



















































concentración recogida de PM<sub>10</sub><sup>34</sup>. En este estudio se investigó los cambios de citoquinas, los mediadores dérmicos, la autofagia en fibroblastos de piel humana expuestos a PM. Por una parte, se observó una inhibición del 47.2% de la viabilidad celular en los fibroblastos dérmicos de la piel tras la exposición a una concentración de 30µg/cm<sup>2</sup> de PM<sub>10</sub> (efectos citotóxicos).

Por otra parte, mediante el método ELISA la expresión de las proteínas IL-6 e IL-8 en los fibroblastos dérmicos aumentaron tras la exposición a PM en comparación a la muestra control. Además, hubo un aumento de la MMP-1 y una disminución en la expresión de procolágeno y TGF-β en comparación con el control.

De otro modo, de acuerdo con el análisis de transcripción de genes, RNA-Seq, un total de 1977 genes se expresaron de forma diferentes después de una exposición PM. De la secuenciación de datos se identificó un aumento en IL-1β, IL-6, IL-8, IL-33, MMP-1, MMP-3, citocromo P450 (CYP1A1 y CYP1B1) y disminución de TGF-β COL1A1, COL1A2 y elastina. Se detectaron cambios en la expresión de genes relacionados con la autofagia. Además, se observaron cambios en el análisis de la vía KEGG en cuanto a la autofagia, donde los genes relacionados con ella CTSL aumentó y las DAPK1, RRAGB y DAPK2 disminuyeron después de la exposición al PM<sub>10</sub>. También, se puede observar un cambio diferencial en los genes en cuanto a la vía de envejecimiento, viéndose aumentada IL-6 e IL-8 y disminuyendo TGF-β después de la exposición<sup>34</sup>.

### **5.3. Asociación de los efectos de los combustibles sólidos internos y el envejecimiento de la piel.**

En China, la contaminación ambiental interna causada por combustibles sólidos en la cocina y calentadores es un problema de salud pública. La combustión emite sustancias tóxicas contaminantes como PM, HAP, CO, NO<sub>2</sub> y SO<sub>2</sub><sup>42</sup>. En varios estudios se ha observado la posible asociación entre la contaminación interior y la salud humana provocando tanto problemas respiratorios como una disminución del sistema inmune<sup>43</sup>. En un estudio



realizado por Miao Zhu Li y col. se trató específicamente la asociación entre los combustibles sólidos del cocinado y la aparición de signos del envejecimiento en la piel de mujeres procedentes de China.

Para este estudio se reclutaron mujeres de dos poblaciones diferentes. Uno de ellos se desarrolló en el norte de China, en Pingding. Formaban parte del estudio un total de 405 mujeres de entre 30 y 80 años de edad, escogidas en un periodo de tiempo de entre 2012 y 2013 de zonas rurales. Todas ellas debían haber permanecido en el mismo lugar durante los últimos 10 años para poder sacar una muestra válida. Por otra parte, se reclutaron 857 mujeres del sur de China, en Taizhou. Estas mujeres de edades comprendidas entre 28 y 90 años. En este caso debían haber estado al menos 15 años viviendo en la dirección actual. Además, se tuvieron en cuenta los hábitos y estilo de vida de todos estos participantes para discriminar aquellos que pudieran causar posibles interferencias al estudio. También, se evaluó los signos de envejecimiento de la piel usando la herramienta SCINEXA™<sup>11,15</sup>. Con este método se midieron las manchas, las arrugas, síntomas intrínsecos como caída de párpados y mejillas, entre otros. En cuanto a los hábitos de las mujeres, la gran mayoría no eran consumidoras de tabaco; sin embargo, estaban expuestas al HT de forma pasiva. Conociendo el número de horas aproximadas que pasaban en el exterior en la época de verano, estaban expuestas a la radiación UV de forma moderada y por tanto, presentaban un bajo porcentaje de quemaduras. Un gran número de mujeres de ambos estudios utilizaban combustibles sólidos en el momento de cocinar. Se observaron signos del envejecimiento asociados al cocinado con combustibles sólidos, los cuales se produjeron en todas las mujeres independientemente de la población a la que pertenecían e independientemente de la zona geográfica en la que se encontraban. Lo que pudo evidenciar que los contaminantes internos tienen una importante relevancia y por ello, deben ser considerados problema de salud mundial de igual manera que los contaminantes externos. Este hecho se asoció con la aparición de arrugas y una mayor flacidez (1.21(1.06-1.37) ajuste edad; 1.01(0.91-1.23) ajuste hábitos); además de una notable presencia de

