



Role of obesogens in adipogenicity and obesity

Title in Spanish: *Importancia de los obesógenos en la adipogénesis y obesidad*

Antonio Luis Doadrio Villarejo^{1,*}

¹Académico de número de la Real Academia Nacional de Farmacia.

ABSTRACT: Overweight and obesity incidence and prevalence have increased during the last decades. Although the energy intake/expenditure balance is a key factor in the obesity induction and development, other factors seem clearly implicated. In fact the *environmental obesogens hypothesis* has gain importance in the last years, as different chemical agents have been found to adipogenics and obesogenics in animal models and humans. In this review we study the role of environmental chemical polluting as endocrine disruptors and their relationship with obesity. Major obesogen types, e.g. diethylstilbestrol, bisphenol A, tin-organic derived compounds, genistein and ftalates are described. Their differential characteristics and action mechanisms are defined. The review ends with some considerations on the need to get knowledge on such abundant compounds.

RESUMEN: La incidencia y prevalencia de sobrepeso y obesidad ha experimentado un gran incremento en las últimas décadas. Aunque el balance entre ingreso y gasto energético es clave en la inducción y establecimiento de la obesidad, otros factores parecen estar netamente implicados. A este respecto la *hipótesis de los obesógenos ambientales*, ha ganado credibilidad en los años recientes, al identificarse agentes químicos que promueven la adipogénesis y obesidad en animales y humanos. En esta revisión, se hace un estudio de los disruptores endocrinos que son sustancias químicas contaminantes del medio ambiente y su relación con la obesidad. Se revisan los principales tipos de obesógenos, p.ej. dietilestilbestrol, bisfenol A, los compuestos orgánicos derivados del estaño, la genisteína y los ftalatos y sus características diferenciales y mecanismos de acción. Se ultima con unas reflexiones sobre la necesidad de profundizar en el conocimiento de estos compuestos tan abundantes hoy en día.

*Corresponding Author: antonio@ranf.com

An Real Acad Farm Vol. 82, Special Issue (2016), pp. 206-214

Received: May 1, 2016 Accepted: July 1, 2016

Language of Manuscript: Spanish

1. INTRODUCCIÓN

La incidencia y prevalencia de sobrepeso y obesidad ha experimentado un gran incremento en las últimas tres décadas y afecta a casi todos los países del Planeta. Este fenómeno no se explica fácilmente por los cambios del estilo de vida en las distintas poblaciones con hábitos de partida muy distintos. Además de los cambios del estilo de vida, empieza a considerarse la existencia de otros factores, los llamados disruptores endocrinos y, más concretamente, los obesógenos. Son muchas las sustancias químicas que contaminan el ambiente que potencialmente puedan ser obesógenos en humanos: el dietilestilbestrol (DE), la genisteína, el bisfenol-A, los derivados orgánicos de estaño y los ftalatos (1). Los tres primeros actúan principalmente sobre los receptores estrogénicos y los derivados orgánicos del estaño y los ftalatos activando los receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPAR γ). Existen evidencias del efecto obesógeno de estas sustancias en animales de experimentación, tanto *in vitro* como *in vivo*. Recientes investigaciones se dirigen al continuo incremento de obesógenos en el medio ambiente y en cadenas de alimentación sobre todo de disruptores

endocrinos, agentes químicos que interfieren con muchos mecanismos homeostáticos (2-6). Considerando los datos ya existentes de los efectos de los obesógenos y los múltiples objetivos potenciales que pueden interferir cada día, parece probable que la exposición a estos agentes ejerza un importante papel en la obesidad.

2. CONCEPTO DE DISRUPCIÓN ENDOCRINA

En 1996, Colbron et al. (4) definieron el término *disrupción endocrina* para aquellos agentes tóxicos que contaminan el medio ambiente y aquellas sustancias contenidas en la dieta que modulan inadecuadamente el sistema neuroendocrino. A partir de ese momento surgieron algunos interrogantes, como qué agentes podrían causar efectos detectables a nivel de exposición habitual en animales y/o en humanos y la cuantificación del riesgo de exposición a un disruptor, catastrófico, insignificante o no probado. Posteriormente se aconsejó que el término *disrupción endocrina* se reservase para los agentes químicos que afectan dicho sistema vía interacción con un receptor, sobre la síntesis o la eliminación de la hormona.

Numerosos estudios *in vitro*, sobre animales de

laboratorio y en humanos realizados en la pasada década, han evidenciado que numerosos xenobióticos presentes en el medio ambiente o en la dieta pueden interferir con el complejo mecanismo de señalización neuroendocrina produciendo efectos adversos (7-9). La preocupación inicial la creo la exposición a agentes químicos con efectos estrogénicos que de alguna manera podrían alterar la función del sistema reproductor. Posteriormente se vio que los xenobióticos tenían otros mecanismos de acción, surgiendo interés por los agentes químicos que interfieren en la acción normal de prácticamente todas las hormonas, incluyendo estrógenos, andrógenos, progestágenos, hormonas tiroideas y hormonas hipotalámicas e hipofisarias (10).

3. MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS DISRUPTORES ENDOCRINOS

Los disruptores endocrinos actúan uniéndose a cualquier tipo de receptores, bien sean nucleares, de membrana, neurotransmisores (receptor para la serotonina, dopamina y noradrenalina) e, incluso, receptores huérfanos (receptor del aril hidrocarburo). También actúan sobre rutas metabólicas de los esteroides en el sistema reproductor: como el dicloro-difenil-tricloro-etano (DDT), bifenilos-policlorados (PCB), bifenilos-polibromados (PBB) y algunos estrógenos vegetales, que actúan sobre los receptores estrogénicos, alterando las conductas sexuales y reproductivas. Algunos, como el dietilestilbestrol (DE) actúan como antagonistas de hormonas, por ejemplo el vinclozolin y el dicloro-difenil-dicloro-etileno (DDE), metabolito del DDT, contienen sustituciones de grupos halógenos, cloro y bromo, por radicales fenólicos, simulando las hormonas esteroideas nativas e interactúan con los receptores como agonistas o antagonistas. Los disruptores endocrinos también pueden actuar modificando la síntesis y catabolismo de las hormonas naturales, elevando o disminuyendo sus concentraciones, como los fitoestrógenos (flavonas, isoflavonas, cumestanos, lignanos) y micoestrógenos (zeranol) que favorecen la aparición de la glándula mamaria en machos.

