



**UNIVERSIDAD
DE GRANADA**

Programa de Doctorado en Nutrición y Ciencias de los Alimentos

**HÁBITOS NUTRICIONALES, ESTILO DE VIDA Y
EXPOSICIÓN A DISRUPTORES ENDOCRINOS COMO
FACTORES INFLUYENTES EN EL SOBREPESO Y LA
OBESIDAD EN ADOLESCENTES Y ADULTOS
JÓVENES.**

Tesis Doctoral

Virginia Robles Aguilera

Trabajo realizado bajo la dirección de: Dra. Ana María Rivas Velasco

Granada, 2022

Editor: Universidad de Granada. Tesis Doctorales
Autor: Virginia Robles Aguilera
ISBN: 978-84-1117-683-5
URI: <https://hdl.handle.net/10481/79999>

UNIVERSIDAD DE GRANADA

FACULTAD DE FARMACIA

Departamento de Nutrición y Bromatología

**HÁBITOS NUTRICIONALES, ESTILO DE VIDA Y
EXPOSICIÓN A DISRUPTORES ENDOCRINOS COMO
FACTORES INFLUYENTES EN EL SOBREPESO Y LA
OBESIDAD EN ADOLESCENTES Y ADULTOS
JÓVENES.**

Memoria presentada por:

VIRGINIA ROBLES AGUILERA

Para optar al Grado de DOCTORA EN NUTRICIÓN Y CIENCIAS DE LOS
ALIMENTOS



UNIVERSIDAD
DE GRANADA

Trabajo realizado bajo la dirección de:

Dra. Ana María Rivas Velasco

A mi Familia

A Javier y Mateo..

AGRADECIMIENTOS

Ahora que echo la vista atrás me doy cuenta del esfuerzo que supone el realizar un trabajo de esta envergadura, del recorrido que he tenido que realizar y de lo mucho que he aprendido para poder decir por fin que ya tengo mi Tesis Doctoral.

Hace unos cuatro años cuando decidí retomar la investigación científica que había dejado años atrás por motivos laborales, emprendí este viaje con mucha ilusión, pero por qué no decirlo, también lo afronté con miedo e incertidumbre, miedo a realizarla a distancia a no saber si contaría con la ayuda necesaria para continuar, miedo a no estar a la altura de la situación o encontrarme con imprevistos que no pudiese resolver.

Por suerte para mí, en este camino me he encontrado con un grupo de buenas personas y mejores compañeros que a pesar de no trabajar “codo con codo” no han dudado en brindarme su ayuda de manera incondicional por vía telemática.

Es por ello, que la realización de esta Tesis Doctoral no habría sido posible sin la ayuda y el apoyo de todas estas personas. En primer lugar, quisiera agradecer a mi directora la *Dra. Ana Rivas Velasco* por brindarme la oportunidad de formar parte de este equipo, de transmitirme ese entusiasmo e ilusión, de despertar en mí esa curiosidad e interés por querer aprender más y más sobre mi trabajo de Tesis. Agradecer a la *Dra. Celia Monteagudo Sánchez* su apoyo, esas horas de reuniones, de resolver dudas incluso en fines de semana para que pudiera seguir avanzando, gracias por acogerme con tanto cariño, así como por tu confianza depositada en mí. En estas líneas quiero agradecer al *Dr. Jesús María Porres Foulquie*, mi director de TFM, que me pusiera en contacto con la directora de mi tesis y se me ofreciese esta oportunidad.

Gracias a todos los compañeros del Departamento de Nutrición y Bromatología, a todas esas personas que han ido pasando de una forma u otra a lo largo de esta etapa y que han ayudado a que este Tesis sea posible.

Gracias a compañeras como *Yolanda*, por las sesiones compartidas para trabajar juntas y poder seguir progresando, no me olvido tampoco de aquellas personas que de una forma indirecta han colaborado conmigo como *María Jesús, Viviana, Alberto e Inma* es por ello que me quedo con una gran satisfacción el haber trabajado con este gran equipo.

Agradecer a todo el claustro del *IES. San Isidro de Talavera de la Reina*, en especial a su *Director Arturo*, por permitirme tener acceso al alumnado y a *María Jesús* del Departamento de Orientación por ayudarme a organizar las clases con la recogida de muestras y a pasar las encuestas. Gracias a todo el *alumnado* de los centros que participaron en este trabajo realizando la encuesta, dando sus medidas antropométricas y/o entregando muestras.

Gracias, a todos aquellos amigos que me apoyaron desde el principio, y que en todo momento se han preocupado por mí.

Agradecer a *mis padres* que han estado apoyándome en todo momento y han confiado en mí, por saber escucharme y por seguir animándome hasta el último momento. Y gracias también a toda mi familia, y a mis hermanos *María José y Sergio* por ofrecerme su apoyo incondicional, gracias por estar conmigo durante estos años.

Gracias a la persona que sin duda más me ha escuchado hablar del doctorado, la que ha estado a mi lado en los momentos de satisfacción personal y alegrías, así como también en esos momentos de desilusión, de altibajos, de malhumor y frustración. Gracias por tu cariño *Javier* y por estar siempre ahí.

Y como no, quiero agradecer a mi hijo *Mateo* por ayudarme a afrontar esta última etapa a valorar todo lo que ya tenía hecho, a comprender que todo esfuerzo y sacrificio merece la pena, me has ayudado a coger ese último impulso para seguir teniendo la misma ilusión que al principio.

A todas aquellas personas que han sido partícipes en algún momento de este período y que no haya nombrado, gracias.

“Llegar allí es tu destino. Más no apresures nunca el viaje. Mejor que dure muchos años y atracar, viejo ya, en la isla, enriquecido de cuanto ganaste en el camino”.

AC. Cavafi

ÍNDICE

ÍNDICE

LISTA DE ABREVIATURAS.....	18
LISTA DE FIGURAS.....	20
LISTA DE TABLAS.....	21
1. RESUMEN.....	25
2. SUMMARY.....	27
3. INTRODUCCIÓN.....	30
3.1. SOBREPESO Y OBESIDAD EN ESTE GRUPO DE POBLACIÓN....	31
3.2. HÁBITOS NUTRICIONALES Y ESTILO DE VIDA.....	33
3.3. DISRUPTORES ENDOCRINOS.....	35
3.3.1. Concepto.....	35
3.3.2. Tipos.....	36
3.3.3. Fuentes de exposición.....	37
3.3.4. Efectos en la salud.....	39
3.3.5. Mecanismos de acción de los disruptores endocrinos.....	40
3.3.6. Bisfenol A y análogos.....	45
3.3.7. Parabenos.....	50
3.4. OBESÓGENOS.....	53
3.5. ACTIVIDAD HORMONAL	60
3.6. POLIMORFISMOS GENÉTICOS E IMC.....	66
4. HIPÓTESIS Y JUSTIFICACIÓN.....	70
5. OBJETIVOS.....	72

6. MATERIAL Y MÉTODOS.....	77
6.1. POBLACIÓN DE ESTUDIO.....	77
6.1.1. Exposición alimentaria a bisfenoles y parabenos y los factores influyentes.....	77
6.1.2. Efecto estrogénico de la exposición alimentaria a parabenos y bisfenoles y su relación con el IMC.....	77
6.1.3. SNPs asociados con el sobrepeso y la obesidad y con la exposición a bisfenoles y parabenos.....	78
6.2. CUESTIONARIO.....	78
6.3. DATOS ANTROPOMÉTRICOS.....	79
6.4. MÉTODOS ANALÍTICOS.....	80
6.4.1. Estimación de la exposición a bisfenoles y parabenos.....	80
6.4.2. Análisis de la actividad estrogénica de la dieta.....	81
6.4.3. Análisis genético.....	82
6.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	84
7. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	86
7.1. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO.....	87
7.2. EXPOSICIÓN DIETÉTICA A BISFENOLES DIETÉTICOS E ÍNDICE DE MASA CORPORAL EN ADOLESCENTES.....	89
7.2.1. Ingesta dietética de bisfenoles según sexo.....	89
7.2.2. Influencia de los factores en la ingesta de bisfenoles.....	92
7.3. EXPOSICIÓN DIETÉTICA A PARABENOS E ÍNDICE DE MASA CORPORAL EN ADOLESCENTES.....	98
7.3.1. Ingesta dietética de parabenos según sexo.....	98
7.3.2. Influencia de los factores en la ingesta de parabenos.....	105

7.4. ESTROGENICIDAD DE LA DIETA DE ESCOLARES ESPAÑOLES Y SU OBESIDAD.....	113
7.4.1. Efecto proliferativo de bisfenoles y parabenos.....	113
7.4.2. Ingestas medias de bisfenoles y parabenos y efecto proliferativo de la dieta para casos y controles.....	115
7.4.3. Efecto proliferativo de bisfenoles y parabenos como factores influyentes en el IMC.....	119
7.5. EFECTOS DE LOS POLIMORFISMOS GENÉTICOS EN EL ÍNDICE DE MASA CORPORAL SEGÚN LA EXPOSICIÓN DIETÉTICA A BISFENOLES Y PARABENOS	125
7.5.1. Asociación de variantes FTO y LEPR con la variabilidad del IMC.....	127
7.5.2. Asociación entre variantes genéticas y baja y alta exposición a bisfenoles y parabenos en la variabilidad del IMC.....	132
8. CONCLUSIONES.....	136
9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	140
ANEXOS.....	178
Tabla S1. Ingesta media (DE) por grupos de alimentos expresada en g/día.....	179
Table S2. Productos incluidos en cada grupo de alimentos.....	180
Figura S1. Gráficas de Bland-Altman de media y diferencia entre FFQ y recordatorio de 24 horas	181
Figura S2. Gráficas de Bland-Altman de media y diferencia entre FFQ y recordatorio de 24 horas	182

LISTA DE ABREVIATURAS

BPA	Bisfenol A	<i>Bisphenol A</i>
BPAF	Bisfenol AF	<i>Bisphenol AF</i>
BPB	Bisfenol B	<i>Bisphenol B</i>
BPF	Bisfenol F	<i>Bisphenol F</i>
BPS	Bisfenol S	<i>Bisphenol S</i>
BuP	Butilparabeno	<i>Butylparaben</i>
C/EBP α	Proteína unida a incrementadores CCAAT de tipo alfa	<i>CCAAT/ enhancer-binding protein alpha</i>
DM	Dieta Mediterránea	<i>Mediterranean diet</i>
DE	Disruptores endocrinos	<i>Endocrine disruptors</i>
DES	Dietilestilbestrol	<i>Diethylstilbestrol</i>
DUL	Dominio de unión al ligando	<i>Ligand binding domain</i>
ECHA	Agencia Europea de Sustancias y Preparados Químicos	<i>European Agency for Substances and Preparations chemicals</i>
ECNT	Enfermedades crónicas no transmisibles	<i>Chronic noncommunicable diseases</i>
E2	Estradiol-17 β	<i>Estradiol-17β</i>
ERE	Elementos de respuesta al estrógeno	<i>Estrogen response elements</i>

EtP	Etilparabeno	<i>Ethylparaben</i>
GC-MS/MS	Cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas	<i>Gas Chromatography–Mass Spectrometry</i>
GWAS	Estudios de asociación del genoma completo	<i>Genome Wide Association Studies</i>
HPLC–MS/MS	Cromatografía líquida de alta resolución acoplada a espectrometría de masas	<i>High-Performance Liquid Chromatography- Mass Spectrometry</i>
LEP	Leptina	<i>Leptin</i>
MeP	Metilparabeno	<i>Methylparaben</i>
PB	Parabeno	<i>Paraben</i>
POMC	Proopiomelanocortina	<i>Proopiomelanocortin</i>
PPAR	Receptor activado por proliferador de peroxisomas	<i>Peroxisome proliferator activated receptor</i>
RA	Receptores androgénicos	<i>Androgen receptors</i>
RE	Receptores estrogénicos	<i>Estrogen receptors</i>
RDA	Ingesta diaria recomendada	<i>Recommended Dietary Allowances</i>
SNP	Polimorfismos de un solo nucleótido	<i>Single nucleotide polymorphisms</i>
UPLC	Cromatografía líquida de alta eficacia	<i>Ultra Performance Liquid Chromatography</i>
WHO	Organización Mundial de la Salud	<i>World Health Organization</i>

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Clasificación de los DE según el origen de los mismos.....	36
Figura 2. Clasificación de los plásticos.....	37
Figura 3. Sistema endocrino.....	41
Figura 4. Reacción normal de unión de hormona natural- receptor y reacción bloqueada al interferir el DE.....	42
Figura 5. Mecanismo de acción de los DE.....	44
Figura 6. Bisfenol A.....	45
Figura 7. Estructuras químicas de los compuestos análogos al Bisfenol A.....	48
Figura 8. Estructuras químicas de los parabenos.....	50
Figura 9. Relación PB (BuP) y adipogénesis.....	57
Figura 10. Relación BuP y POM con el sobrepeso en niños.....	59
Figura 11. BPA y los receptores de estrógenos.....	61
Figura 12. Polimorfismos genéticos e IMC.....	69
Figura 13. Análisis actividad estrogénica de BP y PB.....	81
Figura 14. Análisis genómico.....	83
Figura 15. Asociación entre variantes genéticas e IMC según mediana de bisfenoles estimada.....	132
Figura 16. Asociación entre variantes genéticas e IMC según medianas estimadas de parabenos.....	133

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Características generales de la población de estudio.....	88
Tabla 2a. Ingesta dietética de bisfenol A (ng/día) según sexo.....	89
Tabla 2b. Ingesta dietética de bisfenol S (ng/día) según sexo.....	90
Tabla 3. Productos alimenticios que contribuyen a más del 95 % de la exposición dietética a bisfenol según el sexo.....	91
Tabla 4. Influencia de los factores en el riesgo de tener una ingesta total elevada (tercer tercil) de bisfenoles totales, bisfenol A y bisfenol S, según sexo.....	93
Tabla 5a. Ingesta dietética de metil y etilparabeno (ng/día) según sexo.....	98
Tabla 5b. Ingesta dietética de propil y butilparabeno (ng/día) según sexo.....	100
Tabla 6. Productos alimenticios que contribuyen a más del 95% de la exposición dietética a parabenos según género.....	102
Tabla 7a. Factores predictores de pertenencia al tercil más alto de exposición dietética global a parabenos según sexo.....	105
Tabla 7b. Factores predictores de pertenencia al tercil más alto de exposición dietética global a metilparabeno según sexo.....	106
Tabla 7c. Factores predictores de pertenencia al tercil más alto de exposición dietética global a etilparabeno según sexo.....	106
Tabla 7d. Factores predictores de pertenencia al tercil más alto de exposición dietética global a propilparabeno según sexo.....	107
Tabla 7e. Factores predictores de pertenencia al tercil más alto de exposición dietética global a butilparabeno según sexo.....	108
Tabla 8. Efecto proliferativo de bisfenoles y parabenos.....	113
Tabla 9. Características de los participantes para el estudio del efecto estrogénico de bisfenoles y parabenos.....	114
Tabla 10a. Ingesta media (DE) de BPA, BPS y bisfenoles totales (BPs) por grupos de alimentos y efecto proliferativo (EP) de la dieta para casos y controles.....	116
Tabla 10b. Ingesta media (DE) de MetilPB , EtilPB , PropilPB , ButilPB y parabenos totales (PBs) por grupos de alimentos y efecto proliferativo (PE) de la dieta para casos y controles.....	117
Tabla 11a. Efecto proliferativo de bisfenoles y parabenos como factores influyentes en el IMC de la población total.....	120

Tabla 11b. Efecto proliferativo de bisfenoles y parabenos como factores influyentes en el IMC de niños.....	120
Tabla 11c. Efecto proliferativo de bisfenoles y parabenos como factores influyentes en el IMC de niñas.....	121
Tabla 12. Resumen de los aspectos de los SNP seleccionados asociados a la variabilidad del IMC en la población española.....	125
Tabla 13. Características generales de la submuestra poblacional para el estudio genético.....	126
Tabla 14. Frecuencias genotípicas y alélicas de variantes FTO y LEPR en todos los sujetos.....	127
Tabla 15. Valores medios de IMC para cada variante genética.....	129
Tabla 16. Asociaciones entre variantes genéticas e IMC.....	130
Tabla 17. Distribución de frecuencias genotípicas y alélicas de variantes genéticas según mediana de exposición a bisfenol y parabenos.....	131

RESUMEN

1. RESUMEN

El incremento de peso (sobrepeso y obesidad), es uno de los problemas más importantes de salud pública en el mundo. En líneas generales, las personas que sufren obesidad tienen el riesgo de padecer otras enfermedades como la hipertensión, diabetes, síndrome metabólico, hiperlipemia, depresión, patologías cardiovasculares, algunos tipos de cáncer y también se asocia con un aumento de mortalidad. Aunque la mejora de los hábitos alimentarios y estilo de vida saludable es clave para revertir esta situación existen otros factores medioambientales que parecen estar implicados en su desarrollo como los disruptores endocrinos.

El ser humano se encuentra expuesto a los disruptores endocrinos que acceden al organismo a través de la vía digestiva, respiratoria y dérmica. La exposición a estos contaminantes químicos con actividad hormonal es difícil de evitar ya que existen una multitud de compuestos químicos en nuestra vida diaria. Estas sustancias químicas se emplean como materia prima para la fabricación de otros compuestos y preparados, que pueden ser envases de plástico de uso alimentario, pesticidas o formar parte de cosméticos, lo que dificulta la identificación de las fuentes de exposición. La exposición en el ser humano suele ocurrir a concentraciones bajas de mezclas de sustancias que pueden interactuar entre sí y con las hormonas endógenas produciendo efectos antagónicos, aditivos y/o sinérgicos.

La asociación entre la exposición a los compuestos químicos y el peso corporal ha sido evaluada en diferentes estudios epidemiológicos. Comprender las consecuencias sobre la salud de la exposición de los disruptores endocrinos dietéticos en poblaciones vulnerables como niños y adolescentes es muy importante para mejorar la comprensión actual de las contribuciones dietéticas a la exposición de estos compuestos químicos y para desarrollar programas apropiados de mitigación de la exposición.

Es por ello que en esta Tesis Doctoral se ha realizado diversos estudios encaminados en primer lugar a evaluar la relación entre la exposición dietética a determinados disruptores endocrinos, como el Bisfenol A y análogos y los Parabenos, con el objetivo de establecer una relación con el sobrepeso y obesidad en una población vulnerable

como es la infancia y adolescencia. En segundo lugar, se establece el posible efecto hormonal de esta exposición. La hipótesis del obesógeno propone que los disruptores endocrinos pueden modificar la susceptibilidad a la obesidad, lo que explica en parte el crecimiento epidémico de casos de sobrepeso y obesidad. Estos compuestos podrían desencadenar el aumento de peso a través de la interrupción de la adipogénesis y el metabolismo de los lípidos al unirse a factores de transcripción nuclear, incluidos los receptores activados por proliferadores de peroxisomas y los receptores de hormonas esteroides. Se han propuesto además otros mecanismos de acción como la inducción de modificaciones epigenéticas, el deterioro de la estructura de la cromatina y la alteración de la microbiota intestinal.

Y, por último, en esta Tesis, se plantea la hipótesis de estudio sobre la frecuencia de la expresión de determinados polimorfismos de un solo nucleótido relacionados con procesos adipogénicos y su relación con la exposición a estas sustancias químicas, (bisfenoles y parabenos).

Aunque la obesidad tiene una elevada heredabilidad, existen más de 900 polimorfismos de un solo nucleótido que han sido identificados en la obesidad. Existen variantes genéticas de genes asociados a la masa grasa y la obesidad que se expresan en gran medida en el cerebro interfiriendo negativamente con la respuesta a los alimentos mediada por leptina y el equilibrio energético, el metabolismo y la adipogénesis, es por ello que esos genes se asocian con un mayor riesgo de sobrepeso y obesidad en niños y adultos.

2. SUMMARY

Excess weight (overweight and obesity) is one of the most important public health problems in the world. In general, people who suffer from obesity are at risk of suffering from other diseases such as hypertension, diabetes, metabolic syndrome, hyperlipidemia, depression, cardiovascular pathologies, some types of cancer and it is also associated with increased mortality. Although improving eating habits and a healthy lifestyle is key to reversing this problem, there are other environmental factors that seem to be involved in its development, such as endocrine disruptors.

The human being is exposed to endocrine disruptors that enter the body through the digestive, respiratory and dermal routes. Avoiding exposure to these hormonally active chemical pollutants is a complicated since there are a multitude of chemical compounds in our daily lives. These chemical substances are used as raw material for the manufacture of other compounds and preparations, which can be plastic containers for food use, pesticides or form part of cosmetics, which makes it difficult to identify the sources of exposure. Exposure in humans usually occurs at low concentrations of mixtures of substances that can interact with each other and with endogenous hormones producing antagonistic, additive and/or synergistic effects.

The association between exposure to chemical compounds and body weight has been evaluated in different epidemiological studies. Understanding the health consequences of exposure to dietary endocrine disruptors in vulnerable populations such as children and adolescents is very important to improve current understanding of dietary contributions to exposure to these chemicals and to develop appropriate exposure mitigation programs.

That is why several studies have been carried out in this Doctoral dissertation firstly at evaluating the relationship between dietary exposure to certain endocrine disruptors, such as Bisphenol A and its analogs and Parabens, with the aim of establishing a relationship with overweight and obesity in a vulnerable population such as children and adolescents. Second, the possible hormonal effect of this exposure is established. The obesogen hypothesis proposes that endocrine disruptors can modify susceptibility to obesity, which explains in part the epidemic growth of cases of overweight and obesity.

These compounds could trigger weight gain through disruption of adipogenesis and lipid metabolism by binding to nuclear transcription factors, including peroxisome proliferator-activated receptors and steroid hormone receptors. Other mechanisms of action have also been proposed, such as the induction of epigenetic modifications, the deterioration of chromatin structure and the alteration of the intestinal microbiota.

And finally, in this Doctoral dissertation, the study hypothesis is raised on the frequency of the expression of certain polymorphisms of a single nucleotide related to adipogenic processes and their relationship with exposure to these chemical substances (bisphenols and parabens).

Although obesity has a high heritability, there are more than 900 single nucleotide polymorphisms that have been identified in obesity. There are genetic variants of genes associated with fat mass and obesity that are highly expressed in the brain, negatively interfering with the leptin-mediated response to food and energy balance, metabolism and adipogenesis, which is why these genes are associated with an increased risk of overweight and obesity in children and adults.

INTRODUCCIÓN

3. INTRODUCCIÓN

3.1. SOBREPESO Y OBESIDAD EN ESTE GRUPO DE POBLACIÓN

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la obesidad es uno de los problemas más importantes de salud pública en todo el mundo (WHO,2021). La OMS define el sobrepeso (con un índice de masa corporal (IMC) superior a 25 kg / m²) y la obesidad (IMC \geq 30 kg / m²) como una acumulación excesiva o anormal de masa grasa que predispone fuertemente al desarrollo de trastornos psicológicos y enfermedades crónicas como enfermedades cardiovasculares, diabetes, cáncer y enfermedades respiratorias crónicas (Cole et al., 2007; da Luz et al., 2018; WHO, 2020).

La obesidad es una condición compleja con serias dimensiones ambientales, genéticas, psicológicas, sociales y económicas. Sin embargo, todas los mecanismos y causas implicados en el desarrollo de la obesidad aún no se conocen por completo (Amin et al.,2019).

Diversos estudios publicados en los años 80 como el "Paidos", se obtuvieron datos basados en las mediciones antropométricas que ya indicaban un exceso por sobrepeso entre los niños. Pero es a partir del año 2000 cuando se realizan varios estudios en los que el porcentaje de sobrepeso y obesidad en adolescentes y adultos jóvenes ha ido en aumento como el "Enkid", estudio Avena en el año 2005 o los estudios realizados por la estrategia NAOS y Aladino.

Durante las últimas dos décadas la obesidad ha aumentado enormemente entre niños, adolescentes y adultos, siendo una de las principales cuestiones de salud pública a nivel mundial (Kumar y Kelly, 2017; Marques et al., 2018; Ruiz et al., 2020).

Las etapas primarias como la infancia, adolescencia y los jóvenes se han descrito para prevenir o disminuir el sobrepeso u obesidad y sus problemas de salud adversos (Garrido-Miguel et al., 2019; Guddal et al., 2020; Rito, et al. al., 2019). Varios factores de riesgo como los cambios socioeconómicos, la pérdida de adherencia a la dieta mediterránea y la adopción de estilos de vida sedentarios en lugar de tener buenas conductas de actividad física son probablemente responsables del aumento de la susceptibilidad al sobrepeso y la obesidad (Amato, et al., 2021; Bonaccio, et al., 2016; Grosso y Galvano, 2016).

El sobrepeso y la obesidad en etapas como la niñez y adolescencia se asocian con mayor probabilidad de ser adultos obesos y mayor riesgo de sufrir enfermedades no transmisibles como diabetes mellitus tipo 2, enfermedad cardiovascular y algunos tipos de cáncer, en etapas posteriores de la vida (Geserick et al., 2018; Reilly y Kelly, 2011).

El ritmo de crecimiento de esta situación llevó a la OMS en 2012 a proponer como objetivo lograr que en 2025 no haya aumentado el sobrepeso infantil (Aranceta et al., 2019).

En la actualidad, esa situación de incremento de sobrepeso y obesidad en adolescentes y adultos jóvenes en España está cambiando y así lo demuestra diversos estudios como el realizado por la fundación Mapfre (*Alimentación y sociedad en la España del siglo XXI área de promoción de la salud*). Los resultados obtenidos se resumen en que se está estabilizando esa tendencia de sobrepeso y obesidad en ese grupo de población ya que se han realizado cambios en su alimentación como una ingesta menor de alimentos azucarados, menos consumo de carnes y menos lácteos, y, por el contrario, hay un aumento de frutas y verduras, así como de pescados. A pesar de que estudios más recientes muestran una tendencia a la estabilización, España continúa situándose entre los países con las tasas más altas de sobrepeso y obesidad infantil y juvenil de Europa (Buoncristiano et al., 2021).

3.2. HÁBITOS NUTRICIONALES Y ESTILO DE VIDA

El vínculo existente entre alimentación y salud es ya conocido desde épocas pasadas, un ejemplo de ello es en la antigua Roma donde ya se usaban los alimentos como medicamentos o incluso como cosméticos.

A finales del siglo XVIII, gracias al químico Antoine Lavoisier, cuando se demuestra que los alimentos actúan como combustibles y se estudia la composición de los alimentos. A lo largo del siglo XIX se descubre que los alimentos proporcionan energía y macronutrientes como proteínas, hidratos de carbono y grasa. Y es a partir del siglo XX cuando se instaura el concepto de vitaminas y se establece la relación entre salud y enfermedad, empezando con ello a asentarse la relación entre excesos o deficiencias nutricionales con enfermedades como el raquitismo en niños producido por la deficiencia de vitamina D.

Si hacemos un repaso a los cambios en los hábitos alimentarios y estilos de vida en España en el último siglo observamos que están asociados a la mejora en las condiciones socioeconómicas y sanitarias debido a los cambios económicos y sociales producidos en ese periodo. Esas modificaciones han tenido como consecuencia un aumento de sobrepeso y obesidad, así como de enfermedades crónicas, como las cardiovasculares y la diabetes (Marrodán et al., 2012).

La transición nutricional vino determinada por la influencia que tuvo la población en general por la publicidad y por la globalización de los mercados, es por ello, que se tendió a seguir un modelo alimentario similar y universal que nos alejaba de la dieta mediterránea ya que se tendía a aumentar la ingesta calórica, proteínas de origen animal y grasas que abundan en los productos cárnicos y en los alimentos procesados.

En nuestro país desde el año 1950 hasta el año 2006 sucedieron una serie de cambios que relacionados con factores socioeconómicos y culturales que afectaron al precio de los alimentos y al gusto de los consumidores. En esos años el consumo de azúcar, huevos cereales y derivados, aceites y grasas y de legumbres mostraron una disminución constante. Mientras que el consumo de alimentos como carnes y derivados, lácteos,

hortalizas, verduras, frutas, pescados y mariscos estuvieron en auge (Marrodán et al., 2012).

Actualmente en España se caracteriza por seguir la Dieta Mediterránea incluso durante la pandemia por SARS-CoV-2, hay estudios que indican que en la época del confinamiento la adherencia a ese tipo de dieta fue mayor especialmente en la población femenina que tendió a mejorar esos hábitos alimentarios (Rodríguez-Pérez et al., 2020; Tárraga López Pedro et al., 2020).

El término de Dieta Mediterránea (DM) fue puesto por Ancel Keys para referirse al estilo de alimentación que tenían varios países del mediterráneo como Grecia, Creta, Sur de Italia y España. La DM se define como hábito alimentario entendiéndose esta como dieta prudente y saludable relacionada con una menor incidencia de enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT) que prevalecen en los países desarrollados. Además, está relacionada con una mayor esperanza de vida. Según la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición la DM se basa en un bajo consumo de alimentos procesados, carnes rojas y embutidos, así como un alto consumo de frutas, verduras, hortalizas, legumbres, cereales y frutos secos. Se aconseja consumo moderado de lácteos, huevos y carnes blancas. En este tipo de dieta se recomienda como grasa principal el uso de aceite de oliva.

Mientras la mejora de los hábitos alimentarios y el aumento de la actividad física han sido el foco principal en la prevención y/o 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 incidentes. Esto, ha llevado a la hipótesis de que el aumento de la exposición a sustancias disruptoras endocrinas, que interfieren con diversos aspectos del metabolismo, se relaciona con la epidemia mundial de obesidad, lo que ha llevado a llamar a estos compuestos “obesógenos medioambientales” (Heindel y Blumberg, 2019; Mocnik y Marcun, 2021; Sarni et al., 2021; Sun et al., 2022).

3.3. DISRUPTORES ENDOCRINOS

3.3.1. Concepto

Los disruptores endocrinos (DE) son un conjunto variado y heterogéneo de compuestos químicos exógenos, capaces de alterar la síntesis, liberación, transporte, metabolismo, acción o eliminación de las hormonas naturales en el organismo (Boudalia et al., 2021). La Endocrine Society los define como “an exogenous chemical or mixture of chemicals that interferes with any aspect of hormone action” (Zoeller et al., 2012). La exposición a los DE ha llamado la atención de los investigadores por sus propiedades de lipofilia y bioacumulación, especialmente para aquellos químicos que imitan las hormonas (Belcher et al., 2019; Darbre et al., 2020).

Ya en los años 30 Edward Charles Dodds, un científico y médico británico, anunciaba la síntesis de un estrógeno artificial, dietilestilbestrol (DES), que actuaba sobre el organismo igual que el estrógeno natural.

Las personas, como ya se ha comentado anteriormente, están expuestas a diferentes tipos de DE que pueden acceder al organismo por diferentes vías como la vía digestiva, la respiratoria y la dérmica. Además, otra forma de entrada que se puede dar en centros sanitarios sería a través de la vía parenteral (Iribarne-Durán et al., 2019; Testai et al., 2016).

Hasta el momento, la investigación se ha centrado principalmente en conocer la evaluación del riesgo que pueden tener estos compuestos químicos de manera individual sobre la salud humana. Sin embargo, el ser humano está continuamente expuesto a mezclas de contaminantes medioambientales que pueden interactuar entre ellos y modificar su efecto individual, produciendo un efecto combinado de los mismo. Actualmente, son estas mezclas las que están siendo objeto de investigación para conocer el efecto que tiene sobre el metabolismo de una exposición combinada (Caporale et al., 2022; Sun et al., 2022).

3.3.2. Tipos

En la actualidad el catálogo de todos los compuestos químicos que la Agencia Europea de Sustancias y Preparados Químicos (ECHA) tiene reconocidos es muy extenso y que crece día a día que pueden ser desde productos químicos sintetizados por el hombre hasta sustancias que se encuentran de manera natural en el medio ambiente como los fitoestrógenos. De todos esos compuestos, alrededor de 1.500 parecen interactuar con los sistemas de control hormonal en los seres vivos (ECHA).

DISRUPTORES ENDOCRINOS	Naturales	Vegetales (fitoestrógenos)
		Animal (hormonas)
		Mineral (Cadmio, plomo, aluminio, arsénico,..)
	Sintéticos	Pesticidas, Fungicidas y organoclorados (DDT)
		Dioxinas
		Disolventes
		Fármacos (DES)
		Organoestánicos
		Plásticos

Figura 1. Clasificación de los DE según el origen de los mismos (Marty et al., 2010):

Dentro del grupo de los plásticos que es donde se localizan los DE que se estudian en esta Tesis Doctoral distinguimos varios grupos que se resumen en la siguiente figura 2 que corresponde a una modificación de la clasificación dada por Casals-Casas y Desvergne, 2009.

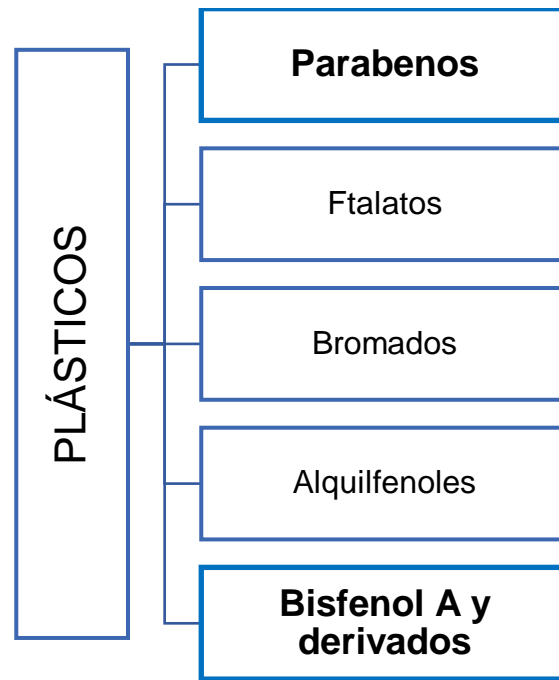


Figura 2. Clasificación de los Plásticos

3.3.3. Fuentes de exposición

Las fuentes se pueden encontrar en el medio ambiente, así como en cualquier producto que empleamos en nuestro día a día, desde cosméticos, aditivos alimentarios, pesticidas, tintes y plásticos (Mikořajewska et al., 2015). Es por ello que la población se encuentra expuesta de manera persistente y/o en las etapas más sensibles de la vida como la infancia, pero se ha demostrado que la comida y concretamente las conservas y los alimentos enlatados es la fuente de mayor importancia (Hartle et al., 2016; Galvez-Ontiveros et al., 2021).

A continuación, se detalla una serie de alimentos y bebidas que pueden contener DE:

- Carnes y leches grasas contienen compuestos químicos persistentes y metales (Cabrerizo Lorenzana et al., 2017)
- Pescados grasos y de gran tamaño son fuente de contaminación de metilmercurio, ftalatos y compuestos persistentes. (Celnihier, 2018)

- Alimentos ahumados y alimentos que se consumen fritos ya que si las temperaturas usadas son altas va a favorecer la producción de acrilamida (Morales et al 2019).
- Agua embotellada en botellas de plástico, entre sus componentes destaca los bisfenoles (Zaborowska et al., 2021)
- Las latas de refresco, al igual que las latas de conservas, contiene un film interior de resina epoxi y por lo tanto conlleva a una exposición a bisfenoles (Ćwiek-Ludwicka, 2015; Kimber, 2017; Kovačič et al., 2020).

Otra fuente de exposición a los DE a tener en cuenta son los componentes de los utensilios, así como el material empleado en el procesado y almacenamiento de los alimentos o que se incorpora durante el proceso de cocinado y preparación para ser consumidos. Hay determinados utensilios de cocina y sartenes usados en la cocina con recubrimiento interior de aislantes perfluorados como el sulfonato de perfluorooctano (PFOS) y el ácido perfluorooctanoico (PFOA) que deben ser evitados y en su caso elegir otros que tengan entre sus materiales titanio, acero o cerámica (Cabrerizo Lorenzana et al., 2017). Estos componentes están prohibidos por la Unión Europea desde el año 2017, aunque en algunos casos concretos se amplía el plazo hasta el 2023, por lo que actualmente se pueden encontrar antiadherentes libres de PFOA.

Si nos centramos en uno de los principales DE estudiados en esta Tesis como el Bisfenol A (BPA) y análogos en los alimentos se ha demostrado que es a través de la alimentación la principal vía de exposición a estos compuestos, especialmente al BPA (Vrachnis et al., 2021; Martínez et al., 2018). Nuestro grupo de investigación junto con el grupo de investigación en Química Analítica y Ciencias de la vida del Departamento de Química Analítica de la Universidad de Granada, ha puesto a punto la metodología analítica para la determinación de la presencia de 6 análogos del BPA con actividad estrogénica en alimentos consumidos de manera habitual por la población infantil encontrándose Bisfenol E (BPE), Bisfenol B (BPB), Bisfenol S (BPS) y Bisfenol P (BPP) en la mayoría de los alimentos analizados (García-Córcoles et al., 2018). A su vez se, se ha analizado la presencia de BPA y análogos en casi 100 alimentos comúnmente consumidos por población española, siendo el BPA el compuesto detectado con mayor

frecuencia, seguido del BPS y el BPE. Por el contrario, el Bisfenol AF(BPAF), Bisfenol B (BPB) y Bisfenol P (BPP) no fueron encontrados en las muestras analizadas (Galvez-Ontiveros et al., 2021).

3.3.4. Efectos en la salud

Los DE pueden actuar a muy bajas dosis, el efecto que se observa a bajas concentraciones es diferente del que ocurre a concentraciones mayores, hecho que dificulta la predicción de las consecuencias a bajas dosis. Por otro lado, las consecuencias para la salud de la exposición a un DE pueden observarse años después de que la exposición haya sucedido, dificultando con ello una asociación causa-efecto. Hay evidencias científicas que sugieren que la exposición a disruptores hormonales puede conducir a una serie de alteraciones en la salud humana (Demeneix et al., 2019).

Los efectos en la salud que pueden tener los DE son los siguientes:

○ **Alteración de la función reproductiva.**

- Disminución del nivel de testosterona, así como del número y calidad de los espermatozoides (Ghayda et al., 2019).
- Hipospadias y/o criptorquidia en niños (Svechnikov et al., 2016; Toppari, et al., 2016).
- En niñas alteraciones en el desarrollo sexual y enfermedades como endometriosis (Lucaccioni et al., 2020) y ovarios poliquísticos (Akin et al., 2020). Cambios en la acción molecular que podrían modificar el desarrollo de la pubertad (Almstrup et al., 2020).
- Mayor frecuencia de abortos, malformaciones congénitas y bajo peso al nacer (Krieg et al., 2016).

○ **Alteraciones endocrinas.**

- Alteraciones tiroideas (Gutleb et al., 2016; Bilal et al., 2018).

○ **Enfermedades cardiovasculares** (Arrebola, 2015; Rasdi et al., 2020).

○ **Aparición de tumores en órganos hormono-dependientes.**

En mujeres cánceres de tiroides, mama y ovario y en hombres cánceres de testículos y próstata (Houston et al., 2020; Darbre, 2015). Estudios epidemiológicos en humanos han asociado la relación entre la exposición al BPA y los niveles de hormona tiroidea. El BPA participa en la acción de la hormona tiroidea como antagonista del receptor de la hormona tiroidea (Min Joo Kim et al., 2019).

○ **Alteración en el desarrollo del sistema neurológico** (Mustieles et al., 2022).

- Relacionado con el deterioro de la memoria, deterioro motor, déficits sensoriales y problemas de salud mental como retraso mental, autismo, agresividad e hiperactividad. (Dalsagera et al., 2019)
- Debilitamiento del sistema inmunológico (Nowak et al., 2020).

○ **Alteraciones metabólicas:** como diabetes, síndrome metabólico y obesidad. (Rotondo et al., 2020).

3.3.5. Mecanismos de acción de los disruptores endocrinos

Cualquier sistema hormonal puede verse afectado por la interferencia de los DE. El sistema endocrino actúa junto con el sistema inmunitario y con el sistema nervioso encargándose de mantener la estabilidad interna del organismo, controlar el metabolismo y la utilización y almacenamiento de la energía, regular el crecimiento y el desarrollo e intervenir en el control de la reproducción.

A continuación, en la siguiente figura, se detallan los diferentes órganos y glándulas endocrinas con las hormonas que segregan y sintetizan.

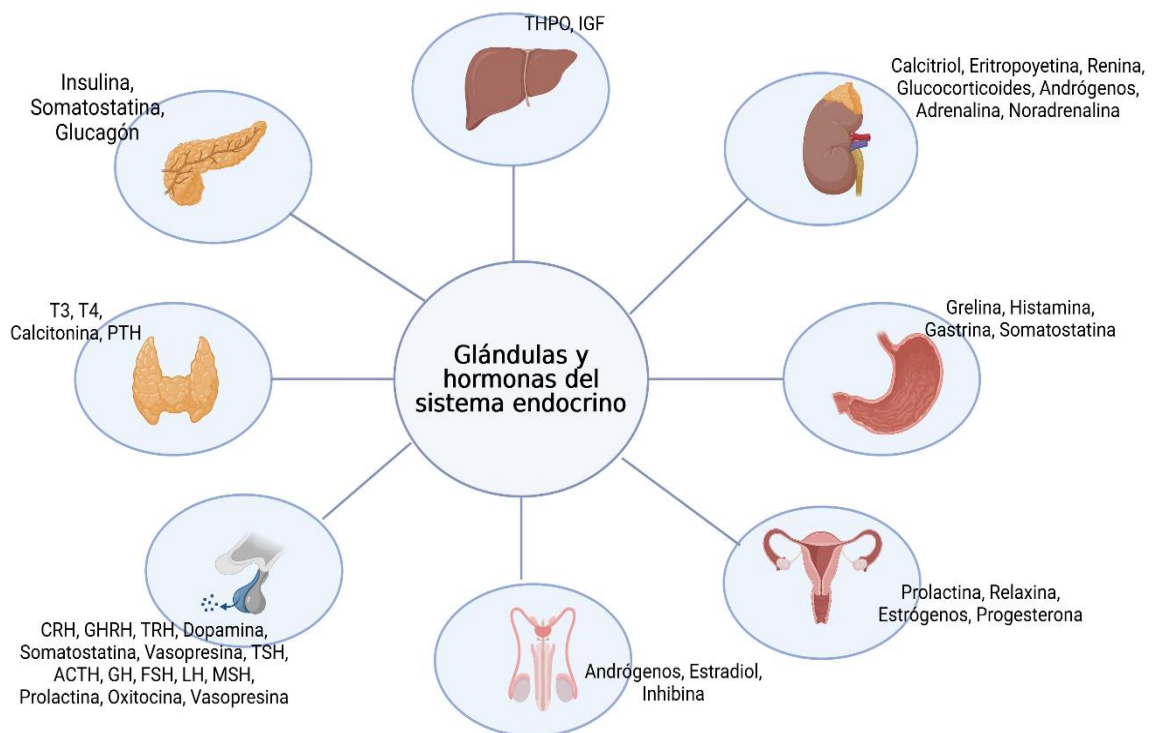


Figura 3. Sistema endocrino

Los DE son compuestos exógenos al organismo humano que ejercen acciones principalmente a través de los receptores hormonales nucleares, incluidos los receptores de estrógenos, andrógenos, progesterona o tiroides, entre otros, y en consecuencia pueden alterar la homeostasis del sistema endocrino.

