

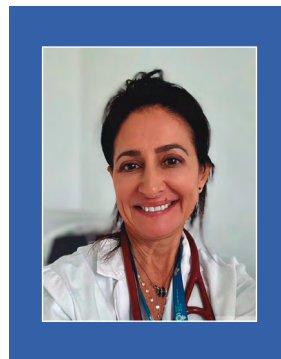
Garzón Rodríguez, Cristina¹; Ayala Gómez, Antonio²

¹Doctora en Medicina y Cirugía. Especialista en Geriátría. Máster en Cuidados Paliativos. Máster en Medicina Estética y Envejecimiento Fisiológico. Hospital San Juan de Dios, Sevilla.

²Catedrático de Bioquímica y Biología Molecular. Universidad de Sevilla.

www.seme.org/revista/autores/cristina-garzon-rodriguez

Recepción: 09/10/2023. Revisión: 25/10/2023. Aceptación: 31/10/2023. Publicación: 08/11/2023



Dra. Cristina Garzón Rodríguez

Toxicidad ambiental y envejecimiento

Environmental toxicity and ageing

RESUMEN

El envejecimiento se puede definir como la pérdida de las funciones normales del organismo con el paso del tiempo. Además de los procesos bioquímicos intrínsecos, numerosos factores exógenos son causantes del envejecimiento patológico. Estos elementos exógenos tienen que ver con el medio ambiente y los hábitos de vida de las personas (exposición a radiaciones, contaminantes del aire, el agua, los suelos y los alimentos o productos usados por la industria alimentaria, entre otros). Estos factores ambientales determinan directa o indirectamente la velocidad a la que se envejece, la variabilidad en longevidad entre individuos y el aumento de enfermedades crónicas relacionadas con la edad; ya que son capaces de alterar procesos biológicos importantes mediante mecanismos que aumentan el estrés oxidativo y la inflamación. Curiosamente, los mismos factores ambientales que causan las enfermedades crónicas y aceleran el envejecimiento son los mismos que juegan un papel clave en la crisis climática. Es destacable y preocupante que la exposición a todas estas sustancias puede “frenar” el aumento de la vida media experimentado en el último siglo.

Palabras clave. Envejecimiento. Longevidad. Toxicidad ambiental. Elementos contaminantes. Detoxificación. Estrés oxidativo. Radicales libres. Inflamación.

ABSTRACT

Ageing is the gradual decline of the body's normal functions over time. Pathological ageing is attributed not only to intrinsic biochemical processes but also to numerous exogenous factors rooted in a person's lifestyle habits and environment. These factors include, but are not limited to, exposure to radiation, pollutants present in air, water, soil, and food or products used by the food industry. These environmental factors have a direct or indirect impact on the pace at which ageing occurs, on the divergent longevity of an individual, and on the rise in age-related chronic illnesses. These factors can change vital biological processes that heighten oxidative stress and inflammation. Significantly, the environmental factors that cause chronic diseases and hasten ageing are the same issues that contribute considerably to the climate crisis. It is noteworthy and concerning that exposure to these substances may impede the rise in half-life witnessed in the past century.

Keywords. Ageing. Longevity. Environmental toxicity. Pollutants. Detoxification. Oxidative stress. Free radicals. Inflammation.

INTRODUCCIÓN

La Medicina Antienvejecimiento se centra en prevenir, predecir y tratar la pérdida de las funciones óptimas del organismo que ocurre con el paso de los años; considerando la variabilidad genética, el entorno, el estilo de vida, los biomarcadores y las características psicosociales de cada persona. Es, por tanto, una medicina personalizada, predictiva y preventiva.

Un aspecto importante en la manera de envejecer, y en la aparición de enfermedades, es la exposición a factores ambientales [1,2]. De hecho, vivir en ciudades con una alta densidad de población acorta la vida, y este efecto de los tóxicos ambientales se ve agravado porque el aumento de la edad disminuye la capacidad de un individuo para metabolizar, compensar y recuperarse de la exposición a factores estresantes adversos; todo lo cual puede conducir a una homeostasis alterada de sistemas biológicos clave. Por lo tanto, es importante tener en cuenta cómo y cuándo las exposiciones a lo largo de la vida se vuelven tóxicas, sea de forma aguda o acumulativa; también los efectos acumulativos hacen al individuo más vulnerable.

