

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE VALENCIA
'San Vicente Mártir'

FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD

**PAPEL DEL DISRUPTOR ENDOCRINO BISFENOL-A
EN LA OBESIDAD Y LA DIABETES**

**TRABAJO FIN DE GRADO PARA OPTAR AL TÍTULO DE
'GRADO EN MEDICINA'**

Presentado por:

D^a Irene Mas Pérez

Tutor:

Dr. D. Marcelino Pérez Bermejo

Valencia, a 9 de mayo de 2021

i. RESUMEN

Introducción

El Bisfenol A es un compuesto ampliamente utilizado en productos de uso diario. Fue uno de los primeros compuestos en ser identificado como disruptor endocrino y recientemente ha ganado popularidad en el mundo científico como factor de riesgo de obesidad y diabetes debido a su capacidad para imitar a los estrógenos naturales y unirse a sus receptores.

Objetivo

Estudiar la posible relación existente entre el disruptor endocrino bisfenol A y su papel en la alteración del metabolismo de la insulina y la obesidad.

Materiales y métodos

Se realiza una revisión sistemática de estudios cuyo objetivo principal sea el estudio de la asociación entre el bisfenol A con la alteración de la homeostasis del metabolismo de la glucosa y la insulina. La búsqueda bibliográfica se realiza a través de Medline (Pubmed) y Web Of Science. Partiendo de 312 registros, se examina el título y resumen de cada uno conforme a los criterios, y se analiza si cumple los criterios de selección.

Resultados

Se incluyen 17 artículos, evaluados según nivel de evidencia y grado de recomendación conforme al sistema Grading of Recommendation Assessment, Development and Evaluation.

Conclusiones

El BPA puede ser un factor de riesgo adicional a tener en cuenta en el desarrollo de la obesidad y la diabetes ya que puede promover la hipertrofia de los adipocitos y la resistencia a la insulina.

Palabras clave

Bisfenol A, obesidad, resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa.

ii. ABSTRACT

Introduction

Bisphenol A is a compound widely used in everyday products. It was one of the first compounds to be identified as an endocrine disruptor and has recently gained popularity in the scientific field as a risk factor for obesity and diabetes due to its ability to mimic natural estrogens and bind to their receptors.

Objective

Study the possible relationship between the endocrine disruptor bisphenol A and its role in obesity and the alteration of the insulin metabolism.

Methods

We carried out a systematic review of studies dealing with the association between the endocrine disruptor bisphenol A with the alteration of the homeostasis of glucose and insulin metabolism. The bibliographic search is conducted through Medline (Pubmed) and Web Of Science. On the basis of 312 records, the title and summary of each is examined according to the criteria, and it is analyzed if it meets the selection criteria.

Results

Seventeen articles are included and evaluated according to level of evidence and degree of recommendation according to the Grading of Recommendation Assessment, Development and Evaluation system.

Conclusions

BPA can be an additional risk factor to consider in the development of obesity and diabetes as it can promote hypertrophy of adipocytes and insulin resistance.

Keywords

Bisphenol A, obesity, glucose intolerance, insulin resistance.

iii. ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 .- Evolución de la prevalencia de obesidad y sobrepeso en la población española adulta entre 1987 y 2017 (18).....	4
Figura 2 .- Evolución de la prevalencia de obesidad y sobrepeso en la población española infantil entre 1987 y 2017 (18).....	5
Figura 3 - Diagrama de flujo. Proceso esquematizado de obtención de registros válidos para la revisión. Fuente: Elaboración propia a partir de PRISMA (78).....	20

iv. ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1 - Sistema Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) (76)	18
Tabla 2 - Resumen de la propuesta GRADE para la evaluación de la calidad de la evidencia según el tipo de diseño de los estudios. Fuente : adaptada de Balslem y colaboradores) (77).	19
Tabla 3 – Tabla de resultados – artículo n°1	22
Tabla 4 – Tabla de resultados – artículo n°2	23
Tabla 5 – Tabla de resultados – artículo n°3	24
Tabla 6 – Tabla de resultados – artículo n°4	25
Tabla 7 – Tabla de resultados – artículo n°5	26
Tabla 8 – Tabla de resultados – artículo n°6	27
Tabla 9 – Tabla de resultados – artículo n°7	28
Tabla 10 – Tabla de resultados – artículo n°8	29
Tabla 11 – Tabla de resultados – artículo n°9	30
Tabla 12 – Tabla de resultados – artículo n°10	31
Tabla 13 – Tabla de resultados – artículo n°11	32
Tabla 14 – Tabla de resultados – artículo n°12	33
Tabla 15 – Tabla de resultados – artículo n°13	34
Tabla 16 – Tabla de resultados – artículo n°14	35
Tabla 17– Tabla de resultados – artículo n°15	36
Tabla 18 – Tabla de resultados – artículo n°16	37
Tabla 19 – Tabla de resultados – artículo n°17	38

v. **ÍNDICE DE ACRÓNIMOS**

BPA: Bisphenol A

BPA-G: Bisphenol A Glucuronide

CINAHL: Cumulative Index to Nursing & Allied Health Literature

DE: Disruptor endocrino

ECA: Ensayo clínico aleatorizado

EFSA: European Food Safety Authority

GLUT 1: Transportador de Glucosa 1

GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation

IMC: Índice de Masa Corporal

MESH: Medical Subject Headings

OECD: Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos

OMS: Organización Mundial de la Salud

PICO: Paciente-Intervención- Comparación-Resultado

PRISMA: Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses

USA: United States of America

RE- α : Receptor de Estrógeno alfa

RE- β : Receptor de estrógeno β

vi. ÍNDICE DE CONTENIDO

1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1 Epidemiología	3
1.2 Importancia de los disruptores endocrinos en la prevalencia de la obesidad.....	6
1.3 Niveles de exposición en humanos	6
1.4 Características estrogénicas del BPA.....	9
1.5 Papel del BPA en la alteración del metabolismo de la glucosa y la resistencia a la insulina	11
2. JUSTIFICACIÓN.....	14
3. HIPÓTESIS	14
4. OBJETIVOS.....	15
4.1 Generales.....	15
4.2 Específicos	15
5. MATERIAL Y MÉTODOS	15
5.1 Diseño (o planteamiento metodológico)	15
5.2 Pregunta PICO.....	15
5.3 Estrategias de búsqueda	16
5.4 Selección de documentos	17
5.4.1 Criterios de inclusión	17
5.4.2 Criterios de exclusión	17
5.5 Fuerza de la calidad metodológica	18
6. RESULTADOS	20
6.1 Artículos incluidos en la revisión.....	20
6.2 Tablas de resultados	22
7. DISCUSIÓN.....	39
8. CONCLUSIONES.....	45
9. AGRADECIMENTOS	46
10. BIBLIOGRAFÍA	47

1. INTRODUCCIÓN

La obesidad es una enfermedad metabólica crónica que afecta a personas de todas las edades y que representa uno de los mayores problemas de salud pública del siglo XXI, siendo considerada por la OMS como una epidemia que afecta tanto a adultos como a población infanto-juvenil (1). Un aumento en el consumo de calorías y un descenso en la actividad física son considerados como los principales factores de riesgo para desarrollar obesidad. No obstante, este desequilibrio entre aporte y gasto de energía no debe ser considerado el único y total responsable del gran aumento de las tasas de obesidad que encontramos hoy en día. Al igual que otros problemas crónicos de salud, la obesidad y el sobrepeso están causados por una compleja interacción entre factores genéticos, comportamentales y ambientales. Si bien la evidencia es fuerte para algunos de esos contribuyentes, para otros todavía está emergiendo. La masiva comercialización y consumo de alimentos ricos en calorías y la falta de actividad física son aceptados como autores principales de esta epidemia, sin embargo, debemos permanecer escépticos y no asumir que sean los únicos ni suficientes para explicarla adecuadamente.

Muchos de los estudios que relacionan el consumo de calorías con la obesidad están basados en cuestionarios subjetivos completados por los propios participantes del estudio y se ha mostrado en numerosas ocasiones que son inexactos debido sobre todo a errores en la notificación y variación del consumo de calorías de un día a otro (2). En el año 2015, Energy Balance Measurement Working Group publicaron un estudio (3) en el que concluían que en los próximos estudios se deberían sustituir o asociar estos cuestionarios subjetivos a otros métodos más objetivos como la medición de los biomarcadores, ya que muchos de ellos se han relacionado con la obesidad. Por ejemplo, se ha demostrado que algunas hormonas como la leptina o la resistina, citoquinas como la visfatina, o proteínas plasmáticas como la haptoglobina son buenos predictores del nivel de adiposidad. Por otro lado, la proteína C reactiva, el ácido siálico, el inhibidor de la activación de plasminógeno 1 y el factor von Willebrand son buenos predictores de obesidad y resistencia a la insulina (4). Actualmente, los

marcadores biológicos son cada vez más usados porque se ha mostrado que son más exactos que los cuestionarios (5).

Puesto que la teoría que defiende que el desequilibrio entre aporte e ingesta de calorías no es suficiente para explicar las altas tasas de obesidad actuales, cada vez hay más evidencia que defiende la hipótesis de que los químicos ambientales que nos rodean, particularmente aquellos que son capaces de interactuar con el sistema endocrino, los conocidos como disruptores endocrinos (ED), son un factor de riesgo adicional a tener en cuenta (6,7).

El Bisfenol A o BPA fue uno de los primeros compuestos en ser identificado como un disruptor endocrino obesogénico junto a los pesticidas, metales pesados y bisfenoles policlorados (PBCs). El BPA es considerado como un DE debido a su capacidad de actuar como un estrógeno en algunos tejidos (8).

Numerosos estudios epidemiológicos han encontrado una asociación positiva entre los niveles de BPA en orina y la obesidad y diabetes en adultos (9,10) y en niños (11,12). La mayoría de estudios epidemiológicos que estudian la relación entre el BPA y la obesidad o la diabetes lo hacen a través de los niveles de este compuesto encontrados en orina ya que el BPA no se almacena en el cuerpo, tiene una vida media de 6 horas y se excreta por orina (13). El problema de estos estudios epidemiológicos en este contexto es que la mayoría han estudiado la relación de cada DE de forma individual sin tener en cuenta que las personas están expuestas a varios DE diferentes y que pueden interactuar entre ellos o con otros factores. Es por esta razón que en esta revisión bibliográfica Vamos a profundizar en la literatura disponible de aquellas publicaciones que estudian de qué manera el BPA altera el metabolismo de la glucosa y la resistencia a la insulina para así aclarar cuál es el verdadero papel del BPA en el desarrollo de la obesidad y la diabetes.

1.1 Epidemiología

La prevalencia de la obesidad ha ido aumentando de forma paulatina desde mediados del siglo XX, acelerándose enormemente a partir de la década de los 80 (14). En los países más desarrollados este incremento se ha producido en gran parte de la población incluyendo gran variedad de edades, razas, sexo y nivel socioeconómico. Además, la obesidad parece haber aumentado en todos los países en los que se disponían de este tipo de cifras para el estudio (14,15). El número de jóvenes con sobrepeso u obesidad se ha triplicado en las tres últimas décadas, aumentando con una mayor rapidez respecto a las cifras de obesidad en los adultos en la mayoría de países (16). Actualmente se estima que las cifras de sobrepeso en niños de entre 4 y 5 años ya asciende al 8% en Estados Unidos según La Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición, un programa de investigación realizado por el Centro Nacional de Estadísticas de Salud del país (14).

En España, las tasas de obesidad son unas de las más altas según la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos (OECD) tal y como se muestra en las figuras 1 y 2. Uno de cada 3 niños entre 13 y 14 años tienen sobrepeso y una de cada 6 personas adultas padece obesidad (14,17). Según los últimos datos del Encuesta Nacional de Salud llevada a cabo en el 2017, la tasa de obesidad en hombres se ha multiplicado por 2,3 y en mujeres por 2,4 en los últimos 30 años, aumentando de un 7,9% a un 18,2% y de un 6,9% a un 16,7% de la población respectivamente. En cuanto a las cifras de sobrepeso, la diferencia entre hombres y mujeres es mucho mayor siendo del 44,31% en hombres respecto a 30,04% en mujeres en 2017 (18). En cuanto a la prevalencia de la diabetes en España, la ENSE 2017 estima que un 8,5% de hombres y un 7,1% de mujeres mayores de 15 padecía de diabetes, y la prevalencia ha ido aumentando desde 1993 pasando de un 4,1% de la población a un 7,8% (18). Además de las elevadas tasas de prevalencia, se ha observado que las alteraciones asociadas con la obesidad tales como el síndrome metabólico, precursor de diabetes de tipo 2, ya están presentes en edades tempranas de la vida (19). Por otro lado, también existe evidencia de que la obesidad infantil es precursora de obesidad en la edad adulta (20).

Obesidad y sobrepeso adultos 1987-2017

Población de 18 y más años

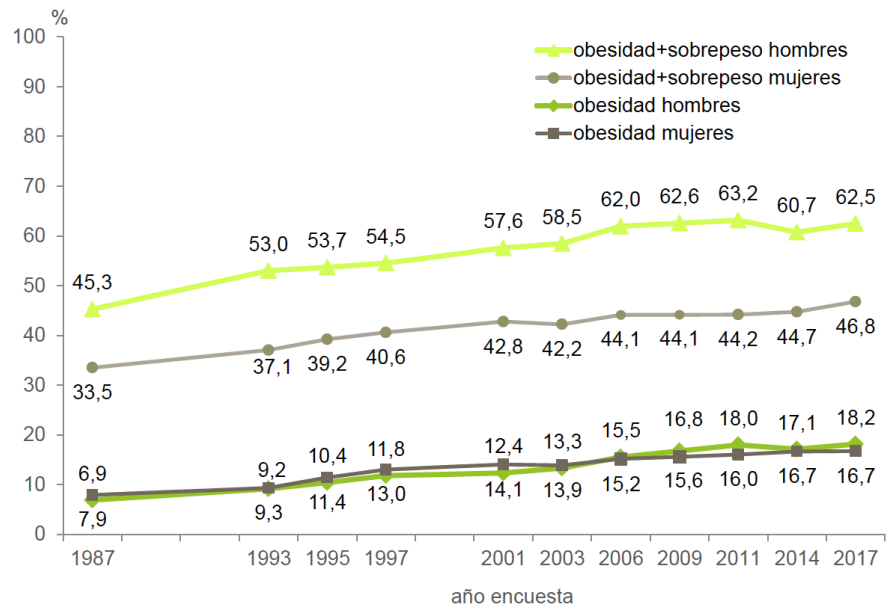


Figura 1 .- Evolución de la prevalencia de obesidad y sobrepeso en la población española adulta entre 1987 y 2017 (18).

