

[r e v i s i ó n]

Exposición a contaminantes ambientales por vía alimentaria y repercusiones metabólicas relacionadas con la obesidad

Juan P. Arrebola^{1,2,3} y Beatriz González Alzaga^{1,4}

¹Instituto de Investigación Biosanitaria (ibs.GRANADA), Hospitales Universitarios de Granada, Granada. ²CIBER en Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP). ³UGC de Oncología. Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada. ⁴Escuela Andaluza de Salud Pública, Granada. España.

Palabras clave

obesógenos,
disruptores
metabólicos, dieta,
contaminantes,
obesidad

>>RESUMEN

Durante las últimas décadas se ha producido un incremento de proporciones alarmantes de las tasas de obesidad y de las patologías crónicas tradicionalmente asociadas a ella (hipertensión, enfermedad cardiovascular, diabetes o cáncer, entre otras). Se sospecha que una de las causas podría ser la creciente exposición a sustancias químicas con potencial "obesogénico" o "disruptor metabólico" en la sociedad actual. Dentro de estas sustancias podemos encontrar una amplia variedad de estructuras químicas y usos, incluyendo ciertos aditivos alimentarios, compuestos naturales, compuestos derivados del humo, contaminantes orgánicos, plaguicidas, plastificantes o metales pesados. Se conoce que la dieta es una de las fuentes fundamentales de exposición a estos compuestos. En este trabajo mostramos un resumen de los principales grupos de estos contaminantes, detallando sus fuentes de exposición dietética y las evidencias científicas acerca de su potencial disruptor metabólico, así como los mecanismos de acción propuestos. Así mismo, identificamos aquellas etapas de la vida en las que el ser humano es especialmente susceptible a esta exposición y mostramos desafíos futuros para la ciencia en materia de evaluación del riesgo para la salud humana derivado de la exposición a estos compuestos químicos.

Nutr Clin Med 2016; X (3): 164-174
DOI: 10.7400/NCM.2016.10.3.5045

Key words

obesogens,
metabolic disruptors,
diet, pollutants,
obesity

>>ABSTRACT

In recent decades there has been an alarming increase in the rates of obesity and related chronic diseases (e.g. hypertension, cardiovascular disease, diabetes and cancer). It is believed that one of the causes behind this trend is the currently growing exposure to certain chemicals with "obesogenic" or "metabolic disruptor" potential. Among these substances there are a diversity of chemical structures which have a variety of uses, including certain food additives, chemicals of natural origin, smoke-related compounds, organic pollutants, pesticides, plasticizers and heavy metals. It is well-known that diet is one of the main

Correspondencia

Juan Pedro Arrebola. Instituto de Investigación Biosanitaria ibs.GRANADA, Hospitales Universitarios de Granada, Granada.
E-mail: jparrebola@ugr.es

sources of these chemicals for the general population. In this paper we display a summary of the main groups of chemicals which are suspected to act as metabolic disruptors, as well as their mechanisms of action. Likewise, we summarize certain periods in human life that are particularly vulnerable to the exposure, and suggest current and future challenges for the science in the field of risk assessment of these chemicals.

Nutr Clin Med 2016; X (3): 164-174
DOI: 10.7400/NCM.2016.10.3.5045

OBESIDAD, MEDIOAMBIENTE Y ENFERMEDADES METABÓLICAS

Durante las últimas décadas, numerosos estudios han mostrado una tendencia al alza de la prevalencia de obesidad en la mayor parte de países del mundo, de tal modo que ya se le conoce en algunos ámbitos como una de las epidemias (o incluso pandemia) del siglo XXI¹. Este hecho es de suma importancia para la salud pública debido a que esta condición fisiológica se ha asociado a un riesgo elevado de padecer ciertas patologías crónicas como la diabetes tipo 2 y diabetes gestacional, apnea del sueño, enfermedades de la vesícula biliar, hipertensión arterial, hígado graso no alcohólico, enfermedad cardiovascular, infertilidad y cáncer. Esta tendencia no puede explicarse sólo por cambios en el estilo de vida de las poblaciones.

Por otro lado, y a pesar de que se han propuesto diversos mecanismos, parece evidente que la obesidad no es una condición *sine qua non* para el desarrollo de patologías crónicas y su papel todavía no está del todo claro. De hecho, se estima que más del 30% de la población obesa de Estados Unidos se podría considerar como “obesa sana” ya que, a pesar de tener un elevado índice de masa corporal, no presentan alteraciones metabólicas considerables ni un riesgo elevado de patologías crónicas. De la misma forma, entorno a un 25% de la población no obesa presenta dichas alteraciones que incluyen, entre otras, dislipemia, resistencia a la insulina, hipertensión, enfermedad cardiovascular o, incluso, un elevado riesgo de algunos tipos de cáncer (son los llamados “normopesos metabólicamente enfermos”)².

Hace algunos años se abandonó la creencia de que el tejido adiposo es un simple depósito de energía. El descubrimiento de la leptina y del PPAR- γ , así como su conexión con las hormonas esteroideas y el sistema inmune condujeron a pensar que el tejido adiposo es un órgano con

una importante actividad endocrina/paracrina³ y, por tanto, susceptible de sufrir un daño si se produce un desequilibrio en la homeostasis hormonal.

Tradicionalmente, la obesidad ha sido atribuida a un desbalance entre la ingesta calórica y el gasto energético. De hecho, se estima que tanto el tipo de nutrientes ingeridos como la cantidad están íntimamente ligados a la obesidad y patologías asociadas, aunque todavía existen resultados controvertidos^{4,5}.

