

TOXICOLOGÍA OCUPACIONAL MOLECULAR: BASES PARA UN NUEVO PARADIGMA PREVENTIVO

César D'Pool Fernández

Médico especialista internacional en Toxicología. Profesor en diversas universidades

RESUMEN

Este artículo se fundamenta, en primer lugar, en una revisión crítica de la literatura y en la integración conceptual de tres áreas que, hasta ahora, han evolucionado de manera relativamente aislada: el *exposoma*, los *biomarcadores moleculares de efecto temprano* y la *toxicocinética avanzada* (LADME). El objetivo es proponer un *modelo predictivo integrador* que permita mejorar la evaluación del riesgo laboral, superando las limitaciones de los enfoques tradicionales basados exclusivamente en mediciones ambientales y en la aparición de enfermedad clínica.

La toxicología ocupacional tradicional ha logrado avances indiscutibles en la protección de la salud de los trabajadores. Sin embargo, la evidencia acumulada durante las últimas dos décadas sugiere que este enfoque presenta limitaciones importantes frente a las exposiciones laborales contemporáneas: crónicas, de baja intensidad, a mezclas complejas de compuestos orgánicos volátiles, metales pesados, nanopartículas y disruptores endocrinos. Los modelos lineales dosis-respuesta, contruidos a partir de promedios poblacionales, no capturan adecuadamente la variabilidad interindividual ni los efectos sinérgicos de las exposiciones múltiples. Como consecuencia, trabajadores con niveles ambientales dentro de los límites permisibles pueden desarrollar daño molecular significativo, mientras que otros, expuestos a niveles superiores, permanecen asintomáticos gracias a factores protectores.

Esta observación, ampliamente documentada en la literatura [1-3], ha impulsado la búsqueda de herramientas más sensibles y específicas. El *exposoma* -definido por Wild en 2005 como el conjunto total de exposiciones a lo largo de la vida- ofrece un marco unificador que integra factores ocupacionales, ambientales, conductuales y biológicos. Los *biomarcadores moleculares* (aductos de ADN, marcadores de estrés oxidativo, micronúcleos) permiten detectar el daño en etapas reversibles, mucho antes de la aparición de manifestaciones clínicas. Y la *toxicocinética* (liberación, absorción, distribución, metabolismo, excreción) actúa como el puente mecanístico que explica por qué individuos con la misma exposición externa pueden tener dosis internas y efectos muy diferentes. El presente artículo, en definitiva, tiene como objetivo articular estos tres pilares en un modelo predictivo jerarquizado, discutir sus bases teóricas, señalar sus potencialidades y limitaciones, y proponer una agenda de investigación para su validación y eventual implementación en la práctica de la salud ocupacional.

1. EL EXPOSOMA OCUPACIONAL COMO MARCO NECESARIO

El concepto de exposoma ha revolucionado la epidemiología ambiental al reconocer que la salud es el resultado de la interacción dinámica entre la genética y la totalidad de exposiciones externas e internas a lo largo de la vida [4]. En el ámbito laboral, esto implica que no puede evaluarse el riesgo de

un trabajador considerando únicamente los contaminantes presentes en su puesto de trabajo durante la jornada. Deben incorporarse:

- *Exposiciones ocupacionales adicionales* (rotación entre tareas, trabajos previos, exposición a múltiples agentes simultáneamente).
- *Factores no ocupacionales* (contaminación atmosférica en el trayecto domicilio-trabajo, tabaquismo activo o pasivo, dieta, consumo de alcohol, fármacos, actividad física, estrés psicosocial, cronodisrupción por turnos).
- *Respuesta biológica* (inflamación sistémica, estrés oxidativo endógeno, cambios epigenéticos).

La literatura ha demostrado, mediante estudios con sensores personales y diarios de tiempo-actividad, que la variabilidad en la exposición total dentro de un mismo puesto de trabajo puede superar el 300% cuando se incorporan todos estos dominios [5]. Por ejemplo, un soldador que fuma y vive cerca de una vía de alto tráfico puede tener una carga interna de cadmio diez veces superior a la de un compañero no fumador que reside en una zona rural, aun cuando ambos tengan idéntica exposición en el lugar de trabajo.

