

## Obesógenos ¿Una nueva amenaza para la salud pública?

### *Obesogens: A new threat to Public Health?*

### *Obesogénicos, uma nova ameaça para a saúde pública?*

**Mariana F. Fernández<sup>1,2,3</sup>, José Antonio López-Medina<sup>4,5</sup>, Vicente Mustieles<sup>1,2</sup>, Nicolás Olea<sup>1,2,3</sup>**

<sup>1</sup> Universidad de Granada, Centro de Investigación Biomédica, Granada.

<sup>2</sup> Instituto de Investigación Biosanitaria (ibs.GRANADA).

<sup>3</sup> CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), España.

<sup>4</sup> Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga.

<sup>5</sup> CIBER de Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBEROBN), España.

**Cita:** Fernández MF, López-Medina JA, Mustieles V, Olea N. Obesógenos ¿Una nueva amenaza para la salud pública? Rev. Salud ambient. 2017; 17(1):93-99.

**Recibido:** 2 de diciembre de 2016. **Aceptado:** 20 de enero de 2017. **Publicado:** 15 de junio de 2017.

**Autor para correspondencia:** Mariana F. Fernández.

Correo e: [marieta@ugr.es](mailto:marieta@ugr.es)

Facultad de Medicina Av. de la Investigación, 11. Universidad de Granada. 18016. Granada (España).

**Financiación:** Este trabajo ha contado con la financiación del CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP) y de los proyectos de investigación del Instituto de Salud Carlos III (PI-16/01812 y PI-13/02406).

**Declaración de conflicto de intereses:** Los autores declaran que no existen conflictos de intereses que hayan influido en la realización y la preparación de este trabajo.

**Declaraciones de autoría:** Todos los autores contribuyeron al diseño del estudio y la redacción del artículo. Asimismo, todos los autores aprobaron la versión final.

### Resumen

La prevalencia de sobrepeso y obesidad se ha incrementado de manera notable en las últimas décadas, constituyendo un gran problema de salud pública. El desequilibrio del balance energético, consecuencia de una alta ingesta calórica y un bajo gasto energético, es incapaz de explicar por sí solo este incremento, de manera que otros factores conductuales, genéticos y ambientales deben estar jugando un papel importante. La hipótesis clínica de disrupción endocrina sugiere que la exposición humana a contaminantes ambientales-disruptores endocrinos (DE) con actividad como "obesógenos", interfiere de forma inapropiada sobre el metabolismo lipídico y la adipogénesis, entre otros mecanismos, promoviendo el sobrepeso y la obesidad. El catálogo completo de residuos químicos que pueden contribuir a esta hipótesis ambiental no está aún establecido, aunque ya se conocen algunos compuestos obesógenos. La identificación de sustancias químicas directamente relacionadas con el desarrollo de obesidad y sus complicaciones metabólicas contribuiría a establecer y mejorar las recomendaciones y exigencias de los estamentos públicos y privados para la seguridad alimentaria y de bienes de consumo y, en definitiva, las políticas en salud pública.

**Palabras clave:** obesidad; sobrepeso; obesógenos; disruptores endocrinos.

### Abstract

The number of overweight and obese individuals has increased at an alarming rate in recent decades. The imbalance of energy as a result of a high caloric intake and a low energy expenditure does not explain this increase alone, so other behavioral, genetic and environmental factors must be playing an important role. The endocrine disruption hypothesis suggests that human exposure to endocrine disrupting chemicals (EDCs) -which act as obesogens- interferes inappropriately with lipid metabolism and adipogenesis, among other mechanisms, thus promoting obesity and overweightness. Some obesogens have already been identified, but the catalogue of chemical residues that might contribute to this environmental hypothesis has not been completed. The identification of chemicals that are directly related to the development of obesity and its metabolic complications would contribute to establish

and/or improve the recommendations and requirements of the public and private sectors on food and consumer good safety and, ultimately, on public health policies.

**Keywords:** obesity; overweight; obesogens; endocrine disruptors.

### Resumo

A prevalência de excesso de peso e obesidade tem aumentado de forma notável nas últimas décadas, constituindo um grande problema de saúde pública. O desequilíbrio do balanço energético, consequência de uma alta ingestão calórica e de um baixo gasto energético, não explica por si só este aumento, de maneira que outros fatores - comportamentais, genéticos e ambientais - devem representar um papel importante.

