

# Bisfenol A y su relación con el síndrome metabólico

TFG Nutrición Humana y Dietética

Curso 2016-2017

Autor: Óscar Aranzana González

Tutor: Antonio Dueñas Laita



---

**Universidad de Valladolid**

# **RESUMEN**

Resumen: El bisfenol A (BPA) es un compuesto químico utilizado en la producción de policarbonatos y resinas epoxi, y puede ser encontrado en botellas de agua, envases de comida, latas y otros objetos comúnmente usados. La mayor parte de la población tiene niveles observables de BPA en orina, y se cree que es un disruptor endocrino con efectos similares a los estrógenos. Estudios recientes se han centrado en el efecto que el BPA puede tener sobre la obesidad, la diabetes mellitus tipo 2, la hipertensión, y la dislipidemia, todas ellas enfermedades crónicas que forman parte del síndrome metabólico, un problema a nivel mundial. Estudios transversales han observado una asociación entre el BPA y el síndrome metabólico, pero no hay suficientes estudios prospectivos para determinar causalidad. Los estudios futuros deberían ser longitudinales para poder esclarecer la asociación entre estos dos.

Palabras clave: Bisfenol A, Síndrome metabólico, Obesidad, Hipertensión, Diabetes, Dislipidemia.

Abstract: Bisphenol A (BPA) is a chemical used in the production of polycarbonate plastics and epoxy resins and can be found in water bottles, food containers, cans, and in other commonly used items. Urine levels of BPA can be observed in most people, and it is believed to be an endocrine disruptor with estrogen-like effects. Recent studies have been focused on the effect that BPA might have on obesity, type 2 diabetes mellitus, hypertension, and dyslipidemia, which are all chronic diseases that are part of metabolic syndrome, a worldwide health concern. Cross-sectional studies have found an association between BPA and metabolic syndrome, but there are not enough prospective studies to determine causality. Future studies should be longitudinal in order to clarify the association between these two.

Keywords: Bisphenol A, Metabolic syndrome, Obesity, Hypertension, Diabetes, Dyslipidemia.

# ÍNDICE

# Índice

Introducción .....	7
Síndrome metabólico .....	7
Obesidad.....	8
Diabetes mellitus.....	9
Hipertensión.....	10
Dislipidemia.....	10
Disruptores endocrinos .....	11
Bisfenol A.....	12
Objetivos.....	15
Metodología.....	17
Resultados.....	19
BPA y obesidad en adultos .....	19
BPA y obesidad en niños .....	20
BPA y diabetes.....	23
BPA y enfermedades cardiovasculares.....	25
BPA y síndrome metabólico .....	26
Discusión .....	30
Conclusiones .....	33
Bibliografía.....	35

## Índice de tablas

Tabla 1: Criterios determinantes del síndrome metabólico definidos por la American Heart Association.....	8
Tabla 2: Criterios determinantes del síndrome metabólico, definidos por la ATP III.....	8
Tabla 3: Criterios determinantes del síndrome metabólico, definidos por WHO.....	9

Tabla 4: Niveles recomendados de lípidos séricos. ....	12
Tabla 5: Número de estudios atendiendo a enfermedad y tipo.....	27
Tabla 6: Número de estudios atendiendo a enfermedad y resultados obtenidos.....	28
Tabla 7: Número de estudios atendiendo a tipo y resultados obtenidos.....	28
Tabla 8: Valores de BPA de cada estudio que mostraron asociación con algún componente del síndrome metabólico.....	28
Tabla 9: Resumen de todos los estudios revisados.....	29

# **INTRODUCCIÓN**

# Introducción

## Síndrome metabólico

El síndrome metabólico es un conjunto de desórdenes cardiometabólicos crónicos, los cuales son obesidad abdominal, hipertensión arterial, hiperglucemia en ayunas, hipertrigliceridemia, y niveles bajos de colesterol HDL (1). Durante las últimas décadas, múltiples organizaciones han dado sus propias definiciones del síndrome metabólico. Algunas de ellas se encuentran resumidas en las tablas 1-3.

Criterio	Valores requeridos
Obesidad abdominal*	
Hombre	≥ 102cm
Mujer	≥88cm
Presión arterial*	Presión sistólica ≥ 130mmHg, o Presión diastólica ≥ 85mmHg, o En tratamiento
Glucemia en ayunas*	≥100mg/dl, o en tratamiento
Triglicéridos*	≥150mg/dl
Colesterol HDL*	
Hombres	<40mg/dl, o en tratamiento
Mujeres	<50mg/dl, o en tratamiento

\*Se deben cumplir al menos tres de estos criterios.