La Revolución Industrial impulsó enormemente la producción y el uso de nuevos compuestos químicos artificiales. De hecho, a finales del siglo XX, el ritmo de introducción de nuevos compuestos químicos llegó a ser de unos 1000 al año⁶. Curiosamente, durante los últimos años se ha observado una inquietante relación positiva entre la introducción de nuevas sustancias químicas en el mercado y la prevalencia de la obesidad y/o enfermedades relacionadas⁷, y muchas de ellas están muy presentes en la dieta, por lo que podrían explicar en parte los efectos de la misma sobre la morbilidad metabólica^{8,9}. A este respecto, Lee y colaboradores midieron los niveles circulantes de una serie de contaminantes persistentes en la sangre de más de 2000 residentes en Estados Unidos, incluyendo plaguicidas y contaminantes industriales, y encontraron no sólo que las personas con mayores niveles tenían un mayor riesgo de padecer diabetes, sino que la asociación clásica entre obesidad y riesgo de enfermedad no se daba a niveles bajos de exposición¹⁰.

OBESÓGENOS/DISRUPTORES METABÓLICOS

Durante los últimos años se ha incrementado el interés científico por los contaminantes ambientales con capacidad de interferir sobre el funcio-

namiento del sistema hormonal: son los llamados disruptores endocrinos¹¹. Estas sustancias fueron originalmente sintetizadas para cumplir unas determinadas funciones, tales como el control de plagas en la agricultura, mejorar la estabilidad de lociones corporales, o formar parte de la estructura de ciertos plásticos, pero con el paso del tiempo se han ido descubriendo efectos nocivos derivados de la exposición continuada a las mismas. De hecho, la comunidad científica ha identificado una serie de posibles dianas en el organismo que incluyen las hormonas sexuales (estrógenos y andrógenos), hormonas tiroideas y/o glándulas adrenales, así como una variedad de efectos derivados que incluyen cáncer, infertilidad, trastornos en el neurodesarrollo, osteoporosis y enfermedades metabólicas¹².

Dentro de los disruptores endocrinos existe un creciente interés científico por los conocidos como “obesógenos” o “disruptores metabólicos”, que son compuestos químicos capaces de alterar el metabolismo lipídico y promover la acumulación de grasa mediante su interferencia con la adipogénesis (desarrollo de los adipocitos), así como interferir con los mecanismos de control de la saciedad y el apetito¹³. Por tanto, la exposición a estos compuestos químicos podría estar también relacionada con la obesidad y con patologías tradicionalmente asociadas a ella, como la resistencia a la insulina, hiperlipemia o enfermedades cardiovasculares, entre otras¹⁴.

Uno de los primeros obesógenos identificados fue el tributilestaño (TBT), compuesto químico organometálico usado en la fabricación de pinturas antiincrustantes, especialmente en barcos e instrumentos acuáticos, así como en agentes de conservación de la madera o fungicidas¹⁵. Sin embargo, a principios de la década de 1970 comenzaron a surgir evidencias de que este compuesto se bioacumula en los seres vivos y que es capaz de interactuar con su sistema hormonal. Posteriormente se demostró que el TBT tiene afinidad por el receptor nuclear PPAR- γ y al receptor X retinoide, lo que promueve la diferenciación de las células del tejido adiposo, así como el almacenamiento de grasa¹⁶. Además, estudios con animales de experimentación han asociado la exposición a TBT con patologías tradicionalmente asociadas a la obesidad, como son la resistencia a la insulina o hígado graso¹⁷.

Además del TBT, existe una amplia variedad de sustancias químicas, y muchas de ellas están de presentes de forma artificial (tanto intencionada como no intencionada) en diversos grupos de alimentos, por lo que la dieta supone una fuente importante de exposición para la población general. A continuación se ofrece una lista de los principales grupos de disruptores metabólicos que han mostrado cierto grado de evidencia en estudios experimentales y/o epidemiológicos, que además se resumen en la figura I.











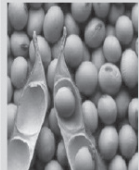

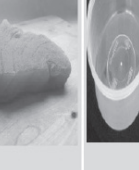
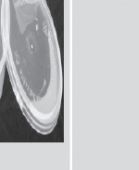


Fructosa	Genisteína	Benzo- α -pireno	Metales	COPs	Bisfenol A	Plaguicidas organof.	Ftalatos	Glutamato
								
								
								

Figura I. Principales grupos de obesógenos de origen alimentario y resumen de sus principales fuentes de exposición por vía alimentaria.

- a) *Fructosa*: Monosacárido presente en diversos alimentos de origen vegetal y usado como edulcorante en preparados alimenticios. Diversos estudios en humanos han evidenciado que la fructosa tiene un elevado potencial lipogénico y, por tanto, su consumo puede contribuir a un exceso de depósitos grasos en el hígado y grasa visceral. Curiosamente, un estudio realizado en mujeres voluntarias encontró niveles de insulina y leptina significativamente inferiores tras una ingesta de una comida rica en fructosa en comparación con una rica en glucosa¹⁸. Ya que estas dos hormonas están muy implicadas en el balance energético y en los mecanismos de saciedad, los hallazgos llevaron a los investigadores a concluir que un consumo a largo plazo de dietas ricas en fructosa podría contribuir a la ganancia de peso y a la obesidad¹⁸. De hecho, estos resultados se encuentran en consonancia con los de otros investigadores, que han encontrado asociaciones positivas entre el consumo de fructosa y el riesgo de diabetes tipo II, hígado graso, resistencia a la insulina, dislipemia o sobrepeso^{19,20}.
- b) *Genisteína*: isoflavona que se ha usado como antihelmíntico. Presente de forma natural en alimentos de origen vegetal como altramuces, soja o habas. Existen evidencias de un efecto obesogénico en animales de experimentación alimentados con una dieta rica en genisteína²¹, probablemente debido a su interacción con el receptor PPAR- γ y una sobreexpresión de genes adipogénicos²².
- c) *Glutamato monosódico*: Se encuentra presente tanto naturalmente como en forma de aditivo (potenciador de sabor) en numerosos alimentos, tales como sopas de sobre, alimentos enlatados o congelados, patatas, salsas y aderezos para ensaladas, entre otros²³. Sus propiedades obesogénicas han sido ampliamente estudiadas, especialmente en animales de experimentación, encontrando que ciertas dosis de exposición a este compuesto provocan no sólo un incremento del grado de obesidad, sino también de las patologías asociadas a ella, como la resistencia a la insulina, así como aumento del apetito^{23,24}.
- d) *Compuestos derivados del humo (benzo-alfa-pireno)*: Es un hidrocarburo aromático policíclico y potente carcinógeno, que se origina en