A hipótese clínica de disrupção endócrina sugere a exposição humana a contaminantes ambientais disruptores endócrinos (DE) com atividade como obesogénicos que interferem de forma inapropriada sobre o metabolismo lipídico e a adipogénese, entre outros mecanismos, promovendo o excesso de peso e a obesidade. O catálogo de resíduos químicos DE que podem contribuir para esta hipótese ambiental não está ainda completo, embora já se conheçam alguns compostos obesogénicos. A identificação de substâncias químicas diretamente relacionadas com o desenvolvimento da obesidade e as suas complicações metabólicas contribuiria para estabelecer e melhorar as recomendações e exigências dos setores públicos e privados para a segurança alimentar e de bens de consumo e, por último, para a definição de políticas de saúde pública.

**Palavras-chave:** obesidade, excesso de peso, obesogénicos, disruptores endócrinos.

## INTRODUCCIÓN

La prevalencia de sobrepeso y obesidad se ha incrementado de manera notable en las últimas décadas, tanto en España como en la mayoría de los países desarrollados, constituyendo un gran problema de salud pública<sup>1,2</sup>. Algunos datos indican que, en la actualidad, entre el 20-22 % de la población española es clínicamente obesa (con un índice de masa corporal-IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>), y el 35-40 % tiene sobrepeso (IMC > 25 kg/m<sup>2</sup>)<sup>1</sup>. Además, la prevalencia de diabetes tipo 2 se estima que alcanzará en el año 2030 el 4,4 % (frente al 2,8 % estimado en el año 2000)<sup>3,4</sup>. El sobrepeso y la obesidad incrementan el riesgo de padecer muchas otras patologías como enfermedades cardiovasculares, resistencia a la insulina, diabetes tipo 2, hipertensión, dislipemia y ciertos tipos de cáncer<sup>3-6</sup>.

Tradicionalmente, la obesidad se ha explicado por un desequilibrio del balance energético del organismo, al producirse un aumento de la ingesta calórica y una disminución del gasto energético. Sin embargo, se ha denunciado que la dieta, la actividad física o la predisposición genética no pueden explicar, por sí solos, el evidente incremento en la prevalencia de obesidad y sobrepeso y, por tanto, deberían considerarse otros factores biológicos, conductuales y ambientales en la etiología de estos procesos<sup>7,8</sup>.

A partir de la segunda mitad del siglo pasado se viene produciendo un aumento progresivo en la producción y uso de compuestos químicos de síntesis, de utilidad en muchos bienes de consumo, que en cierta manera corre en paralelo al incremento de ciertas patologías de base metabólica y hormonal, entre ellas la obesidad y la diabetes. El inventario europeo de sustancias químicas (European Inventory of Existing Commercial Chemical Substances –EINECS–) recoge actualmente más de 80 000 compuestos para los cuales disponemos de una información toxicológica muy limitada. Fue la Organización Mundial de la Salud (OMS) la que sugirió en el año 2002, de acuerdo a la evidencia científica disponible, que muchas de las tendencias crecientes en ciertos efectos adversos observados en la salud humana, podían ser atribuidas a la exposición a compuestos químicos-disruptores endocrinos (DE), definidos como sustancias capaces de alterar el equilibrio hormonal y el desarrollo embrionario, y provocar efectos adversos sobre la salud de un organismo vivo, así como en su descendencia<sup>9,10</sup>. No es casual que ese mismo año, Baillie-Hamilton formulara la hipótesis de relación causal entre obesidad y exposición a compuestos químicos, tras analizar la correlación entre el aumento de la frecuencia del sobrepeso en la población adulta y el aumento de la producción de sustancias químicas industriales<sup>11</sup>.

El término “obesógeno” se acuñó, a propuesta de Grun y Blumberg<sup>12</sup>, con objeto de describir a las sustancias químicas, contaminantes ambientales, que una vez incorporadas al organismo, pueden interferir en la regulación y la conservación de la energía y promover la obesidad. El término obesógeno incluye, hoy día, a compuestos químicos-DE, de origen y estructura diversa, y define funcionalmente a sustancias químicas que regulan de forma inapropiada el metabolismo lipídico y la adipogénesis, alterando rutas de señalización, tanto hormonales como neuronales<sup>13-15</sup>. Entre los obesógenos se encuentran compuestos químicos capaces de incrementar el número de adipocitos (hiperplasia) o promover el almacenamiento de grasa en las células existentes (hipertrofia), de alterar la diferenciación de los preadipocitos o su función, además de iniciar o desregular la homeostasis hormonal<sup>16</sup>. La hipótesis obesogénica también propone que estos compuestos químicos pueden actuar de manera indirecta alterando el metabolismo basal, el balance energético (favoreciendo el almacenamiento de calorías), el control hormonal del apetito y la saciedad, así como, los mecanismos centrales que coordinan la respuesta del organismo a las fluctuaciones nutricionales diarias, por ejemplo a través del eje hipotálamo-pituitaria-glándula adrenal encargado de controlar el apetito, lo que estaría determinando las tendencias actuales de ingesta de energía y de gasto energético<sup>4,16</sup>.