Tabla 2: Criterios determinantes del síndrome metabólico, definidos por la American Heart Association (2).

Criterio	Valores requeridos
Obesidad abdominal*	
Hombre	≥ 102cm
Mujer	≥88cm
Presión arterial*	Presión sistólica ≥ 130mmHg, o Presión diastólica ≥ 85mmHg
Glucemia en ayunas*	≥110mg/dl
Triglicéridos*	≥150mg/dl
Colesterol HDL*	
Hombres	<40mg/dl
Mujeres	<50mg/dl

\*Se deben cumplir al menos tres de los criterios

Tabla 2: Criterios determinantes del síndrome metabólico, definidos por la ATP III (1).



Criterio	Valores requeridos
Obesidad central*	
Hombres	Ratio cintura/cadera $\geq 0,9$ , o IMC $\geq 30$
Mujeres	Ratio cintura/cadera $\geq 0,85$ , o IMC $\geq 30$
Presión arterial*	Presión sistólica $\geq 140$ mmHg, o Presión diastólica $\geq 90$ mmHg
Triglicéridos*, y/o	$\geq 150$ mg/dl
HDL en hombres*	$< 35$ mg/dl
HDL en mujeres*	$< 39$ mg/dl
Microalbuminuria*	Excreción $\geq 20$ ugm/min, o Ratio albúmina/creatinina $\geq 2$

\*Se debe cumplir intolerancia a la glucosa y al menos dos de los criterios.

Tabla 3: Criterios determinantes del síndrome metabólico, definidos por WHO (1).

El síndrome metabólico se encuentra asociado con un estado proinflamatorio y protrombótico, La resistencia a la insulina, causa de la hiperglucemia, también se encuentra asociada con el síndrome del ovario policístico y con el hígado graso no alcohólico.

La etiología del síndrome metabólico todavía no está definida, pero existen dos hipótesis que podrían explicarla. La primera hipótesis determina que el origen podría ser debido a la resistencia a la insulina y su asociación con la grasa visceral. La relación entre la resistencia insulínica y las enfermedades cardiovasculares podría estar debido al estrés oxidativo, el cual produce daño vascular y formación de ateromas.

La segunda hipótesis sugiere que los cambios hormonales son la causa del síndrome. Gente que padece estrés crónico podría desarrollar obesidad abdominal, resistencia a la insulina y dislipidemia debido a los niveles elevados de cortisol sérico (3).

Se estima que el síndrome metabólico afecta al 25% de la población mundial, y que es causa del 7% de las muertes en el mundo y del 17% de las muertes asociadas a enfermedades cardiovasculares. Las personas con este síndrome tienen el doble de posibilidades de morir por cualquier causa, el triple de morir por fallo cardíaco o ictus, y son cinco veces más propensas a padecer diabetes mellitus tipo 2 (4).

## Obesidad

La obesidad es una enfermedad crónica a nivel mundial que se caracteriza por una acumulación excesiva de grasa, la cual puede resultar perjudicial para la salud. La

Organización Mundial de la Salud (OMS) (5) determina que se considerará que una persona es obesa cuando su índice de masa corporal (IMC) es superior a  $30\text{kg}/\text{m}^2$ . Además, considera sobrepeso a todo IMC superior a  $25\text{kg}/\text{m}^2$ . El IMC se calcula dividiendo el peso de la persona, en kilogramos, entre el cuadrado de su altura, en metros.

En el caso de los niños menores de 5 años, se considera sobrepeso a todo peso superior a dos desviaciones típicas sobre la mediana para la talla y edad, y obesidad a todo peso con más de tres desviaciones típicas. En el caso de los niños entre 5 y 19 años, se considera sobrepeso a todo peso con más de una desviación típica, y obesidad a todo peso con más de dos (6).

La etiología de la obesidad es multivariable. Algunos factores son la dieta, el sedentarismo, el estado socioeconómico, la localización geográfica, el medio, y la propia genética (7).

La prevalencia de la obesidad se ha duplicado en los últimos 40 años. La obesidad es un factor de riesgo en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, diabetes mellitus, determinados tipos de cáncer, como el de endometrio, mama, o próstata, y trastornos del aparato locomotor. Por otra parte, la obesidad infantil es un factor de riesgo en el desarrollo de problemas respiratorios y psicológicos, hipertensión, resistencia a la insulina y fracturas óseas. Es también un factor de riesgo de obesidad, muerte prematura y discapacidad en la edad adulta (6).

