

Informe del Comité Científico de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) sobre las evidencias disponibles en relación a la potencial actividad obesogénica de determinados compuestos químicos que pueden estar presentes en los alimentos

Número de referencia: AESAN-2023-001

Informe aprobado por el Comité Científico en su sesión plenaria de 15 de febrero de 2023

Grupo de trabajo

Ana María Rivas Velasco (Coordinadora), Irene Bretón Lesmes, Araceli Díaz Perales, Ángel Gil Izquierdo, María José González Muñoz, Victoria Moreno Arribas, María del Puy Portillo Baquedano y Silvia Pichardo Sánchez

Comité Científico

Carlos Alonso Calleja Universidad de León	Carlos M. Franco Abuín Universidade de Santiago de Compostela	Sonia Marín Sillué Universitat de Lleida	Magdalena Rafecas Martínez Universitat de Barcelona
Houda Berrada Ramdani Universitat de València	Ángel Gil Izquierdo Consejo Superior de Investigaciones Científicas	Francisco J. Morales Navas Consejo Superior de Investigaciones Científicas	María del Carmen Recio Iglesias Universitat de València
Irene Bretón Lesmes Hospital Gregorio Marañón de Madrid	María José González Muñoz Universidad de Alcalá de Henares	Victoria Moreno Arribas Consejo Superior de Investigaciones Científicas	Ana María Rivas Velasco Universidad de Granada
Araceli Díaz Perales Universidad Politécnica de Madrid	Isabel Hernando Hernando Universitat Politècnica de València	Silvia Pichardo Sánchez Universidad de Sevilla	Gloria Sánchez Moragas Consejo Superior de Investigaciones Científicas
Pablo Fernández Escámez Universidad Politécnica de Cartagena	Esther López García Universidad Autónoma de Madrid	María del Puy Portillo Baquedano Universidad del País Vasco	Antonio Valero Díaz Universidad de Córdoba

Secretario técnico

Vicente Calderón Pascual

Gestión técnica del informe AESAN: Paula Arrabal Durán

Resumen

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la obesidad y el sobrepeso han alcanzado caracteres de epidemia a nivel mundial. En España, la prevalencia de la obesidad es alta, especialmente en la infancia, y su tendencia ha sido ascendente durante las dos últimas décadas. Mientras la mejora de los hábitos alimentarios y el aumento de la actividad física ha sido el foco principal en la reducción de la obesidad, el rápido incremento de ésta, en países con diferentes hábitos dietéticos y patrones de actividad física, sugiere la posible existencia de factores medioambientales,

como la exposición a sustancias químicas con actividad obesogénica. Los obesógenos han sido definidos funcionalmente como compuestos químicos que promueven la obesidad incrementando el número de células adiposas y/o la acumulación de grasa en los adipocitos ya existentes. Entre los obesógenos más estudiados se encuentran sustancias utilizadas en la industria del plástico como los bisfenoles y los ftalatos, compuestos organoestánicos, retardantes de llama, compuestos perfluorados, bifenilos policlorados y dioxinas, plaguicidas y metales, entre otros. Debido a que el término obesógenos incluye a un amplio número de compuestos, la exposición a ellos puede ocurrir por diferentes vías como la inhalatoria, dérmica o alimentaria, siendo esta última la principal vía de exposición.

Los mecanismos de acción de los obesógenos son diversos, pudiendo actuar activando o antagonizando la acción de receptores hormonales nucleares que directamente regulan la expresión de genes involucrados en la diferenciación de adipocitos, peso corporal y metabolismo, como los receptores de estrógenos, andrógenos y hormonas tiroideas, y el receptor activado por el proliferador de peroxisomas- γ , entre otros. Asimismo, pueden actuar en la regulación de diferentes vías metabólicas immuno-neuro-endocrinas, lo que puede llevar a consecuencias fisiopatológicas en la adipogénesis, lipogénesis, lipólisis, inmunidad, en la influencia en las regulaciones centrales del apetito y del gasto energético, y a cambios en la microbiota intestinal, entre otros procesos. Es importante resaltar que los periodos más críticos de exposición a obesógenos son la preconcepción, embarazo e infancia dada su importancia para el metabolismo, pudiendo resultar en cambios permanentes en la adolescencia y en la edad adulta.

En este contexto, el Comité Científico de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) ha realizado una revisión de la evidencia que existe acerca de la exposición alimentaria a obesógenos y su posible efecto en la salud. La literatura científica evidencia en estudios *in vivo* e *in vitro* el efecto obesogénico de algunos compuestos químicos presentes en los alimentos, reforzando esta hipótesis los estudios epidemiológicos. El Comité Científico recomienda realizar un mayor número de estudios que evalúen el efecto de la exposición a estos compuestos estandarizando biomarcadores de exposición y efecto con objeto de predecir y evaluar su capacidad obesogénica, y la posible transmisión del efecto a otras generaciones mediante mecanismos epigenéticos. Una vez que se cuente con todas las evidencias necesarias debe existir una coordinación y comunicación entre los científicos, los clínicos y los organismos reguladores nacionales e internacionales con objeto de desarrollar una estrategia global y eficiente en la aplicación de medidas de gestión del riesgo para reducir lo máximo posible la exposición a estas sustancias.

Palabras clave

Obesidad, obesógenos, adipogénesis, bisfenol A y análogos, ftalatos, tributilestano, retardantes de llama, PCBs, PCDDs, PCDFs, perfluorados, plaguicidas, metales, triclosán, microplásticos.

Report of the Scientific Committee of the Spanish Agency for Food Safety and Nutrition (AESAN) on the available evidence in relation to the potential obesogenic activity of certain chemical compounds that may be present in foods

Abstract

According to the World Health Organization (WHO), obesity and overweight have reached epidemic proportions globally. In Spain, the prevalence of obesity is high, especially in childhood, with an upward trend in the last two decades. While improving dietary habits and increasing physical activity has been the main focus on reducing obesity, its rapid increase in countries with different dietary habits and physical activity patterns suggests the possible existence of environmental factors, such as exposure to chemicals with obesogenic activity. Obesogens have been defined functionally as chemical compounds that promote obesity by increasing the number of adipose cells and/or the accumulation of fat in existing adipocytes. Among the most studied obesogens are substances used in the plastic industry such as bisphenols and phthalates, organotin compounds, flame retardants, perfluorinated compounds, polychlorinated biphenyls and dioxins, pesticides and metals, among others. Because the term obesogens includes a large number of compounds, exposure to them can occur by different routes such as inhalation, dermal exposure or ingestion, the latter being the main route of exposure.

The mechanisms of action of obesogens are diverse, and they can act by activating or antagonizing the action of nuclear hormone receptors that directly regulate the expression of genes involved in the differentiation of adipocytes, body weight and metabolism, such as oestrogen, androgen and thyroid hormone receptors, and the peroxisome proliferator activated receptor- γ , among others. They can also act in the regulation of different immune-neuroendocrine metabolic pathways, which can lead to pathophysiological consequences in adipogenesis, lipogenesis, lipolysis, immunity, in the influence on the central regulations of appetite and energy expenditure, and changes in the intestinal microbiota, among other processes. It is important to highlight that the most critical periods of exposure to obesogens are preconception, pregnancy and childhood given their importance for metabolism, and may result in permanent changes in adolescence and in adulthood.

In this context, the Scientific Committee of the Spanish Agency of Food Safety and Nutrition (AESAN) has carried out a review of the evidence that exists on food exposure to obesogens and its possible effect on health. Scientific literature shows in *in vivo* and *in vitro* studies the obesogenic effect of some chemical compounds present in food, and epidemiological studies reinforce this hypothesis. The Scientific Committee recommends that a greater number of studies be carried out to assess the effect of exposure to these compounds, standardizing biomarkers of exposure and effect in order to predict and evaluate their obesogenic capacity and the possible transmission of the effect to other generations through epigenetic mechanisms. Once all the necessary evidence is available, there must be coordination and communication between scientists, clinicians and national and international regulatory bodies, in order to develop a global and efficient strategy in the

implementation of risk management measures to reduce exposure to these substances as much as possible.

Key words

Obesity, obesogens, adipogenesis, bisphenol A and analogues, phthalates, tributyltin, flame retardants, PCBs, PCDDs, PCDFs, perfluorinated, pesticides, metals, triclosan, microplastics.

Cita sugerida

Comité Científico AESAN. (Grupo de Trabajo) Rivas, A.M., Bretón, I., Díaz, A., Gil, Á., González, M.J., Moreno, V., Portillo, M.P. y Pichardo, S. Informe del Comité Científico de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) sobre las evidencias disponibles en relación a la potencial actividad obesogénica de determinados compuestos químicos que pueden estar presentes en los alimentos. *Revista del Comité Científico de la AESAN*, 2023, 37, pp: 11-87.

Abreviaturas

6-OH-BDE-47: *6-Hydroxy-2,2',4,4'-tetrabromodiphenyl ether*

AhR: *Aryl hydrocarbon*

Akt: proteína quinasa B

APFBS: ácido perfluorobutanosulfónico

aP2: proteína activadora 2

APFHxS: ácido perfluorohexano sulfónico

APFN: ácido perfluorononanoico

APFO: ácido perfluorooctanoico

APFOS: ácido perfluorooctano sulfónico

APFUnD: ácido fluoroundecanoico

ARNm: ácido ribonucleico mensajero

AS3MT: Arsénico 3 Metiltransferasa

ASCs: *Adipose-Derived Stem Cells*

BBP: butilbencilftalato

BFA: bisfenol A

BFAF: bisfenol AF

BFB: bisfenol B

BFE: bisfenol E

BFF: bisfenol F

BFS: bisfenol S

BMD: *Benchmark Dose*

BMDL: *Benchmark Dose Lower Bound*

BzBP: bencilftalato

CC: circunferencia de la cintura

C/EBP: *CCAAT/Enhancer-Binding Protein*

Cl-PFAES: sulfonatos de éteres polifluorados clorados

CpG: 5'-C-fosfato-G-3

DBP: dibutilftalato

DBT: dibutilestano

DDE: dicloro difenil dicloroetileno

DDT: dicloro difenil tricloroetano

Deca-PBDE: éteres de deca-bromodifenilo

DEHP: dietilhexilftalato

DEP: dietilftalato

DEXA: absorciometría de rayos X de energía dual

DiBP: diisobutilftalat

DiDP: diisodecilftalato

DiNP: diisononilftalato

DMP: dimetilftalato

DOP: di-n-octilftalato
 DOT: di-n-octilestaño
 DPHP: dipropilfenilftalato
 FABP: *Fatty acid-binding protein*
 GLUT4: transportador de glucosa tipo 4
 hBMSC: células madre mesenquimales derivadas de la médula ósea humana
 HCB: hexaclorobenceno
 HDL: lipoproteínas de alta densidad
 Hepta-PBDE: éteres de hepta-bromodifenilo
 Hexa-PBDEs: éteres de hexa-bromodifenilo
 hMSCs: células madre mesenquimales humanas
 HPA-v: *Human Preadipocytes-visceral*
 4-HNE: *4-hydroxynonenal*
 IDA: ingesta diaria admisible
 IDT: ingesta diaria tolerable
 IMC: índice de masa corporal
 IRS1: sustrato del receptor de insulina 1
 IST: ingesta semanal tolerable
 I-TEQ: equivalente tóxico internacional
 LB: límite de confianza inferior
 LDL: lipoproteínas de baja densidad
 LPL: lipoproteína lipase
 MAPK: proteína quinasa activada por mitógenos
 MBzP: monobencilftalato
 MCOP: mono (carboxilo) ftalato
 MEHP: mono-2-etilhexilftalato
 miR-29b: microRNA 29b-1
 MNPs: micro(nano)plásticos
 MPs: microplásticos
 MSC: células madre mesenquimales
 mTCS: triclosán-metilo
 NAFLD: enfermedad del hígado graso no alcohólico
 NFkB: factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas
 NPs: nanoplásticos
 Nrf2: factor 2 eritroide
 Octa-PBDE: éteres de octa-bromodifenilo
 OR: *Odds ratio*
 OTs: compuestos organoestánicos
 PBDD/Fs: dibenzo-p-dioxinas polibromadas y furanos
 PBDEs: éteres de difenilo polibromados

PBPK: modelado farmacocinético fisiológicamente basado
 PCBs: bifenilos policlorados
 PCDDs: dibenzodioxinas policloradas
 PCDFs: dibenzofuranos policlorados
 PE: polietileno
 Penta-PBDE: éteres de penta-bromodifenilo
 PET: tereftalato de polietileno
 PFAs: compuestos perfluorados
 PFAAs: ácidos alquílicos perfluorados
 PP: polipropileno
 PPAR γ : receptor activado por el proliferador de peroxisomas- γ
 PS: poliestireno
 PVC: cloruro de polivinilo
 RE: receptor de estrógenos
 RfDs: dosis de referencia
 RXR: receptor retinoide X
 SREBP: proteínas de unión a elementos reguladores del estero
 T3: triyodotironina
 T4: tiroxina
 TBT: tributilestaño
 TCC: triclocarban
 TCDD: 2,3,7,8-tetraclorodibenzodioxina
 TCS: triclosán
 Tetra-PBDEs: éteres de tetra-bromodifenilo
 TGF β : factor de crecimiento transformante beta
 TPhT: trifenilestaño
 WHO-TEQ: equivalente tóxico de la OMS

1. Introducción

La obesidad es una enfermedad multifactorial compleja definida por un exceso de adiposidad y está asociada a un mayor riesgo de muchas enfermedades no transmisibles y transmisibles como la COVID-19. En el nuevo informe sobre obesidad realizado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en Europa (OMS, 2022), se indica que esta afecta a casi el 60 % de los adultos y a casi uno de cada tres niños (29 % de los niños y 27 % de las niñas). En el documento de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos (OCDE), “The heavy burden of obesity” (OCDE, 2019), se presentan los datos de prevalencia de sobrepeso y obesidad de 52 países ordenados en ranking de mayor a menor prevalencia, ocupando España la 7ª posición en obesidad en adultos y la 4ª en población infantil y adolescente.

Mientras la mejora de los hábitos alimentarios y el aumento de la actividad física ha sido el foco principal en la reducción de la obesidad, el rápido incremento de ésta, en países con diferentes

hábitos dietéticos y patrones de actividad física, sugiere la posible existencia de factores medioambientales. En las últimas décadas ha habido un incremento en la investigación del impacto de contaminantes químicos medioambientales llamados obesógenos en el desarrollo de la obesidad. Los obesógenos han sido definidos funcionalmente como compuestos químicos que promueven la obesidad incrementando el número de células adiposas y/o la acumulación de grasa en los adipocitos ya existentes (Grün y Blumberg, 2006) (Janesick et al., 2014).

Debido a que el término obesógenos incluye a un amplio número de compuestos, la exposición a ellos puede ocurrir por diferentes vías como la inhalatoria, dérmica o alimentaria, siendo esta última la principal vía de exposición. Los obesógenos están presentes en prácticamente todos los ecosistemas y ambientes estudiados, se han detectado en el medioambiente, habiendo sido identificados en polvo, agua, contaminantes alimentarios, envases de uso alimentario, plaguicidas, cosméticos y productos de cuidado personal, mobiliario y electrónica, polución del aire, solventes, desinfectantes, cremas solares, plásticos y plastificantes, edulcorantes artificiales, algunos antidepresivos y fármacos antidiabéticos y en productos domésticos comunes (Heindel et al., 2022).

Los mecanismos de acción de los obesógenos son diversos, pudiendo actuar activando o antagonizando la acción de receptores hormonales nucleares que directamente regulan la expresión de genes involucrados en la diferenciación de adipocitos, peso corporal y metabolismo como los Receptores de Estrógenos (RE), andrógenos y hormonas tiroideas, y el receptor activado por el proliferador de peroxisomas- γ (PPAR γ), entre otros. Asimismo, pueden actuar en la regulación de diferentes vías metabólicas inmuno-neuro-endocrinas, lo que puede llevar a consecuencias fisiopatológicas en la adipogénesis, lipogénesis, lipólisis, inmunidad, en la influencia en las regulaciones centrales del apetito y del gasto de energía, y a cambios en la microbiota intestinal, entre otros procesos (Janesick et al., 2014) (Shahnazaryan et al., 2019) (Kladnicka et al., 2022).

Es importante resaltar que los periodos más críticos de exposición a obesógenos son la preconcepción, embarazo e infancia dada su importancia crítica para el metabolismo, pudiendo resultar en cambios permanentes en la adolescencia y en la edad adulta. Asimismo, numerosos obesógenos han demostrado tener efectos transgeneracionales (Lee y Blumberg, 2019).

El efecto final de la exposición a obesógenos varía entre los individuos porque depende de la dosis, ruta de exposición y co-ocurrencia de otros factores medioambientales como bajo nivel socioeconómico, estrés, alteraciones del sueño, ansiedad, depresión, medicamentos, dietas hipercalóricas, nivel de actividad, infecciones, microbioma, etc. Asimismo, la exposición no está limitada a un compuesto sino a una mezcla de ellos. Además, hay que tener en cuenta que el efecto obesogénico puede variar en función del periodo de vida en que ocurra la exposición.

Teniendo en cuenta que existen datos *in vitro*, *in vivo* y estudios epidemiológicos que apoyan la existencia de una relación entre la exposición a estos compuestos y la incidencia de sobrepeso/obesidad, y que, entre otras vías, los obesógenos pueden ser vehiculados a través de los alimentos, se ha solicitado un informe de la evidencia científica actual sobre los efectos de la exposición alimentaria a estos compuestos para que pueda ser considerado por los clínicos, organismos reguladores y la población en general con objeto de reducir la exposición y mejorar la carga social de esta enfermedad. En concreto, se presentan las evidencias científicas dis-

ponibles del efecto de los compuestos químicos potencialmente obesogénicos más estudiados en la literatura científica y cuya exposición alimentaria es alta. La Figura 1 ilustra la exposición alimentaria a ellos.

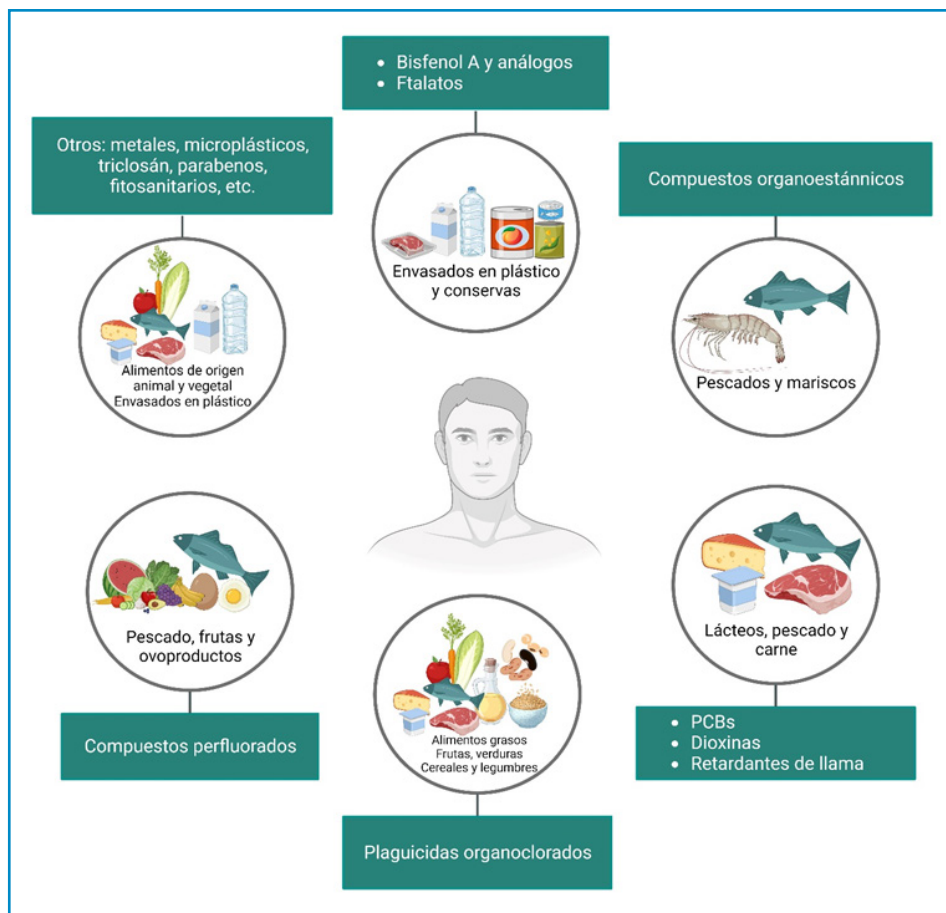


Figura 1. Exposición alimentaria a obesógenos.

2. Bisfenol A y análogos

2.1 Descripción y usos

El bisfenol A (BFA) y sus análogos se producen en grandes cantidades a nivel mundial y su uso ha ido en aumento en las últimas décadas. Debido a esta ubicuidad, se han detectado bisfenoles en alimentos, polvo, lodos, agua potable, etc., siendo la alimentaria la principal vía de exposición a estos compuestos (Liu et al., 2018) (Martínez et al., 2020). Los bisfenoles son constituyentes de plásticos de policarbonato y resinas epoxi, que se utilizan para fabricar lacas, barnices, adhesivos, plásticos, tuberías de agua, selladores dentales y envases para alimentos. Sin embargo, su presencia en estos últimos no es estable y con el tiempo pueden migrar del envase al alimento

(Apau et al., 2018). Durante los últimos años, se ha regulado el uso de BFA en diferentes países. Por lo tanto, este compuesto se está reemplazando gradualmente por otros compuestos bisfenólicos de estructura similar que están siendo utilizados como alternativas al BFA en la industria. Entre los análogos del BFA más utilizados están el bisfenol S (BFS), bisfenol F (BFF), bisfenol B (BFB), bisfenol E (BFE) y bisfenol AF (BFAF). Diferentes trabajos experimentales han demostrado que los análogos del BFA presentan una actividad obesogénica similar a este compuesto (Rochester y Bolden, 2015) (Boucher et al., 2016) (Darbre, 2017) (Verbanck et al., 2017) (Andújar et al., 2019).

2.2 Exposición alimentaria

Existen numerosos estudios que determinan la presencia de BFA en alimentos, sin embargo, son más escasos los que analizan la presencia de los análogos (Gálvez-Ontiveros et al., 2021). Los alimentos en los cuales la cantidad de BFA y análogos es mayor es en los enlatados y en los envasados en plástico (Liao y Kannan, 2013) (González et al., 2020) (Gálvez-Ontiveros et al., 2021). Sin embargo, también se han detectado bisfenoles en alimentos no envasados, lo que podría explicarse por la contaminación durante la producción primaria (Santonicola et al., 2019).

El bisfenol más frecuentemente detectado en los alimentos en Europa sigue siendo el BFA (Cacho et al., 2012) (Cunha et al., 2012) (Fattore et al., 2015) (Česen et al., 2016) (González et al., 2020) (Gálvez-Ontiveros et al., 2021). Russo et al. (2019) revisaron los datos de la presencia de BFA y análogos en alimentos europeos, concluyendo que los valores de concentración de bisfenoles son menores en el norte de Europa que en el sur, siendo el consumo de conservas de carne y verduras responsable de las ingestas dietéticas más altas de estos compuestos. En un estudio realizado en España (González et al., 2020) se evaluó la exposición de la población adulta a nueve análogos del BFA a través de un estudio de dieta por duplicado. Se detectó BFA en el 93 % de los alimentos enlatados y en el 36 % de los no enlatados, con una concentración media de 22,49 µg/kg y 4,73 µg/kg, respectivamente. El BFB se encontró en muestras de aceite de oliva y pollo enlatado y no enlatado (concentración media 2,40 µg/kg), y el BFE en champiñones y frutos secos no enlatados (concentración media 12,35 µg/kg). La ingesta dietética de BFA se estimó en 12,5 y 1,56 µg/día considerando los alimentos enlatados y no enlatados, respectivamente. En el caso del BFB, la ingesta dietética fue similar para ambos grupos, siendo de 0,23 µg/día (enlatados) y 0,22 µg/día (no enlatados). La ingesta estimada de la población a BFE fue de 0,14 µg/día y 0,58 µg/día en enlatados y no enlatados, respectivamente. La alta presencia de bisfenoles en alimentos no enlatados señala la ubicuidad de estos compuestos a lo largo de la cadena de producción de alimentos, más allá del envasado. Un estudio realizado en Portugal (Barboza et al., 2020) investigó la presencia de BFA y análogos en pescado procedente del océano Atlántico. La exposición dietética estimada fue de 5,96 µg/kg peso corporal (p.c.)/día para el BFA, 10,97 µg/kg p.c./día para el BFB y 3,41 µg/kg p.c./día para el BFE. Gálvez-Ontiveros et al. (2021) analizaron BFA y análogos en 98 muestras de alimentos en España. El 52 % de las muestras analizadas tenían valores detectables de BFA y análogos, siendo el BFA el compuesto más frecuentemente detectado, seguido de BFS y el BFE. Asimismo, la estimación de la ingesta de bisfenoles en población infantil fue de 1,25 µg/kg p.c./día.

En 2015, la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) redujo la Ingesta Diaria Tolerable (IDT) de BFA de 50 a 4 µg/kg p.c./día. Actualmente, la EFSA, en su borrador de reevaluación del BFA, ha establecido una nueva IDT de 0,04 ng/kg p.c./día. Esta nueva IDT se supera por consumidores europeos con una exposición media y alta al BFA (EFSA, 2021). En la actualidad no se ha establecido una IDT para los análogos.

2.3 Evidencia científica

Los estudios *in vitro* e *in vivo* han demostrado el papel obesogénico de los bisfenoles. Sin embargo, el número limitado de estudios epidemiológicos que han abordado la asociación entre la exposición a bisfenoles y la obesidad han mostrado resultados contradictorios.

Los estudios *in vitro* indican que el BFA, el BFS y el BFF promueven la diferenciación de los adipocitos (Ahmed y Atlas, 2016) (Boucher et al., 2016) (Verbanck et al., 2017). En un estudio realizado en células madre derivadas del tejido adiposo (*Adipose-Derived Stem Cells*: ASCs) se demostró que el BFA incrementó la adipogénesis de manera significativa, pudiendo estar mediado este efecto a través de la vía del receptor de estrógenos (RE). Los resultados del análisis molecular mostraron que la expresión de los genes asociados a la adipogénesis se incrementó, como el gen PPAR γ , entre otros (Ohlstein et al., 2014). En el modelo murino celular 3T3-L1, el BFA incrementó los niveles de expresión del marcador de adipogénesis proteína activadora 2 (aP2), a través de un efecto en la actividad transcripcional de CCAAT/*Enhancer-binding protein* δ (C/EBP δ) (Atlas et al., 2014). Boucher et al. (2014) señalaron que la exposición al BFA inducía la diferenciación de los preadipocitos primarios a través de una vía RE no clásica en ausencia de glucocorticoides exógenos. En un estudio realizado por Martínez et al. (2020), el BFS seguido del BFF mostró una mayor capacidad que el BFA de aumentar la acumulación lipídica que fue reflejada en el incremento de la expresión proteica del PPAR γ y de la proteína de unión a ácidos grasos 4 (FABP4). Además, en células madre mesenquimales humanas (hMSCs) bajas dosis del BFA y BFAF tienen efectos significativos en el desarrollo de células adiposas y en la acumulación lipídica (Cohen et al., 2021) (Salehpour et al., 2021). Recientemente, Reina-Pérez et al. (2022) investigaron el efecto combinado del BFA, BFS y BFF en la diferenciación adipogénica de células madre derivadas del tejido adiposo humano. Las células fueron expuestas durante 14 días a una mezcla equimolecular de bisfenoles (rango 10nM-10mM) que promovió la acumulación lipídica intracelular de manera dependiente de la dosis y alteró la expresión de marcadores como el PPAR γ , la proteína C/EBP α , la lipoproteína lipasa (LPL) y la FABP4.

Asimismo, diversos estudios en animales han encontrado que la exposición al BFA aumenta la masa de tejido adiposo y promueve el aumento de peso (Rubin et al., 2001) (Somm et al., 2009) (Rubin et al., 2017). En modelos animales se ha descrito, la capacidad del BFA para inhibir la secreción de adiponectinas en el tejido adiposo (Hugo et al., 2008), de alterar parámetros bioquímicos plasmáticos, ocasionando hipercolesterolemia e hiperglucemia (Marmugi et al., 2014), provocar un aumento del peso corporal, del tejido graso y de los niveles de leptina e insulina en la descendencia de ratones hembras expuestas durante el embarazo, e incremento de la ingesta de alimentos en éstas (Angle et al., 2013). En una revisión reciente de los estudios *in vivo* que analizan el efecto del BFA en la obesidad, Naomi et al. (2022) concluyeron que la exposición al BFA incrementaba la

adipogénesis, producía una inflamación del tejido adiposo, y una alteración en la regulación de los lípidos produciendo efectos transgeneracionales que podrían ser diferentes en función del sexo del animal estudiado. El estudio realizado por Desai et al. (2018) también muestra cómo la exposición al BFA durante el desarrollo provocó un aumento de peso en roedores (ratas Virgin Sprague Dawley) debido a una mayor ingesta de alimentos; esta ganancia del peso se asoció a la reducción del número de neuronas de la saciedad y al aumento del número de neuronas del apetito en el cerebro. La exposición al BFA durante el periodo pre y posnatal a través de la dieta materna también puede influir en el neurocircuito hipotalámico de la melanocortina que controla el comportamiento alimentario en ratones CD-1 (Mackay et al., 2017). Stoker et al. (2020) llevaron a cabo un estudio en ratas adultas macho donde observaron que la exposición perinatal al BFA produjo una alteración de la homeostasis de la glucosa, indujo obesidad y aumentó la ingesta de alimentos, alterando las señales hipotalámicas, imitando parcialmente y/o produciendo una exacerbación de los efectos de la alimentación con una dieta rica en grasas. Otro estudio realizado en roedores mostró que la exposición prenatal a bajas dosis de BFA aumentó el peso corporal asociado con un aumento de tres veces del tejido adiposo blanco parametrial y la hipertrofia de adipocitos en ratas hembra. El aumento del tejido adiposo blanco también se asoció con una sobreexpresión de genes lipogénicos: PPAR γ , C/EBP α , LPL, proteína de unión a elementos reguladores de esteroides (SREBP), sintasa de ácidos grasos y esteroil-CoA desaturasa 1 (Somm et al., 2009).

Los estudios realizados sobre los efectos obesógenos de los análogos del BFA en animales son escasos en comparación con los del BFA. En un estudio realizado por Ivry Del Moral et al. (2016) se expuso a ratones preñados a BFS en agua y las crías también recibieron BFS a través del agua desde el nacimiento hasta las 23 semanas de edad. El BFS indujo sobrepeso en los ratones, que se correlacionó con hiperleptinemia, hiperinsulinemia y masa total de grasa. Sin embargo, los resultados se limitaron solo a ratones alimentados con una dieta rica en grasas y BFS. El uso de ovejas preñadas muestra que la exposición gestacional al BFA y BFS puede afectar a los preadipocitos, pero les afecta de diferente manera en función del compuesto. El BFA causó específicamente la diferenciación adipogénica en las hembras, pero no en los machos. Mientras tanto, el BFS causó una diferenciación similar, pero solo en los machos (Pu et al., 2017). Por el contrario, un estudio realizado por Drobna et al. (2019) demostró que los ratones macho alimentados con BFF ganaron menos peso que los controles, pero sin efectos sobre los niveles de glucosa o la tolerancia a la glucosa. Un mecanismo de acción que se ha estudiado es el efecto de la exposición al BFA y sus análogos sobre las alteraciones en la síntesis y señalización de la serotonina periférica, especialmente en el intestino, que pueden contribuir a la obesidad ya que la serotonina también juega un papel importante en el balance energético de mamíferos (Barra et al., 2022). El primer estudio que describe el BFS como obesógeno a dosis bajas durante el periodo perinatal en roedores machos, mostró una alteración inducida por BFS en la expresión de ácido ribonucleico mensajero (ARNm) de genes marcadores implicados en la homeostasis del tejido adiposo (Ivry Del Moral et al., 2016).

Además, varios estudios realizados en peces cebra (*Danio rerio*) mostraron cómo la exposición crónica al BFA indujo una desregulación en los genes relacionados con el metabolismo lipídico, provocando esteatosis hepática (Martella et al., 2016) (Renaud et al., 2017) (Santangeli et al., 2018)

(Sun et al., 2020). La exposición crónica y aguda al BFA indujo una alteración de la expresión génica asociada con la enfermedad hepática metabólica por depósito de grasa, lo que indica una alteración del metabolismo lipídico que podría promover la acumulación de lípidos en el hígado y, por tanto, la esteatosis hepática. Asimismo, se ha demostrado que la exposición de peces cebras al BFF y BFS produce alteraciones del metabolismo entre las que se encuentran una alteración del metabolismo de los triglicéridos (Wang et al., 2018a) (Qiu et al., 2019) (Heindel et al., 2022).

Los estudios epidemiológicos sobre el BFA y análogos se centran principalmente en el BFA como obesógeno. Muy pocos estudios en humanos han analizado el efecto de los análogos (Alharbi et al., 2022). La exposición a dosis bajas de bisfenoles se ha asociado con aumento de peso, alteración de la homeostasis de carbohidratos y lípidos, y un efecto en las regiones del cerebro involucradas en la ingesta de alimentos (Boucher et al., 2016) (Verbanck et al., 2017) (Heindel y Blumberg, 2019). Kim et al. (2019), en un metaanálisis que incluyó 13 estudios que analizaban el efecto del BFA en la obesidad infantil, mostraron que los individuos altamente expuestos al BFA tienen un mayor riesgo de desarrollar obesidad que los que están expuestos a niveles bajos de este compuesto (*Odds Ratio* (OR): 1,566, intervalo de confianza del 95 % (IC del 95 %): 1,097 a 2,234, $p = 0,014$). Ribeiro et al. (2020) realizaron un metaanálisis para estudiar la influencia de la exposición a disruptores endocrinos en los parámetros antropométricos, concluyendo que existe una asociación significativa entre la exposición al BFA y el sobrepeso (OR: 1,254, IC del 95 %: 1,005 a 1,564), obesidad (OR: 1,503, IC del 95 %: 1,273 a 1,774) y un incremento en la circunferencia de la cintura (CC) (OR: 1,503, IC del 95 %: 1,267 a 1,783) en adultos.

