

ACTUALIZACIÓN DEL 2025 SOBRE EL IMPACTO DE LA CONTAMINACIÓN AMBIENTAL EN LA SALUD CARDIOVASCULAR: EFECTOS DE CONTAMINANTES QUÍMICOS Y FACTORES AMBIENTALES EMERGENTES

2025 UPDATE ON THE IMPACT OF ENVIRONMENTAL POLLUTION ON CARDIOVASCULAR HEALTH: EFFECTS OF CHEMICAL POLLUTANTS AND EMERGING ENVIRONMENTAL FACTORS

YASNO NAVIA PAOLA ANDREA¹, GÓMEZ MOSQUERA DANIEL ALEJANDRO², PINZÓN-FERNÁNDEZ MARÍA VIRGINIA³, CERÓN LÓPEZ JONATHAN ALEXANDER⁴, SAAVEDRA TORRES JHAN SEBASTIÁN⁵, LÓPEZ GARZÓN NELSON ADOLFO⁶

RESUMEN

La contaminación del suelo y el agua es una de las principales amenazas para la salud pública, contribuyendo significativamente a las enfermedades cardiovasculares (ECV). La exposición a contaminantes como metales pesados y plásticos afecta gravemente la salud humana, especialmente en países en vías de desarrollo, donde las políticas de control ambiental son deficientes. Esta revisión tiene como objetivo explorar los efectos de la contaminación ambiental en las ECV, centrándose en la influencia del plomo y otros contaminantes químicos. Para ello, se revisaron estudios sobre la relación entre la contaminación del suelo y agua y las ECV, identificando los mecanismos fisiopatológicos involucrados y proponiendo estrategias para mitigar su impacto. Los resultados indican que los contaminantes inducen estrés oxidativo, inflamación y disfunción del sistema cardiovascular, lo que aumenta la carga de

SUMMARY

Soil and water pollution represents a significant threat to public health, playing a pivotal role in the development of cardiovascular diseases (CVD). Exposure to pollutants such as heavy metals and plastics has a profound impact on human health, with particularly severe effects in developing countries where environmental control policies are insufficient. This review seeks to examine the relationship between environmental pollution and CVD, with a specific focus on the role of lead and other chemical contaminants. A thorough review of the literature was conducted to assess the mechanisms through which soil and water pollution contribute to CVD, highlighting the underlying pathophysiological processes and suggesting potential strategies to mitigate the adverse effects. Findings indicate that pollutants contribute to oxidative stress, inflammation, and cardiovascular

1. M.D- Universidad del Cauca, Popayán, Colombia
2. M.D- Universidad del Cauca, Popayán, Colombia
3. PhD, Bacterióloga e investigadora en educación médica, Universidad del Cauca, Popayán, Cauca, Colombia. <https://orcid.org/0000-0003-4701-551X>
4. M.D- Universidad del Cauca, Popayán, Colombia. <https://orcid.org/0009-0004-8244-4031>
5. MD; M. Sc. Esp en M.F. 3. Grupo de investigación en educación y Salud (GINEYSA); Facultad de Salud, Universidad Santiago de Cali, Cali, Colombia. <https://orcid.org/0009-0002-3643-1737>

6. M.D- Ph. D- Especialista en Cardiología, Universidad del Cauca, Colombia. <https://orcid.org/0000-0001-9816-684X>

e-mail: andreayasn018@gmail.com

Fecha de recepción: 6 de octubre de 2025

Fecha de aceptación: 20 de octubre de 2025

enfermedades asociadas. Este trabajo subraya la necesidad de políticas públicas más estrictas y la implementación de estrategias regulatorias para proteger la salud cardiovascular a nivel global.

Palabras clave: contaminación, salud cardiovascular, metales pesados, plomo, estrés oxidativo, políticas públicas

INTRODUCCIÓN

La contaminación del suelo y del agua representa una amenaza importante para la salud pública, con impactos profundos en las enfermedades cardiovasculares (ECV) (1,2,3). A nivel mundial, la contaminación ambiental es responsable de aproximadamente nueve millones de muertes prematuras anuales, superando a otras causas importantes como el VIH, la malaria y la tuberculosis. En particular, el 70% de estas muertes están relacionadas con enfermedades no transmisibles, siendo las ECV el 60% de esta carga (1,4).

El suelo, esencial para la producción de alimentos y el mantenimiento de ecosistemas saludables, puede almacenar contaminantes como metales pesados, pesticidas y plásticos (4,5). Entre éstos, el plomo destaca como un importante contribuyente a la carga mundial de ECV, representando el 4.6% de esta carga y causando millones de años de vida perdidos. Asimismo, la contaminación del agua, especialmente en regiones con estrés hídrico, afecta directamente la salud a través del consumo y saneamiento, y de forma indirecta mediante la contaminación de alimentos (1,3,4).

Países en vías de desarrollo son desproporcionadamente afectados por la contaminación del suelo y el agua debido a procesos industriales desregulados, uso excesivo de pesticidas y una gestión inadecuada de residuos (4,5). Más del 90% de los impactos adversos relacionados con la contaminación se registran en estas regiones, reflejando desigualdades socioeconómicas que agravan la crisis ambiental (3,4).

dysfunction, thereby exacerbating the global burden of cardiovascular diseases. This paper underscores the urgent need for more stringent public policies and regulatory measures to safeguard cardiovascular health worldwide.

Keywords: *pollution, cardiovascular diseases, heavy metals, lead, oxidative stress, public health policies*

Este panorama subraya la necesidad urgente de abordar los efectos de la contaminación ambiental sobre la salud cardiovascular. En esta revisión, se exploran las relaciones entre la contaminación del suelo y el agua y las ECV, destacando el impacto del plomo y otros contaminantes químicos en la salud cardiovascular (4,5). Este enfoque busca no solo analizar el impacto epidemiológico, sino también proponer estrategias de mitigación para reducir la carga de enfermedades asociadas a la contaminación. Así, se espera que este trabajo contribuya al diseño de políticas más efectivas para la gestión ambiental y la salud global (3,4).

METODOLOGÍA

Para llevar a cabo esta revisión bibliográfica, se realizó una búsqueda sistemática de la literatura en múltiples bases de datos científicas, con el propósito de explorar el impacto de la contaminación ambiental en la salud cardiovascular, particularmente en el contexto del infarto de miocardio. Las bases de datos utilizadas fueron PubMed, Harvard Dataverse, Nature, ScienceDirect, Springer Nature, las cuales albergan publicaciones científicas de alta calidad relacionadas con la biomedicina, la toxicología ambiental y las enfermedades cardiovasculares. Los términos de búsqueda incluyeron “environmental pollution,” “cardiovascular diseases,” “myocardial infarction,” “air pollution,” “particulate matter,” “inflammation,” “oxidative stress,” y “vascular injury.” Estos términos se combinaron utilizando operadores boolea-

nos para optimizar la precisión y exhaustividad de la búsqueda.