## **Diabetes mellitus**

La diabetes mellitus es una enfermedad crónica que se caracteriza por la incapacidad del páncreas de producir insulina o por la incapacidad del organismo de responder a la misma. El efecto principal de una diabetes no tratada es la hiperglucemia, la cual con el paso del tiempo dañará a los sistemas nervioso y circulatorio.

Existen tres tipos principales de diabetes mellitus:

- La diabetes mellitus tipo 1, o insulino dependiente, en la cual el páncreas es incapaz de producir las cantidades de insulina que el cuerpo necesita y cuyo tratamiento consiste en administrar esa hormona.
- La diabetes mellitus tipo 2, o no insulino dependiente, en la cual el cuerpo no es capaz de utilizar correctamente la insulina producida por el páncreas. Este tipo de diabetes es el más común en el mundo y se encuentra asociado al exceso de peso y al sedentarismo.

- La diabetes gestacional, la cual puede aparecer durante el embarazo e implica un mayor riesgo de sufrir complicaciones durante la gestación y el parto. Además, tanto la madre que padece diabetes gestacional como sus hijos tendrán mayores posibilidades de padecer diabetes mellitus tipo 2 en el futuro.

La diabetes ha multiplicado por cuatro su prevalencia en los últimos 40 años. La diabetes ha sido causa de aproximadamente millón y medio de muertes en 2012, y es un importante factor de riesgo de ceguera, insuficiencia renal, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, y amputación de los miembros inferiores. (8)

## **Hipertensión**

La hipertensión arterial es una enfermedad en la que los vasos sanguíneos tienen una tensión elevada de forma constante. La hipertensión se diagnostica cuando la presión sistólica es superior a 140mmHg o cuando la presión diastólica es superior a 90mmHg,

La hipertensión no suele mostrar ningún síntoma, aunque algunas personas sí pueden sufrir dolor de cabeza, dificultad respiratoria, vértigos, dolor torácico, palpitaciones del corazón y/o hemorragias nasales. Sin embargo, la hipertensión arterial es una de las principales causas de enfermedades cardiovasculares, como insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular. La hipertensión también puede ser causa de ceguera, insuficiencia renal y deterioro cognitivo. Las causas principales de hipertensión son la dieta, el sedentarismo y el consumo de alcohol y tabaco. (9)

Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte en el mundo; se estima que son la causa de un tercio de las muertes en 2012 (10).

## **Dislipidemia**

La dislipidemia es la condición en la que los lípidos séricos se encuentran en concentraciones anormales. Los tres tipos de dislipidemias más comunes son los niveles altos de lipoproteína LDL, los niveles bajos de lipoproteína HDL, y los niveles altos de triglicéridos.

Unos niveles altos de LDL implican la posibilidad de que se acumulen en las arterias, produciéndose aterosclerosis. Estos ateromas pueden ser la causa de enfermedades cardiovasculares, como el ataque al corazón, el ictus, o la enfermedad arterial periférica (11). Por otra parte, los niveles bajos de lipoproteína HDL son un factor de riesgo en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, y se han hallado asociaciones entre los niveles elevados de triglicéridos y el infarto de miocardio (12).

Los niveles séricos de lípidos recomendados se encuentran descritos en la tabla 4 (11).

Lípido	Niveles séricos deseables
Colesterol total	<200mg/dl
Colesterol HDL	
Hombres	>40mg/dl
Mujeres	>50mg/dl
Colesterol LDL	<100mg/dl
Triglicéridos	<150mg/dl

Tabla 4: Niveles recomendados de lípidos séricos.

## Disruptores endocrinos

Los disruptores endocrinos son sustancias exógenas que pueden interferir con el sistema endocrino y producir efectos adversos sobre el desarrollo reproductivo, neurológico, e inmune tanto de personas como de animales.

Los disruptores endocrinos pueden alterar al sistema endocrino mediante diferentes mecanismos:

- 1) Imitando total o parcialmente hormonas corporales, como estrógenos, andrógenos, u hormonas tiroideas, produciendo sobreestimulación.
- 2) Actuando como antagonistas hormonales, uniéndose a los receptores celulares en lugar de la hormona y evitando así que la señal endocrina ocurra.
- 3) Interfiriendo en el metabolismo de las hormonas o receptores.