procesos de combustión y está presente en alimentos cocinados a la parrilla o a la barbacoa, especialmente en los “muy hechos”²⁵. Fuera de su origen dietético es necesario hacer hincapié que obesógenos como los hidrocarburos aromáticos policíclicos y la nicotina están muy presentes en el humo del tabaco. Existen evidencias epidemiológicas muy sólidas que apoyan una relación positiva y causal entre el hábito tabáquico materno y el riesgo de obesidad o sobrepeso en la descendencia, tanto en seres humanos como en animales de experimentación²⁶. De hecho, dos meta-análisis han calculado un incremento en la obesidad del 50-64% atribuible al consumo de tabaco durante el embarazo^{27,28}. Además, estudios observacionales han encontrado asociaciones la exposición humana a nicotina con la resistencia a la insulina, diabetes tipo II, enfermedad cardiovascular y ciertos tipos de cáncer²⁹.

- e) *Contaminantes orgánicos persistentes (COPs)*: Son un grupo muy heterogéneo de sustancias químicas caracterizadas por su elevada resistencia a la degradación química y, por tanto, gran persistencia en el medioambiente y en los organismos³⁰. Los plaguicidas organoclorados son un grupo de COPs con especial relevancia para la salud humana, y el ejemplo más representativo dentro de este grupo es el diclorodifeniltricloroetano (DDT), ampliamente utilizado internacionalmente en la agricultura y en el control de vectores de enfermedades infecciosas desde 1939 hasta la década de 1970. Los plaguicidas organoclorados incluyen el hexaclorobenceno (HCB), lindano, endosulfán y mirex, entre otros. Otros COPs de gran relevancia son los bifenilos policlorados (PCBs), muy usados en aplicaciones industriales y comerciales, incluyendo líquidos de intercambio de calor o transformadores eléctricos; los compuestos organobromados, muy empleados en la actualidad como retardantes de llama, biocidas o, incluso, en productos farmacéuticos; los compuestos perfluorados, con un amplio rango de aplicaciones industriales como retardantes de llama, en revestimientos anti-adherentes, o componentes envases alimentarios; o las dioxinas y furanos, producidos como subproductos en procesos industriales de combustión.
- A pesar de que el uso de ciertos COPs (especialmente plaguicidas organoclorados y

PCBs) está restringido en la actualidad en la mayoría de países del mundo, se estima que el 85-100% de la población general presenta en su organismo niveles detectables de estos contaminantes, incluyendo poblaciones residentes en áreas donde estos compuestos llevan décadas prohibidos y aquellas donde nunca se llegaron a aplicar³¹. Además, tienden a acumularse en compartimentos grasos y, por tanto, la dieta (especialmente los alimentos grasos de animales de gran tamaño), constituye una de las principales fuentes de exposición para la población general³².

Existe una creciente evidencia epidemiológica de que la exposición constante a bajas dosis de ciertos COPs podría estar relacionada con la obesidad y patologías metabólicas en la población general, incluyendo diabetes, hipertensión y dislipemia^{10,33-35}.

- f) *Plaguicidas organofosforados*: Estos compuestos son inhibidores de la acetilcolinesterasa, una enzima fundamental para el funcionamiento del sistema nervioso. Por tanto, el potencial obesógeno de los plaguicidas organofosforados podría derivar de su efecto como disruptor neuroendocrino¹⁴. De hecho, estudios de experimentación han asociado la exposición a parathion y chlorpyrifos una elevada ganancia de peso e hiperlipemia^{36,37}.
- g) *Otros compuestos fenólicos "no persistentes"*: En este grupo podríamos englobar una amplia variedad de compuestos químicos usados en aplicaciones industriales, con la característica principal de que sufren una relativa rápida degradación y/o excreción en el organismo. A pesar de ello la exposición constante provoca la presencia habitual de ellos en muestras biológicas de la población general³⁸. El bisfenol A constituye uno de las sustancias más fabricadas a nivel mundial, y es usado ampliamente en la fabricación de plásticos de policarbonato y resinas epoxi. Está presente en los revestimientos en latas de conserva, ciertos envases de plástico, papeles de impresión térmica, empastes dentales de composite, dispositivos médicos, etc.³⁹. Se ha demostrado que el bisfenol A puede migrar de los envases de alimentos y contaminar los mismos, de tal forma que éstos pueden suponer una fuente importante de exposición a este compuesto⁴⁰. La mayor parte de la población está expuesta diariamente a bisfenol A, y actualmente existe una controversia sin precedentes en relación a su

posible efecto disruptor metabólico, ya que estudios experimentales han demostrado que la exposición a bisfenol A induce un incremento de peso en ratones, así como un elevado riesgo de padecer diabetes tipo II⁴¹. Un estudio reciente ha relacionado altas concentraciones urinarias de bisfenol A con obesidad, resistencia a la insulina en mujeres coreanas en edad reproductiva⁴². Otros contaminantes fenólicos, aunque con limitada evidencia obesogénica, son los parabenos y los filtros ultravioleta, usados principalmente en aplicaciones cosméticas^{43,44}.