pequeñas líneas de expresión (1.08(1.03-1.13) ajuste edad; 1.05 (1.01-1.11) ajuste hábitos), en el conjunto de las dos poblaciones, tanto en el ajuste de la edad como en el ajuste del estilo de vida. Referente a las manchas de la cara que se detectaron, se observó que en el ajuste de la edad sí que se veía una asociación una  $p=0.041$ , indicando una modificación destacable. Sin embargo, se ha observado que existe un mayor efecto en el estudio Pingding que en el estudio Taizhou, en cuanto a la asociación del cocinado con combustibles sólidos y los signos del envejecimiento<sup>16</sup>.

#### **5.4. Asociación de los efectos de la PM<sub>2.5</sub> interna y el envejecimiento de la piel.**

Es bien conocido que la contaminación del aire provoca un efecto de envejecimiento prematuro de la piel. Principalmente estos efectos se han observado en contaminantes ambientales externos, como el NO<sub>2</sub><sup>15</sup> y el PM<sub>10</sub><sup>17</sup>. Por otro lado, existen estudios enfocados a la contaminación ambiental interna ya que un gran número de la población pasa la mayor parte de su tiempo en el ambiente cerrado de sus hogares. En el estudio anterior realizado por Miao Zhu Li y col., se estableció la asociación entre combustibles sólidos y envejecimiento de la piel<sup>16</sup>. En cambio, la asociación entre los contaminantes ambientales internos y el envejecimiento de la piel todavía no se ha demostrado. Es por ello que a continuación se mide la relación directa entre la exposición a niveles de PM<sub>2.5</sub> y el envejecimiento de la piel<sup>35</sup>.

En un estudio realizado por Anan Ding y col., se seleccionaron personas de la misma zona geográfica que el anterior estudio, Taizhou<sup>16</sup>. Igualmente, se extrajo a partir de un estudio longitudinal<sup>44</sup>. Así, se pudo desarrollar un modelo de regresión para predecir los niveles de exposición a PM<sub>2.5</sub>. En el primer grupo que se examinó, se seleccionaron 874 participantes y en el segundo grupo 1003 participantes. Por una parte, el primer grupo se dividía entre 301 varones y 573 mujeres, cuya edad se encontraba entre 35 y 89 años (edad media de 61 años). Por otro lado, el segundo grupo se dividía en 405 varones y 598 mujeres con edades comprendidas entre 56 y 74 años (edad media 61.8 años). Se

introdujo, además, un cuestionario para detectar los hábitos y estilo de vida de los participantes. Para el estudio de los síntomas de envejecimiento se utilizó la herramienta SCINEXA™<sup>11,15</sup>, donde se evaluaron la cantidad de arrugas, las manchas y la flacidez en párpados y mejillas, entre otros. Con el objetivo de obtener la muestra de PM<sub>2.5</sub> se seleccionaron aleatoriamente 30 hogares teniendo en cuenta la localización geográfica en los cuales se midió la contaminación ambiental interna en los meses de enero, agosto y octubre de 2014, coincidiendo con las diferentes estaciones del año. Con respecto a los 30 sujetos en cuyos hogares se midieron los niveles de exposición a PM<sub>2.5</sub>, se les dividió en dos grupos de exposición: 15 de ellos en un grupo con exposición a altos niveles de contaminantes (>90µg/m<sup>3</sup>) y la otra mitad a niveles bajos de contaminantes (≤90µg/m<sup>3</sup>). En los participantes del grupo expuesto a contaminación alta de PM<sub>2.5</sub> se observó una existencia mayor de manifestaciones propias de envejecimiento. En el grupo expuesto a concentraciones mayor de este contaminante, existía una mayor prevalencia de arrugas en la frente, bajo los ojos y en el labio superior. Además de, una mayor laxitud tanto en los párpados como en las mejillas, pero no se observó esta evidencia en las patas de gallo. También, se observó en este grupo, un aumento del tamaño de las manchas junto con un incremento de la elastosis solar en un 66.67%. Las diferencias observadas no fueron significativas entre los dos grupos probablemente debido a la n del estudio.