Los principales mecanismos de acción de los DE se debe por tanto a su interacción con tres tipos de receptores nucleares: receptores hormonales, receptores de xenobióticos (relacionados con procesos de toxicidad) y receptores activados por proliferadores de peroxisoma (Casals-Casas y Desvergne, 2011). Puede suceder que varios tipos celulares tengan el mismo receptor, la respuesta será diferente y específica tras la interacción hormona-receptor de cada órgano o tejido.

A continuación, se muestra cómo puede los DE actuar, bien sobreestimulando al receptor mediante su unión a ellos o bien produciendo el bloqueo e impidiendo la unión entre la hormona y el receptor.

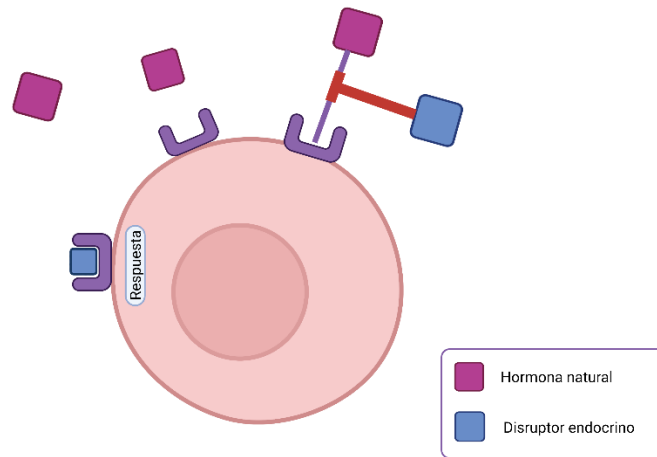


Figura 4. Reacción normal de unión de hormona natural- receptor y reacción bloqueada al interferir el DE.

Los DE han demostrado su capacidad de unión con los receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPAR) en sus isoformas α , δ and γ , el PPAR es uno de los principales receptores implicado en la biología de los adipocitos y su unión está asociada con la modificación de la metilación del ADN. Otra opción puede ser que el DE se una al receptor retinoide X ($RXR\alpha$) produciendo la adipogénesis ya que se forma un coactivador transcripcional específico de tejido asociado a la obesidad (Van Dijk et al., 2015).

El principal regulador de la adipogénesis es el receptor $PPAR\gamma$ junto con la CCAAT/proteína de unión al potenciador alfa (C/EBP α), son los principales factores transcripcionales que regulan la diferenciación de los adipocitos (Gregorio et al., 2021). Los obesógenos han demostrado su capacidad de unión con estos receptores $PPAR\gamma$. La activación de este receptor, PPAR, favorece la biosíntesis lipídica, así como su almacenamiento mediante la activación de genes relacionados con el balance energético.

La adipogénesis es la expansión del tejido adiposo que se subdivide en los procesos de hiperplasia de células grasas, caracterizados por la formación de nuevos adipocitos a través de la diferenciación de precursores residentes y la hipertrofia de células grasas (Biemann et al., 2021).

En condiciones naturales cuando se activa la PPAR γ , se incrementa la expresión de leptina (LEP) que es un péptido que actúa en el sistema nervioso central y que circula en la sangre y es la encargada de producir la sensación de saciedad. En la regulación de la LEP intervienen factores genéticos y factores ambientales. La expresión del gen *ob* (gen que codifica a la LEP) se debe al tejido adiposo y sus niveles están relacionados con la masa del tejido adiposo y con los triglicéridos almacenados (Cui et al., 2016).

Existen varios elementos reguladores en la expresión del gen *ob*. La expresión del gen de la LEP es regulada negativamente por el PPAR γ y positivamente C/EBP α . Ambos actúan como factores de transcripción que se encargan del control de la diferenciación del adipocito. La expresión del gen *ob* es impulsada por C/EBP α , produciendo un incremento de LEP mientras que cuando se activa el PPAR γ sucede lo contrario, una disminución en los niveles de LEP (Noon et al., 2006).

La LEP es, por tanto, la encargada de informar al cerebro sobre la cantidad de grasa acumulada en el organismo, determinando la finalización de la ingesta y la desregularización del sistema nervioso simpático, disminuyendo la expresión de PPAR γ en los adipocitos. La sensación de hambre tiene lugar cuando los adipocitos secretan menos LEP (Yilmaz et al., 2020).

Las hormonas leptina y grelina son hormonas secretadas por el tejido adiposo que actúan de formas opuestas para regular el hambre, siendo la LEP inhibidora y la grelina estimulante. Ya en estudios del año 2014 indicaba que las alteraciones en los niveles circulantes de estas hormonas sugieren que los DE y más concretamente el BPA puede actuar interfiriendo con el control hormonal del hambre y la saciedad (Rönn et al., 2014).

Por todo lo descrito anteriormente, parece probable que cualquier ligando que pueda unirse al PPAR γ sea capaz de influir en la adipogénesis y por tanto en la obesidad (Pereira-Fernandes et al., 2013).

En la siguiente figura se resume en líneas generales el mecanismo de acción de los DE.

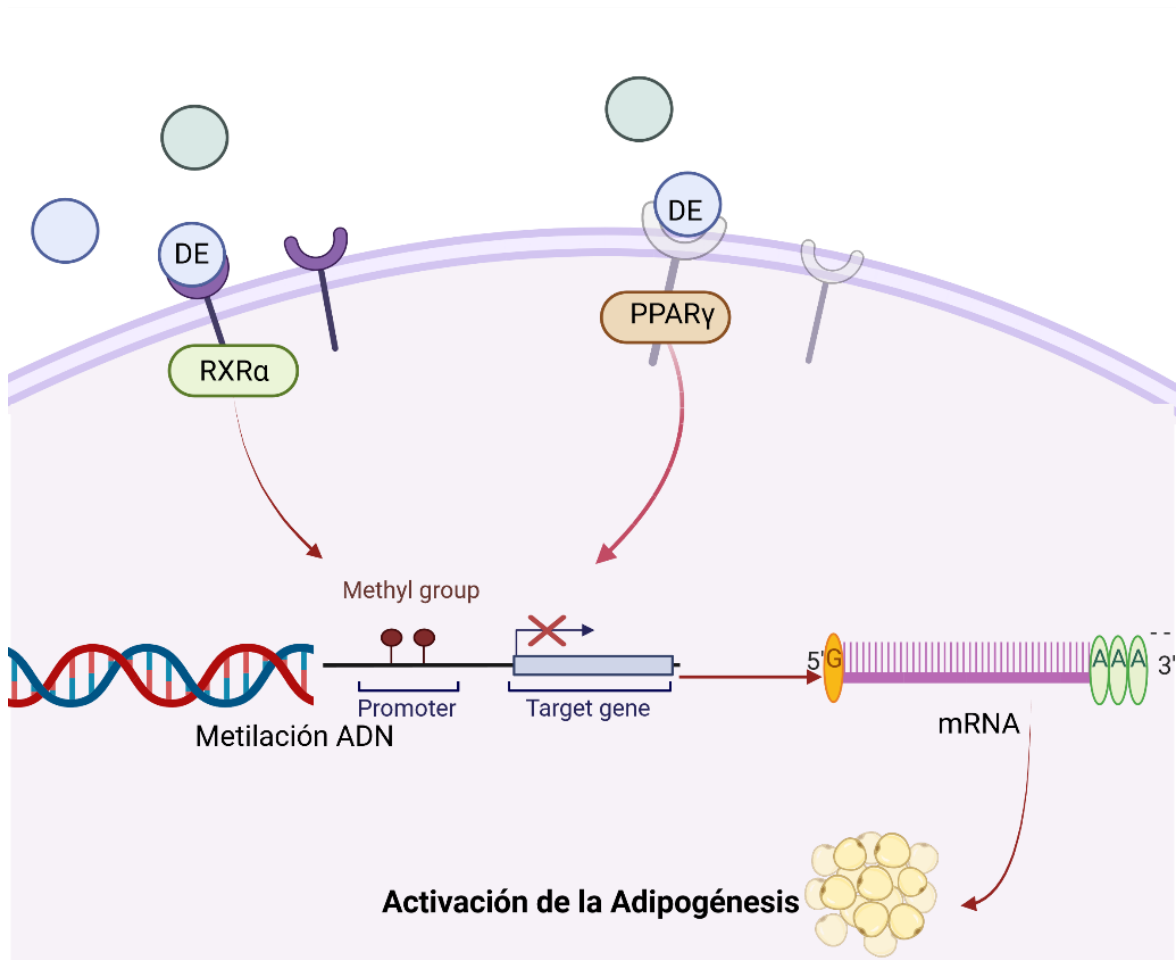


Figura 5. Mecanismo de acción de los DE.

A su vez, existen diversos estudios que relacionan la microbiota intestinal y los DE y su contribución con la obesidad. Los informes indican que la microbiota puede ser modulada por el receptor AhR que es expresado por los linfocitos intraepiteliales intestinales y que tiene un papel fundamental para que los DE actúen como obesógenos (Aguilera et al., 2020; Snedeker et al., 2012; Zhang et al., 2015).

3.3.6. Bisfenol A y análogos.

A pesar de que la actividad como mimetizador hormonal del BPA (2,2-bis(4-hidroxifenil)propano) se conoce desde 1936 cuando Dodds y Lawson demostraron que la administración de BPA a ratas ovariectomizadas producía cornificación vaginal y aumento del peso uterino (Dodds y Lawson, 1936), no es hasta los años 50, cuando se descubrió que el BPA podía ser polimerizado para obtener materiales transparentes, resistentes y fáciles de moldear, lo que hizo que el BPA, se transformara en uno de los productos más producidos y usados a nivel mundial, incluso cuando su actividad hormonal era reconocida. (Reid y Wilson, 1944).

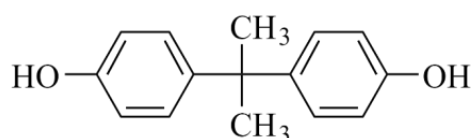


Figura 6. Bisfenol A

En el año 1991 se descubrió las propiedades estrogénicas del nonilfenol liberado del poliestireno (Soto et al., 1991). Estos experimentos llevaron a una extensa investigación sobre la exposición y los efectos del BPA en organismos modelo y humanos. Y dos años después en el 1993 el grupo de Krishnan y sus colaboradores encontraron que el BPA, liberado inadvertidamente en el medio desde los matraces, se une al receptor de estrógeno de los mamíferos, aunque con menos potencia que el estradiol, llegando así el primer informe de lixiviación de BPA. En experimentos adicionales, los autores también demostraron que el BPA podría provocar una respuesta estrogénica en una línea celular sensible al estrógeno bien establecida (MCF-7) a concentraciones nanomolares (Krishnan et al., 1993).

Las aplicaciones del BPA son múltiples y su uso está muy generalizado, siendo el monómero base para la producción de las resinas epoxi, polímeros de excelentes propiedades mecánicas, químicas y térmicas; y para la obtención de los plásticos policarbonato, que presentan gran estabilidad mecánica y térmica, además de buena transparencia (Murata y Kang, 2018; Zaborowska et al., 2021).

Su uso también se ha extendido en la fabricación de resinas de poliéster, polisulfona y poliacrilato y retardadores de llama. El policarbonato se usa en la fabricación envases que están en contacto con alimentos como envases para su conservarlos, botellas de agua, leche y otras bebidas. Además, se usa para la fabricación de materiales como biberones, vajillas utensilios de horno y microondas. Las resinas epoxi se usan principalmente como revestimiento de protección de latas de alimentos y bebidas, y como revestimiento de las tapas metálicas de jarras y botellas de vidrio (Ćwiek-Ludwicka, 2015; Kimber, 2017; Kovačič et al., 2020).

El mecanismo de acción del BPA una vez ingerido es metabolizado para ser transformado en su forma glucurónida y poder ser eliminado a través de la orina. Por tanto, la concentración de BPA-glucurónido en orina es proporcional a la exposición total recibida, que principalmente se da por vía alimentaria (Ramirez et al., 2021; Almeida et al., 2018). La presencia de BPA en saliva se debe a la migración de estos componentes desde los materiales utilizados para selladores y empastes dentales (Olea et al., 1996).

Se ha visto que la exposición de BPA a concentraciones menores de 10 μ M en células preadipocitarias de ratones *Murinae*, incrementa los niveles de metilación del ADN y aumenta la diferenciación de adipocitos. Esto significa una mejora en el proceso de adipogénesis y un aumento en la probabilidad de desarrollar obesidad (Sales et al., 2013).

Este compuesto produce un desequilibrio en la expresión de determinados microRNA (miRNA), pequeños RNA de aproximadamente 22 nucleótidos de longitud que regulan la expresión de genes codificantes de proteínas diana, produciendo una disminución de la expresión de dichos genes diana, induciendo una sobreexpresión o inhibición de éstos y, por tanto, modulando la expresión de los genes diana asociados a dichos miRNA (Avisar-Whiting et al., 2010; Chou et al., 2017; Kim et al., 2020; Lin et al., 2017; Lite et al., 2019; Liu et al., 2020; Ma et al., 2020; Rasdi et al., 2020; Tilghman et al., 2012; Verbanck et al., 2017; Wei et al., 2017; Xie et al., 2016).

En relación a miRNA implicados en la adipogénesis, se ha encontrado que la expresión del miR-21 a-5p implicado en la diferenciación de adipocitos, se inhibe por la exposición a BPA, lo que describe un efecto adipogénico. Sin embargo, la sobreexpresión de este miRNA disminuye el efecto adipogénico inducido por el BPA (*in vitro*) e inhibe

parcialmente el exceso de peso y de grasa corporal (*in vivo*) asociados a la exposición a BPA. Este hallazgo indica que el miR-21a-5p podría ser un objetivo terapéutico potencial para la obesidad infantil mediada por la exposición al BPA (Xie et al., 2016).

En relación a otras enfermedades metabólicas, estudios en ratas han mostrado que la exposición prenatal a este contaminante incrementa el riesgo de enfermedades cardiovasculares, debido a la aparición de alteraciones de miRNA de células cardíacas (Rasdi et al., 2020). Además, la exposición a BPA induce un desequilibrio en la expresión de miRNA relacionados con la presión sanguínea, produciendo hipertensión arterial (Kim et al., 2020).

En modelos animales se ha descrito, para dosis consideradas no tóxicas, la capacidad del BPA 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 LEP 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). Todo ello, explica la asociación que han encontrado varios estudios entre los niveles urinarios de BPA y el incremento del riesgo de padecer diabetes, obesidad y otras enfermedades metabólicas (Hwang et al., 2018; Lee et al., 2021; Moon et al., 2021a; Moon et al., 2021; Sun et al., 2022).

Los niños representan una población con mayor riesgo frente a la exposición del BPA, ya que, el proceso de desarrollo y crecimiento del organismo es más susceptible a los efectos del BPA y otros DE. Diversos estudios han advertido de las diferencias entre la infancia y la edad adulta en los patrones de absorción, metabolismo y excreción debido a que los niños ingieren de tres a cuatro veces más alimentos y agua en relación al peso corporal y sus rutas metabólicas son fisiológicamente inmaduras, con lo que su capacidad de detoxificación es significativamente menor (Wong y Durrani, 2017; Hoepner, 2019).

Debido a los efectos sobre el neurodesarrollo (Mustieles et al., 2022) y otros efectos tóxicos relacionados al efecto hormonal (Mustieles et al., 2019; Salamanca-Fernández E. et al., 2021), la Unión Europea prohibió el BPA, primero en productos para bebés como

vasitos y biberones en 2011, y más tarde se ha restringido su uso en el papel térmico. El envasado de fórmulas para lactantes se prohibió en Europa y Canadá debido a sus efectos negativos para la salud (EFSA, 2021).

En Europa la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) en un informe de reevaluación de los riesgos sobre la salud pública relacionados con la presencia de BPA en los envases alimentarios ha establecido un nuevo valor de IDA definitivo de 0,04 ug/kg de peso y día, basándose en los efectos tóxicos de este compuesto en el sistema inmune. Si comparamos con el informe del 2015 se observa que la exposición dietética (media y 95 percentil) queda por encima de esa cantidad para todos los grupos de edad (EFSA, 2022).

Como consecuencia, el BPA comenzó a ser reemplazado por análogos de BPA como BPS (4, 4'-sulfonildifenol) y el BPF con propiedades y toxicidad similar al BPA (Molina-Molina et al., 2013; Mustieles et al., 2020). Además, otras alternativas en la producción de las resinas que se usan en los materiales de contacto con los alimentos son BPP (Bis (4-hidroxifenil)-1-4-diisopropilbenceno), BPB (2, 2-bis(4-hidroxifenil)butano), BPE (1,1-Bis(4-hydroxyphenyl)etano) y BPAF (4,4'-(hexafluoroisopropilideno)difenol) (Zhang et al., 2020).

Sus estructuras químicas aparecen recogidas en la siguiente figura.

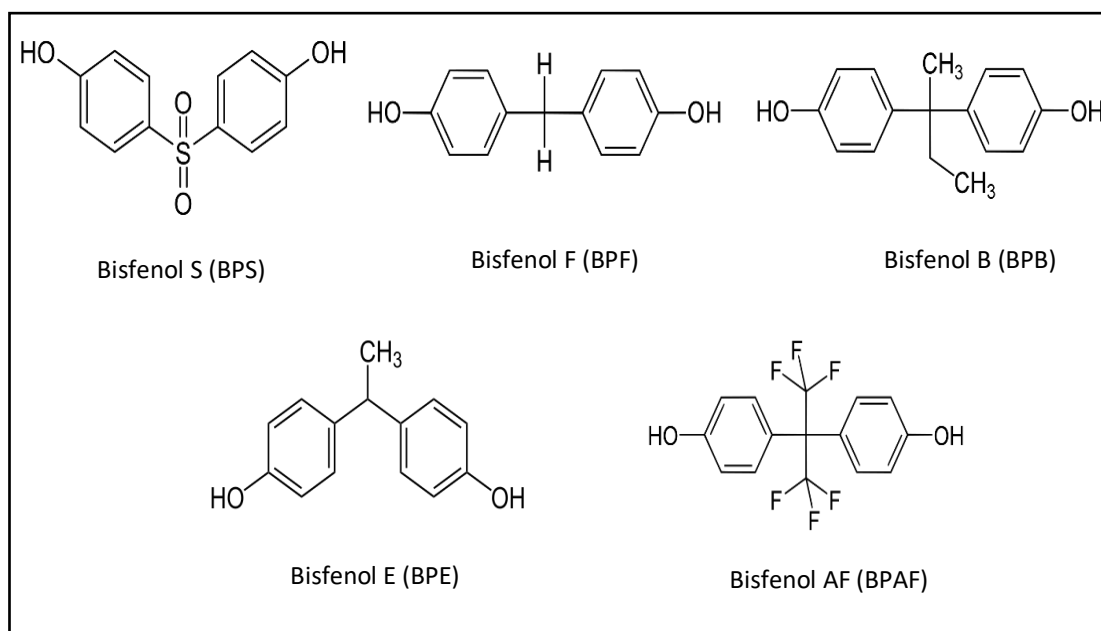


Figura 7. Estructuras químicas de los compuestos análogos al Bisfenol A.

Dado que el BPA y sus análogos comparten la misma estructura química básica, también existe el riesgo de que actúen análogos como DE, un riesgo evidenciado en estudios *in vitro e in vivo* (Rochester et al., 2015). Los bisfenoles son considerados como omnipresentes en el medio ambiente, siendo la exposición alimentaria una de las principales vías a través del cual los seres humanos están expuestos a estos compuestos (Geens, et al., 2012; Liu et al., 2018; Martínez et al., 2018; Von Goetz et al., 2010). La contaminación alimenticia con estos productos químicos puede ocurrir durante el procesamiento de los alimentos, envasado, transporte, y almacenamiento (Adeyi et al., 2019).

Se ha demostrado a través de diversos trabajos experimentales (Andújar et al., 2019; Pérez et al., 1998; Rivas et al., 2002) que los compuestos análogos al BPA presentan actividad estrogénica similar a este compuesto. Así también hay estudios que indican una actividad antiandrogénica en alguno de ellos (Perera et al., 2017; Rochester et al., 2015).

En Europa, el BPA está siendo sustituido por BPS. El BPS se utiliza en papel térmico y en recubrimientos de latas de alimentos y bebidas (Chen et al., 2016), además también se ha detectado en aguas superficiales, sedimentos y efluentes de aguas residuales en el mismo orden de magnitud que BPA (Wang et al., 2022). Un estudio realizado por Ye et al. (2015) investigó la exposición para diferentes bisfenoles utilizando muestras de orina de adultos. Este estudio reveló que, aunque la exposición a BPS estaba aumentando entre la población en comparación con el BPA, las concentraciones de BPS encontradas en la orina eran más bajas que las concentraciones de BPA (Ye et al., 2015).

Sin embargo, en estudios más recientes, se ha comprobado que la exposición a este compuesto en muestras de orina tiene el mismo rango de concentración que el BPA (Ao et al., 2022; Tang et al., 2020;). Además, el BPS parece ser más resistente a la degradación ambiental que el BPA y presenta un mejor nivel de penetración dérmica (Zalko et al., 2011). Todo esto junto a que parece tener un efecto obesogénico equivalente al BPA e incluso más potente que éste en relación a los efectos sobre el sistema reproductivo, es suficiente para argumentar que debería ser regulado de la misma forma que el BPA (Thoene et al., 2020).

3.3.7. Parabenos

Los parabenos (PB) son ésteres de alquilo del ácido p-hidroxibenzoico, siendo los más usados el Metilparabeno (MeP), etilparabeno (EtP), propilparabeno (PrP) y butilparabeno (BuP) (Jiménez-Díaz et al., 2016).

Se trata de moléculas inodoras, incoloras, no volátiles, económicas y eficaces en un amplio rango de pH. Estas propiedades permiten que los PB se utilicen como conservantes, en concreto, como antimicrobianos para alargar la vida de los productos a los que se añaden ya que son eficaces para evitar la proliferación de bacterias, hongos y levaduras (Soni et al., 2005).

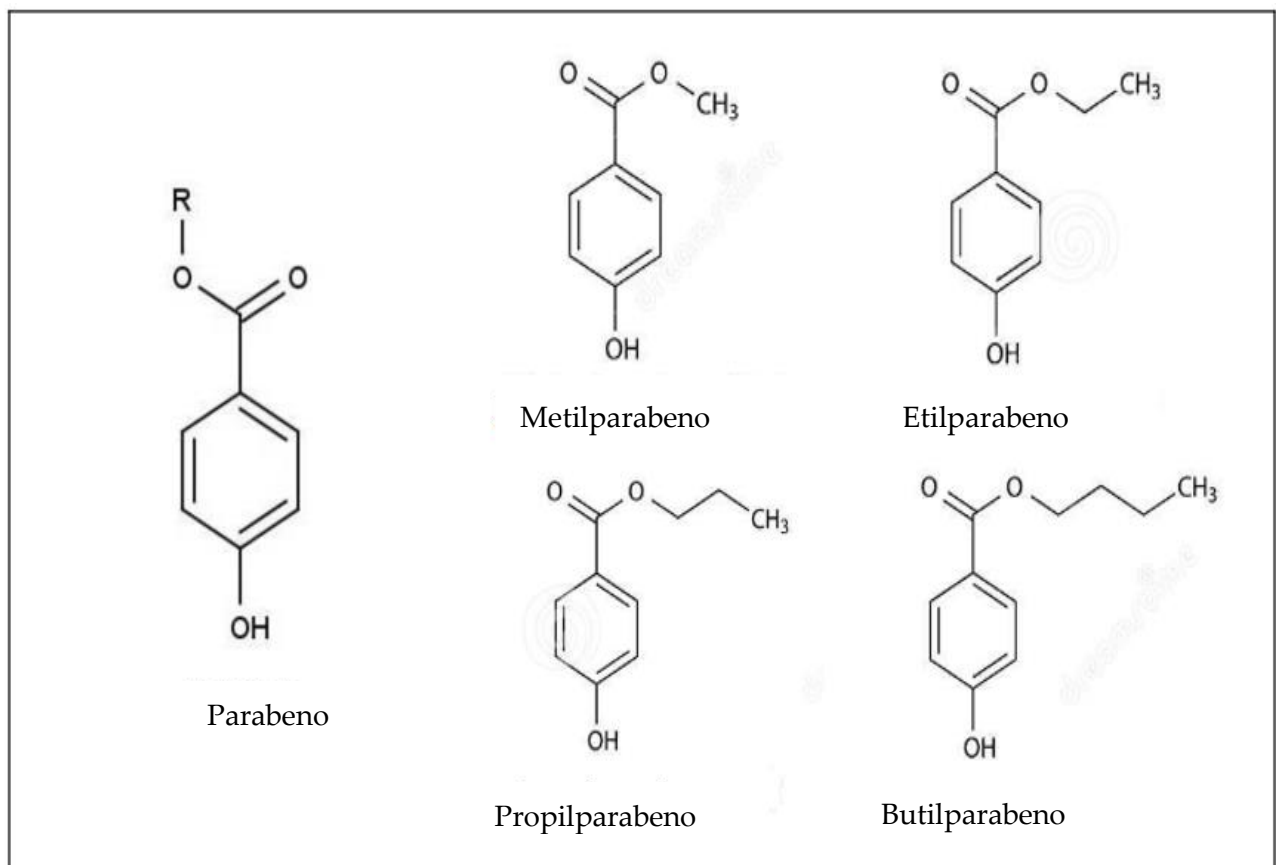


Figura 8. Estructuras químicas de los parabenos

La principal fuente de exposición a estos compuestos proviene mediante el uso de productos para el cuidado personal y productos farmacéuticos, así como del consumo de alimentos que contienen PB (Feizabadi et al., 2020; Halla et al., 2018; Nowak et al., 2018; Ursino et al., 2011). Entre los productos alimenticios procesados que contienen PB para su conservación podemos citar a las galletas, aceites de cocina, condimentos, carne, productos lácteos, bocadillos, cereales (Liao et al., 2013a, 2013b; Maher et al., 2020) y alimentos a base de cereales (Azzouz et al., 2020), aunque los PB también se ha encontrado en mejillones (Álvarez-Muñoz et al., 2018), almejas y ostras (Azzouz et al., 2019). Algunas frutas y verduras también contienen estos compuestos como conservante natural (Hagel et al., 2019). Los PB se pueden encontrar de forma natural en alimentos como cerezas, arándanos, zanahorias y cebollas.

Varios estudios han asociado la exposición a PB en muestras biológicas con algunas características sociodemográficas como las socioeconómicas y los factores del estilo de vida (Hajizadeh et al., 2020). Se ha encontrado que la edad, el lugar de residencia, la ocupación, el tabaquismo y el nivel educativo están relacionados (Calafat et al., 2010; Engel et al., 2014; Fei zabadi et al., 2020a, 2020b, 2020b; Iribarne-Duran et al., 2020; Kang et al., 2016; Yu et al., 2019).

En cuanto al mecanismo de acción de los PB, en seres humanos son como ácido hidroxibenzoico superior hidrolizado y luego se expulsan en la orina como conjugados de glicina, glucurónido y sulfato, pero también los PB inalterados pueden excretarse como conjugados de sulfato y de glucurónido. El perfil metabólico de los PB depende de la ruta de exposición (Soni et al., 2005; Ye et al., 2006). También se ha demostrado que los PB, promueven la diferenciación de los adipocitos en las células 3T3-L1. La potencia adipogénica aumentó con la longitud lineal de la cadena alquílica y se asoció con la activación de PPAR γ (Hu et al., 2013).

Se ha relacionado a los PB junto con el grupo de los bisfenoles y ftalatos como compuestos obesógenos (Darbre, 2017). La ingesta de PB en la dieta influye por tanto en el sobrepeso y obesidad en niños y adolescentes (Garrido-Miguel et al., 2019; Roth y Jain, 2018). Otros estudios revelan el papel obesógeno de los PB a partir de resultados obtenidos de muestras de plasma de mujeres adolescentes (Kolatorova et al., 2018).

Además, se ha demostrado que los PB alteran la función de las hormonas tiroideas para activar el PPAR γ , que juega un papel importante en la adipogénesis y la acumulación de lípidos (Pereira-Fernandes et al., 2013).

Debido a los pocos estudios existentes sobre los PB, se hace necesario comprender la exposición a los PB dietéticos en etapas de la vida especialmente vulnerable como la adolescencia puesto que es importante para mejorar la comprensión actual de las contribuciones dietéticas a la exposición a los PB y para desarrollar planes apropiados de reducción de la exposición.

Dado que es a través de la alimentación la principal fuente de exposición a PB en humanos, diferentes organismos nacionales e internacionales buscan regular esta exposición para garantizar la salud y seguridad pública. La EFSA estableció que la ingesta diaria admisible (IDA) de PB de 0 a 10 mg / kg de peso corporal / día (EFSA, 2004; Panel de la EFSA sobre materiales en contacto con alimentos, enzimas, aromatizantes y coadyuvantes de procesamiento (CEF), 2015). La UE permite el uso de un PB solo en la concentración de 0,4 %, o de 0,8 % en combinación con otros (The European Medicinal Agency (EMA), 2019). Sin embargo, las contribuciones de estas sustancias químicas en la alimentación no están bien definidas, principalmente debido a la falta de datos en su medición (Jo et al., 2020). A pesar de ello, hay estudios que han informado de la presencia de PB en alimentos analizados en Estados Unidos. y China (Liao et al., 2013a, 2013b). Además, nuestro grupo de trabajo hemos demostrado recientemente la presencia de PB en alimentos de consumo habitual en la población española (Galvez-Ontiveros et al., 2021).

Tenemos que considerar que las personas a menudo están expuestas a una mezcla de productos químicos en lugar de un compuesto único, es por ello que se presta especial interés a la exposición de estos cócteles químicos en los que los PB, interactúan con otros tipos de sustancias químicas con un posible efecto sinérgico o aditivo (Fransway et al., 2019; Pop et al., 2018; van Meeuwen et al., 2019).

3.4. OBESÓGENOS

La disrupción endocrina es un problema de salud pública y de salud ambiental. A través del aumento de la producción industrial y agrícola y con el cambio de estilos de vida, se liberan constantemente un sinnúmero de compuestos químicos sintéticos que pueden interferir con el sistema hormonal (Heras-González et al., 2020). Los efectos de los disruptores endocrinos como obesógenos es un hecho que cuenta con considerable evidencia científica. La actividad obesogénica de numerosos disruptores endocrinos ha sido demostrada en diferentes estudios epidemiológicos (Robles-Aguilera, 2021). Además, se ha demostrado que estos químicos provocan efectos biológicos que alteran la adipogénesis y conducen al aumento de peso (Gupta et al., 2020).

La obesidad no sólo depende como consecuencia de una ingesta calórica alta y un bajo gasto energético, sino que intervienen otros factores relacionados con el aumento de la incidencia y prevalencia de la obesidad como los cambios de estilos de vida y la exposición a sustancias obesógenas (Doadrio Villarejo, 2015).

Grun y Blumberg (2006) definieron el concepto de “obesógeno” por primera vez como sustancias químicas xenobióticas que pueden alterar los controles homeostáticos y del desarrollo normal sobre la adipogénesis y/o el equilibrio energético. En el año 2016 Janesick y sus colaboradores (2016) definían a los obesógenos como sustancias químicas exógenas, o una mezcla de sustancias químicas, que pueden interferir con cualquier aspecto de la acción hormonal. Una definición más actual de los obesógenos los define como sustancias químicas ambientales con propiedades de alteración endocrina relacionadas con la obesidad (Hoepner, 2019).

Los obesógenos interfieren en los procesos metabólicos que están regulados por el sistema endocrino. Parece que la predisposición genética, los hábitos alimentarios poco saludables y el sedentarismo por sí solos no son responsables de la epidemia mundial de sobrepeso y obesidad.

Hay un creciente aumento de estudios epidemiológicos, animales e *in vitro*, donde se menciona que la alta producción de químicos sintéticos, en concreto los DE, interfiere con el correcto funcionamiento del sistema hormonal y podrían estar involucrados en el desarrollo y crecimiento rápido de la obesidad (Kiyama et al., 2019; Aktağ, 2021). El

grupo de Biemann (2021) demostraron que los DE pueden interferir con los receptores hormonales que controlan la adipogénesis y las vías metabólicas.

Los mecanismos de acción de estas sustancias químicas como son la alteración de controles del apetito y la alteración del ajuste metabólico pueden contribuir al desarrollo de la obesidad. Los obesógenos promueven la adiposidad ya que alteran el desarrollo de los adipocitos, aumenta la reserva de energía en el tejido graso e interfiere con el control neuroendocrino del apetito y la saciedad. Por tanto, la exposición humana a DE con actividad como obesógenos, intervienen de forma inapropiada sobre el metabolismo lipídico y la adipogénesis, entre otros mecanismos, favoreciendo el sobrepeso y la obesidad aumentando el tamaño de los adipocitos o alterando las vías endocrinas responsable del control del desarrollo del tejido adiposo (Andújar et al., 2019; Fernández et al., 2017; van der Meer, et al., 2021).

A nivel molecular, como se ha visto en el punto 3.3.5., el mecanismo por el que los obesógenos podrían provocar aumento de peso u obesidad es a través de la activación de factores de transcripción nucleares, como los receptores PPAR α , PPAR- δ y PPAR- γ y los receptores de hormonas esteroides, que regulan la multiplicación y diferenciación de los adipocitos y el metabolismo de los lípidos, influyendo así en la composición corporal. Los factores de transcripción se unen a elementos de respuesta en los patrones específicos de expresión génica que regulan el ADN (Darbre, 2017).

El grupo de Wassenaar (2017) encontraron una asociación positiva significativa entre la exposición temprana al BPA y el peso graso y los triglicéridos. El BPA puede unirse al PPAR γ humano y animal, lo que podría desencadenar actividades obesogénicas (Riu et al., 2011). Los obesógenos pueden causar obesidad a través de la activación directa de PPAR γ , ya que los PPAR γ se expresan en gran medida en el tejido adiposo y regula el desarrollo de los adipocitos y la captación de lípidos por parte de los adipocitos, pero otros mecanismos involucran la activación indirecta del receptor al aumentar la proteína PPAR γ y ponerla a disposición de los promotores de genes en la vía adipogénica (Zheng et al., 2018). El BPA promueve la adipogénesis, la inflamación del tejido adiposo y la alteración del metabolismo de la glucosa y los lípidos por lo que las mediciones de los efectos de la exposición al BPA sobre la obesidad deben considerar no solo el índice de masa corporal (IMC), sino también el papel del BPA en la adipogénesis, la desregulación

de la glucosa y los lípidos y la presencia de inflamación del tejido adiposo, que a su vez resulta del aumento de la secreción de compuestos proinflamatorios (Legeay y Faure, 2017).

A lo que respecta a los receptores de hormonas esteroideas también afectan al desarrollo del tejido adiposo ya que pueden influir en el almacenamiento de lípidos y el depósito de grasa (Law et al., 2014). Hay DE que actúan directamente a través de los receptores de esteroides celulares, sin embargo, otros DE pueden actuar estimulando la síntesis de estrógenos en el tejido adiposo. Los adipocitos contienen la aromatasasa una enzima del citocromo P450 que convierte la testosterona en estrógenos, pues se ha visto que determinados DE actúan sobre estas enzimas aumentando el nivel de los estrógenos con lo que conlleva a un aumento de obesidad (Williams, 2012).

La exposición a obesógenos en etapas prenatal o temprana podría ser un cooperador más de la obesidad actual ya que influye en algunas personas a ganar tejido adiposo en exceso (De Cock et al., 2014; Gore et al., 2015). La vía digestiva es la principal vía de exposición de las personas a los DE y parece ser más distinguido en el útero y en la infancia (Yilmaz et al., 2020). Por lo tanto, la exposición materna a los DE puede predisponer a la obesidad más adelante en la vida a través de mecanismos epigenéticos (Tang et al., 2020; Pérez-Bermejo et al., 2021).

Ya en el año 2008 se comprobó que la exposición a estrógenos durante el embarazo o en neonatos puede producir la obesidad en etapas más avanzadas de la vida (Ruhlen et al., 2008). Estudios como el de Spalding (2008) ya sugerían que cualquier aumento en el número de adipocitos en los primeros años de vida tiende a ser permanente. Esto implica que la exposición a los obesógenos en esta etapa de la vida se transmitirá de manera irreversible a la edad adulta (Janesick et al., 2016).

En relación al papel obesógeno de los compuestos análogos del BPA no hay muchos estudios sobre ello, sin embargo, se ha descrito la capacidad de BPS para promover la acumulación de lípidos y la diferenciación de preadipocitos en humanos a través de la activación de la vía PPAR γ (Boucher et al., 2016). Tanto el BPA como el BPS son activadores débiles de PPAR γ y necesitan este receptor para inducir la adipogénesis (Ahmed et al., 2016).

La exposición prolongada a dosis bajas de BPA o BPS y BPF produce daño en el conjunto de genes que se están expresando en un momento dado, o transcriptoma, en los preadipocitos durante su diferenciación (Verbanck et al., 2017). Además, un estudio reciente de Liu y sus colaboradores (2019), mostró por primera vez que la exposición al BPF se asoció de manera positiva con un mayor riesgo de sobrepeso y obesidad en niños y adolescentes.

Diversos estudios como el del grupo de Ivry del Moral (2016) apoyan que los DE ambientales unidos a las dietas modernas con exceso de calorías pueden contribuir a la programación de la obesidad ya que demostraron que el BPS puede aumentar los efectos nocivos de una dieta rica en grasas e inducir cambios en el metabolismo lipídico posprandial, aumentando el almacenamiento de grasa en el tejido adiposo.

Otros estudios *in vitro* e *in vivo* han demostrado el papel obesogénico de los bisfenoles (Desai et al., 2018; Ji et al., 2013; Stroheker et al., 2003; Vom Saal et al., 2012).

A lo que respecta a los estudios en humanos cada vez hay más que señalan que la exposición a BPA puede tener un potencial obesogénico (Charisiadis et al., 2018; Liu et al., 2018; Rubin et al., 2019; Wang et al., 2013).

Los últimas investigaciones han observado una mayor exposición a algunos obesógenos en niños y adolescentes en relación con los adultos, esa exposición a bajas dosis a los bisfenoles potencia el impacto de una dieta alta en grasa e induce a cambios en diferentes niveles fisiológicos como el metabolismo postprandial de los lípidos y en los niveles de LEP, que favorecen el almacenamiento de los lípidos en el tejido adiposo, (Braun et al., 2017; Martínez et al., 2020; Thoene et al., 2020; Ramskov-Tetzlaff et al., 2020). Además, la tasa metabólica es mayor en las primeras etapas de desarrollo que en los adultos, y este hecho favorece a un efecto obesogénico (García-Mayor et al., 2012; Moreno et al., 2012).

Con respecto a los PB son pocos los estudios realizados que relacionan a estos compuestos como sustancias obesógenas en grupos de población especialmente vulnerables como puede ser la adolescencia es por ello que es objeto de estudio en esta Tesis.

Los estudios *in vitro* e *in vivo* han demostrado el papel obesogénico para los PB (Darbre et al., 2017; Hu et al., 2016). Los estudios *in vitro* han manifestado el efecto de la exposición al BuP en la diferenciación de adipocitos y el aumento de tamaño en fibroblastos (Hu et al. 2017; Kodani et al.2016). Ya en investigaciones realizadas por Hu y sus colaboradores (2013) usaron las líneas celulares de ratón que informaron de la activación de PPAR γ por BuP que se sabe que es crucial en la adipogénesis. Hu también estudió con ratas asociando la exposición del BuP con el aumento de peso en las crías, mientras que la investigación con adipocitos *in vitro* se comprobó que la exposición a PB promueve la diferenciación de adipocitos en fibroblastos en el ratón.

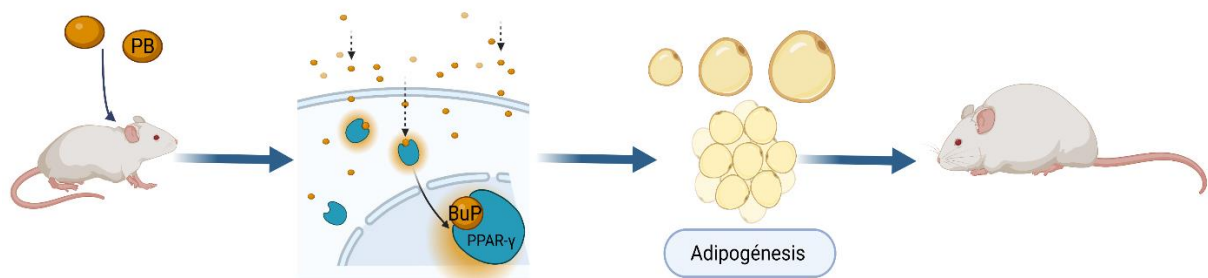


Figura 9. Relación PB (BuP) y adipogénesis

Estudios más antiguos ya relacionaron la exposición de ratas a BuP para comprobar la relación que tienen sobre el metabolismo y el sobrepeso de las ratas, para ello le administraron a las ratas el BuP y obtuvieron muestras de orina en la ratas cuyos niveles de BuP urinarios resultantes en el modelo de ratón fueron similares a los observados en madres altamente expuesta a este compuesto, los resultados demostraron que las crías hembras pero no los machos expuestos mostraron un mayor peso durante el período de observación (Fisher et al., 1999; SCoCS, 2010).

Entre los estudios realizados en humanos, la exposición prenatal a PB se ha relacionado con un mayor peso al nacer (Philippat et al., 2014), pero también con un menor peso y altura al nacer (Geer et al., 2017). Un estudio realizado por el grupo de Xue, en el año 2015 mostró una asociación no significativa entre la exposición posnatal a

PB y la obesidad infantil. Sin embargo, el mismo estudio encontró una asociación positiva entre la exposición al ácido 3,4- dihidroxibenzoico (3,4-DHB) y la obesidad.

Hay estudios en humanos que señalan que la exposición a PB puede tener un potencial obesogénico (Kolatorova et al., 2018; Nowak et al., 2018). Guo y sus colaboradores (2017) compararon diferentes parámetros antropométricos con concentraciones de PB en la orina de niños de 3 años y encontró que la suma de las concentraciones molares de cinco PB se asoció positivamente con las puntuaciones z de altura. Estas asociaciones positivas se observaron solo en los niños. El grupo de Deierlein (2017) encontraron que la exposición a MeP, EtP y PrP no se asoció con diferentes medidas de adiposidad (IMC, porcentaje de grasa corporal y circunferencia de la cintura) en niñas de 6 a 8 años. Recientemente, la Encuesta Canadiense de Medidas de Salud no informó ninguna asociación de las concentraciones de PB en la orina con la obesidad y el síndrome metabólico (Kim y Chevrier, 2020).