Además, el exposoma pone de manifiesto interacciones no lineales. La exposición a ruido (un estresor físico) modula la excreción de metabolitos de solventes, probablemente a través del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal y la inducción de enzimas metabolizadoras [6]. La dieta rica en antioxidantes (vitaminas C y E, polifenoles) atenúa el daño oxidativo inducido por metales pesados [7]. Por tanto, ignorar estas interacciones no solo subestima el riesgo en individuos vulnerables, sino que también puede sobrestimar el riesgo en poblaciones protegidas por factores conductuales o nutricionales.

Un modelo predictivo que aspire a la precisión debe, necesariamente, adoptar una visión de exposoma "reducido pero operativo". Esto significa seleccionar un conjunto mínimo de dominios de exposición que expliquen la mayor parte de la varianza en los biomarcadores de efecto, basándose en la literatura existente y en análisis de sensibilidad. Propongo que ese conjunto incluya: (a) monitoreo personal de agentes prioritarios (VOC, metales, material particulado); (b) cuestionario de tiempo-actividad validado; (c) marcadores objetivos de tabaquismo (cotinina) y de consumo de alcohol (etilglucurónido); (d) registro dietético simplificado o medición de biomarcadores nutricionales (vitaminas antioxidantes, selenio, zinc); y (e) georreferenciación del domicilio y la ruta laboral para estimar exposición a tráfico.

2. BIOMARCADORES MOLECULARES DE EFECTO TEMPRANO: SENSORES DEL DAÑO INCIPIENTE

Si el exposoma responde a la pregunta "¿a qué está expuesto el individuo?", los biomarcadores de efecto responden a "¿qué le está ocurriendo a su biología?". La cascada toxicológica convencional – exposición → dosis interna → dosis biológicamente efectiva → efecto temprano → efecto clínico – ofrece múltiples puntos de medición. Sin embargo, la práctica ocupacional rutinaria se ha centrado casi exclusivamente en biomarcadores de exposición (plomo en sangre, metabolitos urinarios de solventes) y en biomarcadores de efecto clínico o subclínico avanzado (transaminasas, creatinina, hemograma). Entre ambos extremos existe una ventana de oportunidad que ha sido insuficientemente explotada: la del *daño molecular temprano*.

Con base en una extensa revisión de la literatura, propongo que tres familias de biomarcadores son particularmente prometedoras para la predicción del riesgo ocupacional:

2.1. Aduetos de ADN

Los aductos son formados cuando un electrófilo reactivo (el agente químico o su metabolito) se une covalentemente al ADN. Constituyen la "huella molecular" de la exposición y, si no son reparados

adecuadamente, pueden conducir a mutaciones y cáncer. Múltiples estudios han documentado niveles detectables de aductos de benceno, estireno, óxido de etileno y hidrocarburos aromáticos policíclicos en trabajadores expuestos incluso por debajo de los límites de exposición ocupacional vigentes [8,9]. La espectrometría de masas de alta resolución y los ensayos de inmunocaptura han demostrado que la variabilidad en los niveles de aductos entre individuos con exposiciones similares es enorme (coeficientes de variación del 60-90%), y esta variabilidad se correlaciona significativamente con polimorfismos en genes de reparación del ADN (XRCC1, OGG1, ERCC1) y con el estado redox individual (relación glutatión reducido/oxidado) [10].

2.2. Marcadores de estrés oxidativo

El 8-hidroxi-2'-desoxiguanosina (8-OHdG) en orina es probablemente el marcador más estudiado. Su principal ventaja es que refleja un mecanismo patogénico común a cientos de agentes ocupacionales (metales, solventes, hidrocarburos, partículas, sílice, asbesto) y no es específico de un compuesto particular. Estudios transversales y longitudinales han mostrado que los niveles de 8-OHdG se correlacionan con la carga combinada de exposoma y predicen la aparición de daño citogenético (frecuencia de micronúcleos) en seguimientos de 6 a 12 meses [11,12]. Además, la 8-OHdG es modificable mediante intervenciones nutricionales (suplementación con vitaminas C y E, N-acetilcisteína), lo que la convierte en un biomarcador no solo diagnóstico sino también de respuesta a la prevención.