En cuanto a la exposición al modelo de regresión predictivo de PM<sub>2.5</sub> interno del grupo inicial, se asoció con la presencia de arrugas en la frente, en el labio superior y pequeñas arrugas en las manos. Junto con una disminución en la firmeza de los párpados. En el segundo grupo se observaron se observó una asociación significativa entre la exposición a PM<sub>2.5</sub> y la aparición de arrugas en el labio superior y manchas en la frente<sup>35</sup>.

## **5.5. Asociación de los efectos de la PM<sub>2.5</sub> ambiental y el envejecimiento de la piel.**

Durante mucho tiempo se ha creído que la radiación solar influye en el desarrollo de lentigo senil. La queratosis seborreica, también, es considerada un problema en la población china producida por contaminantes ambientales<sup>36</sup>. Es cierto que en la población Caucásica existe la presencia de lentigo pero en este caso la pigmentación de la piel es predominante en la población asiática<sup>15</sup>. Millones de personas en el mundo están expuestas sin ser conscientes a PM, la cual está asociada con una mayor probabilidad de desencadenar enfermedades respiratorias, cardiovasculares y un alto riesgo de padecer cáncer. En un estudio realizado en Alemania se sugirió que la polución estaba relacionada con un prematuro envejecimiento de la piel, en concreto con la aparición de manchas seniles<sup>15</sup>. Sin embargo, hasta ahora no se había observado en la población asiática ni había ningún estudio que lo respaldara de manera científica.

Se convierte así, esta incógnita en el objetivo del estudio realizado por F. Peng y col. En el que se escogieron dos poblaciones diferentes de Pekín. En ellas se incluían: en primer lugar, 210 mujeres de Yanqing, zona que se caracterizaba por presentar bajo nivel de PM<sub>2.5</sub> y la segunda población, que incluyó 190 mujeres de Xuanwumen, zona con bajo nivel de contaminación PM<sub>2.5</sub>. Estas mujeres se encontraban en un rango de edad de 40 a 90 años y debían cumplir el requisito de haber residido en sus localidades durante los últimos 10 años como mínimo. El seguimiento del envejecimiento de la piel de este estudio se realizó con la utilización de SCINEXA<sup>TM</sup> 11,15. La asociación entre la exposición al contaminante PM<sub>2.5</sub> y el envejecimiento de la piel fue significativo. Hubo una notable presencia de lentigos seniles en las mejillas y en el dorso de las manos, por lo que se pudo relacionar con la exposición. Sin embargo, las queratosis seborreicas no estaban relacionadas con la exposición ya que no se observaron. En la población de Xuanwumen se detectó un aumento de las manchas entre 1.48 y 2.48 veces en comparación la población Yanqing. Pudiéndose asociar con un lentigo senil más prevalente.

Además, fue posible asociación de las manchas en mejillas con los hábitos diarios de estas personas con el uso de coeficientes de las variables (OR), tanto en las mujeres fumadoras pasivas (OR=1.784) como las que se encontraban expuestas a combustibles sólidos (OR=2.357). Las mujeres con pieles de fototipo III tenían menos manchas en las mejillas (OR=0.504) en comparación con las que presentaban pieles de fototipo IV. En las mujeres fumadoras se pudo examinar que presentaban queratosis seborreica en las mejillas (OR=2.729) y en las manos (OR=2.758). También, presentaban este signo las mujeres fumadoras pasivas en las manos (OR=2.341), al estar expuestas al humo. Las mujeres que trabajan en ámbitos cubiertos alejados de la contaminación externa se detectó que presentaban menos manchas en las manos (OR=0.485). En correlación con la edad, existía un aumento de manchas en las mejillas de un 0.6%, aumento de queratosis seborreica en las mejillas en un 3.5% y un aumento en un 2.1% de las manchas en manos<sup>36</sup>.