Hasta el momento, la comunidad científica ha identificado más de veinte compuestos químicos-obesógenos, que han demostrado su actividad tanto en modelos *in vitro*, en líneas celulares murinas (células 3T3-L1) y mesenquimales multipotenciales, como en modelos experimentales<sup>4</sup>. En la lista se incluyen sustancias liposolubles que pueden ser almacenadas dentro de los adipocitos, lo que alteraría la función del tejido graso, como por ejemplo algunos plaguicidas organo clorados (OC), bifenilos-policlorados (PCB), difeniléteres-polibromados (PBDE), compuestos químicos perfluorados (PFC), organotinoides como el tributiltin (TBT) y compuestos organoestánicos. Otros DE-obesógenos no persistentes, acceden al organismo a diario y de manera cotidiana, y aunque son rápidamente excretados, su exposición continuada hace que contribuyan igualmente a la dosis interna<sup>17-20</sup>. Entre estos están bisfenol A (BPA), componente mayoritario del plástico policarbonato y las resinas epoxy, y algunos ftalatos<sup>13,21</sup>.

Al igual que otros efectos en salud relacionados con la exposición a DE, el momento en que esta ocurre determina las consecuencias sobre la salud del individuo. Así, la exposición durante el embarazo

tiene resultados muy distintos a los esperados si ocurre en el individuo adulto. El embrión/feto y el neonato son extremadamente sensibles a esta exposición y los efectos adversos suelen ser más graves que en el adulto<sup>22</sup>. De esta manera la hipótesis de la disrupción endocrina-obesogénica se ajusta con precisión a la teoría emergente de los determinantes embrionario y fetal de la salud y la enfermedad de los individuos, que propone que la exposición durante las etapas iniciales de la vida a DE podría predisponer al individuo a incrementar su masa grasa y a desarrollar obesidad<sup>23-25</sup>. Así por ejemplo, madres gestantes prescritas con dietilestilbestrol (DES) para evitar abortos prematuros, tuvieron hijos que además de malformaciones específicas evidenciadas al nacimiento, presentaban un aumento del peso corporal, consecuencia de un incremento en la grasa abdominal<sup>26</sup>. La exposición a DE durante el período prenatal o en la infancia podría actuar, por otra parte, sobre las células madre con una reducción de los precursores óseos y un aumento de los progenitores adipocíticos<sup>16,23-25</sup>. Algunos datos también indican que la exposición precoz a DE alteraría la programación epigenética de los adipocitos, así como su distribución<sup>27</sup>.

Otro aspecto a destacar en la disrupción endocrina-obesogénica es sin duda el hecho de la no existencia de un umbral de concentración preciso para el desarrollo del efecto, ya que éste es dependiente, entre otras cosas, del momento hormonal del individuo expuesto, que contribuye el efecto desencadenado. Por esta razón, la dosis o nivel de exposición puede ser muy inferior al reconocido como límite de seguridad para otros aspectos toxicológicos distintos de la disrupción endocrina<sup>10</sup>. Además, los obesógenos, de manera similar a otros DE, son capaces de generar curvas dosis-respuesta no monotónicas lo que dificulta la predicción de lo que ocurre a bajas dosis, una vez conocida la respuesta a los altos valores empleados en los ensayos toxicológicos. Así por ejemplo, el peso de animales de experimentación se ve afectado por la exposición de sus madres a una mezcla de contaminantes-obesógenos, con resultados diferentes y opuestos según lo estén a altas o bajas dosis<sup>28</sup>.