Un estudio publicado por Do et al. (2017), con 4733 adultos de entre 18 y 79 años, encontró que los niveles más altos de BFA urinario se asociaron positivamente con el riesgo de presentar obesidad (OR: 1,54, IC 95 %: 1,00 a 2,37). Estos resultados son consistentes con otros estudios transversales a gran escala realizados en los Estados Unidos y China. En un estudio derivado de la *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) en Estados Unidos, en una muestra de 1500 adultos ≥ 20 años, los niveles urinarios de BFA, BFS y BFF se asociaron a mayor riesgo de obesidad aunque los resultados solo fueron significativos para el BFF. En otra muestra de NHANES (2013-2014) (Liu et al., 2019a), que incluye 745 niños y adolescentes de 6 a 17 años, los resultados mostraron una asociación significativa entre la exposición al BFA y BFF con el desarrollo de obesidad general y abdominal, después de ajustar por factores demográficos, socioeconómicos y de estilo de vida, y por la eliminación urinaria de creatinina. Sin embargo, no se encontró ninguna relación con la exposición al BFS. En otra muestra de Estados Unidos, que incluye 212 niños de la cohorte de seguimiento de resultados de salud y medidas del medioambiente (HOME) (Gajjar et al., 2022), no se observó una asociación positiva entre la exposición al BFA y el Índice de Masa Corporal (IMC), el porcentaje de grasa corporal evaluado mediante bioimpedancia, antropometría y absorciometría de rayos X de energía dual (DEXA), la CC o las adipocitoquinas (adiponectina/leptina).

Wang et al. (2012), en un estudio realizado en China, también encontraron una asociación positiva entre las concentraciones de BFA urinario y sérico, y la obesidad en 3390 adultos de 40 años o más, junto a una asociación positiva entre el BFA urinario y la obesidad abdominal. Takeuchi et al. (2004) encontraron niveles séricos de BFA más altos en mujeres japonesas con síndrome de

ovario poliquístico, independientemente de su grado de obesidad, y en mujeres con obesidad que no presentaban este síndrome. Otro estudio mostró que las concentraciones urinarias de BFA eran más altas en mujeres con obesidad y en mujeres ≥ 40 años (Milić et al., 2015). Por último, Zhao et al. (2012) demostraron una tendencia lineal estadísticamente significativa entre la masa grasa y la exposición al BFA, así como entre niveles séricos de leptina y exposición al BFA, en 246 mujeres premenopáusicas sanas.

La exposición temprana a bisfenoles puede tener un mayor efecto y este puede ser diferente en función del sexo. Braun et al. (2019) demostraron que la exposición prenatal al BFA se asociaba a un incremento en la adiposidad central en niñas de entre 2 y 6 años y Hoepner et al. (2016) constataron un incremento en la grasa corporal en niñas de 7 años, relacionado con la exposición prenatal al BFA, pero no en niños. Sin embargo, otros estudios no confirman esta asociación (Agay-Shay et al., 2015) (Buckley et al., 2016) (Vafeiadi et al., 2016) (Yang et al., 2017). Robles-Aguilera et al. (2021) demostraron que las niñas con sobrepeso/obesidad mostraron un mayor riesgo de exposición dietética alta al BFA (OR: 3,38, IC del 95 %: 1,25 a 9,07) y bisfenoles totales (OR: 2,81, IC del 95 %: 1,03 a 7,67) en comparación con las niñas con un IMC inferior a 25 kg/m². Sin embargo, no se observó este efecto en los varones. En un estudio realizado por Liu et al. (2019a) se demostró que el BFA y el BFF estaban más asociados con desarrollar obesidad en los niños que en las niñas. Moon et al. (2022), en un trabajo realizado dentro de la encuesta de salud medioambiental nacional coreana en más de 3000 adultos de 19 años o más, demostraron que la exposición al BFS tiene una mayor asociación con el desarrollo de la obesidad en los hombres que en las mujeres.

La Tabla 1 muestra un resumen de los efectos obesogénicos del BFA y análogos demostrados en los estudios analizados en este informe.

Tabla 1. Principales hallazgos de los estudios <i>in vitro</i> , <i>in vivo</i> y epidemiológicos sobre los efectos obesogénicos de los bisfenoles			
Tipo de estudio		Efecto obesogénico	Referencias
<i>In vitro</i>	- Preadipocitos 3T3-L1 murinos - Preadipocitos humanos primarios - Células madre derivadas del tejido adiposo humano (célula madre mesenquimatosa adulta)	-↑ Adipogénesis -↑ Acumulación lipídica	Ahmed y Atlas (2016); Boucher et al. (2016); Verbanck et al. (2017); Martínez et al. (2020); Cohen et al. (2021); Salehpour et al. (2021); Reina-Pérez et al. (2022)

Tabla 1. Principales hallazgos de los estudios *in vitro*, *in vivo* y epidemiológicos sobre los efectos obesogénicos de los bisfenoles

Tipo de estudio		Efecto obesogénico	Referencias
<i>In vivo</i>	Roedores - Ratones CD-1 - Ratas Sprague-Dawley - Ratones C57BL/6 - Ratas derivadas de una cepa Wistar	-↑ Tejido adiposo -↑ Peso corporal, obesidad -↓ Secreción de adiponectinas -↑ Niveles de leptina e insulina -↓ Sensibilidad a la leptina	Rubin et al. (2001); Somm et al. (2009); Angle et al. (2013); Marmugi et al. (2014); Ivry Del Moral et al. (2016); Martella et al. (2016); Mackay et al. (2017); Pu et al. (2017); Renaud et al. (2017); Rubin et al. (2017); Desai et al. (2018); Santangeli et al. (2018); Wang et al. (2018a); Drobna et al. (2019); Quiu et al. (2019); Stoker et al. (2020); Sun et al. (2020)
	Oveja (múltiparas cruzadas Polypay Dorsett y primíparas)	-↑ Apetito y ↓ Saciedad -↑ Genes lipogénicos - Esteatosis hepática	
	Pez cebra (<i>Danio rerio</i>)	- Hipercolesterolemia - Hiperglucemia	
Epidemiológicos	Humanos	-↑ Peso corporal -↑ Grasa corporal -↑ Obesidad Abdominal - Obesidad general	Takeuchi et al. (2004); Wang et al. (2012); Boucher et al. (2016); Hoepner et al. (2016); Verbanck et al. (2017); Do et al. (2017); Braun et al. (2019); Heindel y Blumberg (2019); Liu et al. (2019a); Zhao et al. (2021); Moon et al. (2022)

2.4 Resumen de la evidencia científica y comentarios

Los estudios analizados demuestran que el BFA y análogos estimulan la diferenciación de los adipocitos *in vitro*. Asimismo, el BFA tiene un efecto en el incremento del peso corporal y del tejido adiposo en modelos animales. Diversos estudios epidemiológicos disponibles en la literatura científica han mostrado una asociación entre la exposición al BFA y la obesidad en adultos y niños, así como una relación entre la exposición prenatal a estos compuestos y un efecto obesogénico en la descendencia. Sin embargo, otros trabajos en humanos no corroboran estos datos. En resumen, los resultados de los estudios demuestran que existen evidencias científicas de que el BFA actúa como obesógeno, aunque más estudios epidemiológicos son necesarios para confirmar este efecto. Asimismo, es preciso investigar el efecto obesogénico de los análogos del BFA, ya que su presencia en los alimentos se está incrementando debido a que están sustituyendo al BFA en materiales de uso alimentario.

3. Ftalatos

3.1 Descripción y usos

Los ftalatos son diésteres del ácido 1,2-benzendicarboxílico que tienen una alta producción industrial y que están en una amplia gama de productos industriales y de consumo, incluidos algunos materiales plásticos autorizados para estar en contacto con alimentos. Son líquidos incoloros, inodoros y aceitosos que no se evaporan fácilmente y no se unen químicamente al material al que se añaden. Los ftalatos de cadena larga como el dietilhexilftalato (DEHP), diisonnilftalato (DiNP),

diisodecilftalato (DiDP), dipropilfenilftalato (DPHP), butilbencilftalato (BBP) y di-n-octilftalato (DOP) son utilizados como plastificantes en cientos de productos fabricados de plástico de cloruro de polivinilo (PVC), principalmente en envases de plástico y material de uso médico. Los ftalatos de bajo peso molecular de ramificación corta, como el dimetilftalato (DMP), dietilftalato (DEP), dibutilftalato (DBP) y diisobutilftalato (DiBP) se utilizan ampliamente en muchas industrias, como las de productos de cuidado personal y la farmacéutica (Wang y Qian, 2021).

3.2 Exposición alimentaria

Una de las principales formas en que las personas pueden estar expuestas a los ftalatos es a través de la dieta. Los ftalatos pueden encontrarse en la mayoría de los productos que tienen contacto con los plásticos durante la producción, el envasado o la entrega de alimentos. Por ejemplo, se ha demostrado que estas sustancias químicas pueden filtrarse en los alimentos a través de los equipos y materiales de plástico de vinilo, los guantes de preparación de alimentos y los materiales de envasado de alimentos. Por lo tanto, y debido a la ubicuidad de los plásticos, la mayoría de las personas están expuestas a algún nivel de ftalatos en el campo de la alimentación (Wang y Qian, 2021). Por ejemplo, en China, el uso de plásticos se triplicó en 8 años desde 2003 y 2011, y alcanzó más de 50 millones de toneladas de plásticos producidos y se estima que seguirá aumentando en los años siguientes. Como resultado, la exposición relativamente más alta a ftalatos se encontró en China debido al alto uso de plásticos. En los Estados Unidos, se consumen más de 340 millones de libras de ftalatos al año, lo que supone un riesgo potencial para la salud y el medio ambiente (Wang y Qian, 2021). De hecho, se demostró que se han detectado biomarcadores de metabolitos de ocho ftalatos principales en el 89 % al 98 % de la población de Estados Unidos (Serrano et al., 2014).

Serrano et al. (2014) realizaron un estudio de revisión considerando 17 trabajos que miden las concentraciones de ftalatos en alimentos de diferentes países, describiendo grupos de alimentos con concentraciones altas (≥ 300 $\mu\text{g/kg}$) y bajas (< 50 $\mu\text{g/kg}$) y de ahí se estimó la ingesta dietética. Se observaron sistemáticamente altas concentraciones de DEHP en aves de corral, aceites de cocina y productos lácteos a base de crema (≥ 300 $\mu\text{g/kg}$) en todos los estudios de seguimiento de alimentos. El DEP se encontró en concentraciones bajas en todos los grupos de alimentos. Los estudios epidemiológicos mostraron una asociación positiva entre la exposición a DEHP y el consumo de carne y productos lácteos. Sin embargo, el DEP se asoció con la ingesta de verduras. La estimación de la exposición a DEHP basada en la dieta americana fue de 5,7; 8,1 y 42,1 $\mu\text{g/kg p.c./día}$ para mujeres en edad reproductiva, adolescentes y niños, respectivamente, siendo los productos lácteos los que mayor contribuían a esta exposición. Asimismo, se demostró que las dietas ricas en carnes y lácteos incrementaban la exposición. La exposición infantil excedía la dosis de referencia de 20 $\mu\text{g/kg p.c./día}$ propuesta por la *U.S. Environmental Protection Agency* (EPA).

En 2019, la EFSA emitió una opinión científica sobre la valoración del riesgo de los siguientes ftalatos: DBP, BBP, DEHP, DiNP y DiDP. La evaluación final actualizada establece la IDT de grupo en 50 $\mu\text{g/kg p.c./día}$, expresada como equivalentes de DEHP. Para el DiDP, que no está incluido en esta IDT, la exposición alimentaria estimada fue siempre inferior a 0,1 $\mu\text{g/kg p.c./día}$. La exposición más alta se encontró para el DiNP, oscilando entre 0,2 y 4,3 $\mu\text{g/kg p.c./día}$, para un consumidor medio.

Sin embargo, la EFSA advierte que todas estas IDT se han fijado con carácter temporal debido a las incertidumbres sobre los efectos distintos de los reproductivos y sobre la contribución de los materiales de contacto alimentario del plástico a la exposición global de los consumidores a los ftalatos (EFSA, 2019). Por lo tanto, la exposición en mayor o menor medida en la cadena alimentaria de consumo es inevitable. Las personas están expuestas a los ftalatos al comer y beber alimentos que han entrado en contacto con productos que contienen estos compuestos. Asimismo, puede producirse cierta exposición al respirar partículas de ftalatos en el aire. Además, los niños gatean y tocan muchas cosas, y luego se llevan las manos a la boca. Debido a este comportamiento de llevarse las manos a la boca, las partículas de ftalatos en el polvo pueden suponer un riesgo mayor para los niños que para los adultos.

3.3 Evidencia científica

Los datos existentes demuestran el potencial adipogénico de la exposición a ftalatos debido a la regulación al alza de PPAR γ que producen el mono-2-etilhexilftalato (MEHP), DEHP, monobencilftalato (MBzP), monosecbutilftalato, bencilbutilftalato y DiNP (Hurst y Waxman, 2003) (Feige et al., 2007) (Desvergne et al., 2009) (Yin et al., 2016) (Sakuma et al., 2017) (Zhang et al., 2019a). Otro mecanismo de promoción de la adipogénesis es mediante la regulación y la activación de la expresión de C/EBP α , como ha quedado demostrado en células estromales pluripotentes de la médula ósea (Hao et al., 2021). Asimismo, la exposición a ftalatos induce adipogénesis en células 3T3L1 mediante la activación del receptor de corticoides (Sargis et al., 2010) (Singh et al., 2020). Se ha descrito que los ftalatos interfieren en la secreción de adipocinas. El DEHP y MEHP producen una disminución en la expresión de ARNm de leptina y un descenso en la secreción de adiponectina (Schmidt et al., 2012) (Chiang et al., 2017). Por último, la exposición a ftalatos se ha asociado con alteraciones en la regulación del metabolismo de lípidos que inducen un acúmulo en los adipocitos y una disfunción e inflamación del tejido adiposo (Aaseth et al., 2022). Por lo tanto, la exposición a los ftalatos promueve la adipogénesis mediante la activación de la señalización de C/EBP α y PPAR γ , así como la acumulación de lípidos en los adipocitos debido a la activación de la biosíntesis de lípidos. Además, la desregulación de las adipocinas, la inflamación del tejido adiposo y los efectos epigenéticos inducidos por la exposición a ftalatos también pueden contribuir a la obesidad y a las alteraciones metabólicas asociadas a esta (Aaseth et al., 2022).

En una revisión sistemática que incluía 31 estudios sobre el efecto de la exposición temprana DEHP en la obesidad, los autores concluyen que la exposición está asociada con un incremento en la adiposidad de los roedores (Wassenaar y Legler, 2017). Asimismo, en roedores, la exposición prenatal a dosis bajas de DEHP (0,2 mg/kg p.c./día) resultó en síndrome metabólico, que incluye adipogénesis anormal, gasto de energía y metabolismo de la glucosa, junto con disbiosis del microbioma intestinal, en la descendencia masculina. En particular, el metabolismo hepático de la tiamina se interrumpió en estos descendientes debido a la desregulación de las enzimas transportadoras de tiamina, lo que provocó un metabolismo anormal de la glucosa (Fan et al., 2020). En un estudio reciente se ha demostrado que la exposición crónica a DEHP en ratones induce obesidad a través de la interrupción del metabolismo lipídico y una alteración de la microbiota intestinal (Su et al., 2022).

Diferentes estudios en peces cebras han demostrado un efecto obesogénico de los ftalatos a través de diferentes mecanismos como la modulación de la expresión de genes hepáticos relacionados con el metabolismo de los ácidos grasos, la acumulación lipídica en los hepatocitos, induciendo estrés oxidativo y alteración de la microbiota entre otros mecanismos demostrados (Chen et al., 2016) (Zhang et al., 2017, 2019b) (Jacobs et al., 2018) (Huff et al., 2019) (Buerger et al., 2019, 2020).

Respecto a los estudios epidemiológicos, en un estudio experimental de exposición a ftalatos realizado entre los años 2017 y 2020, con una cohorte de 2298 niños de entre 7 y 13 años en China, se demostró que la exposición a estos compuestos durante la infancia podría aumentar significativamente el riesgo de sobrepeso y obesidad con una relación dosis-respuesta, especialmente en las niñas (Dong et al., 2022). Otro estudio realizado con 1269 individuos expuestos a una exposición combinada de ftalatos, dos plaguicidas y dos fenoles concluyó que el 38,5 % tenía obesidad general y el 58,0 % tenía obesidad abdominal, y que el mono (carboxilo) ftalato (MCOP) fue uno de los factores asociados a ella (Zhang et al., 2019a).

Una revisión del año 2014 destacaba que en 26 estudios epidemiológicos previos a esta fecha no se encontró consistencia inter o intra-estudios para una asociación entre la presencia de metabolitos de los ftalatos en suero u orina e indicadores de sobrepeso/obesidad en niños o adultos (Goodman et al., 2014). Sin embargo, se han publicado otros estudios que relacionan la presencia de ftalatos en el cuerpo humano y el riesgo de obesidad con un amplio tamaño muestral (128-3752 sujetos) en los que se han evaluado tres tipos de ftalatos, DEP, DEHP y bencilftalato (BzBP) (Hatch et al., 2008) (Teitelbaum et al., 2012) (Kim et al., 2016) (Amin et al., 2018) (Mansouri et al., 2019) (Lim et al., 2020). Es de destacar, que en cuatro de estos trabajos se demuestra una relación positiva entre la exposición a ftalatos y la obesidad. En una revisión bibliográfica muy reciente, Lee et al. (2022) estudiaron si la exposición prenatal o postnatal a ftalatos se asocia a trastornos del crecimiento físico en los niños. Los autores concluyen que la exposición prenatal a los ftalatos se asocia con una disminución del IMC en los niños, pero no se relaciona con el porcentaje de grasa corporal. Estos hallazgos sugieren que los ftalatos pueden alterar el desarrollo muscular normal de los niños, en lugar de inducir la obesidad, como se había planteado en otros estudios (Lee et al., 2022). Por lo tanto, desde un punto de vista epidemiológico, y a pesar de que algunos estudios muestran una relación entre la exposición a ftalatos y obesidad, aún no queda claro y se necesitan más estudios prospectivos que confirmen esta tendencia (Aaseth et al., 2022).

La Tabla 2 muestra un resumen de los efectos obesogénicos de los ftalatos demostrados en los estudios analizados en este informe.

Tabla 2. Principales hallazgos de los estudios *in vitro*, *in vivo* y epidemiológicos sobre los efectos obesogénicos de los ftalatos

Tipo de estudio		Efecto obesogénico	Referencias
<i>In vitro</i>	- Células COS - Células hepáticas (PPARα) - Células adipocitarias (PPARγ) sensibles a PPAR - Células estromales pluripotentes de la médula ósea - Células COS7, C2C12, HeLa y 3T3L1 - Hepatocitos BRL-3A	-↑ Adipogénesis -↑ Acumulación lipídica - Desregulación de las adipocinas -↓ Expresión de ARNm de leptina -↓ Secreción de adiponectina - Disfunción e inflamación del tejido adiposo	Hurst y Waxman (2003); Feige et al. (2007); Desvergne et al. (2009); Yin et al. (2016); Sakuma et al. (2017); Zhang et al. (2019a); Sargis et al. (2010); Singh et al. (2020); Schmidt et al. (2012); Chiang et al. (2017); Aaseth et al. (2022)
<i>In vivo</i>	Roedores - Ratones CD-1 - Ratones C57BL/6J - Ratones ICR - Ratas Sprague-Dawley - Ratas Wistar Pez cebra (<i>Danio rerio</i>)	-↑ Adiposidad -↑ Adipogénesis - Interrupción del metabolismo lipídico - Alteración de la microbiota intestinal - Alteración del metabolismo de la glucosa - Modulación de la expresión de genes hepáticos - Acumulación lipídica en hepatocitos -↑ Estrés oxidativo	Fan et al. (2020); Su et al. (2022); Chen et al. (2016); Zhang et al. (2017); Jacobs et al. (2018); Huff et al. (2019); Buerger et al. (2019, 2020)
Epidemiológicos	Humanos	-↑ Riesgo de sobrepeso y obesidad general -↑ Obesidad abdominal -↓ IMC y alteración del desarrollo muscular	Dong et al. (2022); Zhang et al. (2019b); Goodman et al. (2014); Hatch et al. (2008); Teitelbaum et al. (2012); Kim et al. (2016); Amin et al. (2018); Mansouri et al. (2019); Lim et al. (2020); Lee et al. (2022); Aaseth et al. (2022)

3.4 Resumen de la evidencia científica y comentarios

Los resultados de los estudios *in vitro* e *in vivo* muestran una relación directa entre la exposición a ftalatos, especialmente DEHP, y la promoción de la adipogénesis mediante la acumulación de lípidos en los adipocitos contribuyendo, por tanto, a la obesidad y las alteraciones metabólicas asociadas a ella. Los estudios epidemiológicos exponen resultados controvertidos. Sin embargo, debido a la presencia de ftalatos en numerosos productos en contacto con los alimentos, se recomienda reducir en la medida de lo posible el uso de estas sustancias en la fabricación de estos materiales, disminuyendo además el uso de plásticos para minimizar la exposición de las personas consumidoras a las mismas.

4. Compuestos organoestánicos (OTs)

4.1 Descripción y usos

Los compuestos organoestánicos (OTs) tienen una gran variedad de usos, entre los que destacan su uso como estabilizadores en plásticos; como antiespumantes en pinturas; como conservantes de madera y plaguicidas; y como pinturas antiincrustantes en barcos (Chen et al., 2019) (He et al., 2020) (Sadighara et al., 2021). La amplia utilización de los OTs ha tenido como consecuencia que muchos de ellos hayan pasado a la cadena trófica, acumulándose en diversos ecosistemas. Es de especial interés el caso del tributilestaño (TBT), debido a sus efectos genotóxicos en las poblaciones acuáticas, incluso a dosis muy bajas (<1 ng/l) (Amodio-Cocchieri et al., 2000) (Santos et al., 2009).

4.2 Exposición alimentaria

Se han podido encontrar estos productos, en sedimentos oceánicos y agua de mar de puertos del todo el mundo, incluyendo Europa, Asia y América del Norte (Ashraf et al., 2017) (Zhan et al., 2020). Se estima que la media de TBT acumulada en mariscos de todas las costas mundiales puede llegar a 182,33 ng/g (Mattos et al., 2017) (Sadighara et al., 2021). En Italia, el 33 % del pescado del mar y el 85 % de los que venían de piscifactorías estaban contaminadas con OTs (Amodio-Cocchieri et al., 2000). El TBT y el trifenilestaño (TPHT) se han detectado también en el polvo doméstico y en los materiales de los suelos en Alemania, Países Bajos, Reino Unido y Estados Unidos (Fromme et al., 2005) (Kannan et al., 2010).

La EFSA establece que la IDT para los cuatro principales compuestos OTs, TBT, TPHT, dibutilestaño (DBT) y di-*n*-octilestaño (DOT) debe ser de un máximo de 0,25 µg/kg p.c./día (Chung et al., 2020). Sin embargo, estos productos pueden bioacumularse en tejidos, favoreciendo su toxicidad a largo plazo. Se ha visto bioacumulación de OTs en sangre de poblaciones en Estados Unidos y se ha asociado con disfunciones inmunológicas (Inadera y Shimomura, 2005). De igual modo, se ha detectado presencia de TBT en hígado en poblaciones muy distantes en el globo en el rango de 11 a 96 ng/g de peso húmedo (Rantakokko et al., 2014).

4.3 Evidencia científica

Los estudios *in vitro* muestran que los compuestos OTs promueven la diferenciación de adipocitos como agonistas de la vía del PPAR γ /receptor retinoide X (RXR) (Kanayama et al., 2005) (Grün y Blumberg, 2006) (Grün et al., 2014). El TBT activa los tres heterodímeros RXR-PPAR α , γ , Δ , principalmente a través de su interacción con RXR, TBT se une al RXR como un aducto covalente a la cisteína 432 de la hélice 11 de la proteína RXR α (Le Maire et al., 2009). Inadera y Shimomura (2005) investigaron el efecto del TBT en la diferenciación de adipocitos. Cuando las células 3T3-L1 confluentes se incubaron con TBT durante 2 días en presencia o ausencia de isobutimetilxantina, dexametasona e insulina, la acumulación de lípidos en los adipocitos aumentó considerablemente. En otro estudio se muestra que el TBT puede activar el heterodímero RXR-PPAR γ , induciendo adipogénesis, almacenamiento de triglicéridos y la expresión de genes marcadores adipogénicos en células 3T3-L1 de manera dependiente de PPAR γ (Li et al., 2011). Asimismo, Kirchner et al. (2010) observaron que la exposición al TBT altera el compartimiento de células madre al sensibilizar a

las células madre estromales multipotentes para que se diferencien en adipocitos, un efecto que probablemente podría aumentar la masa adiposa con el tiempo. Otros resultados muestran que el TBT cambió la diferenciación de las células mesenquimales derivadas de médula ósea y del tejido adiposo preferentemente hacia el linaje adiposo y lejos del linaje óseo en ratones expuestos (Yanik et al., 2011). Además, se ha encontrado que el TBT promueve tanto el recambio de proteínas RXR α como la acumulación de lípidos, debido a que este compuesto, de una manera dependiente del tiempo y la dosis, redujo significativamente los niveles de RXR α (Stossi et al., 2019).

En modelos animales (Zhan et al., 2020), la exposición al TBT en la comida induce un aumento significativo del peso corporal y de la grasa epididimal, así como la hipertrofia de los adipocitos, directamente relacionada con la obesidad (Ouadah-Boussouf y Babin, 2016) (Murphy et al., 2017). Los altos niveles de lípidos pueden agravar la respuesta inflamatoria (Miglio et al., 2013) (Manzoni et al., 2019), lo que puede estar asociado a las elevadas citoquinas proinflamatorias en el tejido adiposo de animales obesos.

El TBT puede alterar las funciones de la hormona tiroidea a través de la regulación a la baja de la peroxidasa tiroidea y la supresión de los niveles de T4 (tiroxina) y T3 (triiodotironina) (Sharan et al., 2014). Las hormonas tiroideas juegan un papel crítico en la homeostasis del metabolismo de la glucosa a través de la promoción de la maduración de los islotes y el mantenimiento de la función fisiológica normal de las células α y β del páncreas (Matsuda, et al., 2017). Por lo tanto, la disminución del nivel de T4 y T3 puede promover el desarrollo de la disbiosis de la homeostasis de la glucosa y la insulina en los ratones.

Por otra parte, la exposición al TBT disminuye significativamente la concentración de testosterona en ratones. Esta hormona es capaz de reducir la acumulación de grasa, inhibir la respuesta inflamatoria y promover la oxidación de la grasa hepática en los mamíferos macho (Markle et al., 2013) (Pintana et al., 2015). Por lo tanto, la falta de T3, T4 y testosterona inducida por la exposición al TBT puede contribuir al deterioro de la homeostasis de la glucosa y la insulina y al sobrepeso en modelos animales.

Por su parte, la exposición en útero al TBT dio lugar a una acumulación aparentemente elevada de lípidos en los depósitos adiposos, el hígado y los testículos de los ratones neonatos y a un aumento de la masa adiposa epididimal en los ratones adultos (Grün et al., 2006). Además, se ha demostrado que el TBT interrumpe la señalización endocrina, interaccionando con los receptores estrogénicos ER α y ER β , el RXR y el PPAR γ , que potencialmente promueven la adipogénesis en ratones (Grün et al., 2006) (Penza et al., 2011).

Los estudios epidemiológicos sobre la relación entre la exposición a OTs y obesidad son muy escasos. Hasta donde llega nuestro conocimiento, solamente hay un estudio finlandés prospectivo que relaciona la exposición a OTs con la obesidad. En este trabajo, se recogieron 110 muestras de placenta humana y se analizó la presencia de TBT, DBT y TPhT. El TBT fue detectado en el 99 % de las placentas por encima del límite de cuantificación. Sin embargo, para el resto de OTs, las concentraciones detectadas estaban por debajo del límite de cuantificación en el 90 % (DBT) y 57 % (TPhT) de las muestras. Los resultados mostraron que el TBT detectado en la placenta se asoció positivamente con el aumento de peso durante los primeros tres meses de vida (Rantakokko et al.,

2014). Sin embargo, no se encontró asociación entre la presencia de OTs en placenta y el peso de los niños a edades más tardías.

La Tabla 3 muestra un resumen de los efectos obesogénicos de los compuestos organoestánicos demostrados en los estudios analizados en este informe.

Tabla 3. Principales hallazgos de los estudios <i>in vitro</i> , <i>in vivo</i> y epidemiológicos sobre los efectos obesogénicos de los OTs			
Tipo de estudio		Efecto obesogénico	Referencias
<i>In vitro</i>	- Preadipocitos 3T3-L1 murinos - Preadipocitos humanos primarios - Células madre derivadas del tejido adiposo humano (célula madre mesenquimatosa adulta)	- ↑ Adipogénesis - ↑ Acumulación lipídica	Kanayama et al. (2005); Inadera y Shimomura (2005); Grun y Blumberg (2006); Kirchner et al. (2010); Li et al. (2011); Yanik et al. (2011); Grün et al. (2014); Stossi et al. (2019)
<i>In vivo</i>	Roedores - Ratones CD-1 - Ratas Sprague-Dawley - Ratones C57BL/6 - Ratas derivadas de una cepa Wistar Oveja (múltiparas cruzadas Polypay Dorsett y primíparas) Pez cebra (<i>Danio rerio</i>)	- ↑ Tejido adiposo - ↑ Peso corporal, obesidad - ↑ Respuesta inflamatoria - ↓ Testosterona - Alteración de las hormonas tiroideas - Disbiosis de la homeostasis de la glucosa	Markle et al. (2013); Pintana et al. (2015); Sharan et al. (2014); Murphy et al. (2016); Ouadah-Boussouf y Babin (2016); Matsuda et al. (2017); Zhan et al. (2020)
Epidemiológicos	Humanos	- ↑ Peso corporal a los 3 meses de vida - Presencia en las placentas	Rantakokko et al. (2014)

4.4 Resumen de la evidencia científica y comentarios

La enorme toxicidad de los compuestos organoestánicos, así como la persistencia de los mismos, hace necesario que se estudien sus consecuencias en la salud humana. El efecto obesogénico del TBT ha sido demostrado ampliamente en estudios *in vitro* e *in vivo*. Sin embargo, los estudios epidemiológicos realizados han sido escasos.

Dado el demostrado efecto obesogénico de este compuesto en modelos celulares y animales, son necesarios más estudios epidemiológicos que analicen el efecto de la exposición a este compuesto en la obesidad y otras patologías asociadas.

5. Bifenilos Policlorados (PCBs)

5.1 Descripción y usos

Los bifenilos policlorados (PCBs) son conocidos contaminantes orgánicos persistentes que se utilizaron ampliamente como fluidos refrigerantes en una extensa gama de dispositivos eléctricos y electrónicos (Madgett et al., 2022). También se empleaban como aditivos de la pintura, en el papel de copia sin carbón y en los plásticos, además de producirse involuntariamente durante la combustión (Lee et al., 2014). Los PCBs están prohibidos en Estados Unidos desde 1979 y en Europa desde 1987 (Madgett et al., 2022). Esta prohibición adquirió un carácter internacional en la Convención de Estocolmo de Naciones Unidas en 23 de mayo de 2001, habiendo ratificado actualmente el Convenio 184 países (Mishra et al., 2022). A pesar de su prohibición, existe aún una emisión no intencionada en algunas industrias como es el caso de la producción de caucho de silicona (Hombrecher et al., 2021). Esto unido a su alta persistencia, hace que la exposición a estos compuestos siga siendo alta, sobre todo a través de la dieta (Heindel et al., 2022).

Los PCBs pueden provocar cáncer, defectos genéticos, daño en el ADN, problemas dérmicos y varias alteraciones relacionadas con el hígado, riñón y corazón (Christensen et al., 2021). Además, están clasificados como disruptores endocrinos con capacidad de producir efectos obesogénicos en humanos ya que mimetizan, antagonizan o modifican la actividad natural hormonal (Domazet et al., 2020). Existen 209 congéneres, de los que se ha observado acción disruptora endocrina tanto estrogénica (PCB-44, PCB-49, PCB-52, PCB-101, PCB-187) como antiestrogénica (PCB-64, PCB-74, PCB-77, PCB-105, PCB-118, PCB-128, PCB-138, PCB-170).

5.2 Exposición alimentaria

La principal contribución a la dieta a los PCBs son los alimentos de origen animal, principalmente aquellos con contenido graso, habiéndose encontrado los niveles más altos de PCBs en tejido adiposo, tanto animal como humano (Dewailly et al., 1999) (Kania-Korwel et al., 2005) (Covaci et al., 2008). Caben destacar alimentos como la leche y sus derivados (mantequilla y queso), pescado y carne de ganado (Yu et al., 2021).

El *Panel on Contaminants in the Food Chain* (Panel CONTAM) de la EFSA estableció una Ingesta Semanal Tolerable (IST) de 2 pg TEQ/kg p.c./semana para dioxinas y PCBs similares a las dioxinas (EFSA, 2018). En esa opinión científica se apunta que, teniendo en cuenta los datos de consumo en Europa y la presencia de estos compuestos en alimentos, en los grupos de edad de adolescentes, adultos y ancianos se excede considerablemente dicha IST.

5.3 Evidencia científica

Se ha descrito como mecanismo de actuación obesogénico de los PCBs la interacción con el receptor *aryl hydrocarbon* (AhR). Asimismo, se han descrito otros mecanismos obesogénicos como la vía del factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras *kappa* de las células B activadas (NFkB) (Wu et al., 2017) y la de la proteína Fsp27 (Kim et al., 2017). El efecto obesogénico de los PCBs es específico de cada congénere y aún queda mucho por estudiar (Veiga-Lopez et al., 2018).

En general, los PCBs parecen estar implicados en la regulación de la adipogénesis; sin embargo, mientras el PCB-126 (similar a la dioxina) posee un efecto inhibitor de la adipogénesis (Brodie et al., 1997) (Gadupudi et al., 2015), posiblemente dependiente de un mecanismo molecular que active el receptor AhR (Hanlon et al., 2003), los que no se comportan como una dioxina (PCB-153 y -138) tienen un efecto adipogénico en las células murinas diferenciadas a adipocitos 3T3-L1 y en las líneas celulares de pre-adipocitos viscerales humanos (*Human Preadipocytes-visceral*, HPA-v) (Sales et al., 2013) (Kim et al., 2017) (Yu et al., 2021). Además, este efecto adipogénico se ha demostrado también *in vivo* en ratones hembra expuestas a PCB-153 con un aumento de la grasa corporal, un incremento del tamaño de los adipocitos abdominales subcutáneos y una acumulación de lípidos en el hígado y dislipidemia (Chi et al., 2018) (Min et al., 2020). Estos estudios, relacionaron dichos efectos con la alteración de la microbiota intestinal.

