



**Universitat de les
Illes Balears**

**Títol: Relación entre la obesidad y los compuestos químicos
obesógenos durante la exposición intrauterina.**

Nom Autor: M^a Elena de Lora Maciá

DNI Autor: 73.993.259M

Nom Tutor: Joan de Pedro.

Memòria del Treball de Final de Grau

Estudis de Grau d' Enfermeria

Paraules clau: obesogens, obesógeno, disruptor endocrino, obesogénico y obesidad

UNIVERSITAT DE LES ILLES BALEARS

Curs Acadèmic: 2013-2014

Cas de no autoritzar l'accés públic al TFG, marqui la següent casella:

Resum/Resumen

Una alimentación desequilibrada y el déficit de ejercicio físico son sin duda causas que favorecen la obesidad, pero ¿y si existieran además otros factores que nos condicionasen a ser obesos?

Los datos acerca de la obesidad son preocupantes, la prevalencia ha aumentado drásticamente en los últimos 30 años en los países desarrollados, y al año se calcula que mueren cerca de 2'5 billones de personas en el mundo a consecuencia de la obesidad y sobrepeso. Por ello se ha convertido en una cuestión de gran interés en la salud de la población tanto en adultos como en niños.

En los últimos años se han realizado multitud de estudios donde se refuerza la idea de que los productos químicos ambientales, también llamados obesógenos, así como su producción, utilización y exposición masiva en las últimas décadas, acompañada además de la adquisición de un nuevo estilo de vida más sedentario y sumado a las dietas modernas altas en carbohidratos y grasas, pueden ayudar a la programación de la obesidad durante la etapa más vulnerable de la vida, la exposición intrauterina.

Abstract

An unbalanced diet and the lack of physical exercise are no doubt, two of reasons which cause obesity, but what if there were other factors that made people become obese?

Statistics about obesity are quite worrying, its existence has increased dramatically in the last 30 years in developed countries and it is estimated that about 2'5 billion die of FIBULA every year, as a result of obesity and overweight. Therefore, it has become a matter of great interest amongst the population, focusing on both, adults and children's health.

In the last few years, many studies have been carried out in this area. They all work on the same idea. The idea is that environmental chemical "obesogens", their production, use and massive exposure in recent years, should also be taken into account when studying the causes of obesity. This idea together with the new lifestyle we have, which entails sedentarism and modern diets in carbohydrates and fats, may condition the fact of becoming obese or not, in the most vulnerable stage of life, in utero exposure.

Paraules clau/Palabras clave

obesogens, obesogéno, disruptores endocrinos, obesogénico, obesidad.

Objectius/Objetivos

General: Verificar si los disruptores endocrinos llamados obesógenos son uno de los causantes del aumento de la obesidad en los seres vivos.

Específico: Determinar si existen grupos de población que tienen mayor riesgo que otros en este posible aumento de peso.

Introducci3/Introducci3n

Los disruptores endocrinos, m3s concretamente los obes3genos son t3rminos que se utilizan para describir a las diferentes sustancias qu3micas que una vez se introducen en el organismo, a trav3s de las distintas v3as de entrada, pueden perturbar los procesos fisiol3gicos normales, como por ejemplo, el equilibrio hormonal; y a su vez pueden provocar importantes consecuencias para la salud del ser humano y para su descendencia.^{1,2,3,4}

Con la Segunda Revoluci3n Industrial comenz3 su producci3n, utilizaci3n y exposici3n masiva ⁵. Una caracter3stica de estas sustancias es que son omnipresentes en el medio, por ello, todos los seres humanos estamos expuestos⁶. Su exposici3n y consumo ha aumentado durante las 3ltimas d3cadas junto con el aumento de las tasas de obesidad, de ah3 la hip3tesis de que los productos qu3micos podr3an estar favoreciendo la epidemia de la obesidad en los seres vivos.^{5,7}

Algunas de estas sustancias qu3micas estudiadas como posibles obes3genos son los productos que utilizamos en la vida diaria como por ejemplo: los plastificantes con el que se realizan multitud de envases, el revestimiento de las latas de conserva, juguetes, cosm3ticos, filtros solares, perfumes, algunos materiales de uso sanitario, insecticidas, etc.^{1,5,8,9}. Cada vez, la lista de los productos es m3s amplia, lo que hace sospechar a los investigadores que el ser humano est3 expuesto de forma masiva y universal a estas sustancias.⁹ Por ello, estos compuestos qu3micos que se sospechan que tienen un efecto importante sobre el aumento de grasa y la obesidad, han recibido el nombre de obes3genos.¹⁰

La prevalencia de la **obesidad** ha aumentado dr3sticamente en los 3ltimos 30 a3os afectando a casi todos los pa3ses del mundo. As3 pues, se ha convertido en un problema de primer orden para la poblaci3n y el riesgo que implica para la salud de sus individuos^{7,11}. Al a3o se calcula que mueren cerca de 2'5 billones de personas en el mundo a consecuencia de la obesidad y sobrepeso.^{6,12}

La mala alimentaci3n y el d3ficit de actividad f3sica son factores que influyen directamente en el aumento del peso corporal de las personas, sin embargo, se cuestiona la existencia de otros factores distintos que impliquen un aumento de la obesidad en la poblaci3n mundial^{6,7,13}, ya que es complicado para algunos entender que ciertos individuos que ingieren la misma cantidad de alimento con el mismo exceso cal3rico no aumentan de peso de la misma manera.¹⁰

Otro aspecto a destacar son los estudios realizados en los 3ltimos a3os con animales de laboratorio que indican que numerosos productos qu3micos, ambientales y diet3ticos durante la etapa fetal juegan un importante papel, dando como resultado una programaci3n epigen3tica alterada con cambios irreversibles tanto en las estructuras como en el funcionamiento del tejido. Como ejemplo de 3sto, tendr3amos el desequilibrio homeost3tico sobre la adipog3nesis y el balance energ3tico que, con el desarrollo, el organismo ser3 m3s propenso a la obesidad y a las enfermedades asociadas con el metabolismo.^{11,13,14} En cambio, los estudios epidemiol3gicos en humanos son bastantes m3s limitados¹⁵

Estos datos vendrían a reforzar la hipótesis de que la utilización de los productos químicos artificiales pueden influir, junto con otros factores, en el crecimiento fetal y futuro desarrollo, favoreciendo así la obesidad de los individuos.^{8,16}

Si en un futuro la relación entre la exposición y enfermedad terminan por demostrarse, la prevención y promoción se deberá hacer principalmente en aquellos grupos con mayor susceptibilidad como puedan ser, las mujeres embarazadas y los niños en las primeras edades de la vida. De ahí la importancia de continuar investigando los posibles efectos de los obesógenos.^{4,17}

Por tanto el principal objetivo de este estudio es dar a conocer la relación entre el aumento de la obesidad de los seres vivos con los efectos de los obesógenos durante la exposición intrauterina.