Los efectos producidos por la exposición a los disruptores endocrinos durante el desarrollo fetal permanecerán a lo largo de la vida, debido a sus efectos sobre la diferenciación celular y sobre el desarrollo de los tejidos (13).

Algunos ejemplos de disruptores endocrinos son el dietilestilbestrol, las dioxinas, los bifenilos policlorados, y el dicloro difenil tricloroetano.

El dietilestilbestrol (DES) es un estrógeno sintético que se recetaba a las mujeres embarazadas entre 1940 y 1971 con el objetivo de evitar abortos espontáneos y partos prematuros. En 1971 se descubrió que había asociaciones entre la exposición prenatal al DES y el cáncer de cuello uterino, lo cual causó su retirada inmediata en Estados Unidos, y en Europa en 1978. Las mujeres que se hayan visto expuestas al DES durante su desarrollo fetal tienen mayores probabilidades de padecer cáncer de útero y de mama, así como defectos congénitos o de desarrollo (14).

Las dioxinas son contaminantes ambientales persistentes que se acumulan en el tejido adiposo y que llegan al ser humano a partir de la carne, el pescado, la leche y el marisco. Son producidas en las erupciones volcánicas y en los incendios forestales,

así como en la combustión incompleta de productos de deshecho o como subproducto de múltiples procesos industriales. Su alta estabilidad, una semivida que oscila entre 7 y 11 años, permite que se acumulen en la cadena alimentaria.

La exposición breve a las dioxinas puede producir daños cutáneos, como acné clórico o manchas oscuras. Una exposición crónica puede ser causa de alteraciones en los sistemas inmune, endocrino y reproductor, así como en el sistema nervioso en desarrollo. Además, una exposición crónica ha sido causa de diversos tipos de cáncer en animales (15)

Los bifenilos policlorados (BPCs) son líquidos de textura aceitosa cuya coloración oscila entre no existente y amarillenta. Los BPCs fueron usados como refrigerantes y lubricantes en productos eléctricos, como transformadores o condensadores, en tubos fluorescentes antiguos, y en aceites de microscopio y aceites hidráulicos antiguos. Los BPCs se pueden encontrar en casi toda muestra de aire, suelo, sedimento, agua superficial, y animales.

Las principales fuentes de exposición son el aire contaminado y la dieta, en especial la carne, el pescado y los productos lácteos. La producción de BPCs cesó en 1977 debido a la evidencia que apuntaba a sus posibles efectos nocivos sobre la salud. La exposición a los BPCs puede producir irritación de nariz y pulmones, malestar gastrointestinal, alteraciones sanguíneas y hepáticas, fatiga y depresión (16).

Dicloro difenil tricloroetano (DDT) es un insecticida desarrollado en la década de los 40 y utilizado para combatir enfermedades como la malaria o el tifus, o por los granjeros para proteger sus cosechas y ganado. Debido a sus efectos negativos sobre el medio ambiente y sobre la salud de los seres humanos, The United States Environmental Protection Agency (EPA) (17) prohibió su uso en 1972.

Se sospecha que la exposición al DDT tiene efectos negativos sobre el aparato reproductor. Además, y debido al desarrollo de tumores hepáticos en animales expuestos al contaminante, el DDT es clasificado como un probable carcinógeno en humanos (18).

## **Bisfenol A**

El Bisfenol A (BPA), o 4,4'-(propano-2,2-diil)difenol, es un compuesto orgánico perteneciente al grupo de los fenoles. El BPA es producido sintéticamente en la reacción de fenol con acetona y usando como catalizador una resina catiónica de

ácido fuerte. El BPA es soluble en etanol, ácido acético y dietiléter, y poco soluble en agua (19).

El BPA es producido en cantidades industriales y es utilizado en la fabricación de policarbonatos y resinas epoxi, entre otros plásticos. El BPA está presente en multitud de productos de consumo, entre los que se incluyen botellas de agua, envases de alimentos, latas con un recubrimiento de resina epoxi, juguetes y selladores dentales (20).

Aunque el BPA es poco soluble en agua, la exposición al BPA ocurre cuando éste es lixiviado de los envases de alimentos, las latas y las botellas de agua. Esto ocurre cuando los productos son calentados o lavados continuamente (21). Por este motivo la exposición al BPA es ubicua; casi el 100% de la población estadounidense tiene niveles cuantificables de BPA en orina (20).

El BPA es un conocido disruptor endocrino, y, en particular, es un xenoestrógeno, y es considerado un potencial y potente obesógeno (22) y diabético (23), y está relacionado con el cáncer de próstata (24), cáncer de mama (25), funcionamiento de la glándula tiroides (26), y desarrollo cerebral (27).