## EL TEJIDO ADIPOSO UN VERDADERO ÓRGANO CON MÚLTIPLES FUNCIONES

El tejido adiposo había sido considerado, hasta hace muy pocos años, un depósito pasivo, cuya única función era almacenar energía en forma de triglicéridos para ser liberados cuando fuera preciso. Sin embargo, la realidad es muy distinta. El tejido adiposo es un auténtico órgano endocrino-paracrino con actividad endocrina, inmunológica, inflamatoria, susceptible de cambios

epigenéticos, además de contribuir a la regulación central del metabolismo<sup>29</sup>. El tejido adiposo tiene capacidad para sintetizar y secretar una gran cantidad de proteínas, citoquinas y hormonas, denominadas en su conjunto adipocitoquinas, que no sólo controlan de manera auto o paracrina el propio desarrollo y metabolismo del tejido adiposo, sino que tienen importantes acciones fisiológicas a distancia, regulando aspectos reproductivos o inmunológicos, entre otros<sup>29-31</sup>.

En el año 2001 se propuso que la obesidad se comportaba como una enfermedad inflamatoria crónica<sup>32</sup>, es decir, que el incremento de inflamación y de estrés oxidativo en el tejido adiposo sería el factor desencadenante que provocaría resistencia a la insulina; sin embargo, aún no se conocen con exactitud las causas por las cuales la obesidad causa resistencia a la insulina y diabetes. En este contexto cabe recordar que el tejido adiposo es una fuente importante de citoquinas, destacando además del TNF-alfa, la interleucina-6 (IL-6) y la interleucina-1 (IL-1). Además, existen pacientes con obesidad mórbida IMC > 40 kg/m<sup>2</sup> que no tienen resistencia a la insulina, al igual que existen personas con normopeso (IMC < 25 kg/m<sup>2</sup>) que desarrollan resistencia a la insulina o diabetes. Este hecho sugiere que el almacenamiento de grasa no es el determinante único de la asociación entre obesidad y resistencia a la insulina<sup>33</sup>. Lo que da pie a la formulación de otras hipótesis entre las que se encuentran la exposición a DE-obesógenos.

### MECANISMOS ESPECÍFICOS DE DISRUPCIÓN ENDOCRINA EN OBESIDAD

Los mecanismos de acción descritos para los obesógenos son múltiples y variados, pudiendo interactuar con numerosas dianas moleculares como reguladores transcripcionales, receptores nucleares hormonales, entre otros, que resultan en una alteración del metabolismo lipídico<sup>34</sup>. A continuación se enumeran algunos de los mecanismos propuestos más frecuentemente.

Uno de los principales receptores nucleares directamente implicado en la biología de los adipocitos es el "peroxisome proliferator activated receptor" (PPAR) (isoformas  $\alpha$ ,  $\delta$  and  $\gamma$ ). El receptor PPAR $\gamma$  es el principal regulador de la adipogénesis, esencial para conversión de células progenitoras mesenquimales en preadipocitos en el tejido adiposo, y la diferenciación de preadipocitos. Su activación favorece la biosíntesis lipídica así como su almacenamiento mediante la activación de genes relacionados con el balance energético<sup>35</sup>. Algunos DE-obesógenos han demostrado su capacidad de unión con los receptores PPAR $\gamma$ <sup>4</sup>. Una mutación en este gen

causa un tipo de lipodistrofia (FPLD3) que cursa con un síndrome metabólico severo (resistencia a la insulina, diabetes mellitus e hipertensión)<sup>36</sup>. Algunos fármacos PPAR $\gamma$  agonistas, como las tiazolidinedionas, se utilizan para mejorar la resistencia a la insulina, produciéndose como efecto secundario una ganancia ponderal. También se ha descrito aumento de peso en modelos animales expuestos a compuestos organoestánicos y ftalatos, agonistas del receptor PPAR $\gamma$ <sup>37</sup>.

Por otra parte, la leptina, hormona encargada de informar al cerebro sobre la cantidad de grasa acumulada en el organismo, determinando la finalización de la ingesta y la desregularización del sistema nervioso simpático, disminuye la expresión de PPAR $\gamma$  en los adipocitos. La sensación de hambre tiene lugar cuando los adipocitos secretan menos leptina. La activación de PPAR $\gamma$ , por el contrario, incrementa la expresión de leptina<sup>38</sup>.

Algunos DE podrían, también, modificar la señal de los glucocorticoides, a través de su unión a los mismos, o directamente interactuando con el receptor de glucocorticoides; receptor también fundamental en la diferenciación del adipocito junto con PPAR $\gamma$ <sup>39</sup>.