Un reto en el campo de los disruptores endocrinos es la diversidad de sustancias que incluso pueden no tener similitud estructural con los reguladores fisiológicos, excepto por su bajo peso molecular. Son factores importantes en la disrupción endocrina:

- La edad de la exposición, siendo más vulnerable a sus efectos la etapa de desarrollo intrauterino;
- El tiempo de latencia desde la exposición, las consecuencias de la exposición en las etapas tempranas de desarrollo pueden manifestarse en la edad adulta o incluso en la senectud;
- La importancia de la contaminación múltiple. es raro que los agentes polucionantes ambientales contaminen aisladamente, pudiendo presentarse efectos adictivos o sinérgicos;

- La dinámica dosis-respuesta no es tradicional, ya que dosis bajas de un contaminante pueden tener más efecto que las dosis altas;

- Su efecto transgeneracional y epigenético. Los disruptores endocrinos pueden no solo afectar a un individuo sino también a su descendencia e incluso a generaciones posteriores, y

- La diversidad y complejidad de los mecanismos de acción. Los disruptores endocrinos a menudo actúan sobre varios mecanismos, y los productos de su degradación metabólica pueden ejercer efectos diferentes a los de la sustancia química inicial.

Con respecto a los efectos moleculares de los disruptores endocrinos, se considera que estos simulan o bloquean la transcripción inducida por los esteroides naturales sobre sus receptores nucleares. Entre otros se ha demostrado que inhiben la acción de la histona-desacetilasa, alteran la metilación del ADN, activan la fosforilación de coactivadores y reducen la degradación del complejo disruptor-receptor aumentando su efecto.

4. MECANISMOS EPIGENÉTICOS Y OBESIDAD

Los mecanismos epigenéticos están emergiendo como mediadores que conectan la exposición ambiental y nutricional durante el embarazo con cambios programados en la expresión génica que alteran el crecimiento y desarrollo del feto. Existen indiscutibles evidencias conseguidas de estudios en animales y humanos, que la exposición a determinados nutrientes y agentes ambientales durante el embarazo, pueden afectar al desarrollo del feto y del neonato y promover la obesidad y las enfermedades asociadas a la obesidad (11,12). Este concepto de “programación gestacional” se asocia con alteraciones del epigenoma. Las alteraciones epigenéticas observadas, inducidas por factores endocrinos o nutrición subóptima incluyen la metilación del ADN, la modificación de histonas, la remodelación de la cromatina o el efecto regulador de los micro ARN. Estas alteraciones tienen la capacidad de modular la expresión génica y promover el fenotipo del síndrome metabólico. Recientes estudios han demostrado la existencia de patrones del transcriptoma específicos de los tejidos y fenotipos no solo en los individuos expuestos sino también en su progenie. La transmisión de los efectos de la programación gestacional hacia posteriores generaciones ocurre en ausencia de exposiciones continuadas adversas, propagándose así el ciclo de obesidad y síndrome metabólico. Este fenómeno se atribuye a un proceso extrínseco resultante del fenotipo materno y las alteraciones nutricionales asociadas en cada embarazo. Además la herencia epigenética puede ocurrir a través de las células somáticas o a través de las células germinales implicando a linajes maternos y paternos (13). Como las modificaciones epigenéticas de los genes pueden ser reversibles, el conocer cómo los mecanismos epigenéticos contribuyen a la transmisión transgeneracional de la obesidad y a la disfunción metabólica, es importante para el desarrollo de nuevas estrategias para la detección

temprana y la prevención del síndrome metabólico programado.

5. CONTAMINACIÓN Y OBESIDAD

La primera cuestión a plantear es la relación que hay entre contaminación y obesidad. El Centro de Investigación Biomédica en Red-Fisiopatología de la Obesidad y la Nutrición (CIBERObn) que agrupa a 24 grupos españoles de investigación, líderes en obesidad, ha puesto de manifiesto que “determinados compuestos químicos sintéticos muy presentes en el medio ambiente y la vida cotidiana, asociados a pesticidas e insecticidas, pero también a perfumes, plásticos o cosméticos, predisponen a la obesidad”. Estos compuestos químicos, dado su efecto sobre el incremento de grasa y la obesidad, han recibido el nombre de *obesógenos*.

Mientras el interés estaba centrado en relacionar la contaminación con las principales causas de mortalidad en las sociedades desarrolladas, procesos oncológicos y cardiovasculares, apenas se había prestado atención a la vinculación de los contaminantes con el sobrepeso. Pero al ser ya la obesidad una epidemia, que ha pasado de un 12 % de prevalencia en España a valores del 23 al 28 %, se está abriendo un debate científico para entender cuál es el papel de estos agentes contaminantes, tanto en este problema como en las comorbilidades asociadas.

En primer lugar, los niños que nacen de madres que han fumado durante el embarazo, muestran menor peso al nacer y tienen un elevado riesgo de obesidad y síndrome metabólico más tarde en la vida.

En segundo lugar, los niños que recibieron nutrición no adecuada *in utero* desarrollarán cuando lleguen a adultos propensión a enfermedades cardiovasculares.

El modelo de orígenes del desarrollo de salud y enfermedad DOHaD (*Developmental Origins of Health and Disease*), sostiene que el desarrollo de enfermedades crónicas o su carencia está influenciado por factores ambientales (cantidad y calidad de la dieta, exposición a agentes químicos, estrés materno, etc.), que actuando en momentos tempranos de la vida pueden generar diferencias genéticas y factores asociados con el estilo de vida del adulto.

Pero, entre la contaminación y obesidad existe una relación bidireccional. No solo son los contaminantes los que ejercen un efecto adverso en los organismos promoviéndoles en muchos casos a la obesidad y a las enfermedades asociadas, sino que también el sobrepeso y la obesidad actúan de manera perniciosa sobre la conservación y sostenibilidad del medio natural.