# **OBJETIVOS**

# Objetivos

Los objetivos de esta revisión sistemática son:

- Examinar los estudios epidemiológicos disponibles que hayan buscado asociaciones entre el BPA y el síndrome metabólico para poder determinar con mayor claridad la relación entre ambos.
- Determinar los criterios que los futuros estudios sobre esta materia deberían seguir para obtener resultados de mayor calidad.



# **METODOLOGÍA**

## Metodología

Durante el mes de febrero de 2017 se realizó una búsqueda en la base de datos de PubMed, utilizando como palabras clave *Bisphenol A and obesity*, *Bisphenol A and overweight*, *Bisphenol A and hypertension*, *Bisphenol A and diabetes*, *Bisphenol A and glucose intolerance*, *Bisphenol A and cholesterol*, *Bisphenol A and triglycerides*, *Bisphenol A and dyslipidemia*, *Bisphenol A and metabolic syndrome*.

Los criterios de inclusión fueron los siguientes: Texto completo y gratuito, con una antigüedad no superior a los cinco años y cuyo idioma fuera inglés o español. Los estudios debían ser observacionales (cohortes, casos y controles, transversales), realizados en población humana, y cuyos tamaños muestrales fueran iguales o superiores a los 100 individuos.

# **RESULTADOS**

## Resultados

En total se encontraron 22 artículos que cumplieran todos los criterios, los cuales están resumidos en las tablas 5-9. Dos de los estudios analizaron la asociación entre el BPA y dos enfermedades. Esto explica que en algunas de las tablas el número total de estudios sume 24.

### **BPA y obesidad en adultos**

Ahra Ko et al (28) buscaron la relación entre la concentración de BPA en orina ([BPAu]) y el perímetro de la cintura en adultos coreanos. Los 1030 participantes dieron datos sobre su edad, nivel de educación, salario, y consumo de tabaco y alcohol. Los datos sobre perímetro de cintura y BPA urinario fueron obtenidos a partir del estudio del que formaban parte.

Los resultados mostraron que el perímetro de la cintura en el cuarto cuantil era significativamente mayor que los del primer y el segundo cuantiles tras ajustar por edad, sexo y creatinina en orina. Además, también se encontraron diferencias significativas en los perímetros de las caderas entre el segundo y cuarto cuantil.

Los Nurses' Health Studies (29) son una serie de estudios prospectivos estadounidenses que empezaron en 1976 con el Nurses' Health Study (NHS), y los cuales se encuentran actualmente en el desarrollo del Nurses' Health Study III. Estos estudios han contado hasta la fecha con casi 300000 participantes. Cada dos años, los sujetos del estudio reciben un cuestionario con preguntas sobre enfermedades y temas relacionados con la salud, entre los que se incluyen el consumo de tabaco, el uso de hormonas, y el estado menopáusico. Además, cada cuatro años se incluye un cuestionario de frecuencia de consumo. Esta serie de estudios también cuenta con 30000 muestras de sangre y orina, obtenidas durante el Nurses' Health Study II (NHSII).

A partir de estos datos, Y. Song et al (30) llevaron a cabo un estudio prospectivo que buscaba la relación entre la [BPAu] y la ganancia de peso en 977 enfermeras participantes. Los resultados que obtuvieron no mostraron una asociación entre la [BPAu] y el IMC al inicio del estudio, pero sí se observó una asociación significativa entre el aumento de peso y la [BPAu].

El National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) (31) es un conjunto de estudios diseñado para conocer el estado de salud y nutrición de los adultos y los niños estadounidenses. Este programa examina a unas 5000 personas cada año,

realizando entrevistas que incluyen preguntas sobre la demografía, estado socioeconómico, hábitos dietéticos, y preguntas relacionadas con la salud. Además, a los participantes se les realiza pruebas médicas, dentales y fisiológicas, así como tests de laboratorio.

Anoop Shankar et al (32) emplearon datos obtenidos del NHANES 2003-2008. Los datos que utilizaron fueron edad, sexo, talla, peso, perímetro de la cintura, raza/etnia, consumo de tabaco y alcohol, nivel de educación, historial de diabetes, y [BPAu].

Los resultados observaron una asociación positiva entre el BPA urinario y ambas definiciones de obesidad; tanto por IMC como por perímetro de la cintura.