DATOS SOBRE LONGEVIDAD HUMANA

Uno de los principales retos que se tienen en el siglo XXI es lidiar con el envejecimiento de la población, un “problema” difícilmente imaginable a mediados del siglo pasado. Actualmente, el número de personas mayores de 65 años está aumentando estrepitosamente; siendo el segmento de mayores de 85 años el que mayor aumento está experimentado [3].

La vida media (VM) es la media del número de años que vive una población en un cierto periodo, y depende de las condiciones de vida en general. Se le llama también “expectativa de vida al nacer” porque son los años de vida que, en teoría, puede vivir una persona por el mero hecho de nacer en un sitio determinado. En España, la VM es de 77 años para los varones y 83 para las mujeres. Esta esperanza de vida ha aumentado tremendamente en los últimos años, básicamente debido a las mejoras en las condiciones de vida, los avances médicos y los progresos en la tecnología y la cobertura sanitaria [4]. De hecho, en el último siglo la VM se ha duplicado. Pero esto no ha ocurrido en todos los países; desgraciadamente en algunos en vías de desarrollo se vive muy poco tiempo, como en Sierra Leona cuya VM es de 40 años. Estas diferencias dan idea de que la longevidad es maleable; es decir, hay ciertas claves que permiten vivir más tiempo. Si bien no es fácil predecir hasta cuándo seguirá aumentando la longevidad, no resultaría descabellado pensar que una fracción cada vez más importante de la población puede llegar a ser centenaria [5].

Este aumento de la expectativa de vida al nacimiento y, por lo tanto, del envejecimiento de la población tiene como consecuencias haber puesto de manifiesto un nuevo conjunto de enfermedades y causas de muerte relacionadas con la edad. Si a principios del siglo pasado predominaban las enfermedades infecciosas como principales causas de muerte, éstas han perdido protagonismo y ahora son las enfermedades crónicas degenerativas y las relacionadas con el propio entorno ambiental creado por el hombre, como el cáncer, las que constituyen el verdadero problema de salud. Además, estas enfermedades, que normalmente han estado relacionadas con edades avanzadas, se están desarrollando a edades más tempranas. Tal es el caso del cáncer, la diabetes, la obesidad, y las enfermedades cardiovasculares.

¿QUÉ ES EL ENVEJECIMIENTO?

El envejecimiento se puede definir como la pérdida progresiva de las funciones óptimas de un organismo con el paso del tiempo. Como indica esta última definición, la máxima capacidad de realización de funciones fisiológicas decae con la edad. De hecho, esta disminución está tan bien establecida que existen métodos que determinan la edad biológica de un individuo simplemente midiendo el grado de funcionalidad fisiológica y comparándolos con los “valores patrón” obtenidos de un estudio muy amplio en la población normal.

Cabe distinguir entre “envejecimiento biológico” (EB), que es la pérdida de las funciones óptimas de un organismo causada por procesos intrínsecos, y “envejecimiento patológico” (EP), que es el proceso de envejecimiento acompañado o causado por una serie de enfermedades relacionadas con la edad.

Teorías del envejecimiento. Radicales libres

Cualquier teoría sobre el envejecimiento debe explicar tres aspectos fundamentales: las bases bioquímicas de las diferencias entre organismos jóvenes y viejos, las diferencias en longevidad entre especies y el mecanismo de cómo determinados agentes acortan o extienden la VM. Hay más de 300 teorías sobre por qué se produce el envejecimiento, de las cuales sólo unas pocas son ampliamente aceptadas. Entre estas se encuentra la teoría de los radicales libres (RL), propuesta por Harman [6]. Según esta teoría, las especies reactivas de oxígeno y nitrógeno (ERO y ERN) destruyen la capacidad de las células individuales de desempeñar una función, debilitando todos los tejidos, lo que conlleva al envejecimiento y muerte. Si bien, estos RL pueden tener algunos efectos beneficiosos, tales como su intervención en la vasodilatación, como el monóxido de nitrógeno (NO), o tienen poder bactericida, como