#### **5.6. Asociación de los efectos de la HT y el envejecimiento de la piel.**

Numerosos estudios han corroborado el efecto del HT sobre la piel, desencadenando signos de envejecimiento prematuro entre otras afecciones<sup>45</sup>. La exposición a diferentes contaminantes ambientales puede desencadenar respuestas de estrés oxidativo lo que conlleva a diferentes problemas cutáneos. Teniendo en cuenta que en el humo se pueden encontrar presencia de HAP y VOC<sup>46</sup>.

El objetivo del estudio realizado por Sarah Lecas y col., fue evaluar el impacto del HT en los cambios morfológicos y fisiológicos de la piel, utilizando modelos In vitro en 3D de la piel a partir de epidermis humana reconstruida (EHR). El HT fue depositado en el tejido EHR a una concentración de 200µg/cm<sup>2</sup>. El experimento se realizó cuatro veces para asegurar su correcta reproducción. El medio de cultivo se recogió en los intervalos de 24, 48 y 72 horas tras la exposición para medir la actividad biológica (producción de citoquinas y MMP). Al final del experimento (T=72horas), los tejidos EHR se sacrificaron para determinar mRNA mediante RTqPCR. Se utilizaron, además, dos controles no

expuestos al contaminante. Tras la exposición al HT, los tejidos EHR sufrieron modificaciones histológicas: el grosor del estrato córneo aumentó y el estrato espinoso y granuloso desapareció tras la exposición al HT. En cuanto a la inmunotinción de loricrina (proteína citoplasmática de los queratinocitos) esta disminuyó tras la exposición. El HT desencadenó una respuesta inflamatoria y estrés oxidativo, observándose un aumento en la producción de las MMP-1 y MMP-3, del mismo modo, las citoquinas IL-1 $\alpha$ , IL-8, IL-18 fueron estimuladas en comparación con el control. El HT modificó la transcripción de los genes de la epidermis estructural, la respuesta antioxidante e inflamatoria. Se controlaron los genes antioxidantes SOD2, CAT, GSR, GPX1. Con respecto a la respuesta inflamatoria se controlaron los TLR2, TLR4 e IL-8 y MMP-1, para medir la renovación de la matriz extracelular. Se evaluaron además los genes de unión célula-célula, CDSN, GJA1, DSG1, DSC1, y los genes de anclaje ITGAV, ITGB1, COL4A1, COL7A1. Finalmente, LOR, KRT1, KRT10, IVL, SPRR1A, SPRR1B, CASP14, KLK5, KLK7, CD44, TGM3, FLG y FLG2 fueron representativos de la diferenciación terminal. La exposición al HT generó la disminución de la expresión de los genes antioxidantes, mientras que los genes inflamatorios se vieron afectados aumentando su expresión. La expresión de los genes estructurales decreció tanto como para ser nula<sup>8</sup>.

De cada uno de los seis artículos seleccionados, se extrajo evidencia científica sobre el efecto de la contaminación en el envejecimiento de la piel. Esta revisión sistemática, resume los diferentes tipos de contaminantes y los efectos que producen. Cada uno de los estudios se encuentra realizados en lugares diferentes y utilizando poblaciones diferentes, por lo que relacionarlos en base a estos complicaría la extracción de una conclusión final sólida. Sin embargo, los hemos ha sido posible relacionar el contaminante a estudio con el efecto que este causa sobre la piel (Figura 3).