Los criterios de inclusión fueron: estudios que investigaran los efectos de la contaminación ambiental en la salud cardiovascular, particularmente en relación con el infarto de miocardio; investigaciones que analizaran los mecanismos inflamatorios y de estrés oxidativo inducidos por la exposición a contaminantes; y artículos que exploraran los efectos de la exposición a largo plazo a la contaminación atmosférica en la función cardiovascular. Los criterios de exclusión incluyeron estudios que no abordaran específicamente la relación entre la contaminación y las enfermedades cardiovasculares, investigaciones que no incluyeran análisis sobre los mecanismos biológicos subyacentes, y trabajos que no utilizaran modelos experimentales adecuados. El proceso de selección de los estudios siguió las recomendaciones del protocolo PRISMA, con el fin de asegurar la transparencia y la reproducibilidad de la revisión.

IMPACTO DE CONTAMINANTES QUÍMICOS EN SALUD

La contaminación química del suelo y el agua constituye un problema de salud pública significativo, con repercusiones adversas documentadas en diversos sistemas biológicos (6,7). Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), en 2012, la exposición a contaminantes químicos estuvo asociada con aproximadamente 1,3 millones de muertes y 43 millones de años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) (4,6). Estas cifras aumentaron a 2 millones de muertes y 53 millones de AVAD en 2019, reflejando una tendencia ascendente alarmante. Entre los principales contaminantes se identifican los metales pesados (plomo, cadmio, mercurio), los hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAP), los pesticidas y las sustancias alquílicas perfluoradas y polifluoradas (PFAS), las cuales no solo afectan directamente la salud humana, sino que también contaminan la cadena alimentaria mediante la bioacumulación de compuestos tóxicos (6,7,8,9).

En términos de mecanismos fisiopatológicos, la exposición a estos contaminantes se asocia con la inducción de estrés oxidativo, inflamación sistémica, estrés del retículo endoplásmico y desregulación de los ritmos circadianos, lo que predispone a enfermedades metabólicas, cardiovasculares y neoplásicas. Los metales pesados, como el plomo y el mercurio, estimulan la formación de especies reactivas de oxígeno (ROS), ocasionando daño mitocondrial, disminución de la capacidad antioxidante y exacerbación de procesos inflamatorios (4,10,11). Por otro lado, los pesticidas y disruptores endocrinos alteran vías de señalización hormonal, modifican la homeostasis glucémica y generan alteraciones epigenéticas con implicaciones a largo plazo (10,11,12).

La disrupción de los ritmos circadianos representa un aspecto crítico en la fisiopatología de estas sustancias. Contaminantes como el cadmio, el bisfenol A y los pesticidas afectan proteínas centrales del reloj biológico, como CLOCK y BMAL1, lo que resulta en alteraciones metabólicas y cardiovasculares. Estos cambios incluyen desregulación de la actividad transcripcional y exacerbación del daño oxidativo en tejidos diana (13,14,15).

Modelos preclínicos han sugerido que la suplementación con antioxidantes puede mitigar parcialmente los efectos adversos de estos compuestos, destacando el papel central del estrés oxidativo como mediador del daño (16,17). Sin embargo, estos hallazgos subrayan la necesidad de estrategias regulatorias más estrictas y el fortalecimiento de las políticas públicas para reducir la exposición a contaminantes químicos, con el objetivo de mitigar su impacto en la salud global y prevenir la progresión de patologías asociadas (4,17).

CONTAMINANTES QUÍMICOS Y SALUD CARDIOVASCULAR

La exposición a contaminantes presentes en el suelo y el agua constituye un determinante crítico de la salud cardiovascular y cardiometabólica, evidenciado por su asociación con

diversas patologías. Metales pesados como el plomo, el cadmio y el mercurio han mostrado una relación directa con la hipertensión arterial, la enfermedad arterial coronaria y los eventos cerebrovasculares, incluso en concentraciones bajas (18,19,20,21). La exposición crónica al cadmio incrementa la incidencia de aterosclerosis, mientras que el mercurio ha demostrado inducir alteraciones en la variabilidad de la frecuencia cardíaca y promover fenómenos trombóticos. Por otro lado, los pesticidas organofosforados y los disruptores endocrinos persistentes, como los bifenilos policlorados (PCB) y las dioxinas, poseen efectos cardiotoxicos significativos, contribuyendo a la disfunción metabólica, resistencia a la insulina y un mayor riesgo de síndrome metabólico (22,23). Estas evidencias subrayan la necesidad de implementar regulaciones ambientales más estrictas y estrategias de intervención orientadas a mitigar la exposición a estos agentes nocivos, reduciendo así la carga de enfermedades cardiovasculares atribuibles a factores ambientales en la población global (24).

EFFECTOS DEL SMOG SIMULADO

Los resultados de este estudio (Effects of Simulated Smog Atmospheres in Rodent Models of Metabolic and Immunologic Dysfunction), indican que la exposición a atmósferas simuladas de smog (SA, por sus siglas en inglés, Simulated Atmospheres) con diferentes composiciones y similares índices de calidad del aire tiene efectos limitados en modelos animales de disfunción metabólica e inmunológica (25).

En general, estos resultados sugieren que el ozono en las atmósferas de smog podría tener un mayor impacto en las respuestas metabólicas, pulmonares e inmunológicas en poblaciones vulnerables (25).

Se observaron alteraciones en la función pulmonar y respuestas metabólicas y de inflamación, siendo más notorias en los modelos expuestos a SA-O3 (atmósfera con alto contenido de ozono). En las ratas GK (Goto-Kakizaki, modelo de diabetes no obesa), la exposición

a SA-O3 aumentó la limitación del flujo aéreo y redujo los niveles de colesterol LDL (lipoproteínas de baja densidad), mientras que SA-PM (atmósfera con alto contenido de partículas en suspensión) no mostró efectos significativos en la función pulmonar, pero redujo los niveles de colesterol HDL (lipoproteínas de alta densidad) y LDL (25).

En los modelos de alergia respiratoria en ratones, ninguna de las atmósferas (SA-O3 o SA-PM) modificó de manera significativa la respuesta al metacolina (un agente que evalúa la hipersensibilidad bronquial), aunque la exposición a SA-O3 tendió a aumentar las proteínas en el fluido broncoalveolar. Además, la exposición a SA-O3 disminuyó la expresión de genes proinflamatorios en ratones infectados con influenza A (25).

IMPACTO DE LA CONTAMINACIÓN EN EPOC

La exposición crónica a partículas de materia ambiental (PM), originadas por combustibles de biomasa (BMF) y los gases de escape de vehículos motorizados (MVE), induce cambios patológicos en un modelo animal que replican características de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) en humanos. Ambas fuentes de contaminación del aire provocan inflamación pulmonar significativa, hipersecreción de moco, enfisema, remodelado de las pequeñas vías respiratorias y una notable disminución de la función pulmonar, reflejada en el aumento de la resistencia respiratoria y la reducción de la capacidad pulmonar dinámica (CPD), el volumen de reserva funcional (VRF) y el flujo espiratorio pico (PEP) (26).