6. OBESÓGENOS

Los obesógenos, son agentes químicos que pueden promover la obesidad al incrementar el número de células grasas y la acumulación de grasa en éstas, al modificar la cantidad de calorías consumidas, alterar el equilibrio energético en favor del almacenamiento de calorías y al modificar los mecanismos mediante los cuales el organismo regula el apetito y la saciedad.

La *hipótesis de los obesógenos ambientales*, propone que un subgrupo de disruptores endocrinos (EDC) pueden promover el desarrollo de la obesidad. Aunque inicialmente controvertida, la *hipótesis obesógeno* ha ganado adeptos en los años recientes, al identificarse agentes químicos que promueven la adipogénesis y obesidad en animales y humanos.

Quizás lo más importante sea la observación de que algunas clases de fármacos se han asociado con la ganancia de peso y la obesidad en humanos. Entre éstos, están las tiazolidinadonas, fármacos antidiabéticos selectivos de los inhibidores de la reincorporación de la serotonina, y los fármacos anti-psicóticos como la olanzapina. Considerando que la exposición a estos fármacos se ha asociado con la obesidad en humanos, es razonable suponer que la exposición a los EDC que se dirigen a las mismas vías han de producir resultados similares.

Entre los obesógenos que pueden afectar al sobrepeso, se encuentran también los llamados compuestos orgánicos persistentes (COP), sustancias químicas con elevada resistencia a la degradación, que se acumulan en la cadena alimenticia y que al ser liposolubles, se concentran en las grasas. Entre estos agentes, cabe destacar, los pesticidas organoclorados, como el DDT que todavía se detecta en el 88 % de la población a pesar de que se prohibió su uso en 1975. A ellos, se suman los compuestos denominados seudopersistentes, que aunque no tienen la misma capacidad de fijarse en el organismo, la exposición a estas sustancias es tan continua que también actúan como disruptores endocrinos a diario.

Además, también hay que considerar a los ftalatos, a las benzofenonas, presentes en los filtros ultravioletas de las cremas solares, y a los parabenes, que se usan para extender la caducidad de productos cosméticos como los champús, o al bisfenol A (BPA) presente en plásticos (policarbonato y resinas epoxi). Por otra parte, los PPAR (peroxisoma proliferador activado del receptor) son una familia de receptores nucleares de hormonas que responden a ácidos grasos y ligandos relacionados.

6.1. Receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPAR)

Existen tres formas de PPAR: PPAR α , PPAR β/δ y PPAR γ , que forman heterodímeros con los receptores X de retinoides (RXR) para regular la expresión de genes objetivo a nivel transcripcional. PPAR γ se considera que es el regulador maestro de la adipogénesis y juega un papel clave en casi todos los aspectos de la biología del adipocito (14).

Las tiazolidinedionas, son potentes activadores del PPAR γ , y la estimulación de la transcripción regulada por PPAR γ es obesogénica *per se*. Por tanto, PPAR γ está considerado el foco de muchos estudios recientes sobre la obesidad, y los agentes químicos que activan al PPAR γ ejercerán el mismo efecto.

Se han identificado estannanos (compuestos de estaño con hidrocarburos) de tributilina (TBT), como

xenobióticos obesógenos (9). La TBT y la trifeniltina (TPT), agentes químicos relacionados, son ligandos nanomolares para el PPAR γ y su pareja heterodimérica, el receptor del retinoide X (RXR), y se ha demostrado que inducen la adipogénesis en líneas celulares preadipocíticas tales como células 3T3-L1. Estos estannanos son muy frecuentes en la industria, ya que son utilizados como fungicidas, preservativos de la madera y estabilizadores del calor en plásticos poliolefinicos. Se han encontrado también, vestigios de estas sustancias en el polvo doméstico, lo que demuestra la amplia exposición a ellas en otras fuentes distintas a los alimentos. Aunque la TBT hace tiempo que fue retirada del uso agrícola, la TPT permanece como fungicida e insecticida. Estos compuestos de estaño son lipofílicos y se ha demostrado que se acumulan en bacterias, algas e invertebrados acuáticos.

Aunque la TBT es más famosa por sus efectos de alteración del sexo de gasterópodos, moluscos y peces, se ha encontrado que renacuajos de *Xenopus laevis* expuestos a bajas concentraciones de TBT mostraban producción ectópica de células grasas. En ratones, la exposición prenatal de TBT originó una prematura acumulación de grasa en tejidos adiposos al momento del nacimiento e incrementos en el depósito de grasa a las 10 semanas de edad. La conclusión principal sacada de estos estudios, ha sido que la tendencia a almacenar un exceso de grasa fue programada antes del nacimiento y fue debida a la exposición de TBT. Posteriores experimentos, se han dirigido a profundizar en los mecanismos implicados en los efectos de la exposición prenatal de TBT y han revelado que un simple tratamiento con TBT o con el fármaco obesógeno rosiglitazona (ROSI), alteró el destino de las células madre multipotentes estromales (MSC).

Las MSC normalmente son origen de varios tipos de tejidos *in vivo*, hueso, cartílago y adiposo. En recién nacidos de ratas preñadas tratadas con una sola dosis de TBT o ROSI, las MSC derivadas del tejido adiposo blanco adquirieron la predisposición de convertirse en adipocitos. Las MSC derivadas de estos animales tratados con obesógenos se diferenciaron en adipocitos unas dos veces más que las correspondientes controles, y esta frecuencia se incrementó aún más por posterior tratamiento *in vitro* con TBT o ROSI. La capacidad de estas células tratadas con TBT o ROSI, para diferenciarse en células del hueso estuvo inhibida. La capacidad de TBT o ROSI de inducir la adipogénesis en células MSC o preadipocitos 3T3-L1 fue totalmente dependiente de la activación del receptor activado por proliferadores de peroxisomas (PPAR γ), sugiriéndose que los efectos *in vivo* de estos compuestos han de depender de igual manera del PPAR γ .

De esta manera, los receptores activados por los proliferadores de peroxisomas (PPAR) son objetivos de los obesógenos.

El mecanismo implicado en la adipogénesis promovida por TBT está apoyado por la evidencia de que la TBT es un agonista para PPAR γ y RXR. Ensayos de enlace competitivo han mostrado que la TBT tiene afinidad comparable a los agonistas RXR sintéticos por el RXR.