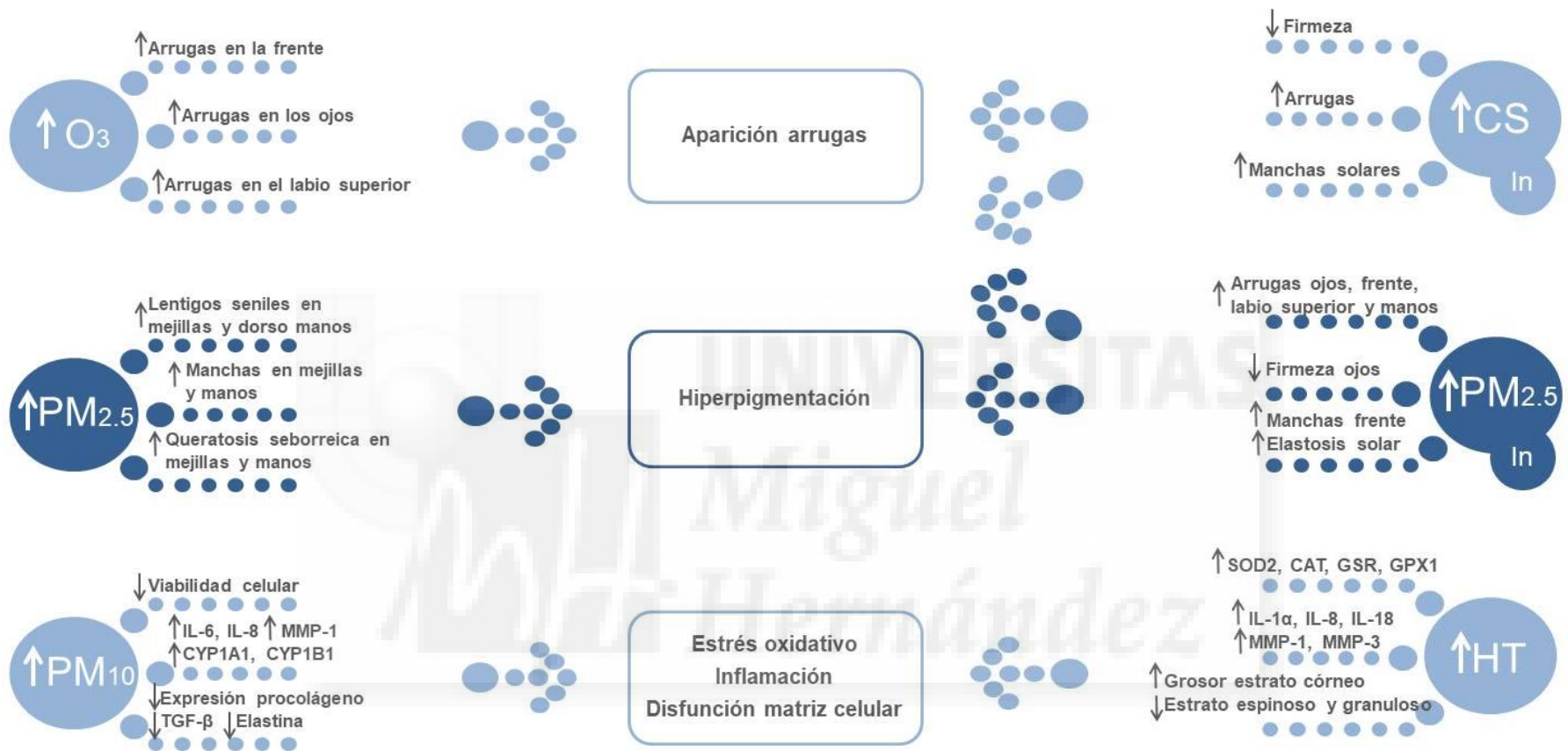


Figura 3. Efecto de los contaminantes O<sub>3</sub>, PM<sub>2.5</sub>, PM<sub>10</sub> y HT externos; los contaminantes PM<sub>2.5</sub> y combustibles sólidos (CS) internos en la piel.