Inflamación crónica

La inflamación es un proceso biológico esencial que se produce inmediatamente después de un traumatismo o infección y evita la propagación de los agentes patógenos, minimiza el daño a las células y tejidos y, finalmente, promueve la reparación y la cicatrización. Las etapas básicas de la inflamación aguda son: vasodilatación, aumento de la permeabilidad vascular y la llegada de leucocitos, los cuales liberan distintas enzimas, mediadores químicos y RL con el objetivo de destruir al agente tóxico. Como todas estas sustancias pueden dañar al tejido, el proceso de inflamación tiene que terminar lo antes posible. Si esto no ocurre, y el proceso se alarga en el tiempo, se genera un estado de inflamación crónica caracterizado por un círculo vicioso entre estrés oxidativo-inflamación, en el que se producen muchos compuestos oxidantes, que son la causa de muchas enfermedades degenerativas posteriores [12].

ORIGEN EXÓGENO DE RADICALES LIBRES: IMPORTANCIA DEL MEDIO AMBIENTE

El aumento del estrés oxidativo también puede tener un origen exógeno [13]. Entre los agentes externos causantes de RL están las radiaciones UV, los contaminantes del aire, el agua y los suelos, el humo del tabaco, los medicamentos, los disolventes, todos los aditivos alimentarios; sustancias que se añaden a los alimentos para mejorar su color, textura y sabor o, simplemente, para su conservación durante un período más largo de tiempo. Las vías principales de entrada al organismo son por contacto con la piel o los ojos, la ingesta o la inhalación. A lo anterior hay que añadir el conjunto de productos tóxicos que se generan durante el cocinado de los alimentos.

Las principales sustancias contaminantes del aire, agua y suelos pueden encontrarse en el Registro Estatal de Emisiones y Fuentes Contaminantes del Plan de Recuperación, Transformación y Resiliencia (PRTR España): <http://www.prtr-es.es/conozca/Sustancias-contaminantes-1026062012.html#2>

Gases de efecto invernadero (GEI)

Son aquellos constituyentes de la atmósfera, tanto de origen natural como antropogénico, que tienden a retener parte de la energía en forma de calor que irradia la superficie de la Tierra. Esto provoca el calentamiento de la parte baja de la atmósfera, principal causa del cambio climático. El vapor de agua (H₂O), dióxido de carbono (CO₂), óxido nitroso (NO₂), metano (CH₄) y ozono (O₃) son los principales GEI de la atmósfera. A los anteriores hay que sumar los de origen humano, tales como los hidrofluorocarbonos (HFC), perfluorocarbonos (PFC) y hexafluoruro de azufre (SF₆).

Metales pesados

Algunos metales pesados son esenciales para el metabolismo del cuerpo humano. Sin embargo, en concentraciones altas pueden resultar tóxicos y producir muchas enfermedades debido a su tendencia a acumularse. Los metales que más problemas medioambientales y de salud ocasionan son el mercurio, el plomo, el cadmio, el aluminio, o algún semimetal como el arsénico. El envenenamiento por metales pesados puede resultar de la contaminación del agua potable (ej. tuberías del plomo), las altas concentraciones en el aire cerca de fuentes de la emisión, o a través de los alimentos, en los que su concentración aumenta a medida que ascendemos en la cadena trófica (mercurio en los pescados de mayor tamaño). Los metales provocan efectos tóxicos de muy diversa índole por distintos mecanismos [14]. Aumentan el estrés oxidativo (por ejemplo, el hierro y el cobre). También, pueden desplazar los cofactores de las reacciones enzimáticas, interrumpiendo los procesos metabólicos, alterando los mecanismos de señalización de las células, afectando las funciones celulares, como la diferenciación y la proliferación, además de afectar directamente los tejidos. Algunos tienen también una naturaleza antagonista de otros minerales fisiológicos [15].