Por tanto, se ha propuesto que TBT actúa a través del RXR para promover la adipogénesis y la obesidad. A partir de estos estudios, se puede concluir que la estimulación de la adipogénesis en MSC y líneas celulares por ROSI o TBT requiere la activación de

6.2. Ftalatos y Bisfenoles

Otros EDC importantes son los ftalatos, agentes químicos ubicuos, con los que se fabrican plásticos, tales como el muy utilizado cloruro de polivinilo (PVC), y que se incorporan fácilmente a las cadenas tróficas, además de estar presentes en el medioambiente laboral. Algunos ftalatos son también agonistas del PPAR γ y estimulan la proliferación de los adipocitos y pueden considerarse obesogénicos. Es por tanto, importante identificar nuevos obesógenos que actúen sobre el PPAR γ y otros objetivos biológicos.

Estos compuestos no solo producen un incremento en la grasa acumulada en el organismo, sino que también son tóxicos y se vinculan con dos trastornos muy relacionados con la diabetes: el síndrome metabólico (conjunto de factores de riesgo como obesidad abdominal, glucemia y presión arterial elevada, que padece el 31 % de la población adulta española), y la resistencia a la insulina.

En trabajos realizados con ratas, se demuestra que dosis relativamente bajas de bisfenol A, equivalentes a niveles de exposición cotidianos y frecuentes en buena parte de la población, actúan de forma parecida al estradiol, la forma más potente de estrógeno que, entre otros aspectos, influye en la distribución de la grasa corporal en las mujeres. La exposición a estos compuestos a niveles inadecuados y en determinados momentos del desarrollo, especialmente en la etapa fetal y la infancia, ejercen una importante influencia tanto en la obesidad como en la diabetes (15-19).

6.3. Especies reactivas de oxígeno

Hay también otros contaminantes ambientales, tales como los aniones oxidantes peróxido, superóxido y radicales libres de oxígeno, que producen estrés oxidativo, que si no son neutralizados por los agentes antioxidantes, pueden conducir a la obesidad. Hay estudios que correlacionan una baja ingesta de antioxidantes con la obesidad. Así, en el estudio ATTICA llevado a cabo en 3.000 sujetos sanos de la provincia de Attica (Grecia) (20) se demostró la existencia una correlación negativa entre la adherencia a la dieta mediterránea, que por su composición contiene un elevado nivel de antioxidantes, y el riesgo de padecer obesidad.

Los antioxidantes se ha demostrado que desempeñan un papel crucial en la prevención de la aparición de las enfermedades y pueden marcar diferencias en la infancia al determinar la intolerancia a la aparición de obesidad. Según un nuevo estudio realizado en el Hospital Infantil de Philadelphia, las mujeres que consumían altos niveles de antioxidantes antes y durante el embarazo podrían estar protegiendo a sus hijos frente a la diabetes y la obesidad.

6.4. Compuestos orgánicos persistentes (COP)

Los compuestos orgánicos persistentes (COP), son sustancias químicas tóxicas y duraderas que contaminan el medio ambiente en todas las regiones del mundo. La definición plena de un COP, es más compleja de lo que la sigla significa, porque, además de ser *persistente*, es decir, que no se descompone rápidamente, es *orgánico*, porque su estructura molecular está basada en el carbono, y es *contaminante*, en el sentido de ser muy tóxico. Los COP deben de tener otras dos propiedades: ser *solubles en grasas* y por consiguiente se acumulan en los tejidos de reserva grasa y poder *viajar a grandes distancias*.

Por tanto, se definen las siguientes propiedades común de los COP:

- Son compuestos orgánicos.
- Son persistentes, porque resisten la degradación física, química y biológica. Por lo tanto, una vez que un COP ingresa al medio ambiente, permanece allí durante un largo tiempo.
- Son bioacumulativos fundamentalmente por ser contaminantes químicos liposolubles. Se acumulan en los tejidos grasos de los organismos a concentraciones mucho más altas que las del medio ambiente circundante.
- Pueden ser transportados a larga distancia en el medio ambiente y causar una contaminación peligrosa en lugares muy lejanos de aquellos en donde la sustancia química entró originalmente. El transporte a larga distancia se verifica por las corrientes de aire, por las corrientes de agua o por las especies migratorias.
- Tienen la capacidad de causar efectos negativos, ya que son contaminantes químicos con el potencial suficiente para causar daños a la salud humana y/o a los ecosistemas.

Estas cinco propiedades en conjunto, hacen a los COP muy peligrosos. Algunos de estos COP son plaguicidas, otros son sustancias químicas industriales y otros son subproductos no intencionales de ciertos procesos de combustión y de la industria química.

Los COP están muy difundidos en el medioambiente de todas las regiones del mundo. Todas las personas llevan una carga corporal de COP, principalmente en sus tejidos grasos. La mayoría de los peces, aves, mamíferos y otras formas de fauna silvestre también está contaminada con COP. Los COP que existen en el medio ambiente contaminan los alimentos cotidianos, especialmente el pescado, la carne, la mantequilla y el queso.

Cuando las personas ingieren alimentos contaminados con COP, estos contaminantes se acumulan en sus tejidos grasos. Las madres pasan los COP desde sus organismos a sus crías. En los seres humanos y otros mamíferos, los COP entran y contaminan al feto mientras aún se halla en el vientre materno. Dado que la leche materna también contiene COP, los lactantes siguen expuestos a los COP durante el amamantamiento. En los animales no mamíferos, los COP pasan de la madre a las crías a través de los huevos.

Los COP tienen el potencial para causar daño a los

seres humanos y a otros organismos, incluso a concentraciones como las que se encuentran habitualmente en los alimentos corrientes. Existe evidencia médica suficiente para vincular a las siguientes enfermedades y discapacidades humanas con uno o más COP:

- Cánceres y tumores, incluyendo el sarcoma de los tejidos blandos, el linfoma no Hodgkin, el cáncer de mama, el cáncer del páncreas y la aparición de la leucemia en la edad adulta.
- Alteraciones neurológicas, incluyendo déficit atencional, problemas conductuales tales como agresividad y delincuencia, problemas de aprendizaje y deterioro de la memoria.
- Supresión inmunológica.
- Alteraciones reproductivas que incluyen esperma anormal, abortos espontáneos, partos prematuros, bajo peso al nacer, alteración de la proporción del sexo de las crías, acortamiento del período de lactancia en las madres que amamantan, y alteraciones menstruales.
- Otras enfermedades, incluyendo una mayor incidencia de diabetes tipo II, endometriosis, hepatitis y cirrosis.