Las hormonas sexuales tienen una relación directa con la cantidad y distribución de la grasa corporal. Los esteroides sexuales tienen receptores en diversos tejidos como los islotes de Langerhans, el hipotálamo o el tejido graso, y están relacionados con el control fisiológico de múltiples procesos metabólicos<sup>40</sup>. Los receptores estrogénicos  $\alpha$  y  $\beta$  (ER- $\alpha$ , ER- $\beta$ ) participan en multitud de procesos relacionados con la homeostasis energética, incluyendo: ingesta calórica, sensibilidad insulínica en hígado y músculo, crecimiento de los adipocitos, acúmulo del tejido graso o función pancreática<sup>34</sup>. Así, por ejemplo, se conoce que en mujeres con fallo ovárico precoz e hipoestrogenismo se produce ganancia ponderal y que los estrógenos se correlacionan de forma inversa con la obesidad y la relación cintura/cadera en la mujer<sup>41</sup>. Algunos estudios en animales han demostrado que la exposición puntual a estrógenos endógenos (estradiol) o a xenoestrógenos (BPA) puede provocar hiperinsulinemia, y que exposiciones prolongadas darían lugar a resistencia a la insulina, e incluso a diabetes<sup>34</sup>. Otros estudios también sugieren que la desregularización de receptores sexuales esteroideos también produce efectos pro-adipogénicos<sup>34</sup>. En el hombre los andrógenos tienden a reducir el IMC<sup>42</sup>. En modelos animales se ha observado que la exposición a testosterona en el período prenatal favorece el síndrome metabólico en los individuos adultos de ambos sexos<sup>43</sup>. Estos hallazgos no se correlacionan con los niveles de dehidrotestosterona, lo que sugiere que la aromatización

de la testosterona a estradiol, más que una acción directa de la testosterona, podría ser la causa de las alteraciones observadas. Múltiples estudios han demostrado una asociación entre los niveles de testosterona y la resistencia a la insulina, el síndrome metabólico, o la diabetes tipo 2 en mujeres. Hay evidencias de que una disminución de los andrógenos circulantes en mujeres puede mejorar la sensibilidad insulínica<sup>44</sup>.

La alteración de la función de las hormonas tiroideas es otro mecanismo de acción de los obesógenos, debido al importante papel que desempeña la glándula tiroidea en el mantenimiento adecuado del metabolismo. Por ejemplo, se ha observado que algunos de los efectos de los PCB y PBDE podrían estar mediados a través del eje tiroideo<sup>35</sup>, ya que la exposición de animales de experimentación durante la gestación altera los niveles de hormona tiroidea, tanto en las madres como en la descendencia; además, las crías al crecer desarrollan obesidad, enfermedades cardíacas, pubertad temprana y resistencia a la insulina<sup>36</sup>.

## ESTUDIOS EN POBLACIÓN HUMANA

Numerosos estudios epidemiológicos parecen avalar la relación directa entre la exposición a obesógenos y efectos adversos sobre el organismo humano. Así por ejemplo, la presencia de los metabolitos monobencilftalato y monoetilhexil-ftalato (MBP y MEHP) en orina se ha asociado con un incremento de la masa corporal en población masculina<sup>21,45</sup>. Sin embargo, son los OC los residuos químicos más frecuentemente estudiados en diseños epidemiológicos prospectivos donde la exposición se ha medido durante la etapa de desarrollo fetal. Así, niveles de Hexaclorobenceno (HCB) cuantificados en sangre de cordón y ajustados por el peso de la madre, se han relacionado con un aumento del IMC<sup>46</sup>. Resultados similares relacionan altas concentraciones en sangre de embarazadas con un mayor riesgo de que sus hijas tengan un mayor peso durante la edad adulta<sup>47</sup>. La presencia de diferentes OC en tejido placentario, como por ejemplo DDT, también se ha asociado con un incremento del peso de los niños, no apreciado en los recién nacidos de sexo femenino<sup>48</sup>. Sin embargo, otros estudios no han encontrado relación con la exposición a estos compuestos persistentes<sup>49-51</sup>. Recientemente, se publicaba un metaanálisis de estudios con el objetivo de clarificar si la exposición temprana a PCB-153 y Diclorodifenil dicloroetileno (DDE) se relacionaba con peso al nacer<sup>52</sup>. Los autores aplicaron factores de conversión para uniformar la exposición cuantificada en diferentes muestras biológicas (leche, sangre de madre y sangre de cordón) y encontraron un pequeño pero significativo efecto negativo para PCB-153

pero no para DDE<sup>52</sup>.