Estudios más recientes como el del grupo de Leppert y colaboradores (2020) realizaron una asociación positiva entre el BuP recogido en muestras de orina maternas y el sobrepeso infantil en los primeros años de vida de los hijos, confirmando que la exposición prenatal a BuP aumenta el desarrollo de sobrepeso en la descendencia. El efecto parece ser que está regulado por una modificación del potenciador epigenético que conduce a una expresión alterada de proopiomelanocortina (POMC), que tiene un papel importante en el control de la regulación neuronal de la ingesta de alimentos además de las exposiciones ambientales a DE durante el embarazo que ocasiona susceptibilidad al sobrepeso en la edad adulta (Leppert et al., 2020).

En la siguiente figura 10 se puede observar como la exposición de PB, en concreto el compuesto BuP en mujeres en periodo de gestación puede alterar la expresión de POMC e influir con ello al sobrepeso en los niños.

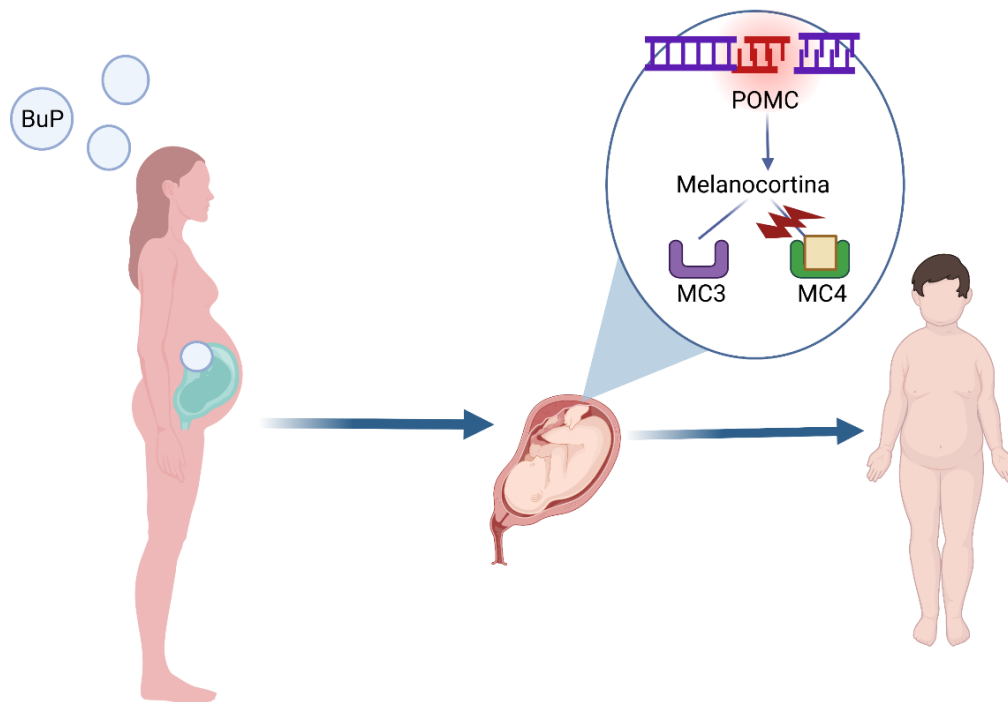


Figura 10. Relación BuP y POM con el sobrepeso en niños

En condiciones normales, después de la ingestión de alimentos la LEP se une a su receptor LEPR y se activa POMC. El receptor de la LEP se expresa ampliamente en las neuronas de varios núcleos hipotalámicos que están relacionados con el balance energético y la regulación de la ingesta de alimento (Ahima, 2005). Cuando se activa POMC y se fragmenta, da lugar a un grupo de hormonas peptídicas, las melanocortinas, que actúan sobre receptores concretos relacionados con el control del apetito y que se expresan en el sistema nervioso central (MC3 y el MC4).

La unión con el receptor MC4 origina una disminución de la ingesta e incremento del gasto energético. Por lo tanto, la falta de expresión de MC4 en animales y en humanos produce obesidad (De Lorenzo et al., 2011; Monereo-Megías et al., 2012).

Esta regulación que comienza cuando la LEP se une a su receptor produce además de sensación de saciedad, disminución de la glucosa, insulina y lípidos, así como aumenta las hormonas reproductivas y tiroideas (Ahima, 2005).

3.5. ACTIVIDAD HORMONAL

Uno de los objetivos de esta tesis establece la estrogenicidad de los disruptores endocrinos consumidos, concretamente a través de la ingesta dietética de BPA y análogos y PB.

Estas sustancias, BPA y PB pueden tener un origen biológico o antropogénico (De toni et al., 2020). El primero incluye hormonas como el 17- α -estradiol, la estrona, la progesterona, la testosterona y los fitoestrógenos. Se ha demostrado que el segundo grupo de origen antropogénico, que incluye a los bisfenoles y parabenos utilizados como aditivos o conservantes en muchos productos de consumo, como productos para el cuidado personal y alimentos, posee propiedades de alteración endocrina (Lin et al., 2020).

Los estrógenos y andrógenos son esteroides que se pueden encontrar en ambos sexos en niveles variables y su función biológica está mediada principalmente por receptores nucleares (Guo et al., 2022). El estradiol-17 β (E2) es el estrógeno con mayor afinidad por los receptores estrogénicos (RE) y sus funciones están mediadas por los RE que se presentan en los mamíferos en dos formas nucleares, a saber, RE α y RE β . Los RE funcionan como factores de transcripción inducidos por ligandos, activando la transcripción de genes diana a través de la interacción con los elementos de respuesta al estrógeno (ERE) (Skledar et al., 2019).

La estrogenicidad de los bisfenoles se informó por primera vez en 1998 utilizando un ensayo E-SCREEN en cultivos de la línea celular de cáncer de mama humano MCF7 (Pérez et al., 1998). Posteriormente, en 2002, demostramos los efectos de estos productos químicos en la expresión de genes controlados por estrógenos (Rivas et al., 2002). Estudios posteriores han corroborado estos hallazgos (Chen et al., 2016; Gramec-Skledar et al., 2016).

Debido a su estructura fenólica policíclica, se ha descubierto que el BPA se une al RE nuclear e imita las actividades estrogénicas del 17 β -estradiol. Sin embargo, muestra 1000-2000 veces menos afinidad por los RE que el E2. La acción esteroideal de los estrógenos generalmente está regulada por dos vías (Molina et al., 2019; Barbonetti et al., 2020).

La primera es a través del núcleo donde el estradiol se une tanto a RE α como a RE β . Estos RE tienen un grupo amino-terminal responsable de la activación de la transcripción independiente del ligando, un dominio de unión al ADN en el centro y un dominio de unión al ligando (DUL) en el extremo carboxilo. Después de unirse al ligando (sustancias químicas), los receptores se translocan dentro del núcleo y se unen a componentes de transcripción específicos, ERE, iniciando finalmente la transcripción de los genes diana (Guo et al., 2022). El BPA actúa como un agonista en la unión a RE α , imitando la unión de E2 y provocando el mismo cambio conformacional en DUL. Sin embargo, cuando se une a RE β no se produce el cambio conformacional correcto de DUL, actuando como antagonista.

La segunda vía es la membrana plasmática, en la que el estrógeno se une a la membrana o a los receptores citoplasmáticos y estimula las proteínas de señalización que comienzan con la unión de ligandos a los RE de membrana, incluido el receptor de estrógeno acoplado a proteína G (Stillwater et al., 2020; Amir et al., 2021).

En la siguiente figura 11 se muestra como se une el BPA a los RE α/β .

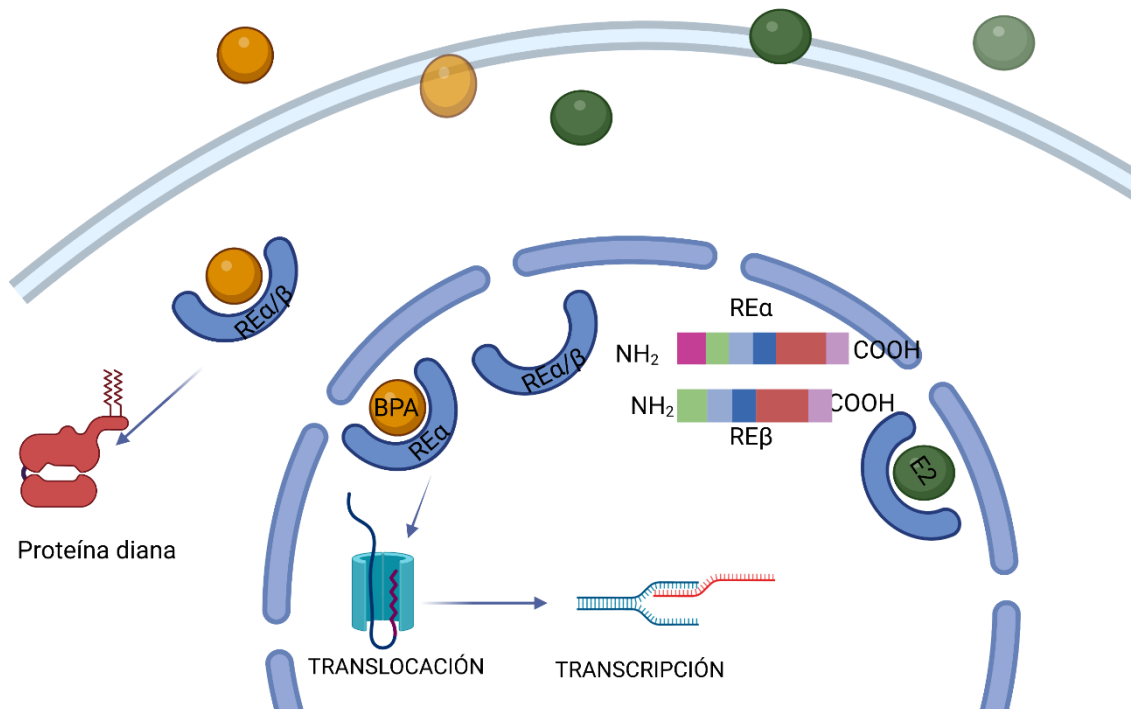


Figura 11. BPA y los RE.

En altas concentraciones, el BPA también se une y actúa como un antagonista de los receptores androgénicos (RA). Estos mecanismos implican la inhibición de la 5 α -reductasa y la aromatasa, las enzimas clave necesarias para la transformación de andrógenos en estrógenos (Biemann et al., 2021). Los RA también tiene un dominio N-terminal que contiene sitios de fosforilación para la activación de receptores, un C-terminal que contiene un dominio de unión a ligando y un dominio de unión de ADN central. El complejo receptor-ligando se transloca al núcleo, donde se une a los elementos de respuesta a los andrógenos para iniciar la transcripción de los genes diana (Amir et al., 2022).

Se ha estudiado la actividad de los BPA como estrógenos, y de sus efectos sobre otros receptores hormonales, sin embargo, son pocos estudios los que tratan los efectos de los análogos del BPA y su asociación con las alteraciones endocrinas (Liao et al., 2012).

El BPA se ha visto que presenta propiedades de alteración endocrina por lo que se ha dedicado mucho empeño por el desarrollo de análogos como BPF y el BPS con la creencia de encontrar sustitutos que no tuvieran actividad adversa (Mustieles et al., 2020). Sin embargo, la presencia de análogos de BPA en muestras biológicas humanas sugiere que puede tener un efecto en el organismo, estos productos químicos también poseen propiedades estrogénicas y actividades antiandrogénicas similares a las observada para BPA. Una revisión sistemática que incluyó estudios *in vitro* e *in vivo* reveló que la potencia de BPF y BPS era del mismo orden de magnitud que el BPA y tenía efectos hormonales similares. Además, la revisión mostró que BPS y BPF tenían efectos hormonales más allá de los de BPA, como cambios en el peso de los órganos y los niveles de expresión de enzimas (Rochester, 2015). Existe cierta evidencia de que mientras la exposición al BPA está disminuyendo, la exposición al BPS está aumentando (Molina-Molina et al., 2020).

Recientemente, Van Leeuwen y sus colaboradores (2019) informaron que la mayoría de los análogos de BPA en estudios *in vitro* tienen una actividad estrogénica similar o más alta que el BPA, así como propiedades anti androgénicas más altas.

Algunos estudios con animales han sugerido los efectos reproductivos como consecuencia de la exposición a los análogos de BPA, como la reducción de la calidad de los espermatozoides y los ovocitos y la conversión del colesterol en hormonas esteroideas biológicamente activas (Siracusa et al., 2018). Se ha visto el efecto que produce la exposición a BPF a largo plazo en el sistema neuroendocrino reproductivo en el pez cebra recientemente (Qui et al., 2019), así como se demostró en estos animales que el BPS disminuye el peso de las gónadas y altera el estrógeno y la testosterona plasmáticos, así como para reducir la producción de huevos y aumentar las malformaciones del embrión.

Shi y sus colaboradores (2018) demostraron que la exposición prenatal a análogos de BPA con dosis altas afecta las funciones reproductivas masculinas en los testículos en desarrollo. El grupo de Ullah (2019) demostraron el impacto de la exposición crónica a dosis bajas de BPB, BPF y BPS en las actividades hipotálamo-pituitaria-testicular en ratas adultas. Recientemente se demostró el efecto sobre las funciones reproductivas femeninas en ratones después de la exposición prenatal a análogos de BPA (Shi et al., 2019). Los autores concluyeron que la exposición prenatal a los bisfenoles aceleró el inicio de la pubertad, y los ratones exhibieron dificultades de fertilidad, especialmente con dosis más bajas. El grupo de Kolla (2018) reveló efectos específicos de la dosis y la edad del BPS que eran diferentes de los efectos del BPA para ello compararon el efecto de la exposición a BPA y BPS durante el período perinatal en el desarrollo de la glándula mamaria de ratón hembra.

Además, Zhou (2018) evaluó la toxicidad de BPS usando larvas L1 del modelo *Caenorhabditis elegans* los resultados mostraron que el BPS era menos nocivo, lo que sugiere que los bisfenoles individuales pueden tener efectos únicos. Otros estudios también han demostrado las actividades estrogénica, androgénica y tirogénica de BPF y BPS (Rochester et al., 2015; Thayer et al., 2015).

El equipo de Eladak (2015), desarrollaron un ensayo de testículos fetales para demostrar que BPS y BPF pueden reducir la secreción basal de testosterona por parte de los testículos fetales humanos y de ratón. Además, en un estudio realizado en la línea celular de rata GH3, se encontró que el BPA, BPAF, BPB, BPF, BPS y Bisfenol Z (BPZ) alteran la actividad del sistema endocrino tiroideo, que parece aumentar con el 17 β -estradiol (Lee et al., 2017).

Y más recientemente, Desdoits-Lethimonier y sus colaboradores (2017) demostraron que, utilizando un sistema de cultivo *ex vivo*, BPE, BPF, BPB y BADGE (*bisfenol a* diglicidil éter) exhibieron propiedades anti androgénicas en testículos humanos adultos.

Los PB se ha demostrado a través de estudios *in vitro e in vivo* que tienen propiedades de alteración endocrina con actividades estrogénicas (Boberg et al., 2010; Charles y Darbre, 2013; Pollock et al., 2017) y anti androgénicas en los humanos (Chen et al., 2007; Lin et al., 2020). La alta concentración y frecuencia de detección de PB en muestras biológicas indican una amplia exposición a PB de diversas fuentes aunque son compuestos que se metabolizan rápidamente y se excretan del cuerpo (Soni et al., 2005).

La actividad estrogénica de los PB está relacionada con la longitud del grupo éster, presentando mayor actividad estrogénica aquellos PB con una longitud de la cadena mayor. Así, estudios *in vitro* con líneas celulares que contienen el receptor de estrogénos (por ejemplo, células MCF-7) han demostrado que la exposición a estas sustancias incrementa la proliferación celular.

Con respecto a la actividad anti-androgénica, estudios experimentales realizados con ratas macho jóvenes, se observaron menores niveles de producción de esperma y de testosterona después de la exposición oral a PB de cadenas laterales más largas, como pueden ser el BuP y el PrP. El grupo de Oishi (2002) estudió estos efectos del BuP y el PrP en el aparato reproductor de ratas macho obteniendo resultados semejantes.

Hay evidencias de estudios *in vitro e in vivo* en animales de la actividad estrogénica de los PB como los realizados por Hessel y sus colaboradores (2019) y por la European Commission, 2019. Sin embargo, no hay estudios en humanos suficientes que demuestren efectos nocivos sobre la salud de la estrogénicidad de estos compuestos químicos (Fransway et al., 2019). Los trabajos *in vitro* en humano sobre linfocitos periféricos se ha demostrado que los PB son sustancias citotóxicas y genotóxica lo que puede indicar que pueden provocar alguna modificación en la información genética en los humanos (Bayülken et al., 2019; Bayülken y Tüylü, 2109).

Los estudios existentes tratan sobre la salud reproductiva en hombres y mujeres, Smarr y colaboradores (2018) sugirieron que los PB urinarios específicos encontrados como el MeP, EtP y BuP en las personas de estudio pueden afectar negativamente los parámetros de calidad del espermatozoides en los hombres. También, se ha encontrado una asociación entre la presencia de MeP y EtP en muestras de orina y dificultad de fecundidad en parejas (Smarr et al., 2017).

Con respecto a los estudios en recién nacidos se demuestra que ya existe PB en la primera orina (Kang et al., 2013) así como en la sangre del cordón umbilical (Towers et al. 2015). Además, el grupo de Yakkundi (2016) mostró la presencia de parabenos en la sangre de neonatos. Con ello se confirmaría que exposiciones altas a PB en esa etapa de la vida tiene efectos estrogénicos (Turner et al., 2014).

El grupo de Darbre (2004) ya describieron la presencia de PB en tejido mamario en pacientes con cáncer de mama, esta asociación de los PB, debido a su actividad estrogénica, y el cáncer de mama también ha sido investigada por Giulivo y sus colaboradores (2016) que supone un mayor riesgo de padecer la enfermedad. Otros estudios afirman cambios histológicos uterinos en estudios experimentales (Boberg et al., 2010; Lemini et al., 2004; Zhang et al., 2016).

El equipo de Dodge (2015) mostró que los medicamentos ingeridos por vía oral en humanos se encontraron PB, prevaleciendo en mayor medida el MeP y el PrP con respecto al EtP y el BuP (EMA, 2019; Sheskey et al., 2017). En estudios realizados en cosméticos se ha estimado que el BuP, PrP, MeP y EtP son 10.000 veces más bajos en comparación con el 17β -estradiol (Darbre, 2015; Fransway et al., 2019). El mecanismo de estrogénicidad de los PB no se comprende bien. Una hipótesis vincula la actividad biológica potencial con la inhibición de la actividad enzimática. Se ha visto que todos los PB inhiben la 17β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2, lo que aumentaría la conversión de estradiol a la estrona más débil (Kim y Chevrier, 2019; Kolatorova et al., 2019).

3.6. POLIMORFISMOS GENÉTICOS E IMC

Como ya se ha comentado en puntos anteriores la obesidad ha ido aumentando entre niños, adolescentes y adultos durante las últimas dos décadas, siendo por ello uno de los principales dilemas de salud pública a nivel mundial.

Los posibles mecanismos de acción que puede afectar la epigenética de la obesidad son la activación, unión o inhibición de receptores nucleares y otros factores de transcripción que regulan la expresión de los genes (Polyzos et al., 2012). Se ha demostrado que la exposición a obesógenos a edades tempranas son perjudiciales de por vida debido a sus efectos permanentes ya que inducen a cambios hereditarios de la expresión génica (Ho et al., 2012). Entre las modificaciones epigenéticas transgeneracionales producidas por los DE se encuentra los bajos niveles de metilación del ADN que podrían generar genes adipogénicos activos lo que aumentaría el número de adipocitos, produciendo con ello un desajuste metabólico que llevaría de forma probable a una obesidad (Cheikh Rouhou et al., 2016).

Actualmente, hay evidencia que destaca la importancia del componente genético, dado que la obesidad ha demostrado tener una heredabilidad elevada, es decir, hasta un 80% de la variabilidad interindividual en el IMC se debe a factores genéticos. Sin embargo, la mayor parte de esta variación genética observada sigue sin estar clara (Pigeyre et al., 2016; Rohde et al., 2019). En estos términos, existen multitud de polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) que representan menos del 5% de la variación genética en la obesidad y que han sido identificados por los denominados Genome Wide Association Studies (GWAS) (Flores-Dorantes et al., 2020; Rohde et al., 2019; Yengo et al., 2018).

Además de la contribución independiente de los factores ambientales y las variantes genéticas que participa en la obesidad, las interacciones entre estos dos factores de riesgo también impactan en el aumento de peso y podrían dilucidar parte de la heredabilidad que falta en la obesidad (Heianza y Qi, 2017; Nicolaidis, 2019).

En puntos anteriores de esta Tesis ya se ha tratado como los DE como el BPA y sus análogos (BPS, BPF, BPAF, BPB) y los PB, son factores de estrés ambiental que han demostrado ejercer actividad hormonal y cuya exposición humana, principalmente a través de productos dietéticos y cosméticos, ha demostrado estar asociado con enfermedades reproductivas, del desarrollo, cardiovasculares, metabólicas y del sistema inmunológico (Nowak et al., 2018; Ramírez et al., 2021).

Como se ha mostrado hasta el momento, existe una clara evidencia científica sobre el papel de los bisfenoles como DE. Además, existen algunos estudios que muestran la relación entre la exposición a BPA y análogos y el sobrepeso y la obesidad; sin embargo, los resultados no son claros por mostrarse, en ocasiones, contradictorios. De otra parte, a pesar del demostrado efecto sobre el sistema endocrino de compuestos como los PB, no existen estudios que muestren su relación con el IMC.

Por todo ello, y dado el incremento de la prevalencia de sobrepeso y obesidad que se viene dando en nuestra población durante los últimos años, se establece como hipótesis de esta Tesis Doctoral la posible relación entre la exposición a sustancias capaces de alterar la función endocrina, concretamente bisfenoles y parabenos, y el incremento de los niveles de sobrepeso y obesidad en una población infantil y adolescente. Además, el estudio sobre la frecuencia de la expresión de determinados SNPs relacionados con procesos adipogénicos y su relación con la exposición a estas sustancias, podría justificar algunos de los mecanismos de acción de estos compuestos.

Estudios recientes están investigando la implicación de los SNPs sobre la asociación entre la exposición a BPA y sus efectos sobre la salud. Parece ser que determinados polimorfismos genéticos son capaces de alterar los riesgos sobre la salud que tiene el BPA. Por ejemplo, se ha encontrado que varios polimorfismos genéticos involucrados en el estrés oxidativo se relacionan con una mayor susceptibilidad a la disfunción hepática relacionada con la exposición a BPA, en población mayor (Kim et al., 2016; Kim y Hong, 2020). En niños con niveles altos de BPA-glucurónido en orina, de nuevo polimorfismos relacionados con la función oxidativa del organismo se han relacionado con mayor susceptibilidad a procesos asmáticos (Lin et al., 2018).

El gen asociado a la masa grasa y la obesidad (FTO) rs9939609 fue la primera variante genética que se asoció con un mayor riesgo de sobrepeso/obesidad en niños y adultos y, desde entonces, es uno de los SNP más estudiados (Frayling et al., 2007). El FTO se expresa en gran medida en el cerebro e interfiere de forma negativa con la respuesta a los alimentos mediada por LEP y el equilibrio energético, el metabolismo y la adipogénesis (Li et al., 2017; Liu et al., 2013). En consecuencia, la variante del alelo A de riesgo de FTO podría influir en el IMC al promover la ingesta dietética y reducir la saciedad (Danaher et al., 2019).

La LEP ya se ha visto que juega un papel importante en la regulación del peso corporal ya que disminuye la ingesta de alimentos y estimula el gasto energético al activar sus receptores hipotalámicos de leptina (LEPR) e inhibir las neuronas orexigénicas (inductoras del apetito) (Klok et al., 2007; Landecho et al., 2019). Sin embargo, está bien establecido que los pacientes obesos exhiben niveles de LEP más altos que los individuos no obesos, lo que lleva a una resistencia a la LEP que podría atribuirse a cualquier alteración genética en la vía de transducción de LEP (Crujeiras et al., 2015).

La LEP, en ausencia de factores de riesgo, al unirse a sus receptores hipotalámicos suprime el deseo de comer y regula el balance energético que conduce al correcto mantenimiento del peso corporal. Por esta razón, las alteraciones genéticas en los genes LEP y LEPR conducen a un aumento de peso corporal que, en consecuencia, se traduce en el desarrollo de la obesidad. Sin embargo, hasta la fecha, pocos estudios se han centrado en examinar la contribución de los polimorfismos LEPR a la aparición de obesidad (Alves et al., 2019; Olza et al., 2017). Adicionalmente, considerando que FTO juega un papel importante en la regulación de la ingesta de alimentos, se han encontrado alteraciones en los niveles de LEP sérica por el SNP rs9939609 (Genis-Mendoza et al., 2020; Labayen et al., 2011).

Estudios como el del grupo de (2017) identificaron por primera vez un aumento del riesgo de obesidad por el polimorfismo LEPR en concreto la variante rs9436303 en niños españoles. Más tarde, Alves y colaboradores (2019) también encontraron una fuerte asociación con un mayor IMC.

Solo unos pocos estudios recientes han evaluado el impacto de los SNPs en la asociación entre BPA y su repercusión la salud (disfunción hepática, asma, hipospadias y cáncer de pulmón) (Ramírez et al., 2021).

A continuación, se muestra la relación de SNPs con la variación del IMC en la figura 12.

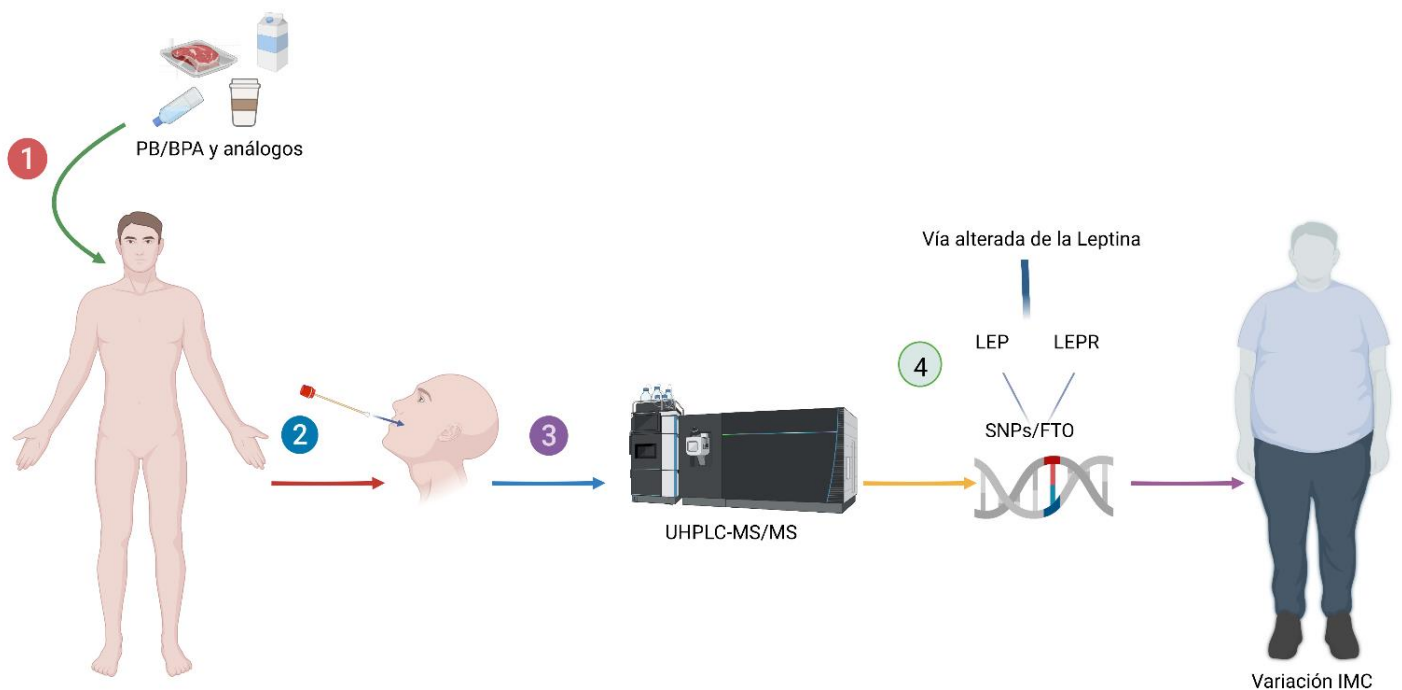


Figura 12. Polimorfismos genéticos e IMC

JUSTIFICACIÓN

4. HIPÓTESIS Y JUSTIFICACIÓN

Debido al desacuerdo entre los diferentes estudios científicos existentes en relación a los posibles efectos nocivos del BPA y análogos y a los PB con respecto al sobrepeso y obesidad y debido a la omnipresencia de estas sustancias químicas se hace necesario estudiar los factores que influyen en la exposición alimentaria a estos disruptores endocrinos en la dieta y su posible asociación con el índice de masa corporal en una población infantil y adolescente.

Se plantean las siguientes hipótesis debido a que en las últimas décadas el incremento de las tasas de obesidad en la población infantil y adolescente hace necesario el estudio de las causas de la misma y su relación con el entorno. La ingesta total de BPA y análogos y PB y su consiguiente efecto hormonal puede tener una asociación directa con el desarrollo de sobrepeso y obesidad. Para ello a través del estudio de la exposición alimentaria a estos contaminantes se ofrece la posibilidad de recopilar información sobre las fuentes de exposición mayoritarias a estos compuestos y los factores influyentes. Además, se establece la hipótesis de la implicación de la variabilidad genética sobre la asociación entre la exposición a disruptores endocrinos y sus efectos sobre la salud concretamente con el sobrepeso y la obesidad.

OBJETIVOS

5. OBJETIVOS

En las últimas décadas han aumentado los trabajos de investigación sobre los DE, identificándose un gran número de sustancias químicas que se comportan con actividad endocrina y a las que las personas pueden estar expuestas a través de diferentes vías, como a través del consumo alimentario, exposición ambiental y por las actividades profesionales.

El grupo de investigación donde se encuentra integrada esta Tesis Doctoral, ha determinado los niveles de BPA y compuestos análogos, así como de diferentes PB, en muestras de alimentos comúnmente consumidos entre la población infantil y adolescente. Además, ha realizado la determinación de estos compuestos en muestras biológicas como la saliva y la orina.

Objetivo general

Centrándonos en el efecto disruptor endocrino ya descrito para determinados compuestos a los que estamos expuestos principalmente por vía alimentaria (BPA y sus análogos y diversos tipos de PB) y en el aumento de la prevalencia de sobrepeso y obesidad en la actualidad en población infantil y adolescente, se establece como objetivo principal de esta Tesis Doctoral el estudio de la exposición alimentaria a diversos DE de la dieta (bisfenoles y parabenos) y su posible asociación con el índice de masa corporal en una población infantil y adolescente española. Para ello, se desarrollarán los siguientes objetivos específicos:

Objetivo específico 1

Análisis de las fuentes de exposición alimentaria a bisfenol A y análogos considerando los hábitos de vida y alimentación en una población de adolescentes. Estudio de los factores asociados a dicha exposición dietética, entre ellos el IMC.

Objetivo específico 2

Analizar las fuentes de exposición alimentaria a 4 tipos de parabenos (metilparaben, etilparaben, propilparaben, butilparaben) considerando los hábitos de alimentación y de vida en una población de adolescentes. Estudio de los factores asociados a dicha exposición dietética, entre ellos el IMC.

Objetivo específico 3

Determinar el efecto estrogénico de la exposición alimentaria a bisfenoles y parabenos y análisis de su influencia en el sobrepeso y la obesidad.

Objetivo específico 4

Análisis de la relación entre la presencia de determinados polimorfismos genéticos de un solo nucleótido (SNPs) implicados en la expresión de genes que puedan intervenir en procesos adipogénicos y la exposición a bisfenoles y parabenos.

METODOLOGÍA

6. MATERIAL Y MÉTODOS

6.1. POBLACIÓN DE ESTUDIO

La población de estudio procede de una muestra total de 953 participantes con edades comprendidas entre 6 y 24 años. De todos ellos, se recogió información relativa a las características sociodemográficas, hábitos de vida, de alimentación y de exposición a contaminantes medioambientales y medidas antropométricas. Además, se tomaron muestras biológicas de saliva, orina, material genético, pelo y uñas.

6.1.1. Exposición alimentaria a bisfenoles y parabenos y los factores influyentes

Para el estudio de las fuentes de exposición alimentaria a bisfenoles y parabenos y el análisis de los factores influyentes (objetivos 1 y 2), se ha utilizado una muestra de 585 sujetos (53,5% varones). Todos ellos eran estudiantes del Instituto de Educación Secundaria San Isidro ubicado en Talavera de la Reina (Toledo, España), reclutada durante los años 2017 y 2018. Los criterios de inclusión utilizados fueron los siguientes: edad entre 12-16 años, haber contestado el cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos (FFQ) y tener datos de altura y peso disponibles.

6.1.2. Efecto estrogénico de la exposición alimentaria a parabenos y bisfenoles y su relación con el IMC

Para la determinación del efecto estrogénico de la exposición alimentaria a bisfenoles y parabenos y su relación con el sobrepeso y la obesidad (objetivo 3), se ha utilizado una muestra de 200 sujetos (52.5% varones). Todos ellos fueron reclutados de consultas de pediatría del área metropolitana de Granada, durante los años 2019 a 2021. Los criterios de inclusión utilizados fueron los siguientes: edad entre 6 y 12 años, tener disponible las encuestas alimentarias y los datos antropométricos de peso y talla.

6.1.3. SNPs asociados con el sobrepeso y la obesidad y con la exposición a bisfenoles y parabenos

Por último, para estudiar la relación entre la frecuencia de la expresión de determinados SNPs relacionados con el sobrepeso y la obesidad con la exposición a bisfenoles y parabenos (objetivo 4), se ha empleado una muestra de 101 estudiantes (56,4% varones) del Instituto de Educación Secundaria San Isidro de Talavera de la Reina. Los criterios de inclusión fueron los siguientes: edad 16-24 años, tener contestado el FFQ y tener disponibles los hisopos bucales para el análisis del material genético.

Todos los participantes firmaron un consentimiento informado para participar en el estudio; en caso de ser menores de edad, dicho documento fue firmado por los padres, madres o tutores. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Universidad de Granada.

6.2. CUESTIONARIO

Los datos utilizados en la presente Tesis Doctoral forman parte de un cuestionario sobre características sociodemográficas de la población de estudio y de sus progenitores y sobre los hábitos de vida, alimentación y exposición a contaminantes medioambientales, que ha dado lugar a una base de datos de más de 200 variables.

En relación a los datos sociodemográficos y económicos, se ha trabajado con las siguientes variables: **género, edad, ocupación de los progenitores, número de hermanos**. La ocupación de los progenitores se categorizó atendiendo a la Clasificación Internacional Estándar de Ocupaciones (ISCO, 2012), en tres niveles:

- Alto: directivos y profesionales.
- Medio: técnicos y profesionales asociados, trabajadores de apoyo administrativo, trabajadores de servicios y ventas, y trabajadores calificados en agricultura, silvicultura y pesca.
- Bajo: trabajadores artesanales y afines, operadores de plantas y máquinas y ensambladores, y ocupaciones elementales.

Respecto a las variables de estilo de vida, en esta Tesis Doctoral se ha trabajado con **el hábito tabáquico y la actividad física** realizada. Los sujetos/progenitores contestaron si fumaban o no y el número de cigarrillos al día. En relación a la actividad física, los sujetos contestaron un recuerdo diario de actividades, haciendo hincapié en la realización de actividad física extraescolar (tipo y horas semanales).

Para considerar los hábitos de alimentación se han utilizado el cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos (**FFQ**) y un recuerdo de 24h (**R24h**) pasado por duplicado:

- El R24h consistió en un cuestionario de formato abierto que recabó información sobre el consumo de alimentos y bebidas del día anterior a la entrevista; a partir de este cuestionario se calculó la ingesta diaria de energía y nutrientes.
- Por otra parte, el FFQ incluyó 96 alimentos clasificados según 12 categorías: productos lácteos (10), huevos, carnes y embutidos (7), pescado (3), verduras (15), frutas y frutos secos (15), legumbres (4), cereales (5), productos de panadería, pastelería y confitería (10), grasas (5), bebidas no alcohólicas (9), bebidas alcohólicas (4), y varios (9). La frecuencia de consumo se clasificó como nunca, 1–3 veces/mes, 1 vez/semana, 2–4 veces/semana, 5–6 veces/semana, 1 vez/día, 2–3 veces/día, 4–6 veces /día y más de 6 veces/día. Se registró información sobre el tipo de envase de los alimentos (plástico, vidrio, metal, cartón). A partir de esta información se estimó la exposición dietética a bisfenoles y parabenos como se explica a continuación (ver apartado 6.4.1).

6.3. DATOS ANTROPOMÉTRICOS

Los datos antropométricos tomados a los sujetos de estudio fueron el peso y la talla, medidos con una báscula electrónica y un estadiómetro de pared, respectivamente. Con ellos se calculó el IMC (Índice de Masa Corporal), dividiendo el peso (kg) por la altura al cuadrado (m). Los sujetos fueron clasificados en función de su IMC en las categorías de bajo peso, normopeso, sobrepeso y obesidad.

Los puntos de corte utilizados fueron los establecidos por Cole y colaboradores (Cole et al, 2000, 2007), quien asigna valores para cada 6 meses desde los 2 a los 18 años. Para mayores de 18 años, los puntos de corte considerados fueron los establecidos para adultos por la OMS: bajo peso: <18,5 kg/m²; normopeso: 18,5 – 24,9 kg/m²; sobrepeso 25 – 29,9 kg/m²; obesidad: ≥ 30 kg/m² (OMS, 2020).

6.4. MÉTODOS ANALÍTICOS

6.4.1. Estimación de la exposición a bisfenoles y parabenos

La estimación de la exposición a bisfenoles y parabenos está basada en las determinaciones químicas realizadas por el grupo de investigación donde se integra esta tesis, en colaboración con el grupo de investigación del Prof. Alberto Zafra Gómez del Dpto. de Química Analítica de la Universidad de Granada.

Se analizaron un total de 82 de los 96 alimentos enumerados en el FFQ. Estos alimentos habían sido seleccionados, mediante regresión por pasos, como los principales contribuyentes a la ingesta de energía y macronutrientes (variable dependiente: ingesta total de energía (kcal/día)/carbohidratos/lípidos/proteínas (g/día); factores predictivos: aporte energético (kcal/día) /día)/carbohidratos/lípidos/proteínas (g/día) para cada alimento. La iteración del modelo se detuvo cuando las nuevas iteraciones no lograron mejorar el ajuste a los datos ($p > 0,05$).

Todos los compuestos explicaron >95% de la varianza del modelo. La ingesta media (g/día) de estos alimentos se estimó multiplicando la frecuencia de consumo (raciones/día) por el tamaño de las raciones utilizando las raciones estándar (g/ración) establecidas para la población española (Moreiras et al., 2018).

Los alimentos seleccionados para los análisis fueron adquiridos en diferentes supermercados y tiendas de Granada. Una vez que se obtuvieron las muestras de alimentos, se utilizó la metodología basada en la técnica de cromatografía líquida de ultra alta resolución acoplada a espectrometría de masas (UHPLC-MS/MS), y a partir de ahí se obtuvo la concentración (ng/g de alimento) de 6 bisfenoles (BPA, BPE, BPS, BPF, BPAF, BPB) y 4 parabenos (metil-, etil-, propil-, butil-parabeno) de casi 100 alimentos (Gálvez-Ontiveros et al., 2021).

Utilizando estos datos, para calcular la estimación de la ingesta de bisfenoles y parabenos derivada de la dieta de cada participante, se multiplicaron los g/día de alimento obtenidos del FFQ por los ng/g de alimento de cada contaminante determinado, de forma que se obtuvieron los ng/día ingeridos de cada compuesto.

6.4.2. Análisis de la actividad estrogénica de la dieta

Con el fin de investigar la posible actividad biológica estrogénica de los diferentes compuestos, se ha utilizado una metodología basada en el uso *in vitro* de la línea celular de cáncer de mama MCF-7. Los productos químicos utilizados como estándares para el análisis fueron BPA, BPS, MetilPB, EthilPB, PropilPB y ButilPB. Estos compuestos se disolvieron en etanol y se almacenaron en una cámara frigorífica a -20°C . Para investigar la posible actividad hormonal de tales compuestos mediante el uso de pruebas *in vitro* que reportan actividad (anti-)estrogénica, estos compuestos se diluyeron en medio de cultivo y se usaron para preparar concentraciones sucesivas en el rango de 1×10^{-8} M a 1×10^{-5} M. En total ensayos, cada compuesto se prueba por triplicado en tres experimentos independientes.

Los ensayos de estrogenicidad se realizaron mediante la plataforma de la unidad científico-técnica del Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada bajo la supervisión del Dr. J.M. Molina-Molina.

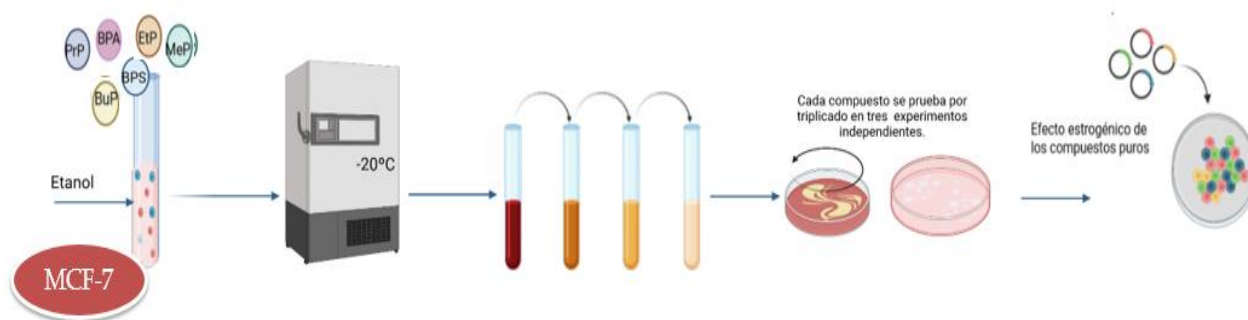


Figura 13. Análisis actividad estrogénica de BP y PB.