Los COP más conocidos son el DDT (Dicloro-Difenil-Tricloroetano), los PCB (bifenilos policlorados) y las dioxinas. En su libro “Primavera silenciosa”, Rachel Carson documentó la forma en que el plaguicida DDT destruyó las poblaciones de aves, alteró los ecosistemas y causó cánceres y otras enfermedades humanas. En 1964, un investigador sueco, Sören Jensen, que intentaba estudiar los niveles de DDT en la sangre humana, encontró en sus muestras un grupo misterioso de sustancias químicas que estaba interfiriendo con sus análisis. Tras nuevos exámenes, esas sustancias químicas resultaron ser los PCB, por entonces muy utilizados industrialmente en los sistemas de transmisión eléctrica y en otras aplicaciones.

A medida de que otros científicos continuaron investigando, se pudo observar la presencia muy difundida del DDT y los PCB en los tejidos corporales de la fauna silvestre y de los seres humanos. Ambos productos fueron relacionados con numerosas enfermedades y déficits de salud. Los científicos, las ONG y el público en general comenzaron a expresar su preocupación, y a raíz de ello muchos países –especialmente los países altamente industrializados– prohibieron la producción y venta de DDT y PCB en las décadas de 1970 y 1980.

En la década de 1970, las dioxinas, otras sustancias químicas con propiedades similares (pero aún más tóxicas), también comenzaron a despertar la atención y la preocupación. Las dioxinas son sustancias químicas que nunca han sido producidas intencionalmente para uso alguno (salvo cantidades muy pequeñas producidas como estándares de referencia de laboratorio). Sin embargo, durante la guerra de Vietnam, la exposición humana a las dioxinas estuvo asociada con formas raras de cáncer y con tasas inesperadamente altas de otras enfermedades, entre los pilotos estadounidenses y los civiles vietnamitas. A pesar de la negativa inicial de las autoridades militares de Estados Unidos, estas afecciones estuvieron relacionadas

finalmente con los 77 millones de litros de “Agente Naranja” (mezcla de 2 herbicidas: 2,4-D y 2,4, 5-T) y otros herbicidas empleados como defoliantes sobre Vietnam por la Fuerza Aérea estadounidense entre 1962 y 1971.

Se comprobó que el Agente Naranja y algunos de los otros herbicidas usados contenían dioxinas como contaminante no intencional. Estas dioxinas fueron identificadas como las probables causantes de las enfermedades. Si bien, lo que suscitó la mayor atención inicial fue el daño causado a los pilotos estadounidenses, los millones de vietnamitas que vivían en las áreas fumigadas sufrieron un daño mucho mayor. Según las estimaciones proporcionadas por el gobierno de Vietnam, los defoliantes mataron o lisiaron a 400.000 personas; fueron responsables de que 500.000 niños nacieran con defectos congénitos, desde retraso mental hasta espina bífida, y otros dos millones de personas han sufrido cáncer u otras enfermedades.

Cuando un organismo vivo ingiere alimentos que han sido contaminados con COP, el contaminante no se excreta, ni se metaboliza o descompone con facilidad, sino que más bien se acumula en los tejidos corporales del organismo. Este proceso se denomina bioacumulación. Por ejemplo, una vaca puede comer 100 kilos de pasto diarios. Junto con el pasto, la vaca ingiere los COP que cayeron al pasto desde el aire. Estos COP se acumulan luego en el tejido graso de la vaca. En las vacas que se crían para producción láctea, los COP se transfieren a la leche. En las vacas criadas para consumo cárnico, los COP se acumulan en la porción grasa de la carne. Por esta razón, cuando los investigadores de la Unión Europea evaluaron los datos sobre exposición humana a las dioxinas en Europa del Norte, consideraron que la vía principal de exposición es la que ellos denominan la ruta “aire-pasto-vaca-ser humano”.

Cuando un ecosistema se contamina por los COP, las personas que viven en ese ecosistema también se contaminarán. Debido a que muchos pueblos indígenas de los fríos climas del norte viven en regiones altamente contaminadas con COP, y debido también a que muchos de ellos dependen del pescado y la fauna silvestre para su alimentación, con frecuencia son esos pueblos los que reciben el mayor impacto negativo de los COP. De acuerdo a un estudio realizado por el Programa de Vigilancia y Evaluación del Ártico (AMAP) y otras instituciones, los pueblos indígenas del Ártico pueden ser que los que tengan los más altos niveles de exposición a los COP de todas las personas que habitan la Tierra. Por otra parte, la contaminación con COP también causa una exposición significativa en individuos que viven en climas más cálidos, especialmente en quienes consumen productos lácteos, pescado o carne.

Los biólogos especializados en la fauna silvestre fueron los primeros investigadores que se percataron de la extensión de los daños causados por los COP. Varios de ellos, y muy especialmente Theo Colborn, fundador de The Endocrine Disruption Exchange (TEDX), empezó a darse cuenta de que los impactos sanitarios que estaban observando en los peces y la fauna silvestre también

estaban ocurriendo en los seres humanos.

Hasta ese momento, gran parte de la investigación médica sobre los efectos de los productos químicos orgánicos sintéticos en la salud estaba orientada casi exclusivamente al cáncer. Se prestaba mucha menos atención a la relación entre productos químicos orgánicos persistentes en el medio ambiente y otras enfermedades y alteraciones de la salud humana. Los estudios y hallazgos de Colborn le llevaron a concluir que los seres humanos y la fauna silvestre estaban igualmente amenazados por los COP ambientales. Sus estudios se enfocaron hacia otros impactos distintos del cáncer, y desarrolló una nueva comprensión acerca de la forma en que los contaminantes químicos pueden causar daño a través de un mecanismo que llamó alteración del sistema endocrino.