Diferentes estudios epidemiológicos han revelado una relación entre la exposición a PCBs y una mayor prevalencia de obesidad (Donat-Vargas et al., 2014) (Lauritzen et al., 2018) (Leong et al., 2019) (Wolf et al., 2019). Sin embargo, no siempre se ha detectado dicha asociación entre la presencia de PCBs y los efectos adversos descritos. Se ha observado una relación positiva entre la ingesta dietética de PCBs y el aumento de la incidencia de obesidad en un estudio prospectivo en España con más de 12 000 individuos (Donat-Vargas et al., 2014). También en España, se asoció el incremento del IMC y la exposición a PCB-138 y PCB-180 (Agay-Shay et al., 2015). La exposición a niveles bajos de PCB-153 se ha asociado con bajo peso en neonatos en un estudio europeo con 7990 individuos (Govarts et al., 2012). Es de destacar que el bajo peso al nacer se asocia con un aumento del riesgo de obesidad en la adolescencia y en la edad adulta (Jornayvaz et al., 2016) (Martín-Calvo et al., 2022). Por el contrario, en un estudio realizado en 145 individuos se observó una relación negativa entre los niveles séricos de PCB-153, PCB-180 y PCB-170, y el IMC y tejido adiposo (Dirinck et al., 2011). Igualmente, estudios recientes apuntan que la carga corporal de PCBs no está relacionada con el aumento de prevalencia de obesidad en una población indígena en Canadá (Akbar et al., 2021).

Otro aspecto importante es la exposición prenatal. Hay evidencias epidemiológicas de que los PCBs pueden atravesar la barrera placentaria y alcanzar la circulación fetal en un 50 % de lo observado en la circulación materna (Soechitram et al., 2004) (Park et al., 2008). Se ha demostrado que exposiciones de los progenitores antes de la concepción a los PCBs pueden influir en el peso del neonato (Robledo et al., 2015). La exposición de bebés a través de la leche materna es importante, aunque en un estudio realizado en leche de madres con obesidad y normopeso no se observaron diferencias significativas en la presencia de PCBs entre ambos grupos (Gautam et al., 2020). También es importante resaltar que los PCBs que se acumulan en el tejido adiposo pueden ser liberados a la circulación sistémica durante la pérdida de peso (Louis et al., 2014).

La Tabla 4 muestra un resumen de los efectos obesogénicos de los PCBs demostrados en los estudios analizados en este informe.

Tabla 4. Principales hallazgos de los estudios *in vitro*, *in vivo* y epidemiológicos sobre los efectos obesogénicos de los PCBs

Tipo de estudio		Efecto obesogénico	Referencias
<i>In vitro</i>	- 3T3-L1 (preadipocitos) - AML-12 (hepatocitos)	- ↑ Triglicéridos - ↑ Tejido adiposo - ↓ Absorción de glucosa - Resistencia a la insulina mediada por la proteína específica de la grasa 27	Wu et al. (2017); Kim et al. (2017)
<i>In vivo</i>	Roedores - Ratones hembra C57BL/6	- ↑ Tejido adiposo abdominal - Acumulación de lípidos en el hígado - ↑ De la expresión de citoquinas proinflamatorias (TNF-α, iNOS y IL-6)	Chi et al. (2018); Min et al. (2020)
Epidemiológicos	Humanos	- ↑ IMC - ↑ Tejido adiposo - ↓ Peso en neonatos - No relación con obesidad	Donat-Vargas et al. (2014); Lauritzen et al. (2018); Leong et al. (2019); Wolf et al. (2019); Agay-Shay et al. (2015); Govarts et al. (2012); Dirinck et al. (2011); Akbar et al. (2021)

5.4 Resumen de la evidencia científica y comentarios

Los estudios *in vitro*, *in vivo* y epidemiológicos disponibles indican un posible efecto obesogénico de estos compuestos. Sin embargo, hay una enorme complejidad en su estudio debido a la amplia variedad de congéneres existentes, ya que en algunos casos se ha confirmado los efectos obesogénicos opuestos, existiendo además dependencia de la dosis. Por otro lado, frecuentemente la población se expone a una mezcla de PCBs, dificultando aún más el estudio de la relación entre la exposición a estos compuestos y la obesidad. Se hacen necesarios más trabajos que estudien el efecto obesogénico de los PCBs, teniendo en cuenta el efecto combinado con otros compuestos orgánicos persistentes como las dioxinas que presentan mecanismos de acción similares.

6. Dioxinas

6.1 Descripción y usos

El término dioxinas comprende las dibenzodioxinas policloradas (PCDDs), que son una familia de 75 congéneres, y los dibenzofuranos policlorados (PCDFs), siendo 135 en este caso (Lee et al., 2014). Estos compuestos son producidos de forma no intencionada excepto para fines de investigación. Se pueden producir como subproductos indeseables de ciertos procesos como la fabricación de otros productos químicos o el blanqueo en las fábricas de papel; también se liberan de las incineradoras y se forman durante la cloración en las plantas de tratamiento de aguas residuales y potables

(Lee et al., 2014). Están incluidos en la lista de contaminantes orgánicos persistentes de la Convención de Estocolmo de Naciones Unidas. De todos ellos, destaca la 2,3,7,8-tetraclorodibenzodioxina (TCDD) por ser la dioxina más tóxica y estudiada, estando clasificada por el Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer (IARC) como carcinogénico para los humanos (Heindel et al., 2022).

6.2 Exposición alimentaria

En una revisión realizada con datos de diferentes países del mundo entre 2010 y 2021, se indicó que a pesar de poner de manifiesto la presencia de estos compuestos en distintos alimentos, las ingestas dietéticas diarias/semanales/mensuales tolerables de dibenzo-p-dioxinas polibromadas y furanos no se superan a día de hoy en la mayoría de los casos (González y Domingo, 2021). Apuntan, además, que los valores de estos contaminantes han disminuido tanto en alimentos como en humanos, y que en base a los datos que permiten la comparación a lo largo del tiempo, se ha observado una reducción muy significativa de 210 pg I-TEQ/día en 1998 a 8,54 pg WHO-TEQ/día en 2018 (González et al., 2018), siendo esta reducción paralela a los valores sanguíneos en humanos (Nadal et al., 2019). No obstante, otros estudios recientes afirman que, a pesar de esa disminución en los niveles de estos contaminantes, existen subgrupos de población, como los niños, que exceden la ingesta tolerable de 2 pg TEQ/kg p.c./semana por el consumo de alimentos contaminados en Italia (Ceci et al., 2022).

Las dibenzodioxinas y dibenzofuranos policlorados se encuentran en alimentos de origen animal como carne, pescado, leche y huevos (Rusin et al., 2019), siendo el aporte a través de los alimentos la principal ruta de exposición para la población general (González y Domingo, 2021). La OMS estableció una IDT de 10 pg/kg p.c./día para la TCDD, teniendo en cuenta sus efectos hepatotóxicos, inmunotóxicos y efectos sobre la reproducción en animales de experimentación (OMS, 1991). En 1998, la IDT fue modificada a 1-4 pg TEQ/kg p.c./día (OMS, 1998). Posteriormente, se han establecido diferentes valores guías: IST de 14 pg WHO-TEQ/kg p.c./semana (SCF, 2001) y una ingesta provisional mensual tolerable de 70 pg TEQ/kg p.c./mes (JECFA, 2001). No obstante, el valor de referencia en Estados Unidos es más conservador, habiendo propuesto una dosis de referencia (RfD) oral de 0,7 pg/kg p.c./día, tres veces más bajo que el valor de Europa (EPA, 2012). En 2018, el Panel CONTAM de la EFSA completa esta revisión exhaustiva, considerando nuevos recursos epidemiológicos para la observación de efectos en humanos y datos de pruebas en animales como evidencia de apoyo, así como técnicas de modelos farmacocinéticos más perfeccionadas. Como conclusión, el Panel estableció una nueva IST para las dioxinas y PCB similares a las dioxinas en alimentos de 2 pg/kg p.c., siete veces más bajo que el consumo tolerable anterior (EFSA, 2018).

6.3 Evidencia científica

El mecanismo de obesogénesis de estos compuestos parece ser debido a su agonismo con el receptor AhR. Se sabe que el TCDD muestra efectos antiadipogénicos con disminución de la expresión de C/EBP β , PPAR γ 2, factores adipogénicos claves (aP2) y transportador de glucosa tipo 4 (GLUT4). También provoca disminución de la captación de glucosa o de la actividad LPL en células 3T3-L1, células C3H10T1/2 y adipocitos primarios de rata (Brodie et al., 1997) (Nagashima y Matsu-

mura, 2002) (Cimafranca et al., 2004). En animales de experimentación se han observado alteraciones de las concentraciones séricas de triglicéridos y daños en el hígado, siendo éstos más graves en ratones alimentados con una dieta alta en grasas (Duval et al., 2017). Resultados similares se observaron en ratones hembra expuestas a TCDD durante la lactancia y el embarazo, con una mayor susceptibilidad a la obesidad y la diabetes inducidas por la dieta alta en grasas (Hoyeck et al., 2020). De igual forma, se confirmó que la dioxina TCDD también es obesogénica en ratones adultos alimentados con una dieta alta en grasas (Brulport et al., 2017). Por todo ello, podemos decir que la TCDD influye en la obesidad *in vivo* dependiendo de las dosis utilizadas y del tipo de dieta (La Merrill et al., 2009). También mencionar que, al igual que los PCBs, se ha visto que la TCDD puede alterar tanto la composición del microbioma como las interacciones entre el huésped y la microbiota (Brawner et al., 2019).

A pesar de que no fue una exposición oral, cabe mencionar los incidentes de la guerra de Vietnam (pulverizaciones con un herbicida que contenía TCDD sobre Vietnam entre 1962 y 1971) (Longnec-ker y Michalek, 2000) y la explosión de una fábrica química en Seveso, Italia, en 1976 (Eskenazi et al., 2018). Estos incidentes permitieron recabar datos epidemiológicos de cohortes con exposición accidental (veteranos de la guerra de Vietnam y residentes cerca de Seveso) o laborales (agricultores) expuestos a altas dosis de dioxina, los cuales concluyen en un mayor riesgo de diabetes y de alteración del metabolismo de la glucosa y señalización de la insulina (Taylor et al., 2013) (Goodman et al., 2015) (Eskenazi et al., 2018) en consonancia con los datos de los estudios con roedores. Sin embargo, no hay datos claros que asocien la exposición a la TCDD con un mayor riesgo de obesidad (Heindel et al., 2022).

En un estudio realizado en China, se observa que las concentraciones sanguíneas de PCDD/Fs encontradas en mujeres fueron mayores que en varones en todos los grupos de edad (Han et al., 2022). Estos estudios, también encontraron que las concentraciones de PCDD/Fs y PCBs en la sangre de las mujeres eran de 6,6 a 37 veces mayores que en la sangre del cordón umbilical, y que era más evidente en compuestos con mayor contenido de cloro, que probablemente tenga mayor dificultad para atravesar la barrera placentaria.

La Tabla 5 muestra un resumen de los efectos obesogénicos de las dioxinas demostrados en los estudios analizados en este informe.

Tabla 5. Principales hallazgos de los estudios *in vitro*, *in vivo* y epidemiológicos sobre los efectos obesogénicos de las dioxinas

Tipo de estudio		Efecto obesogénico	Referencias
<i>In vitro</i>	- Preadipocitos derivados de células epididimarias - Células 3T3-L1 - Células C3H10T1/2	- ↓ mRNA para C/EBPα - ↓ mRNA para PRARγ2 - ↓ mRNA para PRARγ - ↓ mRNA para αP2 - ↓ Captación de glucosa - ↓ Tamaño y número de vesículas lipídicas dentro de los adipocitos	Brodie et al. (1997); Nagashima y Matsumura (2002); Cimafranca et al. (2004)

Tabla 5. Principales hallazgos de los estudios *in vitro*, *in vivo* y epidemiológicos sobre los efectos obesogénicos de las dioxinas

Tipo de estudio		Efecto obesogénico	Referencias
<i>In vivo</i>	Roedores - Ratones C57BL/6J - Ratones C57BL/6 - Ratones DBA/2J	- ↑ Deterioro hepático - ↑ Cyp1a1 expresión - ↑ Peso corporal, obesidad en el sexo femenino - ↓ Leptina en el sexo femenino - ↑ Glucemia en ayunas - ↑ Tejido adiposo	Duval et al. (2017); Hoyer et al. (2020); Brulport et al. (2017); La Merrill et al. (2009)
Epidemiológicos	Humanos	- Concentraciones sanguíneas más elevadas en el sexo femenino - ↑ Mayor riesgo de diabetes en personas con elevados niveles de dioxinas en sangre	Han et al. (2022); Longnecker y Michalek (2000)

6.4 Resumen de la evidencia científica y comentarios

Los estudios disponibles hasta el momento tanto en humanos, como en roedores incluso *in vitro*, no pueden establecer una relación clara entre la exposición a PCDD/Fs y el efecto obesogénico. En algunos casos sí se ha observado dicho efecto bajo determinadas circunstancias, destacando la presencia de otros compuestos que actúen posiblemente de manera sinérgica. Al igual que en el caso de los PCBs, lo que sí se ha demostrado es su participación en otras patologías relacionadas con la obesidad, como la inflamación y las alteraciones metabólicas. Se hacen necesarios más estudios que investiguen el efecto obesogénico de las dioxinas teniendo en cuenta su interacción con otros compuestos orgánicos persistentes que actúan con mecanismos de acción similares.

7. Plaguicidas organoclorados

7.1 Descripción y usos

Diferentes clases de plaguicidas organoclorados han sido estudiados por su capacidad obesogénica siendo los más ampliamente examinados el diclorodifeniltricloroetano (DDT) y su metabolito diclorodifenildicloroetileno (DDE) que es altamente lipofílico y persistente en el medioambiente y en la cadena alimentaria.

En la mayoría de los países, los plaguicidas organoclorados han sido prohibidos, pero debido a su carácter residual y a su acumulación en la cadena alimentaria, al ser compuestos ubicuos y persistentes, han sido detectados en aire, agua, sedimentos marinos, así como en peces y fauna salvaje (Zumbado et al., 2004) (Keswani et al., 2022).

7.2 Exposición alimentaria

Los organoclorados presentan una elevada persistencia en el ambiente (de meses a años) (Yang et al., 2017), provocando efectos nocivos para el ser humano, tanto agudos como crónicos, en función de la cantidad y del modo de exposición. La exposición a estos productos químicos está muy extendida en todo el mundo a través de la contaminación del aire, el agua, los alimentos y muchos bienes de consumo, incluidos plásticos y cosméticos. Debido a su naturaleza semivolátil, pueden atravesar una gran distancia, transportados por el viento. Por otra parte, al ser moléculas lipofílicas, tienen gran capacidad de acumularse a través de la cadena trófica, principalmente en el tejido adiposo de los organismos (Rosenfeld y Feng, 2011). Por tanto, se detectan más comúnmente en alimentos ricos en grasa. Podemos ingerirlas a través de pescados y carnes grasas, leche y derivados (Linares et al., 2010). No obstante, los cultivos pueden estar contaminados, por lo que frutas, verduras, aceites, cereales y legumbres también pueden ser fuentes de plaguicidas organoclorados (Guo et al., 2019).

En el informe elaborado por la EFSA (*Chemicals in food*, EFSA 2016a) se indica que, para los 12 productos analizados en dicho informe, la probabilidad de que los ciudadanos europeos estén expuestos a concentraciones de residuos de plaguicidas que puedan suponer un riesgo para la salud a corto plazo es baja, y despreciable para un riesgo a largo plazo. Los Estados miembros y la Comisión Europea establecen las normas sobre la gestión del riesgo de los plaguicidas como el establecimiento de límites legales de residuos de plaguicidas en alimentos y piensos (Límites Máximos de Residuos o LMR).

7.3 Evidencia científica

Estudios realizados en cultivos celulares con pre-adipocitos han puesto de manifiesto que los plaguicidas organoclorados ejercen un efecto obesogénico a través de la activación de la adipogénesis. Esto se debe a su capacidad para activar factores de transcripción que regulan este proceso, como es el caso del PPAR γ . Utilizando la línea celular murina de pre-adipocitos 3T3-L1, se ha observado que las células expuestas a DDT hacen que este factor de transcripción, así como las proteínas de unión a elementos reguladores del esteroide-1c (SREBP-1c) y el C/EBP-1 α , que también son factores de transcripción que regulan la adipogénesis, se sobre-expresen (Moreno-Aliaga y Matsumura, 2002). En células mesenquimales humanas también se ha observado un incremento de la proliferación celular, con aumento de la expresión de genes como PPAR γ , el transportador de glucosa GLUT4 y la enzima LPL (Strong et al., 2015).

Trabajos realizados en roedores han demostrado que los efectos del DDT en la adiposidad también pueden estar relacionados con una reducción de la termogénesis y, por tanto, del gasto de energía (La Merrill et al., 2014). Así, en este estudio, la administración de DDT a ratones durante la gestación produjo una reducción de la temperatura corporal, de la tolerancia al frío y del gasto energético, y un aumento transitorio de la grasa corporal, en las crías hembra cuando llegaron a la etapa adulta (vonderEmbse et al., 2021), concluyéndose que la exposición a DDT y DDE produce en roedores una disminución de la termogénesis del tejido adiposo marrón. Sin embargo, en otros estudios como el de Al-Obaidi et al. (2022), realizado en ratas, se ha observado una reducción de

la marronización del tejido adiposo blanco, sin cambios en la termogénesis en el tejido adiposo marrón tras 5 semanas de tratamiento con DDT o DDE.

Hoy en día se sabe que la composición de la microbiota intestinal juega un papel importante en el desarrollo de la obesidad. En este contexto, los organoclorados ingeridos pueden modificar la composición de la misma, generando disbiosis (Popli et al., 2022). Así, se ha observado que la exposición crónica de ratones adultos a una dosis baja de DDE durante 8 semanas influye en la composición relativa y la diversidad de la microbiota intestinal, y altera el metabolismo de los ácidos biliares (Liu et al., 2017). En concreto, se encontraron niveles elevados de *Firmicutes*, especialmente *Lactobacillus*. También se produjo un aumento de *Proteobacteria* y una disminución de *Bacteroidetes*, *Verrucomicrobia*, *Actinobacteria* y *Candidatus saccharibacteria*. A nivel de género, disminuyó la abundancia relativa de *Parabacteroides*, *Prevotella*, *Bacteroides*, *Clostridium XIVa* y *Clostridium IV*; mientras que *Barnesiella*, *Alloprevotella*, *Oscillibacter*, *Lactobacillus*, *Parasutterella* y *Akkermansia* se vieron incrementados (Liu et al., 2017). Los cambios en la composición de la microbiota originan, a su vez, cambios en la producción de ácidos grasos de cadena corta, que pueden jugar un papel clave en el desarrollo de patologías de base metabólica como la obesidad y la diabetes.

Estudios realizados en humanos ponen de manifiesto que la carga materna de organoclorados también puede influir en el desarrollo de la microbiota intestinal de los bebés, a través de la leche materna. Algunos estudios han correlacionado los niveles altos de DDT en la leche materna de madres noruegas con la abundancia del género *Streptococcus* en los bebés, lo que conduce a una alta probabilidad de desarrollar obesidad (Iszatt et al., 2019). Además, se ha demostrado que la alta carga materna de organoclorados modifica la microbiota del calostro en las madres que amamantan, lo que eventualmente afecta la colonización microbiana del intestino del bebé (Tang et al., 2019).

Numerosos estudios epidemiológicos han centrado su atención en los efectos de la exposición a organoclorados en la programación fetal. Así, Verhulst et al. (2009) describieron una asociación positiva entre la exposición perinatal a DDT y el desarrollo de sobrepeso en niños y niñas de 3 años y Warner et al. (2017) observaron una asociación similar en niños de 12 años. Otro estudio mostró que, mientras que la exposición perinatal a DDT se asociaba con el desarrollo de sobrepeso en niños, la de su metabolito DDE se asociaba con sobrepeso en niñas de 6 años (Valvi et al., 2012). En definitiva, se ha encontrado evidencia científica consistente que indica que la exposición prenatal a DDE está asociada con un aumento de peso acelerado en la infancia, y a un mayor riesgo de obesidad infantil, en más de 12 estudios prospectivos (Vrijheid et al., 2016). Solo tres estudios han encontrado asociaciones nulas o negativas entre la exposición al DDE y el crecimiento y la obesidad infantil (Vrijheid et al., 2016). La exposición materna a DDT también se ha relacionado con el desarrollo de sobrepeso en las hijas cuando llegan a la etapa adulta (45-53 años) (La Merrill et al., 2020). Recientemente, se ha publicado un meta-análisis en el que se indica que las exposiciones perinatales a DDE y hexaclorobenceno se asociaron con un mayor IMC en los niños (Stratakis et al., 2022).

Los efectos de la exposición a organoclorados pueden ir más allá de la siguiente generación. Así, un estudio llevado a cabo en ratas expuestas DDT mostró que los descendientes de la generación F1 no desarrollaron obesidad, mientras que tanto los descendientes masculinos como femeninos de la generación F3 tenían obesidad (Skinner et al., 2013). En esta misma línea, en algunos estudios

en humanos se ha asociado la exposición a DDT de las abuelas con el desarrollo de obesidad en la etapa adulta, en la segunda generación (Cirillo et al., 2021). Dado que la exposición a organoclorados puede afectar a la programación fetal e inducir cambios que se aprecian en las siguientes generaciones, hay que pensar que es probable que actúen a través de mecanismos epigenéticos, concretamente parece que pueden inducir cambios en la metilación del ADN, en zonas concretas llamadas islas 5'-C-fosfato-G-3 (CpG) (Skinner et al., 2013).

En cuanto a estudios en humanos adultos, existen numerosas evidencias de la relación entre la exposición a organoclorados y el desarrollo de obesidad. Un estudio prospectivo realizado en adultos jóvenes reveló que el DDE se asociaba con un mayor índice de masa corporal, 18 años después de la medida de la exposición (Lee et al., 2011). En el meta-análisis publicado por Cano-Sancho et al. (2017) se identificaron siete estudios epidemiológicos prospectivos en los que se encontraban asociaciones positivas entre la exposición a DDE y la adiposidad.

En el *Duke University Diet and Fitness Center* de Reino Unido llevaron a cabo un estudio destinado a investigar si la reducción de peso producía cambios en las concentraciones plasmáticas de organoclorados, o si otros factores, como la distribución de la grasa corporal y el historial de ciclos de peso, estaban asociados con los niveles basales de organoclorados, en 10 mujeres con sobrepeso en un programa estructurado de reducción de peso. Los investigadores encontraron una asociación positiva entre las concentraciones plasmáticas de DDT y los valores del índice cintura/cadera, que se mantuvo significativa incluso después de ajustar por la edad (Frugé et al., 2016).

La Tabla 6 muestra un resumen de los efectos obesogénicos de los plaguicidas organoclorados demostrados en los estudios analizados en este informe.

Tabla 6. Principales hallazgos de los estudios *in vitro*, *in vivo* y epidemiológicos sobre los efectos obesogénicos de los plaguicidas organoclorados

Tipo de estudio		Efecto obesogénico	Referencias
<i>In vitro</i>	- Preadipocitos 3T3-L1 murinos	-↑ Adipogénesis -↑ Acumulación lipídica	Moreno-Aliaga y Matsumura (2022)
	- Células madre mesenquimatosas humanas	-↑ Proliferación	Strong et al. (2015)
<i>In vivo</i>	Roedores - Ratones C57Bl/6 (exposición de las madres en el período gestacional) - Ratas Sprague-Dawley	En las crías hembras, en su etapa adulta: -↓ Temperatura corporal -↓ Tolerancia al frío -↓ Gasto energético -↓ Termogénesis en tejido adiposo marrón -↓ Marronización del tejido adiposo blanco - Cambios en la microbiota intestinal	La Merrill et al. (2014; Vonder-Embe et al. (2021) Al-Obaidi et al. (2022) Liang et al. (2019)

Tabla 6. Principales hallazgos de los estudios *in vitro*, *in vivo* y epidemiológicos sobre los efectos obesogénicos de los plaguicidas organoclorados

Tipo de estudio		Efecto obesogénico	Referencias
Humanos	- Epidemiológicos - De intervención	- ↑ Peso corporal (sobrepeso/obesidad) - Cambios en la microbiota del bebé (en el caso de madres en periodo de lactancia)	Verhulst et al. (2009); Lee et al. (2011); Valvi et al. (2012); Lee (2012); Skinner et al. (2013); Vrijheid et al. (2016); Warner et al. (2017); Cano-Sancho et al. (2017); Iszatt et al. (2019); Tang et al. (2019); La Merrill et al. (2020); Stratakis et al. (2022); Cirillo et al. (2021)

7.4 Resumen de la evidencia científica y comentarios

La evidencia científica existente avala el efecto obesogénico de los plaguicidas organoclorados. Aunque son muchas las moléculas incluidas en este grupo, la mayor parte de los estudios se han centrado en el DDT y su metabolito DDE. Si bien es cierto que su uso ya no está permitido, es posible que, debido a su elevada persistencia en el ambiente, personas que se expusieron hace mucho tiempo a estas sustancias, o incluso personas cuyas madres o abuelas se expusieron a ellas, puedan desarrollar en la actualidad un exceso de peso corporal. No obstante, hay que tener en cuenta que el estudio de los organoclorados es extremadamente complejo ya que las concentraciones plasmáticas de DDT y DDE se ven afectadas por factores que gobiernan su excreción, así como por factores relacionados con el recambio de lípidos (ciclos de pérdida y ganancia de peso corporal). Efectivamente, además de la edad, que puede servir como índice de exposición acumulada a estos compuestos excepcionalmente estables, los factores asociados con la movilización de lípidos pueden modificar la exposición de tejidos que son objetivos específicos de estos compuestos.

8. Retardantes de llama

8.1 Descripción y usos

Los éteres de difenilo polibromados (PBDEs) empezaron a comercializarse en la década de 1960 y se produjeron comercialmente como mezclas de los tres: penta-, octa- y deca-PBDE (Kajiwara et al., 2008). Existen 209 congéneres (Pietron y Malagocki, 2017). Se utilizaban ampliamente en numerosos productos comerciales y domésticos a base de polímeros, como textiles, muebles y productos electrónicos, como retardantes del fuego (Shaw y Kannan, 2009) (Chang et al., 2020). Estos compuestos están incluidos en la lista de contaminantes orgánicos persistentes de la Convención de Estocolmo de Naciones Unidas desde 2009 (UNEP, 2009). Las mezclas de octa- y penta-PBDE se prohibieron en 2004, mientras que el deca-PBDE se dejó de producir gradualmente a partir de 2013 (Madgett et al., 2022). Las principales vías de exposición a estos compuestos son los alimentos de origen animal (principalmente pescados) y el polvo doméstico (Pietron y Malagocki, 2017).

8.2 Exposición alimentaria

A pesar de que su producción masiva se realizó en el principio del siglo XXI, y de que su prohibición ha sido de las últimas dentro de los contaminantes persistentes, es interesante destacar que las concentraciones de PBDEs encontradas en alimentos son menores que, por ejemplo, en el caso de los PCBs que cesaron su producción hace más de 30 años. Esto fue apuntado en un estudio realizado por Ceci et al. (2022), en el que, a excepción del cerdo, incluso en las muestras de peces y mariscos más contaminadas, la concentración de PBDEs es de un orden de magnitud menor que la de los PCBs. Estos autores también encontraron esta menor contaminación de PBDEs en comparación con otros compuestos persistentes como los PBDD/Fs. Resultados similares se encontraron en otros estudios sobre alimentos marinos (Fernandes et al., 2009).

En otro estudio reciente, se ha revisado el contenido de PBDEs en alimentos en la última década (2012-2022) (Marques et al., 2022). Si bien la comparación es complicada debido a la gran variabilidad de los métodos analíticos empleados, parece haber una tendencia general a la disminución de los niveles de PBDEs en los alimentos y, en consecuencia, de la ingesta dietética de estos contaminantes. No obstante, no se puede llevar a cabo una completa evaluación de riesgo debido a la ausencia de IDT para estos compuestos. Sin embargo, sí existen valores de referencia para algunos congéneres. Teniendo en cuenta los efectos de los PBDEs en el neurodesarrollo como punto final crítico, la EFSA identifica la *Benchmark Dose* (BMD) y su correspondiente límite inferior de confianza del 95 % para una respuesta de referencia del 10 %, *Benchmark Dose Lower Bound* (BMDL10s), para los siguientes congéneres de PBDE: PBDE-47, 309 µg/kg p.c., PBDE-99, 12 µg/kg p.c., PBDE-153, 83 µg/kg p.c. y PBDE-209, 1700 µg/kg p.c. (EFSA, 2011). Por otra parte, la EPA, en Estados Unidos, ha establecido RfD oral para algunos PBDEs: 7, 3 y 2 µg/kg p.c./día para el deca-PBDE octa-PBDE y penta-PBDE, respectivamente (EPA, 2017).

8.3 Evidencia científica

La mayoría de los PBDEs tienen actividad antiandrogénica *in vitro* e *in vivo* (Stoker et al., 2005); los tetra- y hexa-PBDEs tienen una potente actividad estrogénica *in vitro*; el hepta-PBDE y el 6-Hydroxy-2,2',4,4'-tetrabromodiphenyl ether (6-OH-BDE-47), un metabolito del PBDE-47, tienen actividad antiestrogénica (Hamers et al., 2006). Los efectos obesogénicos de PBDEs se han demostrado en estudios *in vitro* (Wen et al., 2019). Recientemente, se ha comprobado que el PBDE-99 estimula la primera fase de la adipogénesis en las células madre pluripotentes C3H10T1/2 (Wen et al., 2022). En ratas se ha observado que la exposición diaria PBDE-71 indujo marcadores de resistencia a la insulina, incluyendo el aumento de la lipólisis y la reducción de la oxidación de la glucosa en los adipocitos (Hoppe y Carey, 2007). La exposición materna de roedores al PBDE-47 predispuso a las crías a un mayor peso corporal durante el desarrollo postnatal temprano y al riesgo de disfunción metabólica (Suvorov et al., 2009) (Wang et al., 2018b). También desencadenó cambios transcriptómicos significativos en el tejido adiposo gonadal, situando al tejido adiposo como un objetivo primario del PBDE-47 (Abrha y Suvorov, 2018).

Este efecto obesogénico también se ha observado en estudios epidemiológicos, en los que se relaciona la acumulación de PBDEs en tejido adiposo humano con el desarrollo de la obesidad (He-

laleh et al., 2018) (Valvi et al., 2020). En niños expuestos a PBDEs a través de la madre se apreciaron asociaciones positivas de varios congéneres de PBDEs con medidas de adiposidad, en el caso de los niños sólo con PBDE-153 y en las niñas con PBDE-100 y PBDE-153. El tiempo de lactancia fue un factor determinante, observándose que la exposición prenatal a niveles bajos de PBDE puede influir en las medidas de adiposidad en la infancia, y que los efectos potenciales de los PBDEs se atenuaron con una lactancia materna mayor a 6 meses (Chen et al., 2022).

La Tabla 7 muestra un resumen de los efectos obesogénicos de los retardantes de llama demostrados en los estudios analizados en este informe.

Tabla 7. Principales hallazgos de los estudios <i>in vitro</i> , <i>in vivo</i> y epidemiológicos sobre los efectos obesogénicos de los retardantes de llama			
Tipo de estudio		Efecto obesogénico	Referencias
<i>In vitro</i>	- H4IIE (hepatoma de rata) - U-2 OS (osteoblasto humano) - T47D (cáncer de mama humano) - 3T3-L1 (preadipocitos) - C3H10T1/2 células madre mesenquimales	- Estimulación adipogénesis - ↑ Expresión PRARγ2	Hamers et al. (2006); Wen et al. (2019); Wen et al. (2022)
<i>In vivo</i>	Roedores - Ratas Wistar - Ratas Sprague-Dawley - Ratones ICR - Ratones C57BL/6 (CD-1)	- ↑ Lipólisis - ↓ Oxidación de la glucosa - ↑ Peso corporal - Disfunción metabólica	Stoker et al. (2005); Hoppe y Carey (2007); Suvorov et al. (2009); Wang et al. (2018b); Abrha y Suvorov (2018)
Epidemiológicos	Humanos	- ↑ Tejido adiposo	Helaleh et al. (2018); Valvi et al. (2020); Chen et al. (2022)

8.4 Resumen de la evidencia científica y comentarios

A pesar de que existe una tendencia a la disminución de los niveles de todos estos compuestos persistentes, aún sigue siendo preocupante su presencia en los alimentos, debido a los demostrados efectos obesogénicos en estudios *in vitro* e *in vivo*. Por este motivo, es importante que se mantenga su prohibición y se sigan realizando controles que garanticen que no se superen los niveles tolerables de estos contaminantes. Dada la escasez de estudios epidemiológicos observada, son necesarios más trabajos que analicen el efecto de la exposición humana a estos compuestos en enfermedades del metabolismo como la obesidad.

9. Compuestos perfluorados (PFAs)

9.1 Descripción y usos

Los compuestos perfluorados (PFAs) son sustancias químicas artificiales que se han utilizado en la industria y los productos de consumo desde la década de 1940. Se han identificado más de 200

categorías y subcategorías de uso para más de 1400 compuestos PFAs individuales, y algunos estudios afirman que hay más de 4000 de estos compuestos. Los PFAs se utilizan en una variedad de productos, incluyendo utensilios de cocina antiadherentes, ropa repelente al agua, tejidos y alfombras resistentes a las manchas, algunos cosméticos, espumas contra incendios y productos resistentes al agua, aceite y grasa. También se utilizan en productos menos conocidos como municiones, cuerdas de escalada, cuerdas de guitarra, césped artificial y rehabilitación de suelos (Sunderland et al., 2019) (Glüge et al., 2020).

Los compuestos PFAs más estudiados son el ácido perfluorooctanoico (APFO), ácido perfluorooctano sulfónico (APFOS), ácido perfluorohexano sulfónico (APFHxS) y ácido perfluorononanoico (APFN), estos dos últimos menos estudiados (Glüge et al., 2020).

En 2010, los sulfonatos de perfluorooctano (PFOs) se incluyeron en el Convenio de Estocolmo, cuyo objetivo es controlar los contaminantes orgánicos persistentes para proteger la salud humana y el medio ambiente, por lo que se debe restringir su uso tanto como sea posible. En 2020, se publicó el Reglamento (UE) N° 2020/784 que modifica la legislación comunitaria vigente y restringe el uso de contaminantes orgánicos persistentes. La nueva regulación limita específicamente el uso de APFO, sus sales y compuestos relacionados. Este reglamento establece una concentración máxima de 0,025 mg/kg para el APFO y cualquiera de sus sales, y una concentración máxima de 1 mg/kg para los compuestos relacionados con el APFO o una combinación de esos compuestos (UE, 2020). Esto también se tuvo en cuenta al emitir la Recomendación (UE) 2019/794 de la Comisión, que recomienda la investigación de la presencia de PFAs en material en contacto con los alimentos, específicamente su presencia en materiales a base de papel y cartón, como los que se utilizan para envolver comida rápida y productos de panadería y comida para llevar, y también bolsas de palomitas de maíz (UE, 2019) (Ramírez-Carnero et al., 2021).