Una vez obtenido el efecto estrogénico de los compuestos puros por la metodología descrita, se pudo determinar el efecto proliferativo de los diferentes disruptores endocrinos ingeridos por los niños.

Previamente se obtuvo el consumo de ng/día de cada compuesto a través de la dieta. El siguiente paso fue calcular los moles/día representados por esa ingesta. Para eso fue necesario conocer el peso molecular de cada compuesto. A continuación, estimamos el efecto proliferativo al efecto proliferativo medio del compuesto puro. Este resultado se refirió luego al efecto proliferativo máximo obtenido con estradiol, transformado en unidades equivalentes de estradiol (Eq.). Por lo tanto, determinamos el efecto proliferativo total de cada disruptor endocrino estudiado de todos los participantes. Para conocer el efecto proliferativo total de la dieta por bisfenoles y parabenos, el efecto proliferativo de BPS se refirió a BPA y en el caso de los PB se refirió todo a MetilPB.

6.4.3. Análisis genético

Para el análisis genómico, el ADN extraído de muestras de hisopos bucales mediante procedimientos orgánicos basado en la digestión con proteinasa K y la purificación con solución salina. La concentración y la pureza del ADN extraído se determinaron mediante el espectrofotómetro NanoDrop 2000 (Thermo Fisher Scientific). Las muestras de ADN con una concentración superior a 10 ng/ μ L se almacenaron a -20° C hasta el siguiente paso siguiendo las recomendaciones del fabricante.

A continuación, se seleccionaron SNPs con gran relevancia clínica en el sobrepeso y la obesidad mediante una búsqueda en la base de datos de Ensembl (<https://www.ensembl.org/index.html>), Navegador del genoma (<https://genome.ucsc.edu>) y NCBI Gene (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/>).

La genotipificación de SNP se desarrolló con las siguientes sondas TaqMan®: C__30090620_10 y C__29715216_10. Las PCR cuantitativas (qPCR) se realizaron en el sistema de PCR en tiempo real Quant Studio™ 6 Flex y se analizaron con el software QuantStudio™ Real-Time PCR v1.3.1.

Las reacciones se realizaron en placas de 384 pocillos, en las que se colocaron 2,5 μL de gDNA evaporado y 5 μL de mezcla maestra (2,5 μL de 2X TaqMan® Genotyping Master Mix, 0,30 μL de 20X Taqman® Probe y 2,20 μL de agua libre de nucleasas) se agregaron a cada pocillo. Además, se incluyeron controles de ADN con genotipo conocido y NTC (controles sin plantilla) en cada ejecución de qPCR. Para los ensayos de discriminación alélica, los alelos A y B se marcaron con colorantes VIC™ y FAM™, respectivamente. Los perfiles de ciclos térmicos consistieron en una etapa de predesnaturalización a 95° durante 10 minutos, seguida de 45 ciclos de desnaturalización a 95° durante 15 segundos e hibridación/extensión a 60° durante 1 minuto (figura 14).

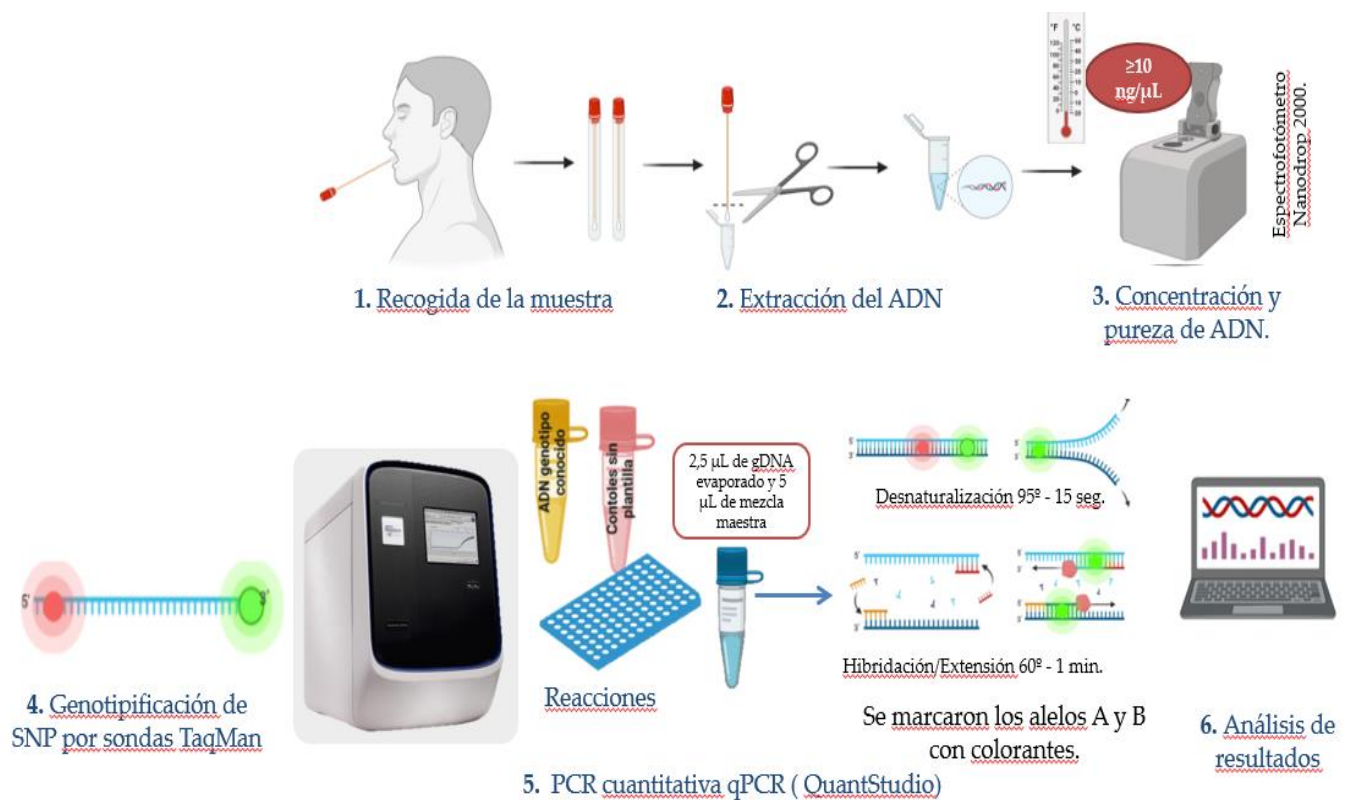


Figura 14. Análisis genómico.

6.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis descriptivo de variables continuas se calcularon las medias y las desviaciones estándar (DE), mientras que la distribución de frecuencias absolutas y relativas se calculó para las variables categóricas. Se utilizó la prueba de la t de Student cuando estas variables eran paramétricas y la prueba U de Mann-Whitney para variables no paramétricas para evaluar las diferencias observadas en las variables continuas de distribución normal y no normal, respectivamente. La prueba de chi-cuadrado de Pearson se utilizó para las variables categóricas y la prueba exacta de Fisher para los casos en que la frecuencia esperada fue inferior a 0,05. En todos los casos el nivel de significación se estableció para $p \leq 0.05$.

El análisis inferencial se realizó mediante diferentes técnicas estadísticas univariadas y multivariadas. Se utilizó la regresión por pasos (Stepwise) para el análisis de los principales alimentos contribuyentes al aporte de energía y nutrientes y para el análisis de las fuentes de exposición de bisfenoles y parabenos. El análisis se detuvo cuando las mejoras del modelo ya no fueron estadísticamente significativas ($p > 0,05$). Además, se empleó el análisis de regresión logística para:

- Conocer cuáles fueron los factores influyentes en la exposición a bisfenoles y parabenos, utilizando las razones de probabilidad (OR) y sus intervalos de confianza del 95 % asociados (IC del 95 %). En este caso, la variable dependiente fue la exposición a bisfenoles/parabenos (total y para cada contaminante), dicotomizada atendiendo a la distribución en terciles (primer y segundo tercil vs tercer tercil). Como factores influyentes se incluyeron el género, edad (dicotomizada), IMC (dicotomizado, punto de corte 25Kg/m²), número de miembros en la familia, hábitos de fumar y la clasificación ocupacional de los progenitores.
- Determinar la influencia del efecto proliferativo de bisfenoles y parabenos sobre el sobrepeso y la obesidad. La variable dependiente fue el IMC categorizado en dos grupos (sobrepeso y obesidad vs normopeso y bajo peso). Los factores fueron el efecto proliferativo de bisfenoles (BPA, BPS y

bisfenoles totales (BPs)) y parabenos (metilPB, etilPB, propilPB, butilPB y parabenos totales (PBs)). Todos los factores se dicotomizaron según el valor de la mediana. Obtenemos OR cruda y modelo ajustado por edad, sexo, aporte calórico, actividad física, tabaquismo de los padres y estado puberal, cuando se consideraron factores de confusión.

Por último, la asociación entre las variantes genéticas y el IMC se realizó mediante análisis de regresión lineal, donde la variable dependiente fue el IMC analizado como variable continua, transformada logarítmicamente para reducir la distribución sesgada, y los genotipos de cada SNP se incluyeron como covariables. Los modelos se ajustaron por edad y sexo porque se han propuesto como posibles factores de confusión en otros estudios (da Fonseca et al., 2019; Olza et al., 2017) y su inclusión en los modelos produjo cambios de más del 10 % en el coeficiente beta.

Todo el análisis estadístico fue realizado con el programa informático SPSS (IBM Corp. Released 2020. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 27.0. Armonk, NY: IBM Corp), excepto para la determinación del objetivo 4 que se utilizó el programa estadístico Stata v.15 (Stata Corp., 2017; College Station, Tx, EE. UU.)

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

7. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

7.1. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

Las principales características generales de la población de estudio son las que se muestran en la siguiente **Tabla 1**. La edad media de los participantes fue de 15 años. Con respecto a las diferencias encontradas entre los adolescentes en la tabla se puede observar que los adolescentes varones tenían mayor peso 62,9 kg (DE 16,8) frente a 57,1 kg (DE 12,2) y mayor altura 1,7 m frente a 1,6 m (DE 0,1) que las adolescentes.

Además, en la presente muestra se aprecia que el 28% de los chicos y el 23% de las chicas presentaban sobrepeso, mientras que el 19% y el 11% eran obesos, respectivamente. Otra diferencia encontrada, es el número de adolescentes que nunca fumaron, que ha sido mayor entre los chicos (73,8% frente a 66,9%).

No se observaron diferencias significativas en relación a la edad, IMC, número de hermanos, número de cigarrillos fumados en el día y en la clasificación ocupacional de los padres.

Tabla 1. Características de la muestra total de estudio.

		Chicos (n= 313)	Chicas (n= 272)	<i>p</i>
DATOS SOCIODEMOGRÁFICOS	Edad (años), media (DE)	15,4 (2,2)	15,2 (2,3)	0,440 ^a
	Número de hermanos, media (DE)	1,2 (0,9)	1,2 (0,9)	0,990 ^a
	Clasificación ocupacional del padre, n (%)			0,830 ^c
	Baja cualificación	127 (45,7)	100 (43,3)	
	Media cualificación	132 (47,5)	113 (48,9)	
	Alta cualificación	19 (6,8)	18 (7,8)	
	Clasificación ocupacional de la madre, n (%)			0,700 ^c
	Baja cualificación	223 (76,6)	186 (76,2)	
	Media cualificación	32 (11,0)	23 (9,4)	
Alta cualificación	36 (12,4)	35 (14,3)		
DATOS ANTROPOMÉTRICOS	Peso (kg), media (DE)	62,9 (16,8)	57,1 (12,2)	<0,010^a
	Talla (m), media (DE)	1,7 (0,1)	1,6 (0,1)	<0,010^a
	IMC (kg/m²), media (DE)	22,5 (4,7)	22,5 (4,2)	0,880 ^a
	IMC, n (%)			0,520 ^b
	Bajopeso	8 (5,6)	3 (2,6)	
	Normopeso	88 (61,5)	77 (67,5)	
	Sobrepeso	28 (19,6)	23 (20,2)	
Obesidad	19 (13,3)	11 (9,7)		
HÁBITOS DE VIDA	Fumador, n (%)			0,040^c
	Nunca	231 (73,8)	182 (66,9)	
	Antes	28 (8,9)	42 (15,4)	
	Actualmente	54 (17,3)	48 (17,7)	
	Nº de cigarrillos día, media (DE)	1,03 (2,9)	1,14 (3,1)	0,650 ^a
	Actividad física, media (DE):			
Actividad sedentaria (horas/día)	8.98 (2.57)	9.14 (2.22)	0,210 ^a	
Actividad física (horas/día)	0.88 (0.57)	0.72 (0.43)	0,006 ^a	

DE: desviación estándar; IMC: índice de masa corporal. Los valores de $p < 0,05$ están resaltados en negrita.

^aPrueba t de Student; ^bPrueba exacta de Fisher; ^c chi-cuadrado.

7.2. EXPOSICIÓN DIETÉTICA A BISFENOLES DIETÉTICOS E ÍNDICE DE MASA CORPORAL EN ADOLESCENTES

7.2.1. Ingesta dietética de bisfenoles según sexo

En la **tabla 2** se muestran las concentraciones de bisfenol en los alimentos analizados, que fueron los que mayor cantidad de energía y nutrientes aportaban a la población de estudio. Los adolescentes varones mostraron una exposición dietética diaria de BPA significativamente mayor que las adolescentes debido a su mayor ingesta de pastelería (730,5 frente a 534,8 ng/día, $p = 0,03$), pizza (177,8 frente a 137,2 ng/día, $p < 0,01$) y pollo (95,2 frente a 78,1 ng/g, $p = 0,01$). También tenían una mayor exposición al BPS asociado a un mayor consumo de jamón serrano (609,3 frente a 462,3 ng/día, $p = 0,01$), pimiento verde (1067,5 frente a 818,8 ng/día, $p = 0,03$), y pasteles (22,0 frente a 12,7 ng/día, $p < 0,01$).

Tabla 2a. Ingesta dietética de bisfenol A (ng/día) según sexo.

Alimento	n	Embalaje	CHICOS			CHICAS			p
			Concentración Bisfenol, ng/g (DE)	Promedio alimento ingerido, g/día (DE)	Bisfenol consumido (ng/día), Media (DE)	n	Promedio alimento ingerido, g/día (DE)	Bisfenol consumido (ng/día), Media (DE)	
Bisfenol A									
Pastelería	227	Plástico	41,5 (4,3)	17,6 (24,8)	730,5 (1030,6)	201	12,9 (21,1)	534,8 (874,1)	0,030
Piña	170	Plástico	11,3 (4,6)	12,2 (13,9)	137,5 (156,8)	130	13,3 (14,5)	150,7 (163,8)	0,480
Queso semicurado	182	Plástico	2,0 (0,3)	22,2 (27,7)	44,4 (55,5)	168	17,6 (23,7)	35,2 (47,4)	0,100
Atún enlatado	166	Lata	409,0 (23,2)	9,8 (10,0)	4027,2 (4106,5)	128	8,4 (9,2)	3418,9 (3778,6)	0,190
Pizza	285	Plástico Sin	4,3 (1,8) 3,7 (2,0)	41,3 (44,3)	177,8 (190,8)	253	31,9 (30,7)	137,2 (132,2)	<0,010
Manzana, pera	258	embalaje, Plástico		82,1 (93,8)	303,8 (346,9)	209	68,8 (80,4)	254,5 (297,7)	0,100
Pan molde	237	Plástico	1,20 (0,3)	22,4 (24,2)	26,9 (28,9)	216	25,9 (25,4)	31,1 (30,4)	0,140
Pollo	294	Plástico y bandeja	2,1 (0,2)	45,3 (46,7)	95,2 (98,2)	248	37,2 (28,9)	78,1 (60,6)	0,010
Jamón serrano	269	Plástico	17,3 (2,4)	15,5 (17,1)	268,2 (296,1)	239	14,1 (22,4)	243,5 (387,8)	0,420
Melón	195	Plástico	7,86 (3,7)	50,6 (79,1)	397,6 (621,8)	156	50,4 (77,9)	395,7 (611,9)	0,980

Maíz enlatado	100	Lata	42,7 (4,9)	12,4 (13,7)	529,1 (584,7)	82	10,1 (10,7)	430,6 (455,9)	0,200
Aperitivos salados	257	Plástico	25,45 (23,54)	11,1 (14,8)	282,1 (375,4)	233	9,4 (11,2)	238,8 (284,6)	0,150
Jamón	221	Plástico	6,6 (3,4)	12,0 (14,5)	79,4 (95,4)	177	11,6 (13,5)	76,5 (89,3)	0,760

DE: Desviación estándar. Los valores de $p < 0,05$ están resaltados en negrita.

^a Prueba t de Student.

n: número de chicos/chicas que han ingerido el alimento.

Tabla 2b. Ingesta dietética de bisfenol S (ng/día) según sexo.

Alimento	n	Embalaje	CHICOS				CHICAS			p
			Concentración Bisfenol, ng/g (DE)	Promedio alimento ingerido, g/día (DE)	Bisfenol consumido (ng/día), Media (DE)	n	Promedio alimento ingerido, g/día (DE)	Bisfenol consumido (ng/día), Media (DE)		
Bisfenol S										
Jamón serrano	269	Plástico	39,3 (21,3)	15,5 (17,1)	609,3 (672,7)	235	11,8 (13,8)	462,3 (541,6)	0,010	
Melón	194	Plástico	4,22 (0,67)	48,9 (75,8)	206,4 (319,8)	154	46,1 (68,9)	194,7 (290,7)	0,720	
Zanahoria y calabaza	178	Plástico	11,5 (5,3)	26,2 (32,5)	301 (385,4)	153	23,2 (21,0)	267,4 (241,8)	0,340	
Seta	142	Plástico	16 (6,9)	49,0 (60,1)	784,2 (961,5)	140	43,8 (70,7)	700,3 (1130,5)	0,500	
Pimiento verde	148	Plástico	27,5 (6,3)	38,8 (36,9)	1067,5 (1015,5)	133	29,8 (30,8)	818,8 (847,2)	0,030	
Aperitivos salados	257	Plástico	132,1 (21,2)	11,1 (14,8)	1464,5 (1948,3)	233	9,4 (11,2)	1239,8 (1477,2)	0,150	
Atún enlatado	167	Lata	187,8 (15,2)	10,1 (10,5)	1894,3 (1968,4)	130	9,0 (10,5)	1690,2 (1974,1)	0,380	
Arroz	295	Plástico	3,3 (1,4)	18,7 (23,0)	61,5 (75,9)	251	15,9 (18,9)	52,3 (62,4)	0,110	
Pasteles	213	No embalaje	1,7 (0,7)	13,0 (18,7)	22,0 (31,8)	181	7,5 (8,1)	12,7 (13,7)	<0,010	
Tomate	198	No embalaje y plástico	15,3 (14,9)	66,7 (72,8)	1021,0 (1113,6)	176	68,6 (74,2)	1049,7 (1134,8)	0,810	
Queso semicurado	183	Plástico	5,3 (0,50)	23,7 (34,5)	125,7 (182,6)	172	23,6 (45,6)	125,1 (241,5)	0,980	
Manzana, pera	259	No embalaje y plástico	8,8 (3,80)	86,4 (116,5)	760,6 (1025,6)	212	84,8 (155,9)	746,1 (1372,3)	0,900	
Jamón	221	Plástico	5,43 (3,34)	12,0 (14,5)	65,3 (78,5)	177	11,6 (13,5)	62,9 (73,4)	0,760	
Piña	171	Plástico	44,3 (2,8)	13,7 (20,3)	606,8 (898,7)	130	13,3 (14,5)	590,7 (642,2)	0,860	
Aceitunas	195	Plástico	19,4 (15,3)	12,9 (17,5)	249,4 (339,6)	173	10,8 (15,5)	210,5 (300,1)	0,250	

DE: Desviación estándar. Los valores de $p < 0,05$ están resaltados en negrita.

^a Prueba t de Student; n: número de chicos/chicas que han ingerido el alimento.

En la **tabla 3** se muestran los productos alimenticios que más contribuyeron (95%) a la exposición dietética al bisfenol en la población del presente estudio. El atún enlatado fue el principal contribuyente a la ingesta de BPA en los adolescentes, tanto chicos como chicas, seguido de productos de pastelería. El principal contribuyente a la ingesta dietética de BPS fue el atún enlatado, seguido de los bocadillos para los adolescentes varones y de los champiñones en ellas.

Tabla 3. Productos alimenticios que contribuyen a más del 95 % de la exposición dietética a bisfenol según el sexo (regresión por pasos).

	Bisfenol A	R ² ^a	Bisfenol S	R ² ^a
Chicos	Atún enlatado	0,86	Atún enlatado	0,35
	Pasteles	0,95	Aperitivos salados	0,58
			Tomate	0,76
			Manzana y pera	0,85
			Champiñones	0,91
			Pimiento verde	0,95
	Chicas	Atún enlatado	0,88	Atún enlatado
Pasteles		0,95	Champiñones	0,57
			Aperitivos salados	0,69
			Manzana y pera	0,80
			Tomate	0,89
			Pimiento verde	0,94
			Piña	0,97

^a R²: Coeficiente de determinación ajustado.

7.2.2. Influencia de los factores en la ingesta de bisfenoles

En la **tabla 4** se presentan los factores encontrados que tienen mayor influencia en la ingesta total de bisfenol, BPA y BPS, según sexo. El modelo de regresión logística desarrollado mostró que los varones adolescentes tenían un mayor riesgo de exposición dietética alta a BPS que el sexo contrario. Además, la edad y el IMC fueron factores influyentes en lo que respecta a una mayor exposición dietética a los bisfenoles totales, así como a BPA y BPS, de forma independiente, aunque estos resultados solo surgieron en adolescentes de sexo femenino. Las adolescentes menores de 14 años tenían más riesgo que aquellas del mismo sexo de mayor edad de tener una alta exposición dietética al bisfenol en general, así como al BPS, de forma independiente. Además, otra diferencia es que las adolescentes con sobrepeso/obesidad tenían un mayor riesgo de tener alta exposición dietética a bisfenoles totales y BPA que aquellas con un IMC inferior a 25 kg/m². Por último, los adolescentes de género masculino que dedicaban más tiempo a actividades sedentarias tenían un mayor riesgo de exposición a bisfenoles totales.

Tabla 4. Influencia de los factores en el riesgo de tener una ingesta total elevada (tercer tercil) de bisfenoles totales, bisfenol A y bisfenol S, según sexo.

Factor	Categorías	Bisfenoles totales				Bisfenol A				Bisfenol S			
		OR	95% IC	OR	95% IC	OR	95% IC	OR	95% IC	OR	95% IC	OR	95% IC
Género	Ref, Chicas												
	Chicos	1,37	0,97–1,94			1,38	0,98–1,95			1,45	1,02–2,04		
		Chicos		Chicas		Chicos		Chicas		Chicos		Chicas	
		OR	95% IC	OR	95% IC	OR	95% IC	OR	95% IC	OR	95% IC	OR	95% IC
Edad	Ref, Edad >14 years												
	Edad ≤14 years	0,83	0,37–1,84	4,77	1,57–14,55	1,24	0,56–2,77	2,26	0,78–6,60	1,02	0,46–2,26	4,24	1,44–12,48
IMC	Ref, IMC <25 kg/m ²												
	IMC ≥25 kg/m ²	0,97	0,43–2,21	2,81	1,03–7,67	1,02	0,45–2,32	3,38	1,25–9,07	1,40	0,62–3,15	2,36	0,86–6,44
Familia numerosa	Ref, Sí												
	No	0,67	0,30–1,50	1,11	0,39–3,18	0,58	0,26–1,30	1,27	0,45–3,58	0,65	0,29–1,44	0,86	0,31–2,40
Fumador	Ref, Nunca												
	Antes	1,36	0,45–4,11	1,51	0,36–6,39	1,14	0,36–3,57	1,24	0,31–5,04	1,43	0,47–4,34	1,73	0,44–6,77
	Actualmente	0,88	0,27–2,83	1,61	0,46–5,60	1,05	0,32–3,41	1,26	0,38–4,21	1,06	0,34–3,33	1,14	0,34–3,87
Clasificación ocupacional del padre	Ref, Media- alta cualificación												
	Baja cualificación	0,99	0,46–2,12	1,09	0,43–2,76	1,29	0,60–2,79	0,71	0,28–1,80	0,69	0,32–1,47	0,64	0,25–1,63
Clasificación ocupacional de la madre	Ref, Media-alta cualificación												
	Baja cualificación	0,70	0,29–1,68	1,05	0,29–3,80	1,14	0,46–2,83	1,25	0,35–4,45	0,95	0,39–2,31	1,11	0,32–3,89
Actividad física	Actividad sedentaria (horas/día)	1,10	1,07–1,20	1,03	0,92–1,15	1,05	0,96–1,15	1,04	0,93–1,17	1,07	0,98–1,17	1,09	0,97–1,22
	Actividad física (horas/día)	0,84	0,50–1,38	1,37	0,61–3,07	0,78	0,47–1,21	1,18	0,52–2,66	0,87	0,53–1,43	1,13	0,49–2,58

IMC: índice de masa corporal; Ref.: categoría de referencia; OR: razón de probabilidades; IC 95%: intervalo de confianza. Los valores de $p < 0,05$ aparecen resaltados en negrita.

Los resultados muestran asociaciones positivas de la exposición dietética general al bisfenol y la exposición al BPA, de forma independiente, con el sobrepeso/obesidad dentro de la muestra estudiada. Por otro lado, los chicos que dedicaban más tiempo a actividades sedentarias tenían un mayor riesgo de exposición a bisfenoles totales que las adolescentes españolas. No obstante, no se encontró asociación entre la exposición a BPS e IMC. Dado que la adolescencia representa un período de rápido crecimiento y desarrollo hace que sean más vulnerables a los efectos de los tóxicos ambientales que los adultos (Bearer 1995). Se supuso que esto podría resultar de los efectos adversos relacionados con la exposición a los análogos de BPA. Además, muchos adolescentes podrían haber estado expuestos a análogos de BPA, como BPS, durante el período perinatal y la niñez. La tendencia del BPS a bioacumularse, combinada con la exposición constante y diaria de los adolescentes, puede resultar en una exposición al BPS similar a la del BPA (FDA, 2021).

Los hallazgos del presente estudio son consistentes con los publicados en JAMA por Trasande y colaboradores quienes, utilizando datos de las Encuestas Nacionales de Examen de Salud y Nutrición (NHANES) (2003-2008), encontraron un vínculo entre las concentraciones de BPA en la orina y la obesidad en 2838 niños y adolescentes de 6 a 19 años (Trasande et al., 2012). El grupo de Amin también informaron hallazgos similares. Estos autores encontraron que la exposición al BPA estaba asociada con la obesidad y los factores de riesgo cardiometabólicos en un estudio realizado con 132 niños y adolescentes iraníes de 6 a 18 años (Amin et al., 2019). Además, los autores informaron que los niños y adolescentes en el tercer tercil de exposición al BPA tenían un riesgo de obesidad 12,48 veces mayor (OR: 12,48, IC del 95 %: 3,36–46,39, valor de $p < 0,001$). Un estudio realizado en niños de 6 a 11 años utilizando datos de la Encuesta Canadiense de Medidas de Salud (2007-2009) también encontró concentraciones más altas de BPA en la orina (Bushnik et al., 2010). A su vez, un estudio transversal en niños de NHANES (2003–2008) informó de una asociación lineal, positiva y significativa entre las concentraciones urinarias de BPA y el IMC dentro de una muestra representativa de niños analizados mediante modelos ajustados por sexo y edad. Esta asociación fue mayor dentro de un subgrupo de niños blancos no hispanos, y los resultados no alcanzaron significación estadística en los otros subgrupos étnicos examinados (Bhandari et al., 2013).

Estos resultados son consistentes con los informados por el grupo de Trasande (2012) utilizando datos de NHANES 2003–2008. Estos autores encontraron que los niños con perfiles urinarios de BPA correspondientes a los cuartiles segundo, tercero y cuarto tenían una mayor prevalencia de obesidad (segundo cuartil: 20,1 %, IC 95 %: 14,5–25,6 %; tercer cuartil: 19,0 %, IC 95 %: 13,7–24,2 %; cuarto cuartil: 22,3 %, IC 95 %: 16,6–27,9 %) que aquellos con perfiles correspondientes al cuartil más bajo (10,3 %, IC 95 %: 16,6–27,9 %). El análisis estratificado mostró que este resultado positivo solo surgió en los participantes blancos, pero no en los participantes de otras etnias (Trasande, et al., 2012).

Por último, un estudio realizado por el grupo de Eng (2013), también utilizando datos de NHANES (2003–2010), informaron que los niños en los tres cuartiles superiores de BPA tenían más probabilidad de presentar obesidad y de tener mayor circunferencia de cintura/altura que los niños en el primer cuartil. Asimismo, un estudio realizado en China mostró que las niñas de 9 a 12 años con niveles elevados de BPA (2 µg/L) parecían tener un mayor riesgo de tener sobrepeso (OR: 2,32, IC del 95 %: 1,15–4,65). Otro estudio, realizado también en China, encontró una correlación lineal positiva significativa entre la concentración de BPA en orina y el IMC en niños de 8 a 15 años, junto con niveles más altos de BPA en orina en niños obesos (Wang, et al., 2012). Sin embargo, estudios realizados en India y EE. UU. encontraron una asociación negativa entre el BPA y la obesidad en los niños. Este hallazgo contradictorio puede explicarse por el pequeño tamaño de la muestra disponible en estos estudios, lo que significa que sus resultados deben considerarse con precaución (Xue et al., 2014; Wong et al., 2007).

Por otro lado, nuestro estudio encontró una asociación positiva entre el IMC y la exposición dietética tanto a los bisfenoles totales como al BPA en las adolescentes de género femenino, pero no en el sexo contrario. Esto está de acuerdo con otros estudios epidemiológicos que también informaron diferencias relacionadas con el sexo (Bhandari et al., 2013; Kim et al., 2019; Li et al., 2013; Trasande et al., 2012). En este sentido, se ha informado que los factores ambientales generalmente tienen un mayor impacto en el peso de las niñas que en los niños (Dubois et al., 2012). Varios trabajos científicos realizados anteriormente encontraron una asociación entre la exposición prenatal al BPA y un IMC más bajo, siendo esta asociación más fuerte en las niñas (Braun et al., 2014; Harley et al., 2013; Vafeiadi et al., 2016).

El grupo de Li (2013) informaron una asociación entre los niveles altos de BPA en la orina y el estado de sobrepeso en niñas de 9 a 12 años, sin que se encontraran asociaciones en los niños. No obstante, otro estudio no logró encontrar diferencias relacionadas con el sexo (Trasande et al., 2012). Un metanálisis reciente de datos recopilados en adultos y niños informó un análisis de dosis-respuesta de diferentes estudios. Este análisis encontró que un aumento de 1 ng/ml en los niveles de BPA aumentaba el riesgo de obesidad en alrededor de un 11 % (Wu et al., 2020).

También se han encontrado diferencias relacionadas con el género en las asociaciones entre la exposición al BPA y la obesidad en modelos animales. Esto puede explicarse por las diferencias en el metabolismo del BPA y en la expresión del receptor estrogénico, así como por la exposición dietética al BPA y el gasto de energía relacionados con el sexo (Carporossi et al., 2015; Mackay et al., 2013; Takeuchi et al., 2004; Vom Saal et al., 2012). Algunos estudios informaron de que las diferencias relacionadas con el sexo en los perfiles hormonales pueden dar lugar a diferentes respuestas adversas a la exposición de BPA (Mauvais-Jarvis et al., 2011; Rochester et al., 2015; Wang et al., 2012). El BPA puede modular selectivamente los receptores estrogénicos y, por lo tanto, los efectos nocivos o adversos relacionados con la exposición al BPA dependerán del tejido (Vandenberg et al., 2012). En este sentido, Xu y colaboradores (2011) informaron que el BPA puede actuar como agonista estrogénico en hombres con niveles bajos de estrógeno y como antagonista estrogénico en mujeres con niveles altos de estrógeno endógeno.

El tiempo dedicado a actividades sedentarias fue otro factor significativo que predijo una alta exposición dietética a los bisfenoles en nuestro estudio. El mayor tiempo dedicado a actividades sedentarias aumentó el riesgo de tener una ingesta total de bisfenol alta, pero solo en los adolescentes varones. Aunque algunos autores informaron hallazgos similares, actualmente no está claro por qué estos factores del estilo de vida están asociados con la exposición al bisfenol (Heinsberg et al., 2020; Lehmler et al., 2018; Van der Meer et al., 2020).

En el presente estudio, no se encontró asociación entre la exposición dietética al BPS y el IMC, aunque estudios previos *in vivo* e *in vitro* sugirieron que el BPS exhibe una actividad obesogénica similar al BPA (Ahmed, et al., 2016; Rochester, et al., 2015). El grupo de Liu (2017, 2019) encontraron una asociación positiva y estadísticamente significativa entre la exposición al BPA y la obesidad en chicos, pero no en chicas, de una muestra representativa de adolescentes. Estos autores no encontraron una asociación significativa entre la exposición a BPS y la obesidad, siendo este resultado consistente con los presentes hallazgos (Liu, et al., 2017; 2019).

Las diferencias de género observadas en la exposición dietética al bisfenol pueden explicarse por sus diferentes preferencias alimentarias. Sin embargo, se encontró que los adolescentes de género masculino solo tenían un mayor riesgo de exposición dietética al BPS, siendo el riesgo de exposición al BPA similar entre los géneros. Estudios previos no lograron encontrar diferencias de género con respecto a la exposición al BPA, aunque los resultados relacionados con la exposición al BPS fueron más equívocos (Ahmed et al., 2016; Chen et al., 2018; Heinsberg et al., 2020; Lehmler et al., 2018; Liu et al., 2017; Van der Meer et al., 2020). En este sentido, el grupo de Chen (2018) no encontraron diferencias significativas relacionadas con el sexo en los niveles urinarios de BPA y BPS entre 122 niños y 91 niñas de 3 a 11 años. Lehmler y sus colaboradores (2018) tampoco informaron diferencias relacionadas con el sexo en la exposición al BPA en una muestra de 429 niños y 439 niñas de 6 a 11 años de NHANES 2013-2014, aunque sí encontraron niveles urinarios de BPS más altos en las niñas en comparación con los niños. Sin embargo, dado que ambos estudios determinaron los niveles urinarios de BPA y BPS, sus resultados no pueden considerarse en línea con los del presente estudio. Dado que la dieta es una fuente importante de exposición humana a los bisfenoles (Geen et al., 2012; Liu et al., 2018; Martínez et al., 2018; Von Goetz et al., 2010), las diferencias relacionadas con el género encontradas en la exposición a BPS podrían deberse al hecho de que los chicos consumen más alimentos con niveles altos de BPS que las de género femenino. De hecho, los chicos consumían más jamón serrano, pimiento verde y pasteles que las chicas, como se puede observar en la tabla 2.

Igualmente se encontraron diferencias en la exposición dietética relacionadas con la edad, siendo las chicas menores de 14 años las que tenían un mayor riesgo de tener una alta exposición dietética a bisfenoles totales y BPS. Estos resultados pueden explicarse por el aumento de la ingesta de energía en las niñas menores de 14 años, lo que aumenta la exposición a los bisfenoles en la dieta. La ingesta de energía en las chicas mayores de 14 años disminuye como consecuencia de la terminación del proceso de crecimiento que ocurre alrededor de los 16 años (Deheeger et al., 2002).

7.3. EXPOSICIÓN DIETÉTICA A PARABENOS E ÍNDICE DE MASA CORPORAL EN ADOLESCENTES ESPAÑOLES

7.3.1. Ingesta dietética de parabenos según sexo

Una mayor ingesta diaria de MeP se asoció con un mayor consumo de huevos, siendo la relación superior en chicos que en chicas (5653,6 ng/día frente a 3816,5 ng/día respectivamente; $p < 0,01$). Este aumento de MeP también se asoció con un mayor consumo de hamburguesas, de nuevo en mayor medida en ellos (2156,9 ng/día frente a 1647,1 ng/día; $p = 0,01$). Además, la ingesta diaria de PrP fue mayor en los adolescentes varones que en las adolescentes (1316,7 ng/día frente a 963,8 ng/día, respectivamente; $p = 0,03$). La ingesta de BuP también fue mayor en los chicos (51,0 ng/día frente a 37,4 ng/día, respectivamente; $p = 0,03$), relacionándose esto con un mayor consumo de bollería y productos de pastelería.

Los valores estimados de MeP y EtP de la exposición dietética no excedieron los límites de 10 mg kg^{-1} por día^{-1} fijado por la EFSA (EFSA, 2004). Además, la exposición dietética a la PrP no superó el límite de $1,25 \text{ mg kg}^{-1}$ por día^{-1} establecido por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), por debajo del cual no hay evidencia de efectos adversos para la salud (European Public MRL Informe de Evaluación (EPMAR), 2015). No fue posible la evaluación de BuP porque aún no se han establecido límites por parte de las organizaciones internacionales (Tabla 5).

Tabla 5a. Ingesta dietética de metil y etilparabeno (ng/día) según sexo.

CHICOS				CHICAS					
	n	Ingesta media de alimento, g/día (DE)	Parabenos (ng/día), media (DE)	Parabenos (ng/día/kg), media (DE) ^a	n	Ingesta media de alimento, g/día (DE)	Parabenos (ng/día), mean (DE)	Parabenos (ng/día/kg), media (DE) ^a	p
Metilparabeno				344,7 (298,4)				334,9 (292,1)	
Pan de molde	240	21,2 (36,2)	272,1 (361,2)		221	26,7 (40,8)	324,0 (397,8)		0,14
Carne en lata	272	29,0 (43,9)	200,9 (244,7)		229	25,2 (43,5)	194,6 (287,8)		0,79
Aceitunas	195	8,8 (20,0)	66,8 (91,0)		173	11,0 (32,2)	56,4 (80,4)		0,25
Melón	195	42,5 (115,2)	6368,6 (9960,3)		155	42,4 (122,9)	6370,9 (9826,1)		0,99
Huevos	287	24,7 (34,5)	5653,6 (5593,1)		256	16,7 (22,0)	3816,5 (3113,7)		<0,01
Arroz	295	18,6 (27,8)	1690,6 (2074,2)		251	15,9 (28,0)	1430,4 (1706,0)		0,11
Manzana y pera	258	78,6 (138,1)	3317,5 (3788,0)		212	74,9 (171,9)	3425,2 (6299,9)		0,82
Hamburguesa	270	9,6 (21,4)	2156,9 (2404,7)		230	7,5 (20,4)	1647,1 (1662,4)		0,01
Cebolla	209	14,6 (32,5)	4139,8 (4755,2)		164	15,5 (38,3)	4322,7 (4936,2)		0,72
Aperitivos salados	258	11,1 (21,8)	89,50 (131,45)		234	13,0 (29,3)	76,9 (111,3)		0,25
Etilparabeno				39,6 (39,3)				49,3 (62,9)	
Pan de molde	239	21,2 (36,2)	483,7 (605,5)		221	26,7 (40,8)	597,5 (733,5)		0,07
Queso semicurado	182	19,1 (46,1)	550,6 (688,1)		168	14,9 (37,9)	436,8 (587,4)		0,09
Zanahoria y calabaza	179	19,2 (53,0)	164,5 (224,2)		155	17,1 (45,3)	157,0 (198,6)		0,75
Atún enlatado	167	6,2 (13,2)	1481,8 (1539,7)		130	5,7 (15,2)	1322,1 (1544,2)		0,38
Piña	170	12,1 (37,3)	70,6 (80,5)		130	8,8 (30,3)	77,3 (84,1)		0,48
Aceitunas	195	8,8 (20,0)	555,3 (756,1)		173	11,0 (32,2)	468,7 (668,2)		0,25
Champiñones	144	26,9 (81,9)	1083,5 (1322,1)		141	36,1 (134,9)	973,9 (1557,9)		0,52

DE: desviación estándar. Los valores con un valor de $p < 0,050$ se destacan en negrita.

n: número de chicos /chicas que han ingerido el alimento.

Tabla 5b. Ingesta dietética de propil y butilparabeno (ng/día) según sexo.

	CHICOS				CHICAS				
	n	Ingesta media de alimento, g/día (DE)	Parabenos (ng/día), media (DE)	Parabenos (ng/día/kg), media (DE) ^a	n	Ingesta media de alimento, g/día (DE)	Parabenos (ng/día), mean (DE)	Parabenos (ng/día/kg), media (DE) ^a	p
Propilparabeno				32,3 (44,6)				29,7 (40,9)	
Aceitunas	195	8,8 (20,0)	1095,1 (1491,2)		173	11,0 (32,2)	924,3 (1317,8)		0,25
Atún enlatado	167	6,2 (13,2)	257,2 (267,3)		130	5,7 (15,2)	229,5 (268,0)		0,38
Jamón	221	10,1 (20,7)	111,9 (134,5)		176	9,3 (20,1)	108,3 (125,9)		0,79
Piña	175	12,1 (37,3)	40,3 (66,9)		130	8,8 (30,3)	33,3 (36,2)		0,25
Pasteles	227	15,7 (34,1)	1316,7 (1857,6)		201	13,8 (38,6)	963,8 (1575,5)		0,03
Butilparabeno				19,3 (27,2)				23,2 (34,8)	
Aperitivos salados	258	11,1 (21,8)	16,3 (23,9)		237	13,0 (29,3)	16,9 (33,4)		0,78
Champiñones	143	26,9 (81,9)	48,8 (59,9)		140	36,1 (134,9)	43,8 (70,7)		0,52
Piña	172	12,1 (37,3)	948,7 (1395,0)		130	8,8 (30,3)	918,7 (998,8)		0,84
Pasteles	227	15,7 (34,1)	51,0 (72,0)		201	13,8 (38,6)	37,4 (61,1)		0,03
Aceitunas	195	8,8 (20,0)	841,9 (1146,4)		173	11,0 (32,2)	710,6 (1013,1)		0,25

DE: desviación estándar. Los valores con un valor de $p < 0,050$ se destacan en negrita.

n: número de chicos /chicas que han ingerido el alimento.

Hasta donde sabemos, este es el primer estudio que utiliza el FFQ para estimar la exposición dietética diaria a los parabenos y su relación con las características sociodemográficas, antropométricas y de estilo de vida. Sin embargo, estudios anteriores han utilizado tasas de ingesta diaria per cápita de alimentos de encuestas nacionales o regionales (Liao et al., 2013a, 2013b; Maher et al., 2020) para estimar la ingesta de parabenos, pero estos pueden subestimar la exposición real. Además, un estudio realizado por Liao y su grupo (2013b) con adolescentes de los Estados Unidos es el único estudio previo que ha estimado la ingesta dietética diaria de parabenos totales. A pesar de esto, no consideraron las cantidades ingeridas de cada alimento como así se ha realizado en el presente estudio. Además, nuestro estudio estimó las concentraciones de parabenos de los alimentos a través de mediciones directas realizadas por miembros del grupo de investigación (Gálvez-Ontiveros et al., 2021).