La exposición a diferentes PCB congéneres, además de DDE, también se ha estudiado frecuentemente en población adulta, en diferentes estudios transversales y prospectivos, encontrando relación con el IMC, síndrome metabólico, incluyendo la circunferencia de cintura y los niveles de glucosa en sangre, así como con la masa grasa; aunque de nuevo, el sentido del riesgo relacionado con la exposición a compuestos individuales no ha sido consistente<sup>17,53-56</sup>. Así por ejemplo, nuestro grupo de investigación ha descrito una asociación significativa y positiva, entre los niveles de OC y PCB en tejido adiposo y el riesgo de obesidad y diabetes tipo 2 en población adulta de la provincia de Granada<sup>17,56</sup>. La evidencia científica disponible, por tanto, en población humana no es aun suficiente como para concluir que la exposición prenatal o postnatal a obesógenos, analizada de manera individual, se relaciona con un aumento o disminución del peso corporal<sup>4,57</sup>. Sin embargo, a pesar de la dificultad para establecer la asociación entre exposición a obesógenos y la respuesta endocrina-metabólica que en el ser humano se puede desencadenar, es muy posible que en un problema tan complejo como es la obesidad, participen factores muy diversos entre los que tienen que ser considerados los contaminantes ambientales que contribuyen a la exposición humana.

## RECOMENDACIONES

Son necesarios estudios epidemiológicos dirigidos que permitan esclarecer la inconsistencia de los resultados actualmente publicados sobre exposición a obesógenos y obesidad humana, además de recabar información para muchos de los DE-obesógenos para los que aún se desconoce el patrón de exposición humana. Es necesario, también, incorporar a la epidemiología ambiental y la evaluación del riesgo sobre salud humana, aproximaciones novedosas a través de marcadores de "carga total" que permitan la medida de la exposición combinada a múltiples DE<sup>10</sup>. Los nuevos estudios deberían valorar la exposición durante ventanas de susceptibilidad particular (embarazo, lactancia, pubertad), e incluir medidas de obesidad más sensibles, como por ejemplo porcentaje de masa grasa, estratificando los resultados por sexo y edad, y estableciendo largos periodos de seguimiento para poder establecer así efectos a largo plazo. La identificación de las sustancias químicas directamente relacionadas con el desarrollo de la obesidad y sus complicaciones metabólicas contribuiría a establecer y mejorar las recomendaciones y exigencias de los estamentos públicos y privados para la seguridad alimentaria y de bienes de consumo y, en definitiva, las

políticas en salud pública.