9.2 Exposición alimentaria

Las sustancias perfluoradas son motivo de preocupación por su elevada persistencia (o la de sus productos de degradación) y por sus repercusiones en la salud humana y medioambiental que se conocen o pueden deducirse de algunos PFAs bien estudiados. Las personas pueden estar expuestas a estos compuestos halogenados de diferentes maneras, incluida la alimentación, donde estas sustancias se encuentran con mayor frecuencia en el agua potable, el pescado, la fruta, los huevos y los ovoproductos. Los niños menores de 12 meses son el grupo de población más expuesto, de acuerdo con la evaluación científica sobre los riesgos para la salud humana relacionados con la presencia de sustancias perfluoradas en los alimentos de la EFSA (2020). Asimismo, la exposición durante el embarazo y la lactancia es el principal factor que puede contribuir a aumentar los niveles de PFAs a nivel postnatal.

En su informe del 2020, el Panel CONTAM de la EFSA determinó una IST de 4,4 ng/kg p.c. aplicable a la suma de los cuatro PFAs con mayor vida media en el organismo (APFO, APFOS, APFHxS, APFN). Este informe muestra que la exposición media (límite de confianza inferior, LB) en diferentes rangos de edad de adolescentes y adultos oscila entre 3 y 22 ng/kg p.c./semana, con un P95 de 9 a 70 ng/kg p.c./semana, respectivamente. Es de resaltar que los niños mostraron una exposición

dos veces mayor. La exposición del límite superior (UB) fue de 4 a 49 veces más alta que los niveles de LB, siendo esta última considerada más confiable. El pescado, las frutas y productos que las incorporan, y los huevos y sus productos son los alimentos que más contribuyen a la exposición (EFSA, 2020).

9.3 Evidencia científica

Los PFAs pueden afectar a nuestro sistema biológico merced a su similitud estructural a los ácidos grasos, los componentes básicos de la grasa en nuestro cuerpo, así como a los alimentos que comemos. También actúan como sustancias químicas que alteran el sistema endocrino debido a su capacidad para interferir en los sistemas hormonales. Por lo tanto, una primera acción podría estar vinculada a la alteración del metabolismo lipídico (Heindel y Blumberg, 2019) (Chen et al., 2020) (Aaseth et al., 2022).

Concretamente, los datos de laboratorio demuestran que los PFAs son potentes inductores de la adipogénesis a través de la interferencia con la señalización del receptor gamma activado por el PPAR γ y otras vías, siendo más prominente en el caso de los ácidos perfluoroalquílicos sulfonados, mientras que los agentes carboxilados mostraron menores alteraciones de la expresión génica de las células 3T3-L1 de ratón (Watkins et al., 2015). Un mecanismo similar fue el responsable de la inhibición de la diferenciación osteogénica y la estimulación de la adipogénesis de las hMSCs inducida por los APFO (Liu et al, 2019b). Además de la unión de PPAR γ y el aumento asociado de la adipogénesis (Yamamoto et al., 2015), se vio que el APFO aumenta la transcripción de PPAR γ y la desmetilación de los promotores de PPAR γ durante la diferenciación de preadipocitos 3T3-L1 (Ma et al., 2018). Un estudio en el nematodo *Caenorhabditis elegans* también demostró una implicación de la PPAR, la proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK) y la señalización del factor de crecimiento transformante beta (TGF β) en el efecto obesogénico del APFO (Li et al., 2020). Al mismo tiempo, un estudio *in vivo* de exposición perinatal al APFO demostró una respuesta específica por sexo con alteraciones metabólicas más profundas en ratones hembra C57BL/6JxFVB (Van-Esterik et al., 2016). Los efectos adipogénicos observados iban acompañados de un aumento de la captación de glucosa estimulada por la insulina a través de la regulación al alza de la expresión del transportador GLUT4 y del sustrato del receptor de insulina 1 (IRS1) en los preadipocitos 3T3-L1 murinos (Xu et al., 2016). Sin embargo, esta observación contrasta con los resultados de un estudio *in vivo* que demuestra la resistencia a la insulina inducida por el APFO en ratones Balb/c expuestos. Se ha propuesto que estos efectos pueden estar mediados por la regulación a la baja de la expresión del ARNm de la proteína quinasa B (Akt) y su fosforilación, así como por el aumento de la expresión del ARNm y los niveles de proteína de la fosfatasa y la tensina homóloga (Du et al., 2018).

Del mismo modo, se demostró que el APFO y los APFOS disminuyeron la expresión de osteopontina, osteonectina, osteocalcina y β -catenina en células madre mesenquimales derivadas de la médula ósea humana (hBMSC), lo que es indicativo de una reducción de la osteogénesis, mientras que la expresión de los genes marcadores específicos de la adipogénesis PPAR γ , C/EBP α , la LPL y la leptina fueron regulados al alza (Liu et al., 2019b). También se vio que, paralelamente a la inducción de la expresión de PPAR γ y C/EBP α , la adipogénesis inducida por APFOS se asoció con la

activación de la vía del factor nuclear relacionado con el factor 2 eritroide (Nrf2) en preadipocitos 3T3-L1 murinos (Xu et al., 2016). Además de PPAR γ , los efectos proadipogénicos de los APFOS pueden implicar la inducción de la proteína ap2 (Gao et al., 2020). Por otro lado, la expresión de ARNm de PPAR α y PPAR β , lo que puede afectar a la diferenciación de las células madre en las hBMSC (Zheng et al., 2021). La modulación de la metilación del ADN también puede considerarse un mecanismo potencial del impacto de los APFOS en la adipogénesis (Van den Dungen et al., 2017).

Se ha demostrado un potencial efecto adipogénico para otros PFAs. Concretamente, el ácido perfluorobutanossulfónico (APFBS) utilizado como sustituto del APFO puede ser un agente proadipogénico, promoviendo la diferenciación de los preadipocitos 3T3-L1 a adipocitos, mediante la regulación al alza de los factores de transcripción PPAR γ y C/EBP α y de la acetil-CoA carboxilasa y la sintasa de ácidos grasos lipogénica (Qi et al., 2018). En comparación con los APFOS, los sulfonatos de éteres polifluorados clorados (Cl-PFAES) manifestaron un gran potencial estimulador de la adipogénesis en 3T3-L1 a través de la vía de PPAR γ (Li et al., 2018). Los ácidos alquílicos perfluorados (PFAAs) también mostraron la capacidad de inducir la adipogénesis en las células 3T3-L1 a niveles de exposición en sangre humana (Xie et al., 2023).

Otros estudios en roedores y peces cebra confirman el efecto obesogénico de los PFAs (Kudo y Kawashima, 1997) (Du et al., 2009) (Marques et al., 2020) (Sant et al., 2021). Se ha demostrado en estudios en roedores que los PFAs intervienen en la regulación de los genes PPAR relacionados con el metabolismo de los ácidos grasos, glucosa y glucógeno en los peroxisomas, y en la biosíntesis de colesterol y ácidos biliares (Rosen et al., 2008, 2009). Además, en ratones la exposición prenatal a PFAs incrementa los niveles de leptina e insulina en suero y el peso en la adultez media (Hines et al., 2009).

La exposición a APFO se podría asociar a seis categorías de enfermedades: hipercolesterolemia, enfermedad tiroidea, colitis ulcerosa, cáncer testicular, cáncer de riñón e hipertensión inducida por el embarazo (Steenland et al., 2020). Asimismo, la exposición prenatal a los compuestos PFAs se podría relacionar con la obesidad, los trastornos metabólicos y las alteraciones del crecimiento en población infantil (Halldorsson et al., 2012) (Braun, 2017) (Lauritzen et al., 2018). Estudios recientes sobre las asociaciones entre las concentraciones gestacionales de los PFAs y la adiposidad infantil en una cohorte diversa de madres e hijos evidencian que ciertos PFAs (APFOS (5,3 ng/ml), APFO (2,0 ng/ml) y ácido fluoroundecanoico (APFUnD)) pueden definirse como potenciales compuestos obesógenos en población infantil debido a la capacidad de atravesar la placenta y afectar al feto con efectos postnatales en la adiposidad, modificándose dicha condición según raza y/o etnia materna (Bloom et al., 2022).

En una reciente revisión bibliográfica (Qi et al., 2021) se identificaron 22 estudios que relacionan la exposición a estos compuestos con la obesidad. Aproximadamente, 2/3 de los estudios mostraron asociaciones positivas entre la exposición a las sustancias perfluoroalquiladas y polifluoradas, y la prevalencia de la obesidad y/o la diabetes *mellitus* tipo 2. En un estudio de cohorte prospectivo multicéntrico, el *European Youth Heart Study*, realizado en participantes jóvenes (n= 369), los científicos afirmaron que la exposición a APFOS y APFO predecía la adiposidad a los 15 y 21 años (Domazet et al., 2016). Un estudio transversal publicado recientemente en niños estadounidenses de 12 a 18 años (n= 2473) mostró una asociación dependiente de la dosis entre la obesidad y la exposición a PFAs (Geiger et al., 2021). No obstante, la EFSA informó en la publicación del 2020 de que

no se disponían de datos suficientes para respaldar una relación entre la exposición a los PFAs y la obesidad, por lo que la afirmación a esta asociación (PFAs vs Obesidad) requiere más investigación y un mayor número de estudios epidemiológicos para dar una mayor evidencia científica (EFSA, 2020) (Aaseth et al., 2022).

La Tabla 8 muestra un resumen de los efectos obesogénicos de los PFAs demostrados en los estudios analizados en este informe.

Tabla 8. Principales hallazgos de los estudios <i>in vitro</i> , <i>in vivo</i> y epidemiológicos sobre los efectos obesogénicos de los PFAs			
Tipo de estudio		Efecto obesogénico	Referencias
<i>In vitro</i>	- Células 3T3-L1 - Células madre mesenquimales de médula ósea humana(hBMSCs)	-↑ Adipogénesis - Inhibición de la diferenciación osteogénica -↑ Transcripción de PPARγ -↑ Desmetilación de los promotores de PPARγ -↓ Expresión de osteopontina, osteonectina, osteocalcina y β-catenina -↓ Osteogénesis -↑ Proteína ap2	Watkins et al. (2015); Liu et al. (2019b); Yamamoto et al. (2015); Ma et al. (2018); Xu et al. (2016); Gao et al. (2020); Zheng et al. (2021); Van den Dungen et al. (2017); Qi et al. (2018); Li et al. (2018); Xie et al. (2023)
<i>In vivo</i>	Roedores - Ratones Balb/c - Ratones C57BL/6J - Ratones Std:ddY - Ratones CD-1 - Ratones sin PPARα Nematodo (<i>Caenorhabditis elegans</i>)	-↑ Adipogénesis -↑ Leptina e insulina -↑ Peso -↑ Captación de glucosa - Resistencia a la insulina -↓ Expresión del ARNm de la proteína quinasa B (Akt) y su fosforilación -↑ Expresión del ARNm -↑ Proteína de la fosfatasa y la tensina homóloga	Li et al. (2020); Van-Esterik et al. (2016); Du et al. (2018); Kudo y Kawashima (1997); Marques et al. (2020); Hines et al. (2009); Rosen et al. (2008, 2009)
Epidemiológicos	Humanos	- Hipercolesterolemia - Enfermedad tiroidea - Colitis ulcerosa - Cáncer testicular - Cáncer de riñón - Hipertensión inducida por el embarazo - Obesidad - Trastornos de crecimiento - Alteraciones metabólicas -↑ Adiposidad - Diabetes mellitus tipo 2	Steenland et al. (2020); Halldorsson et al. (2012); Braun et al. (2017); Lauritzen et al. (2018); Bloom et al. (2022); Qui et al. (2020); Domazet et al. (2016); Geiger et al. (2021); Aaseth et al. (2022)

9.4 Resumen de la evidencia científica y comentarios

En conjunto, los datos existentes *in vitro* e *in vivo* demuestran que la exposición a APFOS y/o APFO puede promover la adipogénesis a través de la regulación al alza de la señalización de PPAR γ y C/EBP α , contribuyendo así a un mayor riesgo de obesidad, aunque los datos epidemiológicos parecen apoyar este efecto se necesitan mas trabajos que confirmen esta asociación.

10. Metales

10.1 Descripción y usos

Los metales pueden aparecer como contaminantes de los alimentos debido a su presencia como componentes de la corteza terrestre o por fenómenos naturales como las erupciones volcánicas o como resultado de actividades humanas como la agricultura, o por la contaminación durante el procesamiento y el almacenamiento de los alimentos (EFSA, 2023).

10.2 Exposición alimentaria

La exposición no ocupacional de la población a metales pesados se produce por diferentes vías, siendo los alimentos y las aguas contaminadas las principales fuentes (Yilmaz et al., 2020).

Los niveles de metales consumidos a través de la dieta dependen de distintos factores, tales como la composición mineral del suelo donde se cultivan los alimentos, las condiciones climáticas, la composición del agua para riego y las prácticas agrícolas (por ejemplo, tipos y cantidades de fertilizantes utilizados, como en el caso del cadmio (Cd)). También el procesamiento y envasado pueden influir en determinados casos como el aluminio (Al) y el estaño (Sn) de los alimentos enlatados (Freire et al., 2020). Los alimentos más comunes en la dieta que contienen metales son: pescados y mariscos, vegetales y granos, chocolate y café, frutas, setas y champiñones (Dedousis, 2015).

10.3 Evidencia científica

La exposición humana a ciertos metales como el arsénico (As), el cadmio (Cd) y el plomo (Pb) se ha asociado con alteraciones metabólicas: mayor riesgo de padecer diabetes mellitus tipo 2, enfermedades cardiovasculares y obesidad (González-Casanova et al., 2020). Parece ser que el tejido adiposo es el objetivo potencial para los contaminantes obesogénicos, incluidos los metales tóxicos, de forma que se podrían asociar diversas alteraciones metabólicas relacionadas con la obesidad con la presencia de estos metales en este tejido (Tinkov et al., 2015). Estudios *in vivo* e *in vitro* han demostrado que los metales pesados pueden afectar la masa y la función del tejido adiposo mediante la modulación de la adipogénesis a través del PPAR γ y la expresión C/EBP (Egusquiza y Blumberg, 2020). Si la exposición se produce a bajos niveles, los individuos pueden regular al alza factores adipogénicos clave, como PPAR γ , promoviendo así una adipogénesis excesiva y contribuyendo a la obesidad. Se ha observado que, con exposiciones más altas a metales, la adipogénesis puede inhibirse a través de la regulación negativa de C/EBP y PPAR γ (Tinkov et al., 2021). Por tanto, los efectos de los metales pesados sobre la adipogénesis pueden ser dependientes de la dosis. Así, se ha observado que, cuando la exposición se lleva a cabo a dosis bajas, se produce un aumento de la

adipogénesis (Park et al., 2017) (Lee, 2018), mientras que a dosis más altas tiene lugar una inhibición de la diferenciación del tejido adiposo, efecto calificado como “anti-obesogénico” (Rizzetti et al., 2019). Este efecto anti-obesogénico se ha demostrado especialmente para el mercurio (Hg) mediante la reducción del tamaño de los adipocitos (Rizzetti et al., 2019), la secreción de adipocinas y la activación de la apoptosis a través de la inducción de estrés oxidativo (Chauhan et al., 2019) y la regulación de genes relacionados con la adipogénesis.

Se conocen los efectos del As, especialmente el As (III) en sus formas inorgánicas, sobre los diversos procesos metabólicos y fisiológicos que tienen lugar en el tejido adiposo blanco y que se alteran en la obesidad, tales como el crecimiento de los adipocitos, secreción de adipocinas, metabolismo lipídico y metabolismo de la glucosa. De ahí que, dado que el As puede afectar negativamente al metabolismo del tejido adiposo blanco, se puede apuntar que este metaloide sea un obesógeno potencial (Ceja-Galicia et al., 2017). Distintos estudios *in vitro* o mecanísticos sugieren varias vías por las cuales el As podría ejercer estos efectos adversos, según la concentración, en la función de las células β pancreáticas y la sensibilidad a la insulina, el estrés oxidativo y los efectos sobre la captación y el transporte de glucosa, la gluconeogénesis, la diferenciación de adipocitos y la señalización de calcio (Ca^{2+}) (Thayer et al., 2012). Hou et al. (2013) expusieron células 3T3 L1 a este metal y descubrieron que es capaz de inhibir la adipogénesis mediante la activación de CHOP10, una molécula inhibidora de la actividad transcripcional de C/EBP β , provocando así la supresión de la adipogénesis. CHOP10 es una proteína que aumenta su expresión en respuesta al estrés del retículo endoplásmico producido por el plegamiento incorrecto de las proteínas. Del mismo modo, Beezhold et al. (2017) demostraron que el As puede aumentar la expresión del microARN, microRNA 29b-1 (miR-29b), implicado en la regulación del ciclo celular y en el aumento de la expresión de ciclina D1, lo que resulta en la inhibición de la diferenciación hacia la célula grasa (González-Casanova et al., 2020). Su mecanismo de acción podría ser la promoción del aumento de peso mediante la hipertrofia de los adipocitos de manera directa o primaria.

El Pb ha sido considerado obesogénico por sus efectos adipotrópicos en el tejido adiposo (Tinkov et al., 2021). Los estudios *in vivo* e *in vitro* han demostrado que el Pb se acumula en el tejido adiposo humano provocando un aumento significativo en la adiposidad de la médula ósea caracterizada por un mayor tamaño y número de adipocitos a través de la regulación positiva de la expresión del gen PPAR γ (Betanzos-Robledo, 2022). Por otra parte, en ratas expuestas a bajas concentraciones de Pb antes de la concepción y durante 18 meses, se observó que este metal pesado podría estimular la diferenciación en células mesenquimales a adipocitos maduros con un detrimento concomitante de la osteoblastogénesis. Este proceso se caracterizó además por una inhibición de la vía de señalización celular de Wnt/ β -catenina. Más recientemente, el efecto proadipogénico del Pb se demostró en cultivos de 3T3-L1, lo que implicó la activación de las vías C/EBP β y PPAR γ (Martini et al., 2018).

Entre las diferentes formas de Hg, el alquil Hg es más soluble en lípidos y atraviesa las membranas biológicas, siendo el metilmercurio (MeHg) la forma dominante en la sangre humana (Jung et al., 2013), ya que la principal fuente de exposición para la población general es el consumo de pescado. A dosis bajas, la exposición al Hg modifica la secreción de adipocinas, aumenta los

niveles de resistina, adiponectina y el producto de peroxidación lipídica 4-hydroxynonenal (4-HNE), disminuye el número de adipocitos y de gotas lipídicas agrupados, y produce una activación de la apoptosis a través de la inducción del estrés oxidativo y la inflamación sistémica (Chauhan et al., 2019). Además, la exposición al mercurio provoca alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos y los lípidos. Estos efectos, podrían conducir a un mayor riesgo de desarrollar alteraciones metabólicas relacionados con la obesidad (Shin et al., 2018). La exposición al MeHg inhibe la paraoxonasa-1, que previene el proceso aterosclerótico al metabolizar los lípidos oxidados tóxicos asociados con las LDL y las HDL (Ayotte et al., 2011). Por lo tanto, el Hg induce estrés oxidativo e interrumpe la gluconeogénesis, lo que resulta en una inflamación sistémica que promueve la acumulación de adipocitos anormales (Maqbool et al., 2016).

Aunque el Cd se considera principalmente un nefrotóxico, existe una gran cantidad de modelos de exposición a Cd *in vivo* a corto y largo plazo que demuestran correlaciones significativas entre la exposición a Cd y la prevalencia de prediabetes y/o diabetes mellitus tipo 2 (Schwartz et al., 2003). Si bien se desconoce el mecanismo exacto de acción de la alteración de la homeostasis de la glucosa inducida por Cd, probablemente esté relacionado con una disfunción general de las células β del páncreas y una alteración de la liberación de insulina estimulada por la glucosa en modelos animales (Nguyen et al., 2022).

Existen diferentes estudios epidemiológicos que relacionan la exposición a metales con la obesidad y sus complicaciones. En base a estudios epidemiológicos de mediados de los 90, el As se ha asociado con un mayor riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2 en humanos, sobre todo en aquellas áreas donde los niveles de exposición eran más altos (Kile y Christiani, 2008) (Wang et al., 2014). En particular, un estudio prospectivo llevado a cabo en Taiwán en personas con y sin exposición al As a través del agua potable, mostró que el riesgo relativo multivariable de diabetes fue de 2,3 (1,2-4,3) para un IMC ≥ 25 frente a <25 kg/m² (Tseng et al., 2000). Aunque estos estudios no han evaluado de manera específica el efecto obesogénico, la obesidad es uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de diabetes tipo 2.

Los efectos transgeneracionales del As incluyen alteraciones en el peso al nacer, mayor aumento de peso posnatal con un contenido elevado de grasa corporal, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina y aumento de los triglicéridos séricos. Se ha observado una elevación de la leptina en la sangre del cordón umbilical, en la placenta y en los niveles séricos posnatales (Heindel et al., 2017). Asimismo, hay evidencia de que el As puede interactuar con otros factores ambientales, como las dietas ricas en grasas (Paul et al., 2011) o con nutrientes relacionados con el folato (Heck et al., 2007) para modular positiva o negativamente sus efectos obesogénicos u otras enfermedades relacionadas con este metaloide. Además, el metabolismo del As también juega un papel importante en sus efectos biológicos, al estar influenciado tanto por polimorfismos en las enzimas involucradas, particularmente la metiltransferasa (conocida como AS3MT) (Douillet et al., 2013), como por el IMC, aunque existe controversia en este último punto. Por lo tanto, según todos los hallazgos presentados, el arsénico es un obesógeno potencial, aunque se necesitan más estudios para abordar este problema con precisión (Ceja-Galicia et al., 2017). En otro orden de cosas, Kuo et al. (2015) sugieren que la conversión a un perfil lipídico aterogénico en adolescentes puede

estar asociada con la exposición temprana al As ambiental, particularmente durante el período preadolescente y recomiendan un enfoque de modificación ambiental temprana para prevenir la enfermedad cardiovascular relacionada con el As. No obstante, no se conoce si los lípidos aterogénicos relacionados con la exposición a As se continúa en la edad adulta.

Exposiciones a Cd, Pb y As se asocian con un tamaño más pequeño al nacer (Erkin-Cakmak et al., 2015), lo que constituye un factor de riesgo para el aumento de peso posterior y una mayor adiposidad. La exposición prenatal a metales tóxicos también está relacionada con niveles más altos de leptina al nacer (Gossai et al., 2015). Por otra parte, existe evidencia de que las primeras etapas de la vida, como la vida fetal, la infancia, la niñez y la adolescencia, son períodos críticos en los que las exposiciones ambientales pueden tener un efecto fenotípico a largo plazo (Rauschert et al., 2017).

Huang et al. (2022) investigaron la asociación entre la exposición conjunta en el útero a Hg, Pb, Cd y la niñez con sobrepeso u obesidad, y la posible protección de micronutrientes maternos adecuados (selenio y folato) en 1442 parejas de madres e hijos de la población urbana de Estados Unidos, de bajos ingresos, negra e hispana, y se realizó un seguimiento prospectivo hasta los 15 años. Los resultados obtenidos demostraron que, en esta cohorte de niños estadounidenses con alto riesgo de exposición a metales tóxicos y obesidad, existían asociaciones positivas individuales de la exposición materna a Hg y Pb con la obesidad de la descendencia, así como una asociación positiva dosis-respuesta entre la coexposición en el útero a los tres metales tóxicos y la obesidad infantil. En particular, la asociación mezcla de metales-obesidad fue más pronunciada en niños nacidos de madres con obesidad. No obstante, niveles maternos adecuados de selenio y folato mitigaron el riesgo de obesidad infantil.

Por su parte, Betanzos-Robledo et al. (2022) valoraron la posible modificación de la acumulación de la grasa en la adolescencia tras la exposición a Pb y Hg, y concluyeron que dicha exposición puede alterar la adiposidad en etapas posteriores de la vida. En adolescentes con obesidad la exposición al Pb aumenta la acumulación de grasa subcutánea y visceral, efectos que no se observaron en individuos con un IMC normal. Estos resultados coinciden con otros estudios epidemiológicos previos. Así, un estudio transversal en 5558 adultos mostró una asociación positiva entre los niveles de Pb en sangre con el IMC y la obesidad en mujeres (Wang et al., 2015). Sin embargo, en otro estudio de cohortes con 299 niños evaluados desde el nacimiento, los niveles de Pb en la sangre se asociaron con un IMC más bajo a las edades de 2 a 3 años (Cassidy-Bushrow et al., 2016).

La exposición a Hg afecta a la grasa abdominal y subcutánea en adolescentes con obesidad. Un estudio transversal realizado en ancianos coreanos que vivían en áreas costeras reveló una asociación positiva entre el Hg en sangre y la relación cintura/cadera (You et al., 2011). Sin embargo, en el estudio KNHANES (*Korean National Health and Nutrition Examination Survey*), el Hg en sangre se asoció positivamente con la adiposidad visceral pero negativamente con el porcentaje de grasa corporal (Park y Lee, 2012). Según los datos de la OMS, los niveles de Hg de fondo en la población general son $<5 \mu\text{g/l}$ (Basu et al., 2018). Actualmente el impacto en la salud de la exposición al Hg se centra más en la exposición crónica, de bajo o moderado nivel, que en el peligro y los efectos de la exposición al Hg de bajo grado (Ye et al., 2016). Los estudios en este sentido mostraron que, en los adolescentes con sobrepeso, a medida que aumenta la exposición a Hg, disminuía todo tipo

de depósito de grasa, si bien las diferencias no resultaron ser estadísticamente significativas. Este patrón no implica que el Hg proteja contra la acumulación de grasa entre los adolescentes con sobrepeso ni tenga un carácter antiobesogénico.

Lee (2018) mostró que la exposición al Hg está significativamente asociada con hiperlipidemia y aumento de las enzimas hepáticas; los niveles de Hg en sangre fueron significativamente más altos ($p < 0,0001$) en el grupo de hiperlipidemia (hombre: 4,03 $\mu\text{g/l}$, mujer: 2,83 $\mu\text{g/l}$) que en el grupo sin hiperlipidemia (hombre: 3,48 $\mu\text{g/l}$, mujer: 2,69 $\mu\text{g/l}$). Un aumento de 1 $\mu\text{g/l}$ de Hg en sangre se asoció con un incremento del 11 % en las probabilidades de hiperlipidemia, incluso después del ajuste por el tratamiento farmacológico.

La relación entre la exposición a Cd y la obesidad no está tan bien estudiada y parece ser más compleja. Se observó una correlación negativa entre los niveles de Cd en sangre y el IMC en una población de China (Nie et al., 2016). Sin embargo, otros trabajos han demostrado que la exposición a Cd a niveles que reflejan la exposición humana durante toda la vida da lugar a efectos diabéticos y obesogénicos. De gran interés es determinar cómo el Cd altera el peso corporal y, específicamente, el tejido adiposo blanco semanas después de la última dosis de Cd (Nguyen et al., 2022). Green et al. (2018) determinaron los niveles de Cd en muestras de sangre materna del primer trimestre y analizaron los resultados de forma cruzada con la trayectoria de aumento de peso de los niños hasta los 5 años. A continuación, se analizó el papel del Cd como obesógeno potencial en un modelo de pez cebra *in vivo*. Los resultados mostraron que se podía asociar la presencia de Cd en la sangre materna durante el embarazo con un mayor riesgo de obesidad juvenil en la descendencia, independientemente de otras variables, incluido el Pb y el tabaquismo. Estos resultados son coherentes con un estudio paralelo en un modelo de pez cebra donde se encontró una asociación positiva de este metal con la acumulación de adiposidad (Beier et al., 2013), demostrando que el Cd puede ser un obesógeno en humanos, y que la exposición humana prenatal a Cd probablemente inicia una cascada de eventos moleculares que conducen a un aumento de la adiposidad.

Los estudios epidemiológicos y en animales durante los últimos 15 años han demostrado que las exposiciones a Cd en el útero y neonatal alteran la programación de los sistemas endocrinos involucrados en el crecimiento, el metabolismo energético, la adipogénesis, el apetito y la homeostasis de la glucosa-insulina del feto en desarrollo (Tomar et al., 2015) (Lin et al., 2017). La exposición a Cd se ha asociado con un menor peso al nacer (Vidal et al., 2015) (Everson et al., 2016), un fenómeno que se sabe que es un factor de riesgo persistente para el aumento acelerado de la adiposidad en los niños pequeños, que se ha relacionado con el deterioro cardiometabólico en la edad adulta (De Kroon et al., 2010).

La Tabla 9 muestra un resumen de los efectos obesogénicos de los metales demostrados en los estudios analizados en este informe.

Tabla 9. Principales hallazgos de los estudios *in vitro*, *in vivo* y epidemiológicos sobre los efectos obesogénicos de los metales

Tipo de estudio		Efecto obesogénico	Referencias
<i>In vitro</i>	As células 3T3 L1	* Efectos adversos en: - Función células β pancreáticas - Sensibilidad a la insulina - Estrés oxidativo - Captación y transporte de glucosa - Gluconeogénesis - Diferenciación adipocitos - Señalización de calcio * Inhibe adipogénesis por activación de CHOP10 * $\uparrow$ Expresión microRNA 29b-1	Thayer et al. (2012); Hou et al. (2013); Beezhold et al. (2017)
	Pb cultivos de 3T3-L1	- Efecto proadipogénico: activación vías C/EBP β y PPAR γ	Martini et al. (2018)
	Hg Adipocitos 3T3-L1 Islotes de Langerhans	- $\uparrow$ Niveles de resistina, adiponectina y 4-hidroxinonenal - $\downarrow$ N° adipocitos y gotas lipídicas agrupadas - Activación apoptosis por inducción del estrés oxidativo e inflamación sistémica - Interrupción de gluconeogénesis: acumulación de adipocitos anormales	Chauhan et al. (2019); Maqbool et al. (2016)
<i>In vivo</i>	Pb Rata	- $\uparrow$ Diferenciación en células mesenquimales a adipocitos maduros - $\downarrow$ La osteoblastogénesis	Martini et al. (2018)
	Hg Ratas Wistar	- Dosis altas inhiben la diferenciación del tejido adiposo: "anti-obesogénico"	Rizzetti et al. (2019)
	Cd Db/Db Mice and Rats Pez cebra	- Disfunción de células β pancreáticas - Alteración de liberación de insulina estimulada por glucosa - Asociación positiva con la acumulación de adiposidad	Nguyen et al. (2022); Beier et al. (2013)

Tabla 9. Principales hallazgos de los estudios *in vitro*, *in vivo* y epidemiológicos sobre los efectos obesogénicos de los metales

Tipo de estudio		Efecto obesogénico	Referencias
Epidemiológicos	As humanos	- ↑ De peso por hipertrofia de adipocitos - Mayor riesgo desarrollo diabetes mellitus tipo 2 en zonas con ↑ niveles exposición (aguas) - Alteraciones en el peso al nacer, ↑ de peso posnatal con ↑ grasa corporal, intolerancia a glucosa, resistencia a insulina, ↑ triglicéridos séricos, ↑ niveles leptina	González-Casanova et al. (2020); Wang et al. (2014); Heindel et al. (2017)
	Pb humanos	- ↑ Adiposidad de médula ósea: mayor tamaño y n° adipocitos → regulación positiva de la expresión PPARγ - Menor peso al nacer - ↑ Niveles de leptina - Asociación positiva de exposición materna y obesidad descendencia - ↑ Acumulación de grasa subcutánea y visceral en adolescentes obesos - Asociación positiva entre los niveles sanguíneos de Pb e IMC y la obesidad en mujeres	Betanzos-Robledo et al. (2022); Erkin-Cakmak et al. (2015); Huang et al. (2022); Wang et al. (2015)
	Hg humanos	- Alteraciones en metabolismo de carbohidratos y lípidos - MeHg inhibe la paraoxonasa-1 - Asociación positiva de exposición materna y obesidad descendencia - A dosis bajas: ↑ adipogénesis - A dosis altas: inhibe la diferenciación del tejido adiposo	Shin et al. (2018); Ayotte et al. (2011); Huang et al. (2022); Rizzetti et al. (2019)
	Cd humanos	- ↑ Prevalencia de prediabetes y/o diabetes mellitus tipo 2 - Menor peso al nacer - ↑ Niveles leptina - Alteración sistemas endocrinos de crecimiento, metabolismo energético, adipogénesis, apetito y homeostasis de la glucosa-insulina del feto en desarrollo	Schwartz et al. (2003); Gossai et al. (2015); Lin et al. (2017)

10.4 Resumen de la evidencia científica y comentarios

El potencial obesogénico de los metales pesados parece estar relacionado con su acumulación y efectos sobre el tejido adiposo, produciendo alteraciones metabólicas relacionadas con la obesidad. Los metales pesados pueden afectar a la masa y la función del tejido adiposo mediante la modulación de la adipogénesis. No obstante, estos efectos pueden ser dependientes de la dosis.

El mecanismo de acción obesogénico del As podría ser la promoción del aumento de peso mediante la hipertrofia de los adipocitos de manera directa o primaria. Por su parte, el Pb se acumula en el tejido adiposo humano provocando un aumento significativo en la adiposidad de la médula ósea caracterizada por un mayor tamaño y número de adipocitos, mientras que el Hg induce estrés oxidativo e interrumpe la gluconeogénesis, lo que resulta en una inflamación sistémica que afecta a la acumulación de adipocitos anormales. Finalmente, se han demostrado correlaciones significativas entre la exposición a Cd y la prevalencia de prediabetes y/o diabetes mellitus tipo 2.

Las primeras etapas de la vida, como la vida fetal, la infancia, la niñez y la adolescencia, son períodos críticos en los que las exposiciones ambientales pueden tener un efecto fenotípico a largo plazo. Así, se podría asociar la presencia de Cd en la sangre materna durante el embarazo con un mayor riesgo de obesidad juvenil en la descendencia.

Las exposiciones a Cd, Pb y As se asocian con un tamaño más pequeño al nacer lo que constituye un factor de riesgo para el aumento de peso posterior y una mayor adiposidad.

Los datos contradictorios facilitados en los diferentes estudios invitan a realizar más trabajos para dilucidar el papel de los metales pesados como obesógenos.

11. Triclosán

11.1 Descripción y usos

El triclosán (TCS) es un agente antimicrobiano sintético de amplio espectro, autorizado en la década de los 60 y empleado en entornos hospitalarios desde 1972. Forma parte de la formulación de productos domésticos, de cuidado personal e industriales como pasta y enjuagues dentales, jabones líquidos, detergentes para la ropa, tablas de cortar de cocina y plásticos en muebles, juguetes y artículos deportivos (Ley et al., 2017) (González-Casonova et al., 2020). Además, se encuentra con frecuencia en alimentos y ambiente acuático (Bedoux et al., 2012) (Pérez et al., 2013).

11.2 Exposición alimentaria

La población puede estar expuesta al TCS tanto por contacto directo con los productos de higiene personal, como a través de los alimentos, agua potable y el polvo (Chen et al., 2019). De hecho, se ha detectado con frecuencia en muestras biológicas comunes, como orina, sangre, uñas y tejido graso, leche y sangre de mujeres lactantes (Pycke et al., 2014) (Li et al., 2015). Debido a la capacidad del TCS para penetrar y permanecer en los tejidos (vida media de 21 horas), su concentración en estos es lo suficientemente alta como para inducir efectos nocivos para los humanos (Weatherly y Gosse, 2017).