Compuestos orgánicos persistentes (COP)

Los COP (*persistent organic pollutants*, POP, en inglés) son sustancias químicas persistentes en el medio ambiente, bioacumulables, altamente tóxicas y con potencial para transportarse a larga distancia, lo cual supone una importante amenaza para la salud humana. Algunos compuestos de este grupo son: aldrina, un pesticida prohibido en 1989, aunque puede encontrarse por acumulación en su forma degradada dieldrina; hexaclorobenceno, un fungicida usado hasta 1984 con una muy lenta degradación, bifenilos policlorados (*polychlorinated biphenyls*, PCB), o hidrocarburos aromáticos policíclicos, un grupo heterogéneo de sustancias químicas originadas por la combustión incompleta de materia orgánica, caso del tabaco o de la carne a la parrilla.

Sustancias que agotan la capa de ozono

Entre las sustancias antropogénicas que provocan una disminución de la concentración de ozono se encuentran los siguientes hidrocarburos halogenados: clorofluorocarbonos (CFC), hidrofluorocarbonos (HCFC), halones, tetraclorometano (TCM) y 1,1,1-tricloroetano.

Sustancias acidificantes y precursoras de ozono

La emisión de gases acidificantes a la atmósfera, como dióxido de azufre (SO₂), óxidos de nitrógeno (NOx) y

amoníaco (NH₃) regresan a la superficie directa o indirectamente, tras haber sufrido una transformación química (ácido sulfúrico o nítrico, sulfato de amonio, nitrato amónico) provocando grandes daños a los ecosistemas naturales sensibles a la acidificación, debido a que son contaminantes de fácil dispersión y permanecen en el aire durante varios días.

Los precursores de ozono, entre ellos los compuestos orgánicos volátiles distintos del metano (COVDM), CO, NOx y, en menor medida, CH₄, son sustancias que favorecen la formación de ozono en las capas más bajas de la atmósfera provocando, en concentraciones elevadas, daños en la salud humana, la vegetación y los ecosistemas.

Pesticidas

Son sustancias y productos usados para eliminar y controlar los organismos nocivos, tales como malezas o insectos vectores de enfermedades. Los pesticidas, plaguicidas e insecticidas pueden tener efectos muy negativos en la salud humana y el medio ambiente. Al ser tan extensa la lista es recomendable consultarla en el siguiente enlace: <https://web.doh.state.nj.us/rtkhsfs/factsheets.aspx?lan=spanish&alph=A&carcinogen=False&new=False>

Además de todos los compuestos mencionados, cabría citar un sinnúmero de sustancias que no son incluidas en los grupos anteriores, pueden contaminar el agua, el suelo y el aire o pueden estar presentes en los alimentos. En este último caso, pueden proceder de distintas fuentes: residuos de productos sanitarios que se dan a los cultivos o a los animales para prevenir enfermedades (ej. pesticidas y residuos medicamentosos), residuos ambientales que las actividades mineras o industriales generan y esparcen por tierra, aire y agua contaminando los alimentos (ej. metales pesados, nitratos y dioxinas), toxinas naturales que producen los hongos en los alimentos (ej. micotoxinas), sustancias que se producen en el procesado o manipulación industrial de los alimentos (ej. acrilamida, bisfenol A, ftalatos), por citar algunos.

INFLUENCIA DEL MEDIO AMBIENTE EN LA SALUD Y EL ENVEJECIMIENTO

Supuestamente, un medio ambiente cuidado y limpio no tendría por qué afectar a la velocidad de envejecimiento. Sin embargo, en el medio ambiente hay una gran cantidad de xenobióticos que causan efectos inmediatos, o a largo plazo, muy variados sobre la salud de las personas y determinan un envejecimiento saludable o patológico.

Prácticamente, todas las personas del planeta están expuestas regularmente a una compleja mezcla de productos químicos industriales incluso antes de nacer. De hecho, se han detectado hasta 287 químicos en la sangre

del cordón umbilical, de los cuales 180 provocan cáncer en humanos o animales, 217 son tóxicos para el cerebro y el sistema nervioso y 208 causan defectos de nacimiento o desarrollo anormales en las pruebas sobre animales (Environmental Working Group: <http://www.ewg.org>).