1.1 La epidemia de la obesidad.

La incidencia y prevalencia de la obesidad ha aumentado drásticamente en las últimas tres décadas, tanto en adulto como en niños⁵, alcanzando niveles de epidemia, lo que aumenta el riesgo del estado de salud de la población, limitando las expectativas y calidad de vida de sus habitantes.^{3,8,9}

La obesidad es una enfermedad crónica caracterizada por un aumento de la adiposidad corporal (IMC > 25 % en hombres y > 30% en mujeres). Este aumento de peso puede definirse como un desequilibrio entre las calorías consumidas y las calorías quemadas por un individuo en su vida diaria.^{2,7,10,18}

Se piensa que la obesidad es una enfermedad multifactorial en la que interactúan tanto factores genéticos como ambientales. Sin embargo, la sociedad percibe la obesidad con una mala alimentación y una vida sedentaria. Las tasas de obesidad en hombres y mujeres son muy similares.^{3,19}

En 1998 la Asamblea Mundial de la salud declaró la obesidad como pandemia. En Estados Unidos se estima que el 34% de los adultos son obesos y el 68% tienen sobrepeso. En EE.UU el promedio de la obesidad es el doble que en el resto de los países y en países como Japón o Corea la tasa de obesidad es 10 veces menor que en EE.UU. Además se estima que para el año 2.020 habrá una tasa de obesidad del 86% de sobrepeso en EE.UU.^{3,10,13,20}

Mientras que España se ha convertido en el país europeo donde la tasa de obesidad ha sufrido el crecimiento más espectacular desde los años 80.^{10,18} La prevalencia de obesidad en la sociedad española en personas mayores de 18 años es de 15'6% (en hombres y mujeres), mientras que el sobrepeso es 44'7% en hombres y del 29'4% en mujeres.^{18,19} El aumento de las tasas de obesidad es un tema preocupante para la mayoría de países porque afecta a la salud de su población y además este problema hace que se consuma una gran parte de los presupuestos de cada Estado dirigido a la salud.²¹

Múltiples serían, en la actualidad, las causas que vienen a favorecer el aumento de la tasa de obesidad en las sociedades actuales, como ejemplos más relevantes podríamos citar: aumento del horario laboral, menor tiempo para la elaboración de comidas, avances tecnológicos que

vienen a favorecer el sedentarismo, menos tiempo dedicado a realizar actividad física, cambios en los hábitos nutricionales, incorporación de la mujer al mundo laboral, etc.^{21,22} La acción pública junto con el trabajo realizado desde el Sistema Nacional de Salud para promocionar la necesidad de incorporar una dieta saludable y en llevar una buena calidad de vida realizando ejercicio físico.³ Está siendo muy discutida a causa del poco éxito en disminuir la tasa de obesidad, simplemente teniendo en cuenta estas dos premisas. Por ello los distintos investigadores proponen una hipótesis distinta acerca la obesidad debido al creciente aumento del número de personas obesas y con sobrepeso en los países desarrollados, además de suponer un riesgo para la salud de la población y un enorme gasto sanitario.^{3,5,18}

Bien es cierto que actualmente, y debido a las investigaciones en este campo, aparecen nuevas hipótesis y estudios donde surgen otros parámetros que anteriormente desconocíamos y que estudios realizados demuestran que pueden tener una acción directa en la obesidad de las personas, como es el caso de los obesógenos²¹

1.2. Obesógenos ambientales.

Por primera vez en el año 2002 se expone la teoría sobre la relación entre los productos químicos y su reacción secundaria en el aumento de peso, como se observaba en los efectos causados por algunos medicamentos.²³

El nombre **obesógeno** fue descrito por *Grun* y *Blumberg* en 2006, definiéndolo como “*moléculas que regulan de manera inapropiada el metabolismo lipídico y la adipogénesis de promover la obesidad*”. Posteriormente, en el año 2008, otro autor *Casals-Casas* propone otro término que afecta a la homeostasis metabólica, llamando a estos productos químicos **disruptores endocrinos**.¹ Entonces el término disruptor endocrino puede considerarse pues, como una continuación de la investigación de los obesógenos.^{2,24}

Estas sustancias son compuestos que nos encontramos en la naturaleza y productos que han sido alterados por el hombre en laboratorio, cuya función es alterar la función normal de la biología del tejido adiposo, promoviendo la obesidad al provocar un aumento del contenido graso de las células, aumentando el tamaño de las células lipídicas. Esto, provoca un desequilibrio energético, aumentando las calorías y alterando los distintos mecanismos del organismo encargados de regular la saciedad y el apetito.^{10,20,25}

Durante años se ha estado realizando estudios extensos acerca los disruptores endocrinos, aún así, todavía falta mucho por conocer sobre el verdadero umbral de seguridad de estos productos y sus posibles efectos a largo plazo.²⁴ Sin embargo, la gran preocupación de estos estudios es la exposición humana a estos compuestos químicos ambientales durante el desarrollo intrauterino y durante la infancia, ya que son los grupos de población con mayor susceptibilidad. Estas sustancias químicas pasan libremente a través de la barrera placentaria o se segregan en la leche materna^{4,15}

La exposición a estos productos es elevada, ya que estamos expuestos diariamente, como por ejemplo: el agua, la comida, el aire, el suelo, los fármacos, productos de aseo personal, cosméticos, etc. Además de existir distintas vías de entrada para estas sustancias, siendo la principal ruta de entrada la vía digestiva y las principales fuentes a las que estamos expuestos son el agua y la dieta.^{15,26}

La lista de compuestos químicos cada vez es mayor, lo que hace sospechar a los investigadores que el ser humano está expuesto de forma masiva y universal.⁹ Entre estas

sustancias nos encontramos: ftalatos, compuestos orgánicos de estaño, pesticidas, difenil éteres policlorados (PBDE), compuestos químicos perfluorados, organoclorados (OC), plastificante bisfenol A (BPA), dietilestilbestrol (DES), metales pesados, disolventes y bifenilos policlorados (PCB). Productos que son utilizados en la vida diaria como por ejemplo: los plastificantes con el que se realizan multitud de envases, el revestimiento de las latas de conserva, juguetes, cosméticos, filtros solares, algunos materiales de uso sanitario, el producto que se utiliza como sellador blanqueante para los dientes, el espermicida que contiene los preservativos, etc.^{1,5,8,9,26}

En los años 40 comenzó su producción, utilización y exposición masiva.⁵ Una característica de estas sustancias es que están omnipresentes en el medio, por ello, todos los seres humanos estamos expuestos de una forma u otra.⁶ Su exposición y consumo ha aumentado durante los últimos 30 años junto con el aumento de la obesidad en la población mundial. De ahí la hipótesis de que los productos químicos podrían estar favoreciendo a la epidemia de la obesidad en los seres vivos.^{5,7}

Conocer las consecuencias a la exposición de estos productos químicos en adultos es importante, pero la mayoría de estudios realizados hasta ahora se interesan por el feto y el recién nacido, a lo que se le llama también “reprogramación fetal”²⁷ porque el desarrollo de sus organismos están todavía en desarrollo y por tanto son mucho más sensibles a estas sustancias, pudiendo producir efectos adversos más graves e irreversibles a dosis muy bajas como por ejemplo una alteración en el crecimiento o una predisposición para que en un futuro sea obeso, de ahí la gran preocupación.^{11,26,25} Pero para apoyar esta hipótesis primero se deberá confirmar la lista de los productos obesógenos, sus dianas moleculares y los posibles mecanismos celulares a través de los que actúan.²⁸

1.3. Mecanismo de acción de los obesógenos.

Las sustancias obesógenas tienen diferentes mecanismos de acción, su función principal sería la diferenciación de adipositos y la predisposición a la obesidad²⁸, así algunas alteran el tamaño de las células lipídicas, otras a las hormonas que afectan al apetito, la saciedad o la energía metabólica.⁷

El dietilestilbestrol (DES), el bisfenol A, los derivados del estaño y los ftalatos son distintos tipos de obesógenos, éstos, una vez entran en contacto con el organismo, actúan de distinta forma uniéndose a cualquier tipo de receptor. Las dos primeras sustancias actúan principalmente sobre los receptores estrógenos, mientras que los derivados de estaño y los ftalatos activan los receptores PPAR.²⁵ Por ello cuando una molécula de estas sustancias activan estos receptores, se pone en funcionamiento el programa adipogénico, favoreciendo el almacenamiento de grasa.²⁰ “*Si una molécula de compuesto de estaño activa el receptor PPAR en un preadipocito, ésta se convertirá en una célula grasa, en cambio si ya es una célula grasa esta aumentará de tamaño y se le sumará todavía más grasa a esta*”.⁷

Dichos efectos obesogénicos se pueden transmitir a las generaciones posteriores desde la exposición intrauterina a través de cambios epigenéticos alternado el ADN, pero sin alterar el código genético del feto.⁷

Estratègia de recerca bibliogràfica/ Estrategia de búsqueda bibliográfica

La búsqueda la he efectuado con la ayuda de las distintas bases de datos relacionadas con las ciencias de la salud.