Los productos alimenticios que más contribuyeron a la ingesta de MeP en los adolescentes varones fueron los huevos (41,9 %) y las cebollas (21,6 %). Para las chicas fueron las manzanas y peras (35,3%), seguidas de cebollas (25,3%). Además, las conservas de atún (46,4% y 42,1% en ambos sexos, respectivamente) y de champiñones (29,8% y 31,8% en ellos y ellas respectivamente) fueron los principales contribuyentes a la ingesta de EtP. Con respecto al PrP los principales contribuyentes fueron los productos de panadería y pastelería (57,3 % y 55,1 % para chicos y chicas, respectivamente) y las aceitunas (40,7 % y 42,9 % para chicos y chicas, respectivamente). Por último, la piña cruda (61,1%) y las aceitunas (37,5%) fueron los alimentos que más contribuyeron a la exposición dietética de BuP para el sexo masculino, mientras que en las adolescentes los principales productos alimenticios fueron las aceitunas (62,1%), seguidas de la piña (36,9%) (**tabla 6**).

Tabla 6. Productos alimenticios que contribuyen a más del 95% de la exposición dietética a parabenos según género (regresión por pasos).

	Metil	%^a	R²^b	Etil	%^a	R²^b	Propil	%^a	R²^b	Butil	%^a	R²^b
Chicos	Huevos	41.9	0.54	Atún enlatado	46.4	0.50	Pasteles	57.3	0.63	Piña	61.1	0.59
	Cebolla	21.6	0.77	Champiñones	29.8	0.78	Aceitunas	40.7	0.98	Aceitunas	37.5	0.99
	Manzana y pera	16.7	0.90	Aceitunas	10.2	0.88						
	Hamburguesa	15.3	0.96	Queso semicurado	7.8	0.94						
				Pan sandwich	4.3	0.99						
Chicas	Manzana y pera	35.3	0.44	Atún enlatado	42.1	0.50	Pasteles	55.1	0.62	Aceitunas	62.1	0.63
	Cebolla	25.3	0.75	Champiñones	31.8	0.77	Aceitunas	42.9	0.98	Piña	36.9	0.99
	Huevos	23.9	0.93	Pan sandwich	15.3	0.88						
	Hamburguesa	14.3	0.96	Aceitunas	6.8	0.95						

^aContribución porcentual de cada alimento agregado al modelo como predictor de la ingesta total de compuestos.

^bR² : coeficiente de determinación ajustado.

Aunque la fuente principal de parabenos en los alimentos no está del todo clara (Liao et al., 2013a, 2013b; Maher et al., 2020), su uso como agentes antimicrobianos explica por qué se encuentran en concentraciones más altas en alimentos procesados en comparación con alimentos sin procesar/crudos (Soni et al., 2005). De hecho, en 2004 la EFSA aprobó el uso de MeP y EtP como aditivos alimentarios (aditivos alimentarios E218 y E214, respectivamente) y conservantes antimicrobianos en algunos alimentos procesados (EFSA, 2004). Además, una fuente adicional de parabenos podría ser el material de envasado utilizado para ciertos alimentos (Liao et al., 2013b).

El PrP y BuP no están permitidos como aditivos alimentarios. Su presencia en los alimentos podría explicarse por la contaminación durante la producción primaria, por ejemplo, a través de frutas y verduras cultivadas en suelos que han sido regados con agua residuales o tratados con lodos de depuradora. Los tratamientos de aguas residuales no eliminan de forma específica a los contaminantes emergentes, por lo que, dependiendo de las propiedades del suelo y de los contaminantes, estos parabenos podrían acumularse en el suelo en mayor medida que en el agua de riego. Una vez en el suelo, pueden ser absorbidos por los vegetales o acumulados por las raíces dependiendo de sus propiedades fisicoquímicas (Aparicio et al., 2018). El hecho de que se localicen los parabenos en otros lugares también podría estar relacionada con la presencia inesperada de estos parabenos en los alimentos. Recientemente, encontramos PrP y BuP en alimentos de consumo frecuente (Gálvez-Ontiveros et al., 2021). Además, también se ha informado de contaminación ambiental con estos dos parabenos en España. En concreto, se han encontrado en compost de lodos de depuradora (Benítez-Villalba et al., 2013; Luque-Muñoz et al., 2017), en equinodermos marinos y sedimentos (Martín et al., 2017). Además, se ha demostrado la presencia de PrP y BuP en muestras biológicas humanas como en suero (Vela-Soria et al., 2013), en leche materna (Rodríguez-Gómez et al., 2015), uñas (Martín-Pozo et al., 2020), cabello (Rodríguez-Gómez et al., 2017), placenta (Jiménez-Díaz et al., 2011; Vela-Soria et al., 2015) y orina (Vela-Soria et al., 2014).

La presencia de parabenos en muestras de huevos podría explicarse por la ingestión de alimentos o suelo contaminados con parabenos, que luego penetran en tejido de pollo y posteriormente se transfiere a este alimento (Pajurek et al., 2019). Por otro lado, los parabenos pueden ocurrir naturalmente en algunas frutas y verduras sin procesar y, por lo tanto, pueden contribuir a la resistencia a enfermedades a través de sus propiedades antimicrobianas y antifúngicas (Blazevic et al., 2010; Hagel et al., 2019; Martínez, 2012). Además, se ha informado que el EtP tiene funciones alelopáticas (Huang et al., 2015; Liu et al., 2011), de igual modo el MetP, también conocido como nipagin, junto con el EtP se han encontrado naturalmente en una amplia variedad de especies de plantas (Hagel et al., 2019; Hu et al., 2017; Nowak et al., 2018). De hecho, se ha demostrado que algunas plantas como los arándanos, zanahorias, aceitunas y fresas sintetizan parabenos, principalmente MeP (Calvo-Flores et al., 2018). En otro estudio, MeP y PrP se detectaron en el 43 % y el 28 % de las muestras de tallo de rábano analizadas (Abril et al., 2021), mientras que MeP también se ha detectado en hortalizas de hoja (lechuga, espinaca y acelgas) y tubérculos (zanahoria, nabo y patata) (Aparicio et al., 2018). Incluso se han localizado parabenos en el agua potable que conducen a su absorción por parte de los animales acuáticos (Nowak et al., 2018). Esto lo demuestra un estudio en el que más del 90 % del pescado analizado contenía al menos un 70 % de MeP, PrP, BuP y EtP (Bledzka et al., 2014).

A pesar de que la ingesta dietética estimada de parabenos está por debajo de los niveles recomendados para la ingesta diaria tolerable (IDT), también se deben considerar otras vías de exposición, como los cosméticos, el polvo doméstico y el aire. El efecto acumulativo de los parabenos junto con otros disruptores endocrinos presentes en los alimentos, como los bisfenoles, los metales pesados, los plaguicidas y los éteres de difenilo polibromados, podría suponer un riesgo para la salud humana y debería investigarse en profundidad.

7.3.2. Influencia de los factores en la ingesta de parabenos

La **tabla 7** muestra una asociación significativa de IMC alto con parabenos totales altos (OR= 3,32, valor de p=0,020) y chicas con ingesta de MeP (OR= 3,05, valor de p= 0,026). Además, las de género femenino con un IMC >25 y 30 kg/m² tenían una probabilidad 5,8 y 5,9 veces mayor de pertenecer al tercil más alto de exposición dietética a parabenos totales y MeP, respectivamente (OR= 5,82, valor de p= 0,004; OR= 5,90, valor p= 0,003). Los chicos tenían un 50 % más de probabilidades que el sexo opuesto de pertenecer al tercil más alto de exposición dietética a parabenos totales y PrP. Otros factores significativos en relación con el PrP fueron la pertenencia a una familia numerosa y el tabaquismo en el caso de los chicos, mientras que el rango ocupacional del padre precedía el BuP en las adolescentes.

Tabla 7a. Factores predictores de pertenencia al tercil más alto de exposición dietética global a parabenos totales según sexo.

Parabenos Totales		Ref.	Chicos			Chicas		
			p	OR	95% IC	p	OR	95% IC
Sexo	Ref. Chicas							
	Chicos		0,026	1,49	1,05 – 2,10			
Edad	Ref. Edad > 14 años							
	Edad ≤ 14 años		0,549	1,28	0,57 – 2,85	0,045	3,10	1,03 – 9,39
IMC	Ref. IMC < 25 kg/m ²							
	IMC ≥ 25 kg/m ²		0,336	0,66	0,29 – 1,53	0,020	3,32	1,21 – 9,15
Familia numerosa	Ref. No							
	Sí		0,285	1,55	0,70 – 3,44	0,357	1,62	0,58 – 4,56
Fumador	Ref. Nunca							
	Antes		0,540	1,43	0,46 – 4,46	0,802	1,17	0,34 – 4,06
	Actualmente		0,575	0,71	0,22 – 2,32	0,699	1,33	0,32 – 5,52
Clasificación ocupacional del padre	Ref. Baja cualificación							
	Media-alta cualificación		0,545	1,27	0,59 – 2,73	0,312	1,65	0,63 – 4,34
Clasificación ocupacional de la madre	Ref. Media-alta cualificación							
	Baja cualificación		0,739	1,16	0,48 – 2,85	0,415	1,78	0,45 – 7,05

IMC: índice de masa corporal; Ref: categoría de referencia; OR: razón de probabilidades; IC 95%: intervalo de confianza. Los valores con un valor de p < 0,050 se destacan en negrita.

Tabla 7b. Factores predictores de pertenencia al tercil más alto de exposición dietética global a metilparabeno según sexo.

Metilparabeno		<i>p</i>	OR	95% IC			
Sexo	Ref. Chicas						
	Chicos	0,168	1,28	0,90-1,81			
		Chicos			Chicas		
		<i>p</i>	OR	95% IC	<i>p</i>	OR	95% IC
Edad	Ref. Edad > 14 años						
	Edad ≤ 14 años	0,963	0,98	0,44-2,17	0,136	2,25	0,78-6,49
IMC	Ref. IMC < 25 kg/m ²						
	IMC ≥ 25 kg/m ²	0,643	0,82	0,36-1,87	0,026	3,05	1,14-8,12
Familia numerosa	Ref. Sí						
	No	0,312	0,66	0,30-1,47	0,651	0,79	0,29-2,17
Fumador	Ref. Nunca						
	Antes	0,651	1,30	0,42-4,03	0,513	1,48	0,46-4,83
	Actualmente	0,947	0,96	0,31-2,98	0,867	1,13	0,28-4,50
Clasificación ocupacional del padre	Ref. Media-alta cualificación						
	Baja cualificación	0,451	0,75	0,35-1,60	0,323	0,63	0,25-1,59
Clasificación ocupacional de la madre	Ref. Media-alta cualificación						
	Baja cualificación	0,949	0,97	0,40-2,34	0,707	1,28	0,36-4,58

IMC: índice de masa corporal; Ref: categoría de referencia; OR: razón de probabilidades; IC 95%: intervalo de confianza. Los valores con un valor de $p < 0,050$ se destacan en negrita.

Tabla 7c. Factores predictores de pertenencia al tercil más alto de exposición dietética global a etilparabeno según sexo.

Etilparabeno		<i>p</i>	OR	95% IC			
Sexo	Ref. Chicas						
	Chicos	0,295	1,20	0,85-1,69			
		Chicos			Chicas		
		<i>p</i>	OR	95% IC	<i>p</i>	OR	95% IC
Edad	Ref. Edad > 14 años						
	Edad ≤ 14 años	0,256	0,61	0,26-1,43	0,061	2,70	0,96-7,61
IMC	Ref. IMC < 25 kg/m ²						
	IMC ≥ 25 kg/m ²	0,192	1,77	0,75-4,17	0,846	1,10	0,41-2,96

Familia numerosa	Ref. Sí						
	No	0,708	0,85	0,37-1,98	0,988	1,01	0,37-2,77
Fumador	Ref. Nunca						
	Antes	0,733	0,81	0,25-2,66	0,763	0,83	0,24-2,82
	Actualmente	0,308	1,82	0,58-5,77	0,290	2,03	0,55-7,57
Clasificación ocupacional del padre	Ref. Media-alta cualificación						
	Baja cualificación	0,051	0,45	0,20-1,00	0,963	0,98	0,40-2,41
Clasificación ocupacional de la madre	Ref. Media-alta cualificación						
	Baja calificación	0,915	1,05	0,41-2,69	0,731	1,24	0,36-4,33

IMC: índice de masa corporal; Ref: categoría de referencia; OR: razón de probabilidades; IC 95%: intervalo de confianza. Los valores con un valor de $p < 0,050$ se destacan en negrita.

Tabla 7d. Factores predictores de pertenencia al tercil más alto de exposición dietética global a propilparabeno según sexo.

Propilparabeno		<i>p</i>	OR	95% IC			
Sexo	Ref. Chicas						
	Chicos	0,028	1,47	1,04-2,07			
			Chicos		Chicas		
		<i>p</i>	OR	95% IC	<i>p</i>	OR	95% IC
Edad	Ref. Edad > 14 años						
	Edad ≤ 14 años	0,963	0,98	0,43-2,26	0,218	1,96	0,67-5,71
IMC	Ref. IMC < 25 kg/m ²						
	IMC ≥ 25 kg/m ²	0,600	0,79	0,33-1,90	0,983	1,01	0,36-2,83
Familia numerosa	Ref. Sí						
	No	0,011	0,34	0,15-0,79	0,750	1,20	0,41-3,46
Fumador	Ref. Nunca						
	Antes	0,025	4,14	1,20-14,33	0,679	0,76	0,21-2,75
	Actualmente	0,682	1,28	0,40-4,11	0,410	1,76	0,46-2,96
Clasificación ocupacional del padre	Ref. Media-alta calificación						
	Baja cualificación	0,304	0,65	0,29-1,47	0,747	1,17	0,46-2,96
Clasificación ocupacional de la madre	Ref. Media- alta cualificación						
	Baja cualificación	0,358	1,57	0,60-4,06	0,355	1,95	0,48-8,00

IMC: índice de masa corporal; Ref: categoría de referencia; OR: razón de probabilidades; IC 95%: intervalo de confianza. Los valores con un valor de $p < 0,050$ se destacan en negrita.

Tabla 7e. Factores predictores de pertenencia al tercil más alto de exposición dietética global a butilparabeno según sexo.

Butilparabeno		<i>p</i>	OR	95% IC			
Sexo	Ref. Chicas						
	Chicos	0,371	1,17	0,38-1,64			
			Chicos		Chicas		
		<i>p</i>	OR	95% IC	<i>p</i>	OR	95% IC
Edad	Ref. Edad > 14 años						
	Edad ≤ 14 años	0,621	1,23	0,54-2,79	0,578	1,34	0,48-3,78
IMC	Ref. IMC < 25 kg/m ²						
	IMC ≥ 25 kg/m ²	0,061	0,43	0,18-1,04	0,981	0,99	0,36-2,75
Familia numerosa	Ref. Sí						
	No	0,077	0,48	0,21-1,08	0,162	0,48	0,17-1,34
Fumador	Ref. Nunca						
	Antes	0,146	2,39	0,38-7,72	0,145	0,39	0,11-1,39
	Actualmente	0,554	0,70	0,21-2,30	0,545	1,50	0,40-5,59
Clasificación ocupacional del padre	Ref. Media-alta cualificación						
	Baja cualificación	0,572	0,80	0,36-1,75	0,036	0,36	0,14-0,94
Clasificación ocupacional de la madre	Ref. Media-alta cualificación						
	Baja cualificación	0,719	1,18	0,47-2,95	0,905	0,93	0,27-3,17

IMC: índice de masa corporal; Ref: categoría de referencia; OR: razón de probabilidades; IC 95%: intervalo de confianza. Los valores con un valor de $p < 0,050$ se destacan en negrita.

El presente análisis mostró diferencias entre chicos y chicas adolescentes con respecto a los factores que predicen una ingesta alta de parabenos. En general, los adolescentes varones tenían un mayor riesgo de exposición dietética alta a parabenos totales y PrP. Esto puede explicarse por el hecho de que los chicos consumen más alimentos con altas concentraciones de PrP que las del sexo opuesto. De hecho, los de sexo masculino consumían más atún enlatado, jamón, piña y bollería que las chicas, como se puede observar en la tabla 6. Estos resultados no pueden compararse con otros estudios que midieron la PrP en la orina (Calafat et al., 2010; Engel et al., 2010; Feizabadi et al., 2020a; Kang et al., 2016; Yu et al., 2019).

Además, las concentraciones de parabenos en estos estudios fueron más altas en las mujeres con respecto a los hombres, probablemente debido a la presencia de parabenos en los cosméticos y otros productos de cuidado personal que son utilizados más frecuentemente por mujeres (Calafat et al., 2010; Engel et al., 2014). Como se muestra en la tabla 6, los chicos consumían más productos de panadería y bollería que ellas, lo que se asociaba con una mayor exposición diaria a BuP y PrP. A su vez, las chicas de 14 años o menos tenían mayores probabilidades de tener una ingesta total alta de parabenos. Esto puede explicarse por el aumento de la ingesta de energía que se observa en las niñas entre los 10 y los 14 años de edad, lo que a su vez aumenta su exposición dietética a los parabenos. Por el contrario, la ingesta de energía en adolescentes de 14 a 16 años disminuye como resultado de llegar al final del proceso de crecimiento, generalmente alrededor de los 16 años (Deheeger et al., 2002). Además, los cambios en el estilo de vida y la dieta afectarán, a la exposición dietética a los parabenos a lo largo de la vida. La asociación encontrada entre la edad y una mayor exposición también puede deberse a un mayor consumo de alimentos con mayor concentración de parabenos, como los alimentos procesados, por parte de la población adolescente (Soni et al., 2005). En este sentido, un estudio transversal realizado en España, el estudio ANIBES, reveló que las elecciones alimentarias cambian con la edad y las niñas de 9 a 12 años consumen más alimentos procesados que las niñas de 13 a 17 años (Partearroyo et al., 2019). Estudios como este respaldan la idea de que la adolescencia es una etapa crucial para la exposición a compuestos disruptores endocrinos.

Las probabilidades de tener una ingesta alta de PrP fueron menores en los varones adolescentes que no provenía de una familia numerosa. Este hallazgo podría atribuirse al hecho de que los hogares más grandes tienden a cocinar en casa, ya que es más económico que comprar alimentos ultraprocesados o comida rápida. De hecho, un estudio encontró que los hogares con más de un hijo consumían menos comida rápida en comparación con los que tenían un hijo o ninguno (Akabay et al., 2007).

Asimismo, fumar se asoció positivamente con una alta ingesta de PrP en los adolescentes varones. Esto puede explicarse por el hecho de que los adolescentes fumadores tienen más probabilidades de tener un estilo de vida poco saludable, realizar menos actividad física, consumir más alcohol y seguir una dieta poco saludable (Cho et al., 2011; Patino-Alonso et al., 2014). De hecho, dos estudios que incluyeron a 373 y 4372 adolescentes de México y Tailandia, respectivamente, informaron asociaciones entre una dieta poco saludable y hábitos de fumar (Boonchooduang et al., 2019; Gutiérrez-Pliego et al., 2016).

Los resultados actuales también mostraron que una clasificación ocupacional paterna más baja se asoció con menores probabilidades de tener un alto consumo de BuP en las chicas. Se ha informado que un nivel educativo paterno bajo está asociado con un nivel socioeconómico familiar más bajo (Guillaume et al., 1999). Esto puede sugerir que las familias con un nivel socioeconómico más alto tienen más acceso a los alimentos ultraprocesados ya que poseen el capital económico necesario para poder pagarlos. De hecho, varios estudios han sugerido que los hogares con un nivel socioeconómico más bajo tienden a consumir más preparaciones culinarias (alimentos sin procesar o mínimamente procesados e ingredientes culinarios procesados) (Araujo et al., 2017). Esto, junto con el hecho de que las chicas generalmente comen alimentos más saludables, podría explicar su menor riesgo de exposición dietética a los parabenos.

Varios estudios han evaluado la relación entre la exposición al parabeno y obesidad en los chicos. En este sentido, como se mencionó anteriormente, solo el estudio realizado por el grupo de Xue (2015) encontraron una asociación no significativa entre la exposición posnatal a parabenos y la obesidad infantil. Por el contrario, otro informe encontró asociaciones positivas entre los parabenos urinarios y las puntuaciones z de altura, pero solo en niños de 3 años (Guo et al., 2017). A su vez, un estudio realizado con niñas de 6 a 8 años encontró asociaciones nulas entre las mediciones de adiposidad y la exposición a parabenos (Deierlein et al., 2017). Recientemente, la Encuesta Canadiense de Medidas de Salud no logró encontrar una asociación de la concentración de parabenos en la orina con la obesidad y el síndrome metabólico (Kim y Chevrier, 2020).

Aunque ningún estudio previo ha investigado específicamente las asociaciones entre la exposición a parabenos y el sobrepeso y la obesidad en adolescentes, la asociación nula encontrada en nuestro estudio en adolescentes varones es consistente con los hallazgos informados por un estudio checo (Kolatorová et al., 2018) realizado con un pequeño grupo de participantes. En cambio, los resultados actuales no concuerdan con los aportados por la Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición (NHANES), que observó asociaciones inversas entre estos mismos parámetros en hombres (Quirós-Alcalá et al., 2018). Otro punto interesante es que la asociación positiva encontrada en el estudio entre la exposición a parabenos dietéticos en las adolescentes y el sobrepeso/obesidad difiere de los resultados informados por NHANES y el estudio checo. Otros estudios que investigaron la asociación entre el IMC y la exposición a parabenos informaron asociaciones inversas en general (Den Hond et al., 2013; Kang et al., 2016; Smith et al., 2012), asociaciones inversas en hombres (Meeker et al., 2011) y asociaciones nulas en mujeres (Meeker et al., 2013). Sin embargo, tales estudios no fueron diseñados para evaluar específicamente la asociación entre el sobrepeso y la exposición a parabenos y, por lo tanto, no se ajustaron a los factores de confusión importantes.

Los hallazgos actuales en chicas adolescentes son consistentes con las propiedades antiandrogénicas y estrogénicas de los parabenos. En este sentido, muchos estudios han discutido el dimorfismo sexual de los disruptores endocrinos químicos. Además, los efectos de los parabenos pueden verse modificados por la presencia de hormonas naturales y otros DE. Se ha informado que los estrógenos protegen contra la obesidad en humanos adultos a través de una serie de mecanismos que incluyen la supresión del apetito (Clegg et al., 2007), aumento del gasto de energía basal (Musatov et al., 2007; Xu et al., 2011), transformación de grasa blanca en grasa parda más saludable (Palmer y Clegg, 2015; Rosen y Spiegelman, 2014) y promoción de depósitos de grasa subcutánea (Palmer y Clegg, 2015). La grasa visceral y blanca está relacionada con la resistencia a la insulina, los niveles elevados de triglicéridos en sangre, el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL) elevado y los niveles sanguíneos bajos de colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL) (Ebbert y Jensen, 2013).

La testosterona también ejerce un papel protector contra el desarrollo de la obesidad y las enfermedades metabólicas en los hombres a través de la transformación de la testosterona en estradiol (Cheng et al., 2017; Ding et al., 2006). Sin embargo, los efectos de las hormonas sexuales pueden diferir entre niños, adolescentes y adultos. En los niños, la interacción entre la testosterona y la hormona del crecimiento reduce el depósito de grasa (Veldhuis et al., 2005), mientras en las niñas los estrógenos reducen la actividad lipolítica de la hormona del crecimiento, lo que provoca un aumento del depósito de grasa (Loomba-Albrecht y Styne, 2009). Esto es consistente con los resultados actuales en las adolescentes como el efecto estrogénico de los parabenos contribuyen a una mayor incidencia de sobrepeso/obesidad. Nuestro estudio es uno de los más grandes hasta la fecha en investigar la asociación entre la exposición dietética a los parabenos y sus factores influyentes, como el IMC, en adolescentes donde se incluyeron una gran cantidad de participantes.

7.4. ESTROGENICIDAD DE LA DIETA DE ESCOLARES ESPAÑÓLES Y SU OBESIDAD

7.4.1. Efecto proliferativo de bisfenoles y parabenos

El efecto proliferativo de los bisfenoles y parabenos tras realizar la evaluación de la actividad estrogénica de los compuestos puros según la metodología anteriormente mencionada en el punto 6.4.2. es la que se muestra en la siguiente tabla.

Tabla 8. Efecto proliferativo de bisfenoles y parabenos.

Producto	Concentración máxima con efecto proliferativo	Efecto proliferativo Media (DE)
Control positivo E ₂ (1 x 10 ⁻¹⁰ M)	1 x 10 ⁻¹⁰ M	6,32 ± 0,16
Control negativo (Medio de cultivo)	-	1,00 ± 0,14
BPA	1 10 ⁻⁵ M	6,84* ± 0,23
BPS	1 10 ⁻⁵ M	3,73* ± 0,10
MetilPB	1 10 ⁻⁵ M	1,20 ± 0,11
EtilPB	1 10 ⁻⁵ M	1,11 ± 0,09
PropilPB	1 10 ⁻⁵ M	1,08 ± 0,02
ButilPB	1 10 ⁻⁵ M	2,98* ± 0,38

En la **tabla 9**, se muestra las características de la población para determinar la estrogénicidad de la dieta, donde la edad media de los participantes fue de 8,35 (2,39) años y más del 70% de ellos se clasificaron en el grupo de menores de 10 años. Los valores de IMC fueron 19,57 (5,27) y 24,42 (3,90) Kg/m² para los grupos caso y control respectivamente, con diferencias significativas entre ambos valores. Se observaron diferencias no significativas entre casos y controles en ingesta calórica, actividad física extraescolar, tabaquismo entre los padres y estado puberal.

Tabla 9. Características de los participantes para el estudio del efecto estrogénico de bisfenoles y parabenos.

		Población total (n = 200)	Casos (n= 90)	Controles (n= 110)	p *
Género (Media (DE))	Masculino	52,5	55,8	49,1	0,242
	Femenino	47,5	44,2	50,9	
Edad, categorizados (%)	≤ 10 años	77,5	70,9	82,7	0,058 ‡
	> 10 años	22,5	29,1	17,3	
IMC, kg/m ² (Media (DE))		19,57	24,42	15,80	< 0,001
		(5,27)	3,90	2,22	
IMC, categorizado (%)	< 25 kg/m ²	56,1	-	-	-
	≥ 25 kg/m ²	43,9			
Consumo energético, Kcal/día (Media (DE))		1987,95 (469,48)	1967,69 (451,28)	2000,26 (492,45)	0,675
Actividad física (fuera de la escuela) (%)	No	39,9	42,7	40,7	0,995 ‡
	Sí	60,1	57,3	59,3	
Tabaquismo entre los padres (%)	No	75,6	76,7	75,7	1,000 ‡
	Sí	24,4	23,3	24,3	
Estado puberal (%)	No	79,0	72,1	84,5	0,051 ‡
	Sí	21,0	27,9	15,5	

* Prueba T de Student

‡ Chi-cuadrado de Pearson

Nuestro grupo de investigación ha sido pionero en utilizar el FFQ y el cuestionario de 24 horas para estimar la exposición dietética diaria a bisfenoles y parabenos y su relación con su efecto proliferativo en el desarrollo de sobrepeso y obesidad. Además, como ya se ha ido comentando en puntos anteriores, las concentraciones de DE de los alimentos han sido realizadas a través de mediciones directas por miembros de nuestro grupo de investigación (Galvez-Ontiveros et al., 2021). El grupo de Heras-González (2019) estudiaron la relación de la obesidad con el estilo de vida y la exposición dietética al BPA y algunos fitoestrógenos, que son compuestos naturales de plantas que forman parte de la dieta habitual del ser humano, que tienen efectos estrogénicos similares a los DE. Estudiaron esta asociación en un grupo de escolares españoles y determinaron que la probabilidad de normopeso frente a la obesidad se relacionaba significativamente con el efecto proliferativo total (OR=0,51; p= 0,026).

Los resultados obtenidos en nuestro estudio se obtuvieron de niños sanos que no recibieron suplementos de estrógenos lo que permite extrapolar los datos a la población general. En referencia a las características generales de la población de estudio, tenemos una muestra donde el 56,1% de los niños (controles) se encontraban en el rango de normopeso (IMC medio= 15,80 Kg/m²) y el resto de participantes (casos) se categorizaron en sobrepeso y obesidad (IMC medio = 24,42 Kg/m²). No pudimos encontrar diferencia relacionada con el estado puberal, aunque un mayor porcentaje de casos (27,9%) había alcanzado la pubertad en comparación con los controles (72,1%). Probablemente esto se explique porque quizás haya más niñas en este grupo que tengan una edad de desarrollo más temprana que los niños según los parámetros establecidos por la Asociación Española de Pediatría (2014). Esta etapa se adquiere a los 10 años las niñas y a los 12 años los niños.

7.4.2. Ingestas medias de bisfenoles y parabenos y efecto proliferativo de la dieta para casos y controles

No se observaron diferencias significativas entre casos y controles para BPA, BPS y BPs de la dieta (total y por grupos de alimentos), excepto para el BPA de vegetales cuyo valor fue significativamente mayor para los casos ($p=0,003$). La estrogenicidad de la dieta por efecto proliferativo (EP) alcanzó valores de 2,89 (1,91) y 3,38 (3,04) eq. E² x10⁻⁸ casos y controles respectivamente, sin diferencias significativas entre ambos grupos (**tabla 10a**). Por otro lado, se observaron diferencias significativas entre casos y controles para la ingesta de MetilPB, ButilPB y PBs para algunos grupos de alimentos. Las ingestas de MetilPB y PB de huevos y MetilPB total fueron significativamente mayores para los casos ($p=0,017$, $p=0,007$ y $p=0,023$ respectivamente), mientras que las ingestas de ButilPB de vegetales y frutas fueron significativamente mayores para los controles ($p=0,015$ y $p=0,012$, respectivamente). En cuanto al efecto proliferativo total de los PB, se observaron diferencias no significativas entre la dieta de casos y controles ($p=0,453$). Sin embargo, la dieta de los controles tuvo un efecto proliferativo de ButilPB significativamente mayor que los casos ($p=0,018$) (**tabla 10b**).

Tabla 10a. Ingesta media (DE) de BPA, BPS y bisfenoles totales (BPs) por grupos de alimentos y efecto proliferativo (EP) de la dieta para casos y controles.

Grupos Alimentos	CASOS			CONTROLES				
	Consumo (g día ⁻¹)	Bisfenoles (ng día ⁻¹)		Consumo (g día ⁻¹)	Bisfenoles (ng día ⁻¹)			
		BPA	BPS	BPs		BPA	BPS	BPs
Productos lácteos	26,52 (25,22)	44,11 (39,63)	115,80 (104,04)	171,91 (141,85)	27,87 (21,13)	48,03 (38,17)	126,09 (100,20)	193,47 (132,34)
Huevos	26,75 (16,33)	-	-	-	30,72 (27,93)	-	-	-
Carne	92,19 (37,27)	355,85 (154,73)	441,04 (300,13)	796,89 (443,67)	95,91 (79,80)	333,08 (159,06)	433,47 (299,55)	766,55 (449,73)
Pescado	17,79 (56,87)	2399,07 (3275,16)	1101,58 (1503,85)	5680,30 (4971,29)	13,83 (10,18)	3412,55 (3991,04)	1566,94 (1832,56)	5624,90 (5566,60)
Vegetales*	126,55 (94,35)	171,17 (294,23)	1710,64 (1308,30)	1997,98 (1345,22)	179,60 (299,80)	327,55 (430,78)	2012,36 (1390,88)	2361,38 (1440,45)
Frutas	178,65 (232,23)	753,37 (912,82)	2027,21 (4263,18)	2952,22 (5041,45)	166,19 (221,82)	748,72 (614,97)	2065,98 (8379,93)	2866,82 (8506,14)
Cereales	9,63 (11,29)	3,84 (3,97)	1,65 (6,91)	9,44 (8,35)	9,39 (11,60)	3,60 (4,04)	1,68 (6,44)	5,21 (8,51)
Pasteles	14,25 (14,68)	204,15 (293,01)	6,21 (9,78)	266,05 (305,90)	11,32 (11,54)	189,04 (265,67)	5,58 (6,73)	200,75 (273,66)
Varios	40,19 (17,47)	331,19 (272,40)	1626,57 (1517,24)	2028,52 (1777,68)	49,78 (61,31)	334,49 (260,01)	1663,05 (1549,17)	2072,92 (1795,04)
Total	-	4218,64 (3654,60)	7030,71 (4872,00)	11249,34 (7480,39)	-	5349,028 (3909,47)	7105,14 (9157,49)	13224,17 (11556,45)
EP (Eq, E ² x 10 ⁻⁸)	-	0,93 (0,75)	1,00 (0,69)	2,89 (1,91)	-	1,17 (0,87)	0,96 (0,47)	3,38 (3,04)

Casos y controles diferencias significativas para *BPA (prueba U de Mann-Whitney).

En referencia a los resultados obtenidos de la ingesta media de bisfenoles por grupos de alimentos, tabla 10a, podemos observar que existe diferencia significativa entre casos y controles y la ingesta de BPA de vegetales, siendo mayor para los controles (p=0,003).

Este hecho puede explicarse porque los controles solían tener una dieta hipocalórica en comparación con los casos en los que prevalecía el consumo de algunos alimentos de grupos como las verduras. Esto supone que estos participantes tienen una mayor ingesta de BPA. También observamos que en ambos grupos la ingesta total de BPS es superior

a la del BPA. Este hecho puede explicarse como consecuencia de las restricciones del uso de BPA que se llevan a cabo para reemplazar el BPA por sus análogos.

Tabla 10b. Ingesta media (DE) de MetilPB, EtilPB, PropilPB, ButilPB y parabenos totales (PBs) por grupos de alimentos y efecto proliferativo (EP) de la dieta para casos y controles.

Grupo de alimentos	CASOS						CONTROLES					
	Consumo (g día ⁻¹)	Parabenos (ng día ⁻¹)					Consumo (g día ⁻¹)	Parabenos (ng día ⁻¹)				
	MeP	EtP	PrP	BuP	PBs		MeP	EtP	PrP	BuP	PBs	
Derivados Lácteos	26,52 (25,22)	- (3011,89)	1321,35 (3011,89)	- (3011,89)	- (3011,89)	1321,35 (3011,89)	27,87 (21,13)	- (2106,21)	949,61 (2106,21)	- (2106,21)	- (2106,21)	949,61 (2106,21)
Huevos* §	26,75 (16,33)	7086,16 (5976,30)	- (5976,30)	- (5976,30)	- (5976,30)	7086,16 (5976,30)	30,72 (27,93)	5204,72 (4423,53)	- (4423,53)	- (4423,53)	- (4423,53)	5204,75 (4423,53)
Carne	92,19 (37,27)	2668,69 (2088,62)	- (306,45)	308,77 (306,45)	- (2144,95)	3048,35 (2144,95)	95,91 (79,80)	3175,91 (5174,61)	274,47 (227,01)	- (227,01)	- (227,01)	3450,37 (5171,42)
Pescado	17,79 (56,87)	- (8347,18)	7745,56 (8347,18)	885,84 (1442,67)	- (8545,23)	9052,44 (8545,23)	13,83 (10,18)	- (9815,35)	7956,77 (9815,35)	979,46 (1766,79)	- (1766,79)	9101,71 (10251,81)
Vegetales ¥	126,55 (94,35)	1020,77 (3622,37)	1110,24 (3489,40)	- (4976,15)	0,40 (0,73)	2131,41 (4976,15)	179,60 (299,80)	384,32 (1423,17)	841,06 (1537,69)	- (1537,69)	0,54 (0,96)	1225,92 (2111,15)
Frutas ¥	178,65 (232,23)	7143,32 (18175,92)	788,69 (1442,45)	683,51 (2837,38)	3525,77 (3707,87)	12141,29 (19167,25)	166,19 (221,82)	3529,74 (6707,75)	476,10 (704,58)	910,26 (4125,29)	4335,04 (3312,27)	9251,14 (8231,11)
Cereales	9,63 (11,29)	1972,89 (5778,37)	851,36 (676,63)	24,87 (64,41)	41,30 (48,21)	2924,42 (5754,86)	9,39 (11,60)	1506,72 (934,95)	1050,22 (1974,64)	65,03 (247,09)	41,94 (50,24)	2688,35 (2628,40)
Pasteles	14,25 (14,68)	- (871,53)	- (871,53)	372,22 (666,42)	36,75 (166,90)	2924,42 (5754,86)	11,32 (11,54)	- (871,53)	- (871,53)	457,32 (871,53)	17,76 (27,69)	653,23 (964,49)
Varios	40,19 (17,47)	56,50 (67,67)	- (10521,77)	- (3158,65)	1,88 (5,94)	617,03 (782,01)	49,78 (61,31)	53,89 (57,90)	- (57,90)	- (57,90)	0,54 (1,95)	62,36 (57,70)
Total*	-	19948,33 (20997,89)	11817,19 (10521,77)	2275,20 (3158,65)	3606,10 (3736,98)	37646,82 (25678,39)	-	13855,35 (10080,90)	11273,76 (10616,35)	2686,53 (5075,48)	4395,81 (3315,12)	32211,45 (17568,64)
EP (Eq. E2 x 10 ⁻⁸) ¥	-	0,42 (0,23)	0,37 (0,33)	0,06 (0,05)	0,33 (0,34)	1,28 (0,81)	-	0,88 (0,37)	0,33 (0,26)	0,06 (0,04)	0,40 (0,30)	1,13 (0,59)

Casos y controles diferencias significativas para * MetilPB , ¥ ButilPB , § PBs (prueba U de Mann-Whitney).

En la tabla 10b se observa que hubo diferencia significativa entre casos y controles y el aporte de MetilPB y PBs en el grupo de alimentos del huevo ($p=0,017$ y $p= 0,007$ respectivamente), siendo mayor en los casos. Además, también encontramos que las ingestas de ButilPB en vegetales y frutas fueron significativamente más altas para los controles ($p = 0,015$ y $p = 0,012$, respectivamente). Estas diferencias se pueden explicar por el patrón dietético que llevan a cabo los niños que se ha comentado anteriormente. Estas asociaciones encontradas entre el IMC y una mayor exposición a través de la dieta a algunos disruptores endocrinos podrían explicarse, entre otros factores, por la edad, donde los participantes de mayor edad tienen un mayor requerimiento de nutrientes lo que supone un aumento en el consumo de alimentos con mayor concentración de bisfenoles y parabenos como alimentos procesados.

7.4.3. Efecto proliferativo de bisfenoles y parabenos como factores influyentes en el IMC

A continuación, se muestra en la **tabla 11** la influencia del efecto proliferativo de la dieta sobre el sobrepeso y la obesidad para la población total (a), niños (b) y niñas (c). El efecto proliferativo de los BP totales y EtilPB para los niños y el efecto proliferativo de ButilPB para las niñas fueron factores que influyeron significativamente en el sobrepeso y la obesidad. El riesgo de tener sobrepeso u obesidad fue 2,90 y 3,26 mayor cuando el efecto proliferativo de la dieta a partir de BP totales y ButilPB respectivamente, fue mayor que el valor mediano. Por otro lado, el ButilPB redujo el riesgo de sobrepeso u obesidad entre las niñas (OR=0,30; IC: 0,09 – 0,93).

Tabla 11a. Efecto proliferativo de bisfenoles y parabenos como factores influyentes en el IMC de la población total, mediante análisis de regresión logística (valores brutos y ajustados).

	OR cruda			OR ajustada		
	OR	IC del 95 %	<i>p</i>	OR	IC del 95 %	<i>p</i>
BPA (Ref. EP < valor medio)	1,04	0,62 - 1,76	0,880	0,76	0,42 - 1,37	0,360
BPS (Ref. EP < valor medio)	0,96	0,57 - 1,62	0,880	0,71	0,39 - 1,27	0,247
BPs (Ref. EP < valor medio)	1,34	0,82 - 2,38	0,221	1,15	0,60 - 2,19	0,679
MetilPB (Ref. EP < valor medio)	1,73	0,10 - 2,98	0,051	1,55	0,77 - 3,13	0,220
EtilPB (Ref. EP < valor mediano)	0,99	0,59 - 1,68	0,987	1,70	0,81 - 3,57	0,161
PropilPB (Ref. EP < valor medio)	1,08	0,64 - 1,84	0,773	0,84	0,42 - 1,66	0,615
ButilPB (Ref. EP < valor medio)	0,64	0,38 - 1,09	0,102	0,61	0,31 - 1,19	0,149
PBs (Ref. EP < valor medio)	0,78	0,46 - 1,31	0,351	1,12	0,56 - 2,25	0,741

BPA y BPS se ajustaron por actividad física; MetilPB, PropilPB y ButilPB se ajustaron por consumo de energía y actividad física; EtilPB y PBs se ajustaron por edad, aporte calórico y actividad física. Los bisfenoles se ajustaron por consumo de energía y actividad física.

Tabla 11b. Efecto proliferativo de bisfenoles y parabenos como factores influyentes en el IMC de niños, mediante análisis de regresión logística (valores brutos y ajustados).

	OR cruda			OR ajustada		
	OR	IC del 95 %	<i>p</i>	OR	IC del 95 %	<i>p</i>
BPA (Ref. EP < valor medio)	0,78	0,38 - 1,63	0,510	0,58	0,25 - 1,33	0,199
BPS (Ref. EP < valor medio)	1,36	0,66 - 2,82	0,403	0,61	0,21 - 1,78	0,366
BPs (Ref. EP < valor medio)	2,07	0,96 - 4,48	0,063	2,90	1,28 - 6,61	0,011
MetilPB (Ref. EP < valor medio)	0,51	0,24 - 1,09	0,082	2,49	0,79 - 7,81	0,118
EtilPB (Ref. EP < valor medio)	0,89	0,43 - 1,84	0,758	3,26	1,03 - 10,24	0,044
PropilPB (Ref. EP < valor medio)	1,13	0,54 - 2,34	0,752	0,50	0,17 - 1,46	0,207
ButilPB (Ref. EP < valor medio)	1,24	0,60 - 2,55	0,564	1,07	0,38 - 3,02	0,896
PBs (Ref. EP < valor medio)	0,81	0,38 - 1,70	0,568	1,25	0,47 - 3,30	0,653

BPA y BP se ajustaron por actividad física; BPS, MetilPB, EtilPB, PropilPB, ButilPB se ajustaron por edad, consumo de energía, actividad física, tabaquismo entre los padres y estado puberal. Los bisfenoles se ajustaron por actividad física. Los parabenos se ajustaron por consumo de energía y actividad física.

Tabla 11c. Efecto proliferativo de bisfenoles y parabenos como factores influyentes en el IMC de niñas, mediante análisis de regresión logística (valores brutos y ajustados).

