne, mierzone liczbą adduktów DNA na miliard nukleotydów

2ABP, N-(2-metoksyfenilo)-2-aminobifenyl – biomarker narażenia na aminy aromatyczne; BaP, benzo(alfa)piren – biomarker kancerogennych wielopierścieniowych węglowodorów aromatycznych; HCA – aminy heterocykliczne; PCW, polichlorek winylu, tworzywo sztuczne, PhIP, 2-amino-1-metylo-6-fenylimidazo[4,5-b]pirydyna – biomarker amin heterocyklicznych; WWA – wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne.

Ciągle nabywanie uszkodzeń DNA z narażenia na egzogenne i endogenne stresory w połączeniu z polimorfizmem genetycznym, defektami szlaków naprawy DNA przyczyniają się do akumulacji uszkodzeń DNA w genomie i niestabilności genomu [4].

Wraz z postępem w metodach wykrywania i oznaczania adduktów DNA istnieje możliwość zidentyfikowania adduktów DNA promujących mutagenезę i korelujących ze znanym ekspozycją [5]. Stałe, codzienne usuwanie adduktów DNA poprzez procesy naprawy i detoksykacji DNA obejmuje naprawę dziesiątek tysięcy do setek tysięcy uszkodzeń na komórkę dziennie. Znanym jest np. efekt działania chemioterapii: biopsje guza od pacjentów poddawanych chemioterapii cisplatyną ujawniają ok. 1–10 tys. adduktów na komórkę bezpośrednio po podaniu leku onkologicznego, przy czym znaczną redukcję obserwuje się w ciągu pierwszych 48 godzin, gdy uruchamia-

ją się mechanizmy naprawcze. Poziom uszkodzeń DNA wzrasta wraz z wiekiem i narażeniem na ekspozycję zewnętrzną (stresory środowiskowe), co przyczynia się do mutacji somatycznych, ostatecznie prowadzących do różnych chorób, w tym chorób układu krążenia, neurodegeneracji i raka.

Oznaczanie adduktów DNA w moczu [6], w przeliczeniu liczby adduktów/miliard nukleotydów, pozwala na ilościowe oszacowanie narażenia zawodowego i środowiskowego (rysunek 4). Warto zwrócić uwagę np. na istotną różnicę w ilościach adduktów DNA w moczu mieszkańców ośrodków wielkomiejskich oraz w tzw. świeżym wiejskim powietrzu, które co prawda w mniejszym stopniu, ale też jest lub może być zanieczyszczone. Istotnym ekspozycją może być częste spożywanie dobrze wysmażonego mięsa, podnosząc poziom adduktów amin heterocyklicznych, takich jak addukty PhIP-DNA w moczu, od 200 do 1000 adduktów na miliard nukleotydów. Ko-

rzystając z metodologii adduktomiki, zmierzono skutki ekspozycji na wiele toksyn chemicznych, jak: benzo(a)piren, chlorek winylu przy produkcji polichloroku winylu (PCW), aminy aromatyczne (2-ABP) przy produkcji gumy, wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne (WWA), spaliny dieslowskie i inne (rysunek 4).

Ogólnie zliczanie adduktów DNA w ludzkim moczu jest metodą nieinwazyjną, dostarcza istotnych danych określających poziom narażenia i tym samym potencjalne zagrożenie dla zdrowia wobec różnych czynników środowiskowych, zawodowych i innych niekorzystnych czynników stylu życia.

Podsumowanie

Zdrowie jest podstawową wartością dla każdego człowieka. Zagrożenia zdrowotne traktowane

są priorytetowo przez profesjonalne zespoły naukowe, międzynarodowe instytucje administracyjno-badawcze i organizacje zdrowotne. Badania asocjacyjne całego epigenomu człowieka (EWAS) wyodrębniły nowy kierunek oceny zagrożeń zdrowotnych, jakim jest eksposomika. Koncepcja eksposomu podkreśla znaczenie ilościowego określenia pełnego spektrum narażenia zdrowotnego oraz odnosi się do całości zagrożeń zdrowotnych, ekspozycji ze źródeł wewnętrznych i zewnętrznych – od poczęcia przez całe życie człowieka. Wybory dotyczące stylu życia mają istotny wpływ na ryzyko rozwoju chorób przewlekłych, stan zdrowia psychicznego i inne problemy zdrowotne. Te rozległe badania prowadzą do ilościowego oszacowania ryzyka zdrowotnego ludzi w ujęciu indywidualnym, jak również w skali populacji.

Aneks. Instrumenty ilościowego pomiaru ryzyka zdrowotnego*

1. Pomiar adduktów DNA (adduktomika): wskazuje na narażenie na działanie czynników genotoksycznych.
2. Lata życia skorygowane o niepełnosprawność (DALY): miara ogólnego obciążenia chorobami.
3. Ocena skumulowanego ryzyka (CRA): ocenia łączne ryzyko wynikające z narażenia na wiele eksposomów.
4. Wskaźnik ryzyka nowotworu (CRI): szacuje prawdopodobieństwo zachorowania na raka w ciągu całego życia.
5. Margines narażenia (MoE): stosunek dawki kancerogenu wywołującej raka do dawki, jaką otrzymuje człowiek.
6. Biomonitoring człowieka (HBM): pomiar stężeń ksenobiotyków bezpośrednio u człowieka.
7. Ocena wpływu na zdrowie (HIA): oszacowanie skutków zdrowotnych polityki, programu, projektu na populację.
8. Prawdopodobna ocena ryzyka (PRA) szacuje ryzyko niekorzystnych wyników zdrowotnych.

* CRA – cumulative risk assessment; CRI – cancer risk assessment; DALY – disability-adjusted life years; HBM – human biomonitoring; HIA – health impact assessment; PRA – probability risk assessment; MoE – margin of exposure.

Fragmenty tekstu zostały zaczerpnięte z przygotowanej monografii: *Eksposomika, technologie omiczne w rozpoznawaniu zagrożeń zdrowotnych*, Wydawnictwo Medyk 2024 r. Autorzy: Sebastian Grzyb, Mieczysław W. Obiedziński, Krzysztof L. Krzystyniak.

Nadesłano: 02-09-2024

Adres do korespondencji: redakcja@gabinetprywatny.pl

Pismienictwo:

1. Sun J, Fang R, Wang H, et al. A review of environmental metabolism disrupting chemicals and effect biomarkers associating disease risks: Where exposomics meets metabolomics. *Environ Int.* 2022 Jan;158:106941. doi: 10.1016/j.envint.2021.106941.
2. U.S. Environmental Protection Agency (EPA, 2003). Framework for Cumulative Risk Assessment (EPA/630/P-02/001F).
3. Murray CJ, Lopez AD. Evidence-based health policy – lessons from the Global Burden of Disease Study. *Science.* 1996 Nov 1;274(5288):740-3. doi: 10.1126/science.274.5288.740.
4. Chatterjee N, Walker GC. Mechanisms of DNA damage, repair, and mutagenesis. *Environ Mol Mutagen.* 2017 Jun;58(5):235-263. doi: 10.1002/em.22087.
5. Cooke MS, Chang YJ, Chen YR, et al. Nucleic acid adductomics – The next generation of adductomics towards assessing environmental health risks. *Sci Total Environ.* 2023 Jan 15;856(Pt 2):159192. doi: 10.1016/j.scitotenv.2022.159192.
6. Cooke MS, Hu CW, Chang YJ, Chao MR. Urinary DNA adductomics – A novel approach for exposomics. *Environ Int.* 2018 Dec;121(Pt 2):1033-1038. doi: 10.1016/j.envint.2018.10.041.