Los buscadores que he utilizado para realizar la búsqueda son Pubmed y el metabuscador BVS, en el que he encontrado artículos de Ibecs, Lilacs y pubmed. Además de la búsqueda dirigida en estos buscadores me he ayudado de google académico.

Al comenzar la búsqueda se me planteó la dificultad de no haber encontrado ningún descriptor acerca el tema elegido para comenzar la búsqueda. Por tanto, primero me dirigí a google académico donde seleccioné diversos artículos de interés. Más tarde utilicé el descriptor “obesogénico” el cual no me ayudó, ya que no se centraba en responder mi pregunta y se centraba más en los factores de un estilo de vida sedentario. Finalmente usé “obesogens” y el cruce “disruptor endocrino and obesidad” donde ya pude reconducir de nuevo el estudio y centrarme en el tema propuesto.

De las cinco palabras claves elegidas para realizar la búsqueda en los buscadores mencionados con anterioridad, sólo realicé un cruce.

La gran mayoría de artículos seleccionados ayudan a responder a la pregunta planteada acerca mi investigación: ¿Predisponen los compuestos químicos llamados obesógenos, durante la exposición intrauterina a programar al feto para que en un futuro éste sea obeso?

Las combinaciones realizadas y los artículos seleccionados finalmente se encuentran en el **Anexo 1**.

Resultats/Resultados

He realizado una recopilación de un total de 28 artículos, la mayoría de ellos escritos en inglés. En Pubmed he encontrado un total de 16 artículos de dos búsquedas distintas. En Ibecs he encontrado 3 artículos, en Scielo 2 artículos y en Lilacs un artículo.

La mayoría de artículos seleccionados ayudan a responder a la pregunta planteada. Mientras que otros artículos los seleccioné para conocer datos actuales acerca la obesidad y los factores que favorecen un ambiente obesogénico.

1. Association of endocrine disruptors and obesity perspectives from epidemiological studies.

Este artículo describe la preocupación actual por la creciente tasa de obesidad en la población mundial y las consecuencias que ello causa en la salud pública. Se comenta como el aumento de peso generalmente es a consecuencia de un desequilibrio en la dieta y un déficit de ejercicio físico, pero que además hay otros factores que favorecen este aumento. El artículo se interesa por los productos químicos disruptores endocrinos (EDC) y la alteración de las células lipídicas que provocan estas sustancias favoreciendo el aumento de peso corporal.

En él se realizan diversos estudios, en uno de ellos se estudió a 400 niños donde se les midió los niveles de sustancia química llamada hexaclorobenceno (un plaguicida) en la sangre del cordón umbilical y se concluyó que los niños que tenían los niveles más altos de esta sustancia en su sangre tenían dos veces más riesgo de obesidad que los niños que tenían niveles más bajos. En otro estudio realizado se determinaba la exposición postnatal a los

ftalatos y el tamaño del cuerpo. Se evaluó a 90 niñas de entre 6 y 8 meses de edad y se observó que las niñas con un IMC superior al 35% presentaba niveles más altos de ftalatos en comparación con las niñas más delgadas.

2. Perturbed nuclear receptor signaling by environmental obesogens as emerging factors in the obesity crisis

En este estudio se intenta responder a la hipótesis planteada acerca los obesógenos ambientales, esta hipótesis plantea la idea de que las exposiciones a productos químicos entran en contacto con el organismo y a través de los receptores nucleares, alteraría los controles homeostáticos sistémicos y favorecería el desarrollo de la obesidad. Proponiendo además que las etapas fetales y perinatales poseen mayor susceptibilidad a desarrollar estos posibles cambios. Se realizan distintos estudios con diversas sustancias químicas. Uno de los estudios fue realizado con dietilestilbestrol (DES), se le administró dosis entre 10-100 mg/kg a ratones de laboratorio durante los días 1 y 5 después del parto, durante su administración la rata presenta una reducción del peso corporal, sin embargo conforme va creciendo y desarrollándose experimenta un aumento de peso en la edad adulta.

El estudio realizado por Stahlhut con sustancias de ftalatos en adultos, le ayudó a relacionar los niveles altos de ftalatos en orina con un aumento del perímetro abdominal y mayor resistencia a la insulina, favoreciendo todo ello a desarrollar obesidad.

3. Environmental endocrine disruptors and obesity

Este artículo plantea la teoría de que las sustancias químicas a la que estamos expuestos los seres vivos en nuestra vida diaria pueden alterar la señalización endocrina que se desarrolla durante la gestación materna y que puede provocar consecuencias adversas en la edad adulta.

Se desarrolló un modelo experimental con ratones de laboratorio exponiéndolos a DES mediante inyecciones subcutáneas durante los 9-16 días de gestación o en los 1-5 días de vida neonatal. Los resultados obtenidos fueron que durante el tratamiento y los 2 primeros meses de vida no aumentaron su peso, sino que además era menor el peso respecto los ratones del grupo control. Durante el desarrollo y hasta los 6 meses de edad se observó un crecimiento exponencial de peso de los ratones tratados con DES con el grupo control.

4. Exposición infantil a disruptores endocrinos

En él se expone la preocupación que existe por la exposición humana a los distintos disruptores endocrinos, especialmente durante el desarrollo intrauterino y durante la primera infancia.

5. Putative environmental endocrine disruptors and obesity: a review

En el artículo se quiere dar a conocer el efecto que tienen las sustancias químicas ambientales a los que los seres vivos estamos expuestos y relacionarlo con el aumento de la obesidad.

Se realizan estudios efectuados en humanos donde el objetivo era conocer el nivel de bisfenol A, la prueba se le realizó a 394 adultos y se detectó que el 95% de ellos contenía niveles de bisfenol A en la orina.

6. Obesogens and obesity. Alternative view?

Este artículo habla sobre la obesidad y las cuestiones más comunes que explica este problema actual en la sociedad, los principales factores que favorecen el aumento de peso son el consumo alto de calorías junto con una disminución del gasto energético, sin embargo, propone otros factores ambientales como los productos químicos o también llamados obesógenos que hacen promover la obesidad. Algunos de los datos más destacables que nos aporta este artículo es que los alimentos que consumimos de la llamada comida rápida, precocinada y envasada contiene unos niveles de bisfenol A de más del 95%, en cambio la misma comida rápida con los mismos ingredientes pero recién preparada y sin embalar disminuye los niveles urinarios de bisfenol A en un 66%.