Estos resultados también fueron hallados por el equipo de Tiange Wang et al (33) en un estudio transversal realizado sobre la población china. En este estudio, el equipo obtuvo una muestra de orina, la primera de la mañana, de cada uno de los 3246 participantes, y además los tallaron y pesaron, y midieron el perímetro de sus cinturas y sus presiones sistólicas y diastólicas. Los participantes en el cuartil más alto de BPA presentaban un mayor IMC y perímetro de cintura comparados con el cuartil inferior.

Resultados opuestos se encontró el equipo de Monika Rönn (34). Este estudio transversal, realizado en Suecia sobre 1016 sujetos mayores de 70 años, buscó asociaciones entre las concentraciones séricas de BPA ([BPAs]), a partir de una muestra de sangre obtenida tras un periodo de ayunas, y la masa grasa y su distribución, obtenidas mediante absorciometría con rayos X de doble energía. Además, los sujetos tuvieron que rellenar un cuestionario sobre su historial médico, nivel de educación, ejercicio, y consumo de tabaco. Los resultados mostraron una falta de asociación entre la [BPAs] y la masa grasa y su distribución corporal.

### **BPA y obesidad en niños**

Varios estudios longitudinales han sido realizados sobre mujeres embarazadas y sus hijos. Uno de ellos es el llevado a cabo por el equipo de Kim G, (35), el cual utilizó los datos obtenidos en el estudio longitudinal Centro de la Evaluación para la Salud de Madres y Niños de Salinas (CHAMACOS) (36), un estudio que siguió a mujeres embarazadas de las comunidades agrícolas del Valle de Salinas, California, y a sus hijos hasta los doce años de edad, con el objetivo de conseguir información sobre el impacto de diferentes sustancias químicas y factores medioambientales sobre la salud infantil.

Entre otras cosas, las madres pertenecientes al estudio de Kim G fueron entrevistadas dos veces durante su embarazo, una vez tras dar a luz, y cuando sus hijos tenían 2, 3, 5, 7, y 9 años de edad. Además, los niños fueron tallados y pesados en cada una de las entrevistas, y su cintura fue medida a partir de la visita a los 5 años. Las entrevistas incluían preguntas acerca de los hábitos dietéticos y conductuales, así como de características demográficas. Además, las madres dieron dos muestras de orina, una durante el primer trimestre de embarazo y otra durante el segundo, y los niños otras dos, una a los cinco y otra a los nueve años de edad. Los niños cuyo IMC fuera >P85 para su edad y sexo entraron en la categoría de sobrepeso, y aquellos con un IMC >P95 fueron considerados obesos.

Los resultados mostraron que las [BPAu] a los nueve años eran mayores en los niños obesos y en los que consumían un mayor número de refrescos. Además, se observó que más de la mitad de los niños a partir de los cinco años ingería comida rápida al menos una vez a la semana, y que el 10% tomaba refrescos diariamente. El consumo de aperitivos disminuyó entre los cinco y los nueve años de edad, pero el número de horas viendo la televisión aumentó; más de la mitad de los niños de nueve años veían la televisión durante un mínimo de dos horas diarias.

La [BPAu] durante el embarazo no tuvo asociaciones significativas con el peso al nacer, ni con la [BPAu] durante la infancia, ni con las medidas realizadas en los niños a los nueve años de edad. Sin embargo, hubo una asociación negativa entre la [BPAu] materno y el IMC, la circunferencia de la cintura, y la grasa corporal en niñas prepuberales.

Resultados diferentes fueron los que el equipo de Lori A. Hoepner (37) observó en su estudio. Este equipo obtuvo sus datos a partir del Columbia Center for Children's Environmental Health (CCCEH) (38), el cual estudia los efectos sobre la salud infantil producidos por la exposición a sustancias contaminantes durante el embarazo y los primeros años de vida.

Las muestras de orina de cada madre se obtuvieron durante el tercer trimestre de embarazo, y los niños dieron al menos una a lo largo del estudio. Estas muestras fueron tomadas durante diferentes horas del día. Además, a los cinco y siete años de edad, los niños fueron tallados y pesados, y su perímetro de cintura fue medido, y, a

los siete años, su composición corporal fue estimada. El z-score del IMC y el índice de masa grasa también fueron calculados. En total se utilizaron datos de 369 parejas madre-hijo.