	OR cruda			OR ajustada		
	OR	IC del 95 %	p	OR	IC del 95 %	p
BPA (Ref. EP < valor medio)	1.50	0,69 - 3,27	0.309	1.78	0,64 - 4,96	0.271
BPS (Ref. EP < valor medio)	1.37	0,63 - 3,00	0.433	1.12	0,45 - 2,79	0.811
BPs (Ref. EP < valor medio)	0.80	0,42 - 1,94	0.906	1.09	0,47 - 2,52	0.845
MetilPB (Ref. EP < valor medio)	1.55	0,70 - 3,47	0.283	1.17	0,44 - 3,13	0.756
EtilPB (Ref. EP < valor medio)	0.83	0,38 - 1,80	0.634	1.00	0,34 - 2,95	0.995
PropilPB (Ref. EP < valor medio)	1.39	0,64 - 3,02	0.411	1.40	0,58 - 3,39	0.453
ButilPB (Ref. EP < valor medio)	0.51	0,24 - 1,10	0.086	0.30	0,09 - 0,93	0.037
PBs (Ref. EP < valor medio)	0.71	0,33 - 1,52	0.709	0.86	0,38 - 1,93	0.711

El BPA se ajustó por consumo de energía y actividad física; BPS y BPs se ajustaron por actividad física; MetilPB se ajustó por consumo de energía; EtilPB se ajustó por edad, consumo de energía, actividad física y estado puberal; PropilPB se ajustó por edad y tabaquismo entre los padres y ButilPB se ajustó por edad, consumo de energía y actividad física. Los parabenos se ajustaron por edad.

La tabla 11 muestra la influencia del efecto proliferativo de la dieta sobre el sobrepeso y la obesidad para el total de la población en función del sexo. El efecto proliferativo de los BP totales y EtilPB para los niños y el efecto proliferativo de ButilPB para las niñas fueron factores que influyeron significativamente en el sobrepeso y la obesidad. El riesgo de tener sobrepeso u obesidad fue 2,90 y 3,26 mayor cuando el efecto proliferativo de la dieta a partir de BP totales y ButilPB respectivamente, fue mayor que el valor medio. Como comentábamos anteriormente, los parabenos y los bisfenoles se han asociado para desarrollar efectos estrogénicos debido a su estructura similar al estradiol y su capacidad para aumentar la expresión de PPAR y C/EBP α , genes relacionados con la adipogénesis. Por otro lado, ButilPB redujo el riesgo de sobrepeso u obesidad entre las niñas (OR=0,30; IC: 0,09 – 0,93).

En cuanto al efecto proliferativo total de los bisfenoles, se observaron diferencias no significativas entre la dieta de casos y controles (2,89 y 3,38 eq. E² x10⁻⁸ respectivamente).

La estrogénicidad de la dieta debida a los parabenos no muestra diferencias significativas entre la dieta de casos y controles (p=0,453). Sin embargo, la dieta de los controles tuvo un efecto proliferativo de ButilPB significativamente mayor que los casos (p=0,018).

Los efectos de los disruptores endocrinos como obesógenos es un hecho que cuenta con considerable evidencia científica. Por lo tanto, se ha demostrado que estos químicos provocan efectos biológicos que alteran la adipogénesis y conducen al aumento de peso (Gupta et al., 2020). La expansión del tejido adiposo, conocida como adipogénesis, se subdivide en los procesos de hiperplasia de células grasas, caracterizados por la formación de nuevos adipocitos a través de la diferenciación de precursores residentes y la hipertrofia de células grasas (Biemann et al., 2021). La obesidad es un estado de inflamación crónica y se caracteriza por un exceso de tejido adiposo y está asociada con la resistencia a la insulina y el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 (DM2), así como otras alteraciones metabólicas (Brown y Clegg, 2015). La proteína de unión al potenciador alfa, C/EBP α , junto con el receptor PPAR γ , son los principales factores transcripcionales que regulan la diferenciación de los adipocitos (Rego-Gregorio et al., 2021) y también están involucrados en la transcripción de Slc2a4, que es un gen que codifica el transportador de glucosa sensible a la insulina GLUT4 (Reina-Pérez et al., 2021). Asu vez, el E2 es una hormona que, además de participar en la reproducción masculina y femenina, tiene una importante influencia en la regulación del desarrollo del tejido adiposo a través de la regulación de la sensibilidad a la insulina y la homeostasis glucémica (Bjune et al., 2022). Este rol lo realiza debido a su unión a RE que están involucrados en la regulación de algunos genes relacionados con la estimulación de la diferenciación de adipocitos como el gen Slc2a4/GLUT4, la lipoproteína lipasa (LPD), Cyp19 (aromatasa) y otros genes implicados en la diferenciación de adipocitos, funcional y obesidad (Fátima et al., 2019).

La composición del tejido adiposo cambia drásticamente en la obesidad, lo que implica alteraciones en el tamaño y número de adipocitos, el contenido de células inmunitarias y la matriz extracelular, lo que resulta en una predisposición a los trastornos metabólicos.

En adultos, el E2 se produce en sitios extragonadales, incluido el tejido adiposo. Sin embargo, en mujeres posmenopáusicas, el tejido adiposo es la principal fuente de producción de estrógenos en el organismo y por ello, el responsable de la regulación del aporte energético (Lizcano et Guzmán, 2014).

Se ha informado que los estrógenos protegen contra la obesidad en humanos adultos a través de una serie de mecanismos que incluyen la supresión del apetito, la reducción del colesterol total y los niveles relativos de LDL, el aumento del gasto de energía basal, la conversión de la grasa blanca en grasa marrón más sana y la deposición de grasa subcutánea (Ebbert y Jensen, 2013).

En referencia al BPA y BPS, compuestos con una estructura similar al E2, algunos estudios han confirmado que estos compuestos químicos están involucrados en los procesos de diferenciación de preadipocitos y acumulación de lípidos (Choi et al., 2021) que contribuyen a aumentar el riesgo de trastornos metabólicos y obesidad al cambiar las vías endocrino-metabólicas en el tejido adiposo (Kim et al, 2019). Martínez y colaboradores (2020) compararon la actividad obesogénica del BPA y su análogo BPS mediante ensayos *in vitro* con una línea celular de preadipocitos 3T3-L1. Determinaron que las células 3T3-L1 tratadas con bisfenoles provocaban un aumento en el número de preadipocitos diferenciados, así como un aumento en la capacidad de almacenar gotitas de lípidos en comparación con el control. Esto está relacionado con la regulación positiva detectada de los factores de transcripción C/EBP α y PPAR γ a través de su unión a los RE que actúan como antagonistas estrogénicos (Aaseth et al., 2022). Los resultados sugieren que el BPS tiene una mayor actividad disruptora endocrina en comparación con el BPA, probablemente debido a su polaridad y la presencia de azufre en la estructura (Gallart-Ayala et al., 2010) o debido a sus propiedades químicas como la termoestabilidad y la fotorresistencia (Deceuninck et al., 2015). Esto proporciona más evidencia de sus efectos disruptores endocrinos que imitan el estrógeno en las células madre humanas. De esta forma, la exposición directa a estos bisfenoles puede contribuir a la disfunción del tejido adiposo y aumentar el riesgo de obesidad (Choi et al., 2021).

Además, en células 3T3-L1 de ratón, el grupo de Saal (2014), observaron que el BPA aumentaba la actividad de LPL y la acumulación de triacilglicerol, así como el transportador de glucosa GLUT4 y la captación de glucosa en las células de los adipocitos a través de un mecanismo que involucra la activación de ER- α .

Sin embargo, encontramos que solo el efecto proliferativo de BPS es superior al BPA en los casos pero no en los controles. Asimismo, solo existe una diferencia significativa relacionada con el efecto proliferativo del BPA en función del IMC pero no para el resto de disruptores endocrinos.

El efecto proliferativo de los parabenos podría explicarse por el aumento significativo de la expresión de PPAR y C/EBP α (Elmore et al., 2020), que desempeñan un papel importante en la adipogénesis y la acumulación de lípidos y hacen que su potencial obesogénico sea cada vez más preocupante. El grupo de Hu (2013) fue el primero en demostrar los efectos adipogénicos de los parabenos tanto en 3T3-L1 murino como en hADSC, los dos modelos de adipogénesis *in vitro* más utilizados. No encontramos diferencia significativa en referencia al efecto proliferativo de los parabenos en nuestra muestra estudiada a excepción de ButilPB.

7.5. EFECTOS DE LOS POLIMORFISMOS GENÉTICOS EN EL ÍNDICE DE MASA CORPORAL SEGÚN LA EXPOSICIÓN DIETÉTICA A BISFENOLES Y PARABENOS

Aunque inicialmente, se seleccionaron treinta y cinco SNPs con gran relevancia clínica en el sobrepeso y la obesidad mediante una búsqueda en bases de datos como Ensembl (<https://www.ensembl.org/index.html>), Navegador del genoma (<https://genome.ucsc.edu>) y genes NCBI (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/>), solo las variantes rs9939609 y rs9436303 se eligieron finalmente como disruptores importantes de las vías de leptina y biomarcadores, siguiendo dos criterios de selección: 1) una frecuencia de alelo menor (FAM) superior a 0,2, y 2) un mayor número de publicaciones actualizadas relacionadas con la obesidad. Las características de los SNP seleccionados se resumen en la **tabla 12**.

Tabla 12. Resumen de los aspectos de los SNP seleccionados asociados a la variabilidad del IMC en la población española (n = 101).

Nombre Gen	SNP	Posición Cromosómica GRCh38.p13	Alelo de referencia/Alelo alternativo	Frecuencia de genotipo (N)*	Frecuencias alélicas (N)*	
					Alelo de referencia	Alelo menor (FAM)
<i>FTO</i>	rs9939609	chr16: 53786615	T/A	TT: 0.439 (47) AT: 0.374 (40) AA: 0.187 (20)	0.626 (134)	0.374 (80)
<i>LEPR</i>	rs9436303	chr1: 65430991	A/G	AA: 0.542 (58) AG: 0.336 (36) GG: 0.121 (13)	0.710 (152)	0.290 (62)

*Las frecuencias genotípicas y alélicas establecidas para la población española se tomaron de la base de datos Ensembl (<https://www.ensembl.org/index.html>)

En la siguiente **tabla 13** se muestran las características de la población para este estudio que es una submuestra procedente de los participantes de la tabla 1. Los sujetos presentaron una edad media de 20,3 años. La media (DE) del IMC fue de 24,66 kg/m² (5,24), y la mayoría de los participantes (58,5%) se clasificaron dentro del grupo de normopeso y el 38,3% desarrollaron sobrepeso u obesidad, respectivamente. En cuanto a la exposición dietética estimada a bisfenoles y parabenos, los valores medianos fueron 99,9 y 242,4 ng/kg peso/día, respectivamente.

Tabla 13. Características generales de la submuestra poblacional para el estudio genético.

	N	Media	DE	%	Mediana	RIQ
Edad (años)	101	20,3	3,0			
Peso (Kg)	101	69,7	17,1			
Talla (m)	101	1,7	0,1			
IMC categorizado*	101	24,66	5,24			
Bajopeso	3			3,2		
Normopeso	55			58,5		
Sobrepeso	20			21,3		
Obesidad	16			17,0		
IMC (kg/m²)	101				22,9	21,3-26,9
Bisfenoles (ng/día)	101				6874,0	4039,6-8997,9
Bisfenoles (ng/kg peso/día)	101				99,9	63,4-156,5
Parabenos (ng/día)	101				16867,3	11152-3-25753,3
Parabenos (ng/kg peso/día)	101				242,4	168,3-377,4

E: desviación estándar; IMC: índice de masa corporal; pc: peso corporal; RIQ: rango intercuartílico.

*p < 0,001 para distribución de grupos de IMC (prueba Chi-cuadrado).

Como ya se ha comentado anteriormente, se han detectado bisfenoles y parabenos en múltiples muestras de alimentos por su capacidad de migrar del envase, por lo que se puede calcular su ingesta diaria total (Gálvez-Ontiveros et al., 2021). En nuestra población de estudio, la dosis de exposición dietética diaria estimada para bisfenoles y parabenos fue de 99,9 ng/kg peso/día y 242,4 ng/kg peso/día, respectivamente.

Aunque el valor de ingesta de parabenos fue menor, la ingesta de bisfenoles fue superior al obtenido por el grupo de Liao (2013b, 2013c) entre los adolescentes (63,6 ng/kg peso/día para bisfenoles y 273 ng/kg peso/día para parabenos) y adultos (58,6 ng/kg peso/día para bisfenoles y 307 ng/kg peso/día para parabenos) de los Estados Unidos. Por el contrario, otros estudios realizados en participantes chinos obtuvieron mayores concentraciones de exposición de aproximadamente 1000 ng/kg peso/día para parabenos y entre 250 y 400 ng/kg peso/día para bisfenoles (Liao et al., 2013a; Yao et al., 2020). Sin embargo, nuestros valores de ingesta estimados no excedieron el límite de 10 mg/kg peso/día y 4 mg/kg peso/día establecidos por la EFSA para parabenos y bisfenoles, respectivamente (EFSA, 2004; EFSA Panel on Food Contact Materials, Enzymes, Saborizantes y Coadyuvantes de Procesamiento (CEF), 2015).

7.5.1. Asociación de variantes FTO y LEPR con la variabilidad del IMC

Con respecto a la asociación de las variantes FTO y LEPR con la variabilidad del IMC. Cada SNP tiene tres genotipos que corresponden a homocigotos para el alelo de referencia, heterocigotos y homocigotos para el alelo polimórfico (**tabla 14**). El genotipo más común fue AT (52,5%) para rs9939609 (FTO) y AA (49,5%) para rs9436303 (LEPR) en el presente estudio. Y las frecuencias de los alelos menores A y G de rs9939609 y rs9436303, respectivamente, fueron 0,42 y 0,29. Las frecuencias de los genotipos se distribuyeron de acuerdo con el equilibrio de Hardy-Weinberg ($p > 0,05$ mediante la prueba de chi-cuadrado).

Tabla 14. Frecuencias genotípicas y alélicas de variantes FTO y LEPR en todos los sujetos (n = 101).

Genes	Polimorfismo	Genotipo	N (%)	Alelo	N (%)	Valor de HWE <i>p</i>
<i>FTO</i>	rs9939609	TT	32 (31.7)	T	117 (57.9)	0.442
		AT	53 (52.5)	A	85 (42.1)	
		AA	16 (15.8)			
<i>LEPR</i>	rs9436303	AA	50 (49.5)	A	143 (70.8)	0.767
		AG	43 (42.6)	G	59 (29.2)	
		GG	8 (7.9)			

HWE: Equilibrio de Hardy-Weinberg por prueba de chi-cuadrado.

El grupo de Frayling (2007) informaron por primera vez que el polimorfismo rs9939609 (T/A) localizado en el gen FTO estaba asociado con la obesidad. Encontraron que el 16% de la población adulta eran portadores homocigóticos del alelo A de riesgo y tenían mayores probabilidades de sobrepeso (OR 1,38, p 4 10–11) y obesidad (OR 1,67, p 4 10–14). Posteriormente, otros estudios han apoyado la asociación entre rs9939609 AT/AA y la obesidad a lo largo de la infancia, la adolescencia y la adultez temprana (da Fonseca et al., 2019; Leonska-- Duniec et al., 2018; Liu et al., 2013; Quan et al., 2015; Yang et al. al., 2014).

Por el contrario, en este trabajo, el 15,8% de los participantes resultó homocigoto AA, pero no se relacionó con una variación relevante del IMC. Estos resultados podrían mejorarse cuando se analiza una cohorte amplia.

La leptina, en ausencia de factores de riesgo, se une a sus receptores hipotalámicos suprimiendo el deseo de comer y regulando el balance energético conduciendo al correcto mantenimiento del peso corporal. Por esta razón, las alteraciones genéticas en los genes LEP y LEPR conducen a un aumento de peso corporal que, en consecuencia, se traduce en el desarrollo de obesidad. Sin embargo, hasta la fecha, pocos estudios se han centrado en examinar la contribución de los polimorfismos LEPR, en particular rs9436303 (A/G), a la aparición de obesidad (Alves et al., 2019; Olza et al., 2017). Adicionalmente, considerando que FTO juega un papel importante en el control de regulación de la ingesta de alimentos, se han demostrado alteraciones en los niveles de leptina sérica por el SNP rs9939609 (Genis-Mendoza et al., 2020; Labayen et al., 2011).

De acuerdo con los resultados que se muestran en la **tabla 15**, los individuos con genotipos LEPR rs9436303 AG/GG tenían un IMC significativamente mayor que los portadores homocigóticos para el alelo A de referencia ($p = 0,033$) en el modelo genético dominante. Se identificaron variaciones de IMC no significativas entre los genotipos FTO.

Tabla 15. Valores medios de IMC para cada variante genética.

	Mediana	RIQ	<i>p</i> ^a
<i>FTO</i> rs9939609			
TT	22,23	16,66 – 27,80	
AT	23,26	17,22 – 29,30	0,575 ^b
AA	23,90	13,01 – 34,79	
Modelo dominante			
TT	22,23	16,66 – 27,80	
AT + AA	23,26	17,41 – 29,11	0,380
Modelo recesivo			
TT + AT	22,67	16,98 – 28,36	
AA	23,90	13,01 – 34,79	0,414
T	22,43	16,71 – 28,15	0,312
A	23,24	17,27 – 29,21	
<i>LEPR</i> rs9436303			
AA	22,36	17,03 – 27,69	
AG	25,69	17,79 – 33,59	0,099 ^b
GG	22,97	10,63 – 35,31	
Modelo dominante			
AA	22,36	17,03 – 27,69	
AG + GG	25,08	16,73 – 33,43	0,033
Modelo recesivo			
AA + AG	22,85	17,28 – 28,42	
GG	22,97	10,63 – 35,31	0,635
A	22,57	17,38 – 27,76	0,134
G	24,00	15,06 – 32,94	

IMC: índice de masa corporal; RIQ: rango intercuartílico. ^a Prueba de Man-Whitney;

^b Prueba de Kruskal-Wallis.

Los valores de *p* significativos inferiores a 0,05 se indican en negrita.

En el presente estudio se incluyeron un total de 101 adolescentes y adultos jóvenes españoles con edades comprendidas entre los 16 y los 24 años. Entre ellos, encontramos asociaciones significativas entre los genotipos *LEPR* rs9436303 AG/GG y valores aumentados de IMC en participantes que han estado expuestos a niveles más altos de bisfenoles y parabenos. Este efecto combinado de la exposición dietética a fenoles y polimorfismos endocrinos no se ha investigado previamente en la variabilidad del IMC y, en consecuencia, en el exceso de peso asociado a la obesidad.

Los modelos de regresión lineal (**tabla 16**) mostraron un aumento significativo del valor del IMC en los portadores de LEPR rs9436303 AG ($\exp(\beta) = 1,25$, intervalo de confianza (IC) del 95 %: 1,04–1,51, $p = 0,019$) en comparación con los participantes homocigotos para el alelo A. Esta importancia se mantuvo en el modelo dominante ($\exp(\beta) = 1,27$, IC 95 %: 1,06–1,51, $p = 0,010$). Luego, cada alelo G de riesgo tuvo un gran impacto en las medidas del IMC ($\exp(\beta) = 1,20$, IC del 95 %: 1,04–1,38, $p = 0,011$). Se observaron diferencias de IMC no significativas entre los individuos con genotipos FTO rs9939609.

Tabla 16. Asociaciones entre variantes genéticas e IMC.

	β^*	Exp (β)	95% IC	p
FTO rs9939609 (Ref, TT)				
AT	0,03	1,06	0,86 - 1,31	0,581
AA	0,07	1,18	0,87 - 1,59	0,287
TT vs AT + AA (Dom)	0,03	1,08	0,88 - 1,32	0,445
TT + AT vs AA (Rec)	0,05	1,13	0,87 - 1,47	0,359
Ref, T vs A	0,03	1,07	0,94 - 1,22	0,320
LEPR rs9436303 (Ref, AA)				
AG	0,10	1,25	1,04 - 1,51	0,019
GG	0,13	1,34	0,96 - 1,87	0,081
AA vs AG + GG (Dom)	0,10	1,27	1,06 - 1,51	0,010
AA + AG vs GG (Rec)	0,08	1,22	0,87 - 1,69	0,242
Ref, A vs G	0,08	1,20	1,04 - 1,38	0,011

IC: intervalo de confianza referido a $\exp(\beta)$; valores de p ajustados por edad y sexo; Ref: categoría de referencia; Dom (modelo dominante); Rec (modelo recesivo). *El IMC se transformó logarítmicamente y se incluyó como variable dependiente en el modelo de regresión múltiple.

Los valores de p significativos inferiores a 0,05 están indicados en negrita.

Observamos que los portadores del alelo G polimórfico LEPR rs9436303 realizaron aumentos significativos en el IMC. De acuerdo con este resultado, el grupo de Olza (2017) identificaron por primera vez un mayor riesgo de obesidad para esta variante en niños españoles (OR 1,36, IC 95%: 1,02-1,81, $p = 0,036$). Posteriormente, Alves y sus colaboradores (2019) también evidenciaron una fuerte asociación con un mayor IMC.

En la **tabla 17**, se muestran las diferencias no significativas observadas entre la distribución del genotipo y las frecuencias alélicas de rs9939609 y rs9436303 según la exposición alimentaria baja y alta a bisfenoles y parabenos.

Tabla 17. Distribución de frecuencias genotípicas y alélicas de variantes genéticas según mediana de exposición a bisfenol y parabenos (n = 101).

	Bisfenoles			Parabenos		
	Baja exposición (%)	Alta exposición (%)	<i>p</i>	Baja exposición (%)	Alta exposición (%)	<i>p</i>
FTO rs9939609						
TT	34,0	34,0		34,0	34,0	
AT	48,9	53,2	0,832 ^a	46,8	55,3	0,478 ^a
AA	17,0	12,8		19,2	10,6	
Modelo dominante						
TT	34,0	34,0		34,0	34,0	
AT + AA	66,0	66,0	1,000 ^a	66,0	66,0	1,000 ^a
Modelo recesivo						
TT + AT	83,0	87,2		80,6	89,4	
AA	17,0	12,8	0,562 ^a	19,2	10,6	0,247 ^a
T	58,5	60,6		57,4	61,7	
A	41,5	39,4	0,766 ^a	42,6	38,3	0,552 ^a
LEPR rs9436303						
AA	48,9	55,3		46,8	57,5	
AG	42,6	36,2	0,808 ^a	46,8	31,9	0,311 ^a
GG	8,5	8,5		6,4	10,6	
Modelo dominante						
AA	48,9	55,3		46,8	57,4	
AG + GG	51,1	44,7	0,536 ^a	53,2	42,6	0,302 ^a
Modelo recesivo						
AA + AG	91,5	91,5		93,6	89,4	
GG	8,5	8,5	1,000 ^b	6,4	10,6	0,714 ^b
A	70,2	73,4		70,2	73,4	
G	29,8	26,6	0,627 ^a	29,8	26,6	0,627 ^a

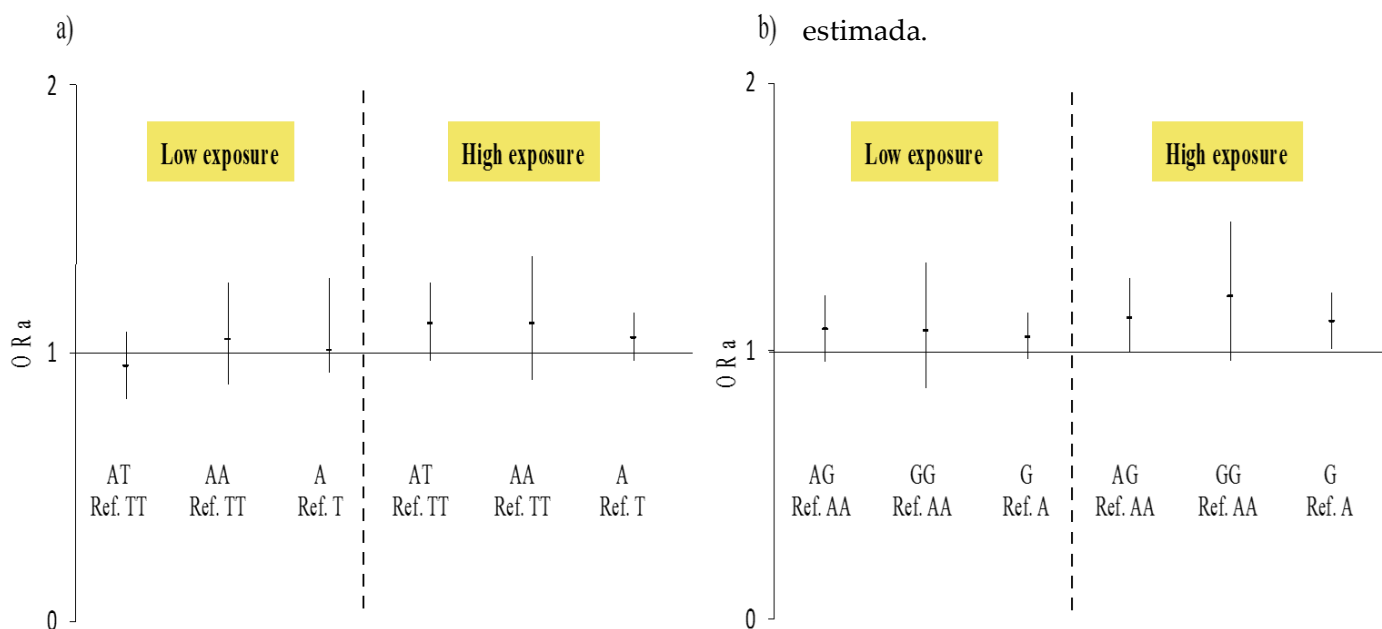
Bisfenoles: exposición baja (< mediana: 99,9 ng/ kg bw/día); alta exposición (≥ 99,9 ng/ kg bw/día). Parabenos: exposición baja (< mediana: 242,4 ng/ kg bw/día); alta exposición (≥ 242,4 ng/ kg bw/día).

^a Prueba de Chi-cuadrado; ^b Prueba de Fisher.

7.5.2. Asociación entre variantes genéticas y baja y alta exposición a bisfenoles y parabenos en la variabilidad del IMC

Para evaluar las influencias de los polimorfismos genéticos y el IMC según la exposición dietética a bisfenoles y parabenos, estimamos la contribución independiente del genotipo heterocigoto y homocigoto con respecto al genotipo de tipo salvaje en participantes expuestos a concentraciones medias bajas y altas de bisfenoles ($< 99,9$, y $\geq 99,9$ ng/kg peso/día, respectivamente) y parabenos ($< 242,4$ y $\geq 242,4$ ng/kg peso/día, respectivamente). Centrándonos en la **figura 15** y **tabla S1**, que se encuentra anexada, encontramos que los sujetos con genotipo AG en LEPR rs9436303 y una alta exposición al bisfenol en la dieta tenían un IMC significativamente más alto en el límite ($\exp(\beta) = 1,31$, IC del 95 %: 0,99 – 1,74, $p = 0,061$). La significación estadística se alcanzó en el modelo dominante ($\exp(\beta) = 1,34$, IC 95%: 1,03 – 1,76, $p = 0,031$). Teniendo en cuenta la contribución por alelo, cada alelo G de riesgo contribuyó significativamente a una mayor frecuencia de aumento del IMC ($\exp(\beta) = 1,27$, IC del 95%: 1,03 - 1,57, $p = 0,024$).

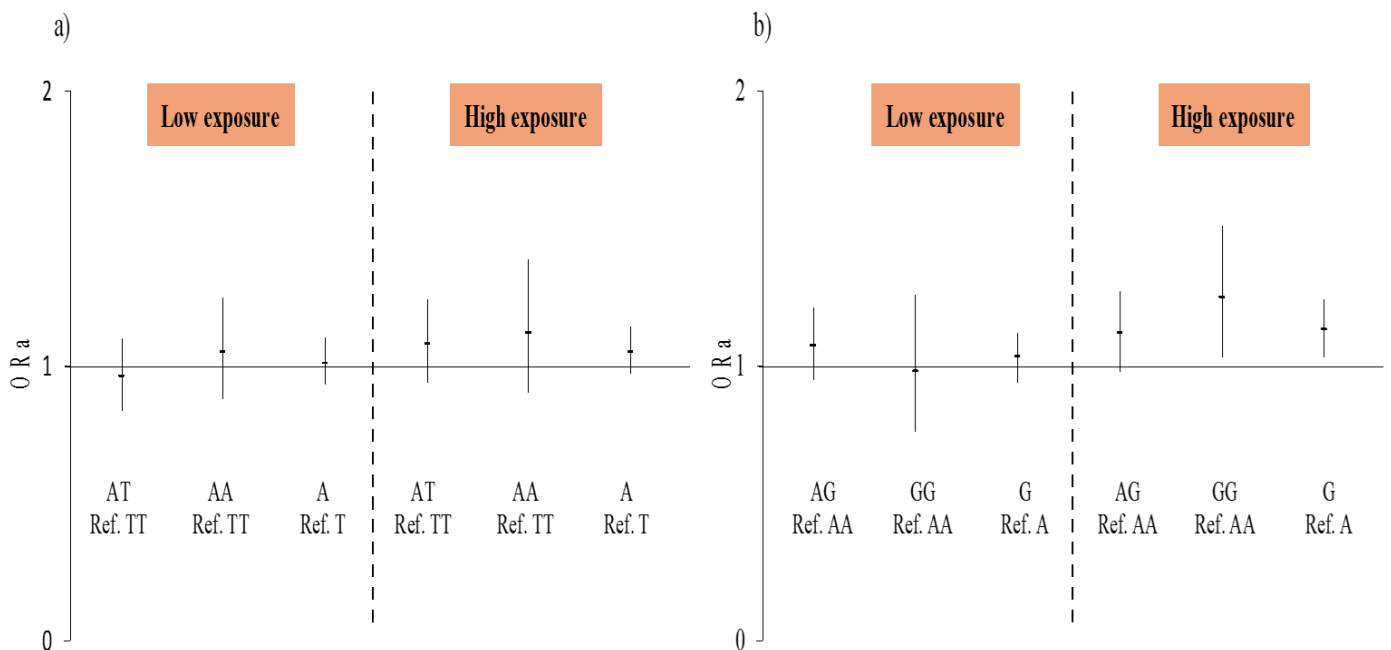
Figura 15. Asociación entre variantes genéticas e IMC según mediana de bisfenoles



a) FTO rs9939609; b) LEPR rs94366303. ORa: razón de probabilidad ajustada por edad y género. Exposición baja: $< 99,9$ ng/kg peso/día; alta exposición: $\geq 99,9$ ng/kg peso/día.

En el caso de alta exposición a parabenos (**figura 16 y tabla S2 anexada**), los participantes homocigotos para el alelo rs9436303 G tuvieron una mayor frecuencia para obtener un IMC más alto ($\exp(\beta) = 1.67$, IC 95%: 1.07 – 2.59, $p = 0,025$) en comparación con los que heredan dos alelos A de referencia. Además, encontramos significación estadística en el modelo genético dominante en el que los genotipos rs9436303 AG/GG en comparación con AA se correspondían con aumentos en el IMC ($\exp(\beta) = 1,37$, IC del 95 %: 1,04 - 1,82, $p = 0,028$). De la misma forma, cada copia del alelo G se asoció de forma positiva y significativa con un mayor IMC ($\exp(\beta) = 1,33$, IC 95%: 1,08 – 1,63, $p = 0,009$).

Fig. 16. Asociación entre variantes genéticas e IMC según medianas estimadas de parabenos.



a) FTO rs9939609; b) LEPR rs94366303. ORa: razón de probabilidad ajustada por edad y género. Exposición baja: < 242,4 ng/kg peso/día; alta exposición: $\geq 242,4$ ng/kg peso/día.

Con respecto a la variante FTO rs9939609, no detectamos asociaciones consistentes con cambios en el IMC en población altamente expuesta a bisfenoles y parabenos.

En relación con la exposición, encontramos que las personas altamente expuestas a bisfenoles y parabenos y portadoras del alelo G de riesgo en LEPR rs9436303 tenían una probabilidad significativamente mayor de experimentar un IMC elevado. Solo unos pocos estudios recientes han evaluado el impacto de los SNP en la asociación entre BPA y problemas de salud (disfunción hepática, asma, hipospadias y cáncer de pulmón) (Ramírez et al., 2021). Aquí, planteamos la hipótesis de que las variaciones en las medidas del IMC resultan del efecto aditivo entre la exposición dietética y la variante LEPR; es decir, por un lado, el polimorfismo LEPR podría interrumpir la vía de señalización de la leptina que conduce a la resistencia a la leptina, y por otro lado, que los DE interrumpen la función de los adipocitos. Se ha demostrado que la señalización y los niveles séricos de leptina y adiponectina se alteran tras la exposición a bisfenoles y parabenos (Hu et al., 2016; Lee et al., 2019; Marraudino et al. al., 2019; ul Haq et al., 2020). Entonces, la combinación del factor genético y ambiental podría inducir resistencia a la leptina e insulina, causando aumentos en el peso corporal y el consiguiente riesgo de obesidad.

CONCLUSIONES

8. CONCLUSIONES

1. Los resultados han mostrado diferencias relacionadas con el género en la asociación entre la exposición al BPA y la obesidad indicando diferencias en la exposición dietética al bisfenol entre niñas y niños, esas diferencias de género observadas pueden explicarse por sus diferentes preferencias alimentarias. Sin embargo, se encontró un mayor riesgo de exposición dietética entre los niños solo para BPS, pero no para BPA donde el riesgo de exposición es similar entre los géneros.
2. Los datos de este trabajo indican diferencias en la exposición dietética a los bisfenoles entre niñas encontrándose diferencias relacionadas con la edad, siendo las chicas menores de 14 años las que tienen un mayor riesgo de exposición a bisfenoles totales y BPS.
3. El análisis mostró diferencias de género entre chicos y chicas adolescentes con respecto a los factores que predicen una ingesta alta de parabenos, siendo los niños los que tienen un mayor riesgo de exposición dietética alta a parabenos totales, BuP y PrP. Mientras que las niñas de 14 años o menos tenían mayor probabilidad de tener una ingesta total alta de parabenos.
4. Se ha demostrado una asociación positiva entre exposición dietética a parabenos y sobrepeso/obesidad en niñas de entre 12- 16 años. Estos resultados representan el problema de salud que supone la exposición a estos compuestos en esta población.
5. Existe asociación positiva encontrada entre la exposición dietética a bisfenoles y parabenos y el IMC en la presente muestra de adolescentes puede sugerir que la exposición incluso a niveles relativamente bajos podría estar relacionada con efectos sobre la salud como la obesidad, es por ello que no se debe ignorar el papel obesógeno de estos DE.

6. Los datos presentados muestran que el efecto proliferativo de los BP totales y EtilPB para los niños y el efecto proliferativo de ButilPB para las niñas fueron factores que influyeron significativamente en el sobrepeso y la obesidad.
7. Se han observado interacciones entre la variante LEPR y el consumo dietético de bisfenoles y parabenos que conducen a una mayor frecuencia de aumento del IMC, lo que sugiere un efecto potencial en la obesidad.
8. Se propone que la variante del alelo G de LEPR rs9436303 contribuye significativamente al aumento del IMC inducido por exposición.

Conclusión general: Se requieren más estudios epidemiológicos, toxicológicos y de asociación genética para investigar, por un lado, si la exposición al bisfenol y parabenos aumenta el riesgo de obesidad en este grupo de población vulnerable teniendo en cuenta las diferencias relacionadas con el género, idealmente utilizando un diseño longitudinal e incluyendo mediciones en muestras biológicas.

BIBLIOGRAFÍA

9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Adeyi, A. A., & Babalola, B. A. (2019). Bisphenol-A (BPA) in Foods commonly consumed in Southwest Nigeria and its Human Health Risk. *Scientific reports*, 9(1), 17458. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-53790-2>
- Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición. (2011). Estudio de prevalencia de la obesidad infantil “Aladino”. *Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición. Ministerio de Sanidad, política social e igualdad*. Disponible en: www.aesan.msc.es/AESAN/docs/docs/notas_prensa/ALADINO_presentacion.pdf.
- Aguilera, M., Gálvez-Ontiveros, Y., & Rivas, A. (2020). Endobolome, a New Concept for Determining the Influence of Microbiota Disrupting Chemicals (MDC) in Relation to Specific Endocrine Pathogenesis. *Frontiers in microbiology*, 11, 578007. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.578007>
- Ahima R. S. (2005). Central actions of adipocyte hormones. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*, 16(7), 307–313. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2005.07.010>
- Ahmed, S., & 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), 1566–1573. <https://doi.org/10.1038/ijo.2016.95>
- Akın, L., Kendirci, M., Narin, F., Kurtoğlu, S., Hatipoğlu, N., & Elmalı, F. (2020). Endocrine Disruptors and Polycystic Ovary Syndrome: Phthalates. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology*, 12(4), 393–400. <https://doi.org/10.4274/jcrpe.galenos.2020.2020.0037>
- Almstrup, K., Frederiksen, H., Andersson, A. M., & Juul, A. (2020). Levels of endocrine-disrupting chemicals are associated with changes in the peri-pubertal epigenome. *Endocrine connections*, 9(8), 845–857. <https://doi.org/10.1530/EC-20-0286>

- Álvarez-Muñoz, D., Rodríguez-Mozaz, S., Jacobs, S., Serra-Compte, A., Cáceres, N., Sioen, I., Verbeke, W., Barbosa, V., Ferrari, F., Fernández-Tejedor, M., Cunha, S., Granby, K., Robbens, J., Kotterman, M., Marques, A., & Barceló, D. (2018). Pharmaceuticals and endocrine disruptors in raw and cooked seafood from European market: Concentrations and human exposure levels. *Environment international*, 119, 570–581. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.07.006>
- Amato, A. A., Wheeler, H. B., & Blumberg, B. (2021). Obesity and endocrine-disrupting chemicals. *Endocrine connections*, 10(2), R87–R105. <https://doi.org/10.1530/EC-20-0578>
- Amin, M. M., Ebrahim, K., Hashemi, M., Shoshtari-Yeganeh, B., Rafiei, N., Mansourian, M., & Kelishadi, R. (2019). Association of exposure to Bisphenol A with obesity and cardiometabolic risk factors in children and adolescents. *International journal of environmental health research*, 29(1), 94–106. <https://doi.org/10.1080/09603123.2018.1515896>
- Andújar, N., Gálvez-Ontiveros, Y., Zafra-Gómez, A., Rodrigo, L., Álvarez-Cubero, M. J., Aguilera, M., Monteagudo, C., & Rivas, A. A. (2019). Bisphenol A Analogues in Food and Their Hormonal and Obesogenic Effects: A Review. *Nutrients*, 11(9), 2136. <https://doi.org/10.3390/nu11092136>
- Ao, J., Huo, X., Zhang, J., Mao, Y., Li, G., Ye, J., Shi, Y., Jin, F., Bao, S., & Zhang, J. (2022). Environmental exposure to bisphenol analogues and unexplained recurrent miscarriage: A case-control study. *Environmental research*, 204(Pt C), 112293. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2021.112293>.
- Aranceta-Bartrina, J., Gienzo-Citores, M., & Pérez-Rodrigo, C. (2019). Prevalencia de sobrepeso, obesidad y obesidad abdominal en población española entre 3 y 24 años. Estudio ENPE. *Revista Española de Cardiología*, 74(4), 290-299. <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2019.07.011>
- Araujo, M. C., Cunha, D. B., Bezerra, I. N., de Castro, M., & Sichieri, R. (2017). Quality of food choices of Brazilian adolescents according to individual earnings. *Public health nutrition*, 20(17), 3145–3150. <https://doi.org/10.1017/S1368980017002099>
- Azzouz, A., Colón, L. P., Hejji, L., & Ballesteros, E. (2020). Determination of alkylphenols, phenylphenols, bisphenol A, parabens, organophosphorus

- pesticides and triclosan in different cereal-based foodstuffs by gas chromatography-mass spectrometry. *Analytical and bioanalytical chemistry*, 412(11), 2621–2631. <https://doi.org/10.1007/s00216-020-02491-1>
- Azzouz, A., Colón, L. P., Souhail, B., & Ballesteros, E. (2019). A multi-residue method for GC-MS determination of selected endocrine disrupting chemicals in fish and seafood from European and North African markets. *Environmental research*, 178, 108727. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2019.108727>
- B**earer C. F. (1995). How are children different from adults?. *Environmental health perspectives*, 103 Suppl 6(Suppl 6), 7–12. <https://doi.org/10.1289/ehp.95103s67>
- Biemann R, Blüher M, Isermann B. Exposure to endocrine-disrupting compounds such as phthalates and bisphenol A is associated with an increased risk for obesity. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2021 Sep;35(5):101546. doi: 10.1016/j.beem.2021.101546.
- Bhandari, R., Xiao, J., & Shankar, A. (2013). Urinary bisphenol A and obesity in U.S. children. *American journal of epidemiology*, 177(11), 1263–1270. <https://doi.org/10.1093/aje/kws391>
- Bjune, J. I., Strømmland, P. P., Jersin, R. Å., Mellgren, G., & Dankel, S. N. (2022). Metabolic and Epigenetic Regulation by Estrogen in Adipocytes. *Frontiers in endocrinology*, 13, 828780. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.828780>
- Boberg, J., Taxvig, C., Christiansen, S., & Hass, U. (2010). Possible endocrine disrupting effects of parabens and their metabolites. *Reproductive toxicology*, 30(2), 301–312. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2010.03.011>
- Bonaccio, M., Bes-Rastrollo, M., de Gaetano, G., & Iacoviello, L. (2016). Challenges to the Mediterranean diet at a time of economic crisis. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases: NMCD*, 26(12), 1057–1063. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2016.07.005>
- Boonchooduang, N., Likhitweerawong, N., & Louthrenoo, O. (2019). Association between smoking, alcohol consumption, and dietary habits in Northern Thai adolescents in Thailand, 2016 - 2017. *Journal of Comprehensive Pediatrics*, 10 (3), e68342. <https://doi.org/10.5812/compred.68342>