- h) *Ftalatos*: Compuestos químicos usado principalmente como plastificantes y, por tanto, presentes en una gran cantidad de objetos de uso cotidiano, como envases alimentarios de plástico y dispositivos médicos, incluyendo tubos para alimentación parenteral. Recientes estudios han demostrado la ubicuidad de estos contaminantes en diversos tipos de alimentos, destacando los de origen graso y almacenados en envases de plástico⁴⁵. La exposición a niveles elevados de ftalatos se ha asociado con alteraciones en los niveles de hormonas tiroideas, resistencia a la insulina, mayor riesgo de obesidad o baja fertilidad^{38,46}.
- i) *Metales pesados*: Pueden encontrarse de manera natural en el medio ambiente, aunque muchos proceden de procesos industriales. Algunos son considerados como elementos esenciales para el organismo humano en pequeñas dosis. En general, muchos metales tienen cierta liposolubilidad, y se ha descrito la acumulación de grandes cantidades de mercurio en peces grasos de gran tamaño, aunque otros, como el cadmio, tienden también a acumularse en cereales y vísceras animales, especialmente en los criados en zonas contaminadas⁴⁷. La exposición humana a ciertos metales como el arsénico, cadmio y plomo se ha asociado con alteraciones metabólicas como un incremento del riesgo de padecer diabetes tipo 2, enfermedad cardiovascular y obesidad⁴⁸⁻⁵⁰.

MECANISMOS DE ACCIÓN Y RELEVANCIA DEL MOMENTO DE LA EXPOSICIÓN

En la actualidad se conoce el papel fundamental que ciertas exposiciones pueden tener en épocas

críticas del desarrollo como son el embarazo y primera infancia. En la historia de la medicina se dispone de diversos ejemplos, como es el fármaco dietilestilbestrol, recetado para diversas aplicaciones terapéuticas, que incluían la disminución del riesgo de aborto en mujeres embarazadas. Tras años de uso, se descubrió que las hijas de mujeres que habían tomado este medicamento presentaban un riesgo elevado de padecer adenocarcinoma vaginal de células claras, así como un incremento del riesgo de infertilidad y de aborto⁵¹. Este hecho fue uno de los detonantes para que, en la actualidad, la comunidad médica acepte la existencia las ciertas etapas de especial vulnerabilidad, debido a la inmadurez del sistema enzimático, la elevada tasa de división celular y a los ciclos muy precisos de metilación del ADN que condicionan el desarrollo del ser humano¹⁴. De hecho, en un estudio de 54 años de seguimiento en la cohorte Child Health and Development Studies (Estados Unidos), las mujeres cuyas madres habían estado expuestas a mayores niveles del plaguicida DDT durante el embarazo mostraron un riesgo mayor de desarrollar cáncer de mama, siendo éste además de peor pronóstico⁵².

Se conoce que la adipogénesis comienza entorno a la semana 14 de gestación, y continúa durante el período postnatal. El proceso de renovación de adipocitos continúa hasta la adolescencia pero va decayendo progresivamente en la etapa adulta^{53,54}. Por tanto, se ha propuesto que la inducción de la adipogénesis en la primera infancia podría establecer permanentemente un número elevado de adipocitos en la etapa adulta¹³. Curiosamente, se ha comprobado que ciertas sustancias consideradas como obesógenos pueden inducir la expresión de moléculas como PPAR- γ y/o CEBPB (de sus siglas en inglés "CCAAT/enhancer-binding protein beta"), que están implicadas en el proceso de diferenciación de los adipocitos¹³. Por otro lado, ciertos obesógenos, como el bisfenol A, pueden provocar cambios a nivel hipotalámico y en la actividad cerebral, que influirían sobre el comportamiento a la hora de alimentarse¹¹. Además, las exposiciones a disruptores endocrinos pueden dar lugar a alteraciones transgeneracionales, ya que se estudios en animales de experimentación han evidenciado efectos nocivos derivados de la exposición temprana a disruptores endocrinos incluso en la tercera generación⁵⁵.

Las evidencias mencionadas corroboran la gran importancia de la exposición a contaminantes en la etapa pre- y post-natal, especialmente la de origen dietético, ya que el neonato ingiere mucha más cantidad de comida que los adultos en relación a su peso corporal. La madre constituye la principal fuente de alimento en la etapa perinatal, ya sea mediante el cordón umbilical o la lactancia materna, y se ha demostrado que una variedad de contaminantes pueden traspasar la barrera placentaria y llegar al feto, como los ftalatos, plaguicidas organoclorados, metales o el bisfenol A^{56,57}. Además, debido a su cierta lipofiliidad, muchos estos contaminantes también han sido frecuentemente detectados en la leche materna⁵⁸. A pesar de esto, por sus beneficios, la lactancia materna se considera la forma preferente de alimentación del neonato, aunque estos hallazgos corroboran la necesidad de modificar los hábitos de vida maternos para minimizar la exposición. Tampoco podemos olvidar la exposición que ciertos contaminantes como los ftalatos están presentes en una gran cantidad de dispositivos médicos, lo que puede resultar en una exposición a niveles considerables en ciertos casos, por ejemplo, a través de la alimentación parenteral de neonatos⁵⁹.

LA COMPLEJIDAD DE LA EXPOSICIÓN A MEZCLAS DE CONTAMINANTES

La literatura científica que estudia las propiedades disruptoras metabólicas u obesogénicas de diversos grupos de contaminantes no para de crecer, de tal manera que las listas de estas sustancias químicas son cada día más extensas. Es necesario destacar que los seres humanos estamos expuestos a una muy amplia variedad de contaminantes químicos de diversos orígenes y estructuras.