Aunque tanto BMF como MVE activan mecanismos patológicos similares, se evidencian diferencias entre los grupos expuestos: el grupo MVE presenta una inflamación neutrofílica más pronunciada, mientras que el grupo BMF muestra una mayor incidencia de metaplasia escamosa en las vías respiratorias. Además, los hallazgos de la investigación revelan que la exposición a PM fomenta la transición epitelial-mesenquimal (TEM), un proceso celular en el

que las células epiteliales adquieren características mesenquimatosas, lo que facilita la migración hacia el tejido subepitelial y contribuye al remodelado de las vías respiratorias y fibrosis peribronquial, factores clave en la patogénesis de la EPOC (26).

Este fenómeno de TEM y sus consecuencias estructurales y funcionales refuerzan la hipótesis de que la contaminación ambiental tiene un rol crítico en la progresión de la EPOC. Los resultados también mostraron un incremento en las concentraciones de mediadores inflamatorios, como IL-6, TNF- α y TGF- β 1, en el líquido de lavado broncoalveolar (LBA) y el suero, lo cual refuerza la idea de que estos mediadores están involucrados en la activación de células inflamatorias y en los procesos de remodelado tisular que caracterizan la EPOC (26).

EFFECTOS CARDIOVASCULARES DE CONTAMINANTES ATMOSFÉRICOS

En este estudio se evaluó cómo la exposición a O₃ y PM_{2.5} afecta las respuestas cardiovasculares en ratas masculinas Sprague-Dawley con síndrome metabólico inducido por una dieta alta en fructosa (HFrD) (27).

La exposición a contaminantes como O₃ y PM_{2.5} exacerba la depresión cardiovascular en ratas con síndrome metabólico, lo que podría tener implicaciones para las personas con condiciones metabólicas preexistentes, quienes podrían ser más vulnerables a los efectos de la contaminación del aire. Los resultados mostraron que las ratas con síndrome metabólico (SM) presentaron una depresión cardiovascular más pronunciada y prolongada en comparación con las ratas alimentadas con dieta normal (DN). Las ratas HFrD experimentaron una disminución más significativa y persistente de la frecuencia cardíaca (FC) y la presión arterial (PA) tras la exposición, especialmente cuando se expusieron simultáneamente a O₃ y PM_{2.5}. En cambio, las ratas DN se adaptaron a los efectos de la exposición después de un par de días, mostrando menores caídas en la FC y PA (27).

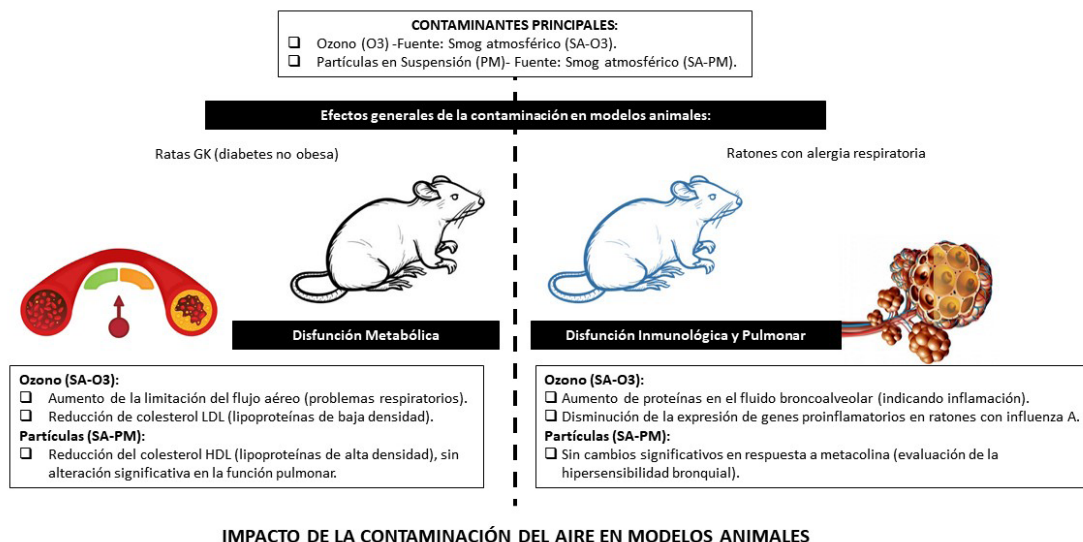
Las ratas HFrD, que presentaban hipertensión e insulinoresistencia, no mostraron una respuesta adecuada en la variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC), a diferencia de las ratas DN, que presentaron un aumento de la VFC al ser expuestas a O₃ y una disminución modesta tras la exposición a PM_{2.5}. Esto sugiere que los efectos cardiovasculares negativos de la contaminación del aire son más severos en individuos con SM. Además, las ratas HFrD mostraron respuestas alteradas en los sistemas de control autónomo cardiovascular, lo que podría reflejar disfunción autonómica similar a lo que se observa en personas diabéticas (27) (Ver Figura N°1).

IMPACTO CARDIOVASCULAR DE MICROPLÁSTICOS

La contaminación por microplásticos y nanoplasticos (MNPs) está en aumento debido al incremento de la producción de plásticos a nivel global, que se espera se duplique para 2040 y se triplique para 2060. Los MNPs representan un riesgo significativo para la salud cardiovascular y continúan siendo un área de investigación crítica para comprender sus mecanismos de toxicidad (28,29,30). De hecho, el vertido de plásticos al medio ambiente se duplicará de 22 millones de toneladas en 2019 a 44 millones de toneladas en 2060 (4,30). Los microplásticos provienen principalmente de productos como pellets plásticos industriales, textiles sintéticos y el desgaste de neumáticos. Aproximadamente el 16-35% de los microplásticos y nanoplasticos que llegan a los océanos provienen de los textiles sintéticos (28,29,30).

El impacto de los MNPs en la salud humana y ecológica es significativo. Se ha demostrado que estos pequeños fragmentos pueden ser absorbidos por las células, alterando sus funciones y provocando inflamación estéril, estrés oxidativo y muerte celular programada (28,29). Los MNPs también afectan las rutas de transporte celular, interrumpiendo la señalización de proteínas y promoviendo la disfunción mitocondrial, lo que contribuye a la toxicidad

Figura N°1. Esta imagen destaca los efectos de la contaminación del aire, específicamente el ozono y las partículas en suspensión, sobre la salud en modelos animales. Los estudios muestran cómo estas partículas pueden alterar la función pulmonar, el metabolismo lipídico y la respuesta inmunológica, proporcionando una visión importante de los riesgos que enfrentan las poblaciones vulnerables. Aunque los efectos varían entre los modelos de ratón, se observa un impacto común en la inflamación y en los perfiles lipídicos, lo que resalta la importancia de la exposición al smog en enfermedades respiratorias y metabólicas. Referencias adaptadas (25,26,27). Fuente: elaboración propia.



cardiovascular. La exposición a estos contaminantes a través de la inhalación, ingestión o exposición dérmica puede causar daños a los sistemas cardiovasculares, incluido el aumento del riesgo de enfermedades como infartos, insuficiencia cardíaca y arritmias (4,30).