## 6. CONCLUSIONES

1. Tras la revisión sistemática en la base de datos Pubmed del efecto de la contaminación ambiental en la piel, se encontraron 6 artículos que evidencian una asociación entre las dos variables.
2. La herramienta SCINEXA, utilizada en los 6 estudios descritos, se considera útil y adecuada para la evaluación simultánea del envejecimiento intrínseco y extrínseco de la piel.
3. Los experimentos han dado resultados esclarecidos tanto los realizados in vitro como los in vivo y ex vivo.
4. La exposición a O<sub>3</sub> provoca a largo plazo un aumento de la formación de arrugas independientemente de la coexposición a otros contaminantes ambientales
5. PM<sub>10</sub> contribuye de manera directa a la inflamación de la piel junto con un aumento del envejecimiento debido a una alteración en la síntesis de colágeno.
6. Una evidencia epidemiológica de la exposición a combustibles sólidos en el interior de los hogares está asociado con un aumento de la aparición de arrugas en la población China. Además de sufrir riesgo a la aparición de manchas en la piel.
7. Es destacable que la exposición a PM<sub>2.5</sub> en el interior de las casas se correlacione con un aumento del envejecimiento extrínseco de la piel, concretamente con la aparición de arrugas y manchas.
8. En la población China a estudio se observó por primera vez el desarrollo de lentigo senil y queratosis seborreica debido a una exposición a PM<sub>2.5</sub>.
9. Con respecto al humo de tabaco es posible relacionarlo con el impacto directo en las funciones de la piel, alterando su estructura, aumentando el estrés oxidativo y la respuesta inflamatoria dando como resultado un aumento del envejecimiento prematuro de la piel.



## 7. BIBLIOGRAFIA

1. Ngoc LTN, Park D, Lee Y, Lee YC. Systematic review and meta-analysis of human skin diseases due to particulate matter. *Int J Environ Res Public Health*. 2017;14(12).
2. Liu X, Zhu H, Hu Y, Feng S, Chu Y, Wu Y, et al. Public's Health Risk Awareness on Urban Air Pollution in Chinese Megacities: The Cases of Shanghai, Wuhan and Nanchang. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2016 [cited 2019 Nov 13];13(9). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27571088>
3. WHO releases country estimates on air pollution exposure and health impact [Internet]. [cited 2019 Nov 13]. Available from: <https://www.who.int/en/news-room/detail/27-09-2016-who-releases-country-estimates-on-air-pollution-exposure-and-health-impact>
4. Organización Mundial de la Salud [Internet]. [cited 2019 Nov 13]. Available from: <https://www.who.int/es>
5. 313 W-F sheet N, 2014 undefined. Ambient (outdoor) air quality and health.
6. Kampa M, Castanas E. Human health effect of air pollution-*Environ Pollut*. 2008;151:362–7.
7. Ahn K. The role of air pollutants in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2014;134(5):993–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2014.09.023>
8. Lecas S, Boursier E, Fitoussi R, Vié K, Momas I, Seta N, et al. In vitro model adapted to the study of skin ageing induced by air pollution. *Toxicol Lett* [Internet]. 2016;259:60–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.toxlet.2016.07.026>
9. Puri P, Nandar SK, Kathuria S, Ramesh V. Effects of air pollution on the skin: A review. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2017;83(4):415–23.
10. Fuks KB, Hüls A, Sugiri D, Altug H, Vierkötter A, Abramson MJ, et al. Tropospheric ozone and skin aging: Results from two German cohort studies. *Environ Int* [Internet]. 2019;124(January):139–44. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.12.047>