Por un lado, y como se ha mencionado con anterioridad, los plaguicidas organoclorados o bifenilos policlorados fueron prohibidos hace décadas en la mayor parte de los países del mundo. Sin embargo, son sustancias que fueron diseñadas para ser muy resistentes a la degradación química, así que continúan presentes en la cadena alimentaria, y la totalidad de los seres humanos presentamos niveles detectables en nuestros organismos de varios de ellos^{30,60}.

Por otro lado, existen otras sustancias consideradas como contaminantes cuyo metabolismo en el ser humano es muy rápido, como los ftalatos, el

bisfenol A o los parabenos, pero que están presentes en objetos de uso diario y, por tanto, la exposición en los seres humanos es continua (Figura II). Este fenómeno provoca que las personas estén expuestas diariamente a un “cóctel” de sustancias químicas muy complejo. A pesar de que en la mayoría de los casos las concentraciones están por debajo de los límites considerados como “seguros” por la legislación, las implicaciones sobre la salud de la exposición diaria a estas mezclas de compuestos químicos que comparten mecanismos de acción en común se desconocen en gran medida. Son inquietantes los hallazgos de efectos adversos sobre el sistema hormonal derivados de la exposición a mezclas cuando todos estaban por debajo de los niveles individuales de efecto, ya que estos pueden presentar antagonismos entre ellos y potenciarse⁶¹. Este hecho ha inducido a un número creciente de científicos a solicitar una urgente actualización de los métodos de estimación de evaluación del riesgo de la exposición⁶².

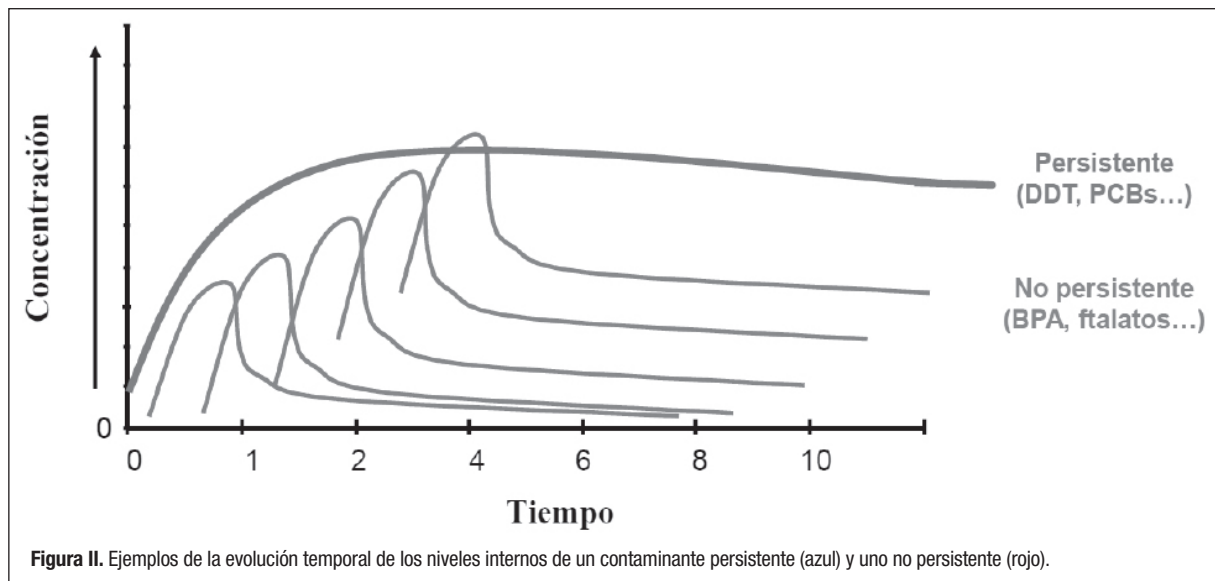
Diversos grupos de investigación se encuentran trabajando en la validación de biomarcadores basados en la capacidad de interacción de estos compuestos con los receptores hormonales, encontrado incluso ciertas asociaciones con patologías a nivel epidemiológico⁶³⁻⁶⁶. Sin embargo, y a pesar de la urgente necesidad, no existe hasta la fecha un biomarcador aceptado a nivel regulatorio para medir el efecto conjunto de estas sustancias químicas.

CONCLUSIONES

No hay duda de que la introducción de nuevos compuestos químicos ha generado avances sustanciales en la sociedad. Sin embargo, existen evidencias de que la exposición constante a dosis bajas de mezclas de algunos podría estar contribuyendo a la epidemia de obesidad y enfermedades crónicas asociadas. La dieta constituye una de las principales fuentes de exposición a contaminantes con actividad disruptora metabólica en la población general, y dicha exposición puede minimizarse realizando ciertas modificaciones en los hábitos de vida.

Se necesita una mayor cantidad de estudios que integren la epidemiología y los ensayos de laboratorio, que permitan conocer en profundidad los efectos nocivos de los contaminantes desde una perspectiva integral, abordando exposiciones múltiples, a largo plazo y durante etapas críticas para el desarrollo. Mientras tanto, se recomienda seguir el “principio de precaución”, que aboga por minimizar la exposición en la medida de lo posible, aunque no se disponga de pruebas definitivas.

Dada la elevada prevalencia de enfermedades asociadas a la obesidad y la ubicuidad de la exposición, cualquier intervención para reducir la contaminación ambiental podría tener efectos enormes a nivel poblacional.