- Boucher, J. G., Ahmed, S., & Atlas, E. (2016). Bisphenol S Induces Adipogenesis in Primary Human Preadipocytes From Female Donors. *Endocrinology*, 157(4), 1397–1407. <https://doi.org/10.1210/en.2015-1872>
- Braun J. M. (2017). Early-life exposure to EDCs: role in childhood obesity and neurodevelopment. *Nature reviews. Endocrinology*, 13(3), 161–173. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2016.186>
- Braun, J. M., Lanphear, B. P., Calafat, A. M., Deria, S., Khoury, J., Howe, C. J., & Venners, S. A. (2014). Early-life bisphenol a exposure and child body mass index: a prospective cohort study. *Environmental health perspectives*, 122(11), 1239–1245. <https://doi.org/10.1289/ehp.1408258>
- Buoncristiano, M., Spinelli, A., Williams, J., Nardone, P., Rito, A. I., García-Solano, M., Grøholt, E. K., Gutiérrez-González, E., Klepp, K. I., Starc, G., Petrauskienė, A., Kunešová, M., Hassapidou, M., Pérez-Farinós, N., Pudule, I., Kelleher, C. C., Duleva, V., Rakovac, I., Chatterjee, S., & Breda, J. (2021). Childhood overweight and obesity in Europe: Changes from 2007 to 2017. *Obesity reviews: an official journal of the International Association for the Study of Obesity*, 22 Suppl 6, e13226. <https://doi.org/10.1111/obr.13226>
- Bushnik, T., Haines, D., Levallois, P., Levesque, J., Van Oostdam, J., & Viau, C. (2010). Lead and bisphenol A concentrations in the Canadian population. *Health reports*, 21(3), 7–18.
- C**abrerizo Lorenzana, S., Diez González, S., Fernández Fernández, B., Fernández Francés, M., García Amorín, Z., González-Posada Gómez, I., Gutierrez Diez, C., Mosqueira tenreiro, C., Ordoñez Alonso, A., Perez Candas, J. I., Riaño Galan, I., & Rodriguez Bernardo, C. (2017). Reflexiones de un grupo de trabajo. Alimentación, Actividad Física y Medio Ambiente. *Estrategia NAOS en Asturias. Consejería de Sanidad. astur Salud. Portal de Salud del Principado de Asturias.*
- Calafat, A. M., Ye, X., Wong, L. Y., Bishop, A. M., & Needham, L. L. (2010). Urinary concentrations of four parabens in the U.S. population: NHANES 2005–2006. *Environmental health perspectives*, 118(5), 679–685. <https://doi.org/10.1289/ehp.0901560>

- Cao, X. L., & Corriveau, J. (2008). Migration of bisphenol A from polycarbonate baby and water bottles into water under severe conditions. *Journal of agricultural and food chemistry*, 56(15), 6378–6381. <https://doi.org/10.1021/jf800870b>
- Caporale, N., Leemans, M., Birgersson, L., Germain, P. L., Cheroni, C., Borbély, G., Engdahl, E., Lindh, C., Bressan, R. B., Cavallo, F., Chorev, N. E., D'Agostino, G. A., Pollard, S. M., Rigoli, M. T., Tenderini, E., Tobon, A. L., Trattaro, S., Troglia, F., Zanella, M., Bergman, Å., ... Testa, G. (2022). From cohorts to molecules: Adverse impacts of endocrine disrupting mixtures. *Science*, 375(6582), eabe8244. <https://doi.org/10.1126/science.abe8244>
- Caporossi, L., & Papaleo, B. (2015). Exposure to Bisphenol a and Gender Differences: From Rodents to Humans Evidences and Hypothesis about the Health Effects. *Journal of xenobiotics*, 5(1), 5264. <https://doi.org/10.4081/xeno.2015.5264>
- Charles, A. K., & Darbre, P. D. (2013). Combinations of parabens at concentrations measured in human breast tissue can increase proliferation of MCF-7 human breast cancer cells. *Journal of applied toxicology: JAT*, 33(5), 390–398. <https://doi.org/10.1002/jat.2850>
- Cheikh Rouhou, M., Karelis, A. D., St-Pierre, D. H., & Lamontagne, L. (2016). Adverse effects of weight loss: Are persistent organic pollutants a potential culprit? *Diabetes & metabolism*, 42(4), 215–223. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2016.05.009>
- Chen, D., Kannan, K., Tan, H., Zheng, Z., Feng, Y. L., Wu, Y., & Widelka, M. (2016). Bisphenol Analogues Other Than BPA: Environmental Occurrence, Human Exposure, and Toxicity-A Review. *Environmental science & technology*, 50(11), 5438–5453. <https://doi.org/10.1021/acs.est.5b05387>
- Cho, E. R., Shin, A., Lim, S. Y., & Kim, J. (2011). Dietary patterns and their associations with health behaviours in Korea. *Public health nutrition*, 14(2), 356–364. <https://doi.org/10.1017/S1368980010002685>
- Choi, S. I., Kwon, H. Y., Han, X., Men, X., Choi, Y. E., Jang, G. W., Park, K. T., Han, J., & Lee, O. H. (2021). Environmental obesogens (bisphenols, phthalates and parabens) and their impacts on adipogenic transcription factors in the absence

- of dexamethasone in 3T3-L1 cells. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 214, 105994. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2021.105994>
- Cole, T. J., Bellizzi, M. C., Flegal, K. M., & Dietz, W. H. (2000). Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ-British Medical Journal*, 320(7244), 1240–1243. <https://doi.org/10.1136/bmj.320.7244.1240>
- Cole, T. J., Flegal, K. M., Nicholls, D., & Jackson, A. A. (2007). Body mass index cut offs to define thinness in children and adolescents: international survey. *BMJ-British Medical Journal*, 335(7612), 194. <https://doi.org/10.1136/bmj.39238.399444.55>
- Cock, de M., de Boer, M. R., Lamoree, M., Legler, J., & van de Bor, M. (2014). First year growth in relation to prenatal exposure to endocrine disruptors - a Dutch prospective cohort study. *International journal of environmental research and public health*, 11(7), 7001–7021. <https://doi.org/10.3390/ijerph110707001>
- Couto Alves, A., De Silva, N., Karhunen, V., Sovio, U., Das, S., Taal, H. R., Warrington, N. M., Lewin, A. M., Kaakinen, M., Cousminer, D. L., Thiering, E., Timpson, N. J., Bond, T. A., Lowry, E., Brown, C. D., Estivill, X., Lindi, V., Bradfield, J. P., Geller, F., Speed, D., ... Early Growth Genetics (EGG) Consortium (2019). GWAS on longitudinal growth traits reveals different genetic factors influencing infant, child, and adult BMI. *Science advances*, 5(9), eaaw3095. <https://doi.org/10.1126/sciadv.aaw3095>
- Crujeiras, A. B., Carreira, M. C., Cobia, B., Andrade, S., Amil, M., & Casanueva, F. F. (2015). Leptin resistance in obesity: An epigenetic landscape. *Life sciences*, 140, 57–63. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2015.05.003>
- Cui, H., Cai, F., & Belsham, D. D. (2006). Leptin signaling in neurotensin neurons involves STAT, MAP kinases ERK1/2, and p38 through c-Fos and ATF1. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 20(14), 2654–2656. <https://doi.org/10.1096/fj.06-5989fje>
- Ćwiek-Ludwicka K. (2015). Bisphenol A (BPA) in food contact materials - new scientific opinion from EFSA regarding public health risk. *Roczniki Panstwowego Zakladu Higieny*, 66(4), 299–307.

- Dalsager, L., Fage-Larsen, B., Bilenberg, N., Jensen, T. K., Nielsen, F., Kyhl, H. B., Grandjean, P., & Andersen, H. R. (2019). Maternal urinary concentrations of pyrethroid and chlorpyrifos metabolites and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) symptoms in 2-4-year-old children from the Odense Child Cohort. *Environmental research*, 176, 108533. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2019.108533>
- Danaher, J., Stathis, C. G., & Cooke, M. B. (2019). Similarities in Metabolic Flexibility and Hunger Hormone Ghrelin Exist between FTO Gene Variants in Response to an Acute Dietary Challenge. *Nutrients*, 11(10), 2518. <https://doi.org/10.3390/nu11102518>
- Darbre, P.D. (2015). *Endocrine Disruption and Human Health*. Elsevier Science, Amsterdam, pp. 4–23, 28–43.
- Darbre, P. D. (2015). Endocrine Disruption and male reproductive health. En: *Endocrine Disruption and Human Health*. Academic Press, pag 159-175. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801139-3.00009-0>.
- Darbre P. D. (2017). Endocrine Disruptors and Obesity. *Current obesity reports*, 6(1), 18–27. <https://doi.org/10.1007/s13679-017-0240-4>
- Darbre, P. D., Aljarrah, A., Miller, W. R., Coldham, N. G., Sauer, M. J., & Pope, G. S. (2004). Concentrations of parabens in human breast tumours. *Journal of applied toxicology: JAT*, 24(1), 5–13. <https://doi.org/10.1002/jat.958>
- Darbre, P. D., & Harvey, P. W. (2008). Paraben esters: review of recent studies of endocrine toxicity, absorption, esterase and human exposure, and discussion of potential human health risks. *Journal of applied toxicology: JAT*, 28(5), 561–578. <https://doi.org/10.1002/jat.1358>
- Darbre, P. D., & Harvey, P. W. (2014). Parabens can enable hallmarks and characteristics of cancer in human breast epithelial cells: a review of the literature with reference to new exposure data and regulatory status. *Journal of applied toxicology: JAT*, 34(9), 925–938. <https://doi.org/10.1002/jat.3027>
- Deceuninck, Y., Bichon, E., Marchand, P., Boquien, C. Y., Legrand, A., Boscher, C., Antignac, J. P., & Le Bizec, B. (2015). Determination of bisphenol A and related substitutes/analogues in human breast milk using gas chromatography-tandem

- mass spectrometry. *Analytical and bioanalytical chemistry*, 407(9), 2485–2497.
<https://doi.org/10.1007/s00216-015-8469-9>
- Deheeger, M., Bellisle, F., & Rolland-Cachera, M. F. (2002). The French longitudinal study of growth and nutrition: data in adolescent males and females. *Journal of human nutrition and dietetics: the official journal of the British Dietetic Association*, 15(6), 429–438. <https://doi.org/10.1046/j.1365-277x.2002.00396.x>
- Deierlein, AL, Rock, S., & Park, S. (2017). Persistent Endocrine Disrupting Chemicals and Fatty Liver Disease. *Curr Envir Health Rpt* 4, 439–449.
<https://doi.org/10.1007/s40572-017-0166-8>.
- Demeneix, B., & Slama R. (2019). Endocrine disruptors: from scientific evidence to human health protection. *Policy Department for Citizens' Rights and Constitutional Affairs Directorate General for Internal Policies of the Union PE*, 608.866. Disponible en:
[https://www.europarl.europa.eu/RegData/etudes/STUD/2019/608866/IPOL_STU\(2019\)608866_EN.pdf](https://www.europarl.europa.eu/RegData/etudes/STUD/2019/608866/IPOL_STU(2019)608866_EN.pdf)
- Den Hond, E., Paulussen, M., Geens, T., Bruckers, L., Baeyens, W., David, F., Dumont, E., Loots, I., Morrens, B., de Belleaux, B. N., Nelen, V., Schoeters, G., Van Larebeke, N., & Covaci, A. (2013). Biomarkers of human exposure to personal care products: results from the Flemish Environment and Health Study (FLEHS 2007-2011). *The Science of the total environment*, 463-464, 102–110.
<https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2013.05.087>
- Desai, M., Ferrini, M. G., Jellyman, J. K., Han, G., & Ross, M. G. (2018). *In vivo and in vitro* bisphenol A exposure effects on adiposity. *Journal of developmental origins of health and disease*, 9(6), 678–687. <https://doi.org/10.1017/S2040174418000600>
- Desdoits-Lethimonier, C., Lesné, L., Gaudriault, P., Zalko, D., Antignac, J. P., Deceuninck, Y., Platel, C., Dejucq-Rainsford, N., Mazaud-Guittot, S., & Jégou, B. (2017). Parallel assessment of the effects of bisphenol A and several of its analogs on the adult human testis. *Human reproduction*, 32(7), 1465–1473.
<https://doi.org/10.1093/humrep/dex093>

- Doadrio Villarejo A L. (2015). Contaminación y obesidad. Obesógenos. *Monografías de la Real Academia Nacional de Farmacia*. 2015. https://analesranf.com/wp-content/uploads/2016/82_ex2/82_ex2.pdf
- Dodds EC., & Lawson W. (1996). Synthetic oestrogenic agents without the phenanthrene nucleus. *Nature* 137:996. <https://doi.org/10.1038/137996a0>
- Dodge, K. E., Kelley, P. L., Williams, M. A., Williams, S., Hernandez-Diaz, S., Missmer SA., & Hauser, R. (2015). Medications as a source of paraben exposure. *Reprod.Toxicol.*52: 93–100. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2015.02.002>
- Dubois, L., Ohm Kyvik, K., Girard, M., Tatone-Tokuda, F., Pérusse, D., Hjelmberg, J., Skytthe, A., Rasmussen, F., Wright, M. J., Lichtenstein, P., & Martin, N. G. (2012). Genetic and environmental contributions to weight, height, and BMI from birth to 19 years of age: an international study of over 12,000 twin pairs. *PloS one*, 7(2), e30153. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0030153>
- Eladak, S., Grisin, T., Moison, D., Guerquin, M. J., N'Tumba-Byn, T., Pozzi-Gaudin, S., Benachi, A., Livera, G., Rouiller-Fabre, V., & Habert, R. (2015). A new chapter in the bisphenol A story: bisphenol S and bisphenol F are not safe alternatives to this compound. *Fertility and sterility*, 103(1), 11–21. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.11.005>
- Eng, D. S., Lee, J. M., Gebremariam, A., Meeker, J. D., Peterson, K., & Padmanabhan, V. (2013). Bisphenol A and chronic disease risk factors in US children. *Pediatrics*, 132(3), e637–e645. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-0106>
- Engel, L. S., Buckley, J. P., Yang, G., Liao, L. M., Satagopan, J., Calafat, A. M., Matthews, C. E., Cai, Q., Ji, B. T., Cai, H., Engel, S. M., Wolff, M. S., Rothman, N., Zheng, W., Xiang, Y. B., Shu, X. O., Gao, Y. T., & Chow, W. H. (2014). Predictors and variability of repeat measurements of urinary phenols and parabens in a cohort of Shanghai women and men. *Environmental health perspectives*, 122(7), 733–740. <https://doi.org/10.1289/ehp.1306830>
- European Chemicals Agency (2021). *Candidate List of substances of very high concern for authorization*. Disponible en: www.echa.europa.eu/en/web/guest/candidate-list-table.

- European Commission, Scientific Committee on Consumer Safety (2013). *Opinion on Parabens. Updated Request for a Scientific Opinion on Propyl- and Butylparaben*. Disponible en: https://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_o_132.pdf
- European Food Safety Authority (2021). *EFSA Explains the Safety of Bisphenol A. European Union*. Disponible en: https://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/corporate_publications/files/factsheetbpa150121.pdf
- Estrategia Nutrición, Actividad Física y Prevención de la Obesidad (2005). *Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad*. Disponible en: www.naos.aesan.mssi.gob.es
- Fatima, L. A., Campello, R. S., Barreto-Andrade, J. N., Passarelli, M., Santos, R. S., Clegg, D. J., & Machado, U. F. (2019). Estradiol stimulates adipogenesis and Slc2a4/GLUT4 expression via ESR1-mediated activation of CEBPA. *Molecular and cellular endocrinology*, 498, 110447. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2019.05.006>
- Fernández, M.F., López Medina, J.A., Mustieles, V., & Olea, N. (2017). Obesógenos ¿Una nueva amenaza para la salud pública?. *N. Rev. Salud ambiental*. 17(1): 93-99. Disponible en: <https://ojs.diffundit.com/index.php/rsa/article/view/826>
- Fisher, J. S., Turner, K. J., Brown, D., & Sharpe, R. M. (1999). Effect of neonatal exposure to estrogenic compounds on development of the excurrent ducts of the rat testis through puberty to adulthood. *Environmental health perspectives*, 107(5), 397-405. <https://doi.org/10.1289/ehp.99107397>
- Flores-Dorantes, M. T., Díaz-López, Y. E., & Gutiérrez-Aguilar, R. (2020). Environment and Gene Association With Obesity and Their Impact on Neurodegenerative and Neurodevelopmental Diseases. *Frontiers in neuroscience*, 14, 863. <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.00863>
- Food and Drug Administration (2021). *Draft Assessment of Bisphenol A for Use in Food Contact Applications*. Disponible en: <https://www.fda.gov/food/food-additives-petitions/bisphenol-bpa-use-food-contact-application>.

- Fransway, A. F., Fransway, P. J., Belsito, D. V., & Yiannias, J. A. (2019). Paraben Toxicology. *Dermatitis: contact, atopic, occupational, drug*, 30(1), 32–45. <https://doi.org/10.1097/DER.0000000000000428>
- Frayling, T. M., Timpson, N. J., Weedon, M. N., Zeggini, E., Freathy, R. M., Lindgren, C. M., Perry, J. R., Elliott, K. S., Lango, H., Rayner, N. W., Shields, B., Harries, L. W., Barrett, J. C., Ellard, S., Groves, C. J., Knight, B., Patch, A. M., Ness, A. R., Ebrahim, S., Lawlor, D. A., ... McCarthy, M. I. (2007). A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science (New York, N.Y.)*, 316(5826), 889–894. <https://doi.org/10.1126/science.1141634>
- Gallart-Ayala, H., Moyano, E., & Galceran, M. T. (2011). Analysis of bisphenols in soft drinks by on-line solid phase extraction fast liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Analytica chimica acta*, 683(2), 227–233. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2010.10.034>
- Gálvez-Ontiveros, Y., Moscoso-Ruiz, I., Rodrigo, L., Aguilera, M., Rivas, A., & Zafra-Gómez, A. (2021). Presence of Parabens and Bisphenols in Food Commonly Consumed in Spain. *Foods (Basel, Switzerland)*, 10(1), 92. <https://doi.org/10.3390/foods10010092>
- García-Mayor, R.V., Larrañaga Vidal, A., Docet Caamaño, M.F., & Lafuente Giménez, A. (2012). Disruptores endocrinos y obesidad: Obesógenos. *Endocrinol. Nutr.* 59, 261–267. <https://doi.org/10.1016/j.endonu.2011.11.008>
- Garrido-Miguel, M., Oliveira, A., Cavero-Redondo, I., Álvarez-Bueno, C., Pozuelo-Carrascosa, D. P., Soriano-Cano, A., & Martínez-Vizcaíno, V. (2019). Prevalence of Overweight and Obesity among European Preschool Children: A Systematic Review and Meta-Regression by Food Group Consumption. *Nutrients*, 11(7), 1698. <https://doi.org/10.3390/nu11071698>
- Geens, T., Aerts, D., Berthot, C., Bourguignon, J. P., Goeyens, L., Lecomte, P., Maghuin-Rogister, G., Pironnet, A. M., Pussemier, L., Scippo, M. L., Van Loco, J., & Covaci, A. (2012). A review of dietary and non-dietary exposure to bisphenol-A. *Food and chemical toxicology: an international journal published for the*

- British Industrial Biological Research Association*, 50(10), 3725–3740.
<https://doi.org/10.1016/j.fct.2012.07.059>
- Geer, L. A., Pycke, B., Waxenbaum, J., Sherer, D. M., Abulafia, O., & Halden, R. U. (2017). Association of birth outcomes with fetal exposure to parabens, triclosan and triclocarban in an immigrant population in Brooklyn, New York. *Journal of hazardous materials*, 323(Pt A), 177–183.
<https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2016.03.028>
- Genis-Mendoza, A. D., Martínez-Magaña, J. J., Ruiz-Ramos, D., Gonzalez-Covarrubias, V., Tovilla-Zarate, C. A., Narvaez, M., Castro, T., Juárez-Rojop, I. E., & Nicolini, H. (2020). Interaction of FTO rs9939609 and the native American-origin ABCA1 p.Arg230Cys with circulating leptin levels in Mexican adolescents diagnosed with eating disorders: Preliminary results. *Psychiatry research*, 291, 113270. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.113270>
- Ghayda, R. A., Williams, P. L., Chavarro, J. E., Ford, J. B., Souter, I., Calafat, A. M., Hauser, R., & Mínguez-Alarcón, L. (2019). Urinary bisphenol S concentrations: Potential predictors of and associations with semen quality parameters among men attending a fertility center. *Environment international*, 131, 105050. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.105050>
- Giulivo, M., Lopez de Alda, M., Capri, E., & Barceló, D. (2016). Human exposure to endocrine disrupting compounds: Their role in reproductive systems, metabolic syndrome and breast cancer. A review. *Environmental research*, 151, 251–264. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2016.07.011>
- Gore, A. C., Chappell, V. A., Fenton, S. E., Flaws, J. A., Nadal, A., Prins, G. S., Toppari, J., & Zoeller, R. T. (2015). EDC-2: The Endocrine Society's Second Scientific Statement on Endocrine-Disrupting Chemicals. *Endocrine reviews*, 36(6), E1–E150. <https://doi.org/10.1210/er.2015-1010>
- Gramec Skledar, D., & Peterlin Mašič, L. (2016). Bisphenol A and its analogs: Do their metabolites have endocrine activity?. *Environmental toxicology and pharmacology*, 47, 182–199. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2016.09.014>

- Grosso, G., & Galvano, F. (2016). Mediterranean diet adherence in children and adolescents in southern European countries. *NFS journal*, 3, 13-19. <https://doi.org/10.1016/j.nfs.2016.02.004>
- Grün, F., & Blumberg, B. (2006). Environmental obesogens: organotins and endocrine disruption via nuclear receptor signaling. *Endocrinology*, 147(6 Suppl), S50–S55. <https://doi.org/10.1210/en.2005-1129>
- Guddal, M. H., Stensland, S. Ø., Småstuen, M. C., Johnsen, M. B., Heuch, I., Zwart, J. A., & Storheim, K. (2020). Obesity in Young Adulthood: The Role of Physical Activity Level, Musculoskeletal Pain, and Psychological Distress in Adolescence (The HUNT-Study). *International journal of environmental research and public health*, 17(12), 4603. <https://doi.org/10.3390/ijerph17124603>
- Guillaume, M., Lapidus, L., Lambert, A., & Björntorp, P. (1999). Socioeconomic and psychosocial conditions of parents and cardiovascular risk factors in their children: the Belgian Luxembourg Child Study III. *Acta paediatrica (Oslo, Norway :1992)*, 88(8), 866–873. <https://doi.org/10.1080/08035259950168801>
- Guo, J., Wu, C., Lu, D., Jiang, S., Liang, W., Chang, X., & Zhou, Z. (2017). Urinary paraben concentrations and their associations with anthropometric measures of children aged 3 years. *Environmental Pollution*, 222, 307-314. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2016.12.040>
- Gupta, R., Kumar, P., Fahmi, N., Garg, B., Dutta, S., Sachar, S., ... & Vimalaswaran, K. S. (2020). Endocrine disruption and obesity: A current review on environmental obesogens. *Current Research in Green and Sustainable Chemistry*, 3, 100009.
- Gutiérrez-Pliego, L. E., Camarillo-Romero, E., Montenegro-Morales, L. P., & Garduño-García, J. (2016). Dietary patterns associated with body mass index (BMI) and lifestyle in Mexican adolescents. *BMC public health*, 16(1), 850. <https://doi.org/10.1186/s12889-016-3527-6>
- Gutleb, A. C., Cambier, S., & Serchi, T. (2016). Impact of Endocrine Disruptors on the Thyroid Hormone System. *Hormone research in paediatrics*, 86(4), 271–278. <https://doi.org/10.1159/000443501>

- Güzel Bayülken, D., & Ayaz Tüylü, B. (2019). *In vitro* genotoxic and cytotoxic effects of some paraben esters on human peripheral lymphocytes. *Drug and chemical toxicology*, 42(4), 386–393. <https://doi.org/10.1080/01480545.2018.1457049>
- Güzel Bayülken, D., Ayaz Tüylü, B., Sinan, H., & Sivas, H. (2019). Investigation of genotoxic effects of paraben in cultured human lymphocytes. *Drug and chemical toxicology*, 42(4), 349–356. <https://doi.org/10.1080/01480545.2017.1414834>
- H**agel, J. M., Chen, X., & Facchini, P. J. (2019). Production of methylparaben in *Escherichia coli*. *Journal of industrial microbiology & biotechnology*, 46(1), 91–99. <https://doi.org/10.1007/s10295-018-2102-9>
- Halla, N., Fernandes, I. P., Heleno, S. A., Costa, P., Boucherit-Otmani, Z., Boucherit, K., Rodrigues, A. E., Ferreira, I., & Barreiro, M. F. (2018). Cosmetics Preservation: A Review on Present Strategies. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 23(7), 1571. <https://doi.org/10.3390/molecules23071571>
- Haq, M., Akash, M., Rehman, K., & Mahmood, M. H. (2020). Chronic exposure of bisphenol A impairs carbohydrate and lipid metabolism by altering corresponding enzymatic and metabolic pathways. *Environmental toxicology and pharmacology*, 78, 103387. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2020.103387>
- Harley, K. G., Aguilar Schall, R., Chevrier, J., Tyler, K., Aguirre, H., Bradman, A., Holland, N. T., Lustig, R. H., Calafat, A. M., & Eskenazi, B. (2013). Prenatal and postnatal bisphenol A exposure and body mass index in childhood in the CHAMACOS cohort. *Environmental health perspectives*, 121(4), 514–520. <https://doi.org/10.1289/ehp.1205548>
- Heianza, Y., & Qi, L. (2017). Gene-Diet Interaction and Precision Nutrition in Obesity. *International journal of molecular sciences*, 18(4), 787. <https://doi.org/10.3390/ijms18040787>
- Heinsberg, L. W., Bui, C., Hartle, J. C., Sereika, S. M., Choy, C. C., Wang, D., Soti-Ulberg, C., Naseri, T., Reupena, M. S., Duckham, R. L., Park, J. J., Hawley, N. L., & Deziel, N. C. (2020). Estimated Dietary Bisphenol-A Exposure and Adiposity in Samoan Mothers and Children. *Toxics*, 8(3), 67. <https://doi.org/10.3390/toxics8030067>

- Hessel, E. V. S., Boon, P. E., den Braver-Sewradj, S. P., Meesters, J. A. J., Weda, M., & Brand, W. (2019). Review on butylparaben: exposure, toxicity and risk assessment: With a focus on endocrine disrupting properties and cumulative risk assessment. The Netherlands Food and Consumer Product Safety Authority (NVWA), National Institute for Public Health and the Environment, RIVM Report 2018-0161. [http:// doi.10.21945/RIVM-2018-0161](http://doi.10.21945/RIVM-2018-0161)
- Ho, S. M., Johnson, A., Tarapore, P., Janakiram, V., Zhang, X., & Leung, Y. K. (2012). Environmental epigenetics and its implication on disease risk and health outcomes. *ILAR journal*, 53(3-4), 289–305. <https://doi.org/10.1093/ilar.53.3-4.289>
- Hoepner L. A. (2019). Bisphenol a: A narrative review of prenatal exposure effects on adipogenesis and childhood obesity via peroxisome proliferator-activated receptor gamma. *Environmental research*, 173, 54–68. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2019.03.012>
- Houston, T. J., & Ghosh, R. (2020). Untangling the association between environmental endocrine disruptive chemicals and the etiology of male genitourinary cancers. *Biochemical pharmacology*, 172, 113743. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2019.113743>
- Hu, P., Chen, X., Whitener, R. J., Boder, E. T., Jones, J. O., Porollo, A., Chen, J., & Zhao, L. (2013). Effects of parabens on adipocyte differentiation. *Toxicological sciences: an official journal of the Society of Toxicology*, 131(1), 56–70. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfs262>
- Hu, P., Kennedy, R. C., Chen, X., Zhang, J., Shen, C. L., Chen, J., & Zhao, L. (2016). Differential effects on adiposity and serum marker of bone formation by post-weaning exposure to methylparaben and butylparaben. *Environmental science and pollution research international*, 23(21), 21957–21968. <https://doi.org/10.1007/s11356-016-7452-0>
- Iribarne-Durán, L. M., Artacho-Cordón, F., Peña-Caballero, M., Molina-Molina, J. M., Jiménez-Díaz, I., Vela-Soria, F., Serrano, L., Hurtado, J. A., Fernández, M. F., Freire, C., & Olea, N. (2019). Presence of Bisphenol A and Parabens in a Neonatal Intensive Care Unit: An Exploratory Study of Potential Sources of Exposure.

Environmental health perspectives, 127(11), 117004.
<https://doi.org/10.1289/EHP5564>

Ivry Del Moral, L., Le Corre, L., Poirier, H., Niot, I., Truntzer, T., Merlin, J. F., Rouimi, P., Besnard, P., Rahmani, R., & Chagnon, M. C. (2016). Obesogen effects after perinatal exposure of 4,4'-sulfonyldiphenol (Bisphenol S) in C57BL/6 mice. *Toxicology*, 357-358, 11–20. <https://doi.org/10.1016>

Janesick, A. S., & Blumberg, B. (2016). Obesogens: an emerging threat to public health. *American journal of obstetrics and gynecology*, 214(5), 559–565. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.01.182>

Ji, K., Hong, S., Kho, Y., & Choi, K. (2013). Effects of bisphenol s exposure on endocrine functions and reproduction of zebrafish. *Environmental science & technology*, 47(15), 8793–8800. <https://doi.org/10.1021/es400329t>

Jiménez-Díaz, I., Artacho-Cordón, F., Vela-Soria, F., Belhassen, H., Arrebola, J. P., Fernández, M. F., Ghali, R., Hedhili, A., & Olea, N. (2016). Urinary levels of bisphenol A, benzophenones and parabens in Tunisian women: A pilot study. *The Science of the total environment*, 562, 81–88. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2016.03.203>

Kang, S., Kim, S., Park, J., Kim, H. J., Lee, J., Choi, G., Choi, S., Kim, S., Kim, S. Y., Moon, H. B., Kim, S., Kho, Y. L., & Choi, K. (2013). Urinary paraben concentrations among pregnant women and their matching newborn infants of Korea, and the association with oxidative stress biomarkers. *The Science of the total environment*, 461-462, 214–221. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2013.04.097>

Kang, H. S., Kyung, M. S., Ko, A., Park, J. H., Hwang, M. S., Kwon, J. E., Suh, J. H., Lee, H. S., Moon, G. I., Hong, J. H., & Hwang, I. G. (2016). Urinary concentrations of parabens and their association with demographic factors: A population-based cross-sectional study. *Environmental research*, 146, 245–251. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2015.12.032>

- Kiani Feizabadi, G., Hajizadeh, Y., Feizi, A., & Ebrahimpour, K. (2020). Urinary Concentrations of Parabens in a Population of Iranian Adolescent and Their Association with Sociodemographic Indicators. *Archives of environmental contamination and toxicology*, 79(2), 195–207. <https://doi.org/10.1007/s00244-020-00746-7>
- Kiani Feizabadi, G., Hajizadeh, Y., Feizi, A., & Ebrahimpour, K. (2020). Urinary concentrations of parabens amongst Iranian adults and their associations with socio-demographic factors. *Journal of environmental health science & engineering*, 18(2), 1227–1238. <https://doi.org/10.1007/s40201-020-00540-6>
- Kim, J., & Chevrier, J. (2020). Exposure to parabens and prevalence of obesity and metabolic syndrome: An analysis of the Canadian Health Measures Survey. *The Science of the total environment*, 713, 135116. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.135116>
- Kim, M. J., & Park, Y. J. (2019). Bisphenols and Thyroid Hormone. *Endocrinology and metabolism (Seoul, Korea)*, 34(4), 340–348. <https://doi.org/10.3803/EnM.2019.34.4.340>
- Kimber I. (2017). Bisphenol A and immunotoxic potential: A commentary. *Regulatory toxicology and pharmacology: RTP*, 90, 358–363. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2017.08.022>
- Klok, M. D., Jakobsdottir, S., & Drent, M. L. (2007). The role of leptin and ghrelin in the regulation of food intake and body weight in humans: a review. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity*, 8(1), 21–34. <https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2006.00270.x>
- Kodani, S. D., Overby, H. B., Morisseau, C., Chen, J., Zhao, L., & Hammock, B. D. (2016). Parabens inhibit fatty acid amide hydrolase: A potential role in paraben-enhanced 3T3-L1 adipocyte differentiation. *Toxicology letters*, 262, 92–99. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2016.09.011>
- Kolatorova, L., Sramkova, M., Vitku, J., Vcelak, J., Lischkova, O., Starka, L., & Duskova, M. (2018). Parabens and their relation to obesity. *Physiological research*, 67(Suppl 3), S465–S472. <https://doi.org/10.33549/physiolres.934004>

- Kolátorová, L., Lapčík, O., & Stárka, L. (2018). Phytoestrogens and the intestinal microbiome. *Physiological research*, 67(Suppl 3), S401–S408. <https://doi.org/10.33549/physiolres.934022>
- Kolla, S., Morcos, M., Martin, B., & Vandenberg, L. N. (2018). Low dose bisphenol S or ethinyl estradiol exposures during the perinatal period alter female mouse mammary gland development. *Reproductive toxicology (Elmsford, N.Y.)*, 78, 50–59. <https://doi.org/10.1016>
- Kovačič, A., Gys, C., Gulin, M. R., Kosjek, T., Heath, D., Covaci, A., & Heath, E. (2020). The migration of bisphenols from beverage cans and reusable sports bottles. *Food chemistry*, 331, 127326. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2020.127326>
- Krieg, S. A., Shahine, L. K., & Lathi, R. B. (2016). Environmental exposure to endocrine-disrupting chemicals and miscarriage. *Fertility and sterility*, 106(4), 941–947. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.06.043>
- Krishnan, A. V., Stathis, P., Permuth, S. F., Tokes, L., & Feldman, D. (1993). Bisphenol-A: an estrogenic substance is released from polycarbonate flasks during autoclaving. *Endocrinology*, 132(6), 2279–2286. <https://doi.org/10.1210/endo.132.6.8504731>
- Kumar, S., & Kelly, A. S. (2017). Review of Childhood Obesity: From Epidemiology, Etiology, and Comorbidities to Clinical Assessment and Treatment. *Mayo Clinic proceedings*, 92(2), 251–265. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2016.09.017>
- Labayen, I., Ruiz, J. R., Ortega, F. B., Dallongeville, J., Jiménez-Pavón, D., Castillo, M. J., De Henauw, S., González-Gross, M., Bueno, G., Molnar, D., Kafatos, A., Díaz, L. E., Meirhaeghe, A., & Moreno, L. A. (2011). Association between the FTO rs9939609 polymorphism and leptin in European adolescents: a possible link with energy balance control. The HELENA study. *International journal of obesity (2005)*, 35(1), 66–71. <https://doi.org/10.1038/ijo.2010.219>
- Landeo, M. F., Tuero, C., Valentí, V., Bilbao, I., de la Higuera, M., & Frühbeck, G. (2019). Relevance of Leptin and Other Adipokines in Obesity-Associated Cardiovascular Risk. *Nutrients*, 11(11), 2664. <https://doi.org/10.3390/nu11112664>

- Lee, J., Kim, S., Choi, K., & Ji, K. (2018). Effects of bisphenol analogs on thyroid endocrine system and possible interaction with 17 β -estradiol using GH3 cells. *Toxicology in vitro : an international journal published in association with BIBRA*, 53, 107–113. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2018.08.005>
- Lee, I., Kim, S., Park, S., Mok, S., Jeong, Y., Moon, H. B., Lee, J., Kim, S., Kim, H. J., Choi, G., Choi, S., Kim, S. Y., Lee, A., Park, J., & Choi, K. (2019). Association of urinary phthalate metabolites and phenolics with adipokines and insulin resistance related markers among women of reproductive age. *The Science of the total environment*, 688, 1319–1326. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.06.125>
- Lehmler, H. J., Liu, B., Gadogbe, M., & Bao, W. (2018). Exposure to Bisphenol A, Bisphenol F, and Bisphenol S in U.S. Adults and Children: The National Health and Nutrition Examination Survey 2013-2014. *ACS omega*, 3(6), 6523–6532. <https://doi.org/10.1021/acsomega.8b00824>
- Lefterova, M. I., Haakonsson, A. K., Lazar, M. A., & Mandrup, S. (2014). PPAR γ and the global map of adipogenesis and beyond. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*, 25(6), 293–302. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2014.04.001>
- Legeay, S., & Faure, S. (2017). Is bisphenol A an environmental obesogen?. *Fundamental & clinical pharmacology*, 31(6), 594–609. <https://doi.org/10.1111/fcp.12300>
- Lemini, C., Hernández, A., Jaimez, R., Franco, Y., Avila, M. E., & Castell, A. (2004). Morphometric analysis of mice uteri treated with the preservatives methyl, ethyl, propyl, and butylparaben. *Toxicology and industrial health*, 20(6-10), 123–132. <https://doi.org/10.1191/0748233704th202oa>
- Leońska-Duniec, A., Jastrzębski, Z., Zarębska, A., Maciejewska, A., Ficek, K., & Ciężczyk, P. (2018). Assessing effect of interaction between the FTO A/T polymorphism (rs9939609) and physical activity on obesity-related traits. *Journal of sport and health science*, 7(4), 459–464. <https://doi.org/10.1016/j.jshs.2016.08.013>
- Leppert, B., Strunz, S., Seiwert, B., Schlittenbauer, L., Schlichting, R., Pfeiffer, C., Röder, S., Bauer, M., Borte, M., Stangl, G. I., Schöneberg, T., Schulz, A., Karkossa, I., Rolle-Kampczyk, U. E., Thürmann, L., von Bergen, M., Escher, B. I., Junge, K. M., Reemtsma, T., Lehmann, I., ... Polte, T. (2020). Maternal paraben exposure

- triggers childhood overweight development. *Nature communications*, 11(1), 561. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-14202-1>
- Li, D. K., Miao, M., Zhou, Z., Wu, C., Shi, H., Liu, X., Wang, S., & Yuan, W. (2013). Urine bisphenol-A level in relation to obesity and overweight in school-age children. *PloS one*, 8(6), e65399. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0065399>
- Li, L., Zang, L., Zhang, F., Chen, J., Shen, H., Shu, L., Liang, F., Feng, C., Chen, D., Tao, H., Xu, T., Li, Z., Kang, Y., Wu, H., Tang, L., Zhang, P., Jin, P., Shu, Q., & Li, X. (2017). Fat mass and obesity-associated (FTO) protein regulates adult neurogenesis. *Human molecular genetics*, 26(13), 2398–2411. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddx128>
- Liao, C., Chen, L., & Kannan, K. (2013). Occurrence of parabens in foodstuffs from China and its implications for human dietary exposure. *Environment international*, 57-58, 68–74. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2013.04.001>
- Liao, C., Liu, F., & Kannan, K. (2012). Bisphenol s, a new bisphenol analogue, in paper products and currency bills and its association with bisphenol a residues. *Environmental science & technology*, 46(12), 6515–6522. <https://doi.org/10.1021/es300876n>
- Liao, C., Liu, F., & Kannan, K. (2013). Occurrence of and dietary exposure to parabens in foodstuffs from the United States. *Environmental science & technology*, 47(8), 3918–3925. <https://doi.org/10.1021/es400724s>
- Liu, B., Lehmler, H. J., Sun, Y., Xu, G., Liu, Y., Zong, G., Sun, Q., Hu, F. B., Wallace, R. B., & Bao, W. (2017). Bisphenol A substitutes and obesity in US adults: analysis of a population-based, cross-sectional study. *The Lancet. Planetary health*, 1(3), e114–e122. <https://doi.org/10.1016>
- Liu, B., Lehmler, H. J., Sun, Y., Xu, G., Sun, Q., Snetselaar, L. G., & Bao, W. (2019). 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), 59-75. <https://doi.org/10.4093/dmj.2018.0045>
- Liu, C., Mou, S., & Cai, Y. (2013). FTO gene variant and risk of overweight and obesity among children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *PloS one*, 8(11), e82133. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0082133>

- Liu, J., Wattar, N., Field, C. J., Dinu, I., Dewey, D., Martin, J. W., & 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, 319–326. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.07.001>
- Lizcano, F., & Guzmán, G. (2014). Estrogen Deficiency and the Origin of Obesity during Menopause. *BioMed research international*, 2014, 757461. <https://doi.org/10.1155/2014/757461>
- Lorenzo, de D., Enrique-Serrano, J. C., Portero, M., & Pamplona, R. (2011). Nutrigenómica y Nutrigenética. Hacia la Nutrición Personalizada. 1ª ed. *Librooks*. Disponible en: ISBN 978-84-938910-1-5
- Lucaccioni, L., Trevisani, V., Marrozzini, L., Bertocelli, N., Predieri, B., Lugli, L., Berardi, A., & Iughetti, L. (2020). Endocrine-Disrupting Chemicals and Their Effects during Female Puberty: A Review of Current Evidence. *International journal of molecular sciences*, 21(6), 2078. <https://doi.org/10.3390/ijms21062078>
- M**ackay, H., Patterson, Z. R., Khazall, R., Patel, S., Tsirlin, D., & Abizaid, A. (2013). Organizational effects of perinatal exposure to bisphenol-A and diethylstilbestrol on arcuate nucleus circuitry controlling food intake and energy expenditure in male and female CD-1 mice. *Endocrinology*, 154(4), 1465–1475. <https://doi.org/10.1210/en.2012-2044>
- Maher, H. M., Alzoman, N. Z., Almeshal, M. A., Alotaibi, H. A., Alotaibi, N. N., & Al-Showiman, H. (2020). Quantitative screening of parabens in Ready-to-eat foodstuffs available in the Saudi market using high performance liquid chromatography with photodiode array detection. *Arabian Journal of Chemistry*, 13(1), 2897-2911. <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2018.07.019>
- Marques, A., Peralta, M., Naia, A., Loureiro, N., & de Matos, M. G. (2018). Prevalence of adult overweight and obesity in 20 European countries, 2014. *European journal of public health*, 28(2), 295–300. <https://doi.org/10.1093/eurpub/ckx143>
- Márquez, E. M. M., & Álvarez, A. N. (2012). Disruptores endocrinos, un posible riesgo tóxico en productos de consumo habitual. *Unirevista. es*, (1), 35-43. Disponible en: <http://hdl.handle.net/10272/6143>

- Marraudino, M., Bonaldo, B., Farinetti, A., Panzica, G., Ponti, G., & Gotti, S. (2019). Metabolism Disrupting Chemicals and Alteration of Neuroendocrine Circuits Controlling Food Intake and Energy Metabolism. *Frontiers in endocrinology*, 9, 766. <https://doi.org/10.3389>
- Marrodán MD, Montero P, Cherkaou M. Nutritional Transition in Spain during recent history. *Nutr. clín. diet. hosp.* 2012; 32(supl. 2): 55-64. Disponible en: <https://revista.nutricion.org/PDF/Transicion-nutricional.pdf>
- Martínez, M. Á., Blanco, J., Rovira, J., Kumar, V., Domingo, J. L., & Schuhmacher, M. (2020). Bisphenol A analogues (BPS and BPF) present a greater obesogenic capacity in 3T3-L1 cell line. *Food and chemical toxicology : an international journal published for the British Industrial Biological Research Association*, 140, 111298. <https://doi.org/10.1016>
- Martínez, M. A., Rovira, J., Prasad Sharma, R., Nadal, M., Schuhmacher, M., & Kumar, V. (2018). Comparing dietary and non-dietary source contribution of BPA and DEHP to prenatal exposure: A Catalonia (Spain) case study. *Environmental research*, 166, 25–34. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2018.05.008>
- Marty, M. S., Carney, E. W., & Rowlands, J. C. (2011). Endocrine disruption: historical perspectives and its impact on the future of toxicology testing. *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology*, 120 Suppl 1, S93–S108. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfq329>
- Mauvais-Jarvis F. (2011). Estrogen and androgen receptors: regulators of fuel homeostasis and emerging targets for diabetes and obesity. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*, 22(1), 24–33. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2010.10.002>
- Meeker, J. D., Cantonwine, D. E., Rivera-González, L. O., Ferguson, K. K., Mukherjee, B., Calafat, A. M., Ye, X., Anzalota Del Toro, L. V., Crespo-Hernández, N., Jiménez-Vélez, B., Alshawabkeh, A. N., & Cordero, J. F. (2013). Distribution, variability, and predictors of urinary concentrations of phenols and parabens among pregnant women in Puerto Rico. *Environmental science & technology*, 47(7), 3439–3447. <https://doi.org/10.1021/es400510g>

- Meeker, J. D., Yang, T., Ye, X., Calafat, A. M., & Hauser, R. (2011). Urinary concentrations of parabens and serum hormone levels, semen quality parameters, and sperm DNA damage. *Environmental health perspectives*, 119(2), 252–257. <https://doi.org/10.1289/ehp.1002238>
- Megías, S. M. (2012). *Nuevos retos en la prevención de la obesidad: tratamientos y calidad de vida*. Fundación BBVA. Disponible en: https://www.fbbva.es/wp-content/uploads/2017/05/dat/DE_2012_prevenccion_obesidad.pdf
- Mikołajewska, K., Stragierowicz, J., & Gromadzińska, J. (2015). Bisphenol A - Application, sources of exposure and potential risks in infants, children and pregnant women. *International journal of occupational medicine and environmental health*, 28(2), 209–241. <https://doi.org/10.13075/ijomeh.1896.00343>
- Molina-Molina, J. M., Amaya, E., Grimaldi, M., Sáenz, J. M., Real, M., Fernández, M. F., Balaguer, P., & Olea, N. (2013). *In vitro* study on the agonistic and antagonistic activities of bisphenol-S and other bisphenol-A congeners and derivatives via nuclear receptors. *Toxicology and applied pharmacology*, 272(1), 127–136. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2013.05.015>
- Morales, F. J., Mesías, M., & Delgado Andrade, C. (2019). Acrilamida en alimentos: una visión desde la investigación científica. *Instituto de Ciencia y Tecnología de los alimentos y Nutrición*. Disponible en: <http://hdl.handle.net/10261/203194>
- Moreno, L. A., Mesana, M. I., Fleta, J., Ruiz, J. R., González-Gross, M., Sarría, A., ... & Bueno, M. (2005). Overweight, obesity and body fat composition in Spanish adolescents. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 49(2), 71-76. <https://doi.org/10.1159/000084738>
- Mughal, B. B., Fini, J. B., & Demeneix, B. A. (2018). Thyroid-disrupting chemicals and brain development: an update. *Endocrine connections*, 7(4), R160–R186. <https://doi.org/10.1530/EC-18-0029>
- Mustieles, V., Casas, M., Ferrando-Marco, P., Ocón-Hernández, O., Reina-Pérez, I., Rodríguez-Carrillo, A., Vela-Soria, F., Pérez-Lobato, R., Navarrete-Muñoz, E. M., Freire, C., Olea, N., & Fernández, M. F. (2019). Bisphenol A and adiposity measures in peripubertal boys from the INMA-Granada cohort. *Environmental research*, 173, 443–451. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2019.03.045>

- Mustieles, V., D'Cruz, S. C., Couderq, S., Rodríguez-Carrillo, A., Fini, J. B., Hofer, T., Steffensen, I. L., Dirven, H., Barouki, R., Olea, N., Fernández, M. F., & David, A. (2020). Bisphenol A and its analogues: A comprehensive review to identify and prioritize effect biomarkers for human biomonitoring. *Environment international*, *144*, 105811. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.105811>
- Mustieles, V., Rodríguez-Carrillo, A., Vela-Soria, F., D'Cruz, S. C., David, A., Smagulova, F., Mundo-López, A., Olivas-Martínez, A., Reina-Pérez, I., Olea, N., Freire, C., Arrebola, J. P., & Fernández, M. F. (2022). BDNF as a potential mediator between childhood BPA exposure and behavioral function in adolescent boys from the INMA-Granada cohort. *The Science of the total environment*, *803*, 150014. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.150014>
- NCD Risk Factor Collaboration** (2017). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults. *Lancet (London, England)*, *390*(10113), 2627–2642. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32129-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32129-3)
- Nicolaidis S. (2019). Environment and obesity. *Metabolism: clinical and experimental*, *100S*, 153942. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2019.07.006>
- Noon, L. A., Clark, A. J., O'Shaughnessy, P. J., & King, P. J. (2006). A CCAAT/enhancer-binding protein site at -87 is required for the activation of a novel murine melanocortin 2-receptor promoter at late stages during adipogenesis. *Endocrinology*, *147*(12), 6019–6026. <https://doi.org/10.1210/en.2006-0867>
- Nowak, K., Jabłońska, E., & Ratajczak-Wrona, W. (2019). Immunomodulatory effects of synthetic endocrine disrupting chemicals on the development and functions of human immune cells. *Environment international*, *125*, 350–364. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.01.078>
- Nowak, K., Ratajczak-Wrona, W., Górská, M., & Jabłońska, E. (2018). Parabens and their effects on the endocrine system. *Molecular and cellular endocrinology*, *474*, 238–251. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2018.03.014>

Oishi S. (2002). Effects of butyl paraben on the male reproductive system in mice.