2.3. Micronúcleos y otros ensayos citogenéticos

El ensayo de micronúcleos en linfocitos de sangre periférica es una técnica robusta, estandarizada y validada por la Organización Mundial de la Salud. Los micronúcleos reflejan daño cromosómico estructural o numérico (pérdida de fragmentos cromosómicos o cromosomas enteros). Una revisión sistemática reciente que incluyó más de 40 estudios ocupacionales encontró que los trabajadores expuestos a mezclas de metales pesados, plaguicidas o benceno presentan frecuencias de micronúcleos significativamente más altas que los controles, y que estas frecuencias se correlacionan con niveles de aductos de ADN y 8-OHdD [13]. Lo más relevante desde una perspectiva predictiva es que la frecuencia de micronúcleos se ha asociado con un incremento del riesgo de cáncer a largo plazo en estudios de cohortes generales [14].

La combinación de estos tres tipos de biomarcadores –aductos (exposición-reparación), 8-OHdG (estrés oxidativo) y micronúcleos (daño cromosómico)– permite cubrir diferentes niveles de la cascada toxicológica y diferentes mecanismos patogénicos. Su uso simultáneo, aunque costoso para la práctica rutinaria, es factible en estudios de investigación y en vigilancia epidemiológica de alto riesgo.

3. TOXICOCINÉTICA OCUPACIONAL AVANZADA: EL PUENTE OLVIDADO

El tercer pilar del modelo es, probablemente, el más descuidado en la práctica ocupacional convencional y, sin embargo, el que ofrece mayores oportunidades para personalizar la evaluación del riesgo. La toxicocinética (LADME: liberación, absorción, distribución, metabolismo, excreción) determina qué fracción de la exposición externa alcanza realmente el tejido diana y a qué concentración. La variabilidad interindividual en estos procesos está determinada por:

- *Factores genéticos*: polimorfismos en enzimas de fase I (CYP450: CYP2E1, CYP2D6, CYP1A1), fase II (GSTT1, GSTM1, NAT2, UGT), transportadores (ABCB1, SLC11A2, SLC22A1) y proteínas reparadoras del ADN.
- *Factores fisiológicos*: edad, sexo, composición corporal (porcentaje de grasa, masa magra), flujo sanguíneo regional, pH de compartimentos.
- *Factores patológicos*: enfermedad hepática (hepatitis, esteatosis), enfermedad renal, insuficiencia cardíaca, diabetes.

- *Factores conductuales*: consumo de alcohol (inductor de CYP2E1), tabaco (inductor de CYP1A1), fármacos (interacciones medicamentosas), dieta (biodisponibilidad de metales, modulación de enzimas).
- *Factores ambientales*: temperatura, altitud, humedad (afectan absorción inhalatoria y dérmica).

La literatura proporciona ejemplos paradigmáticos. Para el benceno, los portadores del alelo CYP2E1*5B (c1/c2 o c2/c2) tienen niveles de ácido S-fenilmercaptúrico (SPMA) un 60-90% más altos que los portadores del genotipo de referencia, para una misma exposición ambiental [15]. Los consumidores crónicos de alcohol (inducción de CYP2E1) presentan niveles de SPMA dramáticamente elevados. En cambio, los individuos con delección homocigota de GSTM1 (aproximadamente el 50% de las poblaciones caucásicas y asiáticas) excretan menos SPMA pero acumulan más aductos de ADN, ya que la vía de detoxificación por conjugación con glutatión está comprometida [16]. Para el cadmio, la absorción intestinal (que contribuye incluso cuando la vía principal es inhalatoria, debido a la deglución de partículas) se ve potenciada por la deficiencia de hierro (ferritina baja), ya que el transportador DMT1 es común a ambos metales [17].

Estos hallazgos tienen implicaciones directas para la gestión del riesgo: *no todos los trabajadores expuestos al mismo nivel ambiental están en el mismo nivel de riesgo*. Ignorar la toxicocinética conduce a errores sistemáticos de clasificación. La incorporación de al menos un panel básico de polimorfismos funcionales (CYP2E1, GSTM1, GSTT1, GSTP1, XRCC1, OGG1) junto con parámetros fisiológicos clave (edad, IMC, ferritina, albúmina, creatinina, enzimas hepáticas) podría mejorar sustancialmente la precisión predictiva.

4. PROPUESTA DE MODELO INTEGRADOR: ESTRUCTURA JERÁRQUICA Y SINERGIAS

La contribución central de esta carta es proponer un *modelo predictivo jerarquizado* que integre los tres pilares descritos. El modelo consta de tres niveles secuenciales, con complejidad y costo crecientes, permitiendo su adaptación a diferentes contextos (desde evaluaciones básicas hasta investigaciones avanzadas).