Su eficacia como antibacteriano se ha puesto en entredicho en 2016 por la FDA (*Food and Drug Administration*), quien estableció reglas que prohíben el uso de triclosán en productos antibacte-

rianos para manos y cuerpo, citando la falta de evidencia que respalde su efectividad como anti-séptico. La Unión Europea prohibió el TCS en todos los productos biocidas para la higiene humana a partir de enero de 2017 (Juncker, 2016). No obstante, se utiliza ampliamente en la pasta de dientes ya que este agente ayuda a combatir la gingivitis (Al Habashneh et al., 2017). Por otra parte, se ha descubierto que el TCS es capaz de producir resistencia bacteriana, disminuyendo su efecto inhibidor (Drury et al., 2013) (Nietch et al., 2013), tanto para sí mismo como a otros antimicrobianos, incluidos los antibióticos en entornos clínicos (Suller y Russell, 2000).

Las mujeres tienden a exhibir concentraciones más altas de TCS que los hombres, y el grupo de edad con las concentraciones más altas de TCS es el de 20 años (Yin et al., 2016). Las cargas corporales de TCS difieren mucho según el sitio donde se determine (piel, sangre u orina), la concentración de exposición y el tipo de exposición. Después del uso de enjuagues bucales o dentífricos que contienen TCS, los niveles plasmáticos de TCS aumentan rápidamente (Sandborgh-Englund et al., 2006).

Una fuente potencial de exposición ambiental a TCS es la aplicación de biosólidos en agricultura. Debido a la eliminación de los productos que contienen TCS por los desagües, éste se acumula en los lodos derivados del tratamiento en las estaciones depuradoras de aguas residuales (EDAR). Otra parte se transforma en productos como mTCS (triclosán-metilo) (Heidler y Halden, 2007). El triclosán-metilo es más lipofílico que el TCS y exhibe un mayor potencial de bioacumulación en organismos acuáticos (Rüdel et al., 2013) (Macherius et al., 2014). Se ha detectado triclosán-metilo en muestras de pescado de ríos en Alemania (Rüdel et al., 2013) con niveles medios en tejido muscular de pescado que oscilaban entre 70,8 y 378 ng/g (peso de lípidos). Por su parte, Wu et al. (2013) demostraron que el TCS se acumula en raíces de vegetales comunes (lechuga, espinaca, pepino y pimiento). Hay que considerar que, debido a la fotodegradación abiótica de la forma disociada de TCS, existen múltiples productos de descomposición adicionales de TCS, incluidas las dioxinas (Fang et al., 2014).

11.3 Evidencia científica

Los estudios de laboratorio han sugerido que el TCS puede influir en el metabolismo energético por múltiples mecanismos, siendo un obesógeno potencial, aunque el efecto sobre el riesgo de obesidad no ha sido bien investigado en humanos (Han et al., 2021).

En cuanto a su influencia en la diferenciación de los adipocitos, se ha demostrado que el TCS tiene un efecto inhibidor de la adipogénesis en un modelo con hMSCs, y este efecto antiadipogénico fue dependiente de la concentración, disminuyendo la producción de marcadores típicos de la grasa celular, como la adiponectina y la lipoproteína lipasa (Guo et al., 2012).

Los estudios *in vivo* e *in vitro* han sugerido que es probable que el TCS afecte al metabolismo energético y, posteriormente, a la adipogénesis, ya que puede producir alteración endocrina (Huang et al., 2014) (Ley et al., 2017). Así, en ratas, el TCS reduce los niveles tanto de triyodotironina (T3) como de tiroxina (T4) (Ley et al., 2017). El descenso de la producción de las hormonas tiroideas endógenas se ha asociado con un exceso de adiposidad en adultos (Kalloo et al., 2018). Además, se ha observado que presentan actividad estrogénica (Huang et al., 2014), que se encuentra ligada al desarrollo de obesidad (Leeners et al., 2017).

Como biocida, el TCS tiene la capacidad de alterar el microbioma humano. Ma et al. (2020) demostraron que la exposición perinatal al TCS podría causar una reducción de la diversidad y una alteración en la composición de la microbiota intestinal en ratas adultas. En un estudio de intervención aleatorizado, los lactantes con niveles más altos de TCS mostraron un enriquecimiento de especies de *Proteobacteria* (Ribado et al., 2017). La interrupción del microbioma intestinal y la disbiosis pueden estar asociadas con un mayor riesgo de obesidad infantil (Parekh et al., 2015).

Se han realizado diversos estudios para establecer la relación del TCS con la obesidad, que han proporcionado resultados discrepantes. Un estudio que utilizó datos de NHANES de 2007 a 2010 no mostró asociación entre el TCS y el *z-score* del IMC, la circunferencia cintura/cadera y el riesgo de obesidad en 1298 niños y adolescentes (Buser et al., 2014). Un estudio transversal no encontró una asociación significativa entre las concentraciones urinarias de TCS y el riesgo de adiposidad entre 76 niños indios (Xue et al., 2015). No hubo diferencias significativas en las concentraciones urinarias de TCS entre los grupos obesos y normales entre 151 adultos belgas (Geens et al., 2015). Tres estudios de cohortes prospectivos no encontraron asociaciones entre las concentraciones urinarias de TCS durante el embarazo y el riesgo de sobrepeso u obesidad infantil (Philippat et al., 2014) (Buckley et al., 2016) (Kalloo et al., 2018). Sin embargo, dos estudios que utilizaron datos de NHANES encontraron asociaciones contradictorias entre el TCS urinario y la obesidad entre la población general de Estados Unidos (Lankester et al., 2013) (Li et al., 2015). Uno encontró valores de IMC más altos entre sujetos con presencia de TCS urinario (Lankester et al., 2013), mientras que otro encontró valores más bajos de IMC y CC entre sujetos con TCS detectable (Li et al., 2015). Los resultados discrepantes pueden estar relacionados con diferentes tamaños de muestra, población de estudio (niños, adultos, ancianos o mujeres embarazadas), diseño del estudio (diseño transversal *versus* diseño prospectivo) y tipo de orina (orina de la mañana *versus* orina puntual).

Más recientemente, Han et al. (2021) determinaron los niveles de TCS en la primera orina de la mañana de 458 niños en edad escolar de 7 a 11 años que ingresaron en una cohorte dinámica de niños establecida en Shanghái en 2019 y 2020, utilizando el IMC y la circunferencia de la cintura para identificar el sobrepeso/obesidad general y la obesidad central, respectivamente. Los resultados indicaron que la exposición a TCS se asoció con un mayor riesgo de obesidad infantil. Concretamente, el TCS mostró una tendencia de asociación positiva con la obesidad central.

11.4 Resumen de la evidencia científica y comentarios

La exposición al antimicrobiano TCS tiene lugar a través de los productos de higiene personal que lo contienen, así como alimentos y agua. Su presencia en las aguas residuales favorece su incorporación a los alimentos y medio ambiente.

Sobre su papel como obésogeno, los estudios realizados han dado lugar a resultados contradictorios. Dada la presencia omnipresente del TCS en el medioambiente y sus posibles implicaciones para la salud pública, se necesitan más estudios interdisciplinarios para documentar las consecuencias para la salud de la exposición al TCS e identificar los mecanismos subyacentes.

12. Microplásticos

12.1 Descripción y usos

Tradicionalmente, los plásticos se han considerado inertes debido a su gran tamaño molecular, y la preocupación por sus posibles efectos nocivos se centraba en su participación como vectores de contaminantes químicos, que pueden actuar como obesógenos, como se discute en otras secciones de este informe, así como la capacidad de adsorber diferentes contaminantes y compuestos tóxicos. Sin embargo, la exposición de los plásticos a condiciones biológicas, químicas y físicas conduce a su fragmentación en pequeños trozos/partículas, denominados microplásticos (MPs, refiriéndose a las partículas de plástico <5 mm) o nanoplasticos (NPs, partículas de 1 a 1000 nm) (EFSA, 2016b) (Hartmann et al., 2019). Teniendo en cuenta su origen, las partículas pueden clasificarse en micro(nano)plásticos (MNPs) primarios, cuando se fabrican intencionadamente (productos de consumo); o MNPs secundarios, cuando se liberan en el medio ambiente a partir de la fragmentación/degradación lenta de plásticos más grandes (Hartmann et al., 2019) (SAPEA, 2019). En la actualidad, todavía se discute el solapamiento de los rangos de tamaño entre los NPs y los MPs, por lo que el término combinado MNPs se utiliza cada vez más en la bibliografía científica para referirse a su potencial impacto en el cuerpo humano y la salud. La fragmentación del plástico también facilita la liberación de moléculas químicas adheridas a su superficie, como contaminantes químicos y aditivos asociados. Desde el punto de vista químico, estos MNPs son mezclas complejas que contienen múltiples aditivos, como plastificantes, retardantes de llama, estabilizantes y pigmentos. También otras sustancias químicas pueden estar presentes en los MNPs, como monómeros que no han reaccionado, o sustancias añadidas de forma no intencionada. Por último, los MNPs pueden haber adsorbido contaminantes ambientales y microorganismos patógenos.

La mayoría de las partículas de plástico son derivadas del petróleo, como el polipropileno (PP), el polietileno (PE), el PVC, el tereftalato de polietileno (PET) y el poliestireno (PS). Actualmente, los tipos de polímeros dominantes son plásticos basados en combustibles fósiles y menos del 1 % son biodegradables; y de los casi 370 millones de toneladas de plástico que se producen anualmente, solo una pequeña fracción (≈ 1 %) es de base biológica (European Bioplastics, 2021).

12.2 Exposición alimentaria

Se han propuesto tres vías principales de exposición a los MNPs: inhalación, ingestión y absorción dérmica. Las concentraciones notificadas de MNPs en diversas fuentes de exposición humana (aire, polvo de interiores, cosméticos, agua potable y otras bebidas, pescado, moluscos o crustáceos, miel, sal, azúcar y otras fuentes dietéticas) de acuerdo con la bibliografía reciente, sugieren que los alimentos y bebidas son una de las principales fuentes de exposición a estos contaminantes. El reciente informe publicado por la AESAN recoge una amplia revisión sobre la presencia de MPs en alimentos y bebidas, y la exposición dietética a los plásticos que acceden a la cadena trófica tras contaminar el medio ambiente (AESAN, 2019). Las partículas de plástico que contaminan la cadena alimentaria pueden tener distintos orígenes, por lo que se han sugerido varias fuentes de contaminación: i) los MNPs pueden ser ingeridos directamente por organismos marinos y terrestres, y también ser absorbidos por las plantas debido a su pequeño tamaño, entrando así en la

cadena alimentaria; ii) las materias primas podrían estar contaminadas, como el agua; iii) debido a que se ha demostrado la presencia de MNPs en el aire, parte de estas partículas podrían depositarse en los alimentos durante su procesamiento, almacenamiento, transporte o envasado (Wen et al., 2022). De hecho, estas vías de contaminación no son excluyentes entre ellas y podrían acumularse condicionando las cantidades de MNPs ingeridas a través de la dieta.

12.3 Evidencia científica

Una de las principales dificultades para determinar los riesgos de los MNPs para la salud humana es la falta de información precisa sobre las dosis de exposición, debido principalmente al hecho de que todavía están en desarrollo métodos estandarizados para la determinación cuantitativa de MNPs en el aire, el agua, los alimentos y los cosméticos (Ramsperger et al., 2022). Cuando se inhalan o se ingieren los MNPs <20 μm de tamaño pueden penetrar las membranas biológicas, acumularse en los tejidos y provocar respuestas citotóxicas e inmunitarias. La mayoría de los estudios disponibles proceden de estudios *in vitro* empleando modelos celulares, así como de modelos animales, pero también se han publicado estudios en muestras humanas que muestran la biodistribución de MNPs a través de la sangre (Leslie et al., 2022), su acumulación en el hígado, el riñón, la placenta y el cerebro (Prüst et al., 2020) (Grodzicki et al., 2021) (Ragusa et al., 2021), así como la excreción a través de las heces humanas (Yan et al., 2022a).

Varios estudios recientes han descrito los riesgos para la salud de la exposición a los MNPs en los seres humanos relacionados con la obesidad (revisado recientemente por Kannan y Vimalkumar (2021), y Auguet et al. (2022)). No existen hasta la fecha estudios *in vitro* sobre el efecto de los microplásticos en la obesidad, aunque sí de las sustancias que los componen como los que se describen este informe. Entre los diversos efectos biológicos notificados en animales de laboratorio por la exposición a los MNPs, la adipogénesis y el metabolismo de los lípidos a través de la activación de los PPAR γ sugiere que la exposición a los MNPs podría tener un efecto en la obesidad. La mayoría de los estudios proceden de modelos murinos, y se han enfocado especialmente sobre MNPs de PS, seguido de PE, mientras que faltan estudios empleando otros tipos de polímeros de uso alimentario, como el PET. De forma general, indican efectos sobre la diferenciación de adipocitos tras su acumulación en el hígado y el riñón, y alteraciones en el equilibrio energético y el de los lípidos (Deng et al., 2017), o como se ha demostrado en estudios *in vivo* en ratones tras la exposición a las MNPs de PS, acompañados de algunos cambios en los niveles de genes clave implicados en la lipogénesis y la síntesis de triglicéridos en el hígado (Lu et al., 2018) (Auguet et al., 2022). Los aditivos asociados a MNPs también han demostrado reacciones adversas. Existen pruebas de que los MNP y sus aditivos podrían participar en la patogénesis de la enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD), que se ha convertido en la causa predominante de lesiones hepáticas crónicas (Auguet et al., 2022) (Li et al., 2022). Otros autores también han descrito alteraciones a nivel transcripcional de proteínas implicadas en la síntesis y transporte de los ácidos biliares en el hígado de ratones expuestos a MNPs de PS (Jin et al., 2019), lo que se asocia con cambios epigenéticos y efectos transgeneracionales de la exposición a MNPs (López de las Hazas et al., 2022), cuyas potenciales consecuencias en las primeras etapas de la vida, así como una relación causal con la obesidad de los seres huma-

nos todavía no se ha evaluado. Recientemente, se ha descrito por primera vez la distribución de NPs de PE en el tejido adiposo blanco de ratones, y se ha sugerido que la exposición oral crónica a NPs en concentraciones relevantes para la exposición dietética (3 y 223 µg/kg p.c.) altera la movilización de lípidos inducida por el ayuno en ratones obesos y, posteriormente, contribuye a un mayor tamaño de los adipocitos y a la acumulación de lípidos en el hígado (Shiu et al., 2022).

Otros trastornos metabólicos registrados tras la exposición a MNPs se asocian con alteraciones de la microbiota intestinal (Jiménez-Arroyo et al., 2023). Es bien conocido que la pérdida de diversidad de la microbiota del intestino, conocida como disbiosis intestinal, está relacionada con efectos a nivel local (digestivo) como a nivel sistémico (en otros órganos y tejidos), debido a la alteración de la homeostasis fisiológica, provocando enfermedades metabólicas. La disbiosis de la microbiota intestinal es un efecto común de los MNPs demostrado en numerosos estudios tanto en vertebrados como en invertebrados, incluidos los mamíferos (Jin et al., 2019) (Zhao et al., 2021), así como en estudios epidemiológicos en sujetos expuestos a MNPs durante largos periodos (Liu et al., 2022). La microbiota intestinal se considera un órgano indispensable que interactúa con las células del huésped durante los procesos metabólicos. La exposición a distintos tipos de polímeros, formas y tamaños (fundamentalmente, PS, PE y PET), provoca cambios en el equilibrio de las poblaciones comensales, permitiendo así el crecimiento excesivo de patógenos. Específicamente, se ha evidenciado un cambio en la relación Firmicutes/Bacteroidetes, cuyo aumento se asocia con la obesidad (Turnbaugh et al., 2006). Empleando sistemas gastrointestinales *in vitro* representativos de las condiciones fisiológicas del intestino humano, se ha demostrado que MPs de PET a dosis diarias realistas de la ingesta humana, además de provocar una disfunción de la composición de la microbiota intestinal, también pueden sufrir biotransformaciones por parte de las bacterias del intestino, dando lugar a partículas más pequeñas y, por tanto, más biodisponibles (Tamargo et al., 2022), y que las bacterias de la microbiota pueden liberar a nivel colónico algunos aditivos asociados a los MPs, como los ftalatos (Yan et al., 2022b), sobre los que se han descrito diferentes efectos inductores de la obesidad. Hasta la fecha no existen estudios epidemiológicos que hayan investigado la relación entre la exposición a microplásticos y la obesidad, aunque sí de sus aditivos o contaminantes químicos asociados como los bisfenoles, ftalatos y compuestos organoestañicos.

12.4 Resumen de la evidencia científica y comentarios

El estudio de los efectos de las partículas de MNPs sobre la salud humana es un tema de investigación emergente. Si bien hasta el momento los resultados recientes no permiten identificar una asociación entre la ingesta de MNPs y la obesidad, distintas pruebas acumuladas en roedores sobre los efectos de los MNPs en el metabolismo de la glucosa y los lípidos, y la evidencia de la acumulación de estas partículas en el cuerpo humano, sugieren la necesidad de una investigación profunda en este campo que permita evaluar tanto los potenciales efectos obesogénicos derivados de las exposiciones a corto y largo plazo de los MNPs como de las sustancias que los componen. Especialmente, es importante señalar que algunos de los obesógenos mejor conocidos que se discuten en otras secciones de este informe, contaminan diferentes MNPs. Por otro lado, hay varias

líneas de evidencia que sugieren la posible implicación de los MNPs que los humanos ingieren y/o inhalan, en la patogénesis de enfermedades metabólicas como la NAFLD, y probablemente también mediante un efecto en la modulación de la microbiota intestinal y su función metabólica, y el eje intestino-hígado, aunque faltan estudios en humanos.

13. Otros compuestos con potencial actividad obesogénica

Existen otros compuestos cuya actividad obesogénica está en estudio y de los que se posee menos evidencia científica como son los insecticidas neonicotinoides, clorpirifos, la permetrina, el fungicida tolilfluánida y los parabenos, entre otros (Hu et al., 2013) (Heindel et al., 2022). De estos compuestos se han realizado estudios *in vitro*, *in vivo* y en algunos casos epidemiológicos que apuntan a un posible efecto obesogénico (Park et al., 2013) (Sun et al., 2016) (Chen et al., 2018) (Kim et al., 2018) (Xiao et al., 2018) (Ruiz et al., 2019) (Blanco et al., 2020) (Guardia-Escote et al., 2020) (Monteagudo et al., 2021). Se necesitan más trabajos que investiguen el efecto de estos compuestos y de otros con posible actividad obesogénica en diferentes modelos y sistemas.

Conclusiones del Comité Científico

Los resultados de los estudios *in vivo* e *in vitro* considerados demuestran que el BFA y análogos, los ftalatos, el TBT, los PCBs, las dioxinas, el plaguicida organoclorado DDT y su metabolito DDE, los retardantes de llama y los PFAs actúan como obesógenos, aunque en algunos casos la evidencia es débil. Algunos estudios epidemiológicos evaluados refuerzan la hipótesis de una relación entre la exposición a estos compuestos y la obesidad, especialmente cuando dicha exposición tiene lugar durante la vida intrauterina y la infancia temprana. Sin embargo, es necesario realizar un mayor número de estudios en humanos, estandarizando biomarcadores de exposición y efecto con objeto de predecir y evaluar su capacidad obesogénica, y la posible transmisión del efecto a otras generaciones mediante mecanismos epigenéticos.

En el caso de los metales y el triclosán, los datos contradictorios mostrados en diferentes estudios invitan a realizar más trabajos para dilucidar su papel como obesógenos. Asimismo, existen muy pocos estudios que investiguen el papel de los MNPs como obesógenos, sin embargo, los resultados de los ensayos en animales sugieren la necesidad de una investigación más profunda en este campo. Además, se necesitan más trabajos que investiguen el efecto en diferentes modelos y sistemas de compuestos de sospechada actividad obesogénica como algunos insecticidas, fungicidas y parabenos, entre otros.

A pesar de que hay evidencias en las cuales apoyar las conclusiones sobre la actividad obesogénica de algunas sustancias, es necesario llegar en un futuro próximo a un consenso en la comunidad científica acerca del efecto que debe tener un compuesto para considerarlo obesógeno, realizar una lista de sustancias con posible actividad obesogénica y desarrollar una batería de ensayos que las estudien.

Por otro lado, teniendo en cuenta la evidencia científica analizada en el presente informe, existen importantes lagunas de conocimiento en relación a los efectos de la exposición alimentaria a obesógenos.

En resumen, los efectos biológicos y mecanismos de acción de los obesógenos deben ser estudiados en profundidad. También es necesario investigar el efecto de la exposición a la mezcla de sustancias obesógenas que se encuentran en los alimentos junto con las que provienen de otras fuentes de exposición. Asimismo, son necesarios estudios que consideren la interacción de la exposición a múltiples obesógenos y a otros factores de riesgo en obesidad, tales como la dieta, el ejercicio, la inflamación, la disrupción de los ritmos circadianos, el estrés oxidativo, la disfunción mitocondrial, la hora de la comida, y la regulación del apetito y la saciedad. Estas interacciones pueden ser críticas en la comprensión de los obesógenos en humanos. Además, son indispensables más trabajos científicos que tengan en cuenta el dimorfismo sexual en el efecto que pueden presentar algunos obesógenos.

Una vez que se cuente con todas las evidencias necesarias debe existir una coordinación y comunicación entre los científicos, los clínicos y los organismos reguladores nacionales e internacionales con objeto de desarrollar una estrategia global y eficiente en la aplicación de medidas de gestión del riesgo para reducir lo máximo posible la exposición a estas sustancias.

Referencias

- Aaseth, J., Javorac, D., Djordjevic, A.B., Bulat, Z., Skalny, A.V., Zaitseva, I.P., Aschner, M. y Tinkov, A.A. (2022). The Role of Persistent Organic Pollutants in Obesity: A Review of Laboratory and Epidemiological Studies. *Toxics*, 10 (2), pp: 65-93.
- Abrha, A. y Suvorov, A. (2018). Transcriptomic Analysis of Gonadal Adipose Tissue in Male Mice Exposed Perinatally to 2,2',4,4' -Tetrabromodiphenyl Ether (BDE-47). *Toxics*, 6 (2), pp: 21.
- AESAN (2019). Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición. Informe del comité científico de la agencia española de seguridad alimentaria y nutrición (AESAN) sobre la presencia y la seguridad de los plásticos como contaminantes en los alimentos. *Revista del Comité Científico de la AESAN*, 30, pp: 49-84.
- Agay-Shay, K., Martinez, D., Valvi, D., Garcia-Esteban, R., Basagaña, X., Robinson, O., Casas, M., Sunyer, J. y Vrijheid, M. (2015). Exposure to endocrine-disrupting chemicals during pregnancy and weight at 7 years of age: a multi-pollutant approach. *Environmental Health Perspectives*, 123 (10), pp: 1030-1037.
- Ahmed, S. y Atlas, E. (2016). Bisphenol S and bisphenol A-induced adipogenesis of murine preadipocytes occurs through direct peroxisome proliferator-activated receptor gamma activation. *International Journal of Obesity*, 40 (10), pp: 1566-1573.
- Akbar, L., Zuk, A.M., Martin, I.D., Liberda, E.N. y Tsuji, L.J. (2021). Potential obesogenic effect of a complex contaminant mixture on Cree First Nations adults of Northern Québec, Canada. *Environmental Research*, 192, pp: 110478-110487.
- Al Habashneh, R., Farasin, R. y Khader, Y. (2017). The effect of a triclosan/copolymer/fluoride toothpaste on plaque formation, gingivitis, and dentin hypersensitivity: A single-blinded randomized clinical study. *Quintessence International*, 48 (2), pp: 123-130.
- Alharbi, H.F., Algonaiman, R., Alduwayghiri, R., Aljutaily, T., Algheshairy, R.M., Almutairi, A.S., Alharbi, R.M., Alfurayh, L.A., Alshahwan, A.A., Alsadun, A.F. y Barakat, H. (2022). Exposure to Bisphenol A Substitutes, Bisphenol S and Bisphenol F, and Its Association with Developing Obesity and Diabetes Mellitus: A Narrative Review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19 (23), pp: 15918-15933.
- Al-Obaidi, Z.A.F., Erdogan, C.S., Sümer, E., Özgün, H.B., Gemici, B., Sandal, S. y Yilmaz, B. (2022). Investigation of obesogenic effects of hexachlorobenzene, DDT and DDE in male rats. *General and Comparative Endocrinology*, 327, pp: 114098-114104.

- Amin, M.M., Ebrahimpour, K., Parastar, S., Shoshtari-Yeganeh, B., Hashemi, M., Mansourian, M., Poursafa, M., Fallah, Z., Rafiei, N. y Kelishadi, R. (2018). Association of urinary concentrations of phthalate metabolites with cardiometabolic risk factors and obesity in children and adolescents. *Chemosphere*, 211, pp: 547-556.
- Amodio-Cocchieri, R., Cirillo, T., Amorena, M., Cavaliere, M., Lucisano, A. y Del Prete, U. (2000). Alkyltins in farmed fish and shellfish. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, 51 (3), pp: 147-151.
- Andújar, N., Gálvez-Ontiveros, Y., Zafra-Gómez, A., Rodrigo, L., Álvarez-Cubero, M.J., Aguilera, M., Monteagudo, C. y Rivas, A. (2019). Bisphenol A analogues in food and their hormonal and obesogenic effects: a review. *Nutrients*, 11 (9): 2136, pp: 1-18.
- Angle, B.M., Do, R.P., Ponzi, D., Stahlhut, R.W., Drury, B.E., Nagel, S.C., Welshons, W.V., Besch-Williford, C.L., Palanza, P., Parmigiani, S., vom Saal, F.S. y Taylor, J.A. (2013). Metabolic disruption in male mice due to fetal exposure to low but not high doses of bisphenol A (BPA): evidence for effects on body weight, food intake, adipocytes, leptin, adiponectin, insulin and glucose regulation. *Reproductive Toxicology*, 42, pp: 256-268.
- Apau, J., Acheampong, A. y Adua, E. (2018). Exposure to bisphenol A, bisphenol F, and bisphenol S can result in obesity in human body. *Cogent Chemistry*, 4 (1), pp: 1-7.
- Ashraf, M.W., Salam, A. y Mian, A. (2017). Lethal and sublethal effects of lead on freshwater fish, *Labeo rohita* (Hamilton): Biochemical and histological evidences. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 98 (6), pp: 811-816.
- Atlas, E., Pope, L., Wade, M.G., Kawata, A., Boudreau, A. y Boucher, J.G. (2014). Bisphenol A increases aP2 expression in 3T3L1 by enhancing the transcriptional activity of nuclear receptors at the promoter. *Adipocyte*, 3 (3), pp: 170-179.
- Auguet, T., Bertran, L., Barrientos-Riosalido, A., Fabregat, B., Villar, B., Aguilar, C. y Sabench, F. (2022). Are Ingested or Inhaled Microplastics Involved in Nonalcoholic Fatty Liver Disease? *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19 (20): 13495, pp: 1-14.
- Ayotte, P., Carrier, A., Ouellet, N., Boiteau, V., Abdous, B., Sidi, E.A., Chateau-Degat, M.L. y Dewailly, E. (2011). Relation between methylmercury exposure and plasma paraoxonase activity in Inuit adults from Nunavik. *Environmental Health Perspectives*, 119, pp: 1077-1083.
- Barboza, L.G.A., Cunha, S.C., Monteiro, C., Fernandes, J.O. y Guilhermino, L. (2020). Bisphenol A and its analogs in muscle and liver of fish from the North East Atlantic Ocean in relation to microplastic contamination. Exposure and risk to human consumers. *Journal of Hazardous Materials*, 393, pp: 122419-122433.
- Barra, N.G., Kwon, Y.H., Morrison, K.M., Steinberg, G.R., Wade, M.G., Khan, W.I., Vijayan, M.M., Schertzer, J.D. y Holloway, A.C. (2022). Increased gut serotonin production in response to bisphenol A structural analogues may contribute to their obesogenic effects. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 323 (1), pp: e80-e091.
- Basu, N., Horvat, M., Evers, D.C., Zastenskaya, I., Weihe, P. y Tempowski, J. (2018). A state-of-the-science review of mercury biomarkers in human populations worldwide between 2000 and 2018. *Environmental Health Perspectives*, 126 (10), pp: 106001-106015.
- Bedoux, G., Roig, B., Thomas, O., Dupont, V. y Le Bot, B. (2012). Occurrence and toxicity of antimicrobial triclosan and by-products in the environment. *Environmental Science and Pollution Research*, 19 (4), pp: 1044-1065.
- Beezhold, K., Klei, L.R. y Barchowsky, A. (2017). Regulation of cyclin D1 by arsenic and microRNAs inhibits adipogenesis. *Toxicology Letters*, 265, pp: 147-155.
- Beier, E.E., Maher, J.R., Sheu, T.J., Cory-Slechta, D.A., Berger, A.J., Zuscik, M.J. y Puzas, J.E. (2013). Heavy metal lead exposure, osteoporotic-like phenotype in an animal model, and depression of Wnt signaling. *Environmental Health Perspectives*, 121 (1), pp: 97-104.
- Betanzos-Robledo, L., Téllez-Rojo, M.M., Lamadrid-Figueroa, H., Roldan-Valadez, E., Peterson, K.E., Jansen, E.C., Basul, N. y Cantoral, A. (2022). Differential fat accumulation in early adulthood according to adolescent-BMI and heavy metal exposure. *New Directions for Child and Adolescent Development*, 181-182, pp: 37-51.

- Blanco, J., Guardia-Escote, L., Mulero, M., Basaure, P., Biosca-Brull, J., Cabré, M., Colomina, M.T., Domingo J.L. y Sánchez, D.J. (2020). Obesogenic effects of chlorpyrifos and its metabolites during the differentiation of 3T3-L1 preadipocytes. *Food and Chemical Toxicology*, 137, pp: 111171-111178.
- Bloom, M.S., Commodore, S., Ferguson, P.L., Neelon, B., Pearce, J.L., Baumer, A., Newman, R.B., Grobman, W., Tita, A., Roberts, J., Skupski, D., Palomares, K., Nageotte, M., Kannan, K., Zhang, C., Wapner, R., Vena, J.E. y Hunt, K.J. (2022). Association between gestational PFAS exposure and Children's adiposity in a diverse population. *Environmental Research*, 203, pp: 111820-111832.
- Boucher, J.G., Boudreau, A. y Atlas, E. (2014). Bisphenol A induces differentiation of human preadipocytes in the absence of glucocorticoid and is inhibited by an estrogen-receptor antagonist. *Nutrition & Diabetes*, 4 (1): e102, pp: 1-8.
- Boucher, J.G., Ahmed, S. y Atlas, E. (2016). Bisphenol S induces adipogenesis in primary human preadipocytes from female donors. *Endocrinology*, 157 (4), pp: 1397-1407.
- Braun, J.M. (2017). Early-life exposure to EDCs: role in childhood obesity and neurodevelopment. *Nature Reviews Endocrinology*, 13 (3), pp: 161-173.
- Braun, J.M., Li, N., Arbuckle, T.E., Dodds, L., Massarelli, I., Fraser, W.D., Lanphear, B.P. y Muckle, G. (2019). Association between gestational urinary bisphenol a concentrations and adiposity in young children: The MIREC study. *Environmental Research*, 172, pp: 454-461.
- Brawner, K.M., Yeramilli, V.A., Duck, L.W., Van Der Pol, W., Smythies, L.E., Morrow, C.D., Elson, C.O. y Martin, C.A. (2019). Depletion of dietary aryl hydrocarbon receptor ligands alters microbiota composition and function. *Scientific Reports*, 9 (1), pp: 1-12.
- Brodie, A.E., Azarenko, V.A. y Hu, C.Y. (1997). Inhibition of increases of transcription factor mRNAs during differentiation of primary rat adipocytes by in vivo 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) treatment. *Toxicology Letters*, 90 (2-3), pp: 91-95.
- Brulport, A., Le Corre, L. y Chagnon, M.C. (2017). Chronic exposure of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) induces an obesogenic effect in C57BL/6J mice fed a high fat diet. *Toxicology*, 390, pp: 43-52.
- Buckley, J.P., Herring, A.H., Wolff, M.S., Calafat, A.M. y Engel, S.M. (2016). Prenatal exposure to environmental phenols and childhood fat mass in the Mount Sinai Children's Environmental Health Study. *Environment International*, 91, pp: 350-356.
- Buerger, A.N., Schmidt, J., Chase, A., Paixao, C., Patel, T.N., Brumback, B.A., Kane, A.S., Martyniuk, C.J. y Bisesi Jr., J.H. (2019). Examining the responses of the zebrafish (*Danio rerio*) gastrointestinal system to the suspected obesogen diethylhexyl phthalate. *Environmental Pollution*, 245, pp: 1086-1094.
- Buerger, A.N., Dillon, D.T., Schmidt, J., Yang, T., Zubcevic, J., Martyniuk, C.J. y Bisesi Jr., J.H. (2020). Gastrointestinal dysbiosis following diethylhexyl phthalate exposure in zebrafish (*Danio rerio*): Altered microbial diversity, functionality, and network connectivity. *Environmental Pollution*, 265, pp: 114496-114515.
- Buser, M.C., Murray, H.E. y Scinicariello, F. (2014). Association of urinary phenols with increased body weight measures and obesity in children and adolescents. *The Journal of Pediatrics*, 165 (4), pp: 744-749.
- Cacho, J.I., Campillo, N., Viñas, P. y Hernández-Córdoba, M. (2012). Stir bar sorptive extraction coupled to gas chromatography-mass spectrometry for the determination of bisphenols in canned beverages and filling liquids of canned vegetables. *Journal of Chromatography A*, 1247, pp: 146-153.
- Cano-Sancho, G., Salmon, A.G. y La Merrill, M.A. (2017). Association between exposure to p, p'-DDT and its metabolite p, p'-DDE with obesity: integrated systematic review and meta-analysis. *Environmental Health Perspectives*, 125 (9), pp: 96002-96017.
- Cassidy-Bushrow, A.E., Havstad, S., Basu, N., Ownby, D.R., Park, S.K., Ownby, D.R., Johnson, C.C. y Wegienka, G. (2016). Detectable blood lead level and body size in early childhood. *Biological Trace Element Research*, 171 (1), pp: 41-47.