Investigaciones preclínicas en modelos animales, como ratas y peces, han demostrado que la exposición a MNPs puede provocar daño en las células cardíacas, fibrosis, inflamación vascular y un estado protrombótico (4,30). Estos efectos, sumados a la presencia de aditivos químicos peligrosos como ftalatos y bisfenoles en los plásticos, elevan el riesgo de ECV (4, 29,30). En humanos, estudios recientes han identificado la presencia de plásticos en las placas de arterias carótidas de pacientes, sugiriendo que la exposición a MNPs está relacionada con un mayor riesgo de ECV, incluyendo infartos y accidentes cerebrovasculares (28,29).

EFFECTOS DE LA DEFORESTACIÓN Y CONTAMINACIÓN

La deforestación, causada principalmente por la expansión agrícola, la tala, la minería y la urbanización, tiene efectos devastadores sobre el medio ambiente y la salud humana. La pérdida de bosques destruye hábitats naturales y afecta a las comunidades indígenas, mientras que libera grandes cantidades de dióxido de carbono, exacerbando el cambio climático. Además, altera el ciclo del agua, lo que puede generar sequías e inundaciones, y pone en riesgo la biodiversidad, afectando servicios ecosistémicos cruciales como la polinización y el control de plagas (4).

Esta situación también incrementa la exposición a contaminantes, como los derivados de los incendios forestales, que son responsables de más de 300,000 muertes prematuras anuales a nivel mundial. El aumento de la erosión del

suelo debido a la deforestación puede introducir sustancias tóxicas en fuentes de agua, lo que contribuye a problemas de salud como la hipertensión y la aterosclerosis (4).

El cambio climático, que afecta tanto a la calidad del suelo como del agua, también está alterando la temperatura y la salinidad del agua subterránea, lo que incrementa la contaminación y afecta la salud pública. El polvo atmosférico, originado por la erosión del suelo, especialmente en áreas desérticas, también representa un riesgo significativo para la salud cardiovascular (31,32,33,34,35).

Se estima que el polvo aeólico causa el 1.8% de todas las muertes cardiopulmonares a nivel global, especialmente en las regiones cercanas a los desiertos (4). Además, la sobre-fertilización agrícola, alimentada por el uso excesivo de fertilizantes y la ganadería intensiva, contribuye a la contaminación del aire y del agua, promoviendo la formación de PM2.5, un factor de riesgo para enfermedades cardiovasculares (4,36).

El diseño urbano insostenible también agrava estos problemas, ya que la falta de espacios verdes y la alta concentración de tráfico e industria en las ciudades aumentan la contaminación del aire y el riesgo de enfermedades. La implementación de políticas de diseño urbano sostenible, que promuevan más espacios verdes, el transporte público y el uso de energías limpias, es crucial para mitigar estos efectos adversos en la salud pública (4,36).

IMPACTO COMBINADO DE CONTAMINACIÓN Y RUIDO

Esta revisión sistemática (Impact of air pollution and noise exposure on cardiovascular disease incidence and mortality: A systematic review), que abarcó estudios publicados entre 2003 y 2024, analizó la relación entre la exposición a la contaminación del aire y al ruido con la incidencia y mortalidad por ECV. Los resultados muestran una asociación consistente

entre la exposición prolongada a contaminantes del aire, particularmente material particulado fino (PM2.5) y dióxido de nitrógeno (NO2), y un mayor riesgo de enfermedades como la enfermedad coronaria y el accidente cerebrovascular. Estos efectos fueron observados en diversas regiones geográficas, lo que refuerza la generalidad de los hallazgos. La exposición a PM2.5 y NO2 se ha vinculado a mecanismos patológicos como la inflamación, el estrés oxidativo y la disfunción endotelial, que son clave en la progresión de la aterosclerosis y otras patologías cardiovasculares (37).

Sin embargo, los estudios sobre la exposición al ruido, aunque limitados, sugieren que éste también representa un factor de riesgo cardiovascular relevante, mediado principalmente por mecanismos de estrés, como las alteraciones del sueño y la activación crónica de la respuesta al estrés (eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal). El ruido ambiental genera respuestas fisiológicas inmediatas, como aumento de la presión arterial y variabilidad de la frecuencia cardíaca, que pueden agravar los efectos negativos de la contaminación del aire (37).

La investigación subraya la necesidad de evaluar los efectos combinados de la contaminación del aire y el ruido, dado que algunos estudios han comenzado a explorar sus interacciones, aunque los resultados siguen siendo mixtos. La mayoría de los estudios incluidos fueron realizados en países de altos ingresos, lo que limita la aplicabilidad de los resultados en contextos de bajos y medianos ingresos, donde los niveles de contaminación son más altos y la exposición a factores de riesgo, como el uso de combustibles sólidos y la urbanización acelerada, es más frecuente. Además, se identificó una falta de control adecuado de confusores socioeconómicos y factores relacionados con el estilo de vida, como el tabaquismo, la alimentación y la actividad física, lo que podría distorsionar las conclusiones (37).

IMPACTO DE LAS EXPOSICIONES AMBIENTALES

Las exposiciones ambientales, como la contaminación del aire y productos químicos industriales, son responsables de una creciente carga de enfermedades crónicas y muerte prematura (38,39,40,41). La contaminación se asocia con una de cada seis muertes a nivel mundial, siendo el mayor factor de riesgo ambiental para la muerte prematura (42).

Estudios indican que la contaminación es la segunda causa global de enfermedades no transmisibles, tras el tabaquismo, contribuyendo a un aumento de enfermedades respiratorias, cardiovasculares, neurodegenerativas y cáncer (43,44). En cuanto a los mecanismos moleculares, las exposiciones ambientales inducen modificaciones epigenéticas, que afectan la expresión génica sin alterar la secuencia del ADN. Estas modificaciones incluyen la metilación del ADN, la modificación de histonas y la regulación de ARN no codificantes (43,45,46,47). Se ha demostrado que la exposición prolongada a contaminantes ambientales altera la expresión génica de manera dinámica, correlacionándose con enfermedades relacionadas con el envejecimiento y el estrés celular. Un ejemplo clave es el glutatión S-transferasa (GST), que codifica enzimas esenciales en la defensa contra el estrés oxidativo (48,49). Los estudios de interacción entre genes y ambiente muestran que individuos con alelos nulos de GST, cuando están expuestos a la contaminación del aire, tienen un riesgo mayor de desarrollar asma y otros problemas respiratorios (43,50). Además, las vesículas extracelulares (VE), que transportan microARN y otras moléculas, han emergido como mediadores importantes en la transmisión de los efectos nocivos de los contaminantes (53,51,52).