11. Vierkötter A, Ranft U, Krämer U, Sugiri D, Reimann V, Krutmann J. The SCINEXA: A novel, validated score to simultaneously assess and differentiate between intrinsic and extrinsic skin ageing. *J Dermatol Sci.* 2009 Mar;53(3):207–11.
12. Schulze C, Wetzel F, Kueper T, Malsen A, Muhr G, Jaspers S, et al. Stiffening of human skin fibroblasts with age. Vol. 39, *Clinics in Plastic Surgery*. 2012. p. 9–20.
13. Krutmann J, Bouloc A, Sore G, Bernard BA, Passeron T. The skin aging exposome. Vol. 85, *Journal of Dermatological Science*. Elsevier Ireland Ltd; 2017. p. 152–61.
14. Morita A, Torii K, Maeda A, Yamaguchi Y. Molecular basis of tobacco smoke-induced premature skin aging. In: *Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings*. Nature Publishing Group; 2009. p. 53–5.
15. Vierkötter A, Schikowski T, Ranft U, Sugiri D, Matsui M, Krämer U, et al. Airborne particle exposure and extrinsic skin aging. *J Invest Dermatol.* 2010;130(12):2719–26.
16. Li M, Vierkötter A, Schikowski T, Hüls A, Ding A, Matsui MS, et al. Epidemiological evidence that indoor air pollution from cooking with solid fuels accelerates skin aging in Chinese women. *J Dermatol Sci.* 2014;79(2):148–54.
17. Hüls A, Vierkötter A, Gao W, Krämer U, Yang Y, Ding A, et al. Traffic-Related Air Pollution Contributes to Development of Facial Lentiginosities: Further Epidemiological Evidence from Caucasians and Asians. *J Invest Dermatol.* 2016;136(5):1053–6.
18. Roberts WE. Pollution as a risk factor for the development of melasma and other skin disorders of facial hyperpigmentation - Is there a case to be made? *J Drugs Dermatology.* 2015 Apr 1;14(4):337–41.
19. Chapter 43. Air and Water Pollution: Burden and Strategies for Control. In: *Disease Control Priorities in Developing Countries (2nd Edition)*. World Bank Publications; 2006. p. 817–32.
20. Indoor air pollution and effects on human health [Internet]. [cited 2019

- Nov 13]. Available from: <https://hrcak.srce.hr/35956>
21. Drakaki E, Dessinioti C, Antoniou C V. Air pollution and the skin. *Front Environ Sci* [Internet]. 2014 May 15 [cited 2019 Nov 13];2. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fenvs.2014.00011/abstract>
  22. Valacchi G, Sticozzi C, Pecorelli A, Cervellati F, Cervellati C, Maioli E. Cutaneous responses to environmental stressors. *Ann N Y Acad Sci*. 2012;1271(1):75–81.
  23. Lademann J, Schaefer H, Otberg N, Teichmann A, Blume-Peytavi U, Sterry W. Penetration von mikropartikeln in die menschliche haut. Vol. 55, *Hautarzt*. 2004. p. 1117–9.
  24. Pan TL, Wang PW, Aljuffali IA, Huang CT, Lee CW, Fang JY. The impact of urban particulate pollution on skin barrier function and the subsequent drug absorption. *J Dermatol Sci*. 2015 Apr 1;78(1):51–60.
  25. Kim KE, Cho D, Park HJ. Air pollution and skin diseases: Adverse effects of airborne particulate matter on various skin diseases. Vol. 152, *Life Sciences*. Elsevier Inc.; 2016. p. 126–34.
  26. Krutmann J, Liu W, Li L, Pan X, Crawford M, Sore G, et al. Pollution and skin: From epidemiological and mechanistic studies to clinical implications. *J Dermatol Sci*. 2014;76(3):163–8.
  27. Guarnieri M, Balmes JR. Outdoor air pollution and asthma. Vol. 383, *The Lancet*. Lancet Publishing Group; 2014. p. 1581–92.
  28. Hetland RB, Cassee FR, Låg M, Refsnes M, Dybing E, Schwarze PE. (No Title). *Part Fibre Toxicol* [Internet]. 2005 [cited 2019 Nov 14];2(1):4. Available from: <http://particleandfibretoxicology.biomedcentral.com/articles/10.1186/1743-8977-2-4>
  29. Vattanasit U, Navasumrit P, Khadka MB, Kanitwithayanun J, Promvijit J, Autrup H, et al. Oxidative DNA damage and inflammatory responses in cultured human cells and in humans exposed to traffic-related particles. *Int J Hyg Environ Health*. 2014 Jan;217(1):23–33.
  30. Mancebo SE, Wang SQ. Recognizing the impact of ambient air pollution on skin health. *J Eur Acad Dermatology Venereol* [Internet]. 2015 Dec