- Ceci, R., Diletti, G., Bellocci, M., Chiumiento, F., D'Antonio, S., De Benedictis, A., Leva, M., Pirito, L., Scortichini, G. y Fernandes, A.R. (2022). Brominated and chlorinated contaminants in food (PCDD/Fs, PCBs, PBDD/Fs PBDEs): Simultaneous determination and occurrence in Italian produce. *Chemosphere*, 288, pp: 132445-132454.
- Ceja-Galicia, Z.A., Daniel, A., Salazar, A.M., Pánico, P., Ostrosky-Wegman, P. y Díaz-Villaseñor, A. (2017). Effects of arsenic on adipocyte metabolism: Is arsenic an obesogen? *Molecular Cell Endocrinology*, 452, pp: 25-32.
- Česen, M., Lambropoulou, D., Laimou-Geraniou, M., Kosjek, T., Blaznik, U., Heath, D. y Heath, E. (2016). Determination of Bisphenols and Related Compounds in Honey and Their Migration from Selected Food Contact Materials. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 64 (46), pp: 8866-8875.
- Chang, C.J., Terrell, M.L., Marcus, M., Marder, M.E., Panuwet, P., Ryan, P.B., Pearson, M., Barton, H. y Barr, D.B. (2020). Serum concentrations of polybrominated biphenyls (PBBs), polychlorinated biphenyls (PCBs) and polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) in the Michigan PBB Registry 40 years after the PBB contamination incident. *Environment International*, 137, pp: 105526-105538.
- Chauhan, S., Dunlap, K. y Duffy, L.K. (2019). Effects of methylmercury and theaflavin digallate on adipokines in mature 3T3-L1 adipocytes. *International Journal of Molecular Sciences*, 20 (11), pp: 2755-2772.
- Chen, H., Zhang, W., Rui, B.B., Yang, S.M., Xu, W.P. y Wei, W. (2016). Di (2-ethylhexyl) phthalate exacerbates non-alcoholic fatty liver in rats and its potential mechanisms. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 42, pp: 38-44.
- Chen, Y., McCommis, K.S., Ferguson, D., Hall, A.M., Harris, C.A. y Finck, B.N. (2018). Inhibition of the Mitochondrial Pyruvate Carrier by Tolyfluanid. *Endocrinology*, 159 (2), pp: 609-621.
- Chen, J., Meng, X.Z., Bergman, A. y Halden, R.U. (2019). Nationwide reconnaissance of five parabens, triclosan, triclocarban and its transformation products in sewage sludge from China. *Journal of Hazardous Materials*, 365, pp: 502-510.
- Chen, Z., Yang, T., Walker, D.I., Thomas, D.C., Qiu, C., Chatzi, L., Alderete, T.L., Kim, J.S., Conti, D.V., Breton, C.V., Liang, D., Hauser, E.R., Jones, D.P. y Gilliland, F.D. (2020). Dysregulated lipid and fatty acid metabolism link perfluoroalkyl substances exposure and impaired glucose metabolism in young adults. *Environment International*, 145, pp: 106091-106103.
- Chen, Y., Wang, Z., Fang, G., Miao, M., Liang, H., Chen, Y., Luan, M., Liu, X., Wen, S., Chen, A. y Yuan, W. (2022). Association of prenatal exposure to polybrominated diphenyl ethers at low levels with adiposity measures in children up to 6 years. *Chemosphere*, 303, pp: 134867-134879.
- Chi, Y., Lin, Y., Zhu, H., Huang, Q., Ye, G. y Dong, S. (2018). PCBs–high-fat diet interactions as mediators of gut microbiota dysbiosis and abdominal fat accumulation in female mice. *Environmental Pollution*, 239, pp: 332-341.
- Chiang, H.C., Wang, C.H., Yeh, S.C., Lin, Y.H., Kuo, Y.T., Liao, C.W., Tsai, F.Y., Lin, W.Y., Chuang, W.H. y Tsou, T.C. (2017). Comparative microarray analyses of mono (2-ethylhexyl) phthalate impacts on fat cell bioenergetics and adipokine network. *Cell Biology and Toxicology*, 33 (6), pp: 511-526.
- Christensen, K., Carlson, L.M. y Lehmann, G.M. (2021). The role of epidemiology studies in human health risk assessment of polychlorinated biphenyls. *Environmental Research*, 194, pp: 110662-110670.
- Chung, S.W., Lau, J.S. y Lau, J.P. (2020). Occurrence of organotin compounds in seafood from Hong Kong market. *Marine Pollution Bulletin*, 154, pp: 111116-111121.
- Cimafranca, M.A., Hanlon, P.R. y Jefcoate, C.R. (2004). TCDD administration after the pro-adipogenic differentiation stimulus inhibits PPAR γ through a MEK-dependent process but less effectively suppresses adipogenesis. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 196 (1), pp: 156-168.
- Cirillo, P.M., La Merrill, M.A., Krigbaum, N.Y. y Cohn, B.A. (2021). Grandmaternal perinatal serum ddt in relation to granddaughter early menarche and adult obesity: three generations in the child health and development studies cohort. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 30 (8), pp: 1480-1488.
- Cohen, I.C., Cohenour, E.R., Harnett, K.G. y Schuh, S.M. (2021). BPA, BPAF and TMBPF Alter Adipogenesis and Fat Accumulation in Human Mesenchymal Stem Cells, with Implications for Obesity. *International Journal of Molecular Sciences*, 22 (10): 5363, pp: 1-17.

- Covaci, A., Voorspoels, S., Roosens, L., Jacobs, W., Blust, R. y Neels, H. (2008). Polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) and polychlorinated biphenyls (PCBs) in human liver and adipose tissue samples from Belgium. *Chemosphere*, 73, pp: 170-175.
- Cunha, S.C., Cunha, C., Ferreira, A.R. y Fernandes, J.O. (2012). Determination of bisphenol A and bisphenol B in canned seafood combining QuEChERS extraction with dispersive liquid-liquid microextraction followed by gas chromatography-mass spectrometry. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 404 (8), pp: 2453-2463.
- Darbre, P.D. (2017). Endocrine Disruptors and Obesity. *Current Obesity Reports*, 6 (1), pp: 18-27.
- De Kroon, M.L., Renders, C.M., Van Wouwe, J.P., Van Buuren, S. y Hirasing, R.A. (2010). The Terneuzen Birth Cohort: BMI change between 2 and 6 years is most predictive of adult cardiometabolic risk. *PLoS ONE*, 5 (11): e13966, pp: 1-6.
- Dedoussis, J.V. (2015). Impact of lifestyle on metal exposure, homeostasis and associated diseases. En libro: *Trace Metals and Infectious Diseases*. Nriagu, J.O. y Skaar, E.P., editors. Cambridge. MIT Press, pp: 173-184.
- Deng, Y., Zhang, Y., Lemos, B. y Ren, H. (2017). Tissue accumulation of microplastics in mice and biomarker responses suggest widespread health risks of exposure. *Scientific Reports*, 7 (1), pp: 1-10.
- Desai, M., Ferrini, M.G., Han, G., Jellyman, J.K. y Ross, M.G. (2018). *In vivo* maternal and in vitro BPA exposure effects on hypothalamic neurogenesis and appetite regulators. *Environmental Research*, 164, pp: 45-52.
- Desvergne, B., Feige, J.N. y Casals-Casas, C. (2009). PPAR-mediated activity of phthalates: a link to the obesity epidemic? *Molecular and Cellular Endocrinology*, 304 (1-2), pp: 43-48.
- Dewailly, É., Mulvad, G., Pedersen, H.S., Ayotte, P., Demers, A., Weber, J.P. y Hansen, J.C. (1999). Concentration of organochlorines in human brain, liver, and adipose tissue autopsy samples from Greenland. *Environmental Health Perspectives*, 107 (10), pp: 823-828.
- Dirinck, E., Jorens, P.G., Covaci, A., Geens, T., Roosens, L., Neels, H., Mertens, I. y Van Gaal, L. (2011). Obesity and persistent organic pollutants: possible obesogenic effect of organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls. *Obesity*, 19 (4), pp: 709-714.
- Do, T., Chang, C. y Mendez, A. (2017). Urinary bisphenol A and obesity in adults: results from the Canadian Health Measures Survey. *Health Promotion and Chronic Disease Prevention in Canada: Research, Policy and Practice*, 37 (12), pp: 403-412.
- Domazet, S.L., Grøntved, A., Timmermann, A.G., Nielsen, F. y Jensen, T.K. (2016). Longitudinal associations of exposure to perfluoroalkylated substances in childhood and adolescence and indicators of adiposity and glucose metabolism 6 and 12 years later: the European Youth Heart Study. *Diabetes Care*, 39 (10), pp: 1745-1751.
- Domazet, S.L., Grøntved, A., Jensen, T.K., Wedderkopp, N. y Andersene, L.B. (2020). Higher circulating plasma polychlorinated biphenyls (PCBs) in fit and lean children: The European youth heart study. *Environment International*, 136, pp: 105481-105489.
- Donat-Vargas, C., Gea, A., Sayon-Orea, C., Carlos, S., Martínez-González, M.A. y Bes-Rastrollo, M. (2014). Association between dietary intakes of PCBs and the risk of obesity: the SUN project. *Journal of Epidemiology and Community Health*, 68 (9), pp: 834-841.
- Dong, Y., Gao, D., Li, Y., Yang, Z., Wang, X., Chen, M., Wang, Z., Song, Y., Zou, Z. y Ma, J. (2022). Effect of childhood phthalates exposure on the risk of overweight and obesity: A nested case-control study in China. *Environment International*, 158, pp: 106886-106898.
- Douillet, C., Currier, J., Saunders, J., Bodnar, W.M., Matousek, T. y Styblo, M. (2013). Methylated trivalent arsenicals are potent inhibitors of glucose stimulated insulin secretion by murine pancreatic islets. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 267, pp: 11-15.
- Drobna, Z., Talarovicova, A., Schrader, H.E., Fennell, T.R., Snyder, R.W. y Rissman, E.F. (2019). Bisphenol F has different effects on preadipocytes differentiation and weight gain in adult mice as compared with Bisphenol A and S. *Toxicology*, 420, pp: 66-72.

- Drury, B., Scott, J., Rosi-Marshall, E.J. y Kelly, J.J. (2013). Triclosan exposure increases triclosan resistance and influences taxonomic composition of benthic bacterial communities. *Environmental Science & Technology*, 47 (15), pp: 8923-8930.
- Du, Y., Shi, X., Liu, C., Yu, K. y Zhou, B. (2009). Chronic effects of water-borne PFOS exposure on growth, survival and hepatotoxicity in zebrafish: a partial life-cycle test. *Chemosphere*, 74 (5), pp: 723-729.
- Du, G., Sun, J. y Zhang, Y. (2018). Perfluorooctanoic acid impaired glucose homeostasis through affecting adipose AKT pathway. *Cytotechnology*, 70 (1), pp: 479-487.
- Duval, C., Teixeira-Clerc, F., Leblanc, A.F., Touch, S., Emond, C., Guerre-Millo, M., Lotersztajn, S., Barouki, R., Aggerbeck, M. y Coumoul, X. (2017). Chronic exposure to low doses of dioxin promotes liver fibrosis development in the C57BL/6J diet-induced obesity mouse model. *Environmental Health Perspectives*, 125 (3), pp: 428-436.
- EFSA (2011). Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria. Scientific opinion on polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) in food. *EFSA Journal*, 9 (5): 2156, pp: 1-274.
- EFSA (2015). Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria. Scientific Opinion on the risks to public health related to the presence of bisphenol A (BPA) in foodstuffs: Executive summary. *EFSA Journal*, 13 (1): 3978, pp: 1-1040.
- EFSA (2016a). Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria. Chemicals in food 2016. Overview of selected data collection. Disponible en: https://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/corporate_publications/files/161215chemicalsinfoodreport.pdf [acceso:15-01-23].
- EFSA (2016b). Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria. Presence of microplastics and nanoplastics in food, with particular focus on seafood. *EFSA Journal*, 14 (6): 4501, pp: 1-30.
- EFSA (2018). Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria. Risk for animal and human health related to the presence of dioxins and dioxin-like PCBs in feed and food. *EFSA Journal*, 16 (11): 5333, pp: 1-331.
- EFSA (2019). Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria. Update of the risk assessment of di-butylphthalate (DBP), butyl-benzyl-phthalate (BBP), bis (2-ethylhexyl) phthalate (DEHP), di-isononylphthalate (DiNP) and di-isodecylphthalate (DiDP) for use in food contact materials. *EFSA Journal*, 17 (12): 5838, pp: 1-85.
- EFSA (2020). Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria. Risk to human health related to the presence of perfluoroalkyl substances in food. *EFSA Journal*, 18 (9): 6223, pp: 1-391.
- EFSA (2021). Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria. Bisfenol A: El proyecto de dictamen de la EFSA propone reducir la ingesta diaria tolerable. Disponible en: <https://www.efsa.europa.eu/es/news/bisphenol-efsa-draft-opinion-proposes-lowering-tolerable-daily-intake> [acceso: 9-02-23].
- EFSA (2023). Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria. Metales como contaminantes en los alimentos. Disponible en: <https://www.efsa.europa.eu/es/topics/topic/metals-contaminants-food> [acceso: 9-02-23].
- Egusquiza, R.J. y Blumberg, B. (2020). Environmental obesogens and their impact on susceptibility to obesity: New mechanisms and chemicals. *Endocrinology*, 161 (3), pp: bqaa024-bqaa038.
- EPA (2012). U.S. Environmental Protection Agency. EPA's reanalysis of key issues related to dioxin toxicity and response to NAS comments. Volume 1. EPA/600/R-10/038F. Disponible en: https://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris_documents/documents/supdocs/dioxinv1sup.pdf [acceso: 19-02-23].
- EPA (2017). U.S. Environmental Protection Agency. Technical fact sheet. Polybrominated diphenyl ethers (PBDEs). Disponible en: https://www.epa.gov/sites/default/files/2014-03/documents/ffrrofactsheet_contaminant_perchlorate_january2014_final_0.pdf [acceso: 9-02-23].
- Erkin-Cakmak, A., Harley, K.G., Chevrier, J., Bradman, A., Kogut, K., Huen, K. y Eskenazi, B. (2015). In utero and childhood polybrominated diphenyl ether exposures and body mass at age 7 years: the CHAMACOS study. *Environmental Health Perspectives*, 123 (6), pp: 636-642.
- Eskenazi, B., Warner, M., Brambilla, P., Signorini, S., Ames, J. y Mocarelli, P. (2018). The Seveso accident: A look at 40 years of health research and beyond. *Environment International*, 121, pp: 71-84.
- European Bioplastics (2021). European Bioplastics Conference. Bioplastics market development update 2021. Disponible en: https://docs.european-bioplastics.org/publications/market_data/Report_Bioplastics_Market_Data_2021_short_version.pdf [acceso: 23-01-23].

- Everson, T.M., Armstrong, D.A., Jackson, B.P., Green, B.B., Karagas, M.R. y Marsit, C.J. (2016). Maternal cadmium, placental PCDHAC1, and fetal development. *Reproductive Toxicology*, 65, pp: 263-271.
- Fan, Y., Qin, Y., Chen, M., Li, X., Wang, R., Huang, Z., Xu, Q., Yu, M., Zhang, Y., Han, X., Du, G., Xia, Y., Wang, X. y Lu, C. (2020). Prenatal low-dose DEHP exposure induces metabolic adaptation and obesity: Role of hepatic thiamine metabolism. *Journal of Hazardous Materials*, 385, pp: 121534-121547.
- Fang, Y., Gao, X., Zhao, F., Zhang, H., Zhang, W., Yang, H., Lin, B. y Xi, Z. (2014). Comparative proteomic analysis of ovary for Chinese rare minnow (*Gobiocypris rarus*) exposed to chlorophenol chemicals. *Journal of Proteomics*, 110, pp: 172-182.
- Fattore, M., Russo, G., Barbato, F., Grumetto, L. y Albrizio, S. (2015). Monitoring of bisphenols in canned tuna from Italian markets. *Food and Chemical Toxicology*, 83, pp: 68-75.
- Feige, J.N., Gelman, L., Rossi, D., Zoete, V., Métivier, R., Tudor, C., Anghel, S.I., Grosdidier, A., Lathion, C., Engelborghs, Y., Michielin, O., Wahli, W. y Desvergne, B. (2007). The endocrine disruptor monoethyl-hexyl-phthalate is a selective peroxisome proliferator-activated receptor γ modulator that promotes adipogenesis. *Journal of Biological Chemistry*, 282 (26), pp: 19152-19166.
- Fernandes, A., Mortimer, D., Gem, M., Dicks, P., Smith, F., White, S. y Rose, M. (2009). Brominated dioxins (PBDD/Fs) and PBDEs in marine shellfish in the UK. *Food Additives & Contaminants: Part A*, 26, pp: 918-927.
- Freire, C., Vrhovnik, P., Fiket, Ž., Salcedo-Bellido, I., Echeverría, R., Martín-Olmedo, P., Kniewald, G., Fernández, M.F. y Arrebola, J.P. (2020). Adipose tissue concentrations of arsenic, nickel, lead, tin, and titanium in adults from GraMo cohort in Southern Spain: An exploratory study. *Science of the Total Environment*, 719 (137458), pp: 137458-137467.
- Fromme, H., Mattulat, A., Lahrz, T. y Rüden, H. (2005). Occurrence of organotin compounds in house dust in Berlin (Germany). *Chemosphere*, 58 (10), pp: 1377-1383.
- Frugé, A.D., Cases, M.G., Schildkraut, J.M. y Demark-Wahnefried, W. (2016). Associations between obesity, body fat distribution, weight loss and weight cycling on serum pesticide concentrations. *Journal of Food & Nutritional Disorders*, 5 (3), pp: 1-10.
- Gadupudi, G., Gourronc, F.A., Ludewig, G., Robertson, L.W. y Klingelutz, A.J. (2015). PCB126 inhibits adipogenesis of human preadipocytes. *Toxicology In Vitro*, 29, pp: 132-141.
- Gajjar, P., Liu, Y., Li, N., Buckley, J.P., Chen, A., Lanphear, B.P., Kalkwarf, H.J., Cecil, K.M., Yolton, K. y Braun, J.M. (2022). Associations of mid-childhood bisphenol A and bisphenol S exposure with mid-childhood and adolescent obesity. *Environmental Epidemiology*, 6 (1), pp: e187-e195.
- Gálvez-Ontiveros, Y., Moscoso-Ruiz, I., Rodrigo, L., Aguilera, M., Rivas, A. y Zafra-Gómez, A. (2021). Presence of parabens and bisphenols in food commonly consumed in Spain. *Foods*, 10 (1), pp: 92-113.
- Gao, Y., Guo, X., Wang, S., Chen, F., Ren, X., Xiao, H. y Wang, L. (2020). Perfluorooctane sulfonate enhances mRNA expression of PPAR γ and ap2 in human mesenchymal stem cells monitored by long-retained intracellular nanosensor. *Environmental Pollution*, 263, pp: 114571-114582.
- Gautam, B., Rogge, M.M., Acharya, N., Keesari, R. y Almekdash, M.H (2020). Obesogenic Toxicants in Breast Milk of Lactating Women: Investigation of a Risk Factor for Childhood Obesity. *Biological Research for Nursing*, 22 (2), pp: 295-301.
- Geens, T., Neels, H. y Covaci, A. (2012). Distribution of bisphenol-A, triclosan and n-nonylphenol in human adipose tissue, liver and brain. *Chemosphere*, 87 (7), pp: 796-802.
- Geens, T., Dirtu, A.C., Dirinck, E., Malarvannan, G., Van Gaal, L., Jorens, P.G. y Covaci, A. (2015). Daily intake of bisphenol A and triclosan and their association with anthropometric data, thyroid hormones and weight loss in overweight and obese individuals. *Environmental International*, 76, pp: 98-105.
- Geiger, S.D., Yao, P., Vaughn, M.G. y Qian, Z. (2021). PFAS exposure and overweight/obesity among children in a nationally representative sample. *Chemosphere*, 268, pp: 128852-128857.

- Glüge, J., Scheringer, M., Cousins, I.T., DeWitt, J.C., Goldenman, G., Herzke, D., Lohmann, R., Ng, C.A., Trier, X. y Wang, Z. (2020). An overview of the uses of per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS). *Environmental Science: Processes & Impacts*, 22 (12), pp: 2345-2373.
- González, N., Marques, M., Nadal, M. y Domingo, J.L. (2018). Levels of PCDD/Fs in foodstuffs in Tarragona County (Catalonia, Spain): spectacular decrease in the dietary intake of PCDD/Fs in the last 20 years. *Food and Chemical Toxicology*, 121, pp: 109-114.
- González, N., Cunha, S.C., Ferreira, R., Fernandes, J.O., Marques, M., Nadal, M. y Domingo, J.L. (2020). Concentrations of nine bisphenol analogues in food purchased from Catalonia (Spain): Comparison of canned and non-canned foodstuffs. *Food and Chemical Toxicology*, 136, pp: 110992-110999.
- González, N. y Domingo, J.L. (2021). Polychlorinated dibenzo-p-dioxins and dibenzofurans (PCDD/Fs) in food and human dietary intake: An update of the scientific literature. *Food and Chemical Toxicology*, 157: 112585, pp: 1-10.
- González-Casanova, J.E., Pertuz-Cruz, S.L., Caicedo-Ortega, N.H. y Rojas-Gomez, D.M. (2020). Adipogenesis regulation and endocrine disruptors: emerging insights in obesity. *BioMed Research International*, 2020, pp: 1-13.
- Goodman, M., LaKind, J.S. y Mattison, D.R. (2014). Do phthalates act as obesogens in humans? A systematic review of the epidemiological literature. *Critical Reviews in Toxicology*, 44 (2), pp: 151-175.
- Goodman, M., Narayan, K.M., Flanders, D., Chang, E.T., Adami, H.O., Boffetta, P. y Mandel, J.S. (2015). Dose-response relationship between serum 2,3,7,8-tetrachlorodibenzop-dioxin and diabetes mellitus: a meta-analysis. *American Journal of Epidemiology*, 181 (6), pp: 374-384.
- Gossai, A., Lesseur, C., Farzan, S., Marsit, C., Karagas, M.R. y Gilbert-Diamond, D. (2015). Association between maternal urinary arsenic species and infant cord blood leptin levels in a New Hampshire pregnancy cohort. *Environmental Research*, 136, pp: 180-186.
- Govarts, E., Nieuwenhuijsen, M., Schoeters, G., Ballester, F., Bloemen, K., De Boer, M., Chevrier, C., Eggesbo, M., Guxens, M., Krämer, U., Legler, J., Martínez, D., Palkovicova, L., Patelarou, E., Ranft, U., Skaalum Petersen, M., Slama, R., Stigum, H., Toft, G., Trnovec, T., Vandentorren, S., Weihe, P., Kuperus, N.W., Wilhelm, M., Wittsiepe, J., Jens Peter Bonde, J.P. y OBELIX/ENRIECO (2012). Birth weight and prenatal exposure to polychlorinated biphenyls (PCBs) and dichlorodiphenyldichloroethylene (DDE): a meta-analysis within 12 European Birth Cohorts. *Environmental Health Perspectives*, 120 (2), pp: 162-170.
- Green, A.J., Hoyo, C., Mattingly, C.J., Luo, Y., Tzeng, J.Y., Murphy, S.K., Buchwalter, D.B. y Planchart, A. (2018). Cadmium exposure increases the risk of juvenile obesity: a human and zebrafish comparative study. *International Journal of Obesity*, 42 (7), pp: 1285-1295.
- Grodzicki, W., Dziendzikowska, K., Gromadzka-Ostrowska, J. y Kruszewski, M. (2021). Nanoplastic Impact on the Gut-Brain Axis: Current Knowledge and Future Directions. *International Journal of Molecular Sciences*, 22 (23), pp: 12795-12811.
- Grün, F. y Blumberg, B. (2006). Environmental obesogens: organotins and endocrine disruption via nuclear receptor signaling. *Endocrinology*, 147 (6), pp: s50-s55.
- Grün, F., Watanabe, H., Zamanian, Z., Maeda, L., Arima, K., Cubacha, R., Gardiner, D.M., Kanno, J., Iguchi, T. y Blumberg, B. (2006). Endocrine-disrupting organotin compounds are potent inducers of adipogenesis in vertebrates. *Molecular Endocrinology*, 20 (9), pp: 2141-2155.
- Grün, F. (2014). The obesogen tributyltin. *Vitamins and Hormones*, 94, pp: 277-325.
- Guardia-Escote, L., Blanco, J., Basaure, P., Biosca-Brull, J., Verkaik-Schakel, R.N., Cabré, M. y Colomina, M.T. (2020). Sex and Exposure to Postnatal Chlorpyrifos Influence the Epigenetics of Feeding-Related Genes in a Transgenic APOE Mouse Model: Long-Term Implications on Body Weight after a High-Fat Diet. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18 (1): 184, pp: 1-17.

- Guo, L.W., Wu, Q., Green, B., Nolen, G., Shi, L., LoSurdo, J., Deng, H., Bauer, S. y Ning, B. (2012). Cytotoxicity and inhibitory effects of low-concentration triclosan on adipogenic differentiation of human mesenchymal stem cells. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 262 (2), pp: 117-123.
- Guo, W., Pan, B., Sakkiath, S., Yavas, G., Ge, W., Zou, W., Tong, W. y Hong, H. (2019). Persistent organic pollutants in food: contamination sources, health effects and detection methods. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 16 (22), pp: 4361-4390.
- Halldorsson, T.I., Rytter, D., Haug, L.S., Bech, B.H., Danielsen, I., Becher, G., Brink, T. y Olsen, S.F. (2012). Prenatal exposure to perfluorooctanoate and risk of overweight at 20 years of age: a prospective cohort study. *Environmental Health Perspectives*, 120 (5), pp: 668-673.
- Hamers, T., Kamstra, J.H., Sonneveld, E., Murk, A.J., Kester, M.H., Andersson, P.L., Legler, J. y Brouwer, A. (2006). *In vitro* profiling of the endocrine-disrupting potency of brominated flame retardants. *Toxicological Sciences*, 92 (1), pp: 157-173.
- Han, M., Wang, Y., Tang, C., Fang, H., Yang, D., Wu, J., Wang, H., Chen, Y. y Jiang, Q. (2021). Association of triclosan and triclocarban in urine with obesity risk in Chinese school children. *Environmental International*, 157: 106846, pp: 1-8.
- Han, Y., Liu, W., Lei, R., Wang, M. y Xue, Y. (2022). Exposure levels of PCDD/Fs and PCBs in human blood and the transplacental transfer characteristics in cord blood of newborns near the industrialized area. *Chemosphere*, 303, pp: 134995-135005.
- Hanlon, P.R., Ganem, L.G., Cho, Y.C., Yamamoto, M. y Jefcoate, C.R. (2003). AhR- and ERK-dependent pathways function synergistically to mediate 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin suppression of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma1 expression and subsequent adipocyte differentiation. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 189, pp: 11-27.
- Hao, X., Guan, X., Zhao, X., Ji, M., Wen, X., Chen, P., Chen, F., Yang, J., Lian, Q., Ye, L. y Chen, H. (2021). Phthalate inhibits Leydig cell differentiation and promotes adipocyte differentiation. *Chemosphere*, 262, pp: 127855-127865.
- Hartmann, N.B., Huffer, T., Thompson, R.C., Hassellöv, M., Verschoor, A., Daugaard, A.E. y Wagner, M. (2019). Are we speaking the same language? Recommendations for a definition and categorization framework for plastic debris. *Environmental Science & Technology*, 53 (3), pp: 1039-1047.
- Hatch, E.E., Nelson, J.W., Qureshi, M.M., Weinberg, J., Moore, L.L., Singer, M. y Webster, T.F. (2008). Association of urinary phthalate metabolite concentrations with body mass index and waist circumference: a cross-sectional study of NHANES data, 1999-2002. *Environmental Health*, 7 (1), pp: 1-15.
- He, H., Tian, M., Hu, L. y Yang, L. (2020). Ultrasensitive determination of organotin compounds in plastic food packaging and edible oils by sheathless capillary electrophoresis-electrospray ionization-mass spectrometry. *Analyst*, 145 (6), pp: 2286-2296.
- Heck, J.E., Gamble, M.V., Chen, Y., Graziano, J.H., Slavkovich, V., Parvez, F., Baron, J.A., Howe, G.R. y Ahsan, H. (2007). Consumption of folate-related nutrients and metabolism of arsenic in Bangladesh. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 85 (5), pp: 1367-1374.
- Heidler, J. y Halden, R.U. (2007). Mass balance assessment of triclosan removal during conventional sewage treatment. *Chemosphere*, 66 (2), pp: 362-369.
- Heindel, J.J., Blumberg, B., Cave, M., Machtinger, R., Mantovani, A., Mendez, M.A., Nadal, A., Palanza, P., Panzica, G., Sargis, R., Vandenberg, L.N. y Vom Saal, F. (2017). Metabolism disrupting chemicals and metabolic disorders. *Reproductive Toxicology*, 68, pp: 3-33.
- Heindel, J.J. y Blumberg, B. (2019). Environmental obesogens: mechanisms and controversies. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 59, pp: 89-106.
- Heindel, J.J., Howard, S., Agay-Shay, K., Arrebola, J.P., Audouze, K., Babin, P.J., Barouki, R., Bansal, A., Blanc, E., Cave, M.C., Chatterjee, S., Chevalier, N., Choudhury, M., Collier, D., Connolly, L., Coumoul, X., Garruti, G., Gil-

- bertson, M., Hoepner, L.A., Holloway, A.C., Howell 3rd, G., Kassotis, C.D., Kay, M.K., Kim, M.J., Lagadic-Goss-mann, D., Langouet, S., Legrand, A., Li, Z., Le Mentec, H., Lind, L., Lind, P.M., Lustig, R.H., Martin-Chouly, C., Kos, V.M., Podechard, N., Roepke, T.A., Sargis, R.M., Starling, A., Tomlinson, C.R., Touma, C., Vondracek, J., Vom Saal, F. y Blumberg, B. (2022). Obesity II: Establishing causal links between chemical exposures and obesity. *Biochemical Pharmacology*, 199, pp: 115015 -115064.
- Helaleh, M., Diboun, I., Al-Tamimi, N., Al-Sulaiti, H., Al-Emadi, M., Madani, A., Mazloun, N.A., Latiff, A. y Elrayess, M.A. (2018). Association of polybrominated diphenyl ethers in two fat compartments with increased risk of insulin resistance in obese individuals. *Chemosphere*, 209, pp: 268-276.
- Hines, E.P., White, S.S., Stanko, J.P., Gibbs-Flournoy, E.A., Lau, C. y Fenton, S.E. (2009). Phenotypic dichotomy following developmental exposure to perfluorooctanoic acid (PFOA) in female CD-1 mice: low doses induce elevated serum leptin and insulin, and overweight in mid-life. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 304 (1-2), pp: 97-105.
- Hoepner, L.A., Whyatt, R.M., Widen, E.M., Hassoun, A., Oberfield, S.E., Mueller, N.T., Diaz, D., Calafat, A.M., Pe-rera, F.P. y Rundle, A.G. (2016). Bisphenol A and Adiposity in an Inner-City Birth Cohort. *Environmental Health Perspectives*, 124 (10), pp: 1644-1650.
- Hombrecher, K., Quass, U., Leisner, J. y Wichert, M. (2021). Significant release of unintentionally produced non-Aroclor polychlorinated biphenyl (PCB) congeners PCB 47, PCB 51 and PCB 68 from a silicone rubber production site in North Rhine-Westphalia, Germany. *Chemosphere*, 285, pp: 131449-131456.
- Hoppe, A.A. y Carey, G.B. (2007). Polybrominated diphenyl ethers as endocrine disruptors of adipocyte metabo-lism. *Obesity*, 15, pp: 2942-2950.
- Hou, Y., Xue, P., Woods, C.G., Wang, X., Fu, J., Yarborough, K., Qu, W., Zhang, Q., Andersen, M.E. y Pi, J. (2013). As-sociation between arsenic suppression of adipogenesis and CHOP10 induction via the endoplasmic reticulum stress response. *Environmental Health Perspectives*, 121 (2), pp: 237-243.
- Hoyeck, M.P., Merhi, R.C., Blair, H.L., Spencer, C.D., Payant, M.A., Alfonso, D.I.M., Zhang, M., Matteo, G., Chee, M.J. y Bruin, J.E. (2020). Female mice exposed to low doses of dioxin during pregnancy and lactation have increased susceptibility to diet-induced obesity and diabetes. *Molecular Metabolism*, 42, pp: 101104-101118.
- Huang, H., Du, G., Zhang, W., Hu, J., Wu, D.I., Song, L., Xia, Y. y Wang, X. (2014). The in vitro estrogenic activities of triclosan and triclocarban. *Journal of Applied Toxicology*, 34 (9), pp: 1060-1067.
- Huang, W., Igusa, T., Wang, G., Buckley, J.P., Hong, X., Bind, E., Steffens, A., Mukherjee, J., Haltmeier, D., Ji, Y., Xu, R., Hou, W., Tina Fan, Z. y Wang, X. (2022). In-utero co-exposure to toxic metals and micronutrients on child-hood risk of overweight or obesity: new insight on micronutrients counteracting toxic metals. *International Journal of Obesity*, 46 (8), pp: 1435-1445.
- Huff, M., da Silveira, W., Hazard, E.S., Courtney, S.M., Renaud, L. y Hardiman, G. (2019). Systems analysis of the liver transcriptome in adult male zebrafish exposed to the non-ionic surfactant nonylphenol. *General and Comparative Endocrinology*, 271, pp: 1-14.
- Hugo, R., Brandebourg, T.D., Woo, J.G., Loftus, J., Alexander, J.W. y Ben-Jonathan, N. (2008). Bisphenol A at envi-ronmentally relevant doses inhibits adiponectin release from human adipose tissue explants and adipocytes. *Environmental Health Perspectives*, 116 (12), pp: 1642-1649.
- Hurst, C.H. y Waxman, D.J. (2003). Activation of PPAR α and PPAR γ by environmental phthalate monoesters. *Toxicological Sciences*, 74 (2), pp: 297-308.
- Inadera, H. y Shimomura, A. (2005). Environmental chemical tributyltin augments adipocyte differentiation. *Toxi-cology Letters*, 159 (3), pp: 226-234.
- Iszatt, N., Janssen, S., Lenters, V., Dahl, C., Stigum, H., Knight, R., Mandal, S., Peddada, S., González, A., Midtvedt, T. y Eggesbø, M. (2019). Environmental toxicants in breast milk of Norwegian mothers and gut bacteria com-position and metabolites in their infants at 1 month. *Microbiome*, 7 (1), pp: 1-14.