RESULTADOS

Diversos estudios han demostrado el impacto negativo de la contaminación ambiental en la salud cardiovascular, destacando contami-

nantes químicos y partículas finas como principales causantes. Entre éstos se encuentran compuestos como el sulfato, nitratos, amonio, carbono elemental, arsénico (As), mercurio (Hg), plomo (Pb), cadmio (Cd) y bisfenol A (BPA), que son comúnmente liberados al ambiente por actividades industriales y de combustión. Las partículas suspendidas en el aire, especialmente aquellas con diámetros menores a 10 micrones (PM10), 2.5 micrones (PM2.5) y 1 micrón (PM1), tienen efectos perjudiciales sobre la salud cardiovascular, al ser capaces de penetrar profundamente en el sistema respiratorio, desencadenando procesos inflamatorios que afectan la función endotelial y promoviendo la aterosclerosis (38,39,40,41).

Además, metales pesados como el plomo y el mercurio, incluso en niveles bajos de exposición, contribuyen al deterioro cardiovascular a través de mecanismos como el estrés oxidativo y la alteración de las funciones celulares. La exposición prolongada al plomo puede inducir hipertensión y aumentar el riesgo de eventos cardiovasculares al interferir con el calcio en el organismo (38,39,41).

El mercurio, por su parte, ha demostrado tener efectos negativos en varios órganos, incluidos el corazón y los riñones, incluso en pequeñas concentraciones. El cadmio, otro contaminante prevalente en fumadores, también está vinculado a enfermedades arteriales, mientras que el bisfenol A (BPA), ampliamente utilizado en productos plásticos, ha mostrado efectos cardiotóxicos. En conjunto, la toxicidad de estos agentes ambientales resalta la necesidad urgente de medidas de prevención y regulación para reducir su impacto en la salud pública, particularmente en el ámbito cardiovascular (38,39,41) (Ver Tabla N°1).

DISCUSIÓN

La relación entre contaminación y enfermedades cardiovasculares es clara y multifacética, involucrando mecanismos como el estrés oxidativo, inflamación crónica y disfunción endotelial. Sin embargo, es crucial realizar

más estudios para entender completamente los efectos combinados de los contaminantes y su impacto en poblaciones vulnerables, como aquellas con enfermedades metabólicas pre-existentes. A pesar de la creciente evidencia de los efectos perjudiciales, las políticas públicas en muchos países siguen siendo inadecuadas, lo que resalta la necesidad de un enfoque integrado y global que aborde tanto los factores ambientales como las condiciones socioeconómicas para proteger la salud pública.

CONCLUSIÓN

La contaminación del suelo, agua y aire es un factor crítico para la salud cardiovascular, contribuyendo al aumento de enfermedades como la hipertensión, la enfermedad arterial coronaria y el accidente cerebrovascular. Metales pesados, pesticidas y microplásticos son

agentes clave en la disfunción metabólica y cardiovascular. La exposición prolongada a estos contaminantes, junto con otros factores como el ruido y la deforestación, exacerba los efectos adversos en la salud pública, especialmente en regiones en desarrollo. Es urgente implementar políticas ambientales más estrictas y promover estrategias de mitigación para reducir la carga de enfermedades cardiovasculares a nivel global.

Intereses en competencia: Los autores declaran no tener ningún interés en conflicto relacionado con el contenido de este trabajo.

Contribuciones: Los autores participaron activamente en la redacción del manuscrito y en el diseño de la estructura del tema. La investigación no contó con financiación externa. Todos los autores revisaron y aprobaron el contenido final del manuscrito.

Tabla N°1: IMPACTO DE LA CONTAMINACIÓN AMBIENTAL EN LA SALUD CARDIOVASCULAR (Fuente: elaboración propia)

INTRODUCCIÓN	La contaminación del suelo y agua impacta negativamente la salud pública, especialmente en enfermedades cardiovasculares (ECV). A nivel mundial, la contaminación es responsable de 9 millones de muertes prematuras anuales.	- El 70% de las muertes por contaminación están relacionadas con enfermedades no transmisibles, siendo las ECV las principales causantes (1,2). - El plomo representa el 4.6% de la carga global de ECV (3).
CONTAMINACIÓN QUÍMICA Y SALUD	Los contaminantes químicos como metales pesados y pesticidas afectan diversos sistemas biológicos. El estrés oxidativo y la inflamación son mecanismos clave en la patogénesis.	- En 2019, 2 millones de muertes y 53 millones de AVAD fueron atribuidos a contaminantes químicos (4,5). - El plomo y el mercurio inducen daño mitocondrial, estrés oxidativo y alteraciones hormonales (6,7).
CONTAMINANTES QUÍMICOS Y ECV	La exposición prolongada a metales pesados, pesticidas y disruptores endocrinos aumenta el riesgo de ECV. Los metales pesados afectan la hipertensión, la aterosclerosis y los accidentes cerebrovasculares.	- La exposición al plomo, cadmio y mercurio está asociada con hipertensión y enfermedades coronarias (8,9). - Los pesticidas y disruptores endocrinos aumentan el riesgo de síndrome metabólico (10).

SMOG SIMULADO Y EFECTOS METABÓLICOS	El smog simulado con ozono y partículas finas afecta las respuestas metabólicas e inflamatorias.	- El ozono en atmósferas simuladas afecta más las respuestas metabólicas en modelos animales con condiciones preexistentes como la diabetes (11,12). - El ozono aumenta la inflamación pulmonar y los niveles de proteínas en el fluido broncoalveolar (13).
CONTAMINACIÓN Y EPOC	La exposición crónica a PM contribuye a enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (EPOC), inflamación pulmonar, y cambios en la función respiratoria.	- BMF y MVE provocan inflamación, hipersecreción de moco, enfisema y reducción de la función pulmonar (14,15). - La exposición a PM contribuye a la transición epitelial-mesenquimal (TEM), que promueve la fibrosis en las vías respiratorias (16).
CONTAMINANTES ATMOSFÉRICOS Y CARDIOVASCULARES	La exposición a contaminantes atmosféricos (ozono y PM _{2.5}) exacerba el síndrome metabólico y la depresión cardiovascular en modelos animales.	- La exposición a O₃ y PM_{2.5} en ratas con síndrome metabólico muestra una mayor depresión cardiovascular, con una disminución persistente de la frecuencia cardíaca y presión arterial (17,18). - Las ratas con síndrome metabólico tienen una respuesta alterada en la variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC) (19).
MICROPLÁSTICOS Y SALUD CARDIOVASCULAR	Los microplásticos y nanoplasticos (MNPs) son un riesgo emergente para la salud cardiovascular, causando inflamación, estrés oxidativo y fibrosis.	- Los MNPs afectan las células cardíacas y causan disfunción mitocondrial y fibrosis vascular (20,21). - Se ha identificado la presencia de plásticos en las placas de arterias carótidas, lo que sugiere un mayor riesgo de ECV (22).
DEFORESTACIÓN Y CONTAMINACIÓN	La deforestación contribuye a la contaminación, altera el ciclo del agua y aumenta la exposición a contaminantes. El cambio climático y la urbanización son factores agravantes.	- La deforestación aumenta la exposición a contaminantes y promueve el cambio climático, que agrava la contaminación del aire y del agua (23). - Se estima que el polvo aeólico causa el 1.8% de las muertes cardiopulmonares globales, especialmente en zonas desérticas (24).