Obesidad y sobrepeso infantil 1987-2017

Población 2 a 17 años

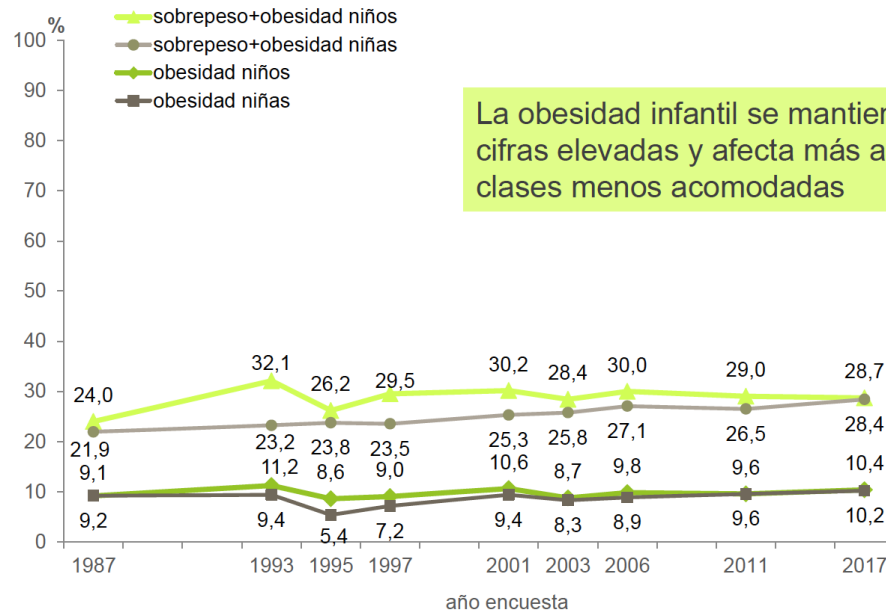


Figura 2.- Evolución de la prevalencia de obesidad y sobrepeso en la población española infantil entre 1987 y 2017 (18).

1.2 Importancia de los disruptores endocrinos en la prevalencia de la obesidad

Los disruptores endocrinos son una clase de contaminantes ambientales que afectan al sistema endocrino y modulan el riesgo de padecer algunas enfermedades metabólicas incluyendo la obesidad (21). Varios organismos internacionales han definido qué es un disruptor endocrino, pero la definición más utilizada parece ser la establecida por la Unión Europea que indica que un DE es una sustancia exógena capaz de producir efectos adversos en un organismo intacto o su descendencia, secundarios a cambios en el sistema endocrino (22). Por su capacidad para secretar adipocinas, el tejido adiposo es considerado como un órgano endocrino y puede ser la diana de los DE.

La mayoría de DE son compuestos fabricados por el hombre, se pueden encontrar en los alimentos, productos de uso diario o el medio ambiente y son capaces de acumularse en el cuerpo humano (21,23). Entender la relación entre los DE y la obesidad ayudaría a sensibilizar a la población y a adoptar campañas de salud pública para poder prevenir la exposición, sobretodo de los más pequeños, a estas sustancias.

Estudios epidemiológicos recientes sugieren que una rápida ganancia de peso durante la infancia podría estar relacionada con la exposición materna o al inicio de la vida extrauterina del recién nacido a DE (16,24-26).

1.3 Niveles de exposición en humanos

El Bisfenol A o BPA es lo que se conoce como un xenoestrógeno, un disruptor endocrino que interfiere con el sistema endocrino imitando los efectos de los estrógenos naturales y al estar ampliamente incorporado en cualquier ámbito de la sociedad moderna actual, sería capaz de mantener el sistema endocrino en constante perturbación. Debido a su capacidad para alterar el sistema endocrino, los periodos de desarrollo incluyendo el periodo prenatal y la infancia son períodos críticos en cuanto a la sensibilidad a los efectos del BPA (27). Pertenece al grupo químico de los fenoles y es un compuesto sintético formado por

unidades de polímeros de policarbono y resinas epoxy. Es ampliamente usado en una gran variedad de productos, recipientes de plástico, aluminio o de policarbono y poseen actividad estrogénica (28). Algunos productos en los que podemos encontrar este compuesto son contenedores de comida, botellas, biberones latas, jabones, crema solar, aparatos electrónicos, equipamiento médico y papel entre otros (23,29-30).

A pesar de su rápida eliminación, la presencia ubicua de BPA en nuestro entorno hace que los humanos estemos continuamente expuestos. Los trastornos metabólicos o las disfunciones provocadas en los adipocitos están descritas tanto en estudios *in vitro*, como en estudios con animales y estudios epidemiológicos. Además, los efectos del BPA en la obesidad no se miden solo a nivel del IMC sino también en los defectos que produce a nivel de lípidos, glucosa, tejido adiposo.

Varios estudios muestran la migración de BPA desde los continentes de bebidas y comidas hacia los contenidos (29,31,32). La Canadian Food Research Division encontró concentraciones de BPA en todas las bebidas no alcohólicas contenidas en latas pero no en las contenidas en los recipientes de cristal, indicando que la migración de BPA desde el continente hacia el contenido es mayor en las bebidas enlatadas (29). Goodson et al (31), establecieron que la migración de BPA del continente de aluminio a la bebida ocurre durante el tiempo de procesado, no aumentando una vez finalizado este proceso, lo que parece indicar que los residuos de BPA son capaces de pasar al contenido del recipiente sobre todo a altas temperaturas como las que se dan durante el tiempo de proceso pero no a temperatura ambiente una vez finalizada esta etapa.

Además de la contaminación por vía oral, otra de las fuentes de BPA más conocidas es el papel termosensible, que es aquel utilizado en los recibos de compra en supermercados, tiendas o cajeros. Varios artículos han mostrado que el BPA presente en este material podría transferirse a la piel al sostenerlo por no más de 5 segundos y que permanece en cantidad detectable pasadas 2 horas, indicando su paso hacia la profundidad de la piel. (33-34).

Los humanos están constantemente expuestos al BPA a tal nivel que se puede considerar como un factor ambiental. Con más de 2.7 millones de toneladas de BPA producidas en 2003 y 4.5 millones en 2015, el BPA es uno de los químicos ambientales más abundantes (35). Donde más está aumentando la demanda de BPA es en el este de Asia, predominantemente China, con una tendencia que aumentó del 59% del consumo de BPA total en 2010 a un 68% en 2015. Sin embargo, en Europa, la tendencia ha sido decreciente disminuyendo de un 32% en 2010 a un 30% y a un 25% en 2015. Una tendencia similar se observa en Estados Unidos con un consumo del 28% en 2010 a una bajada de hasta el 18% en 2015 (36).

Se han detectado concentraciones de BPA incluso más elevadas que las encontradas en orina en placenta con una concentración de 11.2 ng ml^{-1} (37), en cordón umbilical de 4.4 ng ml^{-1} (38), líquido amniótico 8.3 ng ml^{-1} (39) así como en el calostro 3.4 ng ml^{-1} y leche materna 7.3 ng ml^{-1} (40). Estos hallazgos son la prueba de que existe transmisión de concentraciones de BPA de la madre a los hijos ya sea a través de la placenta o de la leche materna. Otra fuente de exposición de los recién nacidos al BPA es a través de biberones. En un estudio llevado a cabo por Brede et al (41), mostró que todos los biberones recién comprados liberaron pequeñas concentraciones de BPA al agua que contenían de entre 0.11 a $0.43 \mu\text{g}^{-1}$ y que tras unos 50 lavados, encontraron niveles de BPA más elevados que la primera vez con concentraciones variando entre los 3.7 y los $17 \mu\text{g}^{-1}$. Teniendo en cuenta que la exposición a BPA en la población general es prácticamente inevitable debido a su amplia presencia en los plásticos de envases de alimentos o botellas de agua por ejemplo, se deberían tomar medidas para limitar su exposición sobre todo a los más pequeños y a las mujeres embarazadas. Muchos países de Europa intentan reducir la exposición mediante la prohibición del uso de BPA en envases de comida. Como ejemplo, en Francia hay una nueva ley que prohibirá el uso de plásticos en contacto con comida en todos los comedores escolares (42).

Después de que varios estudios mostraran los efectos nocivos que puede tener el BPA durante los estadios más tempranos de la vida, Francia prohibió el uso de BPA en los plásticos de los biberones. Esta prohibición se extendió después a toda Europa y muchos países tomaron

medidas para limitar el uso de BPA en los envases de comida, sobre todo después de que la European Food Safety Authority (EFSA) definiese el límite máximo de ingesta de BPA en $4\mu\text{g}/\text{kg}$ de peso corporal al día (43). Sin embargo, no todos los países se han tomado dichas medidas, en USA por ejemplo aunque sí se prohibió el uso de BPA en biberones, se publicó en 2014 un proyecto de evaluación en el que se informaba que la dosis a la cual no se observaban efectos secundarios relacionados derivados del BPA era $5\text{mg}/\text{kg}$ de peso corporal por día (44). Por lo tanto, a pesar de que muchas de las autoridades sanitarias en el mundo han promulgado políticas que limitan la exposición a BPA en sus poblaciones, sobre todo en los más pequeños, hay una cierta falta de armonización internacional respecto al límite no nocivo de exposición al BPA. Esta discordancia, como menciona la OMS, es debida en parte a la falta de estudios experimentales en animales adecuados para la evaluación del riesgo poblacional, y también a las controversiales diferencias en los resultados de diferentes estudios (45).

1.4 Características estrogénicas del BPA

El BPA tiene una estructura característica que le otorga la capacidad de imitar a los estrógenos uniéndose a sus receptores. Está formado por 2 grupos de hidroxifenoles conectados a un átomo de carbono con la fórmula $(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{C}_6\text{H}_4\text{OH})_2$ y es específicamente en los grupos hidroxifenoles en los que radica su similitud con la molécula estrogénica 17 β -estradiol (E2). El BPA tiene una masa de 228.3 Da mientras que el estrógeno tiene una masa media de 272.4 Da (46).

Hasta hace relativamente poco se consideraba el BPA como un estrógeno débil porque en algunos estudios del 2003 año que medían la respuesta del tejido animal a la presencia del BPA esta era entre 10,000 y 100,000 veces menos potente que la producida por el estrógeno (8,47). Sin embargo, más recientemente se ha podido ver gracias a investigaciones que estudian a nivel molecular los mecanismos por los cuales el BPA es capaz de provocar una respuesta en las células a concentraciones muy bajas por su unión con los receptores nucleares de estrógeno alfa (RE- α) y beta (RE- β) (35). Aunque esta unión es relativamente débil, en torno a 2 veces menos potente que una molécula de estrógeno fisiológica hay que tener en

cuenta que la exposición al BPA es crónica y continua (48). No obstante, el BPA, al igual que otros xenoestrógenos, son capaces de desplazar el estrógeno radioactivamente marcado tanto de su RE- α como del RE- β (48). Otros autores han estudiado algunos mecanismos diferentes por los que el BPA podría ejercer su actividad de disruptor endocrino. Dichos mecanismos se llevarían a cabo mediante vías de señalización con unión a receptores de membrana y no nucleares como los comentados anteriormente (35,49).

Alonso-Magdalena y colaboradores (50) mostraron cómo las células pancreáticas reaccionan de forma similar al ser expuestas a concentraciones parecidas a las medioambientales de BPA o a concentraciones fisiológicas de estrógeno. El BPA regula la concentración de insulina pancreática a través de un mecanismo que implica la activación del RE- α concluyendo así que el BPA del medio ambiente produce la misma respuesta que el estrógeno endógeno en las células pancreáticas. Otra conclusión importante que mostraron es que el RE- α es el principal receptor implicado en la regulación del contenido de insulina por BPA y estrógeno. Otro trabajo llevado a cabo varios años más tarde también encontró una respuesta similar in vivo al tratar ratones con pequeñas dosis de BPA durante 4 días y encontrar, transcurrido este tiempo, un aumento en el contenido de la insulina en las células del páncreas, siendo esta respuesta también dependiente del RE- α (51).

Debido al descubrimiento de los efectos deletéreos del BPA en la salud, hoy en día existen otras alternativas como el bisfenol AF (BPAF), bisfenol B (BPB), bisfenol F (BPF), bisfenol S (BPS) y 4-cumylfenol (HPP). Estos compuestos están gradualmente reemplazando al BPA en algunos plásticos. De cualquier manera, los estudios todavía son pocos respecto al efecto sobre el sistema endocrino de estos compuestos pero ya se han encontrado estos análogos en varios productos alimentarios como zumos, lácteos, aceites, pescados entre otros usando la high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (HPLC-MS/MS) (52). Por otro lado, algunos estudios han confirmado que sí que poseen actividad estrogénica in vitro, y que por consecuente, sería posible que fuesen capaces de alterar el sistema endocrino de forma similar a la que lo hace el BPA (53-55).