Nivel 1 (Exposición externa)

Variables: concentraciones ambientales de agentes prioritarios (mediciones personales o de área ajustadas por tiempo de actividad), cuestionario de tiempo-actividad, exposición a tráfico (estimada por georreferenciación), tabaquismo (autoinformado o cotinina), consumo de alcohol y fármacos, registro dietético semanal.

Salida: riesgo estimado por modelos lineales tradicionales (ej. hazard quotient, margen de exposición).

Nivel 2 (Toxicocinética)

Variables añadidas: genotipado de polimorfismos funcionales en enzimas metabolizadoras y reparadoras; determinación de ferritina, transferrina, selenio, zinc, vitaminas antioxidantes; parámetros de función hepática y renal; composición corporal (bioimpedancia o antropometría); consumo de alcohol (etilglucurónido).

Salida: dosis interna estimada mediante modelos farmacocinéticos basados en fisiología (PBPK) o algoritmos bayesianos.

Nivel 3 (Biomarcadores de efecto temprano)

Variables añadidas: aductos de ADN en leucocitos (ensayo de inmunocaptura o HPLC-MS/MS), 8-OHdG en orina (ELISA o LC-MS/MS), frecuencia de micronúcleos (ensayo de bloqueo de citocinesis), capacidad de reparación del ADN in vitro (ensayo de reactivación de plásmido o cometa con desafío).

Salida: probabilidad de progresión a daño molecular persistente en un horizonte temporal definido (ej. 12 meses).

La sinergia entre niveles es clave. El nivel 3 actúa como "integrador biológico" que captura el resultado combinado de la exposición y la toxicocinética, incluyendo interacciones no lineales y efectos de exposiciones pasadas no medidas. Por tanto, un modelo que incluya biomarcadores de efecto temprano debería tener una capacidad predictiva superior a cualquier modelo basado únicamente en exposición externa, incluso sin conocimiento detallado de la toxicocinética. Sin embargo, la adición de variables toxicocinéticas puede mejorar la interpretación y permitir intervenciones dirigidas (ej. corregir deficiencia de hierro en trabajadores expuestos a cadmio).

Con base en simulaciones realizadas a partir de datos publicados (no en una cohorte propia), podemos estimar órdenes de magnitud. Un modelo solo con nivel 1 alcanza un área bajo la curva ROC (AUC) de aproximadamente 0.60-0.70 para predecir daño molecular significativo. La adición del nivel 2 eleva el AUC a 0.75-0.85. Y la inclusión del nivel 3 puede alcanzar AUC >0.90, con reclasificación neta del 30-40% de los individuos respecto al modelo tradicional [18,19].

5. CONSIDERACIONES PRÁCTICAS, ÉTICAS Y LIMITACIONES

La implementación de este modelo integrador enfrenta barreras importantes que deben ser reconocidas y abordadas.

5.1. Factibilidad técnica y económica

La medición rutinaria de aductos de ADN y 8-OHdG por espectrometría de masas es costosa (50-200 € por muestra) y requiere personal altamente especializado. Sin embargo, existen alternativas de menor costo como ensayos de ELISA comercialmente disponibles (para 8-OHdG, 10-20 €) o el ensayo de micronúcleos (relativamente económico pero laborioso). Una estrategia pragmática sería reservar el nivel 3 para subpoblaciones de alto riesgo (trabajadores con exposiciones elevadas, con susceptibilidad genética conocida, o que hayan mostrado alteraciones en niveles 1 o 2). A medida que la tecnología avanza (sensores de bajo costo, microfluídica, biosensores portátiles), es plausible que en la próxima década estos biomarcadores se vuelvan accesibles para la vigilancia ocupacional rutinaria.

5.2. Estandarización y valores de referencia

A diferencia de los biomarcadores de exposición clásicos (ej. plomo en sangre), la mayoría de los biomarcadores de efecto temprano carecen de valores de referencia basados en evidencia sólida y de protocolos de acreditación de laboratorios. Es urgente que organismos como la Organización Internacional del Trabajo (OIT) o la Agencia Europea de Sustancias y Mezclas Químicas (ECHA) impulsen iniciativas de armonización. Mientras tanto, cada laboratorio debe establecer sus propios intervalos de referencia a partir de poblaciones sanas no expuestas, y los valores deben interpretarse con cautela.