REFERENCIAS

- Ritter L, Solomon K, Sibley P, Hall K, Keen P, Mattu G, Linton B. Sources, pathways, and relative risks of contaminants in surface water and groundwater: a perspective prepared for the Walkerton inquiry. *J Toxicol Environ Health A*. 2002 Jan 11;65(1):1-142. doi: 10.1080/152873902753338572. PMID: 11809004.
- Münzel T, Hahad O, Daiber A, Landrigan PJ. Soil and water pollution and human health: what should cardiologists worry about? *Cardiovasc Res*. 2023 Mar 31;119(2):440-449. doi: 10.1093/cvr/cvac082. PMID: 35772469; PMCID: PMC10064841.
- Klecka G, Persoon C, Currie R. Chemicals of emerging concern in the Great Lakes Basin: an analysis of environmental exposures. *Rev Environ Contam Toxicol*. 2010;207:1-93. doi: 10.1007/978-1-4419-6406-9_1. PMID: 20652664.
- Münzel T, Hahad O, Lelieveld J, Aschner M, Nieuwenhuijsen MJ, Landrigan PJ, Daiber A. Soil and water pollution and cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*. 2025 Feb;22(2):71-89. doi: 10.1038/s41569-024-01068-0. Epub 2024 Sep 25. PMID: 39317838.
- Fuller R, Landrigan PJ, Balakrishnan K, Bathan G, Bose-O'Reilly S, Brauer M, Caravanos J, Chiles T, Cohen A, Corra L, Cropper M, Ferraro G, Hanna J, Hanrahan D, Hu H, Hunter D, Janata G, Kupka R, Lanphear B, Lichtveld M, Martin K, Mustapha A, Sanchez-Triana E, Sandilya K, Schaeffli L, Shaw J, Seddon J, Suk W, Téllez-Rojo MM, Yan C. Pollution and health: a progress update. *Lancet Planet Health*. 2022 Jun;6(6):e535-e547. doi: 10.1016/S2542-

- 5196(22)00090-0. Epub 2022 May 18. Erratum in: *Lancet Planet Health*. 2022 Jul;6(7):e553. doi: 10.1016/S2542-5196(22)00145-0. PMID: 35594895.
6. World Health Organization. The public health impact of chemicals: knowns and unknowns – data addendum for 2019. WHO <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-HEP-ECH-EHD-21.01> (2021).
7. Mielke HW, Reagan PL. Soil is an important pathway of human lead exposure. *Environ Health Perspect*. 1998 Feb;106 Suppl 1(Suppl 1):217-29. doi: 10.1289/ehp.98106s1217. PMID: 9539015; PMCID: PMC1533263.
8. Echazú A, Bonanno D, Juárez M, Cajal SP, Heredia V, Caropresi S, Cimino RO, Caro N, Vargas PA, Paredes G, Krolewiecki AJ. Effect of Poor Access to Water and Sanitation As Risk Factors for Soil-Transmitted Helminth Infection: Selectiveness by the Infective Route. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015 Sep 30;9(9):e0004111. doi: 10.1371/journal.pntd.0004111. PMID: 26421865; PMCID: PMC4589369.
9. Vaz Nery S, Pickering AJ, Abate E, Asmare A, Barrett L, Benjamin-Chung J, Bundy DAP, Clasen T, Clements ACA, Colford JM Jr, Ercumen A, Crowley S, Cumming O, Freeman MC, Haque R, Mengistu B, Oswald WE, Pullan RL, Oliveira RG, Einterz Owen K, Walson JL, Youya A, Brooker SJ. The role of water, sanitation and hygiene interventions in reducing soil-transmitted helminths: interpreting the evidence and identifying next steps. *Parasit Vectors*. 2019 May 28;12(1):273. doi: 10.1186/s13071-019-3532-6. PMID: 31138266; PMCID: PMC6540378.
10. Albano GD, Gagliardo RP, Montalbano AM, Profita M. Overview of the Mechanisms of Oxidative Stress: Impact in Inflammation of the Airway Diseases. *Antioxidants (Basel)*. 2022 Nov 13;11(11):2237. doi: 10.3390/antiox11112237. PMID: 36421423; PMCID: PMC9687037.
11. Lodovici M, Bigagli E. Oxidative stress and air pollution exposure. *J Toxicol*. 2011;2011:487074. doi: 10.1155/2011/487074. Epub 2011 Aug 13. PMID: 21860622; PMCID: PMC3155788.
12. Thimmulappa R K, Chattopadhyay I, Rajasekaran S, (2020). Oxidative Stress Mechanisms in the Pathogenesis of Environmental Lung Diseases. In: Chakraborti S, Parinandi N, Ghosh R, Ganguly N, Chakraborti, T. (eds) *Oxidative Stress in Lung Diseases*. Springer, Singapore. https://doi.org/10.1007/978-981-32-9366-3_5
13. Li H, Kilgallen AB, Münzel T, Wolf E, Lecour S, Schulz R, Daiber A, Van Laake LW. Influence of mental stress and environmental toxins on circadian clocks: Implications for redox regulation of the heart and cardioprotection. *Br J Pharmacol*. 2020 Dec;177(23):5393-5412. doi: 10.1111/bph.14949. Epub 2020 Feb 4. PMID: 31833063; PMCID: PMC7680009.
14. Daiber A, Steven S, Weber A, Shuvaev VV, Muzykantov VR, Laher I, Li H, Lamas S, Münzel T. Targeting vascular (endothelial) dysfunction. *Br J Pharmacol*. 2017 Jun;174(12):1591-1619. doi: 10.1111/bph.13517. Epub 2016 Jul 4. PMID: 27187006; PMCID: PMC5446575.
15. Lim FL, Currie RA, Orphanides G, Moggs JG. Emerging evidence for the interrelationship of xenobiotic exposure and circadian rhythms: a review. *Xenobiotica*. 2006 Oct-Nov;36(10-11):1140-51. doi: 10.1080/00498250600861819. PMID: 17118921.
16. Engwa GA, EnNwekegw FN, Nkeh-Chungag BN. Free Radicals, Oxidative Stress-Related Diseases and Antioxidant Supplementation. *Altern Ther Health Med*. 2022 Jan;28(1):114-128. PMID: 32827401.
17. Forman HJ, Zhang H. Targeting oxidative stress in disease: promise and limitations of antioxidant therapy. *Nat Rev Drug Discov*. 2021 Sep;20(9):689-709. doi: 10.1038/s41573-021-00233-1. Epub 2021 Jun 30. Erratum in: *Nat Rev Drug Discov*. 2021 Aug;20(8):652. doi: 10.1038/s41573-021-00267-5. PMID: 34194012; PMCID: PMC8243062.
18. Jomova K, Alomar SY, Nepovimova E et al. Heavy metals: toxicity and human health effects. *Arch Toxicol* 99, 153–209 (2025). <https://doi.org/10.1007/s00204-024-03903-2>
19. Ahmad W, Alharthy RD, Zubair M et al. Toxic and heavy metals contamination assessment in soil and water to evaluate human health risk. *Sci Rep* 11, 17006 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-94616-4>
20. John J, Sunny S, Kommeri R, Chandrasekher SK, Thankam FG. (2024). Water Pollution in Cardiovascular Diseases. In: Djuric, D.M., Agrawal, D.K. (eds) *Environmental Factors in the Pathogenesis of Cardiovascular Diseases*. *Advances in Biochemistry in Health and Disease*, vol 30. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-031-62806-1_6
21. Kanwar VS, Sharma A, Srivastav AL et al. Phytoremediation of toxic metals present in soil and water environment: a critical review. *Environ Sci Pollut Res* 27, 44835–44860 (2020). <https://doi.org/10.1007/s11356-020-10713-3>
22. Bimonte VM, Besharat ZM, Antonioni A, Cella V, Lenzi A, Ferretti E, Migliaccio S. The endocrine disruptor cadmium: a new player in the pathophysiology of metabolic diseases. *J Endocrinol Invest*. 2021 Jul;44(7):1363-1377. doi: 10.1007/s40618-021-01502-x. Epub 2021 Jan 26. PMID: 33501614.
23. Barregard L, Sallsten G, Harari F, Andersson EM, Forsgard N, Hjelmgren O, Angerås O, Fagman E, Persson M, Lundh T, Borné Y, Fagerberg B, Engs-