1.5 Papel del BPA en la alteración del metabolismo de la glucosa y la resistencia a la insulina

La capacidad que posee el BPA de interferir con el sistema endocrino uniéndose a los receptores de estrógeno le permite provocar un desequilibrio parecido a la alteración endocrina que ocurre durante el embarazo por cambios en los niveles de estrógenos, tales como la alteración en el metabolismo de la glucosa y la resistencia a la insulina (IR) (56). Entre las funciones de los estrógenos se encuentra la participación en la regulación del balance energético, la homeostasis de la glucosa y la sensibilidad a la insulina. Ambos receptores de estrógenos que nombramos anteriormente, el RE- α y el RE- β , están presentes en el núcleo hipotalámico, pero se ha visto que el RE- α es la isoforma principal en cuanto al control del balance energético corporal (57).

La resistencia a la insulina gestacional es un fenómeno natural que aparece durante el embarazo de forma fisiológica con el fin de dirigir los nutrientes presentes en la sangre al feto en crecimiento más fácilmente (41,58), sin embargo, los niveles plasmáticos de glucosa pueden aumentar y promover la diabetes gestacional. La resistencia a la insulina específicamente aparece como el resultado de la acción hormonal originada por la placenta. Junto con la resistencia a la insulina también se perturba el metabolismo de la glucosa manifestándose por medio de la atenuación de captación de la glucosa por parte del tejido muscular, adiposo e hígado y una inadecuada supresión de la gluconeogénesis en el hígado (59). El hecho de que disminuya la captación de glucosa por parte de los tejidos maternos supone un aumento de los niveles de glucosa en sangre, lo cual es beneficioso para la nutrición del embrión. Es más, un estudio del 2016 sugiere que el lactógeno placentario promueve en el organismo de la madre el consumo de lípidos por encima del de glucosa contribuyendo así también a la preservación de la glucosa para la nutrición del embrión (60). Después, como mecanismo de adaptación a estas alteraciones fisiológicas, el organismo incrementa la producción de insulina por parte de las células β del páncreas. Otro de los mecanismos de adaptación, se da en las células β del páncreas localizadas en los islotes pancreáticos de

Langerhans, éstas experimentan una hipertrofia y empiezan a secretar mayores cantidades de insulina. En algunos casos en los que las células β del páncreas no responden bien a los cambios producidos en el organismo, la ineficacia de este mecanismo de adaptación conduce a una diabetes gestacional que se manifiesta por un aumento de los niveles de glucosa en sangre en mujeres anteriormente sanas y sin antecedentes de diabetes. Las células β del páncreas expresan tanto receptores de estrógeno como de progesterona y en un estudio del 2009 ya se observó como en caso de diabetes gestacional éstas pueden dejar de responder adecuadamente a los estímulos de estas hormonas (61). La molécula de estrógeno tiene la capacidad de unirse a un receptor de membrana y cerrar los canales de K^+ presentes en ella. Luego, la membrana se despolariza permitiendo la entrada de calcio lo cual desencadena la liberación de insulina. En un estudio llevado a cabo por un grupo de investigadores de la universidad Miguel Hernández de Alicante observaron que la exposición de ratones adultos a una dosis baja (10 $\mu\text{g}/\text{kg}$) de E2 (17- β -estradiol) o BPA inducía un aumento de la insulina plasmática. También vieron que exposiciones más largas inducían un aumento del contenido de insulina en las células β del páncreas como respuesta a un estímulo de sus receptores de estrógeno. Estos efectos los empezaron a ver a dosis tan bajas como 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ y a partir del segundo día. Tras varios días de tratamiento con E2 o BPA los ratones desarrollaron hiperinsulinemia crónica (62).

De hecho un efecto similar puede observarse tras la toma de anticonceptivos hormonales con estrógenos, razón por la que se ha asociado con cambios en el metabolismo de los hidratos de carbono y aumento de la resistencia a la insulina (63). Por ejemplo, un estudio mostró un incremento del 43-61% de la glucosa en plasma en mujeres tomando este tipo de anticonceptivos (63,64), mientras que otros estudios, además de este hallazgo también encontraron una elevación en los niveles de insulina en ayuno y tras la ingesta de glucosa y, recomendaron que los niveles de estrógenos en los anticonceptivos debería de reducirse para minimizar sus efectos diabetogénicos (63,64).

Diversos estudios han analizado en animales el riesgo de la exposición a bajas dosis de BPA en el metabolismo, encontrando en los ratones expuestos hiperinsulinemia, una temperatura corporal más baja y menor actividad física respecto al grupo control (65). Cuando la exposición se combina con una dieta alta en grasa durante el embarazo, se encuentra además en la descendencia, niveles altos de glucemia en ayunas, intolerancia a la glucosa y niveles altos de ácidos grasos no esterificados en plasma respecto al grupo control (66).

La exposición durante el embarazo en mujeres provoca intolerancia a la glucosa y altos niveles de insulina, triglicéridos y leptina en plasma respecto al grupo control, lo que parece indicar que la exposición a BPA durante el embarazo promueve la intolerancia a la glucosa (67). Las consecuencias observadas a largo plazo fueron aumento de peso durante al menos 4 meses, aumento de la grasa perigonadal, disminución de la sensibilidad a la insulina y elevación de los niveles de insulina en plasma respecto al grupo control, con una elevación que permaneció durante varios meses de los niveles de leptina (68,69).

Otros estudios muestran que la exposición a BPA puede provocar un aumento de la adipogénesis en las células humanas. Sus resultados indican que no solo el BPA, sino también su principal metabolito, son capaces de estimular la diferenciación de los adipocitos (70,71). Además, la exposición al BPA parece disminuir la sensibilidad del adipocito a la insulina debido a una disminución de la expresión del transportador de glucosa 1 (GLUT1) y de la fosforilación del receptor de insulina; sugiriendo que el BPA también induce trastornos en el metabolismo de la glucosa y aumenta el riesgo de diabetes tipo 2 (70-73).

2. JUSTIFICACIÓN

El BPA fue uno de los primeros compuestos en ser identificado como un disruptor endocrino. Actualmente es un compuesto utilizado en muchos productos de uso diario y recientemente ha visto aumentada su popularidad en el ámbito científico como posible factor de riesgo de obesidad y diabetes. Los resultados de los estudios experimentales apuntan en su gran mayoría a que el BPA tiene capacidad para alterar el sistema endocrino mediante su capacidad de imitar los efectos de la molécula de estrógeno. El objetivo de este trabajo es estudiar la posible relación entre el disruptor endocrino bisfenol A y su papel en la diabetes y la obesidad mediante las alteraciones en el metabolismo de la glucosa y la insulina. La falta de consenso acerca de la seguridad del BPA junto con el hecho de que cada vez más autores indican que la exposición al BPA está directamente relacionada con ciertas alteraciones en el sistema endocrino nos motiva a llevar a cabo esta revisión bibliográfica. Entender su relación con la obesidad y diabetes ayudará a sensibilizar a la población y a adoptar campañas de salud pública para poder prevenir la exposición, sobre todo de los más pequeños a estas sustancias.

3. HIPÓTESIS

La exposición repetida a BPA podría aumentar el riesgo de padecer diabetes y obesidad debido a su capacidad para imitar a los estrógenos naturales y alterar el sistema endocrino, concretamente la homeostasis de la glucosa y la insulina.

4. OBJETIVOS

4.1 Generales

Estudiar la posible relación existente entre el disruptor endocrino bisfenol A y su capacidad de alterar el sistema endocrino, concretamente el metabolismo de la glucosa y de la insulina.

4.2 Específicos

1. Analizar la capacidad del BPA para actuar como análogo estrogénico a nivel de la célula pancreática.
2. Analizar si a dosis similares a las encontradas en el medio ambiente en animales se producen alteraciones endocrinas en humanos.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

5.1 Diseño (o planteamiento metodológico)

Estudio descriptivo transversal bibliográfico de los trabajos recuperados mediante revisión sistemática de artículos y estudios sobre los efectos de los disruptores endocrinos en la obesidad y la resistencia a la insulina. Los datos utilizados provienen de bases de datos médicas, en concreto PubMed y Web Of Science.

5.2 Pregunta PICO

La formulación de la pregunta clínica se realizó siguiendo el formato PICO (74) (Paciente-Intervención-Comparación-Resultado):

¿Qué efecto tiene la exposición al bisfenol A en el organismo sobre el metabolismo de la glucosa y la insulina?

P	I	C	O
Sujetos (animales y humanos) sometidos a exposición a BPA	Exposición a BPA	Grupo Control: No sometidos a exposición	Variación en la respuesta metabólica de la glucosa y la insulina

5.3 Estrategias de búsqueda

Para lograr encontrar el máximo de artículos relevantes que versen sobre la pregunta que nos planteamos en este artículo, hemos elaborado una estrategia de búsqueda combinando vocabulario controlado (tesauro MESH, Encabezados de CINAHL) con texto libre en los campos ‘título’ y ‘resumen’.

Las bases de datos empleadas en la búsqueda y lectura de trabajos y artículos fueron Medline (Pubmed) y Web of Science. La selección de los artículos se llevó a cabo teniendo en cuenta criterios de antigüedad (hasta 10 años) y la posibilidad de disponer del texto completo gratuitamente. Por otra parte, en lo que refiere al idioma, se seleccionaron trabajos escritos tanto en español como en inglés.

Los términos MeSH utilizados durante la búsqueda fueron: ‘bisphenol A’, ‘BPA’, ‘endocrine disruptors’, ‘obesity’, ‘insulin resistance’, ‘glucose intolerance’ combinados entre ellos. Los términos se buscaron directamente en inglés, ya que es el idioma en el que más bibliografía disponible hay y, además, la mayoría de artículos escritos en español cuentan con un abstract traducido al inglés.

En la búsqueda los términos anteriores fueron combinados entre ellos mediante el uso de operadores booleanos, ajustándonos a la sintaxis requerida para conformar las búsquedas en cada operador.

A la par que íbamos incluyendo estudios en nuestra revisión sistemática, se revisaba de forma manual la bibliografía de estos estudios para no pasar por alto otros estudios igualmente interesantes y afines a los criterios de selección para nuestro trabajo.

5.4 Selección de documentos

Para la adecuada selección de documentos se evaluaron los títulos, resúmenes y palabras clave de los trabajos encontrados mediante los criterios de búsqueda definidos. Tras esta primera evaluación, obtuvimos los registros que podrían resultar relevantes para la revisión. En la segunda evaluación se leyeron los artículos seleccionados completos y se mantuvieron o se rechazaron según si cumplían las condiciones marcadas por los criterios de inclusión y exclusión establecidos.

Los criterios de inclusión y exclusión establecidos para la selección final de los artículos se han elaborado en conformidad a la pregunta PICO y son los siguientes:

5.4.1 Criterios de inclusión

1. Artículos que traten sobre el disruptor endocrino Bisfenol A y su relación con la resistencia a la insulina o intolerancia a la glucosa.
2. Publicaciones en inglés o español.
3. Artículo publicado en los 10 últimos años.

5.4.2 Criterios de exclusión

1. El artículo no aporta la información necesaria para la elaboración de esta revisión bibliográfica.
2. Imposibilidad de acceder al texto completo de forma gratuita.

5.5 Fuerza de la calidad metodológica

Para valorar la calidad de la evidencia se utilizó el sistema Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) (75) el cual clasifica a los estudios en cuatro categorías, según puede verse reflejado en las siguientes tablas:

Tabla 1 - Sistema Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE)(75)

ALTA ⊕⊕⊕⊕	Es muy poco probable que nuevos estudios cambien nuestra confianza en el resultado estimado.
MODERADA ⊕⊕⊕	Es probable que nuevos estudios tengan un impacto importante en nuestra confianza respecto al resultado estimado y puedan cambiar dicha estimación.
BAJA ⊕⊕	Es muy probable que nuevos estudios tengan un impacto importante en nuestra confianza respecto al resultado estimado y es posible modificar dicha estimación.
MUY BAJA ⊕	Cualquier resultado estimado es muy incierto.

Tabla 2 - Resumen de la propuesta GRADE para la evaluación de la calidad de la evidencia según el tipo de diseño de los estudios. Fuente : adaptada de Balshem y colaboradores) (76)

Diseño de estudio	Calidad de la evidencia inicial	El número de puntos disminuye si :	El número de puntos aumenta si :	Calidad del conjunto de la evidencia
Ensayos clínicos controlados y randomizados	Alta (empieza con 4 puntos)	Riesgo de sesgo : Importante (-1) Muy importante (-2) Inconsistencia : Importante (-1) Muy importante (-2) Incertidumbre en que la evidencia sea directa : Importante (-1) Muy importante (-2) Imprécision : Importante (-1) Muy importante (-2)	/	ALTA ⊕⊕⊕⊕ (4 puntos)
				MODERADA ⊕⊕⊕ (3 puntos)
				BAJA ⊕⊕ (2 puntos)
Estudios observacionales	Baja (empieza con 0 puntos)	/	Fuerza de efecto : Fuerte (+1) Muy Fuerte (+2) Evidencia del gradiente de dosis-respuesta (+1) Consideración de los posibles factores de confusión : Si reducen en el efecto demostrado (+1) Sugeriría un efecto falso si no hay efecto observado (+1)	MUY BAJA ⊕ (1 punto o menos)