AGRADECIMIENTOS

El autor agradece las ayudas de investigación recibidas por parte de la Unión Europea (H2020-EJP-HBM4EU y SOE1/P1/F0082), CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER), Instituto de Salud Carlos III (FIS-PI13/02406, FIS-PI14/00067, FIS-PI16/01820, FIS-PI16/01812 y

FIS-PI16/01858). Juan Pedro Arrebola está disfrutando de un contrato Miguel Servet I del Instituto de Salud Carlos III (CP15/00193).

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés en relación al presente trabajo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hebert JR, Allison DB, Archer E, Lavie CJ, Blair SN. Scientific decision making, policy decisions, and the obesity pandemic. *Mayo Clin Proc.* junio de 2013;88(6):593-604.
2. Bluher M. The distinction of metabolically «healthy» from «unhealthy» obese individuals. *Curr Opin Lipidol.* febrero de 2010;21(1):38-43.
3. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature.* 1 de diciembre de 1994;372(6505):425-32.
4. Lean MEJ, Te Morenga L. Sugar and Type 2 diabetes. *Br Med Bull.* 5 de octubre de 2016;
5. Sharma S, Chung H, Kim H, Hong S. Paradoxical Effects of Fruit on Obesity. *Nutrients.* 14 de octubre de 2016;8(10):633.
6. Barney GO, USA, editores. The Global 2000 report to the President of the US:: entering the 21st century. Vol. 2: The technical report. 2. printing. New York, NY: Pergamon Press; 1981. 766 p. (Pergamon policy studies on policy, planning and modeling).
7. Neel BA, Sargis RM. The paradox of progress: environmental disruption of metabolism and the diabetes epidemic. *Diabetes.* julio de 2011;60(7):1838-48.
8. Alarcon Flores MI, Romero-Gonzalez R, Garrido FA, Martinez Vidal JL. Analysis of phenolic compounds in olive oil by solid-phase extraction and ultra high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Food Chem.* 15 de octubre de 2012;134(0308-8146 (Print)):2465-72.
9. Ding S, Fan Y, Zhao N, Yang H, Ye X, He D, et al. High-fat diet aggravates glucose homeostasis disorder caused by chronic exposure to bisphenol A. *J Endocrinol.* abril de 2014;221(1):167-79.
10. Lee D-H, Lee I-K, Song K, Steffes M, Toscano W, Baker BA, et al. A strong dose-response relation between serum concentrations of persistent organic pollutants and diabetes: results from the National Health and Examination Survey 1999-2002. *Diabetes Care.* julio de 2006;29(7):1638-44.
11. Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon J-P, Giudice LC, Hauser R, Prins GS, Soto AM, et al. Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev.* junio de 2009;30(4):293-342.
12. Bergman Å, Heindel JJ, Jobling S, Kidd KA, Zoeller RT, World Health Organization, et al. State of the science of endocrine disrupting chemicals - 2012: an assessment of the state of the science of endocrine disruptors prepared by a group of experts for the United Nations Environment Programme (UNEP) and WHO [Internet]. 2013 [citado 24 de noviembre de 2016]. Disponible en: <http://www.who.int/ceh/publications/endocrine/en/index.html>
13. Janesick AS, Blumberg B. Obesogens: an emerging threat to public health. *Am J Obstet Gynecol.* mayo de 2016;214(5):559-65.
14. Bray GA, Bouchard C. Handbook of obesity. Boca Raton: CRC Press/Taylor & Francis; 2014.
15. Omae I. Organotin antifouling paints and their alternatives. *Appl Organomet Chem.* febrero de 2003;17(2):81-105.
16. Tontonoz P, Hu E, Graves RA, Budavari AI, Spiegelman BM. mPPAR gamma 2: tissue-specific regulator of an adipocyte enhancer. *Genes Dev.* 15 de mayo de 1994;8(10):1224-34.
17. Zuo Z, Chen S, Wu T, Zhang J, Su Y, Chen Y, et al. Tributyltin causes obesity and hepatic steatosis in male mice. *Environ Toxicol.* febrero de 2011;26(1):79-85.
18. Teff KL, Elliott SS, Tschöp M, Kieffer TJ, Rader D, Heiman M, et al. Dietary fructose reduces circulating insulin and leptin, attenuates postprandial suppression of ghrelin, and increases triglycerides in women. *J Clin Endocrinol Metab.* junio de 2004;89(6):2963-72.