Todas estas exposiciones tempranas tienen una enorme repercusión en la incidencia de enfermedades. Por ejemplo, la exposición materna a la contaminación del aire, incluyendo partículas, monóxido de carbono, azufre, óxidos de nitrógeno, ozono, y el humo del tabaco, se asocian con bajo peso al nacer, defectos congénitos y muertes fetales y neonatales. La exposición materna a la contaminación del aire también está relacionada con efectos en la salud infantil, incluyendo disminución del crecimiento pulmonar, aumento de las tasas de infecciones de las vías respiratorias, asma, problemas de comportamiento y alteraciones del desarrollo neurocognitivo [16]. El bajo peso al nacer está relacionado con la obesidad en la adolescencia y la edad adulta. Muchos estudios también han encontrado que el bajo peso al nacer es un factor de riesgo para la enfermedad cardiovascular de adultos, la hipertensión y la diabetes tipo II. Todas estas enfermedades en la mediana edad (especialmente la diabetes) se asocian con un mayor riesgo para el desarrollo de las enfermedades neurodegenerativas en la edad adulta.

La exposición a todos estos elementos contaminantes supone una inducción constante de los sistemas de detoxificación con la consiguiente formación de RL. Este aumento del estrés oxidativo, junto con la inducción de inflamación crónica (Figura 3), son dos mecanismos por los que los contaminantes del ambiente aceleran el envejecimiento y la aparición de enfermedades relacionadas con la edad [17]. Cuando se comparan los cerebros de las personas que viven en ciudades muy contaminadas con los que viven en ciudades de aire limpio se encuen-

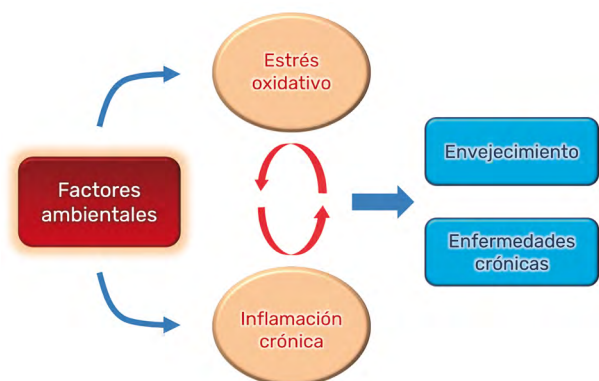


Figura 3. Mecanismos por los que los factores ambientales aceleran el envejecimiento y la aparición de las enfermedades relacionadas con la edad.

tran aumentados varios marcadores de inflamación y de estrés oxidativo, lo que conlleva mayor riesgo de padecer muchas enfermedades relacionadas con el envejecimiento de la población, incluidos los trastornos neurodegenerativos, enfermedades cardiovasculares, hipertensión y diabetes. Además, hay que tener en cuenta que todos estos componentes ambientales pueden interactuar con la genética de las personas [18], con lo cual la aparición o no de una enfermedad y la velocidad a la que se envejece no es algo que simplemente dependa de los individuos sino del entorno en el que vivan. También es necesario tener en cuenta que estos factores ambientales pueden interactuar de forma sinérgica en el deterioro de la salud.

RECOMENDACIONES PARA CONTROLAR EL EFECTO DE LOS CONTAMINANTES SOBRE EL ENVEJECIMIENTO

Actualmente sabemos que la salud, el riesgo de padecer ciertas enfermedades y la velocidad de envejecimiento depende de la respuesta biológica a lo que se come, se bebe o se respira, junto a muchos otros aspectos del entorno. Conociendo todos los factores ambientales que juegan un papel clave en estas enfermedades durante toda la vida se pueden tomar una serie de medidas de prevención e intervención.