6. RESULTADOS

6.1 Artículos incluidos en la revisión

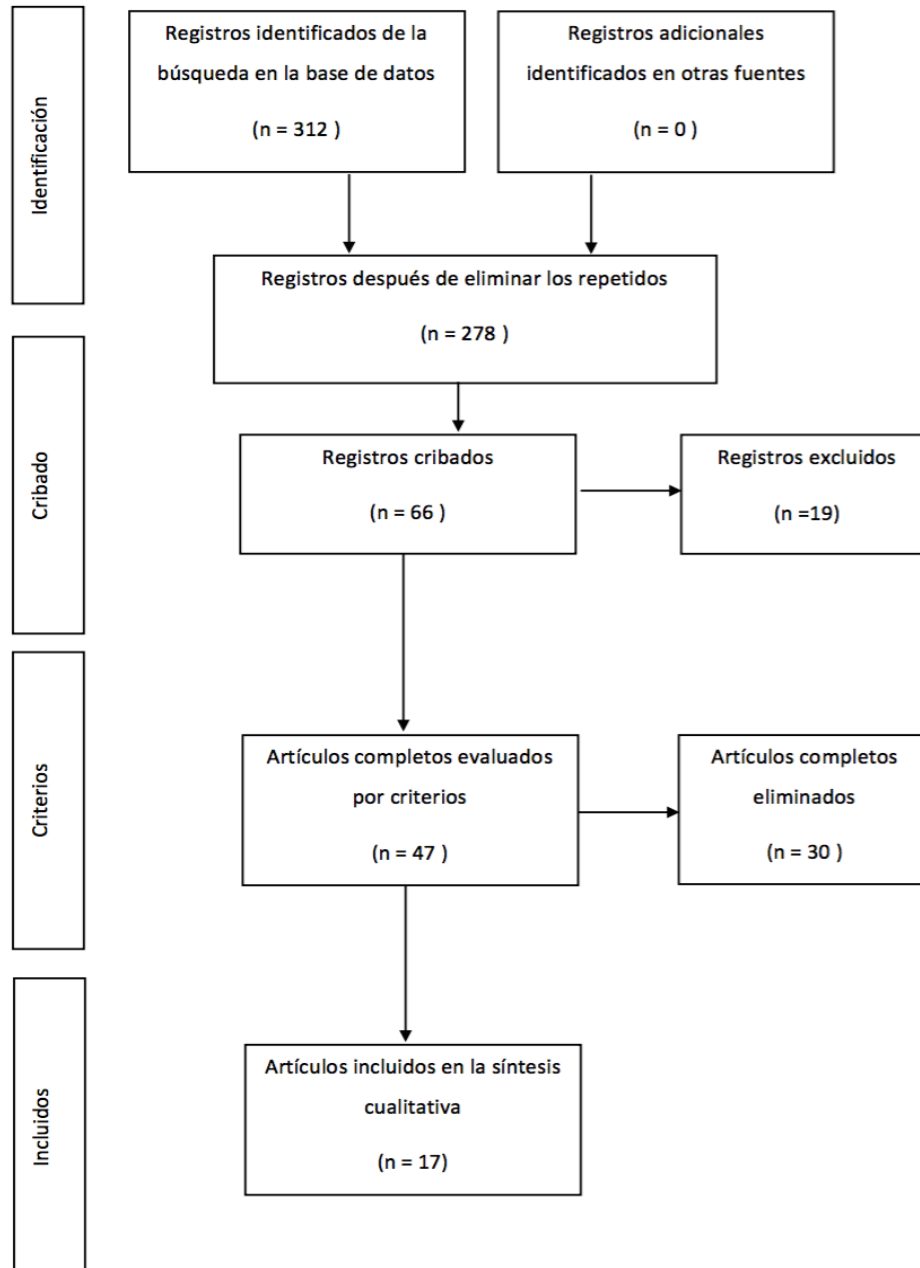


Figura 3 - Diagrama de flujo. Proceso esquematizado de obtención de registros válidos para la revisión. Fuente: Elaboración propia a partir de PRISMA (77).

Como se expone en el diagrama de flujo, para esta revisión bibliográfica hemos incluido 17 artículos. Cada uno de ellos ha sido analizado de forma individual teniendo en cuenta la calidad de su evidencia y la fuerza de recomendación evaluada mediante el sistema GRADE. Además, se han incluido resumidamente los resultados y conclusiones de cada trabajo como se muestra en las siguientes tablas.

Todos los artículos incluidos tratan sobre el disruptor endocrino Bisfenol A y su relación con la resistencia a la insulina o intolerancia a la glucosa. En el apartado de resultados, hemos dividido los artículos incluidos en esta revisión separándolos en 2 grupos. Por un lado, los que tratan de estudios de investigación experimentales con animales y, por otro, los estudios observacionales en humanos.

En los trabajos experimentales la intervención es en todos la exposición a dosis de BPA en animales, en la mayoría de ellos se estudia en ratones y en uno en cabras hembras y su descendencia. En los observacionales, se estudia la relación entre los niveles de BPA en orina o en sangre con las alteraciones del metabolismo de la glucosa y/o insulina.

En todos los trabajos experimentales, la intervención consiste en la exposición a dosis de BPA. En los observacionales, se estudia la relación entre los niveles de BPA en orina o sangre con las alteraciones del metabolismo de la glucosa y/o insulina.

6.2 Tablas de resultados

Estudios experimentales en animales:

Tabla 3 – Tabla de resultados – artículo n°1

ARTÍCULO n°1 - DATOS DE LA PUBLICACIÓN (78)				
ARTÍCULO	AUTORES	AÑO	PUNTUACIÓN (SEGÚN LA ESCALA GRADE)	CALIDAD DE LA EVIDENCIA Y FUERZA DE RECOMENDACIÓN
Metabolic disruption in male mice due to fetal exposure to low but not high doses of BPA: Evidence for effects on body weight, food intake, adipocytes, adiponectin, insulin and glucose regulation	Brittany M. Anglea, Rylee Doa, Davide Ponzia, Richard W. Stahlhuta, Bertram E. Drurya, Susan C. Nagelb, et al	2013	⊕⊕○○	Baja, a favor
CONTENIDO DE LA INVESTIGACIÓN				
OBJETIVOS	MUESTRA	TIPO DE ESTUDIO	RESULTADOS	CONCLUSIONES
Evidenciar los efectos del BPA como disruptor metabólico	En total 7 grupos de entre 13 y 17 ratones	Experimental con ratones	En comparación con los grupos control, los ratones expuestos a BPA mostraron alteraciones en el metabolismo de la glucosa (p=0,008), excepto el grupo tratado con muy altas dosis de BPA. Los resultados del test de tolerancia a la insulina mostraron que los ratones expuestos a pequeñas dosis de BPA presentaban mayor insensibilidad a la insulina (p=0,07)	Los resultados concluyen que los ratones expuestos a BPA a 4 dosis diferentes perdían de manera significativa la capacidad de mantener los niveles de glucosa dentro de la norma y presentaban mayor resistencia a la insulina

Tabla 4 – Tabla de resultados – artículo n°2

ARTÍCULO n°2 - DATOS DE LA PUBLICACIÓN (65)				
ARTÍCULO	AUTORES	AÑO	PUNTUACIÓN (SEGÚN LA ESCALA GRADE)	CALIDAD DE LA EVIDENCIA Y FUERZA DE RECOMENDACIÓN
Short-Term Treatment with Bisphenol-A Leads to Metabolic Abnormalities in Adult Male Mice	Thiago M. Batista, Paloma Alonso-Magdalena, Elaine Vieira, Maria Esmeria C. Amaral, Christopher R. Cederroth, Serge Nef et al	2012	⊕⊕⊕⊕	Alta, a favor
CONTENIDO DE LA INVESTIGACIÓN				
OBJETIVOS	MUESTRA	TIPO DE ESTUDIO	RESULTADOS	CONCLUSIONES
Estudiar los efectos de bajas dosis de BPA en la sensibilidad a la insulina de los tejidos periféricos y en el metabolismo en ratones adultos	Para cada medición había 2 grupos (uno expuesto a BPA y un grupo control) de entre 6 y 9 ratones	Experimental con animales	Los ratones expuestos a BPA tras 8 días presentaron resistencia a la insulina e hiperinsulinemia como respuesta tras el estímulo con glucosa con una significación de $p < 0.05$	Los ratones expuestos a BPA desarrollaron resistencia a la insulina y aumento de su secreción como respuesta al estímulo de glucosa. Además presentaban una temperatura corporal más baja y eran menos activos que los del grupo control

Tabla 5 – Tabla de resultados – artículo n°3

ARTÍCULO n°3 - DATOS DE LA PUBLICACIÓN (79)				
ARTÍCULO	AUTORES	AÑO	PUNTUACIÓN (SEGÚN LA ESCALA GRADE)	CALIDAD DE LA EVIDENCIA Y FUERZA DE RECOMENDACIÓN
Bisphenol A Exposure Disrupts Metabolic Health Across Multiple Generations in the Mouse	Martha Susiarjo, Frances Xin, Amita Bansal, Martha Stefaniak, Changhong Li, Rebecca A. Simmons, and Marisa S. Bartolomei	2015	⊕⊕○○	Baja, a favor
CONTENIDO DE LA INVESTIGACIÓN				
OBJETIVOS	MUESTRA	TIPO DE ESTUDIO	RESULTADOS	CONCLUSIONES
Mostrar si la exposición materna al bisfenol A (BPA) en ratones C57BL/6 produce fenotipos metabólicos multigeneracionales en su descendencia	Ratones	Experimental in vivo	En ambos grupos expuestos a BPA (uno a menores dosis y otro a más) se observó un aumento de peso en la descendencia masculina respecto a los controles, y en el grupo de dosis mayor, los varones desarrollaron intolerancia a la glucosa durante la edad adulta	La exposición a los DE ambientales durante la vida temprana puede perturbar el metabolismo del feto en desarrollo, así como el de su descendencia. Se observó un aumento de peso en la descendencia masculina y una intolerancia a la glucosa respecto a los controles.

Tabla 6 – Tabla de resultados – artículo n°4

ARTÍCULO n°4 - DATOS DE LA PUBLICACIÓN (80)				
ARTÍCULO	AUTORES	AÑO	PUNTUACIÓN (SEGÚN LA ESCALA GRADE)	CALIDAD DE LA EVIDENCIA Y FUERZA DE RECOMENDACIÓN
Transgenerational Effects of Maternal Bisphenol A Exposure on Offspring Metabolic Health	Amita Bansal, Changhong Li, Frances Xin, Anna Duemler, William Li1, Cetewayo Rashid1, Marisa S. Bartolomei, and Rebecca A. Simmons	2019	⊕⊕⊕⊕	Alta, a favor
CONTENIDO DE LA INVESTIGACIÓN				
OBJETIVOS	MUESTRA	TIPO DE ESTUDIO	RESULTADOS	CONCLUSIONES
Ver si las alteraciones metabólicas producidas por el BPA hasta la tercera generación	Ratones	Experimental con animales	La exposición materna a BPA tiene pocos efectos en metabólicos en la tercera generación (a diferencia de en la primera y segunda que sí lo hacía), pero presentaban menor número de células β pancreáticas y un aumento de la secreción de insulina lo que podría en el futuro conducir a problemas en el funcionamiento de estas células	Dado que la tercera generación nunca había sido expuesta a BPA pero persistían en ella las alteraciones metabólicas, este estudio sugiere que la exposición a BPA puede transmitirse entre generaciones por modificaciones epigenéticas

Tabla 7 – Tabla de resultados – artículo n°5

ARTÍCULO n°5 - DATOS DE LA PUBLICACIÓN (81)				
ARTÍCULO	AUTORES	AÑO	PUNTUACIÓN (SEGÚN LA ESCALA GRADE)	CALIDAD DE LA EVIDENCIA Y FUERZA DE RECOMENDACIÓN
Maternal Exposure to Bisphenol-A During Pregnancy Increases Pancreatic - Cell Growth During Early Life in Male Mice Offspring	Marta García-Arévalo, Paloma Alonso-Magdalena, Joan-Marc Servitja, Talía Boronat-Belda, Beatriz Merino, Sabrina Villar-Pazo	2016	⊕⊕⊕⊕	Alta, a favor
CONTENIDO DE LA INVESTIGACIÓN				
OBJETIVOS	MUESTRA	TIPO DE ESTUDIO	RESULTADOS	CONCLUSIONES
Estudiar los posibles efectos que pueda tener la exposición a BPA durante el embarazo en las células β pancreáticas de la descendencia	El estudio contaba con 192 ratones gestantes de los cuales 73 pertenecían al grupo control, 60 al grupo BPA10 y 56 al grupo BPA100	Experimental con animales	La descendencia de las gestantes expuestas a BPA ya sea a dosis de 10ug/kg/día o dosis más altas de 100ug/kg/día presentó niveles más altos de insulina en sangre respecto al grupo control ($p<0.05$). En ambos grupos no había diferencias estadísticamente significativas en la tolerancia a la glucosa y la resistencia a la insulina pero la cantidad de insulina liberada a sangre era mayor en el grupo expuesto a BPA ($p<0.05$)	Pese a que este estudio no obtuvo resultados estadísticamente significativos de resistencia a la insulina, se conoce que la hiperinsulinemia es una respuesta fisiológica del organismo para compensar la resistencia a la insulina

Tabla 8 – Tabla de resultados – artículo n°6

ARTÍCULO n°6 - DATOS DE LA PUBLICACIÓN (67)				
ARTÍCULO	AUTORES	AÑO	PUNTUACIÓN (SEGÚN LA ESCALA GRADE)	CALIDAD DE LA EVIDENCIA Y FUERZA DE RECOMENDACIÓN
Bisphenol A exposure during pregnancy disrupts glucose homeostasis in mothers and adult male offspring	Alonso-Magdalena P, Vieira E, Soriano S, Menes L, Burks D, Quesada I, et al	2010	⊕⊕⊕⊕	Alta, a favor
CONTENIDO DE LA INVESTIGACIÓN				
OBJETIVOS	MUESTRA	TIPO DE ESTUDIO	RESULTADOS	CONCLUSIONES
Investigar sobre la acción del BPA en ratones gestantes y el impacto de esta exposición en la descendencia y en las hembras más adelante en la vida	Ratones	Experimental con animales	En la descendencia (F1), los machos de 6 meses tenían menor tolerancia a la glucosa y mayor resistencia a la insulina y niveles plasmáticos de insulina, leptina, triglicéridos y glicerol. En las madres, aumentó la resistencia a la insulina inducida por la gestación, disminuyó la tolerancia a la glucosa y aumentó la dosis dependiente de los niveles plasmáticos de insulina, leptina, triglicéridos y glicerol	Los investigadores de este estudio concluyen que el BPA puede producir desórdenes metabólicos que alteran la homeostasis de la glucosa y que el BPA podría ser un factor de riesgo para la diabetes