19. Abid A, Taha O, Nseir W, Farah R, Grosovski M, Assy N. Soft drink consumption is associated with fatty liver disease independent of metabolic syndrome. *J Hepatol.* noviembre de 2009;51(5):918-24.
20. Stanhope KL, Havel PJ. Fructose consumption: considerations for future research on its effects on adipose distribution, lipid metabolism, and insulin sensitivity in humans. *J Nutr.* junio de 2009;139(6):1236S-1241S.
21. Cao J, Echelberger R, Liu M, Sluzas E, McCaffrey K, Buckley B, et al. Soy but not bisphenol A (BPA) or the phytoestrogen genistin alters developmental weight gain and food intake in pregnant rats and their offspring. *Reprod Toxicol Elmsford N.* diciembre de 2015;58:282-94.
22. García-Mayor RV, Larrañaga Vidal A, Docet Caamaño MF, Lafuente Giménez A. Disruptores endocrinos y obesidad: obesógenos. *Endocrinol Nutr.* abril de 2012;59(4):261-7.
23. Savcheniuk OA, Virchenko OV, Falalyeyeva TM, Beregova TV, Babenko LP, Lazarenko LM, et al. The efficacy of probiotics for monosodium glutamate-induced obesity: dietology concerns and opportunities for prevention. *EPMA J.* 2014;5(1):2.
24. Dolnikoff MS, Kater CE, Egami M, de Andrade IS, Marmo MR. Neonatal treatment with monosodium glutamate increases plasma corticosterone in the rat. *Neuroendocrinology.* diciembre de 1988;48(6):645-9.
25. Kazerouni N, Sinha R, Hsu CH, Greenberg A, Rothman N. Analysis of 200 food items for benzo[a]pyrene and estimation of its intake in an epidemiologic study. *Food Chem Toxicol Int J Publ Br Ind Biol Res Assoc.* mayo de 2001;39(5):423-36.
26. Heindel JJ, Newbold R, Schug TT. Endocrine disruptors and obesity. *Nat Rev Endocrinol.* noviembre de 2015;11(11):653-61.
27. Ino T. Maternal smoking during pregnancy and offspring obesity: meta-analysis. *Pediatr Int Off J Jpn Pediatr Soc.* febrero de 2010;52(1):94-9.
28. Oken E, Levitan EB, Gillman MW. Maternal smoking during pregnancy and child overweight: systematic review and meta-analysis. *Int J Obes.* febrero de 2008;32(2):201-10.
29. Friedman EA. Optimizing Care in Diabetes: a Quixotic Challenge. *Diabetes Care.* 1 de junio de 2012;35(6):1204-5.
30. Porta M, Kogevinas M, Zumeta E, Sunyer J, Ribas-Fitó N, Ruiz L, et al. [Concentrations of persistent toxic compounds in the Spanish population: a puzzle without pieces and the protection of public health]. *Gac Sanit.* junio de 2002;16(3):257-66.
31. Long M, Knudsen A-KS, Pedersen HS, Bonefeld-Jørgensen EC. Food intake and serum persistent organic pollutants in the Greenlandic pregnant women: The ACCEPT sub-study. *Sci Total Environ.* 1 de octubre de 2015;529:198-212.
32. Arrebola JP, Mutch E, Rivero M, Choque A, Silvestre S, Olea N, et al. Contribution of sociodemographic characteristics, occupation, diet and lifestyle to DDT and DDE concentrations in serum and adipose tissue from a Bolivian cohort. *EnvironInt.* 2012;38:54-61.
33. Arrebola JP, Gonzalez-Jimenez A, Fornieles-Gonzalez C, Artacho-Cordon F, Olea N, Escobar-Jimenez F, et al. Relationship between serum concentrations of persistent organic pollutants and markers of insulin resistance in a cohort of women with a history of gestational diabetes mellitus. *EnvironRes.* 25 de noviembre de 2014;136C(1096-0953 (Electronic)):435-40.
34. Elobeid MA, Padilla MA, Brock DW, Ruden DM, Allison DB. Endocrine disruptors and obesity: an examination of selected persistent organic pollutants in the NHANES 1999-2002 data. *Int J Environ Res Public Health.* julio de 2010;7(7):2988-3005.
35. Halldorsson TI, Rytter D, Haug LS, Bech BH, Danielsen I, Becher G, et al. Prenatal Exposure to Perfluorooctanoate and Risk of Overweight at 20 Years of Age: A Prospective Cohort Study. *Environ Health Perspect.* 3 de febrero de 2012;120(5):668-73.
36. Lassiter TL, Ryde IT, Levin ED, Seidler FJ, Slotkin TA. Neonatal exposure to parathion alters lipid metabolism in adulthood: Interactions with dietary fat intake and implications for neurodevelopmental deficits. *Brain Res Bull.* enero de 2010;81(1):85-91.
37. Lassiter TL, Brimijoin S. Rats gain excess weight after developmental exposure to the organophosphorothionate pesticide, chlorpyrifos. *Neurotoxicol Teratol.* marzo de 2008;30(2):125-30.
38. Ashley-Martin J, Dodds L, Arbuckle TE, Ettinger AS, Shapiro GD, Fisher M, et al. A birth cohort study to investigate the association between prenatal phthalate and bisphenol A exposures and fetal markers of metabolic dysfunction. *EnvironHealth.* 2014;13(1476-069X (Electronic)):84.
39. Alonso-Magdalena P, Ropero AB, Soriano S, Quesada I, Nadal A. Bisphenol-A: a new diabetogenic factor? *Horm Athens Greece.* junio de 2010;9(2):118-26.