Según lo expuesto, el propio metabolismo tiene efectos secundarios; es decir, respirar y metabolizar compuestos a través del sistema P-450 genera compuestos oxidantes. Si se consideran los RL como agentes causales del envejecimiento y enfermedades relacionadas, los procesos endógenos generadores de éstos, respiración mitocondrial y citocromo P-450, habría que tenerlos lo menos activos posible, es decir, “a ralentí”. En el caso concreto del sistema citocromo P-450, el cual es inducible por exposición a xenobióticos del ambiente y dieta, habría que evitar la exposición a los mismos, sin olvidar que dentro de los xenobióticos hay que incluir los fármacos. La metabolización de estos contaminantes no solo genera RL, también compuestos intermediarios que son incluso más tóxicos que el compuesto de partida. Además, hay que tener en cuenta que, paralelamente, el estrés oxidativo generado por el metabolismo de los xenobióticos puede producir una depleción general de los sistemas antioxidantes de forma que pueden no estar disponibles para realizar su función dentro de las mitocondrias y evitar el daño de estos orgánulos subcelulares.

Consecuentemente, y teniendo en cuenta que la inducción del sistema P-450 acelera el envejecimiento, para

“no molestar” a este sistema y controlar el envejecimiento se podría recomendar tomar productos ecológicos sin aditivos, evitar los precocinados, pelar las frutas cuando sea posible para evitar los plaguicidas presentes en las mismas, evitar quemar en exceso los alimentos en el cocinado, evitar los fritos, no reutilizar los aceites, evitar las barbacoas y ahumados, evitar tomar medicamentos innecesariamente y alejarse de las ciudades contaminadas.

Pero además de estas intervenciones individuales, serían necesarias políticas a muchos niveles para conseguir un verdadero avance en la prevención de las enfermedades. Por ello, sugerimos las actuaciones que se exponen a continuación.

1. Favorecer la producción localizada y ecológica de alimentos, lo cual reduciría la dependencia de plaguicidas y el uso de combustibles fósiles y la contaminación del aire y agua, así como las emisiones de GEI, que actualmente se conoce que tienen efectos proinflamatorios y neurotóxicos.
2. Priorizar el desarrollo de sistemas de transporte público eficientes en energía y potenciando la construcción y el uso de carriles bici en las ciudades para ahorrar energía y reducir al mínimo la contaminación del aire y prevenir la obesidad.
3. Reducir el uso de sustancias tóxicas en el hogar y en el lugar de trabajo.
4. Promover el uso de la dieta mediterránea, consistente en frutas frescas y verduras, legumbres (como lentejas y garbanzos), cereales integrales, pescado, nueces, ácidos grasos insaturados, junto al aceite de oliva y vino en cantidades moderadas. Esta dieta reduce la inflamación, el síndrome metabólico, reduce sustancialmente los riesgos de desarrollar enfermedades del corazón, la diabetes y el cáncer, Alzheimer y la enfermedad de Parkinson.
5. Es necesario poner especial atención en los aditivos químicos presentes en los alimentos, o los antibióticos y hormonas usados para criar aceleradamente a los animales. Todos ellos aumentan el carácter inflamatorio de la dieta y el riesgo de enfermedades crónicas y envejecimiento acelerado. Aunque en la actualidad su uso está regulado, y muchos de ellos se han prohibido en la regulación europea, es necesario revisar todos los estudios de toxicidad usando técnicas más actuales.