Archives of toxicology, 76(7), 423–429. <https://doi.org/10.1007/s00204-002-0360-8>

Oishi S. (2002). Effects of propyl paraben on the male reproductive system. *Food and chemical toxicology : an international journal published for the British Industrial Biological Research Association*, 40(12), 1807–1813. [https://doi.org/10.1016/s0278-6915\(02\)00204-1](https://doi.org/10.1016/s0278-6915(02)00204-1)

Olza, J., Rupérez, A. I., Gil-Campos, M., Leis, R., Cañete, R., Tojo, R., Gil, Á., & Aguilera, C. M. (2017). Leptin Receptor Gene Variant rs11804091 Is Associated with BMI and Insulin Resistance in Spanish Female Obese Children: A Case-Control Study. *International journal of molecular sciences*, 18(8), 1690. <https://doi.org/10.3390/ijms18081690>

PAIDOS' 84 (1985). Estudio epidemiológico sobre nutrición y obesidad infantil.

Madrid: Jomagar. ISBN: 84-398-4232-5

Partearroyo, T., Samaniego-Vaesken, M. L., Ruiz, E., Aranceta-Bartrina, J., Gil, Á., González-Gross, M., Ortega, R. M., Serra-Majem, L., & Varela-Moreiras, G. (2019). Current Food Consumption amongst the Spanish ANIBES Study Population. *Nutrients*, 11(11), 2663. <https://doi.org/10.3390/nu11112663>

Patino-Alonso, M. C., Recio-Rodríguez, J. I., Belio, J. F., Colominas-Garrido, R., Lema-Bartolomé, J., Arranz, A. G., Agudo-Conde, C., Gomez-Marcos, M. A., García-Ortiz, L., & EVIDENT Group (2014). Factors associated with adherence to the Mediterranean diet in the adult population. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, 114(4), 583–589. <https://doi.org/10.1016/j.jand.2013.07.038>

Pereira-Fernandes, A., Demaegdt, H., Vandermeiren, K., Hectors, T. L., Jorens, P. G., Blust, R., & Vanparys, C. (2013). Evaluation of a screening system for obesogenic compounds: screening of endocrine disrupting compounds and evaluation of the PPAR dependency of the effect. *PloS one*, 8(10), e77481. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0077481>

- Perera, L., Li, Y., Coons, L. A., Houtman, R., van Beuningen, R., Goodwin, B., Auerbach, S. S., & Teng, C. T. (2017). Binding of bisphenol A, bisphenol AF, and bisphenol S on the androgen receptor: Coregulator recruitment and stimulation of potential interaction sites. *Toxicology in vitro: an international journal published in association with BIBRA*, *44*, 287–302. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2017.07.020>
- Perez, P., Pulgar, R., Olea-Serrano, F., Villalobos, M., Rivas, A., Metzler, M., Pedraza, V., & Olea, N. (1998). The estrogenicity of bisphenol A-related diphenylalkanes with various substituents at the central carbon and the hydroxy groups. *Environmental health perspectives*, *106*(3), 167–174. <https://doi.org/10.1289/ehp.98106167>
- Philippat, C., Botton, J., Calafat, AM, Ye, X., Charles, M.-A., & Slama, R. (2014). Exposición prenatal a fenoles y crecimiento en niños. *Epidemiol. Camb. Misa* *25* (5), 625–635. <https://doi.org/10.1097/EDE.0000000000000132>
- Pigeyre, M., Yazdi, F. T., Kaur, Y., & Meyre, D. (2016). Recent progress in genetics, epigenetics and metagenomics unveils the pathophysiology of human obesity. *Clinical science (London, England: 1979)*, *130*(12), 943–986. <https://doi.org/10.1042/CS20160136>
- Pollock, T., Weaver, R. E., Ghasemi, R., & deCatanzaro, D. (2017). Butyl paraben and propyl paraben modulate bisphenol A and estradiol concentrations in female and male mice. *Toxicology and applied pharmacology*, *325*, 18–24. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2017.04.001>
- Polyzos, S. A., Kountouras, J., Deretzi, G., Zavos, C., & Mantzoros, C. S. (2012). The emerging role of endocrine disruptors in pathogenesis of insulin resistance: a concept implicating nonalcoholic fatty liver disease. *Current molecular medicine*, *12*(1), 68–82. <https://doi.org/10.2174/156652412798376161>
- Pop, A., Drugan, T., Gutleb, A. C., Lupu, D., Cherfan, J., Loghin, F., & Kiss, B. (2018). Estrogenic and anti-estrogenic activity of butylparaben, butylated hydroxyanisole, butylated hydroxytoluene and propyl gallate and their binary mixtures on two estrogen responsive cell lines (T47D-Kbluc, MCF-7). *Journal of applied toxicology : JAT*, *38*(7), 944–957. <https://doi.org/10.1002/jat.3601>

- Qiu, W., Fang, M., Liu, J., Fu, C., Zheng, C., Chen, B., & 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, 995–1002. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.02.154>
- Quirós-Alcalá, L., Buckley, J. P., & Boyle, M. (2018). Parabens and measures of adiposity among adults and children from the U.S. general population: NHANES 2007-2014. *International journal of hygiene and environmental health*, 221(4), 652–660. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2018.03.006>
- Ramírez, V., Gálvez-Ontiveros, Y., Porras-Quesada, P., Martínez-González, L. J., Rivas, A., & Álvarez-Cubero, M. J. (2021). Metabolic pathways, alterations in miRNAs expression and effects of genetic polymorphisms of bisphenol A analogues: A systematic review. *Environmental research*, 197, 111062. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2021.111062>
- Ramskov Tetzlaff, C. N., Svingen, T., Vinggaard, A. M., Rosenmai, A. K., & Taxvig, C. (2020). Bisphenols B, E, F, and S and 4-cumylphenol induce lipid accumulation in mouse adipocytes similarly to bisphenol A. *Environmental toxicology*, 35(5), 543–552. <https://doi.org/10.1002/tox.22889>
- Rito, A. I., Buoncristiano, M., Spinelli, A., Salanave, B., Kunešová, M., Hejgaard, T., García Solano, M., Fijałkowska, A., Sturua, L., Hyska, J., Kelleher, C., Duleva, V., Musić Milanović, S., Farrugia Sant'Angelo, V., Abdrakhmanova, S., Kujundzic, E., Peterkova, V., Gualtieri, A., Pudule, I., Petrauskienė, A., ... Breda, J. (2019). Association between Characteristics at Birth, Breastfeeding and Obesity in 22 Countries: The WHO European Childhood Obesity Surveillance Initiative - COSI 2015/2017. *Obesity facts*, 12(2), 226–243. <https://doi.org/10.1159/000500425>
- Riu, A., Grimaldi, M., le Maire, A., Bey, G., Phillips, K., Boulahtouf, A., Perdu, E., Zalko, D., Bourguet, W., & Balaguer, P. (2011). Peroxisome proliferator-activated receptor γ is a target for halogenated analogs of bisphenol A. *Environmental health perspectives*, 119(9), 1227–1232. <https://doi.org/10.1289/ehp.1003328>

- Rivas, A., Lacroix, M., Olea-Serrano, F., Laíos, I., Leclercq, G., & Olea, N. (2002). Estrogenic effect of a series of bisphenol analogues on gene and protein expression in MCF-7 breast cancer cells. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, *82*(1), 45–53. [https://doi.org/10.1016/s0960-0760\(02\)00146-2](https://doi.org/10.1016/s0960-0760(02)00146-2)
- Robles-Aguilera, V., Gálvez-Ontiveros, Y., Rodrigo, L., Salcedo-Bellido, I., Aguilera, M., Zafra-Gómez, A., Monteagudo, C., & Rivas, A. (2021). Factors Associated with Exposure to Dietary Bisphenols in Adolescents. *Nutrients*, *13*(5), 1553. <https://doi.org/10.3390/nu13051553>
- Rochester, J. R., & 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), 643–650. <https://doi.org/10.1289/ehp.1408989>
- Rodríguez-Pérez, C., Molina-Montes, E., Verardo, V., Artacho, R., García-Villanova, B., Guerra-Hernández, E. J., & Ruíz-López, M. D. (2020). Changes in Dietary Behaviours during the COVID-19 Outbreak Confinement in the Spanish COVIDiet Study. *Nutrients*, *12*(6), 1730. <https://doi.org/10.3390/nu12061730>
- Rohde, K., Keller, M., la Cour Poulsen, L., Blüher, M., Kovacs, P., & Böttcher, Y. (2019). Genetics and epigenetics in obesity. *Metabolism: clinical and experimental*, *92*, 37–50. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.10.007>
- Rönn, M., Lind, L., Örberg, J., Kullberg, J., Söderberg, S., Larsson, A., Johansson, L., Ahlström, H., & Lind, P. M. (2014). Bisphenol A is related to circulating levels of adiponectin, leptin and ghrelin, but not to fat mass or fat distribution in humans. *Chemosphere*, *112*, 42–48. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2014.03.042>
- Rotondo, E., & Chiarelli, F. (2020). Endocrine-Disrupting Chemicals and Insulin Resistance in Children. *Biomedicines*, *8*(6), 137. <https://doi.org/10.3390/biomedicines8060137>
- Rubin, B. S., Schaeberle, C. M., & Soto, A. M. (2019). The Case for BPA as an Obesogen: Contributors to the Controversy. *Frontiers in endocrinology*, *10*, 30. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00030>
- Ruiz, L. D., Zuelch, M. L., Dimitratos, S. M., & Scherr, R. E. (2019). Adolescent Obesity: Diet Quality, Psychosocial Health, and Cardiometabolic Risk Factors. *Nutrients*, *12*(1), 43. <https://doi.org/10.3390/nu12010043>

- Salamanca-Fernández, E., Rodríguez-Barranco, M., Amiano, P., Delfrade, J., Chirlaque, M. D., Colorado, S., Guevara, M., Jimenez, A., Arrebola, J. P., Vela, F., Olea, N., Agudo, A., & Sánchez, M. J. (2021). Bisphenol-A exposure and risk of breast and prostate cancer in the Spanish European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study. *Environmental health : a global access science source*, 20(1), 88. <https://doi.org/10.1186/s12940-021-00779-y>
- SCoCS. Opinion on Parabens (2013). COLIPA n° P82. Disponible en: https://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_o_132.pdf
- Serra Majem, L., Ribas Barba, L., Aranceta Bartrina, J., Pérez Rodrigo, C., Saavedra Santana, P., & Peña Quintana, L. (2003). Obesidad infantil y juvenil en España. Resultados del Estudio enKid (1998-2000) (Childhood and adolescent obesity in Spain. Results of the enKid study (1998-2000)). *Medicina clinica*, 121(19), 725–732. [https://doi.org/10.1016/s0025-7753\(03\)74077-9](https://doi.org/10.1016/s0025-7753(03)74077-9)
- Sheskey P.J, W. G. Cook and C. G. Cable, Handbook of Pharmaceutical Excipients, 8th ed., Pharmaceutical Press, London, and American Pharmacists Association, Washington D.C. 2017, pp. 130–133, 379–382, 604–608, 803–806
- Shi, M., Sekulovski, N., MacLean, J. A., 2nd, & Hayashi, K. (2018). Prenatal Exposure to Bisphenol A Analogues on Male Reproductive Functions in Mice. *Toxicological sciences: an official journal of the Society of Toxicology*, 163(2), 620–631. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfy061>
- Shi, M., Sekulovski, N., MacLean, J. A., Whorton, A., & Hayashi, K. (2019). Prenatal Exposure to Bisphenol A Analogues on Female Reproductive Functions in Mice. *Toxicological sciences: an official journal of the Society of Toxicology*, 168(2), 561–571. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfz014>
- Silventoinen, K., Rokholm, B., Kaprio, J., & Sørensen, T. I. (2010). The genetic and environmental influences on childhood obesity: a systematic review of twin and adoption studies. *International journal of obesity (2005)*, 34(1), 29–40. <https://doi.org/10.1038/ijo.2009.177>

- Siracusa, J. S., Yin, L., Measel, E., Liang, S., & Yu, X. (2018). Effects of bisphenol A and its analogs on reproductive health: A mini review. *Reproductive toxicology (Elmsford, N.Y.)*, 79, 96–123. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2018.06.005>
- Smarr, M. M., Honda, M., Kannan, K., Chen, Z., Kim, S., & Louis, G. (2018). Male urinary biomarkers of antimicrobial exposure and bi-directional associations with semen quality parameters. *Reproductive toxicology (Elmsford, N.Y.)*, 77, 103–108. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2018.02.008>
- Smarr, M. M., Sundaram, R., Honda, M., Kannan, K., & Louis, G. M. (2017). Urinary Concentrations of Parabens and Other Antimicrobial Chemicals and Their Association with Couples' Fecundity. *Environmental health perspectives*, 125(4), 730–736. <https://doi.org/10.1289/EHP189>
- Smith, K. W., Braun, J. M., Williams, P. L., Ehrlich, S., Correia, K. F., Calafat, A. M., Ye, X., Ford, J., Keller, M., Meeker, J. D., & Hauser, R. (2012). Predictors and variability of urinary paraben concentrations in men and women, including before and during pregnancy. *Environmental health perspectives*, 120(11), 1538–1543. <https://doi.org/10.1289/ehp.1104614>
- Snedeker, S. M., & Hay, A. G. (2012). Do interactions between gut ecology and environmental chemicals contribute to obesity and diabetes?. *Environmental health perspectives*, 120(3), 332–339. <https://doi.org/10.1289/ehp.1104204>
- Soni, M. G., Carabin, I. G., & Burdock, G. A. (2005). Safety assessment of esters of p-hydroxybenzoic acid (parabens). *Food and chemical toxicology : an international journal published for the British Industrial Biological Research Association*, 43(7), 985–1015. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2005.01.020>
- Soto, A. M., Justicia, H., Wray, J. W., & Sonnenschein, C. (1991). p-Nonyl-phenol: an estrogenic xenobiotic released from "modified" polystyrene. *Environmental health perspectives*, 92, 167–173. <https://doi.org/10.1289/ehp.9192167>
- Spalding, K. L., Arner, E., Westermark, P. O., Bernard, S., Buchholz, B. A., Bergmann, O., Blomqvist, L., Hoffstedt, J., Näslund, E., Britton, T., Concha, H., Hassan, M., Rydén, M., Frisén, J., & Arner, P. (2008). Dynamics of fat cell turnover in humans. *Nature*, 453(7196), 783–787. <https://doi.org/10.1038/nature06902>

- Stel, J., & Legler, J. (2015). The Role of Epigenetics in the Latent Effects of Early Life Exposure to Obesogenic Endocrine Disrupting Chemicals. *Endocrinology*, *156*(10), 3466–3472. <https://doi.org/10.1210/en.2015-1434>
- Stroheker, T., Chagnon, M. C., Pinnert, M. F., Berges, R., & Canivenc-Lavier, M. C. (2003). Estrogenic effects of food wrap packaging xenoestrogens and flavonoids in female Wistar rats: a comparative study. *Reproductive toxicology (Elmsford, N.Y.)*, *17*(4), 421–432. [https://doi.org/10.1016/s0890-6238\(03\)00044-3](https://doi.org/10.1016/s0890-6238(03)00044-3)
- Sun, J., Fang, R., Wang, H., Xu, D. X., Yang, J., Huang, X., Cozzolino, D., Fang, M., & Huang, Y. (2022). A review of environmental metabolism disrupting chemicals and effect biomarkers associating disease risks: Where exposomics meets metabolomics. *Environment international*, *158*, 106941. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2021.106941>
- Svechnikov, K., Savchuk, I., Morvan, M. L., Antignac, J. P., Le Bizec, B., & Söder, O. (2016). Phthalates Exert Multiple Effects on Leydig Cell Steroidogenesis. *Hormone research in paediatrics*, *86*(4), 253–263. <https://doi.org/10.1159/000440619>
- Takeuchi, T., Tsutsumi, O., Nakamura, N., Ikezuki, Y., Takai, Y., Yano, T., & Taketani, Y. (2004). Gender difference in serum bisphenol A levels may be caused by liver UDP-glucuronosyltransferase activity in rats. *Biochemical and biophysical research communications*, *325*(2), 549–554. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2004.10.073>
- Tang, S., He, C., Thai, P. K., Heffernan, A., Vijayarathy, S., Toms, L., Thompson, K., Hobson, P., Tschärke, B. J., O'Brien, J. W., Thomas, K. V., & Mueller, J. F. (2020). Urinary Concentrations of Bisphenols in the Australian Population and Their Association with the Per Capita Mass Loads in Wastewater. *Environmental science & technology*, *54*(16), 10141–10148. <https://doi.org/10.1021/acs.est.0c00921>
- Tárraga López, P. J., Panisello Royo, J. M., Carbayo Herencia, J. A., Carro, A., Rosich, N., Panisello, M., Allins Presas, J., & Solera Albero, J. (2021). Cambios observados en la adherencia a la dieta mediterránea en una población española durante el confinamiento debido a la pandemia ocasionada por el SARS-CoV-2 (Changes in adherence to the Mediterranean diet observed in a Spanish

- population during confinement for the SARS-CoV-2 pandemic). *Nutricion hospitalaria*, 38(1), 109–120. <https://doi.org/10.20960/nh.03275>
- Testai, E., Ms Scientific Committee SCENIHR. Electronic address: SANTE-C2-SCENIHR@ec.europa.eu, Hartemann, P., Rodríguez-Farre, E., Rastogi, S. C., Bustos, J., Gundert-Remy, U., Hensten, A., Kopperud, H. M., Olea, N., Piersma, A., De Jong, W., & Ms Scientific Committee SCENIHR (2016). The safety of the use of bisphenol A in medical devices. *Regulatory toxicology and pharmacology : RTP*, 79, 106–107. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2016.01.014>
- Thayer, K. A., Doerge, D. R., Hunt, D., Schurman, S. H., Twaddle, N. C., Churchwell, M. I., Garantzotis, S., Kissling, G. E., Easterling, M. R., Bucher, J. R., & Birnbaum, L. S. (2015). Pharmacokinetics of bisphenol A in humans following a single oral administration. *Environment international*, 83, 107–115. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2015.06.008>
- The European Medicinal Agency (EMA), *The Committee for Medicinal Products for Human Use and The Safety Working Party (SWP)* (2015). Reflection Paper on the Use of Methyl- and Propylparaben as Excipients in Human Medicinal Products for Oral Use. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-use-methyl-propylparaben-excipients-human-medicinal-products/orause_en.pdf
- Thoene, M., Dzika, E., Gonkowski, S., & Wojtkiewicz, J. (2020). Bisphenol S in Food Causes Hormonal and Obesogenic Effects Comparable to or Worse than Bisphenol A: A Literature Review. *Nutrients*, 12(2), 532. <https://doi.org/10.3390/nu12020532>
- Toppiari, J., Rodprasert, W., & Koskenniemi, J. J. (2016). Exposure Variation and Endocrine Disruption of the Male Reproductive System. *Hormone research in paediatrics*, 86(4), 247–252. <https://doi.org/10.1159/000446436>
- Towers, C. V., Terry, P. D., Lewis, D., Howard, B., Chambers, W., Armistead, C., Weitz, B., Porter, S., Borman, C. J., Kennedy, R. C., & Chen, J. (2015). Transplacental passage of antimicrobial paraben preservatives. *Journal of*

- exposure science & environmental epidemiology*, 25(6), 604–607.
<https://doi.org/10.1038/jes.2015.27>
- Trasande, L., Attina, T. M., & Blustein, J. (2012). Association between urinary bisphenol A concentration and obesity prevalence in children and adolescents. *JAMA*, 308(11), 1113–1121. <https://doi.org/10.1001/2012.jama.11461>
- Turner, M. A., Duncan, J. C., Shah, U., Metsvaht, T., Varendi, H., Nellis, G., Lutsar, I., Yakkundi, S., McElnay, J. C., Pandya, H., Mulla, H., Vaconsin, P., Storme, T., Rieutord, A., & Nunn, A. J. (2014). Risk assessment of neonatal excipient exposure: lessons from food safety and other areas. *Advanced drug delivery reviews*, 73, 89–101. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2013.11.003>
- Tyagi, S., Gupta, P., Saini, A. S., Kaushal, C., & Sharma, S. (2011). The peroxisome proliferator-activated receptor: A family of nuclear receptors role in various diseases. *Journal of advanced pharmaceutical technology & research*, 2(4), 236–240. <https://doi.org/10.4103/2231-4040.90879>
- U**llah, A., Pirzada, M., Jahan, S., Ullah, H., Turi, N., Ullah, W., Siddiqui, M. F., Zakria, M., Lodhi, K. Z., & Khan, M. M. (2018). Impact of low-dose chronic exposure to bisphenol A and its analogue bisphenol B, bisphenol F and bisphenol S on hypothalamo-pituitary-testicular activities in adult rats: A focus on the possible hormonal mode of action. *Food and chemical toxicology : an international journal published for the British Industrial Biological Research Association*, 121, 24–36. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2018.08.024>
- Ursino, M. G., Poluzzi, E., Caramella, C., & De Ponti, F. (2011). Excipients in medicinal products used in gastroenterology as a possible cause of side effects. *Regulatory toxicology and pharmacology: RTP*, 60(1), 93–105. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2011.02.010>
- V**afeiadi, M., Roumeliotaki, T., Myridakis, A., Chalkiadaki, G., Fthenou, E., Dermitzaki, E., Karachaliou, M., Sarri, K., Vassilaki, M., Stephanou, E. G., Kogevinas, M., & Chatzi, L. (2016). Association of early life exposure to

- bisphenol A with obesity and cardiometabolic traits in childhood. *Environmental research*, 146, 379–387. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2016.01.017>
- Vandenberg, L. N., Colborn, T., Hayes, T. B., Heindel, J. J., Jacobs, D. R., Jr, Lee, D. H., Shioda, T., Soto, A. M., vom Saal, F. S., Welshons, W. V., Zoeller, R. T., & Myers, J. P. (2012). Hormones and endocrine-disrupting chemicals: low-dose effects and nonmonotonic dose responses. *Endocrine reviews*, 33(3), 378–455. <https://doi.org/10.1210/er.2011-1050>
- van der Meer, T. P., Thio, C., van Faassen, M., van Beek, A. P., Snieder, H., van Berkum, F., Kema, I. P., Makris, K. C., Wolffenbuttel, B., & van Vliet-Ostapchouk, J. V. (2021). Endocrine disrupting chemicals during diet-induced weight loss - A post-hoc analysis of the LOWER study. *Environmental research*, 192, 110262. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2020.110262>
- van Dijk, S. J., Molloy, P. L., Varinli, H., Morrison, J. L., Muhlhausler, B. S., & Members of EpiSCOPE (2015). Epigenetics and human obesity. *International journal of obesity (2005)*, 39(1), 85–97. <https://doi.org/10.1038/ijo.2014.34>
- van Leeuwen, S. P., Bovee, T. F., Awchi, M., Klijnstra, M. D., Hamers, A. R., Hoogenboom, R. L., Portier, L., & Gerssen, A. (2019). BPA, BADGE and analogues: A new multi-analyte LC-ESI-MS/MS method for their determination and their *in vitro* (anti)estrogenic and (anti)androgenic properties. *Chemosphere*, 221, 246–253. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2018.12.189>
- Verbanck, M., Canouil, M., Leloire, A., Dhennin, V., Coumoul, X., Yengo, L., Froguel, P., & 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. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0179583>
- Vom Saal, F. S., Nagel, S. C., Coe, B. L., Angle, B. M., & Taylor, J. A. (2012). The estrogenic endocrine disrupting chemical bisphenol A (BPA) and obesity. *Molecular and cellular endocrinology*, 354(1-2), 74–84. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2012.01.001>
- von Goetz, N., Wormuth, M., Scheringer, M., & Hungerbühler, K. (2010). Bisphenol a: how the most relevant exposure sources contribute to total consumer

exposure. *Risk analysis: an official publication of the Society for Risk Analysis*, 30(3), 473–487. <https://doi.org/10.1111/j.1539-6924.2009.01345.x>

- W**ang, J., Sun, B., Hou, M., Pan, X., & Li, X. (2013). The environmental obesogen bisphenol A promotes adipogenesis by increasing the amount of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in the adipose tissue of children. *International journal of obesity (2005)*, 37(7), 999–1005. <https://doi.org/10.1038/ijo.2012.173>
- Wang, H. X., Zhou, Y., Tang, C. X., Wu, J. G., Chen, Y., & Jiang, Q. W. (2012). Association between bisphenol A exposure and body mass index in Chinese school children: a cross-sectional study. *Environmental health: a global access science source*, 11, 79. <https://doi.org/10.1186/1476-069X-11-79>
- Wassenaar, P., Trasande, L., & Legler, J. (2017). Systematic Review and Meta-Analysis of Early-Life Exposure to Bisphenol A and Obesity-Related Outcomes in Rodents. *Environmental health perspectives*, 125(10), 106001. <https://doi.org/10.1289/EHP1233>
- Williams G. (2012). Aromatase up-regulation, insulin and raised intracellular oestrogens in men, induce adiposity, metabolic syndrome and prostate disease, via aberrant ER- α and GPER signalling. *Molecular and cellular endocrinology*, 351(2), 269–278. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2011.12.017>
- Wolff, M. S., Teitelbaum, S. L., Windham, G., Pinney, S. M., Britton, J. A., Chelimo, C., Godbold, J., Biro, F., Kushi, L. H., Pfeiffer, C. M., & Calafat, A. M. (2007). Pilot study of urinary biomarkers of phytoestrogens, phthalates, and phenols in girls. *Environmental health perspectives*, 115(1), 116–121. <https://doi.org/10.1289/ehp.9488>
- World Health Organization. *Obesity and Overweight*. Disponible en: <https://www.who.int/westernpacific/healthtopics/obesity>
- Wu, W., Li, M., Liu, A., Wu, C., Li, D., Deng, Q., Zhang, B., Du, J., Gao, X., & Hong, Y. (2020). Bisphenol A and the Risk of Obesity a Systematic Review With Meta-Analysis of the Epidemiological Evidence. *Dose-response : a publication of*

International Hormesis Society, 18(2), 1559325820916949.
<https://doi.org/10.1177/1559325820916949>

Xu, X., Tan, L., Himi, T., Sadamatsu, M., Tsutsumi, S., Akaike, M., & Kato, N. (2011).

Changed preference for sweet taste in adulthood induced by perinatal exposure to bisphenol A-A probable link to overweight and obesity. *Neurotoxicology and teratology*, 33(4), 458–463. <https://doi.org/10.1016/j.ntt.2011.06.002>

Xue, J., Wu, Q., Sakthivel, S., Pavithran, P. V., Vasukutty, J. R., & 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, 120–128. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2014.12.007>

Yakkundi, S., Mulla, H., Pandya, H., Turner, M. A., & McElnay, J. (2016).

Quantitative analysis of methyl and propyl parabens in neonatal DBS using LC-MS/MS. *Bioanalysis*, 8(11), 1173–1182. <https://doi.org/10.4155/bio-2016-0029>

Ye, X., Bishop, A. M., Reidy, J. A., Needham, L. L., & Calafat, A. M. (2006). Parabens

as urinary biomarkers of exposure in humans. *Environmental health perspectives*, 114(12), 1843–1846. <https://doi.org/10.1289/ehp.9413>

Ye, X., Wong, L. Y., Kramer, J., Zhou, X., Jia, T., & Calafat, A. M. (2015). Urinary

Concentrations of Bisphenol A and Three Other Bisphenols in Convenience Samples of U.S. Adults during 2000-2014. *Environmental science & technology*, 49(19), 11834–11839. <https://doi.org/10.1021/acs.est.5b02135>

Yengo, L., Sidorenko, J., Kemper, K. E., Zheng, Z., Wood, A. R., Weedon, M. N.,

Frayling, T. M., Hirschhorn, J., Yang, J., Visscher, P. M., & GIANT Consortium (2018). Meta-analysis of genome-wide association studies for height and body mass index in ~700000 individuals of European ancestry. *Human molecular genetics*, 27(20), 3641–3649. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddy271>

- Yilmaz, B., Terekeci, H., Sandal, S., & Kelestimur, F. (2020). Endocrine disrupting chemicals: exposure, effects on human health, mechanism of action, models for testing and strategies for prevention. *Reviews in endocrine & metabolic disorders*, 21(1), 127–147. <https://doi.org/10.1007/s11154-019-09521-z>
- Yu, Y., Li, W., Lu, S., Wu, S., Wang, F., Tse, L. A., Kang, L., & Ma, S. (2019). Urinary parabens in adults from South China: Implications for human exposure and health risks. *Ecotoxicology and environmental safety*, 182, 109419. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2019.109419>
- Zaborowska, M., Wyszowska, J., Borowik, A., & Kucharski, J. (2021). Bisphenol A-A Dangerous Pollutant Distorting the Biological Properties of Soil. *International journal of molecular sciences*, 22(23), 12753. <https://doi.org/10.3390/ijms222312753>
- Zalko, D., Jacques, C., Duplan, H., Bruel, S., & Perdu, E. (2011). Viable skin efficiently absorbs and metabolizes bisphenol A. *Chemosphere*, 82(3), 424–430. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2010.09.058>
- Zhang, L., Nichols, R. G., Correll, J., Murray, I. A., Tanaka, N., Smith, P. B., Hubbard, T. D., Sebastian, A., Albert, I., Hatzakis, E., Gonzalez, F. J., Perdew, G. H., & Patterson, A. D. (2015). Persistent Organic Pollutants Modify Gut Microbiota-Host Metabolic Homeostasis in Mice Through Aryl Hydrocarbon Receptor Activation. *Environmental health perspectives*, 123(7), 679–688. <https://doi.org/10.1289/ehp.1409055>
- Zheng, S., Shi, J., Zhang, J., Yang, Y., Hu, J., & Shao, B. (2018). Identification of the disinfection byproducts of bisphenol S and the disrupting effect on peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR γ) induced by chlorination. *Water research*, 132, 167–176. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2017.12.071>
- Zhou D. (2018). Ecotoxicity of bisphenol S to *Caenorhabditis elegans* by prolonged exposure in comparison with bisphenol A. *Environmental toxicology and chemistry*, 37(10), 2560–2565. <https://doi.org/10.1002/etc.4214>

ANEXOS

ANEXOS

Tabla S1. Ingesta media (DE) por grupos de alimentos expresada en g/día.

Grupos de alimentos	Población total (n=200)	Niños (n=105)	Niñas (n=95)	<i>p</i>
Derivados lácteos	25,31 (23,20)	23,52 (23,03)	27,28 (23,35)	0,253
Huevos	28,48 (23,55)	29,44 (26,62)	27,40 (19,71)	0,537
Carne	94,02 (64,03)	92,69 (71,87)	95,48 (54,40)	0,759
Pescado	12,14 (36,79)	10,82 (25,63)	13,60 (46,20)	0,595
Vegetales	155,93 (232,10)	162,84 (301,94)	148,29 (114,28)	0,659
Fruitas	167,02 (223,91)	147,95 (169,96)	188,10 (270,77)	0,206
Cereales	6,91 (10,57)	6,25 (8,35)	7,64 (12,59)	0,355
Pasteles	7,75 (11,77)	7,38 (11,94)	8,17 (11,64)	0,644
Varios	31,13 (44,60)	25,21 (24,10)	37,66 (59,04)	0,048

La **tabla 1** muestra los productos alimenticios que más contribuyeron a la exposición dietética a bisfenoles y parabenos en la población del presente estudio. Muestra la ingesta media de cada grupo de alimentos por parte de la población total y cada género. Se demostró que la ingesta de productos variados está significativamente relacionada con el género ($p = 0,048$), con una mayor ingesta en las niñas.

Table S2. Productos incluidos en cada grupo de alimentos.

Grupos de alimentos	Productos incluidos	Embalaje
Productos lácteos	Queso semicurado	Plástico
	Babybel	Plástico
	Queso	Plástico
	Queso en loncas	Plástico
Huevos	Huevo	Plástico y cartón
Carne cruda	Pavo , mortadella	Plástico
Pescado	Marisco enlatado	Lata
	Atún enlatado	Lata
Vegetales	Zanahoria y calabaza envasadas	Plástico
	Cebolla envasada	Plástico
	Champiñones envasados	Plástico
	Ajo picado congelado	Plástico
	Tomate crudo fresco	Sin embalaje
	Tomate crudo envasado	Plástico
	Pimientos envasados	Plástico
	Espárragos y maíz enlatados	Lata
	Perejil envasado, albahaca, menta	Plástico
	Frutas	Manzana, pera
Mango		Plástico
Fruta en almíbar		Lata
Arándanos congelados		Plástico
Aceitunas		Plástico
Cereales	Pan de hamburguesa	Plástico
	Arroz para microondas	Plástico y cartón
	Tortitas de arroz inflado	Plástico
Pasteles	Donuts, croissants, chocolate, pasteles	Plástico
	Galletas caseras	Plástico
Varios	Precocinados, pizza, patatas, palomitas de maíz, bocaditos de bolas de queso.	Plástico

Figura S1. Gráficas de Bland-Altman de media y diferencia entre FFQ y recordatorio de 24 horas para a) Energía, b) Proteínas, c) Carbohidratos, d) Grasa.

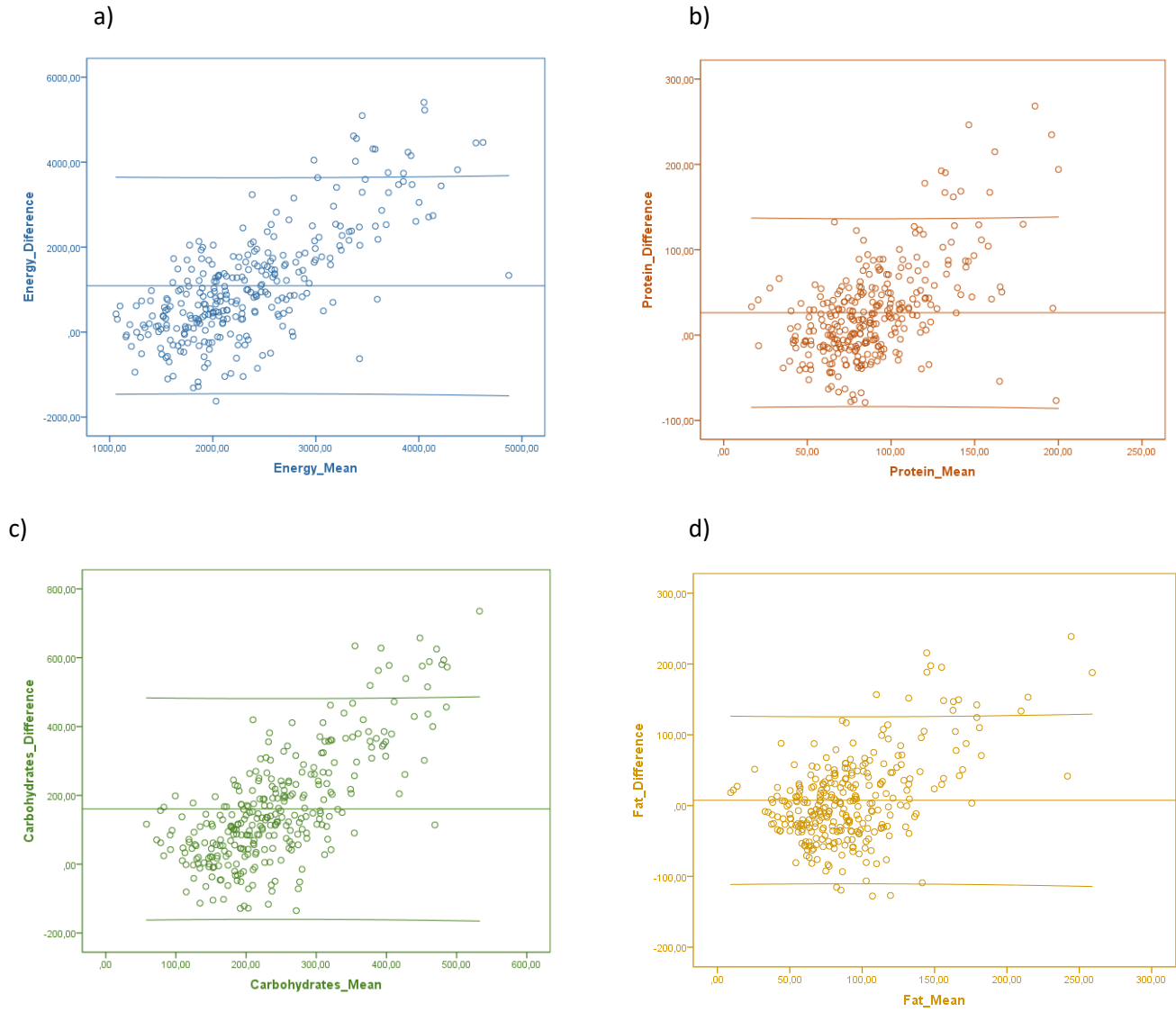


Figura S2. Gráficas de Bland-Altman de media y diferencia entre FFQ y recordatorio de 24 horas para a) Calcio, b) Hierro, c) Fósforo, d) Riboflavina, e) Vitamina D y f) Vitamina E.