- tröm G, Bergström G. Cadmium Exposure and Coronary Artery Atherosclerosis: A Cross-Sectional Population-Based Study of Swedish Middle-Aged Adults. *Environ Health Perspect.* 2021 Jun;129(6):67007. doi: 10.1289/EHP8523. Epub 2021 Jun 23. PMID: 34160297; PMCID: PMC8221368.
24. Yunxia X, Yuqing N. The technological advancement environmental regulations and their impact on energy efficiency and CO2 emissions. *Sci Rep* 15, 2781 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41598-025-86581-z>
 25. McGee Hargrove M, Snow SJ, Luebke RW, Wood CE, Krug JD, Krantz QT, King C, Copeland CB, McCullough SD, Gowdy KM, Kodavanti UP, Gilmour MI, Gavett SH. Effects of Simulated Smog Atmospheres in Rodent Models of Metabolic and Immunologic Dysfunction. *Environ Sci Technol.* 2018 Mar 6;52(5):3062-3070. doi: 10.1021/acs.est.7b06534. Epub 2018 Feb 14. PMID: 29384667; PMCID: PMC6233996.
 26. He F, Liao B, Pu J et al. Exposure to Ambient Particulate Matter Induced COPD in a Rat Model and a Description of the Underlying Mechanism. *Sci Rep* 7, 45666 (2017). <https://doi.org/10.1038/srep45666>
 27. Wagner JG, Allen K, Yang HY, Nan B, Morishita M, Mukherjee B, Dvornich JT, Spino C, Fink GD, Rajagopalan S, Sun Q, Brook RD, Harkema JR. Cardiovascular depression in rats exposed to inhaled particulate matter and ozone: effects of diet-induced metabolic syndrome. *Environ Health Perspect.* 2014 Jan;122(1):27-33. doi: 10.1289/ehp.1307085. Epub 2013 Oct 29. PMID: 24169565; PMCID: PMC3888573.
 28. OECD. Global plastics outlook. OECDiLibrary http://www.oecd-ilibrary.org/environment/global-plastics-outlook_aaledf33-en (2022).
 29. European Environment Agency. Microplastics from textiles: towards a circular economy for textiles in Europe. EEA <http://www.eea.europa.eu/publications/microplastics-from-textiles-towards-a> (2022).
 30. Wright SL, Thompson RC, Galloway TS. The physical impacts of microplastics on marine organisms: a review. *Environ Pollut.* 2013 Jul;178:483-92. doi: 10.1016/j.envpol.2013.02.031. Epub 2013 Mar 29. PMID: 23545014.
 31. Hamidov A, Helming K, Bellocchi G, Bojar W, Dalggaard T, Ghaley BB, Hoffmann C, Holman I, Holzkämper A, Krzeminska D, Kværnø SH, Lehtonen H, Niedrist G, Øygarden L, Reidsma P, Roggero PP, Rusu T, Santos C, Seddaiu G, Skarbøvik E, Ventrella D, Żarski J, Schönhart M. Impacts of climate change adaptation options on soil functions: A review of European case-studies. *Land Degrad Dev.* 2018 Aug;29(8):2378-2389. doi: 10.1002/ldr.3006. Epub 2018 May 30. PMID: 30393451; PMCID: PMC6199005.
 32. Liu L, Zheng X, Wei X, Kai Z, Xu Y. Excessive application of chemical fertilizer and organophosphorus pesticides induced total phosphorus loss from planting causing surface water eutrophication. *Sci Rep.* 2021 Nov 26;11(1):23015. doi: 10.1038/s41598-021-02521-7. PMID: 34837009; PMCID: PMC8626514.
 33. Barbieri M, Barberio MD, Banzato F et al. Climate change and its effect on groundwater quality. *Environ Geochem Health* 45, 1133–1144 (2023). <https://doi.org/10.1007/s10653-021-01140-5>
 34. Ahmed M, Rauf M, Mukhtar Z, Saeed NA. Excessive use of nitrogenous fertilizers: an unawareness causing serious threats to environment and human health. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2017 Dec;24(35):26983-26987. doi: 10.1007/s11356-017-0589-7. Epub 2017 Nov 14. PMID: 29139074.
 35. Wang F, Chen S, Wang Y, Zhang Y, Hu C, Liu B. Long-Term Nitrogen Fertilization Elevates the Activity and Abundance of Nitrifying and Denitrifying Microbial Communities in an Upland Soil: Implications for Nitrogen Loss From Intensive Agricultural Systems. *Front Microbiol.* 2018 Oct 23;9:2424. doi: 10.3389/fmicb.2018.02424. PMID: 30405543; PMCID: PMC6206047.
 36. Ahmed M, Rauf M, Mukhtar Z. et al. Excessive use of nitrogenous fertilizers: an unawareness causing serious threats to environment and human health. *Environ Sci Pollut Res* 24, 26983–26987 (2017). <https://doi.org/10.1007/s11356-017-0589-7>
 37. Mayntz SP, Rosenbech KE, Mohamed RA, Lindholt JS, Diederichsen ACP, Frohn LM, Lambrechtsen J. Impact of air pollution and noise exposure on cardiovascular disease incidence and mortality: A systematic review. *Heliyon.* 2024 Oct 28;10(21):e39844. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e39844. PMID: 39524794; PMCID: PMC11550137.
 38. Shrivastav A, Swetanshu, Singh P. The Impact of Environmental Toxins on Cardiovascular Diseases. *Curr Probl Cardiol.* 2024 Jan;49(1 Pt C):102120. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2023.102120. Epub 2023 Oct 5. PMID: 37805022.
 39. Järup L. Hazards of heavy metal contamination. *Br Med Bull.* 2003;68:167-82. doi: 10.1093/bmb/ldg032. PMID: 14757716.
 40. de Burbure C, Buchet JP, Leroyer A, Nisse C, Haguenoer JM, Mutti A, Smerhovský Z, Cikrt M, Trzcinka-Ochocka M, Razniewska G, Jakubowski M, Bernard A. Renal and neurologic effects of cadmium, lead, mercury, and arsenic in children: evidence of early effects and multiple interactions at environmental exposure levels. *Environ Health Perspect.* 2006 Apr;114(4):584-90. doi: 10.1289/ehp.8202. PMID: 16581550; PMCID: PMC1440785.
 41. Scimeca M, Palumbo V, Giacobbi E, Servadei F, Cas-