- Ivry Del Moral, L., Le Corre, L., Poirier, H., Niot, I., Truntzer, T., Merlin, J.F., Rouimi, P., Besnard, P., Rahmani, R. y Chagnon, M.C. (2016). Obesogen effects after perinatal exposure of 4,4'-sulfonyldiphenol (Bisphenol S) in C57BL/6 mice. *Toxicology*, 357-358, pp: 11-20.
- Jacobs, H.M., Sant, K.E., Basnet, A., Williams, L.M., Moss, J.B. y Timme-Laragy, A.R. (2018). Embryonic exposure to Mono (2-ethylhexyl) phthalate (MEHP) disrupts pancreatic organogenesis in zebrafish (*Danio rerio*). *Chemosphere*, 195, pp: 498-507.
- Janesick, A.S., Shioda, T. y Blumberg, B. (2014). Transgenerational inheritance of prenatal obesogen exposure. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 398 (1-2), pp: 31-35.
- JECFA (2001). Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios. Evaluation of Certain Food Additives and Contaminants. Fifty-seventh report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. WHO Technical Report Series 909. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42578/WHO_TRS_909.pdf;jsessionid=60C6EDEBABB4962F386ED66D2DD319B1?sequence=1 [acceso: 9-02-23].
- Jiménez-Arroyo, C., Tamargo, A., Molinero, N. y Moreno-Arribas, M.V. (2023). The gut microbiota, a key to understanding the health implications of micro(nano)plastics and their biodegradation. *Microbial Biotechnology*, 16 (1), pp: 34-53.
- Jin, Y., Lu, L., Tu, W., Luo, T. y Fu, Z. (2019). Impacts of polystyrene microplastic on the gut barrier, microbiota and metabolism of mice. *Science of the Total Environment*, 649, pp: 308-317.
- Jornayvaz, F.R., Vollenweider, P., Bochud, M., Mooser, V., Waeber, G. y Marques-Vidal, P. (2016). Low birth weight leads to obesity, diabetes and increased leptin levels in adults: the CoLaus study. *Cardiovascular Diabetology*, 15 (1), pp: 1-10.
- Juncker, J.C. (2016). Commission impementing decision not approving triclosan as an existing active substance for use in biocidal products for product-type 1. In 528/2012, edited by Union European. Brussels: Jean-Claude Juncker.
- Jung, S.A., Chung, D., On, J., Moon, M.H., Lee, J. y Pyo, H. (2013). Correlation between total mercury and methyl mercury in whole blood of South Korean bull. *Korean Chemical Society*, 34, pp: 1101-1107.
- Kajiwara, N., Kamikawa, S., Amano, M., Hayano, A., Yamada, T.K., Miyazaki, N. y Tanabe, S. (2008). Polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) and organochlorines in melon-headed whales, *Peponocephala electra*, mass stranded along the Japanese coasts: maternal transfer and temporal trend. *Environmental Pollution*, 156 (1), pp: 106-114.
- Kalloo, G., Calafat, A.M., Chen, A., Yoltón, K., Lanphear, B.P. y Braun, J.M. (2018). Early life Triclosan exposure and child adiposity at 8 Years of age: a prospective cohort study. *Environmental Health*, 17 (1), pp: 1-10.
- Kanayama, T., Kobayashi, N., Mamiya, S., Nakanishi, T. y Nishikawa, J. (2005). Organotin compounds promote adipocyte differentiation as agonists of the peroxisome proliferator-activated receptor gamma/retinoid X receptor pathway. *Molecular Pharmacology*, 67 (3), pp: 766-774.
- Kania-Korwel, I., Hornbuckle, K.C., Peck, A., Ludewig, G., Robertson, L.W., Sulkowski, W.W., Espandari, P., Gairola, C.G. y Lehmler, H.J. (2005). Congenerspecific tissue distribution of aroclor 1254 and a highly chlorinated environmental PCB mixture in rats. *Environmental Science & Technology*, 39, pp: 3513-3520.
- Kannan, K., Takahashi, S., Fujiwara, N., Mizukawa, H. y Tanabe, S. (2010). *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 58 (4), pp: 901-907.
- Kannan, K. y Vimalkumar, K. (2021). A review of human exposure to microplastics and insights into microplastics as obesogens. *Frontiers in Endocrinology*, 12, pp: 978-997.
- Keswani, C., Dilmashin, H., Birla, H., Roy, P., Tyagi, R.K., Singh, D., Rajput, V.D., Minkina, T. y Singh, S.P. (2022). Global footprints of organochlorine pesticides: a pan-global survey. *Environmental Geochemistry and Health*, 44 (1), pp: 149-177.
- Kile, M.L. y Christiani, D.C. (2008). Environmental arsenic exposure and diabetes. *JAMA*, 300 (7), pp: 845-846.

- Kim, J.H., Park, H., Lee, J., Cho, G., Choi, S., Choi, G., Kim, S.Y., Eun, S.H., Suh, E., Kim, S.K., Kim, H.J., Kim, G.H., Lee, J.J., Kim, Y.D., Eom, S., Kim, S., Moon, H.B., Park, J., Choi, K. y Kim, S. (2016). Association of diethylhexyl phthalate with obesity-related markers and body mass change from birth to 3 months of age. *Journal of Epidemiology and Community Health*, 70 (5), pp: 466-472.
- Kim, H.Y., Kwon, W.Y., Kim, Y.A., Oh, Y.J., Yoo, S.H., Lee, M.H., Bae, J.Y., Kim, J.M. y Yoo, Y.H. (2017). Polychlorinated biphenyls exposure-induced insulin resistance is mediated by lipid droplet enlargement through Fsp27. *Archives of Toxicology*, 91 (6), pp: 2353-2363.
- Kim, H., Kim, Y.G., Choi, W., Moon, J.H., Hwang, I., Kim, K., Yadav, V.K., Karsenty, G., Jeong, J.S. y Kim, H. (2018). Generation of a highly efficient and tissue-specific tryptophan hydroxylase 1 knockout mouse model. *Scientific Reports*, 8 (1), pp: 1-9.
- Kim, K.Y., Lee, E. y Kim, Y. (2019). The association between bisphenol A exposure and obesity in children- a systematic review with meta-analysis. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 16 (14), pp: 2521-2530.
- Kirchner, S., Kieu, T., Chow, C., Casey, S. y Blumberg, B. (2010). Prenatal exposure to the environmental obesogen tributyltin predisposes multipotent stem cells to become adipocytes. *Molecular Endocrinology*, 24 (3), pp: 526-539.
- Kladnicka, I., Bludovska, M., Plavinova, I., Muller, L. y Mullerova, D. (2022). Obesogens in Foods. *Biomolecules*, 12 (5), pp: 680-698.
- Kudo, N. y Kawashima, Y. (1997). Fish oil-feeding prevents perfluorooctanoic acid-induced fatty liver in mice. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 145 (2), pp: 285-293.
- Kuo, C.C., Howard, B.V., Umans, J.G., Gribble, M.O., Best, L.G., Francesconi, K.A., Goessler, W., Lee, E., Guallar, E. y Navas-Acien, A. (2015). Arsenic exposure, arsenic metabolism, and incident diabetes in the strong heart study. *Diabetes Care*, 38 (4), pp: 620-627.
- La Merrill, M.L., Kuruvilla, B.S., Pomp, D., Birnbaum, L.S. y Threadgill, D.W. (2009). Dietary Fat Alters Body Composition, Mammary Development, and Cytochrome P450 Induction after Maternal TCDD Exposure in DBA/2J Mice with Low-Responsive Aryl Hydrocarbon Receptors. *Environmental Health Perspectives*, 117 (9), pp: 1414-1419.
- La Merrill, M., Karey, E., Moshier, E., Lindtner, C., La Frano, M.R., Newman, J.W. y Buettner, C. (2014). Perinatal exposure of mice to the pesticide DDT impairs energy expenditure and metabolism in adult female offspring. *PLoS ONE*, 9 (7): e103337, pp: 1-11.
- La Merrill, M.A., Krigbaum, N.Y., Cirillo, P.M. y Cohn, B.A. (2020). Association between maternal exposure to the pesticide dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT) and risk of obesity in middle age. *International Journal of Obesity*, 44 (8), pp: 1723-1732.
- Lankester, J., Patel, C., Cullen, M.R., Ley, C. y Parsonnet, J. (2013). Urinary triclosan is associated with elevated body mass index in NHANES. *PLoS ONE*, 8 (11): e80057, pp: 1-7.
- Lauritzen, H.B., Larose, T.L., Øien, T., Sandanger, T.M., Odland, J.Ø., Van De Bor, M. y Jacobsen, G.W. (2018). Prenatal exposure to persistent organic pollutants and child overweight/obesity at 5-year follow-up: a prospective cohort study. *Environmental Health*, 17 (1), pp: 1-12.
- Le Maire, A., Grimaldi, M., Roecklin, D., Dagnino, S., Vivat-Hannah, V., Balaguer, P. y Bourguet, W. (2009). Activation of RXR-PPAR heterodimers by organotin environmental endocrine disruptors. *EMBO Reports*, 10 (4), pp: 367-373.
- Lee, D.H., Steffes, M.W., Sjödin, A., Jones, R.S., Needham, L.L. y Jacobs Jr., D.R. (2011). Low dose organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls predict obesity, dyslipidemia, and insulin resistance among people free of diabetes. *PLoS ONE*, 6 (1): e15977, pp: 1-9.
- Lee, D.H. (2012). Persistent organic pollutants and obesity-related metabolic dysfunction: focusing on type 2 diabetes. *Epidemiology and Health*, 34: e2012002, pp: 1-3.

- Lee, D.H., Porta, M., Jacobs Jr., D.R. y Vandenberg, L.N. (2014). Chlorinated persistent organic pollutants, obesity, and type 2 diabetes. *Endocrine Reviews*, 35 (4), pp: 557-601.
- Lee, K. (2018). Blood mercury concentration in relation to metabolic and weight phenotypes using the KNHANES 2011-2013 data. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 91, pp: 185-193.
- Lee, M.K. y Blumberg, B. (2019). Transgenerational effects of obesogens. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 125, pp: 44-57.
- Lee, D.W., Lim, H.M., Lee, J.Y., Min, K.B., Shin, C.H., Lee, Y.A. y Hong, Y.C. (2022). Prenatal exposure to phthalate and decreased body mass index of children: a systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports*, 12 (1), pp: 1-18.
- Leeners, B., Geary, N., Tobler, P.N. y Asarian, L. (2017). Ovarian hormones and obesity. *Human Reproduction Update*, 23 (3), pp: 300-321.
- Leong, J.Y., Blachman-Braun, R., Patel, A.S., Patel, P. y Ramasamy, R. (2019). Association between polychlorinated biphenyl 153 exposure and serum testosterone levels: analysis of the National Health and Nutrition Examination Survey. *Translational Andrology and Urology*, 8 (6), pp: 666-672.
- Leslie, H.A., Van Velzen, M.J., Brandsma, S.H., Vethaak, A.D., Garcia-Vallejo, J.J. y Lamoree, M.H. (2022). Discovery and quantification of plastic particle pollution in human blood. *Environment International*, 163, pp: 107199-107207.
- Ley, C., Pischel, L. y Parsonnet, J. (2017). Triclosan and triclocarban exposure and thyroid function during pregnancy-A randomized intervention. *Reproductive Toxicology*, 74, pp: 143-149.
- Li, X., Ycaza, J. y Blumberg, B. (2011). The environmental obesogen tributyltin chloride acts via peroxisome proliferator activated receptor gamma to induce adipogenesis in murine 3T3-L1 preadipocytes. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 127 (1-2), pp: 9-15.
- Li, S., Zhao, J., Wang, G., Zhu, Y., Rabito, F., Krousel-Wood, M., Chen, W. y Whelton, P.K. (2015). Urinary triclosan concentrations are inversely associated with body mass index and waist circumference in the US general population: experience in NHANES 2003-2010. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 218 (4), pp: 401-406.
- Li, C.H., Ren, X.M., Ruan, T., Cao, L.Y., Xin, Y., Guo, L.H. y Jiang, G. (2018). Chlorinated polyfluorinated ether sulfonates exhibit higher activity toward peroxisome proliferator-activated receptors signaling pathways than perfluorooctanesulfonate. *Environmental Science & Technology*, 52 (5), pp: 3232-3239.
- Li, Z., Yu, Z., Gao, P. y Yin, D. (2020). Multigenerational effects of perfluorooctanoic acid on lipid metabolism of *Caenorhabditis elegans* and its potential mechanism. *Science of the Total Environment*, 703, pp: 134762-134780.
- Li, L., Xu, M., He, C., Wang, H. y Hu, Q. (2022). Polystyrene nanoplastics potentiate the development of hepatic fibrosis in high fat diet fed mice. *Environmental Toxicology*, 37 (2), pp: 362-372.
- Liang, Y., Liu, D., Zhan, J., Luo, M., Han, J., Wang, P. y Zhou, Z. (2019). New insight into the mechanism of POP-induced obesity: Evidence from DDE-altered microbiota. *Chemosphere*, 244: 125123.
- Liao, C. y Kannan, K. (2013). Concentrations and profiles of bisphenol A and other bisphenol analogues in foodstuffs from the United States and their implications for human exposure. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 61 (19), pp: 4655-4662.
- Lim, J.E., Choi, B. y Jee, S.H. (2020). Urinary bisphenol A, phthalate metabolites, and obesity: do gender and menopausal status matter. *Environmental Science and Pollution Research*, 27 (27), pp: 34300-34310.
- Lin, X., Lim, I.Y., Wu, Y., Teh, A.L., Chen, L., Aris, I.M., Soh, S.E., Tint, M.T., MacIsaac, J.L., Morin, A.M., Yap, F., Tan, K.H., Saw, S.M., Kobor, M.S., Meaney, M.J., Godfrey, K.M., Chong, Y.S., Holbrook, J.D., Lee, Y.S., Gluckman, P.D. y Karnani, N. (2017). Developmental pathways to adiposity begin before birth and are influenced by genotype, prenatal environment and epigenome. *BMC Medicine*, 15 (1), pp: 1-18.

- Linares, V., Perelló, G., Nadal, M., Gómez-Catalán, J., Llobet, J.M. y Domingo, J.L. (2010). Environmental versus dietary exposure to POPs and metals: a probabilistic assessment of human health risks. *Journal of Environmental Monitoring*, 12 (3), pp: 681-688.
- Liu, Q., Shao, W., Zhang, C., Xu, C., Wang, Q., Liu, H., Sun, H., Jiang, Z. y Gu, A. (2017). Organochloride pesticides modulated gut microbiota and influenced bile acid metabolism in mice. *Environmental Pollution*, 226, pp: 268-276.
- Liu, J., Wattar, N., Field, C.J., Dinu, I., Dewey, D., Martin, J.W. y APRON Study Team (2018). Exposure and dietary sources of bisphenol A (BPA) and BPA-alternatives among mothers in the APRON cohort study. *Environment International*, 119, pp: 319-326.
- Liu, B., Lehmler, H.J., Sun, Y., Xu, G., Sun, Q., Snetselaar, L.G., Wallace, R.B. y Bao, W. (2019a). Association of bisphenol A and its substitutes, bisphenol F and bisphenol S, with obesity in United States children and adolescents. *Diabetes & Metabolism Journal*, 43 (1), pp: 59-75.
- Liu, W., Qin, H., Pan, Y., Luo, F. y Zhang, Z. (2019b). Low concentrations of perfluorooctane sulfonate repress osteogenic and enhance adipogenic differentiation of human mesenchymal stem cells. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 367, pp: 82-91.
- Liu, J., Lv, M., Sun, A., Ding, J., Wang, Y., Chang, X. y Chen, L. (2022). Exposure to microplastics reduces the bioaccumulation of sulfamethoxazole but enhances its effects on gut microbiota and the antibiotic resistome of mice. *Chemosphere*, 294: 133810.
- Longnecker, M.P. y Michalek, J.E. (2000). Serum dioxin level in relation to diabetes mellitus among Air Force veterans with background levels of exposure. *Epidemiology*, 11 (1), pp: 44-48.
- López de las Hazas, M.C., Boughanem, H. y Dávalos, A. (2022). Untoward effects of micro-and nanoplastics: an expert review of their biological impact and epigenetic effects. *Advances in Nutrition*, 13 (4), pp: 1310-1323.
- Louis, C., Tinant, G., Mignolet, E., Thome, J.P. y Debier, C. (2014). PCB-153 Shows Different Dynamics of Mobilisation from Differentiated Rat Adipocytes during Lipolysis in Comparison with PCB-28 and PCB-118. *PLoS ONE*, 9 (9): 106495, pp: 1-10.
- Lu, L., Wan, Z., Luo, T., Fu, Z. y Jin, Y. (2018). Polystyrene microplastics induce gut microbiota dysbiosis and hepatic lipid metabolism disorder in mice. *Science of the Total Environment*, 631, pp: 449-458.
- Ma, Y., Yang, J., Wan, Y., Peng, Y., Ding, S., Li, Y., Xu, B., Chen, Xi., Ke, Y. y Xu, S. (2018). Low-level perfluorooctanoic acid enhances 3T3-L1 preadipocyte differentiation via altering peroxisome proliferator activated receptor gamma expression and its promoter DNA methylation. *Journal of Applied Toxicology*, 38 (3), pp: 398-407.
- Ma, Y., Guo, Y., Ye, H., Zhang, J. y Ke, Y. (2020). Perinatal Triclosan exposure in the rat induces long-term disturbances in metabolism and gut microbiota in adulthood and old age. *Environmental Research*, 182, pp: 109004-109015.
- Macherius, A., Lapen, D.R., Reemtsma, T., Römbke, J., Topp, E. y Coors, A. (2014). Triclocarban, triclosan and its transformation product methyl triclosan in native earthworm species four years after a commercial-scale biosolids application. *Science of the Total Environment*, 472, pp: 235-238.
- Mackay, H., Patterson, Z.R. y Abizaid, A. (2017). Perinatal Exposure to Low-Dose Bisphenol-A Disrupts the Structural and Functional Development of the Hypothalamic Feeding Circuitry. *Endocrinology*, 158 (4), pp: 768-777.
- Madgett, A.S., Yates, K., Webster, L., McKenzie, C., Brownlow, A. y Moffat, C.F. (2022). The concentration and biomagnification of PCBs and PBDEs across four trophic levels in a marine food web. *Environmental Pollution*, 309: 119752, pp: 1-18.
- Mansouri, V., Ebrahimpour, K., Poursafa, P., Riahi, R., Shoshtari-Yeganeh, B., Hystad, P. y Kelishadi, R. (2019). Exposure to phthalates and bisphenol A is associated with higher risk of cardiometabolic impairment in normal weight children. *Environmental Science and Pollution Research*, 26 (18), pp: 18604-18614.
- Manzoni, A.G., Passos, D.F., da Silva, J.L., Bernardes, V.M., Bremm, J.M., Jantsch, M.H., de Oliveira, J.S., Mann, T.R., de Andrade, C.M. y Leal, D.B.R. (2019). Rutin and curcumin reduce inflammation, triglyceride levels and

- ADA activity in serum and immune cells in a model of hyperlipidemia. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*, 76, pp: 13-21.
- Maqbool, F., Bahadar, H., Niaz, K., Baeeri, M., Rahimifard, M., Navaei-Nigjeh, M., Ghasemi-Niri, S.F. y Abdollahi, M. (2016). Effects of methyl mercury on the activity and gene expression of mouse Langerhans islets and glucose metabolism. *Food and Chemical Toxicology*, 93, pp: 119-128.
- Markle, J.G., Frank, D.N., Mortin-Toth, S., Robertson, C.E., Feazel, L.M., Rolle-Kampczyk, U., von Bergen, M., McCoy, K.D., Macpherson, A.J. y Danska, J.S. (2013). Sex differences in the gut microbiome drive hormone-dependent regulation of autoimmunity. *Science*, 339 (6123), pp: 1084-1088.
- Marmugi, A., Lasserre, F., Beuzelin, D., Ducheix, S., Huc, L., Polizzi, A., Chetivau, M., Pineau, T., Guillou, H. y Mselli-Lakhal, L. (2014). Adverse effects of long-term exposure to bisphenol A during adulthood leading to hyperglycaemia and hypercholesterolemia in mice. *Toxicology*, 325, pp: 133-143.
- Marques, E., Pfohl, M., Auclair, A., Jamwal, R., Barlock, B.J., Sammoura, F.M., Goedken, M., Akhlaghi, F. y Slitt, A.L. (2020). Perfluorooctanesulfonic acid (PFOS) administration shifts the hepatic proteome and augments dietary outcomes related to hepatic steatosis in mice. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 408, pp: 115250-115268.
- Marques, M., Nadal, M. y Domingo, J.L. (2022). Human exposure to polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) through the diet: An update of the scientific literature. *Food and Chemical Toxicology*, 167: 113322, pp: 1-11.
- Martella, A., Silvestri, C., Maradonna, F., Gioacchini, G., Allarà, M., Radaelli, G., Overby, D.R., Di Marzo, V. y Carnevali, O. (2016). Bisphenol A Induces Fatty Liver by an Endocannabinoid-Mediated Positive Feedback Loop. *Endocrinology*, 157 (5), pp: 1751-1763.
- Martín-Calvo, N., Goni, L., Tur, J.A. y Martínez, J.A. (2022). Low birth weight and small for gestational age are associated with complications of childhood and adolescence obesity: Systematic review and meta-analysis. *Obesity Reviews*, 23 (1): e13380, pp: 1-12.
- Martínez, M.Á., Blanco, J., Rovira, J., Kumar, V., Domingo, J.L. y Schuhmacher, M. (2020). Bisphenol A analogues (BPS and BPF) present a greater obesogenic capacity in 3T3-L1 cell line. *Food and Chemical Toxicology*, 140: 111298.
- Martini, C.N., Gabrielli, M., Bonifacino, G., Codesido, M.M. y Vila, MdC. (2018). The increased lead of 3T3-L1 fibroblast differentiation to adipocytes involves activation of ERK, C/EBP β and PPAR γ . *Molecular and Cellular Biochemistry*, 437 (1-2), pp: 37-44.
- Matsuda, H., Mullanpudi, S.T., Zhang, Y., Hesselson, D. y Stainier, D.Y. (2017). Thyroid hormone coordinates pancreatic islet maturation during the zebrafish larval-to-juvenile transition to maintain glucose homeostasis. *Diabetes*, 66 (10), pp: 2623-2635.
- Mattos, Y., Stotz, W.B., Romero, M.S., Bravo, M., Fillmann, G. y Castro, Í.B. (2017). Butyltin contamination in Northern Chilean coast: Is there a potential risk for consumers? *Science of the Total Environment*, 595, pp: 209-217.
- Miglio, C., Peluso, I., Raguzzini, A., Villano, D.V., Cesqui, E., Catasta, G., Toti, E. y Serafini, M. (2013). Fruit juice drinks prevent endogenous antioxidant response to high-fat meal ingestion. *British Journal of Nutrition*, 111, pp: 294-300.
- Milić, N., Četojević-Simin, D., Milanović, M., Sudji, J., Milošević, N., Čurić, N., Abenavoli, L. y Medić-Stojanoska, M. (2015). Estimation of *in vivo* and *in vitro* exposure to bisphenol A as food contaminant. *Food and Chemical Toxicology*, 83, pp: 268-274.
- Min, L., Chi, Y. y Dong, S. (2020). Gut microbiota health closely associates with PCB153-derived risk of host diseases. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 203, pp: 111041-111051.
- Mishra, A., Kumari, M., Swati Kumar, R., Iqbal, K. y Thakur, I.S. (2022). Persistent organic pollutants in the environment: Risk assessment, hazards, and mitigation strategies. *Bioresource Technology Reports*, 19, pp: 101143-101159.

- Monteagudo, C., Robles-Aguilera, V., Salcedo-Bellido, I., Gálvez-Ontiveros, Y., Samaniego-Sánchez, C., Aguilera, M., Zafra-Gómez, A., Martínez Burgos, M.A. y Rivas, A. (2021). Dietary exposure to parabens and body mass index in an adolescent Spanish population. *Environmental Research*, 201, pp: 111548-111558.
- Moon, M.K., Kim, M.J., Lee, I., Kim, S., Choi, S., Park, J., Hee, C., Hong, S., Yoo, J., Park, H., Cheon, G.J., Park Y.J. y Choi, K. (2022). Exposure to Bisphenol A, S, and F and its Association with Obesity and Diabetes Mellitus in General Adults of Korea: Korean National Environmental Health Survey (KoNEHS) 2015-2017. *Exposure and Health*, pp: 1-15.
- Moreno-Aliaga, M.J. y Matsumura, F. (2002). Effects of 1, 1, 1-trichloro-2, 2-bis (p-chlorophenyl)-ethane (p, p'-DDT) on 3T3-L1 and 3T3-F442A adipocyte differentiation. *Biochemical Pharmacology*, 63 (5), pp: 997-1007.
- Murphy, J., Moullec, G. y Santosa, S. (2017). Factors associated with adipocyte size reduction after weight loss interventions for overweight and obesity: a systematic review and meta-regression. *Metabolism*, 67, pp: 31-40.
- Nadal, M., Mari, M., Schuhmacher, M. y Domingo, J.L. (2019). Monitoring dioxins and furans in plasma of individuals living near a hazardous waste incinerator: Temporal trend after 20 years. *Environmental Research*, 173, pp: 207-211.
- Nagashima, H. y Matsumura, F. (2002). 2, 3, 7, 8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD)-induced down-regulation of glucose transporting activities in mouse 3T3-L1 preadipocyte. *Journal of Environmental Science and Health, Part B*, 37 (1), pp: 1-14.
- Naomi, R., Yazid M.D., Bahari, H., Keong, Y.Y., Rajandram, R., Embong, H., Teoh, S.H., Halim, S. y Othman, F. (2022). Bisphenol A (BPA) Leading to Obesity and Cardiovascular Complications: A Compilation of Current *In Vivo* Study. *International Journal of Molecular Science*, 23 (6), pp: 2969-2994.
- Nguyen, J., Patel, A., Gensburg, A., Bokhari, R., Lamar, P. y Edwards, J. (2022). Diabetogenic and Obesogenic Effects of Cadmium in Db/Db Mice and Rats at a Clinically Relevant Level of Exposure. *Toxicology*, 10 (3), pp: 107-119.
- Nie, X., Wang, N., Chen, Y., Chen, C., Han, B., Zhu, C., Chen, Y., Xia, F., Cang, Z., Lu, M., Meng, Y., Jiang, B., Jensen, M.D. y Lu, Y. (2016). Blood cadmium in Chinese adults and its relationship to diabetes and obesity. *Reign Science Pollute Research*, 23, pp: 18714-18723.
- Nietch, C.T., Quinlan, E.L., Lazorchak, J.M., Impellitteri, C.A., Raikow, D. y Walters, D. (2013). Effects of a chronic lower range of triclosan exposure on a stream mesocosm community. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 32 (12), pp: 2874-2887.
- OCDE (2019). Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos. The Heavy Burden of Obesity: The Economics of Prevention, OECD Health Policy Studies. Disponible en: <https://www.oecd.org/health/the-heavy-burden-of-obesity-67450d67-en.htm> [acceso: 9-02-23].
- Ohlstein, J.F., Strong, A.L., McLachlan, J.A., Gimble, J.M., Burow, M.E. y Bunnell, B.A. (2014). Bisphenol A enhances adipogenic differentiation of human adipose stromal/stem cells. *Journal of Molecular Endocrinology*, 53 (3), pp: 345-353.
- OMS (1991). Organización Mundial de la Salud. Consultation on Tolerable Daily Intake from Food of PCDDs and PCDFs. EUR/ICP/PCS 030. Ginebra.
- OMS (1998). Organización Mundial de la Salud. Executive Summary: Assessment of the Health Risk of Dioxins: Reevaluation of the Tolerable Daily Intake (TDI). Ginebra, pp: 25-29. Disponible en: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/chemical-safety/exe-sum-final_may1998.pdf?sfvrsn=bbb9e913_1&download=true [acceso: 9-02-23].
- OMS (2022). Organización Mundial de la Salud. WHO European regional obesity report 2022. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/353747/9789289057738-eng.pdf> [acceso: 9-02-23].
- Quadah-Boussouf, K. y Babin, R. (2016). Identification and characterization of the first polychlorinated biphenyl-degrading *Sphingomonas* strain isolated from a contaminated freshwater ecosystem. *Science of the Total Environment*, 543, pp: 773-782.

- Parekh, P.J., Balart, L.A. y Johnson, D.A. (2015). The influence of the gut microbiome on obesity, metabolic syndrome and gastrointestinal disease. *Clinical and Translational Gastroenterology*, 6 (6), pp: e91-e103.
- Park, J.S., Bergman, Å., Linderholm, L., Athanasiadou, M., Kocan, A., Petrik, J., Drobna, B., Trnovec, T., Charles, M.J. y Hertz-Picciotto, I. (2008). Placental transfer of polychlorinated biphenyls, their hydroxylated metabolites and pentachlorophenol in pregnant women from eastern Slovakia. *Chemosphere*, 70 (9), pp: 1676-1684.
- Park, S. y Lee, B.K. (2012). Body fat percentage and hemoglobin levels are related to blood lead, cadmium, and mercury concentrations in a Korean adult population (KNHANES 2008-2010). *Biological Trace Element Research*, 151 (3), pp: 315-323.
- Park, Y., Kim, Y., Kim, J., Yoon, K.S., Clark, J., Lee, J. y Park, Y. (2013). Imidacloprid, a neonicotinoid insecticide, potentiates adipogenesis in 3T3-L1 adipocytes. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 61 (1), pp: 255-259.
- Park, J.S., Ha, K.H., He, K. y Kim, D.J. (2017). Association between blood mercury level and visceral adiposity in adults. *Diabetes & Metabolism Journal*, 41, pp: 113-120.
- Paul, D.S., Walton, F.S., Saunders, R.J. y Stýblo, M. (2011). Characterization of the impaired glucose homeostasis produced in C57BL/6 mice by chronic exposure to arsenic and high-fat diet. *Environmental Health Perspectives*, 119(8), pp: 1104-1109.
- Penza, M., Jeremic, M., Marrazzo, E., Maggi, A., Ciana, P., Rando, G., Grigolato, P.G. y Di Lorenzo, D. (2011). The environmental chemical tributyltin chloride (TBT) shows both estrogenic and adipogenic activities in mice which might depend on the exposure dose. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 255 (1), pp: 65-75.
- Pérez, A.L., De Saylor, M.A., Slocombe, A.J., Lew, M.G., Unice, K.M. y Donovan, E.P. (2013). Triclosan occurrence in freshwater systems in the United States (1999-2012): A meta-analysis. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 32 (7), pp: 1479-1487.
- Philippat, C., Botton, J., Calafat, A.M., Ye, X., Charles, M.A., Slama, R. y EDEN Study Group (2014). Prenatal exposure to phenols and growth in boys. *Epidemiology*, 25 (5), pp: 625-635.
- Pietron, W.J. y Malagocki, P. (2017). Quantification of polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) in food. A review. *Talanta*, 167, pp: 411-427.
- Pintana, H., Chattipakorn, N. y Chattipakorn, S. (2015). Testosterone deficiency, insulin-resistant obesity and cognitive function. *Metabolic Brain Disease*, 30 (4), pp: 853-876.
- Popli, S., Badgujar, P.C., Agarwal, T., Bhushan, B. y Mishra, V. (2022). Persistent organic pollutants in foods, their interplay with gut microbiota and resultant toxicity. *Science of the Total Environment*, 832, pp: 155084-155098.
- Prüst, M., Meijer, J. y Westerink, R.H. (2020). The plastic brain: neurotoxicity of micro- and nanoplastics. *Particle and Fibre Toxicology*, 17 (1), pp: 1-16.
- Pu, Y., Gingrich, J.D., Steibel, J.P. y Veiga-Lopez, A. (2017). Sex-Specific Modulation of Fetal Adipogenesis by Gestational Bisphenol A and Bisphenol S Exposure. *Endocrinology*, 158, pp: 3844-3858.
- Pycke, B.F., Geer, L.A., Dalloul, M., Abulafia, O., Jenck, A.M. y Halden, R.U. (2014). Human fetal exposure to triclosan and triclocarban in an urban population from Brooklyn, New York. *Environmental Science & Technology*, 48 (15), pp: 8831-8838.
- Qi, W., Clark, J.M., Timme-Laragy, A.R. y Park, Y. (2018). Perfluorobutanesulfonic acid (PFBS) potentiates adipogenesis of 3T3-L1 adipocytes. *Food and Chemical Toxicology*, 120, pp: 340-345.
- Qi, W., Clar, J.M., Timme-Laragy, A.R. y Park, Y. (2020). Per- and Polyfluoroalkyl Substances and Obesity, Type 2 Diabetes and Non-alcoholic Fatty Liver Disease: A Review of Epidemiologic Findings. *Toxicology & Environmental Chemistry*, 102 (1-4), pp: 1-36.
- Qiu, W., Fang, M., Liu, J., Fu, C., Zheng, C., Chen, B. y Wang, K.J. (2019). *In vivo* actions of Bisphenol F on the reproductive neuroendocrine system after long-term exposure in zebrafish. *The Science of the Total Environment*, 665, pp: 995-1002.
- Ragusa, A., Svelato, A., Santacroce, C., Catalano, P., Notarstefano, V., Carnevali, O., Papa, F., Rongioletti, M.C.A., Baiocco, F., Draghi, S., D'Amore, E., Rinaldo, D., Matta, M. y Giorgini, E. (2021). Plasticenta: First evidence of microplastics in human placenta. *Environment International*, 146, pp: 106274-106282.