Tabla 9 – Tabla de resultados – artículo n°7

ARTÍCULO n°7 - DATOS DE LA PUBLICACIÓN (82)				
ARTÍCULO	AUTORES	AÑO	PUNTUACIÓN (SEGÚN LA ESCALA GRADE)	CALIDAD DE LA EVIDENCIA Y FUERZA DE RECOMENDACIÓN
Prenatal exposure to bisphenol A alters mouse fetal pancreatic morphology and islet composition	Rebecca Whitehead, Haiyan Guan, Edith Arany, Maria Cernea and Kaiping Yang	2016	⊕⊕⊕⊕	Alta, en contra
CONTENIDO DE LA INVESTIGACIÓN				
OBJETIVOS	MUESTRA	TIPO DE ESTUDIO	RESULTADOS	CONCLUSIONES
Estudiar los diferentes efectos de la exposición intraútero al BPA en el desarrollo del páncreas para entender la disfunción metabólica que se produce tras esta exposición	Ratones	Experimental con animales	La exposición a BPA aumenta la expresión de glucagón y el número de islotes de células β del páncreas que lo expresan ($p < 0.05$). Sin embargo, no alteró la expresión de insulina en los islotes pancreáticos fetales	Estos resultados indican que el BPA puede alterar la diferenciación de las células del páncreas

Tabla 10 – Tabla de resultados – artículo n°8

ARTÍCULO n°8 - DATOS DE LA PUBLICACIÓN (83)				
ARTÍCULO	AUTORES	AÑO	PUNTUACIÓN (SEGÚN LA ESCALA GRADE)	CALIDAD DE LA EVIDENCIA Y FUERZA DE RECOMENDACIÓN
Perinatal Exposure to Bisphenol A at Reference Dose Predisposes Offspring to Metabolic Syndrome in Adult Rats on a High-Fat Diet	Jie Wei, Yi Lin, Yuanyuan Li, Chenjiang Ying, Jun Chen, Liqiong Song et al	2011	⊕⊕⊕⊕	Alta, a favor
CONTENIDO DE LA INVESTIGACIÓN				
OBJETIVOS	MUESTRA	TIPO DE ESTUDIO	RESULTADOS	CONCLUSIONES
Investigar sobre si la exposición perinatal a BPA podría contribuir a desarrollar un síndrome metabólico en la descendencia y si estas alteraciones metabólicas eran exacerbadas por una dieta alta en grasas	64 (32 hembras y 32 machos)	Experimental con animales	La exposición perinatal a 50ug/kg tras 26 semanas, confirmaron un descenso en la sensibilidad a la insulina de los machos de la descendencia. En las exposiciones más altas de BPA no se vió esta alteración. En la descendencia expuesta a BPA se detectó que presentaban hiperinsulinemia tras ser sometidas a una test de tolerancia oral a la glucosa. También se vió que las alteraciones metabólicas iban a más a medida que el animal crecía	La exposición al BPA está involucrada en el desarrollo de obesidad y compromete el buen funcionamiento del metabolismo sobretodo cuando la exposición es a pequeñas dosis (50 ug/kg)

Tabla 11 – Tabla de resultados – artículo n°9

ARTÍCULO n°9 - DATOS DE LA PUBLICACIÓN (84)				
ARTÍCULO	AUTORES	AÑO	PUNTUACIÓN (SEGÚN LA ESCALA GRADE)	CALIDAD DE LA EVIDENCIA Y FUERZA DE RECOMENDACIÓN
Developmental programming: interaction between prenatal BPA exposure and postnatal adiposity on metabolic variables in female sheep	Almudena Veiga-Lopez, Jacob Moeller, Rohit Sreedharan, Kanakadurga Singer, Carey Lumeng, Wen Ye et al	2016	⊕⊕⊕⊕	Alta, a favor
CONTENIDO DE LA INVESTIGACIÓN				
OBJETIVOS	MUESTRA	TIPO DE ESTUDIO	RESULTADOS	CONCLUSIONES
<p>Testar 2 hipótesis:</p> <p>1)La exposición prenatal al BPA durante la gestación conduce a alteraciones metabólicas</p> <p>2)Una dieta alta en calorías y grasas en el periodo postnatal exacerba las alteraciones casadas por el BPA</p>	Cabras hembras, grupos de 6-9	Experimental con animales	Los test metabólicos llevados a cabo mostraron intolerancia a la glucosa y una reducción de sensibilidad a la insulina en la descendencia en el periodo postpuberal pero no en el prepuberal . También vieron que los adipocitos se hipertrofiaban en respuesta a la exposición a BPA como ocurre en la obesidad. Sin embargo, las alteraciones no se agravaron al añadir la dieta alta en grasas	<p>La exposición a BPA durante la vida fetal a niveles equivalentes a los encontrados en humanos pueden alterar el metabolismo conduciendo a resistencia a la insulina e hipertrofia de adipocitos.</p> <p>Los defectos producidos en el metabolismo de la glucosa y de la insulina son similares a los producidos por una diet alta en grasas</p>

Tabla 12 – Tabla de resultados – artículo n°10

ARTÍCULO n°10 - DATOS DE LA PUBLICACIÓN (85)				
ARTÍCULO	AUTORES	AÑO	PUNTUACIÓN (SEGÚN LA ESCALA GRADE)	CALIDAD DE LA EVIDENCIA Y FUERZA DE RECOMENDACIÓN
Rapid Insulinotropic Action of Low Doses of Bisphenol-A on Mouse and Human Islets of Langerhans: Role of Estrogen Receptor β	Sergi Soriano, Paloma Alonso-Magdalena, Marta Garcia - Arévalo, Anna Novials, Sarheed J. Muhammed, Albert Saleh et al	2012	⊕⊕⊕○	Moderada, a favor
CONTENIDO DE LA INVESTIGACIÓN				
OBJETIVOS	MUESTRA	TIPO DE ESTUDIO	RESULTADOS	CONCLUSIONES
Estudiar si el receptor de estrógeno α está involucrado en la regulación de la secreción de insulina al exponer la célula pancreática al BPA.	Ratones y 3 páncreas de donantes fallecidos	Experimental con ratones in vivo	La aplicación de BPA en presencia de 8 mM de glucosa durante 1 hora aumentó la liberación de insulina desde el islote de Langerhans del ratón de manera dosis dependiente. En 2 páncreas humanos la liberación de insulina se multiplicó por 2 en presencia de 1nM de BPA que es considerado el equivalente a la dosis ambiental a la que una persona normal estaría expuesta	Este experimento indica que las dosis ambientalmente relevantes de BPA tienen acción insulínica en los islotes humanos de Langerhans

Tabla 13 – Tabla de resultados – artículo n°11

ARTÍCULO n°11 - DATOS DE LA PUBLICACIÓN (86)				
ARTÍCULO	AUTORES	AÑO	PUNTUACIÓN (SEGÚN LA ESCALA GRADE)	CALIDAD DE LA EVIDENCIA Y FUERZA DE RECOMENDACIÓN
Perinatal Bisphenol A Exposure and Adult Glucose Homeostasis: Identifying Critical Windows of Exposure	Jingli Liu, Pan Yu, Wenyi Qian, Yan Li, Jingjing Zhao, Fei Huan et al	2013	⊕⊕⊕⊕	Alta, a favor
CONTENIDO DE LA INVESTIGACIÓN				
OBJETIVOS	MUESTRA	TIPO DE ESTUDIO	RESULTADOS	CONCLUSIONES
Investigar la 'ventana' (critical window) y las consecuencias a largo plazo de la exposición perinatal al BPA	15-30 ratones/grupo	Experimental con animales	Se vieron alteraciones en el metabolismo de la glucosa en los ratones que fueron expuestos durante el periodo fetal a BPA. Aquellos expuestos durante el periodo neonatal y aquellos expuestos durante ambos periodos desarrollaron intolerancia a la glucosa. Además a los 3 meses, la exposición perinatal resultó en un aumento de la masa de las células β mientras que la secreción de insulina disminuyó. La alteración del metabolismo de la glucosa se vio más alterada en los machos que en las hembras	Los resultados de este estudio sugieren que la exposición al BPA podría contribuir a la aparición de desórdenes metabólicos que conduzcan a alteraciones importantes en la homeostasis de la glucosa. Además los efectos del BPA parece que son dependientes de la dosis, el sexo y el tiempo y que son mayores si la exposición se da durante el periodo de desarrollo fetal

Tabla 14 – Tabla de resultados – artículo n°12

ARTÍCULO n°12 - DATOS DE LA PUBLICACIÓN (87)				
ARTÍCULO	AUTORES	AÑO	PUNTUACIÓN (SEGÚN LA ESCALA GRADE)	CALIDAD DE LA EVIDENCIA Y FUERZA DE RECOMENDACIÓN
Perinatal BPA exposure alters body weight and composition in a dose specific and sex specific manner: The addition of peripubertal exposure exacerbates adverse effects in female mice	Beverly S. Rubin, Maneesha Paranjpea, Tracey DaFontea, Cheryl Schaeberlea, Ana M. Sotoa, Martin Obin et al	2017	⊕⊕⊕⊕	Alta, a favor
CONTENIDO DE LA INVESTIGACIÓN				
OBJETIVOS	MUESTRA	TIPO DE ESTUDIO	RESULTADOS	CONCLUSIONES
Evaluar las alteraciones metabólicas que tiene la exposición a dosis ambientalmente equivalentes a las recibidas normalmente por los humanos en animales y su descendencia.	Ratones Grupo expuesto solo en el periodo perinatal (n=44-56) y expuestos también durante la infancia (n=20-28)	Experimental con animales	Las hembras que habían sido expuestas durante la infancia a BPA presentaron signos de obesidad y alteraciones metabólicas tales como aumentos de los niveles en triglicéridos, hiperinsulinemia y resistencia a la insulina	Los efectos del BPA son dependientes de la dosis y el sexo. La segunda exposición exacerbó los efectos adversos de la exposición al BPA en las hembras

Estudios observacionales en humanos:

Tabla 15 – Tabla de resultados – artículo n°13

ARTÍCULO n°13 - DATOS DE LA PUBLICACIÓN (88)				
ARTÍCULO	AUTORES	AÑO	PUNTUACIÓN (SEGÚN LA ESCALA GRADE)	CALIDAD DE LA EVIDENCIA Y FUERZA DE RECOMENDACIÓN
Effect of Urinary Bisphenol A on Androgenic Hormones and Insulin Resistance in Preadolescent Girls: A Pilot Study from the Ewha Birth & Growth Cohort	Hye Ah Lee, Young Ju Kim, Hwayoung Lee, Hye Sun Gwak, Eun Ae Park, Su Jin Cho et al	2013	⊕○○○	Bajo, a favor
CONTENIDO DE LA INVESTIGACIÓN				
OBJETIVOS	MUESTRA	TIPO DE ESTUDIO	RESULTADOS	CONCLUSIONES
Estudiar los efectos que tienen la exposición a niveles ambientales de BPA en mujeres jóvenes	48	Observacional	En el grupo expuesto a BPA los niveles de base estradiol y androstenediona fueron significativamente más altos que en el grupo control. Un año más tarde, las chicas que habían sido expuestas al BPA presentaron una elevación de los niveles de estas hormonas y además resistencia a la insulina (medida mediante la técnica HOMA-IR) (p<0.05)	La exposición al BPA en preadolescentes puede alterar el metabolismo endocrino debido a su capacidad a actuar como un estrógeno natural

Tabla 16 – Tabla de resultados – artículo n°14

ARTÍCULO n°14 - DATOS DE LA PUBLICACIÓN (89)				
ARTÍCULO	AUTORES	AÑO	PUNTUACIÓN (SEGÚN LA ESCALA GRADE)	CALIDAD DE LA EVIDENCIA Y FUERZA DE RECOMENDACIÓN
Urinary bisphenol A concentration and glucose homeostasis in non-diabetic adults: a repeated-measures, longitudinal study	Bin Wang, Mian Li, Zhiyun Zhao, Jieli Lu, Yuhong Chen, Yu Xu et al	2019	⊕○○○	Baja, a favor
CONTENIDO DE LA INVESTIGACIÓN				
OBJETIVOS	MUESTRA	TIPO DE ESTUDIO	RESULTADOS	CONCLUSIONES
Examinar los efectos de la exposición al BPA en relación con la homeostasis de la glucosa en adultos no diabéticos	2336	Observacional	Las concentraciones urinarias de BPA se vieron asociadas con un aumento del 3.39% de los niveles de glucosa en plasma en ayunas (95% CI 2.24%, 4.55%) y un descenso de un 11.6% del valor de HOMA-B (disfunción de las células β del páncreas) (95% CI -15.8%, -7.18%) en mujeres. No se encontró una asociación significativa de estos factores en hombres. En las mujeres, el aumento en las concentraciones urinarias del BPA se vieron asociadas con un incremento del riesgo a desarrollar hiperglicemia y disfunción de las células β del páncreas	La exposición al BPA se asoció independientemente con alteraciones de la homeostasis de la glucosa antes del desarrollo de la diabetes en mujeres de mediana edad y ancianas pero no en hombres