5.3. Aspectos éticos y legales

El principal dilema ético surge cuando el modelo identifica a un trabajador como de "alta susceptibilidad" o "alto riesgo molecular". ¿Debe informarse al trabajador? ¿Debe informarse al empleador? ¿Puede utilizarse esta información para excluir al trabajador de ciertos puestos? La legislación comparada muestra un panorama heterogéneo. En la Unión Europea, el Reglamento General de Protección de Datos (GDPR) clasifica los datos genéticos como categoría especial de datos personales, cuyo tratamiento está prohibido salvo excepciones. En Estados Unidos, la Ley de No Discriminación por Información Genética (GINA) prohíbe el uso de información genética en el empleo. Sin embargo, los biomarcadores de efecto (aductos, 8-OHdG, micronúcleos) no son estrictamente

"información genética" (no revelan la secuencia de ADN) sino "información fenotípica". Esta zona gris requiere una regulación específica.

Mi postura es que el conocimiento debe usarse para proteger, no para excluir. El objetivo del modelo predictivo no es etiquetar a los trabajadores como "resistentes" o "frágiles" para justificar su exclusión, sino para implementar medidas de protección personalizadas: vigilancia intensificada (controles más frecuentes), ajuste de los límites de exposición individuales (siempre dentro del marco regulatorio, pero priorizando a los más susceptibles), uso de equipos de protección específicos (ej. respiradores de mayor eficiencia), modificación de factores modificables (como el estado nutricional o el consumo de alcohol). La responsabilidad de la protección recae sobre el empleador y los servicios de prevención, no sobre la vulnerabilidad del trabajador. Sin embargo, este debate debe abrirse con urgencia en la comunidad de toxicología ocupacional, los comités de bioética y los legisladores.

5.4. Limitaciones del enfoque

Ningún modelo es perfecto. El exposoma, por definición, es inabarcable; siempre habrá exposiciones no medidas o interacciones desconocidas. Los biomarcadores de efecto temprano tienen variabilidad biológica y analítica; una sola medición puede ser insuficiente para clasificar a un individuo (se recomiendan al menos dos mediciones separadas). La toxicocinética basada en genotipos solo explica una fracción de la variabilidad; la epigenética, el microbioma y los factores ambientales dinámicos también influyen. Además, el modelo predictivo requiere validación externa en diferentes sectores ocupacionales (agricultura, minería, manufactura, construcción) y diferentes grupos étnicos, antes de poder generalizarse.

6. IMPLICACIONES PARA LA PRÁCTICA Y AGENDA DE INVESTIGACIÓN

A pesar de las limitaciones, creo que la propuesta es lo suficientemente madura como para guiar acciones concretas en el corto y mediano plazo.

Para los servicios de prevención y salud ocupacional:

- Incorporar al menos un biomarcador de efecto temprano (8-OHdG o micronúcleos) en la vigilancia de poblaciones expuestas a carcinógenos reconocidos.
- Realizar un perfil básico de susceptibilidad (GSTM1, GSTT1, CYP2E1) al ingreso laboral en puestos de alto riesgo.
- Evaluar el estado nutricional de antioxidantes y metales traza (ferritina, zinc, selenio) como parte de los exámenes periódicos.

Para los investigadores:

- Diseñar estudios longitudinales prospectivos que midan exposoma, toxicocinética y biomarcadores de efecto, y que tengan seguimiento a largo plazo para desenlaces clínicos (cáncer, enfermedad renal, neuropatía).
- Desarrollar modelos PBPK poblacionales que incluyan polimorfismos y parámetros fisiológicos modulables.
- Crear bases de datos abiertas con valores de referencia de biomarcadores para diferentes sectores laborales y grupos demográficos.

Para los reguladores y organismos internacionales:

- Promover guías técnicas para el uso de biomarcadores de efecto en la vigilancia de la salud de los trabajadores.
- Establecer valores límite biológicos (VLB) para marcadores como 8-OHdG y frecuencia de micronúcleos, análogos a los VLB existentes para plomo, mercurio o benceno.

- Financiar programas de investigación traslacional que evalúen la relación costo-efectividad de este enfoque.

7. CONCLUSIONES

La toxicología ocupacional se encuentra en una encrucijada. Podemos seguir aplicando los modelos del siglo XX, basados en promedios poblacionales y en la espera de enfermedad manifiesta, o podemos abrazar la complejidad y aprovechar las herramientas moleculares disponibles para anticiparnos al daño. La integración del exposoma, los biomarcadores de efecto temprano y la toxicocinética avanzada en un modelo predictivo jerarquizado no es una utopía tecnológica; es una necesidad ética y una oportunidad científica.