Colborn (4) notó una similitud entre muchos de los síntomas que observó en los peces y fauna silvestre expuestos a los COP y lo que se observaba en un organismo cuyo sistema endocrino estaba funcionando mal. Así, sugirió que los productos químicos sintéticos presentes en el medio ambiente causaban alteraciones del sistema endocrino. Algunos de estos productos químicos hacen que las células del organismo, detecten la presencia de una hormona natural, cuando en realidad no es así, y de este modo realizan una respuesta inadecuada.

A partir de las investigaciones de Colborn y otros científicos, la comunidad médica y la comunidad científica han comenzado a conocer hasta qué grado la exposición del medio ambiente humano a los COP y a otros contaminantes químicos, representa una importante amenaza para la salud humana.

Las personas obesas suelen tener concentraciones más altas de PCB, y a su vez la obesidad aumenta por sí misma el riesgo de diabetes. No es pues erróneo realizar un ajuste estadístico relativo a la obesidad, para obtener el riesgo debido al PCB. En este sentido, el riesgo de diabetes atribuible estadísticamente a concentraciones altas del PCB 153 (uno de los que con más frecuencia hallamos en la sangre, la grasa y diversos órganos del ser humano), aunque es sólo de 3,8 (según los estudios del epidemiólogo Matthew Longnecker), es de todos modos, una cifra elevada.

Por otra parte, está sobradamente demostrado que los alimentos más ricos en grasas de origen animal tienen más contaminantes organoclorados; y así, no es de extrañar que las dietas más ricas en grasa sean la gran vía de entrada en el organismo de contaminantes persistentes. Si las grasas son la principal fuente de contaminantes organoclorados, y si una ingesta elevada de grasas es la principal razón de la obesidad se podría ajustar estadísticamente por éste parámetro.

Porque además -y esto también es fundamental desde una perspectiva social- una cosa es el riesgo individual de tener diabetes debido específicamente al PCB 153 y otra lo que ocurre en una población real de personas. En este segundo caso, la pregunta más relevante es: ¿Cuántas veces es más frecuente la diabetes en los grupos con concentraciones altas del PCB que en los grupos con

menos? En la realidad encontramos que la frecuencia de diabetes en los grupos con concentraciones altas de éste y otros contaminantes parecidos es -según las poblaciones- seis, ocho o más veces superior a la frecuencia de diabetes en los grupos con las concentraciones más bajas del PCB.

Esta cifra se debe en parte al PCB, pero en parte también a los factores que "van juntos" o "mezclados" con los PCB (las grasas, el sedentarismo, la obesidad), y quizá también a otros factores relacionados pero cuya influencia real no está todavía clara. Por ejemplo, tras demostrarse que algunos contaminantes ambientales son disruptores endocrinos, diversos investigadores han planteado la hipótesis de que tales sustancias favorecen la acumulación de grasas en nuestro cuerpo (técnicamente, que son adipogénicos).

De confirmarse esas hipótesis, las grasas animales no sólo serían el vehículo en el que los contaminantes entran disueltos en el organismo (de esto no hay duda), sino que a su vez algunos de estos contaminantes favorecerían una mayor acumulación de grasa. Un círculo en verdad vicioso con repercusiones individuales y sociales de gran calado. Tanto una consecuencia de la ingesta de grasas (entrada de PCB) como la otra (aumento de la obesidad) contribuirían a causar diabetes y parte de los otros efectos perniciosos, que las grasas y sus viajeros o *cómplices* ocultos tienen sobre enfermedades cardiovasculares, neurológicas y cánceres.

Pero, hay otra pregunta inquietante: ¿Qué sucede en el organismo si un obeso adelgaza? Pues sucede que al movilizarse la grasa, éstos -y otros tóxicos- se liberan de forma masiva -sobre todo si el adelgazamiento es rápido- y pueden realizar sus acciones toxicológicas citadas anteriormente. Además, al metabolizarse en el hígado, pueden alterar el funcionamiento de éste. Así de simple, pero también puede ser así de dramático.

6.5. Compuestos orgánicos volátiles (COV)

Según la web del Ministerio de Agricultura, Alimentación y Medio Ambiente, los compuestos orgánicos volátiles (COV) son todos aquellos hidrocarburos que se presentan en estado gaseoso a la temperatura ambiente normal o que son muy volátiles a dicha temperatura.

Según la Directiva 2002/3/CE, los COV son todos los compuestos orgánicos procedentes de fuentes antropogénicas (actividad humana) y biogénicas (naturales), distintos del metano, que puedan producir oxidantes fotoquímicos por reacción con óxidos de nitrógeno en presencia de la luz solar. Y según la Directiva 2004/42/CE es cualquier compuesto orgánico que tenga un punto de ebullición inicial menor o igual a 250 °C a una presión estándar de 101,3 kPa.

Suelen presentar una cadena con un número de carbonos inferior a doce y contienen otros elementos como oxígeno, flúor, cloro, bromo, azufre o nitrógeno. Su número supera el millar.

Para la OMS, los más importantes en su guía sobre la calidad del aire en Europa son: acrilonitrilo, benceno,

butadieno, disulfuro de carbono, 1,2-dicloroetano, diclorometano, formaldehído, bifenilos policlorados, dibenzodioxinas y dibenzofuranos policlorados, estireno, tetracloroetileno, tolueno y cloruro de vinilo.

Los efectos de los compuestos orgánicos volátiles para la salud humana son muy variables, según la naturaleza del compuesto y del grado y del período de exposición al mismo. Según el 10° informe del Departamento de la Salud de los Estados Unidos (<http://sis.nlm.nih.gov>) sobre carcinógenos, el benceno es un carcinógeno para el ser humano y se presume razonablemente que el formaldehído y el percloroetileno lo son también. Las personas con mayor riesgo a largo plazo son los trabajadores industriales que tienen una exposición ocupacional prolongada a esos compuestos, los fumadores y las personas expuestas por períodos prolongados a las emisiones del tráfico rodado pesado.