7. Obesógenos un vínculo ambiental a la obesidad

Este artículo viene recogido en una revista chilena que habla acerca la ciencia y la tecnología. En él explica que muchos investigadores están reuniendo pruebas sobre los distintos productos químicos llamados obesógenos a los que estamos expuestos diariamente. Y que apuntan a que éstos sean los responsables del aumento de obesidad, alterando el metabolismo celular durante su exposición.

En este artículo se mencionan tres estudios realizados con animales de laboratorio y su exposición a distintos elementos denominados obesógenos. El primer estudio es acerca el Bisfenol A donde se observa un aumento de la grasa corporal e intolerancia a la glucosa a exposiciones de dosis muy bajas, en cambio a dosis más altas no se observan efectos. En el segundo estudio se le administra DES a dosis bajas a ratones pre o neonatos, el resultado es un aumento del peso corporal, niveles de hormonas alteradas y modificaciones de los genes relacionados con la obesidad (aumentando el tamaño de las células grasas no el número de células). Y por último el tercer estudio, donde se analizó la exposición de ratas que estaban en el útero materno en contacto con niveles bajos de ácido perfluorooctanoico (PFOA) presentes en el agua potable contaminada. Estas ratas expuestas, una vez se desarrollaron, se convirtieron en ratas obesas.

8. Endocrine disrupting chemical and obesity development in humans: a review

En esta revisión se realiza un estudio acerca la relación entre la exposición de sustancias químicas que alteran el sistema endocrino y el aumento de la obesidad de la población en las últimas décadas. En este artículo se realizan diversos estudios con distintos productos obesogénicos. Uno de ellos, es un estudio prospectivo y transversal que se realizó con DES donde se pudo observar la asociación de estar expuesto durante la etapa prenatal con el aumento de peso en la pubertad. Otro de los estudios realizados fue con Bisfenol A, el estudio fue transversal y el objetivo principal de éste era asociar niveles altos en orina de BPA con el aumento de peso corporal en personas adultas. Al respecto no se encontró ninguna asociación, pero sí se observó que había una asociación con trastornos metabólicos, diabetes y enfermedad cardiovascular. Más tarde, en estudios experimentales con ratones expuestos en la etapa prenatal a dosis bajas de BPA se demostró un aumento de peso.

9. El tejido graso como modulador endocrino: Cambios hormonales asociados a la obesidad

Esta revisión ha sido encontrada en la base de datos LILACS y habla acerca la obesidad y las alteraciones endocrinas asociadas al aumento de peso y las consecuencias que desencadena para la salud, limitando las expectativas y calidad de vida de las personas que padecen esta enfermedad crónica.

10. Obesogens, stem cells and the developmental programming of obesity

Este artículo establece que las exposiciones de productos químicos en el ambiente preinatal juega un importante papel en el desarrollo posterior del bebé. Se evidencian varios estudios: En primer lugar los niños nacidos de madres que fumaron durante el embarazo desencadenan menor peso al nacer pero tienen mayor riesgo de obesidad en el futuro. En segundo lugar, el artículo relaciona varios tipos de medicamentos con la ganancia de peso. Tercero, se identifica como otro producto obesógeno el OTC. La exposición a esta sustancia en la gestación en ratones demuestra que se produce una alteración en los preadipocitos, induciendo a la adipogénesis y con ello, un aumento de acumulación de grasa en los tejidos adiposos nada más nacer. Cuarto, estudios in vitro con ratones tratados con DES durante el útero, nacieron con un peso inferior a los del grupo control, pero que con el paso de los meses éstos se volvieron más pesados y más grande que los ratones control. Y por último, expone los estudios realizados en humanos donde ven que existe relación entre los niveles de BPA y la obesidad, además apunta que la exposición a dosis pequeñas durante la gestación de estas sustancias vincula en un futuro a desarrollar obesidad.

11. Developmental exposure to endocrine disruptors and the obesity epidemic

Este artículo habla sobre los obesógenos, en concreto de dietilestilbestrol (DES) y su exposición durante la gestación materna, estos productos químicos lo que provocan es alterar y predisponer al organismo a acumular mayor cantidad de grasa y predisponer a la persona a un aumento de peso y a una obesidad posterior. El objetivo del estudio realizado era desarrollar un modelo animal usando ratones de laboratorio, a través de inyecciones subcutáneas, administrando DES. El resultado fue que estos ratones experimentaron una disminución de peso y tamaño al nacer, y, mientras continuaba el tratamiento, al compararlos con el grupo control pasados 2 meses de edad, se observó un aumento significativo en el peso corporal respecto el grupo control.

12. Obesidad infantil, la lucha contra un ambiente obesogénico

Este artículo habla del problema de la obesidad infantil en un ambiente obesogénico y los principales factores que condicionan a una persona a ser obesa.

13. Role of nutrition and environment endocrine disrupting chemical during the perinatal period on the aetiology of obesity.

Este artículo desarrolla estudios con animales de laboratorio expuestos a compuestos químicos ambientales y donde el objetivo es dar a conocer las alteraciones de los sistemas de control homeostáticos encargados de mantener un peso corporal normal. El artículo expone varios estudios realizados con diferentes tipos de obesógenos. Primero expone los estudios realizados con ratones de laboratorio donde se demostró que la exposición a dosis bajas de nicotina durante la gestación o periodo neonatal, nacían con bajo peso, pero que después del nacimiento se apreciaba un aumento significativo de la grasa corporal.

El segundo estudio mencionado es acerca los compuestos de estaño (OTC), el estudio consistió en exponer a este tipo de sustancia a ratones dentro del útero materno, una vez nacido se observó que presentaba una acumulación de lípidos en el tejido adiposo, hígado y testículos y más tarde en la edad adulta presentaba mayor adiposidad corporal.

14. Endocrine disruptors: from endocrine to metabolic disruption

Este artículo nos habla de los productos químicos ambientales y la preocupación que existe alrededor de ellos sobre los posibles efectos que provocan en la salud humana.

Hace referencia a diversos estudios realizados de diversos compuestos obesógenos, uno de ellos son los plaguicidas donde se estudió a 400 niños a los que se midió los niveles de sustancia química llamada hexaclorobenceno en la sangre del cordón umbilical y se concluyó que los niños que tenían los niveles más altos de esta sustancia en su sangre tenían dos veces más riesgo de obesidad que los niños que tenían niveles más bajos. También registra estudios realizados con ftalatos donde realiza estudios a corto y largo plazo en roedores expuestos en el útero materno, el feto está expuesto a través de la barrera placentaria, la sangre de la madre y más tarde durante la lactancia. Este estudio demostró una alteración de los niveles de insulina, de la glucosa en sangre, el glucógeno del hígado, y alteración de la hormona T3 y T4 estimulantes de la tiroides y del cortisol. El desequilibrio de estos parámetros apoya la teoría acerca los obesógenos.

15. Exposure to environmental endocrine disruptor and child development.

Esta revisión comenta la afectación de la función endocrina que supone la exposición a productos químicos ambientales a largo plazo. En el artículo se exponen varios estudios realizados. El primero de ellos con ftalatos, un producto químico industrial, los estudios efectuados en humanos se han relacionado con la disminución de esteroides sexuales, mala calidad de esperma, obesidad, resistencia a la insulina, etc. Otra de las sustancias estudiadas es el bisfenol A que estudios en animales demostró alteración de la hormona tiroidea, función hepática, diabetes, obesidad y enfermedad cardiovascular.