40. Hagobian T, Smouse A, Streeter M, Wurst C, Schaffner A, Phelan S. Randomized Intervention Trial to Decrease Bisphenol A Urine Concentrations in Women: Pilot Study. *J Womens Health* [Internet]. 11 de octubre de 2016 [citado 24 de noviembre de 2016]; Disponible en: <http://online.liebertpub.com/doi/10.1089/jwh.2016.5746>
41. LaKind JS, Goodman M, Mattison DR. Bisphenol A and indicators of obesity, glucose metabolism/type 2 diabetes and cardiovascular disease: A systematic review of epidemiologic research. *Crit Rev Toxicol*. febrero de 2014;44(2):121-50.
42. Hong S-H, Sung Y-A, Hong YS, Ha E, Jeong K, Chung H, et al. Urinary bisphenol A is associated with insulin resistance and obesity in reproductive-aged women. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1 de noviembre de 2016;
43. Hines EP, Mendola P, von Ehrenstein OS, Ye X, Calafat AM, Fenton SE. Concentrations of environmental phenols and parabens in milk, urine and serum of lactating North Carolina women. *Reprod Toxicol*. julio de 2015;54:120-8.
44. Shiue I. Higher Urinary Heavy Metal, Phthalate, and Arsenic but Not Parabens Concentrations in People with High Blood Pressure, U.S. NHANES, 2011–2012. *Int J Environ Res Public Health*. 5 de junio de 2014;11(6):5989-99.
45. Schechter A, Lorber M, Guo Y, Wu Q, Yun SH, Kannan K, et al. Phthalate Concentrations and Dietary Exposure from Food Purchased in New York State. *Environ Health Perspect* [Internet]. 6 de marzo de 2013 [citado 24 de noviembre de 2016]; Disponible en: <http://ehp.niehs.nih.gov/1206367/>
46. Zhou W, Chen M-H, Shi W. Influence of phthalates on glucose homeostasis and atherosclerosis in hyperlipidemic mice. *BMC Endocr Disord*. 2 de abril de 2015;15:13.
47. Jan AT, Azam M, Siddiqui K, Ali A, Choi I, Haq QMR. Heavy Metals and Human Health: Mechanistic Insight into Toxicity and Counter Defense System of Antioxidants. *Int J Mol Sci*. 10 de diciembre de 2015;16(12):2952-630.
48. Afridi HI, Kazi TG, Kazi N, Jamali MK, Arain MB, Jalbani N, et al. Evaluation of status of toxic metals in biological samples of diabetes mellitus patients. *Diabetes Res Clin Pract*. mayo de 2008;80(2):280-8.
49. Peters JL, Perlstein TS, Perry MJ, McNeely E, Weuve J. Cadmium exposure in association with history of stroke and heart failure. *Environ Res*. febrero de 2010;110(2):199-206.
50. Schwartz GG, Il'yasova D, Ivanova A. Urinary cadmium, impaired fasting glucose, and diabetes in the NHANES III. *Diabetes Care*. febrero de 2003;26(2):468-70.
51. Gillam R, Bernstein BJ. Doing harm: the DES tragedy and modern American medicine. *Public Hist*. 1987;9(1):57-82.
52. Cohn BA, La Merrill M, Krigbaum NY, Yeh G, Park J-S, Zimmermann L, et al. DDT Exposure in Utero and Breast Cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. agosto de 2015;100(8):2865-72.
53. Poissonnet CM, Burdi AR, Garn SM. The chronology of adipose tissue appearance and distribution in the human fetus. *Early Hum Dev*. septiembre de 1984;10(1-2):1-11.
54. Spalding KL, Arner E, Westermark PO, Bernard S, Buchholz BA, Bergmann O, et al. Dynamics of fat cell turnover in humans. *Nature*. 5 de junio de 2008;453(7196):783-7.
55. Walker DM, Gore AC. Transgenerational neuroendocrine disruption of reproduction. *Nat Rev Endocrinol*. abril de 2011;7(4):197-207.
56. Amaya E, Gil F, Freire C, Olmedo P, Fernandez-Rodriguez M, Fernandez MF, et al. Placental concentrations of heavy metals in a mother-child cohort. *Environ Res*. enero de 2013;120(1096-0953 (Electronic)):63-70.
57. Kappil MA, Li Q, Li A, Dassanayake PS, Xia Y, Nanes JA, et al. In utero exposures to environmental organic pollutants disrupt epigenetic marks linked to fetoplacental development. *Environ Epigenetics*. marzo de 2016;2(1).
58. Du J, Gridneva Z, Gay MCL, Trengove RD, Hartmann PE, Geddes DT. Pesticides in human milk of Western Australian women and their influence on infant growth outcomes: A cross-sectional study. *Chemosphere*. 8 de octubre de 2016;167:247-54.
59. European Commission, Directorate General for Health & Consumers. Opinion on the safety of medical devices containing DEHP plasticized PVC or other plasticizers on neonates and other groups possibly at risk (2015 update) [Internet]. Luxembourg: European Commission; 2015 [citado 29 de noviembre de 2016]. Disponible en: <http://bookshop.europa.eu/uri?target=EUB:NOTICE:NDAS14003:EN:HTML>
60. Arrebola JP, Martin-Olmedo P, Fernandez MF, Sanchez-Cantalejo E, Jimenez-Rios JA, Torne P, et al. Predictors of concentrations of hexachlorobenzene in human adipose tissue: A multivariate analysis by gender in Southern Spain. *Environ Int*. enero de 2009;35(0160-4120 (Print)):27-32.
61. Silva E, Rajapakse N, Kortenkamp A. Something from «nothing»—eight weak estrogenic chemicals combined at concentrations below NOECs produce significant mixture effects. *Environ Sci Technol*. 15 de abril de 2002;36(8):1751-6.
62. Kortenkamp A, Bourguignon J-P, Slama R, Bergman Å, Demeneix B, Ivell R, et al. EU regulation of endocrine disruptors: a missed opportunity. *Lancet Diabetes Endocrinol*. agosto de 2016;4(8):649-50.

63. Arrebola JP, Molina-Molina JM, Fernandez MF, Saenz JM, Amaya E, Indiveri P, et al. A novel biomarker for anti-androgenic activity in placenta reveals risks of urogenital malformations. *Reproduction*. junio de 2015;149(1741-7899 (Electronic)):605-13.
64. Fernandez MF, Olmos B, Granada A, López-Espinosa MJ, Molina-Molina J-M, Fernandez JM, et al. Human Exposure to Endocrine-Disrupting Chemicals and Prenatal Risk Factors for Cryptorchidism and Hypospadias: A Nested Case-Control Study. *Environ Health Perspect*. 8 de junio de 2007;115(S-1):8-14.
65. Jomaa B. Simple and rapid in vitro assay for detecting human thyroid peroxidase disruption. *ALTEX* [Internet]. 2015 [citado 24 de noviembre de 2016]; Disponible en: <http://www.altex.ch/All-issues/Issue.50.html?iid=154&aid=3>
66. Vilahur N, Bustamante M, Morales E, Motta V, Fernandez MF, Salas LA, et al. Prenatal exposure to mixtures of xenoestrogens and genome-wide DNA methylation in human placenta. *Epigenomics*. enero de 2016;8(1):43-54.