Tabla 17– Tabla de resultados – artículo n°15

ARTÍCULO n°15 - DATOS DE LA PUBLICACIÓN (90)				
ARTÍCULO	AUTORES	AÑO	PUNTUACIÓN (SEGÚN LA ESCALA GRADE)	CALIDAD DE LA EVIDENCIA Y FUERZA DE RECOMENDACIÓN
Bisphenol-A plasma levels are related to inflammatory markers, visceral obesity and insulin-resistance: a cross-sectional study on adult male population	Silvia Savastano, Giovanni Tarantino, Vittoria D'Esposito, Federica Passaretti, Serena Cabaro, Antonietta Liotti et al	2015	⊕○○○	Baja, a favor.
CONTENIDO DE LA INVESTIGACIÓN				
OBJETIVOS	MUESTRA	TIPO DE ESTUDIO	RESULTADOS	CONCLUSIONES
Estudiar la asociación entre los niveles de BPA en plasma y los componentes del síndrome metabólico y marcadores de inflamación, ya que un bajo grado de inflamación es un factor relacional clave entre la obesidad, la resistencia a la insulina y el síndrome metabólico.	76	Transversal	De un total de 76 participantes en los que se detectaron concentraciones de BPA en sangre 36 (47%) presentaban también niveles de glucemia basal alterados y 24 participantes (32%) presentaban resistencia a la insulina	En los sujetos con mayores niveles de BPA en sangre se encontraron niveles más elevados de los marcadores de inflamación, presentaban mayor porcentaje de grasa visceral y mayor prevalencia de síndrome metabólico y resistencia a la insulina

Tabla 18 – Tabla de resultados – artículo n°16

ARTÍCULO n°16 - DATOS DE LA PUBLICACIÓN (91)				
ARTÍCULO	AUTORES	AÑO	PUNTUACIÓN (SEGÚN LA ESCALA GRADE)	CALIDAD DE LA EVIDENCIA Y FUERZA DE RECOMENDACIÓN
Experimental BPA Exposure and Glucose-Stimulated Insulin Response in Adult Men and Women	Richard W. Stahlhut, John Peterson Myers, Julia A. Taylor, Angel Nadal, Jonathan A. Dyer, and Frederick S. vom Saal.	2018	⊕⊕⊕⊕	Buena, a favor
CONTENIDO DE LA INVESTIGACIÓN				
OBJETIVOS	MUESTRA	TIPO DE ESTUDIO	RESULTADOS	CONCLUSIONES
Estudiar los efectos de la exposición oral al BPA en la liberación de insulina como respuesta al estímulo de glucosa	N = 16	Experimental con personas	En el experimento OGTT hecho en adultos sanos sin diabetes, encontramos una fuerte relación positiva entre el valor de la HbA1c y los cambios porcentuales en el índice insulinérgico (Spearman = 0.92) entre el grupo expuesto a BPA y el control, lo cual es un indicador de la respuesta de la insulina	Este estudio sugiere que la exposición al BPA a una dosis considerada segura por el gobierno de Estados Unidos (50 ug/kg) pueden alterar la respuesta a la insulina estimulada por la glucosa en seres humanos

Tabla 19 – Tabla de resultados – artículo n°17

ARTÍCULO n°17 - DATOS DE LA PUBLICACIÓN (10)				
ARTÍCULO	AUTORES	AÑO	PUNTUACIÓN (SEGÚN LA ESCALA GRADE)	CALIDAD DE LA EVIDENCIA Y FUERZA DE RECOMENDACIÓN
Urinary Bisphenol A (BPA) Concentration Associates with Obesity and Insulin Resistance	Tiange Wang, Mian Li, Bing Chen, Min Xu, Yu Xu, Yun Huang et al	2012	⊕○○○	Baja, a favor
CONTENIDO DE LA INVESTIGACIÓN				
OBJETIVOS	MUESTRA	TIPO DE ESTUDIO	RESULTADOS	CONCLUSIONES
Determinar si los niveles de BPA en orina están asociados con un aumento de la obesidad y de la resistencia a la insulina	3390 adultos	Observacional	Los participantes en los que se encontraron mayores concentraciones de BPA en orina presentaban una prevalencia más alta de obesidad [(OR)1.50;95% (CI)1.15–1.97], obesidad abdominal (OR 1.28; 95% CI 1.03–1.60), y resistencia a la insulina (OR 1.37; 95% CI 1.06–1.77). En los participantes con un IMC <24 kg/m ² , la prevalencia de la resistencia a la insulina aumentó en un 94% (OR 1.94; 95% CI 1.20–3.14), pero esta asociación no se vio en aquellos participantes con un IMC >24 kg/m ²	Los niveles en orina de BPA están positivamente asociados con la obesidad aumento de grasa abdominal y resistencia a la insulina en adultos y ancianos de China

7. DISCUSIÓN

Cada vez disponemos de más evidencia que defiende que los disruptores endocrinos son un factor de riesgo adicional a tener en cuenta para el desarrollo de la diabetes y la obesidad. Comprender esta relación ayudaría a poder tomar las medidas adecuadas para sensibilizar a la población y poder prevenir sus efectos negativos sobre la salud.

En las últimas décadas, los disruptores endocrinos han sido un objetivo diana de numerosas investigaciones y debates, y la cantidad de información que podemos encontrar actualmente sobre ellos es abrumadora. Son muchos los artículos que tratan sobre ellos y la tendencia es que las publicaciones de sobre los disruptores endocrinos sigan aumentando ya que es un tema bastante reciente y en el que hay muchas cuestiones sin resolver. Por otro lado, como se ha indicado anteriormente, los fenoles son unos compuestos ampliamente usados en la sociedad moderna de los países desarrollados y poco a poco también cada vez más usados en los países en vías de desarrollo. Este hecho hace que la ciencia no pueda ignorar si, como defiende la hipótesis de este estudio, una de las múltiples propiedades de este compuesto sería la de alterar el sistema endocrino. Los numerosos trabajos publicados en los últimos años, tanto experimentales como epidemiológicos, han contribuido a que a día de hoy podamos conocer algunas de sus propiedades y entender mejor cómo afectan a las personas.

Debido a su capacidad para secretar adipocinas se considera al tejido adiposo como un órgano endocrino y, por lo tanto, puede ser la diana de los DE. Algunos estudios han mostrado cómo los adipocitos pueden hipertrofiarse como respuesta a la exposición a ciertas concentraciones de BPA como ocurre en la obesidad, así como presentar una mayor prevalencia de obesidad, obesidad abdominal y resistencia a la insulina (10,83,84,90). Los efectos del BPA en la obesidad no sólo se miden a nivel del IMC, sino también en los efectos que produce a nivel de lípidos, glucosa y tejido adiposo.

El bisfenol A es uno de los disruptores endocrinos más conocidos actualmente ya que su uso es tan amplio que los podemos encontrar en muchos aspectos de la vida diaria como contenedores de comida plásticos o metálicos, latas, botellas, biberones o dispositivos médicos entre otros; haciendo que una gran parte de la población esté crónicamente expuesta a este polímero. Los trastornos metabólicos o las disfunciones provocadas en los adipocitos están descritas tanto en estudios in vitro, como en animales como epidemiológicos y, aunque la capacidad que pueda tener esta sustancia para alterar el sistema endocrino es cada vez mayor, a día de hoy siguen habiendo algunas discrepancias entre diferentes investigadores.

El resultado de esta revisión bibliográfica sugiere que el bisfenol A es capaz de actuar como disruptor endocrino a través de las modificaciones que produce esta sustancia química en la homeostasis de la glucosa y la insulina (65,80). Más concretamente cuando esta exposición se da a pequeñas concentraciones de BPA (78,85-86) y durante la época fetal (79,81-82). La explicación que parece más defendida por la comunidad científica para explicar este fenómeno reside en las propiedades xenoestrogénicas de este compuesto. Debido a cierta similitud estructural entre la molécula de BPA y la de 17-beta-estrógeno, esta primera sería capaz de unirse a los receptores estrogénicos de las células beta del páncreas que poseen una acción estimuladora de la insulina.

Los tejidos más susceptibles al BPA estaban relacionados con el desarrollo embrionario (como la placenta, el cordón umbilical y el líquido amniótico) así como con el desarrollo post-natal bajo la influencia materna (como la leche materna y el calostro). Por esta razón es lógico que los estudios experimentales en ratones, mostraran efectos transgeneracionales en la descendencia a pesar de no haber estado expuesta al BPA. Entre estos efectos destaca el aumento en la secreción de insulina que es la respuesta fisiológica del organismo a la intolerancia a los hidratos de carbono, tal y como sucede en el síndrome metabólico y la diabetes tipo 2.

Otros argumentos que sustentan el papel del BPA como disruptor endocrino radican en que en otros trabajos, además de ver que la descendencia presentaba un aumento de la secreción de insulina respecto al grupo control, también se vió que aumentaron los niveles de leptina, triglicéridos y glicerol (67). Estos hallazgos son parecidos a los encontrados en el síndrome metabólico, una de cuyas principales causas es la obesidad. El síndrome metabólico es considerado como una enfermedad en sí que además aumenta el riesgo de padecer diabetes tipo 2 y enfermedades cardiovasculares. La primera conclusión extraída entonces de esta revisión bibliográfica es que el BPA es capaz de alterar el sistema endocrino produciendo unos efectos muy similares a los del síndrome metabólico como la elevación de los niveles de triglicéridos y la resistencia a la insulina.

Una de las preguntas que siguen sin respuesta a día de hoy sobre el BPA es a qué concentraciones se producen sus efectos y si hay un límite a partir del cual disminuye su capacidad como disruptor endocrino. En dos trabajos de Alonso-Magdalena et al y Wei et al se obtuvieron conclusiones parecidas al verse que las alteraciones se producían sobre todo a dosis bajas de BPA y no a dosis más altas. Esto sugiere que puede existir un rango de concentración estrecho que es crítico para la acción del BPA y que exposiciones inferiores o superiores a las establecidas por ese rango serían menos perjudiciales para el organismo (67,83).

Diversos autores han estudiado qué sucede cuando la exposición fetal a BPA se prolonga durante el período neonatal y evaluaron las alteraciones metabólicas que podría tener la exposición a concentraciones ambientalmente equivalentes a las recibidas normalmente por los humanos en ratones y su descendencia y, concluyeron que las hembras que habían sido expuestas durante la infancia a BPA presentaron signos de obesidad y alteraciones metabólicas tales como aumentos de los niveles en triglicéridos, hiperinsulinemia y resistencia a la insulina (65,79-81,83,87). En otros trabajos, sin embargo, se han visto que las alteraciones del metabolismo de la glucosa fueron mayores en los machos (84,87). Esta es una de las discrepancias que siguen existiendo entre los investigadores a día de hoy. Para poder dilucidar si hay una diferencia entre el efecto producido en machos y hembras haría falta realizar

estudios que persiguieran este objetivo en concreto, ya que actualmente no parece que haya suficiente evidencia para respaldar una opción u otra. La razón por la cual algunos estudios han encontrado diferencias entre géneros todavía permanece abierta, siendo que los machos presentan una mayor resistencia a la insulina que las hembras la principal diferencia encontrada. Una de las explicaciones que se propone radica en una diferencia de metabolización hepática del BPA. Se ha visto que las hembras presentan niveles más altos de UDP-glucuroniltransferasa que interviene en la transformación del BPA y en su eliminación del organismo (92).

Las alteraciones producidas por el BPA en el metabolismo de la glucosa y la homeostasis de la insulina, se pueden producir de forma fisiológica en el ser humano en el momento de la gestación en el que se da una resistencia a la insulina fisiológica o de forma patológica como en la diabetes tipo 2. En este segundo caso la nutrición juega un papel importante, por lo que se investigó sobre los efectos que tenía la exposición prenatal de BPA en el tejido adiposo y metabolismo de cabras introduciendo un factor novedoso, el hecho de si una dieta alta en calorías y grasas exacerbaría las alteraciones causadas por el BPA. No encontraron que la combinación entre ambos factores aumentarían las alteraciones endocrinas, sin embargo sí que vieron que las alteraciones producidas por ambos eran similares: la resistencia a la insulina y la hipertrofia de los adipocitos (85). Los resultados de todos estos estudios son muy interesantes ya que muestran cómo las alteraciones metabólicas que se producen en las células pancreáticas y en los adipocitos son similares a las que se producen en la obesidad.

En la segunda parte de resultados de este trabajo, hemos analizado artículos que estudian los niveles de BPA en humanos (10,88-91). La mayoría de estudios epidemiológicos que estudian los niveles de BPA en humanos lo hacen midiendo su concentración en orina, ya que la semivida del BPA es muy corta y su excreción es por orina, por lo que es más fácil que medir su concentración en sangre. Todos los trabajos incluidos en esta revisión bibliográfica encuentran una relación positiva pero algunos tienen una calidad de evidencia débil ya que no

tienen en cuenta otros factores que pueden influir en las alteraciones metabólicas causadas por el BPA. Cabría destacar que varios de estos estudios destacan la triple asociación entre BPA, obesidad y diabetes por la capacidad del BPA de imitar a los estrógenos naturales en el organismo (10,90). Debido a una cierta similitud estructural entre las moléculas de 17-beta-estradiol y de BPA, ésta sería capaz de unirse a los receptores estrogénicos de las células beta del páncreas que poseen una acción estimuladora de la insulina.

Los resultados obtenidos de estos estudios refuerzan las conclusiones ya extraídas con los estudios experimentales en animales. En mujeres preadolescentes expuestas a BPA, los niveles de base de estradiol y androstenediona fueron significativamente más altos que en las no expuestas continuando la elevación de los niveles de estas hormonas y una mayor resistencia a la insulina un año después (88). Esto sugiere que la exposición al BPA en preadolescentes puede alterar el metabolismo endocrino debido a su capacidad a actuar como un estrógeno natural.

Aunque las concentraciones de BPA en sangre son más difíciles de medir debido a su semivida corta, muchos participantes presentan también niveles de glucemia basal alterados y resistencia a la insulina (93). También hemos encontrados discrepancia en las diferencias entre sexos. El estudio de Wang et al concluye que la exposición al BPA se asoció con alteraciones de la homeostasis de la glucosa antes del desarrollo de la diabetes en mujeres de mediana edad y ancianas, pero no en hombres (89).

La principal limitación de este trabajo radica en que la mayoría de los artículos analizados han sido llevados a cabo en animales y no en humanos, debido a las dificultades éticas lógicas de realizar este tipo de estudios con exposición en humanos. Otra de las limitaciones sería que se han estudiado las alteraciones que produce el bisfenol A en el sistema endocrino sin haber tenido en cuenta las posibles interacciones con otros factores externos.