16. The estrogenic endocrine disrupting chemical bisphenol A (BPA) and obesity

El objetivo de esta revisión es definir los efectos que realiza esta sustancia química ambiental el Bisfenol A en el sistema endocrino, más concretamente a su función, a los adipositos y al

desarrollo de la obesidad. Un estudio realizado en roedores fue exponer a éstos a dosis bajas (10/kg/día) de BPA durante la etapa fetal y se observó que durante esta etapa eran más grandes y pesados que los roedores control no tratados. A los 6 meses después de nacer muestran intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina y a la liberación de insulina desde las células B del páncreas comparado con el grupo control, además de tener mayor peso corporal.

17. Concentraciones de compuestos tóxicos persistentes en la población española: el rompecabezas sin piezas y la protección de la salud pública

Este artículo comenta la contaminación a la que estamos sometidos a consecuencia de las sustancias químicas a la que estamos expuestos pero que actualmente tanto en España como en otros países europeos no existen indicadores acerca estos productos que lo regulen, ni estudios representativos sobre el uso de estos productos, además de un conocimiento bastante limitado de este tema.

18. ¿ Por qué ha aumentado la obesidad en España ?

En él nos explica el aumento de la obesidad en nuestro país, no se refiere a la exposición de productos químicos sino a otros factores como por ejemplo sedentarismo, condición económica, genética, etc. Aportando datos de interés acerca la obesidad en España.

19. Factores que contribuyen al desarrollo de sobrepeso y obesidad en población adulta española.

Este artículo responde al aumento de obesidad en la población española en los últimos años. Ofreciendo diversos datos acerca la tasa de obesidad y los principales factores que favorecen que cada vez hayan más personas obesas y con sobrepeso en nuestro país.

20. Endocrine disrupting chemical and the developmental programming of adipogenesis and obesity

Esta revisión explica la hipótesis planteada acerca los obesógenos ambientales, esta hipótesis plantea que la exposición durante la etapa fetal puede predisponer a las personas que hayan estado expuestas a este tipo de sustancias a un aumento de grasa corporal. Diversos estudios epidemiológicos realizados en humanos donde se asocia los niveles de ftalatos en orina con el diámetro abdominal. También la presencia de hexaclorobenceno y DES en la sangre del cordón umbilical de los recién nacidos está asociada con un mayor índice de masa corporal. Además diferentes productos farmacéuticos se asocian con el aumento de peso en humanos.

21. Endocrine disrupters as obesogens

Este artículo pretende dar respuesta al aumento de la obesidad. La teoría que utiliza apunta a los disruptores endocrinos que alteran la biología del tejido adiposo del cuerpo y desencadena a un aumento de grasa corporal.

22. La obesidad infantil como resultado de un estilo de vida obesogénico

Este artículo relaciona el cambio de estilo de vida adquirido actualmente por las personas con el aumento de la obesidad en la población y el problema que está generando en la salud pública.

23. Evidence for Obesogens: Interpretations and Next Steps

En él se explican diversas teorías acerca los compuestos químicos “obesógenos”. *Schug y Heindel* comentan que existen pruebas suficientes que demuestran que los productos químicos actúan como disruptores endocrinos. Por otra parte, *Sharpe y Heindel* afirman que los experimentos con animales no son válidos, ya que se utilizan dosis altas y no se puede extrapolar a los seres humanos, además el efecto de los productos químicos se confunde con las dietas altas en grasas, siendo ésta la principal causa de obesidad junto con el exceso del consumo de calorías.

24. Impacto endocrino de sustancias químicas de uso común

Este artículo habla acerca los efectos adversos que causan los disruptores endocrinos, ya que alteran la interacción de las hormonas con sus receptores. Estas hormonas son las encargadas de desarrollar los distintos sistemas y su funcionamiento como por ejemplo el sistema reproductivo o el endocrino. Además nombra algunos estudios realizados, como por ejemplo el estudio con Dietilestilbestrol (DES), durante 3 décadas se utilizó para tratar los embarazos de alto riesgo y años más tarde las hijas de las madres tratadas presentaron anomalías del aparato reproductivo. Otro estudio publicado es acerca el bisfenol A (BTA). En este estudio se analizaron 394 muestras urinarias analizadas donde el 95% tenían restos de bisfenol A en la orina. Finalmente comenta un experimento in vitro realizado con roedores donde los exponían a (BTA), se observó que las moléculas pasaban de la madre al feto pudiendo afectar al desarrollo y provocar alteraciones irreversibles en los seres vivos.

25. Disruptores endocrinos y obesidad: obesógenos

En este artículo habla acerca la prevalencia e incidencia de sobrepeso y obesidad en las últimas tres décadas, afectando a casi todos los países del mundo. Algunos investigadores no sólo explican este aumento a consecuencia del cambio de estilo de vida experimentado en los últimos años, sino que afectan otros factores como son los obesógenos que son los responsables de promover de forma inapropiada la acumulación de grasa y la adipogénesis. Estudios en los que exponían con DES a ratones neonatales con una dosis diaria de 1ug/kg. Durante el tiempo de administración se produjo un descenso del peso corporal en estos roedores, pero una vez finalizado el tratamiento el roedor experimenta un aumento de peso a consecuencia de una aumento de las células grasas, además de observar un aumento en los niveles de leptina y triglicéridos. Otro estudio mencionado es la exposición prenatal de ftalatos en ratones donde se inhibe la síntesis de andrógenos y provocando un efecto

adipogénico. También comenta un estudio epidemiológico en varones donde se asoció una relación entre los niveles de ftalatos en orina y el perímetro abdominal.

26. Exposición humana a disruptores endocrinos

El artículo describe que cada vez existen más compuestos químicos y que se encuentran en el medio en el que convivimos, por ello pueden interactuar con los seres vivos. Este artículo propone la idea de que estas sustancias tienen efectos adversos para la salud de los animales y de los humanos. Destacando la mayor susceptibilidad en las etapas embrionaria, fetal y la primera infancia. Este artículo hace referencia a diversos estudios experimentales.

Estudios *in vitro* en los que se exponían con DES a ratones neonatales con una dosis diaria de 1 µg/kg. Durante el tiempo de administración se produjo un descenso del peso corporal en estos roedores, pero una vez finalizado el tratamiento el roedor experimenta un aumento de peso a consecuencia de un aumento de las células grasas, además de observar un aumento en los niveles de leptina y triglicéridos.

27. La exposición prenatal a andrógenos como factor de reprogramación fetal

Este artículo explica cómo desde el útero materno y durante el desarrollo del feto se puede alterar la función del metabolismo y el sistema reproductivo a través del desequilibrio de las distintas hormonas que son las encargadas de regular el crecimiento del feto en animales y humanos.

28. Environmental obesogens: Organotins and Endocrine Disruption via Nuclear Receptor Signaling

Este artículo habla de la preocupación existente acerca del aumento tan espectacular de las últimas décadas de las tasas de obesidad, afectando a la salud global. De ahí surge la hipótesis de que los productos químicos ambientales, más concretamente los compuestos de estaño, una vez entran en contacto con el organismo activan el receptor inadecuado y afecta a la diferenciación de los adipositos programando a la persona a que en un futuro sea obesa. Algunos datos que aporta este artículo son: que la obesidad infantil se relaciona con el tabaco que consume la madre durante el embarazo, por tanto fumar durante el embarazo es un posible factor para que se produzca un aumento de peso durante la infancia. Además plantea la teoría acerca del tribulistaño disruptor endocrino como posible factor del aumento de la obesidad mediante un estudio *in vitro* donde se exponía a ratones durante el desarrollo en el útero a OTC, esta exposición supuso un aumento del hígado graso lo que significó un aumento del tamaño de la grasa en el epidídimo de los ratones en la edad adulta. Otros resultados de estudios realizados son los niveles de muestra de suero captadas en personas adultas elegidas al azar donde en la mayoría de sujetos alcanzaban niveles superiores a (~27) concentraciones suficientes para activar los receptores hormonales RXR y PPAR.