- Ramírez-Carnero, A., Lestido-Cardama, A., Vazquez Loureiro, P., Barbosa-Pereira, L., Rodríguez Bernaldo de Quirós, A. y Sendón, R. (2021). Presence of perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances (PFAS) in food contact materials (FCM) and its migration to food. *Foods*, 10 (7), pp: 1443-1459.
- Ramsperger, A.F.M., Bergamaschi, E., Panizzolo, M., Fenoglio, I., Barbero, F., Peters, R., Undas, A., Purker, S., Giese, B., Lalyer, C.R., Tamargo, A., Moreno-Arribas, M.V., Grossart, H.P., Kühnel, D., Dietrich, J., Paulsen, F., Afanou, A., Zienolddiny-Narui, S., Hammer, S.E., Kringlen Ervik, T., Graff, P., Brinchmann, B.C., Nordby, K.C., Wallin, H., Nassi, M., Benetti, F., Zanella, M., Brehm, J., Kress, H., Löder, M.G.J. y Laforsch, C. (2022). Nano-and microplastics: a comprehensive review on their exposure routes, translocation, and fate in humans. *Nanointeract*, 29, pp: 100441-100461.
- Rantakokko, P., Main, K.M., Wohlfart-Veje, C., Kiviranta, H., Airaksinen, R., Vartiainen, T., Skakkebaek, N.E., Toppari, J. y Virtanen, H.E. (2014). Association of placenta organotin concentrations with growth and ponderal index in 110 newborn boys from Finland during the first 18 months of life: a cohort study. *Environmental Health*, 13 (1), pp: 45-54.
- Rauschert, S., Kirchberg, F.F., Marchioro, L., Koletzko, B. y Hellmuth, C.O. (2017). Early programming of obesity throughout the life course: a metabolomics perspective. *Annals of Nutrition & Metabolism*, 70, pp: 201-209.
- Reina-Pérez, I., Olivas-Martínez, A., Mustieles, V., Salamanca-Fernández, E., Molina-Molina, J.M., Olea, N. y Fernández, M.F. (2022). The Mixture of Bisphenol-A and Its Substitutes Bisphenol-S and Bisphenol-F Exerts Obesogenic Activity on Human Adipose-Derived Stem Cells. *Toxics*, 10 (6), pp: 287-302.
- Renaud, L., Silveira, W.A.D., Hazard, E.S., Simpson, J., Falcinelli, S., Chung, D., Carnevali, O. y Hardiman, G. (2017). The Plasticizer Bisphenol A Perturbs the Hepatic Epigenome: A Systems Level Analysis of the miRNome. *Genes*, 8 (10), pp: 269-304.
- Ribado, J.V., Ley, C., Haggerty, T.D., Tkachenko, E., Bhatt, A.S. y Parsonnet, J. (2017). Household triclosan and triclocarban effects on the infant and maternal microbiome. *EMBO Molecular Medicine*, 9 (12), pp: 1732-1741.
- Ribeiro, C.M., Beserra, B.T.S., Silva, N.G., Lima, C.L., Rocha, P.R.S., Coelho, M.S., Neves, F.A.R. y Amato, A.A. (2020). Exposure to endocrine-disrupting chemicals and anthropometric measures of obesity: a systematic review and meta-analysis. *British Medical Journal Open*, 10 (6), pp: e033509-e033539.
- Rizzetti, D.A., Corrales, P., Piagette, J.T., Uranga-Ocio, J.A., Medina-Gomez, G., Peçanha, F.M., Vassallo, D.V., Miguel, M. y Wiggers, G.A. (2019). Chronic mercury at low doses impairs white adipose tissue plasticity. *Toxicology*, 418, pp: 41-50.
- Robledo, C.A., Yeung, E., Mendola, P., Sundaram, R., Maisog, J., Sweeney, A.M., Boyd Barr, D. y Louis, G.M.B. (2015). Preconception maternal and paternal exposure to persistent organic pollutants and birth size: the LIFE study. *Environmental Health Perspectives*, 123 (1), pp: 88-94.
- Robles-Aguilera, V., Gálvez-Ontiveros, Y., Rodrigo, L., Salcedo-Bellido, I., Aguilera, M., Zafra-Gómez, A., Monteaugado, C. y Rivas, A. (2021). Factors associated with exposure to dietary bisphenols in adolescents. *Nutrients*, 13 (5), pp: 1553-1566.
- Rochester, J.R. y Bolden, A.L. (2015). Bisphenol S and F: a systematic review and comparison of the hormonal activity of bisphenol A substitutes. *Environmental Health Perspectives*, 123 (7), pp: 643-650.
- Rosen, M.B., Abbott, B.D., Wolf, D.C., Corton, J.C., Wood, C.R., Schmid, J.E., Das, K.P., Zehr, R.D., Blair, E.T. y Lau, C. (2008). Gene profiling in the livers of wild-type and PPAR α -null mice exposed to perfluorooctanoic acid. *Toxicologic Pathology*, 36 (4), pp: 592-607.
- Rosen, M.B., Schmid, J.E., Das, K.P., Wood, C.R., Zehr, R.D. y Lau, C. (2009). Gene expression profiling in the liver and lung of perfluorooctane sulfonate-exposed mouse fetuses: comparison to changes induced by exposure to perfluorooctanoic acid. *Reproductive Toxicology*, 27 (3-4), pp: 278-288.
- Rosenfeld, P.E. y Feng, L.G.H. (2011). Bioaccumulation of dioxins, PCBs, and PAHs. En libro: *Risks of Hazardous Wastes*. Oxford. Elsevier, pp: 201-213.

- Rubin, B.S., Murray, M.K., Damassa, D.A., King, J.C. y Soto, A.M. (2001). Perinatal exposure to low doses of bisphenol A affects body weight, patterns of estrous cyclicity, and plasma LH levels. *Environmental Health Perspectives*, 109 (7), pp: 675-680.
- Rubin, B.S., Paranjpe, M., DaFonte, T., Schaeberle, C., Soto, A.M., Obin, M. y Greenberg, A.S. (2017). Perinatal BPA exposure alters body weight and composition in a dose specific and sex specific manner: The addition of peripubertal exposure exacerbates adverse effects in female mice. *Reproductive Toxicology*, 68, pp: 130-144.
- Rüdel, H., Böhmer, W., Müller, M., Fliedner, A., Ricking, M., Teubner, D. y Schröter-Kermani, C. (2013). Retrospective study of triclosan and methyl-triclosan residues in fish and suspended particulate matter: results from the German Environmental Specimen Bank. *Chemosphere*, 91 (11), pp: 1517-1524.
- Ruiz, D., Regnier, S.M., Kirkley, A.G., Hara, M., Haro, F., Aldirawi, H., Dybala, M.P. y Sargis, R.M. (2019). Developmental exposure to the endocrine disruptor tolylfluanid induces sex-specific later-life metabolic dysfunction. *Reproductive Toxicology*, 89, pp: 74-82.
- Rusin, M., Dziubanek, G., Marchwińska-Wyrwal, E., Cwielag-Drabek, M., Razzaghi, M. y Piekut, A. (2019). PCDDs, PCDFs and PCBs in locally produced foods as health risk factors in Silesia Province, Poland. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 172, pp: 128-135.
- Russo, G., Barbato, F., Mita, D.G. y Grumetto, L. (2019). Occurrence of Bisphenol A and its analogues in some foodstuff marketed in Europe. *Food and Chemical Toxicology*, 131, pp: 110575-110589.
- Sadighara, P., Jahanbakhsh, M., Nazari, Z. y Mostashari, P. (2021). The organotin contaminants in food: Sources and methods for detection: A systematic review and meta-analysis. *Food Chemistry*, 12, pp:100154-100159.
- Sakuma, S., Sumida, M., Endoh, Y., Kurita, A., Yamaguchi, A., Watanabe, T., Kohda, T., Tsukiyama, Y. y Fujimoto, Y. (2017). Curcumin inhibits adipogenesis induced by benzyl butyl phthalate in 3T3-L1 cells. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 329, pp: 158-164.
- Salehpour, A., Shidfar, F., Hedayati, M., Farshad, A.A., Tehrani, A.N. y Mohammadi, S. (2021). Molecular mechanisms of vitamin D plus Bisphenol A effects on adipogenesis in human adipose-derived mesenchymal stem cells. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 13, pp: 1-9.
- Sales, L.B., Kamstra, J.H., Cuijij, P.H., Rijt, L.S., Hamers, T. y Legler, J. (2013). Effects of endocrine disrupting chemicals on in vitro global DNA methylation and adipocyte differentiation. *Toxicology In Vitro*, 27, pp: 1634-1643.
- Sandborgh-Englund, G., Adolfsson-Erici, M., Odham, G. y Ekstrand, J. (2006). Pharmacokinetics of triclosan following oral ingestion in humans. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*, 69 (20), pp: 1861-1873.
- Sant, K.E., Annunziato, K., Conlin, S., Teicher, G., Chen, P., Venezia, O., Downes, G.B., Park, Y. y Timme-Laragy, A.R. (2021). Developmental exposures to perfluorooctanesulfonic acid (PFOS) impact embryonic nutrition, pancreatic morphology, and adiposity in the zebrafish, *Danio rerio*. *Environmental Pollutant*, 275: 116644, pp: 1-27.
- Santangeli, S., Notarstefano, V., Maradonna, F., Giorgini, E., Gioacchini, G., Forner-Piquer, I., Habibi, H.R. y Carnevali, O. (2018). Effects of diethylene glycol dibenzoate and Bisphenol A on the lipid metabolism of *Danio rerio*. *Science of the Total Environment*, 636, pp: 641-655.
- Santonicola, S., Ferrante, M.C., Murru, N., Gallo, P. y Mercogliano, R. (2019). Hot topic: Bisphenol A in cow milk and dietary exposure at the farm level. *Journal of Dairy Science*, 102 (2), pp: 1007-1013.
- Santos, M.M., Enes, P., Reis-Henriques, M.A., Kuballa, J., Castro, L.F.C. y Vieira, M.N. (2009). Organotin levels in seafood from Portuguese markets and the risk for consumers. *Chemosphere*, 75 (5), pp: 661-666.
- SAPEA (2019). Science Advice for Policy by European Academies. A scientific perspective on microplastics in nature and society. Disponible en: <https://www.sapea.info/wp-content/uploads/report.pdf> [acceso: 9-02-23].
- Sargis, R.M., Johnson, D.N., Choudhury, R.A. y Brady, M.J. (2010). Environmental endocrine disruptors promote adipogenesis in the 3T3-L1 cell line through glucocorticoid receptor activation. *Obesity*, 18 (7), pp: 1283-1288.
- SCF (2001). Scientific Committee on Food. Opinion on the risk assessment of dioxins and dioxin-like PCBs in food. Disponible en: http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/out90_en.pdf [acceso: 9-02-23].

- Schmidt, J.S., Schaedlich, K., Fiandanese, N., Pocar, P. y Fischer, B. (2012). Effects of di (2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) on female fertility and adipogenesis in C3H/N mice. *Environmental Health Perspectives*, 120 (8), pp: 1123-1129.
- Schwartz, G.G., Il'yasova, D. y Ivanova, A. (2003). Urinary cadmium, impaired fasting glucose, and diabetes in the NHANES III. *Diabetes Care*, 26 (2), pp: 468-470.
- Serrano, S.E., Braun, J., Trasande, L., Dills, R. y Sathyanarayana, S. (2014). Phthalates and diet: a review of the food monitoring and epidemiology data. *Environmental Health*, 13 (1), pp: 1-14.
- Shahnazaryan, U., Wójcik, M., Bednarczuk, T. y Kuryłowicz, A. (2019). Role of Obesogens in the Pathogenesis of Obesity. *Medicina*, 55 (9): 515, pp: 1-11.
- Sharan, S., Nikhil, K. y Roy, P. (2014). Disruption of thyroid hormone functions by low dose exposure of tributyltin: an in vitro and in vivo approach. *General and Comparative Endocrinology*, 206, pp: 155-165.
- Shaw, S.D. y Kannan, K. (2009). Polybrominated diphenyl ethers in marine ecosystems of the American continents: foresight from current knowledge. *Reviews on Environmental Health*, 24 (3), pp: 157-229.
- Shin, Yi-Y., Ryu, In-K., Park, Mi-J. y Kim, S.H. (2018). The association of total blood mercury levels and overweight among Korean adolescents; analysis of the Korean National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES) 2010-2013. *Korean Journal of Pediatrics*, 61, pp: 121-128.
- Shiu, H.T., Pan, X., Liu, Q., Long, K., Cheng, K.K.Y., Ko, B.C.B., Fang, J.K.H. y Zhu, Y. (2022). Dietary exposure to polystyrene nanoplastics impairs fasting-induced lipolysis in adipose tissue from high-fat diet fed mice. *Journal of Hazardous Materials*, 440, pp: 129698-129711.
- Singh, N., Dalal, V. y Kumar, P. (2020). Molecular docking and simulation analysis for elucidation of toxic effects of dicyclohexyl phthalate (DCHP) in glucocorticoid receptor-mediated adipogenesis. *Molecular Simulation*, 46 (1), pp: 9-21.
- Skinner, M.K., Manikkam, M., Tracey, R., Guerrero-Bosagna, C., Haque, M. y Nilsson, E.E. (2013). Ancestral dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT) exposure promotes epigenetic transgenerational inheritance of obesity. *BMC medicine*, 11 (1), pp: 1-16.
- Soechitram, S.D., Athanasiadou, M., Hovander, L., Bergman, Å. y Sauer, P.J.J. (2004). Fetal exposure to PCBs and their hydroxylated metabolites in a Dutch cohort. *Environmental Health Perspectives*, 112 (11), pp: 1208-1212.
- Somm, E., Schwitzgebel, V.M., Toulotte, A., Cederroth, C.R., Combescore, C., Nef, S., Aubert, M.L. y Hüppi, P.S. (2009). Perinatal exposure to bisphenol A alters early adipogenesis in the rat. *Environmental Health Perspectives*, 117 (10), pp: 1549-1555.
- Steenland, K., Fletcher, T., Stein, C.R., Bartell, S.M., Darrow, L., Lopez-Espinosa, M.J., Ryan, P.B. y Savitz, D.A. (2020). Evolution of evidence on PFOA and health following the assessments of the C8 Science Panel. *Environment International*, 145, pp: 106125-106137.
- Stoker, T.E., Cooper, R.L., Lambricht, C.S., Wilson, V.S., Furr, J. y Gray, L.E. (2005). *In vivo* and *in vitro* anti-androgenic effects of DE-71, a commercial polybrominated diphenyl ether (PBDE) mixture. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 207, pp: 78-88.
- Stoker, C., Andreoli, M.F., Kass, L., Bosquiaz, V.L., Rossetti, M.F., Canesini, G., Luque, E.H. y Ramos, J.G. (2020). Perinatal exposure to bisphenol A (BPA) impairs neuroendocrine mechanisms regulating food intake and kisspeptin system in adult male rats. Evidences of metabolic disruptor hypothesis. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 499, pp: 110614-110625.
- Stossi, F., Dandekar, R.D., Johnson, H., Lavere, P., Foulds, C.E., Mancini, M.G. y Mancini, M.A. (2019). Tributyltin chloride (TBT) induces RXRA down-regulation and lipid accumulation in human liver cells. *PLoS ONE*, 14 (11): e0224405, pp: 1-13.
- Stratakis, N., Rock, S., La Merrill, M.A., Saez, M., Robinson, O., Fecht, D., Vrijheid, M., Valvi, D., Conti, D.V. y Chatzi, V.L. (2022). Prenatal exposure to persistent organic pollutants and childhood obesity: A systematic review and meta-analysis of human studies. *Obesity Reviews*, 23, pp: e13383-e13399.

- Strong, A.L., Shi, Z., Strong, M.J., Miller, D.F., Rusch, D.B., Buechlein, A.M., Flemington, E.K., McLachlan, J.A., Nephew, K.P. y Bunnell, B.A. (2015). Effects of the endocrine-disrupting chemical DDT on self-renewal and differentiation of human mesenchymal stem cells. *Environmental Health Perspectives*, 123 (1), pp: 42-48.
- Su, H., Yuan, P., Lei, H., Zhang, L., Deng, D., Zhang, L. y Chen, X. (2022). Long-term chronic exposure to di-(2-ethyl-hexyl)-phthalate induces obesity via disruption of host lipid metabolism and gut microbiota in mice. *Chemosphere*, 287, pp: 132414-132424.
- Suller, M.T.E. y Russell, A.D. (2000). Triclosan and antibiotic resistance in *Staphylococcus aureus*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 46 (1), pp: 11-18.
- Sun, Q., Xiao, X., Kim, Y., Kim, D., Yoon, K.S., Clark, J.M. y Park, Y. (2016). Imidacloprid Promotes High Fat Diet-Induced Adiposity and Insulin Resistance in Male C57BL/6J Mice. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 64 (49), pp: 9293-9306.
- Sun, L., Ling, Y., Jiang, J., Wang, D., Wang, J., Li, J., Wang, X. y Wang, H. (2020). Differential mechanisms regarding triclosan vs. bisphenol A and fluorene-9-bisphenol induced zebrafish lipid-metabolism disorders by RNA-Seq. *Chemosphere*, 251, pp: 126318-126331.
- Sunderland, E.M., Hu, X.C., Dassuncao, C., Tokranov, A.K., Wagner, C.C. y Allen, J.G. (2019). A review of the pathways of human exposure to poly-and perfluoroalkyl substances (PFASs) and present understanding of health effects. *Journal of Exposure Science & Environmental Epidemiology*, 29 (2), pp: 131-147.
- Suvorov, A., Battista, M.C. y Takser, L. (2009). Perinatal exposure to low-dose 2,2',4,4'-tetrabromodiphenyl ether affects growth in rat offspring: what is the role of IGF-1? *Toxicology*, 260, pp: 126-131.
- Takeuchi, T., Tsutsumi, O., Ikezuki, Y., Takai, Y. y Taketani, Y. (2004). Positive relationship between androgen and the endocrine disruptor, bisphenol A, in normal women and women with ovarian dysfunction. *Endocrine Journal*, 51 (2), pp: 165-169.
- Tamargo, A., Molinero, N., Reinos, J.J., Alcolea-Rodriguez, V., Portela, R., Bañares, M.A., Fernández, J.F. y Moreno-Arribas, M.V. (2022). PET microplastics affect human gut microbiota communities during simulated gastrointestinal digestion, first evidence of plausible polymer biodegradation during human digestion. *Scientific Reports*, 12 (1), pp: 1-15.
- Tang, M., Xu, C., Chen, K., Yan, Q., Mao, W., Liu, W. y Ritz, B. (2019). Hexachlorocyclohexane exposure alters the microbiome of colostrum in Chinese breastfeeding mothers. *Environmental Pollution*, 254, pp: 112900-112909.
- Taylor, K.W., Novak, R.F., Anderson, H.A., Birnbaum, L.S., Blystone, C., DeVito, M., Jacobs, D., Köhrle, J., Lee, D.H., Rylander, L., Rignell-Hydbom, A., Tornero-Velez, R., Turyk, M.E., Boyles, A.L., Thayer, K.A. y Lind, L. (2013). Evaluation of the association between persistent organic pollutants (POPs) and diabetes in epidemiological studies: a national toxicology program workshop review. *Environmental Health Perspectives*, 121 (7), pp: 774-783.
- Teitelbaum, S.L., Mervish, N., Moshier, E.L., Vangeepuram, N., Galvez, M.P., Calafat, A.M., Silva, M.J., Brenner, B.L. y Wolff, M.S. (2012). Associations between phthalate metabolite urinary concentrations and body size measures in New York City children. *Environmental Research*, 112, pp: 186-193.
- Thayer, K.A., Heindel, J.J., Bucher, J.R. y Gallo, M.A. (2012). Role of environmental chemicals in diabetes and obesity: a National Toxicology Program workshop review. *Environmental Health Perspectives*, 120 (6), pp: 779-789.
- Tinkov, A.A., Ajsuvakova, O.P., Skalnaya, M.G., Popova, E.V., Sinitskii, A.I., Nemereshina, O.N., Gatiatulina, E.R., Nikonorov, A.A. y Skalny, A.V. (2015). Mercury and metabolic syndrome: a review of experimental and clinical observations. *Biometals*, 28 (2), pp: 231-254.
- Tinkov, A.A., Aschner, M., Ke, T., Ferrer, B., Zhou, J.C., Chang, J.S., Santamaría, A., Chao, J.C.J., Aaseth, J. y Skalny, A.V. (2021). Adipotropic effects of heavy metals and their potential role in obesity. *Faculty Reviews*, 10, pp: 32-40.
- Tomar, A.S., Tallapragada, D.S.P., Nongmaithem, S.S., Shrestha, S., Yajnik, C.S. y Chandak, G.R. (2015). Intrauterine programming of diabetes and adiposity. *Current Obesity Reports*, 4 (4), 418-428.

- Tseng, C.H., Tai, T.Y., Chong, C.K., Tseng, C.P., Lai, M.S., Lin, B.J., Chiou, H.Y., Hsueh, Y.M., Hsu, K.H. y Chen, C.J. (2000). Long-term arsenic exposure and incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus: a cohort study in arseniasis-hyperendemic villages in Taiwan. *Environmental Health Perspectives*, 108 (9), pp: 847-851.
- Turnbaugh, P.J., Ley, R.E., Mahowald, M.A., Magrini, V., Mardis, E.R. y Gordon, J.I. (2006). An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*, 444 (7122), pp: 1027-1031.
- UE (2016). Decisión de Ejecución (UE) 2016/110 de la Comisión, de 27 de enero de 2016, por la que no se aprueba el triclosán como sustancia activa existente para su uso en biocidas del tipo de producto 1. DO L 21 de 28 de enero de 2016, pp: 86-87.
- UE (2019). Recomendación (UE) N° 2019/794 de la Comisión, de 15 mayo de 2019, relativa a un plan coordinado de control para establecer la presencia de determinadas sustancias que migran desde los materiales y objetos destinados a entrar en contacto con alimentos. DO L 129 de 17 de mayo de 2019, pp: 37-42.
- UE (2020). Reglamento (UE) N° 2020/784 de la Comisión, del 8 de abril de 2020, en lo que respecta a la inclusión en la lista del ácido perfluorooctanoico (PFOA), sus sales y las sustancias afines al PFOA. DO L 188 del 15 de abril de 2020, pp: 1-3.
- UNEP (2009). United Nations Environment Programme. Stockholm Convention on Persistent Organic Pollutants (POPs) as amended in 2009. Disponible en: <https://wedocs.unep.org/handle/20.500.11822/27568> [acceso: 9-02-23].
- Vafeiadi, M., Roumeliotaki, T., Myridakis, A., Chalkiadaki, G., Fthenou, E., Dermizaki, E., Karachaliou, M., Sarri, K., Vassilaki, M., Stephanou, E.G., Kogevinas, M. y Chatzi, L. (2016). Association of early life exposure to bisphenol A with obesity and cardiometabolic traits in childhood. *Environmental Research*, 146, pp: 379-387.
- Valvi, D., Mendez, M.A., Martinez, D., Grimalt, J.O., Torrent, M., Sunyer, J. y Vrijheid, M. (2012). Prenatal concentrations of polychlorinated biphenyls, DDE, and DDT and overweight in children: a prospective birth cohort study. *Environmental Health Perspectives*, 120 (3), pp: 451-457.
- Valvi, D., Walker, D.I., Inge, T., Bartell, S.M., Jenkins, T., Helmrath, M., Ziegler, T.R., La Merrill, M.A., Eckel, S.P., Conti, D., Liang, Y., Jones, D.P., McConnell, R. y Chatzi, L. (2020). Environmental chemical burden in metabolic tissues and systemic biological pathways in adolescent bariatric surgery patients: A pilot untargeted metabolomic approach. *Environment International*, 143, pp: 105957-105365.
- Van den Dungen, M.W., Murk, A.J., Kok, D.E. y Steegenga, W.T. (2017). Persistent organic pollutants alter DNA methylation during human adipocyte differentiation. *Toxicology In Vitro*, 40, pp: 79-87.
- Van-Esterik, J.C.J., Sales, L.B., Dollé, M.E.T., Håkansson, H., Herlin, M., Legler, J. y van der Ven, L.T.M. (2016). Programming of metabolic effects in C57BL/6JxFVB mice by in utero and lactational exposure to perfluorooctanoic acid. *Archives of Toxicology*, 90 (3), pp: 701-715.
- Veiga-Lopez, A., Pu, Y., Gingrich, J. y Padmanabhan, V. (2018). Obesogenic endocrine disrupting chemicals: identifying knowledge gaps. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 29, pp: 607-625.
- Verbanck, M., Canouil, M., Leloire, A., Dhennin, V., Coumoul, X., Yengo, L., Froguel, P. y Poulain-Godefroy, O. (2017). Low-dose exposure to bisphenols A, F and S of human primary adipocyte impacts coding and non-coding RNA profiles. *PLoS ONE*, 12 (6): e0179583, pp: 1-20.
- Verhulst, S.L., Nelen, V., Hond, E.D., Koppen, G., Beunckens, C., Vael, C., Schoeters, G. y Desager, K. (2009). Intrauterine exposure to environmental pollutants and body mass index during the first 3 years of life. *Environmental Health Perspectives*, 117 (1), pp: 122-126.
- Vidal, A.C., Semenova, V., Darrah, T., Vengosh, A., Huang, Z., King, K., Nye, M.D., Fry, R., Skaar, D., Maguire, R., Murtha, A., Schildkraut, J., Murphy, S. y Hoyo, C. (2015). Maternal cadmium, iron and zinc levels, DNA methylation and birth weight. *BMC Pharmacology and Toxicology*, 16 (1), pp: 1-9.
- VonderEmbe, A.N., Elmore, S.E., Jackson, K.B., Habecker, B.A., Manz, K.E., Pennell, K.D., Lein, P.J. y La Merrill, M.A. (2021). Developmental exposure to DDT or DDE alters sympathetic innervation of brown adipose in adult female mice. *Environmental Health*, 20 (1): 37, pp: 1-16.

- Vrijheid, M., Casas, M., Gascon, M., Valvi, D. y Nieuwenhuijsen, M. (2016). Environmental pollutants and child health- a review of recent concerns. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 219 (4-5), pp: 331-342.
- Wang, T., Li, M., Chen, B., Xu, M., Xu, Y., Huang, Y., Lu, J., Chen, Y., Wang, W., Li, X., Liu, Y., Bi, Y., Lai, S. y Ning, G. (2012). Urinary bisphenol A (BPA) concentration associates with obesity and insulin resistance. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 97 (2), pp: e223-e227.
- Wang, W., Xie, Z., Lin, Y. y Zhang, D. (2014). Association of inorganic arsenic exposure with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Journal of Epidemiology and Community Health*, 68 (2), pp: 176-184.
- Wang, N., Chen, C., Nie, X., Han, B., Li, Q., Chen, Y., Chunfang, Z., Chen, Y., Xia, F., Cang, Z., Lu, M., Meng, Y., Zhai, H., Lin, D., Cui, S., Jensen, M.D. y Lu, Y. (2015). Blood lead level and its association with body mass index and obesity in China-Results from SPECT-China study. *Scientific Reports*, 5 (1), pp: 18299-18300.
- Wang, W., Zhang, X., Wang, Z., Qin, J., Wang, W., Tian, H. y Ru, S. (2018a). Bisphenol S induces obesogenic effects through deregulating lipid metabolism in zebrafish (*Danio rerio*) larvae. *Chemosphere*, 199, pp: 286-296.
- Wang, D., Yan, J., Teng, M., Yan, S., Zhou, Z. y Zhu, W. (2018b). In utero and lactational exposure to bde-47 promotes obesity development in mouse offspring fed a high-fat diet: impaired lipid metabolism and intestinal dysbiosis. *Archives of Toxicology*, 92, pp: 1847-1860.
- Wang, Y. y Qian, H. (2021). Phthalates and their impacts on human health. *Healthcare*, 9 (5), pp: 603-612.
- Warner, M., Ye, M., Harley, K., Kogut, K., Bradman, A. y Eskenazi, B. (2017). Prenatal DDT exposure and child adiposity at age 12: The CHAMACOS study. *Environmental Research*, 159, pp: 606-612.
- Wassenaar, P.N.H. y Legler, J. (2017). Systematic review and meta-analysis of early life exposure to di (2-ethylhexyl) phthalate and obesity related outcomes in rodents. *Chemosphere*, 188, pp: 174-181.
- Watkins, A.M., Wood, C.R., Lin, M.T. y Abbott, B.D. (2015). The effects of perfluorinated chemicals on adipocyte differentiation in vitro. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 400, pp: 90-101.
- Weatherly, L.M. y Gosse, J.A. (2017). Triclosan exposure, transformation, and human health effects. *Journal of Toxicology and Environmental Health-Part B: Critical Reviews*, 20 (8), pp: 447-469.
- Wen, Q., Xie, X., Zhao, C., Ren, Q., Zhang, X., Wei, D., Emanuelli, B. y Du, Y. (2019). The brominated flame retardant PBDE 99 promotes adipogenesis via regulating mitotic clonal expansion and PPARgamma expression. *Science of the Total Environment*, 670, pp: 67-77.
- Wen, Q., Xie, X., Ren, Q. y Du, Y. (2022). Polybrominated diphenyl ether congener 99 (PBDE 99) promotes adipocyte lineage commitment of C3H10T1/2 mesenchymal stem cells. *Chemosphere*, 290, pp: 133312-133323.
- Wolf, K., Bongaerts, B.W.C., Schneider, A., Huth, C., Meisinger, C., Peters, A., Schneider, A., Wittsiepe, J., Schramm, K.W., Greiser, K.H., Hartwing, S., Klutting, A. y Rathmann, W. (2019). Persistent organic pollutants and the incidence of type 2 diabetes in the CARLA and KORA cohort studies. *Environment International*, 129, pp: 221-228.
- Wu, X., Ernst, F., Conkle, J.L. y Gan, J. (2013). Comparative uptake and translocation of pharmaceutical and personal care products (PPCPs) by common vegetables. *Environment International*, 60, pp: 15-22.
- Wu, H., Yu, W., Meng, F., Mi, J., Peng, J., Liu, J., Zhang, X., Hai, C. y Wang, X. (2017). Polychlorinated biphenyls-153 induces metabolic dysfunction through activation of ROS/NF- κ B signaling via downregulation of HNF1b. *Redox Biology*, 12, pp: 300-310.
- Xiao, X., Sun, Q., Kim, Y., Yang, S.H., Qi, W., Kim, D., Yoon, K.S., Clark, J.M. y Park, Y. (2018). Exposure to permethrin promotes high fat diet-induced weight gain and insulin resistance in male C57BL/6J mice. *Food and Chemical Toxicology*, 111, pp: 405-416.
- Xie, Y., Berntsen, H.F., Zimmer, K.E., Ropstad, E., Verhaegen, S. y Connolly, L. (2023). Luteolin protects against adipogenic and lipogenic potency induced by human relevant mixtures of persistent organic pollutants (POPs) in the 3T3-L1 model. *Food and Chemical Toxicology*, 173, pp: 113608-113618.

- Xu, J., Shimpi, P., Armstrong, L., Salter, D. y Slitt, A. L. (2016). PFOS induces adipogenesis and glucose uptake in association with activation of Nrf2 signaling pathway. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 290, pp: 21-30.
- Xue, J., Wu, Q., Sakthivel, S., Pavithran, P.V., Vasukutty, J.R. y Kannan, K. (2015). Urinary levels of endocrine-disrupting chemicals, including bisphenols, bisphenol A diglycidyl ethers, benzophenones, parabens, and triclosan in obese and non-obese Indian children. *Environmental Research*, 137, pp: 120-128.
- Yamamoto, J., Yamane, T., Oishi, Y. y Kobayashi-Hattori, K. (2015). Perfluorooctanoic acid binds to peroxisome proliferator-activated receptor γ and promotes adipocyte differentiation in 3T3-L1 adipocytes. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 79 (4), pp: 636-639.
- Yan, Z., Liu, Y., Zhang, T., Zhang, F., Ren, H. y Zhang, Y. (2022a). Analysis of microplastics in human feces reveals a correlation between fecal microplastics and inflammatory bowel disease status. *Environmental Science & Technology*, 56 (1), pp: 414-421.
- Yan, Z., Zhang, S., Zhao, Y., Yu, W., Zhao, Y. y Zhang, Y. (2022b). Phthalates released from microplastics inhibit microbial metabolic activity and induce different effects on intestinal luminal and mucosal microbiota. *Environmental Pollution*, 310, pp: 119884-119894.
- Yang, C., Kong, A.P.S., Cai, Z. y Chung, A.C. (2017). Persistent organic pollutants as risk factors for obesity and diabetes. *Current Diabetes Reports*, 17 (12), pp: 1-11.
- Yanik, S.C., Baker, A.H., Mann, K.K. y Schlezinger, J.J. (2011). Organotins are potent activators of PPAR γ and adipocyte differentiation in bone marrow multipotent mesenchymal stromal cells. *Toxicological Sciences*, 122 (2), pp: 476-488.
- Ye, B.J., Kim, B.G., Jeon, M.J., Kim, S.Y., Kim, H.C., Jang, T.W., Chae, H.J., Choi, W.J., Ha, M.N. y Hong, Y.S. (2016). Evaluation of mercury exposure level, clinical diagnosis and treatment for mercury intoxication. *Annals of Occupational and Environmental Medicine*, 28 (1), pp: 1-8.
- Yilmaz, B., Terekeci, H., Sandal, S. y Kelestimur, F. (2020). Endocrine disrupting chemicals: exposure, effects on human health, mechanism of action, models for testing and strategies for prevention. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 21 (1), pp: 127-147.
- Yin, J., Wei, L., Shi, Y., Zhang, J., Wu, Q. y Shao, B. (2016). Chinese population exposure to triclosan and triclocarban as measured via human urine and nails. *Environmental Geochemistry and Health*, 38 (5), pp: 1125-1135.
- You, C.H., Kim, B.G., Kim, J.M., Yu, S.D., Kim, Y.M., Kim, R.B. y Hong, Y.S. (2011). Relationship between blood mercury concentration and waist-to-hip ratio in elderly Korean individuals living in coastal areas. *Journal of Preventive Medicine and Public Health*, 44 (5), pp: 218-225.
- Yu, C., Wen, Q., Ren, Q., Du, Y. y Xie, X. (2021). Polychlorinated biphenyl congener 180 (PCB 180) regulates mitotic clonal expansion and enhances adipogenesis through modulation of C/EBP β SUMOylation in preadipocytes. *Food and Chemical Toxicology*, 152: 112205.
- Zhan, J., Ma, X., Liu, D., Liang, Y., Li, P., Cui, J., Zhou, Z. y Wang, P. (2020). Gut microbiome alterations induced by tributyltin exposure are associated with increased body weight, impaired glucose and insulin homeostasis and endocrine disruption in mice. *Environmental Pollution*, 266, pp: 1-10.
- Zhang, W., Shen, X.Y., Zhang, W.W., Chen, H., Xu, W.P. y Wei, W. (2017). The effects of di 2-ethyl hexyl phthalate (DEHP) on cellular lipid accumulation in HepG2 cells and its potential mechanisms in the molecular level. *Toxicology Mechanisms and Methods*, 27 (4), pp: 245-252.
- Zhang, Y., Wang, S., Zhao, T., Yang, L., Guo, S., Shi, Y., Zhang, X., Zhou, L. y Ye, L. (2019a). Mono-2-ethylhexyl phthalate (MEHP) promoted lipid accumulation via JAK2/STAT5 and aggravated oxidative stress in BRL-3A cells. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 184, pp: 109611-109619.
- Zhang, Y., Dong, T., Hu, W., Wang, X., Xu, B., Lin, Z., Hofer, T., Stefanoff, P., Chen, Y., Wang, X. y Xia, Y. (2019b). Association between exposure to a mixture of phenols, pesticides, and phthalates and obesity: comparison of three statistical models. *Environment International*, 123, pp: 325-336.

- Zhao, H.Y., Bi, Y.F., Ma, L.Y., Zhao, L., Wang, T.G., Zhang, L.Z., Tao, B., Sun, L.H., Zhao, Y.J., Wang, W.Q., Li, X.Y., Xu, M.Y., Chen, J.L. y Liu, J.M. (2012). The effects of bisphenol A (BPA) exposure on fat mass and serum leptin concentrations have no impact on bone mineral densities in non-obese premenopausal women. *Clinical Biochemistry*, 45 (18), pp: 1602-1606.
- Zhao, Y., Qin, Z., Huang, Z., Bao, Z., Luo, T. y Jin, Y. (2021). Effects of polyethylene microplastics on the microbiome and metabolism in larval zebrafish. *Environmental Pollution*, 282, pp: 117039-117050.
- Zheng, L., Pan, Y., Qin, H., Zhang, J. y Liu, W. (2021). Interference of Perfluorooctane Sulfonate (PFOS) on PPARs Subtypes and Differentiation Potential in Human Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells. *Asian Journal of Ecotoxicology*, 16 (2), pp: 151-157.
- Zumbado, M., Goethals, M., Álvarez, E.E., Luzardo, O.P., Serra, L., Cabrera, F. y Domínguez-Boada, L. (2004). Exposición inadvertida a plaguicidas organoclorados (DDT y DDE) en la población de las Islas Canarias. *Ecosistemas*, 13 (3), pp: 51-58.