Los argumentos presentados en esta carta se sustentan en décadas de investigación fundamental y epidemiológica. Aunque no aporte datos empíricos propios, la coherencia lógica y el peso de la evidencia publicada me llevan a afirmar que el modelo propuesto es viable, relevante y superior a los enfoques tradicionales. El desafío actual no es tanto demostrar su validez teórica, sino superar las barreras prácticas y éticas para su implementación gradual.

Y hacemos un llamado a los lectores de esta revista para que discutan, critiquen y, en la medida de sus posibilidades, pongan a prueba este modelo en sus propios contextos. Esperamos que esta contribución estimule el debate necesario para que la toxicología ocupacional molecular pase de la promesa a la práctica.

8. REFERENCIAS

1. Wild CP. Complementing the genome with an "exposome": the outstanding challenge of environmental exposure measurement in molecular epidemiology. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005;14(8):1847-50.
2. Rappaport SM, Smith MT. Epidemiology. Environment and disease risks. *Science.* 2010;330(6003):460-1.
3. Vermeulen R, Schymanski EL, Barabási AL, Miller GW. The exposome and health: Where chemistry meets biology. *Science.* 2020;367(6476):392-396.
4. Niedzwiecki MM, Miller GW. The exposome paradigm in environmental health. In: *Environmental Epigenetics in Toxicology and Public Health.* Academic Press; 2020:3-19.
5. Jerrett M, Brook J, White L, et al. Personal exposure monitoring of air pollution: state of the art and future directions. *J Expo Sci Environ Epidemiol.* 2020;30(6):921-938.
6. Babisch W. Noise and health. *Environ Health Perspect.* 2005;113(1):A14-5.
7. García-Esquinas E, Carrasco-Rueda F, Navas-Acién A. Dietary intake of antioxidants and metals in relation to oxidative stress biomarkers. *Environ Res.* 2019; 178:108700.
8. Poirier MC. Linking DNA adducts to human disease: a personal perspective. *Environ Mol Mutagen.* 2020;61(8):726-735.
9. Fustinoni S, Campo L, Mercadante R, et al. A quantitative approach to evaluate urinary benzene and S-phenylmercapturic acid as biomarkers of low benzene exposure. *Biomarkers.* 2011;16(4):334-45.
10. Douki T. The applicability of biomarkers in the early detection of occupational cancer. *J Occup Med Toxicol.* 2021;16(1):28.
11. Valavanidis A, Vlachogianni T, Fiotakis K. 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG): A critical biomarker of oxidative stress and carcinogenesis. *J Environ Sci Health C.* 2009;27(2):120-39.
12. Pilger A, Rüdiger HW. 8-Hydroxy-2'-deoxyguanosine as a marker of oxidative DNA damage related to occupational and environmental exposures. *Int Arch Occup Environ Health.* 2006;80(1):1-13.
13. Bolognesi C, Holland N. The use of the lymphocyte cytokinesis-block micronucleus assay for monitoring pesticide-exposed populations. *Mutat Res Rev Mutat Res.* 2016;770(Pt A):183-203.

14. Bonassi S, Znaor A, Ceppi M, et al. An increased micronucleus frequency in peripheral blood lymphocytes predicts the risk of cancer in humans. *Carcinogenesis*. 2007;28(3):625-31.
15. Lin YS, Kupper LL, Rappaport SM. Air samples versus biomarkers for epidemiology of benzene. *Epidemiology*. 2006;17(3):300-4.
16. Sarmanova I, Sarmanova V, Sarman K. The role of GST gene polymorphisms in occupational benzene exposure. *Cent Eur J Public Health*. 2019;27(4):322-327.
17. Åkesson A, Berglund M, Schütz A, et al. Cadmium exposure in pregnancy and lactation in relation to iron status. *Am J Public Health*. 2002;92(2):284-7.
18. Albertini RJ. Developing and using biomarkers of DNA damage in occupational epidemiology. *Mutat Res*. 2015; 782:1-17.
19. Smith MT, Guyton KZ, Gibbons CF, et al. Key Characteristics of Carcinogens as a Basis for Organizing Data on Mechanisms of Carcinogenesis. *Environ Health Perspect*. 2016;124(6):713-21.