Discussió/Discusión

Existen diversas teorías en cuanto a los efectos y exposición a los productos químicos llamados obesógenos, *Schug y Heindel* comentan que existen pruebas suficientes que demuestran que los productos químicos actúan como disruptores endocrinos. Por otra parte, *Sharpe y Heindel* afirman que los experimentos con animales no son válidos, ya que se utilizan dosis altas y no se puede extrapolar a los seres humanos, además el efecto de los productos químicos se confunde con las dietas altas en grasas, siendo ésta la principal causa de obesidad junto con el exceso del consumo de calorías.²³

A continuación se muestran varios de los estudios encontrados acerca del tema estudiado y los datos más relevantes, los cuales nos dan una respuesta del efecto que producen los obesógenos.

Durante décadas se han incorporado en nuestra vida diaria productos químicos ambientales, tal es el caso del **dietilestibestrol** (DES). Este estrógeno sintético fue prescrito por médicos, hasta los años 70, a un número destacado de mujeres con riesgo de aborto involuntario. Este fármaco produjo efectos adversos en las hijas, como fueron problemas reproductivos, anomalías benignas, cáncer vaginal o cáncer mamario. Y en los varones algunas anomalías menos graves.^{2,25,27}

Newbold experimentó durante 3 décadas con ratones, en los cuales le administraba DES a dosis bajas de 1ug/kg mediante infiltraciones subcutáneas en los días 9-16 de gestación o bien, 1-5 días de vida neonatal. Tanto los ratones control como los ratones tratados con DES fueron alimentados con una dieta idéntica. Con este estudio quiso demostrar principalmente las anomalías que habían sufrido en el aparato reproductivo las hijas de las mujeres embarazadas a causa del tratamiento con DES, pero además demostró la asociación de un aumento de peso y un desequilibrio en los niveles hormonales en estos ratones de laboratorio.^{2,7,10,11,15} Durante este experimento se demostró que los ratones tratados con DES tenían un menor peso que el grupo de ratones control a los 2 meses de nacer, sin embargo, una vez se dejó el tratamiento con DES, habían superado el peso corporal significativamente de los ratones del grupo control con 6 meses de edad. Además se detectó que en los primeros 2 meses de vida de los ratones que se les administraba DES tenían en su organismo niveles altos de leptina, adiponectina, triglicéridos, niveles bajos de insulina antes de desarrollar el aumento de peso y las células lipídicas eran de mayor tamaño después del tratamiento⁷, por lo que se presupone que pueden ser indicadores tempranos de un futuro sobrepeso.^{2,8,11,25}

Los resultados de los estudios realizados con DES se muestran en el **Anexo 2**.

Otra sustancia química a destacar son los compuestos de **Ftalatos**. Este producto se está consumiendo desde 1930, año que comenzó a producir grandes cantidades y que se encuentra en muchos de los productos que usamos en el día a día. Las partículas de ftalatos las encontramos en pinturas industriales, productos de plástico, juguetes, envases, productos de

cuidado personal y dispositivos médicos (como los tubos intravenosos y las bolsas de transfusión de sangre).

Son muchos los estudios realizados donde se realizan modelos experimentales a corto y largo plazo en roedores expuestos en el útero materno. Tras los estudios se observan diversas alteraciones como desequilibrio de los niveles de insulina, de la glucosa en sangre, del glucógeno del hígado y desequilibrio de la hormona tiroidea, todo ello a consecuencia de la activación del receptor PPAR.^{8,14}

A continuación describo los estudios realizados en humanos. Se detectó que el 98% de las personas evaluadas tenían niveles de moléculas de ftalatos en las muestras de orina.⁵ y en otro estudio se observó la relación existente entre la concentración de ftalatos en la orina con el perímetro del abdomen en varones y mayor resistencia a la insulina, favoreciendo todo ellos a desarrollar obesidad.^{2,25,27} Ambos estudios demuestran, la presencia de estas sustancias en el organismo del ser humano. En otro estudio realizado se determinaba la exposición postnatal a los ftalatos y el tamaño del cuerpo. Se evaluó a 90 niñas de entre 6 y 8 meses de edad y se observó que las niñas con un IMC superior al 35% presentaban niveles más altos de ftalatos en comparación con las niñas más delgadas.¹

Otro compuesto químico con el cual tenemos contacto diario es el **Bisfenol A (BTA)**. Esta sustancia la encontramos en el revestimiento de latas de conservas de los alimentos, en envases de almacenamiento de policarbonato de alimentos y bebidas, en dispositivos médicos, etc.¹³ El estudio consistió en exponer a roedores con dosis bajas (10/kg/día) de BPA durante la etapa fetal. A los 6 meses de edad se observan alteraciones en el tamaño de las células grasas donde se produce un aumento de su tamaño e intolerancia a la glucosa, intolerancia a la insulina desde las células B del páncreas comparado con el grupo control, además de tener mayor peso corporal.^{16,17} Mientras que las exposiciones a dosis altas no se observa ninguna alteración⁸. Por tanto la conclusión a la que llegan es que los receptores hormonales sólo responden ante niveles bajos Bisfenol A.¹⁷

Otro experimento in vitro realizado con roedores expuestos a (BTA), indicaban que las moléculas pasaban de la madre al feto pudiendo afectar al desarrollo y provocar alteraciones.²⁴ El profesor Missouri Frederick Vom Saal, quien ha estudiado el BPA durante los últimos 15 años afirma que *“En los animales, la exposición al BPA está produciendo el mismo tipo de resultado que vemos en los seres humanos al nacer; un aumento de grasa e intolerancia a la glucosa”*^{3,11,17}

Además estudios efectuados en humanos donde el objetivo era conocer el nivel de bisfenol A, la prueba se realizó a 394 adultos y se detectó que el 95% de ellos contenía niveles de bisfenol A en la orina.^{5,24} Al mismo tiempo, otro estudio epidemiológico relacionó positivamente, la concentración de bisfenol A en la orina con el IMC de los individuos.^{5,16,24}

Datos obtenidos de la comida rápida tan consumida en la actualidad demostró que además de tener un mayor riesgo de ser obeso por el consumo de este tipo de alimentación, si la consumimos pre-cocinada y envasada contiene niveles de bisfenol A de más del 95%, en cambio, si comemos esta misma comida, con los mismos ingredientes, pero sin embalar y recién preparada disminuye los niveles de bisfenol A en un 66%.⁶

Todos estos resultados descritos hasta ahora demuestran la actividad que realiza el bisfenol A como obesógeno. Pero por otro lado, existen datos de que las sustancias que entran en el organismo a través de los alimentos envasados que contienen bisfenol A, tienen una vida media muy corta y que son eliminados rápidamente, por lo que no les daría tiempo a actuar como disruptor endocrino.⁶

También podríamos citar otra sustancia química como es el **tribulistaño organoestaño (OTC)**. Encontramos estos compuestos de estaño en productos usados en la industria como fungicidas, conservantes de la madera, en plásticos de poliolefina, repelente para roedores, pinturas para barcos y buques, etc. En estudios realizados in vitro en ratones de laboratorio durante su exposición intrauterina o prenatal con (OTC), se demostró que se produce una interrupción del desarrollo normal de la cría, un desequilibrio homeostático de la adipogénesis y del balance energético, causando un aumento de los depósitos de grasa en el tejido adiposo, el hígado y testículos y como resultado un aumento del peso postnatal.^{2,10,13} Otros resultados de estudios realizados son los niveles de muestra de suero captadas en personas adultas elegidas al azar donde en la mayoría de sujetos alcanzaban niveles superiores a (~27) concentraciones suficientes para activar los receptores hormonales.^{14,28}

Más estudios realizados con otra sustancia considerada dentro de la lista de los posibles obesógenos es **el ácido perfluorooctanoico (PFOA)**, lo encontramos en materiales de cocina antiadherentes, ropa Gore-Tex impermeable, repelente para las manchas, alfombras, colchones, artículos para microondas, etc.