- ciardi S, Cornella E, Cerbara F, Rotondaro G, Seghetti C, Scioli MP, Montanaro M, Barillà F, Sisto R, Melino G, Mauriello A, Bonfiglio R. Impact of the environmental pollution on cardiovascular diseases: From epidemiological to molecular evidence. *Heliyon*. 2024 Sep 19;10(18):e38047. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e38047. PMID: 39328571; PMCID: PMC11425171.
42. Fuller R, Landrigan PJ, Balakrishnan K, Bathan G, Bose-O'Reilly S, Brauer M, Caravanas J, Chiles T, Cohen A, Corra L, Cropper M, Ferraro G, Hanna J, Hanrahan D, Hu H, Hunter D, Janata G, Kupka R, Lanphear B, Lichtveld M, Martin K, Mustapha A, Sanchez-Triana E, Sandilya K, Schaeffli L, Shaw J, Seddon J, Suk W, Téllez-Rojo MM, Yan C. Pollution and health: a progress update. *Lancet Planet Health*. 2022 Jun;6(6):e535-e547. doi: 10.1016/S2542-5196(22)00090-0. Epub 2022 May 18. Erratum in: *Lancet Planet Health*. 2022 Jul;6(7):e553. doi: 10.1016/S2542-5196(22)00145-0. PMID: 35594895.
43. Wu H, Eckhardt CM, Baccarelli AA. Molecular mechanisms of environmental exposures and human disease. *Nat Rev Genet*. 2023 May;24(5):332-344. doi: 10.1038/s41576-022-00569-3. Epub 2023 Jan 30. PMID: 36717624; PMCID: PMC10562207.
44. Prüss-Ustün A, van Deventer E, Mudu P, Campbell-Lendrum D, Vickers C, Ivanov I, Forastiere F, Gumy S, Dora C, Adair-Rohani H, Neira M. Environmental risks and non-communicable diseases. *BMJ*. 2019 Jan 28;364:l265. doi: 10.1136/bmj.l265. PMID: 30692085; PMCID: PMC6348403.
45. Kim K, Joyce BT, Zheng Y, Schreiner PJ, Jacobs DR Jr, Catov JM, Shikany JM, Carnethon MR, Greenland P, Van Horn LV, Allen NB, Lloyd-Jones DM, Gunderson EP, Hou L. DNA Methylation GrimAge and Incident Diabetes: The Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study. *Diabetes*. 2021 Jun;70(6):1404-1413. doi: 10.2337/db20-1167. Epub 2021 Apr 5. PMID: 33820761; PMCID: PMC8275890.
46. Roetker NS, Pankow JS, Bressler J, Morrison AC, Boerwinkle E. Prospective Study of Epigenetic Age Acceleration and Incidence of Cardiovascular Disease Outcomes in the ARIC Study (Atherosclerosis Risk in Communities). *Circ Genom Precis Med*. 2018 Mar;11(3):e001937. doi: 10.1161/CIRCGEN.117.001937. PMID: 29555670; PMCID: PMC5863591.
47. Chen BH, Marioni RE, Colicino E, Peters MJ, Ward-Caviness CK, Tsai PC, Roetker NS, Just AC, Demerath EW, Guan W, Bressler J, Fornage M, Studenski S, Vandiver AR, Moore AZ, Tanaka T, Kiel DP, Liang L, Vokonas P, Schwartz J, Lunetta KL, Murabito JM, Bandinelli S, Hernandez DG, Melzer D, Nalls M, Pilling LC, Price TR, Singleton AB, Gieger C, Holle R, Kretschmer A, Kronenberg F, Kunze S, Linseisen J, Meisinger C, Rathmann W, Waldenberger M, Visscher PM, Shah S, Wray NR, McRae AF, Franco OH, Hofman A, Uitterlinden AG, Absher D, Assimes T, Levine ME, Lu AT, Tsao PS, Hou L, Manson JE, Carty CL, LaCroix AZ, Reiner AP, Spector TD, Feinberg AP, Levy D, Baccarelli A, van Meurs J, Bell JT, Peters A, Deary IJ, Pankow JS, Ferrucci L, Horvath S. DNA methylation-based measures of biological age: meta-analysis predicting time to death. *Aging (Albany NY)*. 2016 Sep 28;8(9):1844-1865. doi: 10.18632/aging.101020. PMID: 27690265; PMCID: PMC5076441.
48. Minelli C, Granell R, Newson R, Rose-Zerilli MJ, Torrent M, Ring SM, Holloway JW, Shaheen SO, Henderson JA. Glutathione-S-transferase genes and asthma phenotypes: a Human Genome Epidemiology (HuGE) systematic review and meta-analysis including unpublished data. *Int J Epidemiol*. 2010 Apr;39(2):539-62. doi: 10.1093/ije/dyp337. Epub 2009 Dec 23. PMID: 20032267; PMCID: PMC2846443.
49. Piacentini S, Polimanti R, Simonelli I, Donno S, Pasqualetti P, Manfellotto D, Fuciarrelli M. Glutathione S-transferase polymorphisms, asthma susceptibility and confounding variables: a meta-analysis. *Mol Biol Rep*. 2013 Apr;40(4):3299-313. doi: 10.1007/s11033-012-2405-2. Epub 2013 Jan 10. PMID: 23307299.
50. Liu CY, Maity A, Lin X, Wright RO, Christiani DC. Design and analysis issues in gene and environment studies. *Environ Health*. 2012 Dec 19;11:93. doi: 10.1186/1476-069X-11-93. PMID: 23253229; PMCID: PMC3551668.
51. Fang Y, Wang Z, Liu X, Tyler BM. Biogenesis and Biological Functions of Extracellular Vesicles in Cellular and Organismal Communication With Microbes. *Front Microbiol*. 2022 Feb 18;13:817844. doi: 10.3389/fmicb.2022.817844. PMID: 35250933; PMCID: PMC8895202.
52. Kao CY, Papoutsakis ET. Extracellular vesicles: exosomes, microparticles, their parts, and their targets to enable their biomanufacturing and clinical applications. *Curr Opin Biotechnol*. 2019 Dec;60:89-98. doi: 10.1016/j.copbio.2019.01.005. Epub 2019 Mar 7. PMID: 30851486.