La exposición a largo plazo a los compuestos orgánicos volátiles puede causar lesiones del hígado, los riñones y el sistema nervioso central. La exposición a corto plazo puede causar irritación de los ojos y las vías respiratorias, dolor de cabeza, mareo, trastornos visuales, fatiga, pérdida de coordinación, reacciones alérgicas de la piel, náusea y trastornos de la memoria.

Las fuentes antropogénicas de los compuestos orgánicos volátiles son principalmente industriales: pinturas y barnices, madera, farmacéutica, cosmética, calzado y siderúrgica. También lo son, la evaporación de disolventes orgánicos, lavado en seco, los automóviles e incluso el humo del tabaco. El uso en el hogar de los productos de limpieza, higiene personal, cosméticos, pinturas y barnices y plásticos, entre otros, son fuentes de contaminación de COV.

La liberación de los diferentes COV en la atmósfera se mide habitualmente por su capacidad de formar ozono comparada con el etileno. Este índice se denomina factor de producción de ozono troposférico (POCP), siendo el mayor para los alquenos y el menor para los alcoholes, tal como se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1. Factor de producción de ozono troposférico de los COV.

Compuesto	POCP
Alquenos	84
Aromáticos	76
Aldehídos	44
Alcanos	42
Cetonas	41
Esteres	22
Alcoholes	20

Con este factor, se puede determinar la cantidad de emisiones de COV lanzados a la atmósfera. Por ejemplo, en 2003 fue de 2,21 millones de kg equivalentes (etileno).

Al igual que los COP, los COV se acumulan también en el tejido graso, donde se bioconcentran y actúan como disruptores endocrinos y también al realizar una dieta de adelgazamiento rápido, se liberan y realizan sus efectos

tóxicos (21).

6.6. Óxidos de nitrógeno (NOx)

Los óxidos de nitrógeno de fórmulas NO y NO₂, denominados monóxido y dióxido de nitrógeno respectivamente, y que en la química ambiental se designan conjuntamente como NOx, son los contaminantes atmosféricos más importantes de la química del nitrógeno. Los NOx son originados principalmente por el transporte y por la utilización de combustibles en la industria y en la generación de energía y componen, junto con los hidrocarburos (especialmente con los compuestos orgánicos volátiles ó COV), la llamada contaminación fotoquímica, cuyo principal integrante por reacciones secundarias, es el ozono. Además, interaccionan en los ciclos de destrucción del ozono estratosférico, son precursores de las lluvias ácidas (junto a los óxidos de azufre) y son gases de efecto invernadero, por lo que pueden contribuir en algún momento al calentamiento global.

La aportación por fuentes naturales a la emisión de los NOx es importante; la mayor de las cuales es la contribución realizada por la descomposición bacteriana de compuestos nitrogenados. Sin embargo, no se puede atribuir a estas fuentes las elevadas concentraciones de ozono que se miden en las ciudades. En este caso, la aportación de los NOx a este efecto es cardinalmente antropogénica, sobre todo por combustión a altas temperaturas del N₂, lo que sucede en motores y calderas.

El sistema CALIOPE (<http://www.bsc.es/calioppe/es>) hace una estimación diaria de las concentraciones previstas en el medio ambiente de NOx y de otros contaminantes, a través de un modelo matemático (HERMES) para Europa y España.

Hace poco, que se ha estudiado la relación del NO con la sensibilidad a la sal y con la obesidad. Los resultados obtenidos, han permitido establecer que:

a) La ingesta elevada de sodio inhibe la producción del óxido nítrico; este efecto se revierte con la reducción de la ingestión de sal.

b) En sujetos obesos, la reducción de adiposidad central y la corrección de alteraciones metabólicas asociadas es capaz de corregir la sensibilidad a la sal y por lo tanto, de disminuir la hipertensión arterial en los individuos sal sensibles. También restablece la bioactividad normal del óxido nítrico.

Estos hallazgos, permiten afirmar que los factores de riesgo adquiridos juegan un papel importante en la patogénesis de la sensibilidad a la sal asociada a la obesidad, y que la corrección de la adiposidad abdominal mejora las anomalías metabólicas asociadas, reduce la reactividad de la presión arterial al sodio y mejora la producción de óxido nítrico.

Existe un número importante de estudios que indican que la hipertensión arterial y la obesidad se encuentran asociadas; sin embargo, la razón de esta asociación no está del todo clara y es probablemente multifactorial. Una mayor sensibilidad a la sal puede ser una de las razones

por la cual los individuos obesos tienen una prevalencia aumentada de hipertensión arterial. La adiposidad hace a la persona más sensible a la sal y esto podría ser revertido con la reducción de dicha adiposidad. Se ha postulado que la obesidad y sus alteraciones metabólicas asociadas pueden, entre otras cosas, producir daño del endotelio renal con alteraciones de la bioactividad del NO, lo cual se traduciría en retención alterada de sodio y sensibilidad a la sal.

La metformina, o el preparado comercial clorhidrato de metformina, es un fármaco antidiabético de aplicación oral del tipo biguanida, que se utiliza comúnmente en el tratamiento y la prevención de la diabetes mellitus tipo 2, particularmente en pacientes con sobrepeso. Se sabe que los cambios en el estilo de vida y el uso de metformina reducen la adiposidad central, la presión arterial (PA) y la actividad simpática, mejorando también la sensibilidad a la insulina y la función endotelial; corrige la sensibilidad a la sal y mejora la producción de NO (22).

7. CONCLUSIONES

La ingesta de alimentos no saludables consumidos en exceso, unida a una insuficiente actividad física, se encuentran sin duda, asociadas a la obesidad. Si estas son las causas principales y próximas de la obesidad, como comúnmente se cree, o si existen otras causas significativas que producen la obesidad, está aún por demostrar.

Además, se sabe aún muy poco de hasta grado la exposición a agentes químicos contaminantes interacciona con los excesos de la dieta y los factores del estilo de vida, afecta el desarrollo de la obesidad.

Es indiscutible que siguiendo las guías nutricionales generalmente adoptadas, bajo consumo de grasas y elevado consumo de carbohidratos, no se consigue una población más delgada. Más bien ocurre lo contrario; ahora tenemos una obesidad epidémica en niños, en adolescentes y en adultos. Esto sugiere que la obesidad está siendo programada en estados prenatales o en la temprana infancia.