## BIBLIOGRAFÍA

- López-Sobaler AM, Aparicio A, Aranceta-Bartrina J, et ál. Overweight and general and abdominal obesity in a representative sample of Spanish adults: Findings from the ANIBES Study. *Biomed. Res. Int.* 2016; 2016:8341487.
- Ogden C, Carroll M, Curtin L, et ál. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999-2004. *JAMA* 2006; 295:1549-55.
- Mokdad A, Ford E, Bowman B, et ál. Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors. *JAMA* 2003; 289:76-9.
- Aballay LR, Eynard AR, Díaz MP, et ál. Overweight and obesity: a review of their relationship to metabolic syndrome, cardiovascular disease, and cancer in South America. *Nutr. Rev.* 2013; 71(3):168-79.
- Janesick AS, Blumberg B. Obesogens: an emerging threat to public health. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2016; 214(5):559-65.
- Stoll BA. Upper abdominal obesity, insulin resistance and breast cancer risk. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2002; 26:747-53.
- Malik VS, Willett WC, Hu FB. Global obesity: trends, risk factors and policy implications. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2013; 9(1):13-27.
- Weng SF, Redsell SA, Swift JA, et ál. Systematic review and meta-analyses of risk factors for childhood overweight identifiable during infancy. *Arch. Dis. Child.* 2012; 97(12):1019-26.
- Bergman A, Heindel JJ, Kasten T, et ál. The impact of endocrine disruption: A consensus statement on the state of the science. *Environ. Health Perspect.* 2013; 121:A104-A106.
- Fernández MF, Olea N. Endocrine disruptors. Is there sufficient evidence to act?. *Gac. Sanit.* 2014; 28(2):93-5.
- Baillie-Hamilton PF. Chemical toxins: A hypothesis to explain the global obesity epidemic. *J. Altern. Complement. Med.* 2002; 8:185-92.
- Grün F, Blumberg B. Environmental obesogens: organotins and endocrine disruption via nuclear receptor signaling. *Endocrinol.* 2006; 147(6Suppl):S50-5.
- Nadal A. Obesity: Fat from plastics? Linking bisphenol A exposure and obesity. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2013; 9(1):9-10.
- Hatch EE, Nelson JW, Stahlhut RW, et ál. Association of endocrine disruptors and obesity: perspectives from epidemiological studies. *Int. J. Androl.* 2010; 33(2):324-32.
- Lang IA, Galloway TS, Scarlett A, et ál. Association of urinary bisphenol A concentration with medical disorders and laboratory abnormalities in adults. *JAMA* 2008; 300(11):1303-10.
- Grün F, Blumberg B. Endocrine disrupters as obesogens. *Mol. Cell Endocrinol.* 2009; 304(1-2):19-29.
- Arrebola JP, Pumarega J, Gasull M, et ál. Adipose tissue concentrations of persistent organic pollutants and prevalence of type 2 diabetes in adults from Southern Spain. *Environ. Res.* 2013; 122:31-7.
- Dirinck E, Jorens PG, Covaci A, et ál. Obesity and persistent organic pollutants: possible obesogenic effect of organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls. *Obesity (Silver Spring)* 2011; 19(4):709-14.
- Tang-Péronard JL, Andersen HR, Jensen TK, et ál. Endocrine-disrupting chemicals and obesity. *Obesity Reviews* 2011; 12: 622-36.
- García-Mayora RV, Larrañaga A, Docet MF, et ál. Endocrine disruptors and obesity: Obesogens. *Endocrinol. Nutr.* 2012; 59(4): 261-7.
- Hatch EE, Nelson JW, Qureshi MM, et ál. Association of urinary phthalate metabolite concentrations with body mass index and waist circumference: a cross-sectional study of NHANES data, 1999-2002. *Environ. Health* 2008; 7:27.
- The American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee Opinion 575. Exposure to toxic environmental agents. *Fertil. Steril.* 2013; 100:931-4.
- Janesick AS, Shioda T, Blumberg B. Transgenerational inheritance of prenatal obesogen exposure. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2014; 398(1-2):31-5.
- Newbold RR. Developmental exposure to endocrine-disrupting chemicals programs for reproductive tract alterations and obesity later in life. *Am. J. Clin. Nutr.* 2011; 94(6 Suppl):1939S-42S.
- Barouki R, Gluckman PD, Grandjean P, et ál. Developmental origins of non-communicable disease: implications for research and public health. *Environ. Health* 2012; 27:42.
- Verhulst SL, Nelen V, Hond ED, et ál. Intrauterine exposure to environmental pollutants and body mass index during the first 3 years of life. *Environ. Health Perspect.* 2009; 117:122-6.
- Slomko H, Hye J, Heo HJ, et ál. Epigenetics of Obesity and Diabetes in humans. *Endocrinol.* 2012; 153:1025-30.
- Palanza P, Parmigiani S, Vom Saal FS. Effects of prenatal exposure to low doses of diethylstilbestrol, *o,p'*-DDT, and methoxychlor on postnatal growth and neurobehavioral development in male and female mice. *Horm. Behav.* 2001; 40:252-65.
- Galic S, Oakhill JS, Steinberg GR. Adipose tissue as an endocrine organ. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2010; 316(2):129-39.
- Ahima RS, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *Trends Endocrinol. Metab.* 2000; 11:327-32.
- Valenzuela Montero A. Tejido adiposo: algo más que grasa corporal. *Rev. Esp. Obes.* 2004; 2(6): 327-50.
- Barbarroja N, López R, Mayas MD, et ál. The obese healthy paradox: is inflammation the answer?. *Biochem. J.* 2010; 430(1):141-9.
- Clemente M, Queipo MI, Fernández F, et ál. Adipose tissue gene