Por último, el Gobierno de Estados Unidos ha establecido como dosis segura una exposición de 50 ug/kg ya que, niveles superiores pueden alterar la respuesta a la insulina estimulada por la glucosa en seres humanos (91). Es conveniente tener presente este dato para la prevención ya que este compuesto químico es ampliamente usado en muchos países y evitar su exposición es muy complicado. En la actualidad los productos plásticos sin BPA están cada vez más disponibles, como por ejemplo botellas o recipientes alimentarios sin BPA. Sin embargo, el uso de polímeros sin BPA no ha alcanzado niveles generalizados y en muchos casos el BPA simplemente se sustituye por uno de sus análogos, BPS o BPF, que podrían exhibir un comportamiento similar al BPA. Algunas alternativas que existen actualmente es reemplazarlo por otro tipo de materiales que no poseen actividad estrogénica, como el cristal o plásticos sin fenoles para las botellas o recipientes alimentarios.

8. CONCLUSIONES

1. Los disruptores endocrinos pueden ser un factor de riesgo adicional a tener en cuenta en el desarrollo de la obesidad ya que son capaces de estimular la hipertrofia de los adipocitos y varios estudios sugieren que existe una asociación positiva entre los niveles de BPA en el organismo y la obesidad.

2. Los resultados de estudios experimentales apuntan en su gran mayoría a que este compuesto tiene capacidad para alterar el sistema endocrino de las personas mediante su capacidad de imitar los efectos de la molécula de estrógeno, más concretamente a nivel de la célula pancreática promueve la resistencia a la insulina. Serían necesarios más trabajos de investigación tanto de tipo experimental como epidemiológico para establecer la magnitud de los efectos causados por el BPA en la población a gran escala y su asociación con la resistencia a la insulina y la diabetes.

3. A pesar de que muchos países han desarrollado políticas para limitar la exposición a BPA en su población, existe cierta falta de armonización internacional. Entender la relación entre los DE y la obesidad y la diabetes ayudaría a sensibilizar a la población y a adoptar campañas de salud pública para poder prevenir la exposición, sobre todo de los más pequeños, a estas sustancias

4. Algunos trabajos sugieren que existe una diferencia entre los efectos producidos por el BPA en hembras y machos, pero harían falta más estudios para confirmar esta hipótesis y esclarecer sus mecanismos.

5. Los estudios epidemiológicos realizados en humanos sugieren que podríamos encontrar las mismas alteraciones que se han visto en los estudios experimentales con animales.

9. AGRADECIMENTOS

A mi tutor, el Dr. D. Marcelino Pérez Bermejo, por sus consejos y por haberse mostrado cercano desde el primer día.

A la Universidad Católica de Valencia por darme la oportunidad de formarme como médico y al profesorado por transmitirme su entusiasmo por esta profesión y los valores más humanos de la medicina.

A mi familia por su apoyo incondicional.

A Thomas.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. WHO | Challenges. 2011 Nov 2 [cited 2020 Dec 6]; Available from: <https://www.who.int/nutrition/challenges/en/>
2. Dhurandhar NV, The Energy Balance Measurement Working Group, Schoeller DA, Brown AW, Heymsfield SB, Thomas D, et al. Response to “Energy balance measurement: when something is not better than nothing” [Internet]. Vol. 39, International Journal of Obesity. 2015. p. 1175–6.
3. Dhurandhar NV, the Energy Balance Measurement Working Group, Schoeller D, Brown AW, Heymsfield SB, Thomas D, et al. Energy balance measurement: when something is not better than nothing [Internet]. Vol. 39, International Journal of Obesity. 2015. p. 1109–13.
4. Zulet M^aA, Puchau B, Navarro C, Martí A, Martínez JA. Biomarcadores del estado inflamatorio: nexos de unión con la obesidad y complicaciones asociadas. *Nutr Hosp*. 2007;22(5):511–27.
5. Freedman LS, Commins JM, Moler JE, Arab L, Baer DJ, Kipnis V, et al. Pooled results from 5 validation studies of dietary self-report instruments using recovery biomarkers for energy and protein intake. *Am J Epidemiol*. 2014 Jul 15;180(2):172–88.
6. Baillie-Hamilton PF. Chemical toxins: a hypothesis to explain the global obesity epidemic. *J Altern Complement Med*. 2002 Apr;8(2):185–92.
7. Kelishadi R, Poursafa P, Jamshidi F. Role of environmental chemicals in obesity: a systematic review on the current evidence. *J Environ Public Health*. 2013 Jun 5;2013:896789.
8. Dodds EC, Lawson W. Synthetic estrogenic Agents without the Phenanthrene Nucleus [Internet]. Vol. 137, *Nature*. 1936. p. 996–996.
9. Carwile JL, Michels KB. Urinary bisphenol A and obesity: NHANES 2003–2006 [Internet]. Vol. 111, *Environmental Research*. 2011. p. 825–30.
10. Wang T, Li M, Chen B, Xu M, Xu Y, Huang Y, et al. Urinary bisphenol A (BPA) concentration associates with obesity and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Feb;97(2):E223–7.
11. Bhandari R, Xiao J, Shankar A. Urinary bisphenol A and obesity in U.S. children. *Am J Epidemiol*. 2013 Jun 1;177(11):1263–70.
12. Trasande L, Attina TM, Blustein J. Association between urinary bisphenol A

- concentration and obesity prevalence in children and adolescents. *JAMA*. 2012 Sep 19;308(11):1113–21.
13. Thayer KA, Doerge DR, Hunt D, Schurman SH, Twaddle NC, Churchwell MI, et al. Pharmacokinetics of bisphenol A in humans following a single oral administration. *Environ Int*. 2015 Oct;83:107–15.
 14. Deckelbaum RJ, Williams CL. Childhood obesity: the health issue. *Obes Res*. 2001 Nov;9 Suppl 4:239S – 243S.
 15. Caballero B. The global epidemic of obesity: an overview. *Epidemiol Rev*. 2007 Jun 13;29:1–5.
 16. GBD 2015 Obesity Collaborators, Afshin A, Forouzanfar MH, Reitsma MB, Sur P, Estep K, et al. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. *N Engl J Med*. 2017 Jul 6;377(1):13–27.
 17. Pérez Rodrigo C. Current mapping of obesity. *Nutr Hosp*. 2013 Sep;28 Suppl 5:21–31.
 18. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar social. Encuesta nacional de salud 2017
 19. Martos-Moreno GÁ, Gil-Campos M, Bueno G, Bahillo P, Bernal S, Feliu A, et al. [Obesity associated metabolic impairment is evident at early ages: Spanish collaborative study]. *Nutr Hosp*. 2014 Oct 1;30(4):787–93.
 20. Must A. Does overweight in childhood have an impact on adult health? *Nutr Rev*. 2003 Apr;61(4):139–42.
 21. Zoeller RT, Brown TR, Doan LL, Gore AC, Skakkebaek NE, Soto AM, et al. Endocrine-disrupting chemicals and public health protection: a statement of principles from The Endocrine Society. *Endocrinology*. 2012 Sep;153(9):4097–110.
 22. Bergman, Ake & Brandt, I & Brouwer, Abraham & Harrison, Paul & Holmes, P & Humfrey, Charles & Keiding, Niels & Randall, G & Sharpe, Richard & Skakkebaek, N. (1997). European Workshop on the Impact of Endocrine Disrupters on Human Health and Wildlife, 2-4 December 1996, Weybridge, UK: Report of Proceedings.
 23. Cunha SC, Almeida C, Mendes E, Fernandes JO. Simultaneous determination of bisphenol A and bisphenol B in beverages and powdered infant formula by dispersive liquid–liquid micro-extraction and heart-cutting multidimensional gas chromatography–mass spectrometry [Internet]. Vol. 28, Food Additives & Contaminants: Part A. 2011. p. 513–26.
 24. Merrill ML, La Merrill M, Birnbaum LS. Childhood Obesity and Environmental Chemicals [Internet]. Vol. 78, Mount Sinai Journal of Medicine: A Journal of Translational and Personalized Medicine. 2011. p. 22–48.

25. Agay-Shay K, Martinez D, Valvi D, Garcia-Esteban R, Basagaña X, Robinson O, et al. Exposure to Endocrine-Disrupting Chemicals during Pregnancy and Weight at 7 Years of Age: A Multi-pollutant Approach. *Environ Health Perspect*. 2015 Oct;123(10):1030–7.
26. Scinicariello F, Buser MC. Urinary Polycyclic Aromatic Hydrocarbons and Childhood Obesity: NHANES (2001–2006) [Internet]. Vol. 122, *Environmental Health Perspectives*. 2014. p. 299–303.
27. Braun JM. Early-life exposure to EDCs: role in childhood obesity and neurodevelopment. *Nat Rev Endocrinol*. 2017 Mar;13(3):161–73.
28. Yang C, Lee HK, Kong APS, Lim LL, Cai Z, Chung ACK. Early-life exposure to endocrine disrupting chemicals associates with childhood obesity. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2018 Dec;23(4):182–95.
29. Cao X-L, Corriveau J, Popovic S. Sources of low concentrations of bisphenol A in canned beverage products. *J Food Prot*. 2010 Aug;73(8):1548–51.
30. Talsness CE, Andrade AJM, Kuriyama SN, Taylor JA, vom Saal FS. Components of plastic: experimental studies in animals and relevance for human health. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2009 Jul 27;364(1526):2079–96.
31. Goodson A, Robin H, Summerfield W, Cooper * I. Migration of bisphenol A from can coatings—effects of damage, storage conditions and heating [Internet]. Vol. 21, *Food Additives and Contaminants*. 2004. p. 1015–26.
32. Repossì A, Farabegoli F, Gazzotti T, Zironi E, Pagliuca G. Bisphenol A in Edible Part of Seafood. *Ital J Food Saf*. 2016 Apr 19;5(2):5666.
33. Biedermann S, Tschudin P, Grob K. Transfer of bisphenol A from thermal printer paper to the skin. *Anal Bioanal Chem*. 2010 Sep;398(1):571–6.
34. Ehrlich S, Calafat AM, Humblet O, Smith T, Hauser R. Handling of thermal receipts as a source of exposure to bisphenol A. *JAMA*. 2014 Feb 26;311(8):859–60.
35. Welshons WV, Nagel SC, vom Saal FS. Large effects from small exposures. III. Endocrine mechanisms mediating effects of bisphenol A at levels of human exposure. *Endocrinology*. 2006 Jun;147(6 Suppl):S56–69.
36. Huang YQ, Wong CKC, Zheng JS, Bouwman H, Barra R, Wahlström B, et al. Bisphenol A (BPA) in China: A review of sources, environmental levels, and potential human health impacts [Internet]. Vol. 42, *Environment International*. 2012. p. 91–9.
37. Schönfelder G, Wittfoht W, Hopp H, Talsness CE, Paul M, Chahoud I. Parent bisphenol A accumulation in the human maternal-fetal-placental unit. *Environ Health Perspect*. 2002 Nov;110(11):A703–7.

39. Todaka E, Mori C. Necessity to establish new risk assessment and risk communication for human fetal exposure to multiple endocrine disruptors in Japan. *Congenit Anom* . 2002 Jun;42(2):87–93.
40. Ye X, Kuklennyik Z, Needham LL, Calafat AM. Measuring environmental phenols and chlorinated organic chemicals in breast milk using automated on-line column-switching-high performance liquid chromatography-isotope dilution tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2006 Feb 2;831(1-2):110–5.
41. Brede C, Fjeldal P, Skjevrak I, Herikstad H. Increased migration levels of bisphenol A from polycarbonate baby bottles after dishwashing, boiling and brushing. *Food Addit Contam*. 2003 Jul;20(7):684–9.
42. French Law. French Law # 2018-938. 28. Available online at: <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/loi/2018/10/30/AGRX1736303L/jo/texte>
43. European Food Safety Authority, 2015; Report on the two-phase public consultation on the draft EFSA scientific opinion on bisphenol A (BPA). EFSA supporting publication 2015: EN-740.272pp.
44. Oldring PKT, Castle L, O'Mahony C, Dixon J. Estimates of dietary exposure to bisphenol A (BPA) from light metal packaging using food consumption and packaging usage data: a refined deterministic approach and a fully probabilistic (FACET) approach [Internet]. Vol. 31, *Food Additives & Contaminants: Part A*. 2014. p. 466–89.
45. World Health Organization. Toxicological and Health Aspects of Bisphenol A: Report of Joint FAO/WHO Expert Meeting 2-5 November 2010 and Report of Stakeholder Meeting on Bisphenol A, 1 November 2010 Ottawa, Canada. 2011. 59 p.
46. Pence HE, Williams A. ChemSpider: An Online Chemical Information Resource [Internet]. Vol. 87, *Journal of Chemical Education*. 2010. p. 1123–4.
47. Welshons WV, Thayer KA, Judy BM, Taylor JA, Curran EM, vom Saal FS. Large effects from small exposures. I. Mechanisms for endocrine-disrupting chemicals with estrogenic activity. *Environ Health Perspect*. 2003 Jun;111(8):994–1006.
48. Routledge EJ, White R, Parker MG, Sumpter JP. Differential Effects of Xenoestrogens on Coactivator Recruitment by Estrogen Receptor (ER) α and ER β [Internet]. Vol. 275, *Journal of Biological Chemistry*. 2000. p. 35986–93.
49. Alonso-Magdalena P, Ropero AB, Soriano S, García-Arévalo M, Ripoll C, Fuentes E, et al. Bisphenol-A acts as a potent estrogen via non-classical estrogen triggered pathways. *Mol Cell Endocrinol*. 2012 May 22;355(2):201–7.
50. Alonso-Magdalena P, Ropero AB, Carrera MP, Cederroth CR, Baquié M, Gauthier BR, et al. Pancreatic insulin content regulation by the estrogen receptor ER alpha. *PLoS One*.