- [cited 2019 Nov 14];29(12):2326–32. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/jdv.13250>
31. Thiele JJ, Traber MG, Polefka TG, Cross CE, Packer L. Ozone-exposure depletes vitamin E and induces lipid peroxidation in murine stratum corneum. *J Invest Dermatol.* 1997;108(5):753–7.
  32. Cotovio J, Onno L, Justine P, Lamure S, Catroux P. Generation of oxidative stress in human cutaneous models following in vitro ozone exposure. In: *Toxicology in Vitro.* 2001. p. 357–62.
  33. Xu F, Yan S, Wu M, Li F, Xu X, Song W, et al. Ambient ozone pollution as a risk factor for skin disorders. Vol. 165, *British Journal of Dermatology.* 2011. p. 224–5.
  34. Park SY, Byun EJ, Lee JD, Kim S, Kim HS. Air pollution, autophagy, and skin aging: Impact of particulate matter (PM<sub>10</sub>) on human dermal fibroblasts. *Int J Mol Sci.* 2018;19(9).
  35. Ding A, Yang Y, Zhao Z, Hüls A, Vierkötter A, Yuan Z, et al. Indoor PM<sub>2.5</sub> exposure affects skin aging manifestation in a Chinese population. *Sci Rep.* 2017;7(1):1–7.
  36. Peng F, Xue CH, Hwang SK, Li WH, Chen Z, Zhang JZ. Exposure to fine particulate matter associated with senile lentigo in Chinese women: a cross-sectional study. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2017;31(2):355–60.
  37. Mustafa MG. Biochemical basis of ozone toxicity. *Free Radic Biol Med.* 1990;9(3):245–65.
  38. Nyberg F, Pershagen G. Epidemiologic studies on ozone. *Scand J Work Environ Health [Internet].* 1996 [cited 2019 Nov 15];22 Suppl 3:72–98. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9122658>
  39. Schikowski T, Sugiri D, Ranft U, Gehring U, Heinrich J, Wichmann H-E, et al. Long-term air pollution exposure and living close to busy roads are associated with COPD in women. *Respir Res [Internet].* 2005 Dec 22 [cited 2019 Nov 15];6(1):152. Available from: <http://respiratory-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/1465-9921-6-152>
  40. Bertram L, Böckenhoff A, Demuth I, Düzal S, Eckardt R, Li S-C, et al.

- Cohort Profile: The Berlin Aging Study II (BASE-II)†. *Int J Epidemiol* [Internet]. 2014 Jun [cited 2019 Nov 15];43(3):703–12. Available from: <https://academic.oup.com/ije/article-lookup/doi/10.1093/ije/dyt018>
41. Air quality in Europe - 2018 — European Environment Agency [Internet]. [cited 2019 Nov 15]. Available from: <https://www.eea.europa.eu/publications/air-quality-in-europe-2018>
  42. Ge S, Xu, Chow JC, Watson J, Sheng Q, Liu W, et al. Emissions of Air Pollutants from Household Stoves: Honeycomb Coal versus Coal Cake. *Environ Sci Technol* [Internet]. 2004 Sep [cited 2019 Nov 15];38(17):4612–8. Available from: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/es049942k>
  43. Zhang J, Smith KR. Household air pollution from coal and biomass fuels in China: Measurements, health impacts, and interventions. Vol. 115, *Environmental Health Perspectives*. 2007. p. 848–55.
  44. Wang X, Lu M, Qian J, Yang Y, Li S, Lu D, et al. Rationales, design and recruitment of the Taizhou longitudinal study. *BMC Public Health*. 2009;9.
  45. Wollina U. Smoking and the skin. Vol. 15, *SKINmed. Pulse Marketing and Communications LLC*; 2017. p. 197–202.
  46. Schick SF, Farraro KF, Perrino C, Sleiman M, van de Vossenberg G, Trinh MP, et al. Thirdhand cigarette smoke in an experimental chamber: Evidence of surface deposition of nicotine, nitrosamines and polycyclic aromatic hydrocarbons and de novo formation of NNK. *Tob Control*. 2014 Mar;23(2):152–9.