Al igual que en el estudio de Kim G, (35), el equipo de Lori no observó asociación significativa entre la [BPAu] materna y el peso en el nacimiento, ni con el IMC a los cinco o siete años. Sin embargo, sí hubo asociaciones positivas entre el BPA prenatal y el índice de masa grasa, el porcentaje de masa grasa y el perímetro de la cintura a los siete años. Al estratificar por sexo, se observó que la asociación solo aparecía en las chicas y no en los chicos.

La falta de asociación entre el BPA prenatal y el peso en los primeros años de vida fue hallada en más estudios, como en el que Joseph M. Braun et al (39) realizaron. Este equipo obtuvo sus datos del estudio Health Outcomes and Measures of the Environment (HOME) (40), un estudio prospectivo estadounidense diseñado para examinar los efectos sobre la salud producidos por la exposición a varias toxinas ambientales durante la etapa fetal y los primeros años de vida.

El equipo tomó datos de mujeres embarazadas y sus hijos: Las madres dieron hasta dos muestras de orina, una a las 16 semanas de embarazo, y otra a las 26. Los niños también dieron dos muestras, una al año de vida y otra a los dos. Además, su altura, peso y perímetro de cintura fueron medidos por triplicado en las visitas anuales entre los dos y los cinco años de edad. Además, su IMC y su z-score fueron calculados. Este estudio contó con un total de 297 parejas madre-hijo.

Al igual que en los estudios anteriores, la [BPAu] materna no estuvo asociada con el IMC de los niños entre los dos y los cinco años de edad, incluso tras ajustar por cofactores. Asimismo, la [BPAu] en los primeros años de vida tampoco estuvo asociado con el IMC.

Keren Agay-Shay et al (41) también realizaron un estudio sobre los efectos que la exposición al BPA y otros contaminantes durante el embarazo tienen sobre el peso de los niños. Este estudio obtuvo sus datos del proyecto español Infancia y Medio Ambiente (INMA) (42).

Los niños fueron tallados y pesados a los siete años de edad, y el z-score del IMC, calculado. Además, se enviaron cuestionarios a las madres en el primer y en el tercer trimestre, tras dar a luz, y cuando los niños tenían 14 meses, 4 años y 7 años de edad. Estos cuestionarios incluyeron preguntas acerca del estado de salud de la madre y del

hijo, características sociodemográficas e historial reproductivo, entre otros. Las madres además dieron muestras de orina en el primer y en el tercer trimestre de embarazo, a partir de las cuales se midió la [BPAu]. En total participaron 470 parejas madre-hijo en el estudio.

Los resultados mostraron que no había una asociación significativa entre la [BPAu] durante el embarazo y el peso de los niños a los siete años de edad.

Dos estudios transversales fueron realizados sobre la población infantil china (43,44) Ambos tomaron una muestra de orina, con la que midieron la [BPAu], e hicieron diversas mediciones a los participantes: tallado, pesado, cálculo de IMC, perímetros de cadera y cintura, y medida de pliegues.

Aunque los dos estudios obtuvieron el mismo resultado general, la existencia de una asociación significativa positiva entre la [BPAu] y la obesidad, los resultados específicos de cada estudio fueron diferentes.

Así, en el estudio de He-xin Wang et al (43), realizado sobre 259 niños chinos, se observó una asociación general entre el BPA urinario y el exceso de peso, pero en el estudio de De-Kun Li (44), realizado sobre 1433 niños chinos, tan solo se observó tal asociación en niñas preadolescentes, específicamente en el rango de nueve a doce años de edad.

Ruchi Bhandari et al (45) realizaron un estudio sobre 2200 niños estadounidenses, usando datos sobre talla, peso, IMC y [BPAu] obtenidos del NHANES 2003-2008, y considerando obeso a todo niño cuyo IMC se encontrara por encima del percentil 95.

Los resultados observaron una asociación positiva entre la [BPAu] y el IMC tras ajustar por sexo y edad.

También se han realizado estudios centrados en la composición corporal, como el de Ji Li et al (46). Este estudio transversal utilizó el NHANES 2003-2006 para obtener los datos de la [BPAu] y de la densimetría de los 1860 niños participantes. Los resultados mostraron que las masas magras del segundo y cuarto cuantil eran significativamente mayores que la del primer cuantil, y que las masas grasas del segundo, tercer y cuarto cuantil eran significativamente superiores a la del primero.