2008 Apr 30;3(4):e2069.

51. Vandenberg LN. Non-monotonic dose responses in studies of endocrine disrupting chemicals: bisphenol a as a case study. *Dose Response*. 2014 May;12(2):259–76.
52. Liao C, Kannan K. Concentrations and profiles of bisphenol A and other bisphenol analogues in foodstuffs from the United States and their implications for human exposure. *J Agric Food Chem*. 2013 May 15;61(19):4655–62.
53. Rosenmai AK, Dybdahl M, Pedersen M, Alice van Vugt-Lussenburg BM, Wedebye EB, Taxvig C, et al. Are structural analogues to bisphenol a safe alternatives? *Toxicol Sci*. 2014 May;139(1):35–47.
54. Liu J, Li J, Wu Y, Zhao Y, Luo F, Li S, et al. Bisphenol A Metabolites and Bisphenol S in Paired Maternal and Cord Serum [Internet]. Vol. 51, *Environmental Science & Technology*. 2017. p. 2456–63.
55. Rochester JR, Bolden AL. Bisphenol S and F: A Systematic Review and Comparison of the Hormonal Activity of Bisphenol A Substitutes [Internet]. Vol. 123, *Environmental Health Perspectives*. 2015. p. 643–50.
56. Pjanic M. The role of polycarbonate monomer bisphenol-A in insulin resistance. *PeerJ*. 2017 Sep 13;5:e3809.
57. Mitra SW, Hoskin E, Yudkovitz J, Pear L, Wilkinson HA, Hayashi S, et al. Immunolocalization of Estrogen Receptor β in the Mouse Brain: Comparison with Estrogen Receptor α [Internet]. Vol. 144, *Endocrinology*. 2003. p. 2055–67.
58. Mack LR, Tomich PG. Gestational Diabetes: Diagnosis, Classification, and Clinical Care. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2017 Jun;44(2):207–17.
59. Catalano PM, Kirwan JP, Mouzon SH, King J. Gestational Diabetes and Insulin Resistance: Role in Short- and Long-Term Implications for Mother and Fetus [Internet]. Vol. 133, *The Journal of Nutrition*. 2003. p. 1674S – 1683S.
60. Baz B, Riveline J-P, Gautier J-F. ENDOCRINOLOGY OF PREGNANCY: Gestational diabetes mellitus: definition, aetiological and clinical aspects. *Eur J Endocrinol*. 2016 Feb;174(2):R43–51.
61. Nadal A, Alonso-Magdalena P, Soriano S, Quesada I, Ropero AB. The pancreatic β -cell as a target of estrogens and xenoestrogens: Implications for blood glucose homeostasis and diabetes [Internet]. Vol. 304, *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2009. p. 63–8.
62. Alonso-Magdalena P, Morimoto S, Ripoll C, Fuentes E, Nadal A. The estrogenic effect of bisphenol A disrupts pancreatic beta-cell function in vivo and induces insulin resistance. *Environ Health Perspect*. 2006 Jan;114(1):106–12.

63. Lopez LM, Grimes DA, Schulz KF. Steroidal contraceptives: effect on carbohydrate metabolism in women without diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Apr 18;(4):CD006133.
64. Godsland IF, Crook D, Simpson R, Proudler T, Felton C, Lees B, et al. The effects of different formulations of oral contraceptive agents on lipid and carbohydrate metabolism. *N Engl J Med.* 1990 Nov 15;323(20):1375–81.
65. Batista TM, Alonso-Magdalena P, Vieira E, Amaral MEC, Cederroth CR, Nef S, et al. Short-term treatment with bisphenol-A leads to metabolic abnormalities in adult male mice. *PLoS One.* 2012 Mar 28;7(3):e33814.
66. García-Arevalo M, Alonso-Magdalena P, Rebelo Dos Santos J, Quesada I, Carneiro EM, Nadal A. Exposure to bisphenol-A during pregnancy partially mimics the effects of a high-fat diet altering glucose homeostasis and gene expression in adult male mice. *PLoS One.* 2014 Jun 24;9(6):e100214.
67. Alonso-Magdalena P, Vieira E, Soriano S, Menes L, Burks D, Quesada I, et al. Bisphenol A exposure during pregnancy disrupts glucose homeostasis in mothers and adult male offspring. *Environ Health Perspect.* 2010 Sep;118(9):1243–50.
68. Friedman JM, Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature.* 1998 Oct 22;395(6704):763–70.
69. Alonso-Magdalena P, García-Arévalo M, Quesada I, Nadal Á. Bisphenol-A Treatment During Pregnancy in Mice: A New Window of Susceptibility for the Development of Diabetes in Mothers Later in Life [Internet]. Vol. 156, *Endocrinology.* 2015. p. 1659–70.
70. Ohlstein JF, Strong AL, McLachlan JA, Gimble JM, Burow ME, Bunnell BA. Bisphenol A enhances adipogenic differentiation of human adipose stromal/stem cells. *J Mol Endocrinol.* 2014 Dec;53(3):345–53.
71. Boucher JG, Boudreau A, Ahmed S, Ella Atlas. In Vitro Effects of Bisphenol A β -D-Glucuronide (BPA-G) on Adipogenesis in Human and Murine Preadipocytes [Internet]. Vol. 123, *Environmental Health Perspectives.* 2015. p. 1287–93.
72. Valentino R, D’Esposito V, Passaretti F, Liotti A, Cabaro S, Longo M, et al. Bisphenol-A Impairs Insulin Action and Up-Regulates Inflammatory Pathways in Human Subcutaneous Adipocytes and 3T3-L1 Cells [Internet]. Vol. 8, *PLoS ONE.* 2013. p. e82099.
73. Dai Y-E, Chen W, Qi H, Liu Q-Q. Effect of bisphenol A on SOCS-3 and insulin signaling transduction in 3T3-L1 adipocytes. *Mol Med Rep.* 2016 Jul;14(1):331–6.
74. Stone PW. Popping the (PICO) question in research and evidence-based practice. *Appl Nurs Res.* 2002 Aug;15(3):197–8.

75. Grading quality of evidence and strength of recommendations [Internet]. Vol. 328, BMJ. 2004. p. 1490.
76. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol*. 2011 Apr;64(4):401–6.
77. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med*. 2009 Jul 21;6(7):e1000097.
78. Angle BM, Do RP, Ponzi D, Stahlhut RW, Drury BE, Nagel SC, et al. Metabolic disruption in male mice due to fetal exposure to low but not high doses of bisphenol A (BPA): Evidence for effects on body weight, food intake, adipocytes, leptin, adiponectin, insulin and glucose regulation [Internet]. Vol. 42, *Reproductive Toxicology*. 2013. p. 256–68.
79. Susiarjo M, Xin F, Bansal A, Stefaniak M, Li C, Simmons RA, et al. Bisphenol a exposure disrupts metabolic health across multiple generations in the mouse. *Endocrinology*. 2015 Jun;156(6):2049–58.
80. Bansal A, Li C, Xin F, Duemler A, Li W, Rashid C, et al. Transgenerational effects of maternal bisphenol A exposure on offspring metabolic health - Erratum. *J Dev Orig Health Dis*. 2019 Feb;10(1):138.
81. García-Arévalo M, Alonso-Magdalena P, Servitja J-M, Boronat-Belda T, Merino B, Villar-Pazos S, et al. Maternal Exposure to Bisphenol-A During Pregnancy Increases Pancreatic β -Cell Growth During Early Life in Male Mice Offspring. *Endocrinology*. 2016 Nov;157(11):4158–71.
82. Whitehead R, Guan H, Arany E, Cernea M, Yang K. Prenatal exposure to bisphenol A alters mouse fetal pancreatic morphology and islet composition. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2016 Mar;25(3):171–9.
83. Wei J, Lin Y, Li Y, Ying C, Chen J, Song L, et al. Perinatal Exposure to Bisphenol A at Reference Dose Predisposes Offspring to Metabolic Syndrome in Adult Rats on a High-Fat Diet [Internet]. Vol. 152, *Endocrinology*. 2011. p. 3049–61.
84. Veiga-Lopez A, Moeller J, Sreedharan R, Singer K, Lumeng C, Ye W, et al. Developmental programming: interaction between prenatal BPA exposure and postnatal adiposity on metabolic variables in female sheep. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2016 Feb 1;310(3):E238–47.
85. Soriano S, Alonso-Magdalena P, García-Arévalo M, Novials A, Muhammed SJ, Salehi A, et al. Rapid insulinotropic action of low doses of bisphenol-A on mouse and human islets of Langerhans: role of estrogen receptor β . *PLoS One*. 2012 Feb 8;7(2):e31109.

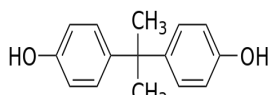
86. Liu J, Yu P, Qian W, Li Y, Zhao J, Huan F, et al. Perinatal bisphenol A exposure and adult glucose homeostasis: identifying critical windows of exposure. *PLoS One*. 2013 May 10;8(5):e64143.
87. Rubin BS, Paranjpe M, DaFonte T, Schaeberle C, Soto AM, Obin M, et al. Perinatal BPA exposure alters body weight and composition in a dose specific and sex specific manner: The addition of peripubertal exposure exacerbates adverse effects in female mice [Internet]. Vol. 68, *Reproductive Toxicology*. 2017. p. 130–44.
88. Lee H, Kim Y, Lee H, Gwak H, Park E, Cho S, et al. Effect of Urinary Bisphenol A on Androgenic Hormones and Insulin Resistance in Preadolescent Girls: A Pilot Study from the Ewha Birth & Growth Cohort [Internet]. Vol. 10, *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2013. p. 5737–49.
89. Wang B, Li M, Zhao Z, Lu J, Chen Y, Xu Y, et al. Urinary bisphenol A concentration and glucose homeostasis in non-diabetic adults: a repeated-measures, longitudinal study. *Diabetologia*. 2019 Sep;62(9):1591–600.
90. Savastano S, Tarantino G, D'Esposito V, Passaretti F, Cabaro S, Liotti A, et al. Bisphenol-A plasma levels are related to inflammatory markers, visceral obesity and insulin-resistance: a cross-sectional study on adult male population [Internet]. Vol. 13, *Journal of Translational Medicine*. 2015.
91. Stahlhut RW, Myers JP, Taylor JA, Nadal A, Dyer JA, Vom Saal FS. Experimental BPA Exposure and Glucose-Stimulated Insulin Response in Adult Men and Women. *J Endocr Soc*. 2018 Oct 1;2(10):1173–87.
92. Pjanic M. The role of polycarbonate monomer bisphenol-A in insulin resistance. *PeerJ*. 2017 Sep 13;5:e3809.
93. Tarantino G, Valentino R, Di Somma C, D'Esposito V, Passaretti F, Pizza G, et al. Bisphenol A in polycystic ovary syndrome and its association with liver-spleen axis [Internet]. Vol. 78, *Clinical Endocrinology*. 2013. p. 447–53.

Papel del disruptor endocrino Bisfenol-A en la obesidad y diabetes



INTRODUCCIÓN

- ❖ El Bisfenol A es un compuesto ampliamente utilizado en productos de uso diario.
- ❖ Fue uno de los primeros compuestos en ser identificado como disruptor endocrino.
- ❖ Recientemente ha ganado popularidad en el mundo científico debido a su capacidad para imitar a los estrógenos naturales y unirse a sus receptores.



Estructura del BPA.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

La exposición repetida al BPA aumentar el riesgo de padecer diabetes y obesidad debido a su capacidad para alterar el sistema endocrino actuando como un estrógeno natural.

Estudiar la capacidad del BPA para actuar como análogo estrogénico a nivel de la célula pancreática.

Analizar si a dosis similares a las encontradas en el medio ambiente en animales se producen alteraciones endocrinas en humanos.

MATERIAL Y MÉTODOS

P	I	C	O
Sujetos (animales y humanos) sometidos a exposición a BPA	Exposición a BPA	Grupo Control: No sometidos a exposición	Variación en la respuesta metabólica de la glucosa y la insulina

BBDD Medline y Web of Science

Búsqueda Recomendaciones PRISMA Working Group (1)

Valoración artículos Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (2)

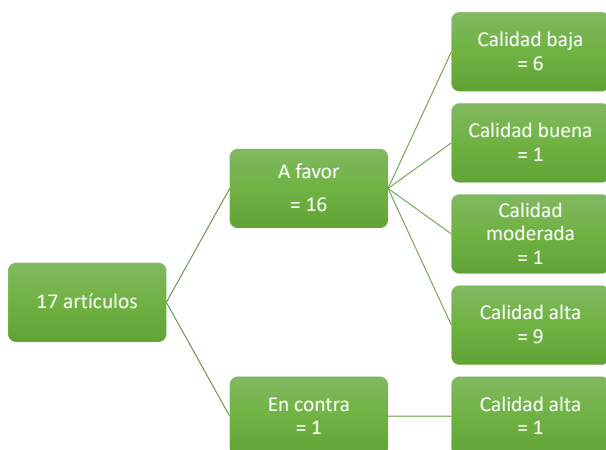
CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- ✓ Artículos sobre el BPA y su relación con la obesidad o resistencia a la insulina.
- ✓ Publicaciones en inglés o español desde 2010

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- ✗ Artículos no pertinentes para la elaboración de esta revisión bibliográfica.
- ✗ Texto completo no disponible de forma gratuita.

RESULTADOS



CONCLUSIONES

1. Los disruptores endocrinos pueden ser un factor de riesgo adicional a tener en cuenta en el desarrollo de la obesidad.
2. El BPA tiene capacidad para alterar el sistema endocrino promoviendo la resistencia a la insulina.
3. Falta de consenso internacional respecto a su seguridad.
4. Efectos posiblemente diferentes entre hembras y machos.
5. Los estudios epidemiológicos sugieren que podríamos encontrar las mismas alteraciones vistas en los estudios experimentales con animales.