BIBLIOGRAFÍA

- (1). Bektas A, Schurman SH, Sen R, Ferrucci L. Aging, inflammation and the environment. *Exp Gerontol*. 2018 May;105:10-18. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2017.12.015>
- (2). Franceschi C, Garagnani P, Morsiani C, Conte M, Santoro A, Grignolio A, Monti D, Capri M, Salvioli S. The Continuum of Aging and Age-Related Diseases: Common Mechanisms but Different Rates. *Front Med (Lausanne)*. 2018 Mar 12;5:61. <https://doi.org/10.3389/fmed.2018.00061>
- (3). Christensen K, Doblhammer G, Rau R, Vaupel JW. Ageing populations: the challenges ahead. *Lancet*. 2009 Oct 3;374(9696):1196-208. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61460-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61460-4)
- (4). Oeppen J, Vaupel JW. Demography. Broken limits to life expectancy. *Science*. 2002 May 10;296(5570):1029-31. <https://doi.org/10.1126/science.1069675>
- (5). Eisenstein M. Does the human lifespan have a limit? *Nature*. 2022 Jan;601(7893):S2-S4. <https://doi.org/10.1038/d41586-022-00070-1>
- (6). Harman D. Free radicals in aging. *Mol Cell Biochem*. 1988 Dec;84(2):155-61. <https://doi.org/10.1007/BF00421050>
- (7). Martemucci G, Costagliola C, Mariano M, D'andrea L, Napolitano P, D'Alessandro AG. Free Radical Properties, Source and Targets, Antioxidant Consumption and Health. *Oxygen*. 2022; 2(2):48-78. <https://doi.org/10.3390/oxygen2020006>
- (8). Murphy MP. How mitochondria produce reactive oxygen species. *Biochem J*. 2009 Jan 1;417(1):1-13. <https://doi.org/10.1042/BJ20081386>
- (9). Liochev SI. Reactive oxygen species and the free radical theory of aging. *Free Radic Biol Med*. 2013 Jul;60:1-4. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2013.02.011>
- (10). Sarkar D, Fisher PB. Molecular mechanisms of aging-associated inflammation. *Cancer Lett*. 2006 May 8;236(1):13-23. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2005.04.009>
- (11). Ayala A, Cutler RG. Preferential use of less toxic detoxification pathways by long-lived species. *Arch Gerontol Geriatr*. 1997 Jan-Feb;24(1):87-102. [https://doi.org/10.1016/s0167-4943\(96\)00757-1](https://doi.org/10.1016/s0167-4943(96)00757-1)
- (12). Furman D, Campisi J, Verdin E, Carrera-Bastos P, Targ S, Franceschi C, Ferrucci L, Gilroy DW, Fasano A, Miller GW, Miller AH, Mantovani A, Weyand CM, Barzilai N, Goronzy JJ, Rando TA, Effros RB, Lucia A, Kleinstreuer N, Slavich GM. Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span. *Nat Med*. 2019 Dec;25(12):1822-1832. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0675-0>
- (13). Jomova K, Raptova R, Alomar SY, Alwasel SH, Nepovimova E, Kuca K, Valko M. Reactive oxygen species, toxicity, oxidative stress, and antioxidants: chronic diseases and aging. *Arch Toxicol*. 2023 Oct;97(10):2499-2574. <https://doi.org/10.1007/s00204-023-03562-9>
- (14). Tchounwou PB, Yedjou CG, Patlolla AK, Sutton DJ. Heavy metal toxicity and the environment. *Exp Suppl*. 2012;101:133-64. https://doi.org/10.1007/978-3-7643-8340-4_6
- (15). Singh R, Gautam N, Mishra A, Gupta R. Heavy metals and living systems: An overview. *Indian J Pharmacol*. 2011 May;43(3):246-53. <https://doi.org/10.4103/0253-7613.81505>
- (16). Dadvand P, Parker J, Bell ML, Bonzini M, Brauer M, Darrow LA, Gehring U, Glinianaia SV, Gouveia N, Ha EH, Leem JH, van den Hooven EH, Jalaludin B, Jesdale BM, Lepeule J, Morello-Frosch R, Morgan GG, Pesatori AC, Pierik FH, Pless-Mulloli T, Rich DQ, Sathyanarayana S, Seo J, Slama R, Strickland M, Tamburic L, Wartenberg D, Nieuwenhuijsen MJ, Woodruff TJ. Maternal exposure to particulate air pollution and term birth weight: a multi-country evaluation of effect and heterogeneity. *Environ Health Perspect*. 2013 Mar;121(3):267-373. <https://doi.org/10.1289/ehp.1205575>
- (17). Khansari N, Shakiba Y, Mahmoudi M. Chronic inflammation and oxidative stress as a major cause of age-related diseases and cancer. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov*. 2009 Jan;3(1):73-80. <https://doi.org/10.2174/187221309787158371>
- (18). Thomson E, Goegan P, Kumarathan P, Vincent R. Air pollutants increase gene expression of the vasoconstrictor endothelin-1 in the lungs. *Biochim Biophys Acta*. 2004 May 24;1689(1):75-82. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2004.02.001>