Existen evidencias que apoyan la propuesta de que los disruptores endocrinos ambientales unidos a las dietas modernas densas en calorías pueden contribuir a la programación de la obesidad en etapas tempranas de la vida. La exposición prenatal a obesógenos es probable que sea un contribuyente subestimado en la epidemia de la obesidad.

Además una variedad de agentes contaminantes persistentes orgánicos se han asociado con la obesidad en humanos. Será importante en el futuro, determinar cuáles de estos agentes químicos se asocian con la adipogénesis y obesidad, mediante la utilización de modelos animales apropiados. La exposición prenatal a TBT, un agente químico cuyo mecanismo de acción se desconoce, predispone a los individuos expuestos a producir más células grasas y acumula depósitos incrementados de masa adiposa. Esto sugiere que el modelo DOHaD es aplicable a los efectos de exposición química.

La determinación de las bases epigenéticas de cómo la exposición temprana a los EDC puede modular el programa de la salud y enfermedad futuras, ha de proporcionar respuestas a los interrogantes mecanísticos respecto al modo de actuación de los obesógenos alterando el sistema endocrino.

Entre los xenobióticos considerados como posibles compuestos obesogénicos en humanos se han estudiado principalmente el dietilestilbestrol, el bisfenol A, los compuestos orgánicos derivados del estaño, la genisteína y los ftalatos. De estos las evidencias proceden de estudios realizados en tejidos y en animales de experimentación, pero existen muy pocos datos de estudios en humanos que permitan establecer definitivamente su papel como obesógenos. Son necesarios estudios epidemiológicos que demuestren la relación causal entre la concentración de los distintos obesógenos en los fluidos biológicos humanos y el desarrollo de la obesidad. Es mucho lo que aún hay que aprender de sobre la posible acción de los ED en la reprogramación del destino de las células madre que favorece la obesidad y la diabetes y hasta qué punto estos efectos pueden reducirse o ser eliminados por intervenciones alimentarias, conductuales o farmacológicas.

8. REFERENCIAS

- De Cook, van der Bor M. Obesogenic effects of ENDOCRINE DISRUPTORS, what do we know from animal and human studies? *Environ Int.* 2014; 70: 15-24.
- Brtko J, Dvorak Z. Triorganotin compounds-ligands for "retinoid" inducible transcription factors: Biological effects. *Toxicol Lett.* 2015; 234: 50-8.
- Casals-Casas C, Desvergne B. Endocrine disruptors: From endocrine to metabolic disruption. *Annu Rev Physiol.* 2011; 73:135-62.
- Colborn T, Vom Saal FS, Soto AM. Developmental effects of endocrine-disrupting chemicals in wildlife and humans. *Environ Health Perspect.* 1993; 101: 378-84.
- DESAI M, JELLYMAN JK, ROSS MG. EPIGENOMICS, GESTATIONAL PROGRAMMING AND RISK OF METABOLIC SYNDROME. *INT J OBES.* 2015; 39: 633-41.
- García-Mayor RV, Larrañaga Vidal A, Docet Caamaño MF, Lafuente Giménez A. Disruptores endocrinos y obesidad: obesógenos. *Endocrinol Nutr.* 2011; 261-7.
- Grün F, Blumberg B. Endocrine disrupters as obesogens. *Mol Cell Endocrinol.* 2009; 304: 19-29.
- Grün F. Obesogens. *Curr Opin Endocrinol. Diabetes Obes.* 2010; 17: 453-9.
- Grün F. The obesogen tributyltin. *Vitam. Horm.* 2014; 94: 277-325.
- Diamanti-Kandarakis E, Palioura E, Kandarakis SA, Koutsilieris M. The impact of endocrine disruptors on endocrine targets. *Horm. Metab. Res.* 2010; 42: 543-52.
- Gluckman PD, Hanson MA, Beedle AS, Raubenheimer D. Fetal and neonatal pathways to obesity. *Front Horm Res.* 2008; 36: 61-72.
- Early Life Origins of Human Health and Disease. Newnham JP, Ross MG. Ed. Google Books. 2009.
- Janesick A, Blumberg B. Obesogens, Stem Cells and the Developmental Programming of Obesit. *Int J Androl* 2012; 35: 437-48.
- Desvergne B, Feige JN, Casals-Casas C. PPAR-mediated activity of phthalates: A link to the obesity epidemic? *Mol Cell Endocrinol.* 2009; 304: 43-8.
- Cardoso N, Pandolfi M, Ponzio O, Carbone S, Peralta R, Dicugno M, Scacchi, Reynoso R. Efectos de la administración de bisfenol A en etapas clave de la maduración sexual. *SAEGRE.* 2010; 17: 47-55.
- Carwile L, Michels KB. Urinary bisphenol A and obesity: NHANES 2003-2006. *Environ. Res.* 2011; 111: 825-30.
- Kannan K. Bisphenol A and cardiometabolic risk factors in obese children. *Sci Total Environ* 2014; 1: 470-1
- Tang-Péronard JL, Andersen HR, Jensen TK, Heitmann BL. Endocrine-disrupting chemicals and obesity development in humans: a review. *Obes Rev* 2011; 12: 622-36.
- vom Saal FS, Nagel SC, Coe BL, Angle BM, Taylor JA. The estrogenic endocrine disrupting chemical bisphenol A, (BPA) and obesity. *Mol Cell Endocrinol* 2012; 354: 74-84.
- Panagiotakos DB, Chrysohoou C, Pitsavos C, Stefanadis C. Association between the prevalence of obesity and adherence to the Mediterranean diet: the ATTICA study. *Nutrition* 2006; 22: 449-56.
- Kesselmeier J, Staudt M. Biogenic volatile organic compounds (VOC): an overview on emission, physiology and ecology. *Journal of Atmospheric Chemistry* 199; 33: 23-88.
- Hoffmann IS, Alfieri AB, Cubeddu LX. Effects of lifestyle changes and metformin on salt sensitivity and nitric oxide metabolism in obese salt-sensitive Hispanics. *J Hum Hypertens.* 2007; 21: 571-8.