- expression of factors related to lipid processing in obesity. *PlosOne* 2011; 6(9):e24783.
34. Ropero AB, Alonso-Magdalena P, Quesada I, et ál. The role of estrogen receptors in the control of energy and glucose homeostasis. *Steroids* 2008; 73:874-9.
  35. Macías M, Moreno I, García JM, et ál. PPAR gamma2 protects against obesity by means of a mechanism that mediates insulin resistance. *Eur. J. Clin. Invest.* 2009; 39(11):972-9.
  36. Hegele RA, Pollex RL. Genetic and physiological insights into the metabolic syndrome. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2005; 289:R663-R9.
  37. Hurst CH, Waxman DJ. Activation of PPAR alpha and PPAR gamma by environmental phthalate monoesters. *Toxicol. Sci.* 2003; 74:297-308.
  38. Spiegelman BM, Flier JS. Obesity and the regulation of energy balance. *Cell.* 2001; 104(4):531-43.
  39. Odermatt A, Gumy C, Atanasov AG, et ál. Disruption of glucocorticoid action by environmental chemicals: Potential mechanisms and relevance. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2006; 102:222-31.
  40. Lovejoy JC, Sainsbury A. Sex differences in obesity and the regulation of energy homeostasis. *Obes. Rev.* 2009; 10:154-67.
  41. Bjorntorp P. The regulation of adipose tissue distribution in humans. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 1996; 20:291.
  42. Gapstur SM, Gann PH, Kopp P, et ál. Serum androgen concentrations in young men: a longitudinal analysis of associations with age, obesity, and race. The CARDIA male hormone study. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2002; 11:1041-7.
  43. Lazic M, Aird F, Levine J, et ál. Prenatal androgen treatment alters body composition and glucose homeostasis in male rats. *J. Endocrinol.* 2011; 208(3):293-300.
  44. Corbould A. Effects of androgens on insulin action in women: is androgen excess a component of female metabolic syndrome?. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2008; 24:520-32.
  45. Stahlhut RW, van Wijngaarden E, Dye TD, et ál. Concentrations of urinary phthalate metabolites are associated with increased waist circumference and insulin resistance in adult U.S. males. *Environ. Health Perspect.* 2007; 115(6):876-82.
  46. Smink A, Ribas-Fito N, Garcia R, et ál. Exposure to hexachlorobenzene during pregnancy increases the risk of overweight in children aged 6 years. *Acta Paediatr.* 2008; 97(10):1465-9.
  47. Karmaus W, Osuch JR, Eneli I, et ál. Maternal levels of dichlorodiphenyl-dichloroethylene (DDE) may increase weight and body mass index in adult female offspring. *Occup. Environ. Med.* 2009; 66(3):143-9.
  48. Vilahur N, Molina-Molina JM, Bustamante M, et ál. Male specific association between xenoestrogen levels in placenta and birthweight. *Environ. Int.* 2013; 51:174-81.
  49. Garced S, Torres-Sánchez L, Cebrián ME, et ál. Prenatal dichlorodiphenyl-dichloroethylene (DDE) exposure and child growth during the first year of life. *Environ. Res.* 2012; 113:58-62.
  50. Hertz-Picciotto I, Charles MJ, James RA, et ál. In utero polychlorinated biphenyl exposures in relation to fetal and early childhood growth. *Epidemiology* 2005; 16:648-56.
  51. Pan IJ, Daniels JL, Herring AH, et ál. Lactational exposure to polychlorinated biphenyls, dichlorodiphenyltrichloroethane, and dichlorodiphenyldichloroethylene and infant growth: an analysis of the pregnancy, infection, and nutrition babies study. *Paediatr. Perinat. Epidemiol.* 2010; 24:262-71.
  52. Govarts E, Nieuwenhuijsen M, Schoeters G, et ál. Birth weight and prenatal exposure to polychlorinated biphenyls (PCBs) and dichlorodiphenyldichloroethylene (DDE): a meta-analysis within 12 European Birth Cohorts. *Environ. Health Perspect.* 2012; 120(2):162-70.
  53. Ronn M, Lind L, van Bavel B, et ál. Circulating levels of persistent organic pollutants associate in divergent ways to fat mass measured by DXA in humans. *Chemosphere* 2011; 85:335-44.
  54. Lee DH, Porta M, Jacobs DR Jr, et ál. Chlorinated persistent organic pollutants, obesity, and type 2 diabetes. *Endocr. Rev.* 2014; 35(4):557-601.
  55. Lee DH, Steffes MW, Sjödin A, et ál. Low dose organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls predict obesity, dyslipidemia, and insulin resistance among people free of diabetes. *PLoSOne.* 2011; 6(1):e15977.
  56. Arrebola JP, Ocaña-Riola R, Arrebola-Moreno AL, et ál. Associations of accumulated exposure to persistent organic pollutants with serum lipids and obesity in an adult cohort from Southern Spain. *Environ. Pollut.* 2014; 195:9-15.
  57. Wang Y, Hollis-Hansen K, Ren X, et ál. Do environmental pollutants increase obesity risk in humans? *Obes. Rev.* 2016; 17(12):1179-97.