Fenton observó como los niveles de PFOA influyeron en el equilibrio hormonal y en el peso de las crías de ratones expuestos durante el útero, en cambio, el investigador no observó cambio en el peso corporal de los ratones adultos expuestos a sustancias de PFOA.⁷

También se ha demostrado que ciertos **medicamentos** también están asociados al aumento de peso corporal en los individuos. Entre éstos se encuentran los fármacos antidiabéticos tiazolidindiona, los antidepresivos tricíclicos, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y medicamentos anti-psicóticos atípicos.¹⁰

Desde hace años se han utilizado sustancias químicas, entre ellas los **esteroides anabólicos y el dietilestilbestro estrogénico (DES)**, para fomentar un rápido aumento de peso y crecimiento de los animales de granja.¹³

El uso de **plaguicidas** es otro componente considerado como obesógeno y el cual ha servido de estudio. En uno de ellos, se estudió a 400 niños donde se les midió los niveles de sustancia química llamada **hexaclorobenceno** en la sangre del cordón umbilical y se concluyó que los niños que tenían los niveles más altos de esta sustancia en su sangre tenían dos veces más riesgo de obesidad que los niños que tenían niveles más bajos.¹⁴

Por último hablamos del tabaco, y más concretamente **la nicotina**, durante el embarazo también es un factor ambiental que se asocia con el desarrollo de la obesidad.

Hay estudios en los que se administraba nicotina en dosis bajas a ratones de laboratorio durante la gestación y durante el periodo neonatal. Los resultados obtenidos mostraron como los ratones nacían con un peso bajo y retraso de su crecimiento fetal pero que durante su crecimiento y desarrollo se producía un aumento significativo de su peso corporal y un desequilibrio en los niveles de glucosa, dato asociado al riesgo de padecer en un futuro además de obesidad, diabetes mellitus de tipo 2.^{7,10,13,28}

Conclusions/Conclusiones

Como hemos observado en este estudio existen indicios más que suficientes que demuestran que la obesidad podría estar ligada a la exposición de nuestro organismo a una serie de sustancias químicas, los obesógenos, especialmente cuando estas sustancias están expuestas dentro del útero materno.

Los numerosos estudios in vitro mencionados en esta revisión sobre los animales de laboratorio evidencian que estos productos químicos interfieren con el complejo mecanismo de señalización endocrina, produciendo diferentes efectos adversos como la obesidad, además de contribuir a otras enfermedades relacionadas con el metabolismo. Por tanto, existe una relación causal entre la exposición de agentes químicos ambientales con el aumento de obesidad. Sin embargo, los estudios experimentales en humanos son muy limitados y no se ha conseguido demostrar si ocurre lo mismo en estos individuos, sobre todo por la complejidad que ello supone, pues es complicado determinar el tiempo de exposición, la predisposición genética de cada individuo, identificar los productos químicos existentes, así como su mecanismo de acción. Pero a pesar de ello, la evidencia apunta a día de hoy que es suficiente para poder tener una actitud de precaución, reduciendo la exposición humana a estos productos químicos ambientales.

Además, la mayoría de los resultados obtenidos indican que los grupos de mayor susceptibilidad serían las etapas embrionaria, fetal y primera infancia como periodos más sensibles para el desarrollo de la obesidad con la edad, ya que el organismo está todavía en desarrollo. Por tanto, nos centraríamos en promocionar la mejora de la nutrición y prevenir la exposición a las sustancias químicas ambientales durante estas etapas más vulnerables, colocando a la mujer embarazada y al niño durante su primera etapa de vida en el punto de atención de la mayor parte de los estudios pendientes de realizar.

Las autoridades sanitarias o profesionales sanitarios deberían prevenir y promocionar estos productos obesógenos y sus consecuencias para la salud de la población. También se debe apoyar la continuidad de dichos estudios, en especial con los seres humanos, que es donde los resultados no son tan concluyentes.

Bibliografía/Bibliografia

- (1) Hatch E, Nelson J, Stahlhut R, Webster T. Association of endocrine disruptors and obesity: perspectives from epidemiological studies. *Int J Androl* 2010; 33(2):324-332.
- (2) Grün F, Blumberg B. Perturbed nuclear receptor signaling by environmental obesogens as emerging factors in the obesity crisis. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders* 2007; 8(2):161-171.
- (3) Karoutsou E, Polymeris A. Environmental endocrine disruptors and obesity. *Endocr Regul* 2012; 46(1):37-46.
- (4) Serrano NO, Gómez AZ. Exposición infantil a disruptores endocrinos. *An Esp Pediatr* 2001; 54(Suplemento 1):59.
- (5) Elobeid MA, Allison DB. Putative environmental-endocrine disruptors and obesity: a review. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2008 Oct; 15(5):403-408.
- (6) Sharpe RM, Drake AJ. Obesogens and obesity: an alternative view?. *Obesity (siver spring)* 2013; 21(6):1081-1083.
- (7) Ambiental UV. Obesógenos. Estimados lectores :13.
- (8) Tang-Péronard JL, Andersen H, Jensen T, Heitman B, Endocrine-disrupting chemical and obesity development in humans: A review. *obesity reviews* 2011; 12(8):622-636.
- (9) Baudrand R, Arteaga E, Moreno M. El tejido graso como modulador endocrino: Cambios hormonales asociados a la obesidad. *Revista médica de Chile* 2010; 138(10):1294-1301.
- (10) Janesick A, Blumberg B. Obesogens, stem cells and the developmental programming of obesity. *Int J Androl* 2012; 35(3):437-448.
- (11) Newbold RR, Padilla-Banks E, Zinder RJ, Philips TM, Jefferson WN. Developmental exposure to endocrine disruptors and the obesity epidemic. *Reproductive toxicology* 2007; (23):290-296
- (12) Lujan AM, Piat GL, Ott RA, Abreo GI. Obesidad infantil, la lucha contra un ambiente obesogénico. *prevención* ; 2:6.
- (13) Heindel JJ, vom-Saal FS. Role of nutrition and environmental endocrine disrupting chemicals during the perinatal period on the aetiology of obesity. *Mol Cell Endocrinol* 2009; 304(1):90-96.

- (14) Casals-Casas C, Desvergne B. Endocrine disruptors: from endocrine to metabolic disruption. *Annu Rev Physiol* 2011; 73:135-162.
- (15) Meeker JD. Exposure to environmental endocrine disruptors and child development. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2012; 166(10):952-958.
- (16) vom Saal FS, Nagel SC, Coe BL, Angle BM, Taylor TA. The estrogenic endocrine disrupting chemical bisphenol A (BPA) and obesity. *Mol Cell Endocrinol* 2012; 354(1):74-84.
- (17) Porta M, Kogevinas M, Zumeta E, Sunyer J, Ribas-Fitó N. Concentraciones de compuestos tóxicos persistentes en la población española: el rompecabezas sin piezas y la protección de la salud pública. *Gaceta Sanitaria* 2002; 16(3):257-266.
- (18) Costa-Font J, Gil J. ¿ Por qué ha aumentado la obesidad en España. Temas a debate sobre Economía de la Salud 2008(2008-1); (1):1-8.
- (19) Rodríguez-Rodríguez E, Ortega RM, Palmeros-Exsome C, López-Sobaler AM. Factores que contribuyen al desarrollo de sobrepeso y obesidad en población adulta española. *Nutrición Clínica y Dietética Hospitalaria* 2011; 31(1):39-49.
- (20) Janesick A, Blumberg B. Endocrine disrupting chemicals and the developmental programming of adipogenesis and obesity. *Birth Defects Research Part C: Embryo Today: Reviews* 2011; 93(1):34-50.
- (21) Grün F, Blumberg B. Endocrine disrupters as obesogens. *Mol Cell Endocrinol* 2009; 304(1):19-29.
- (22) Amigo I, Busto R, Fernández C. La obesidad infantil como resultado de un estilo de vida obesogénico. *Endocrinología y Nutrición* 2007; 54(10):530-534.
- (23) Gohlke JM, Allison DB. Evidence for obesogens: Interpretations and next steps. *Obesity (silver spring)* 2013; 21(6):1077-1078.
- (24) Nava K, Mendoza-Rodríguez CA, Romano-Riquer P, Cerbón M. Impacto endócrino de sustancias químicas de uso común. *Educación química* 2008; 19(1).
- (25) García-Mayor RV, Larrañaga A, Docet MF, Lafuente A. Disruptores endocrinos y obesidad: obesógenos. *Endocrinología y Nutrición* 2012; 59(4):261-267.
- (26) Rivas A, Granada A, Jiménez M, Olea F, Olea N. Exposición humana a disruptores endocrinos. *Revista Ecosistemas* 2004; 13(3).
- (27) Recabarren SE, Petermann T, Maliqueo M, Lobos A, Rojas-García P. La exposición prenatal a andrógenos como factor de reprogramación fetal. *Revista médica de Chile* 2006; 134(1):101-108.
- (28) Grun F, Blumberg B. Environmental obesogens: organotins and endocrine disruption via nuclear receptor signaling. *Endocrinology* 2006; 147(6):50-55.

Annexes/Anexos

Anexo 1: Tabla de resultados de la búsqueda bibliográfica

METABUSCADOR	BASE DE DATOS	PALABRAS CLAVE	ARTÍCULOS ENCONTRADOS	ARTÍCULOS SELECCIONADOS
BVS	Pubmed	Disruptor endocino and obesidad	Encontrados 69 artículos, utilizando como límites: humanos y 10 años. Quedaron 61 de los cuales seleccioné 8 artículos	9 artículos, que corresponde con los siguientes artículos. (1,3,5,8,11,13,14,16,20)
BVS	Ibecs	Disruptor endocino and obesidad	Se encuentran un total de 69 artículos se emplean los límites: humanos y 10 años, quedan 61 y de ellos escojo un artículo.	Selecciono un artículo. Artículo Número (25)
	Lilacs	Disruptor endocino and obesidad	Se han encontrado un total de 2 artículos	Se selecciona uno. (9)
	Pubmed	Obesogens	He encontrado en un inicio 32 artículos. Poniendo como límites: Humanos y 10 años se quedaron 24 y de éstos seleccioné 6.	6 artículos que son los siguientes: (2,6,10,21,23,25)
BVS	Ibecs	Obesogénico	Aparecen un total de 6 artículos. Selecciono los límites: humanos y 10 años. Y sigen quedando los mismos artículos.	Selecciono 2 artículos (12,,22)
	Scielo			2 artículos seleccionados (17,27)

Anexo 2: Resultados de los estudios realizados con DES.

Imagen 1.

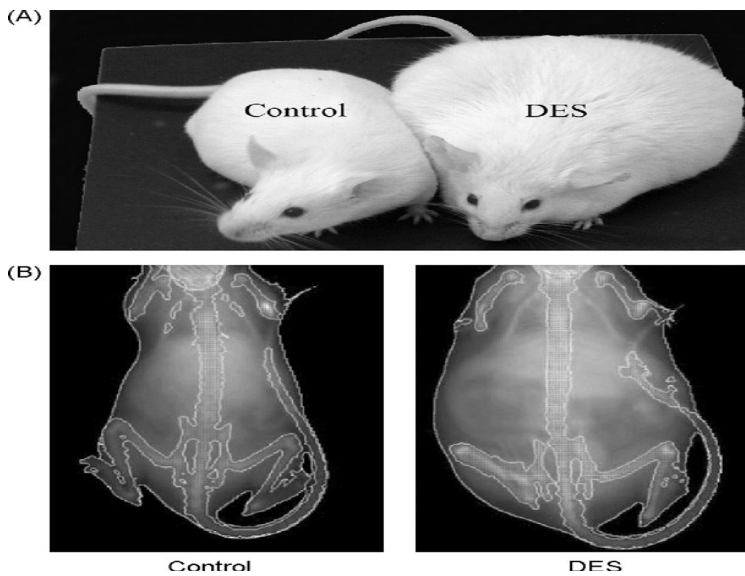


Imagen. 1. La fotografía representa 2 grupos de ratas. Un grupo control y otro grupo de ratas tratadas con DES. Esta imagen nos muestra la diferencia del tamaño corporal entre los 2 grupos a los 6 meses de edad. Observando como las ratas tratadas con DES su peso corporal es bastante mayor que los del grupo control.

Imagen 2.

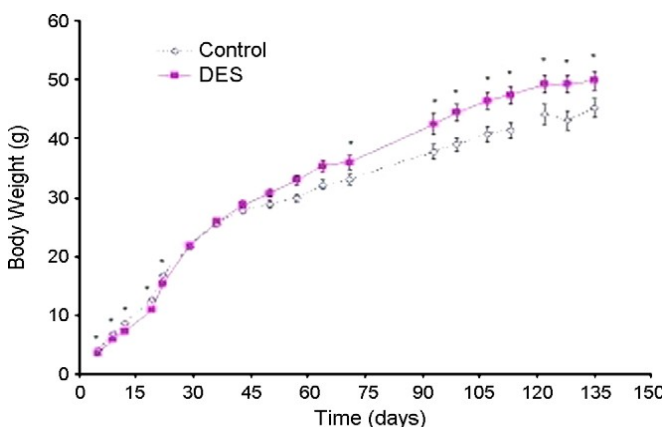


Imagen. 2. En esta gráfica se observa el aumento de peso desde el inicio de tratamiento hasta los 6 meses de edad de los dos grupos experimentales.

En los dos primeros meses de vida se observa que el ratón del grupo tratado con DES tiene un peso inferior que el ratón control. A partir de los dos meses se deja de inyectar al ratón DES

las dosis diarias establecidas ($1000 \text{ G} / \text{kg} / \text{día} = 1 \text{mg/kg/día}$). Y se observa un incremento de peso respecto al grupo control hasta los 6 meses de edad.