## **BPA y diabetes**

Qi Sun et al (47) llevaron a cabo un estudio de casos y controles a partir de las poblaciones del NHS y el NHSII. Se consideró caso a toda enfermera que hubiera



recibido un diagnóstico de DM2, identificando 971 en total. A cada caso se le asignó un control, los cuales debían coincidir en:

- Edad a la hora de entregar la muestra de orina ( $\pm 1$  año).
- Fecha de entrega de orina ( $\pm 3$  meses).
- Momento en el que se obtuvo la muestra (primera orina de la mañana o no).
- Etnia (blanca u otra).
- Ayuno cuando se extrajo la sangre ( $\geq 8$  horas).
- Menopausia (sí o no).
- Tratamiento hormonal (sí o no).

Además, ajustaron los resultados de acuerdo a IMC, consumo de tabaco y alcohol, uso de contraceptivos orales, tratamiento hormonal, actividad física, historia familiar de diabetes, historia de hipercolesterolemia o hipertensión, y creatinina urinaria. Las pruebas estadísticas fueron realizadas de forma separada en el NHS y en el NHSII.

Los resultados inicialmente mostraron una falta de asociación entre la [BPAu] y DM2. Sin embargo, y tras ajustar por diversos cofactores, los resultados del NHS no variaron, pero en el NHSII sí se observó una asociación positiva significativa, especialmente tras ajustar por IMC.

En Irán, Reza Ahmadkhaniha et al (48) llevaron a cabo otro estudio de casos y controles. En este estudio participaron 239 sujetos; 119 casos y 120 controles. Los datos que midieron en cada sujeto fueron sexo, edad, altura, peso, IMC, y presión arterial. También obtuvieron una muestra de orina y una de sangre de cada participante. El criterio para entrar en el grupo de casos fue tener un diagnóstico de DM2.

Los resultados mostraron una asociación positiva entre la [BPAu] y la DM2, tanto en el modelo sin ajustar como en los modelos ajustados por edad, sexo, IMC, hipertensión, trigliceridemia, colesterolemia, y concentración de creatinina en suero. Además, se observó una correlación positiva significativa entre los niveles de HbA1c y la [BPAu].

Diferentes resultados fueron los que Judy S. LaKind et al (49) encontraron en su estudio, el cual ya ha sido mencionado en esta revisión sistemática. El equipo no observó ninguna asociación significativa entre el BPA urinario y la DM2.

G.D. Shapiro et al (50) llevaron a cabo un estudio que buscaba asociaciones entre el BPA y la diabetes mellitus gestacional. Este estudio utilizó los datos del Maternal-Infant Research on Environmental Chemicals (MIREC) (51), un estudio longitudinal

canadiense realizado sobre mujeres embarazadas, las cuales fueron reclutadas durante el primer trimestre de embarazo. El equipo de G.D. Shapiro se centró en mujeres que dieron a luz a un solo niño y que además tuvieran los siguientes datos: Un test de tolerancia a la glucosa y su [BPAu] medida durante el primer trimestre de embarazo. La muestra final fue de 1885 mujeres embarazadas.

Los resultados obtenidos mostraron que no había asociación significativa entre [BPAu] y la diabetes mellitus gestacional o intolerancia a la glucosa. Estos resultados se mantuvieron tras ajustar por cofactores.

### **BPA y enfermedades cardiovasculares**

Anoop Shankar et al llevaron a cabo dos estudios en esta materia, utilizando en ambos el NHANES 2003-2004 como fuente de datos, y obteniendo de ella la edad, el sexo, la raza/etnia, el consumo de tabaco y alcohol, y la historia de diabetes de cada sujeto.

El primero de ellos (52) buscó asociaciones entre la [BPAu] y la hipertensión en 1380 adultos, hallando una asociación positiva significativa tras ajustar por edad y sexo. El segundo (53), el cual incluyó a 745 participantes, buscó y halló asociaciones significativas positivas entre la [BPAu] y la enfermedad arterial periférica, tras ajustar por sexo y edad.

El equipo de Sanghyuk Bae (54) estudió la asociación entre la [BPAu] y la hipertensión y la variabilidad de la frecuencia cardiaca en un estudio longitudinal que siguió a 521 ancianos coreanos desde 2008 hasta 2010. Los sujetos fueron examinados hasta 5 veces durante la duración del estudio, obteniéndose 1511 observaciones al final del mismo. Los datos obtenidos de los participantes fueron: Características demográficas, historial médico, estilo de vida, presiones sistólicas y diastólicas y muestra de orina, obtenida tras al menos ocho horas de ayuno antes de cada examinación.

Los resultados observaron que la [BPAu] está asociada de forma positiva con la hipertensión y a la variabilidad de la frecuencia cardiaca.

Wichai Aekplakorn et al (55) encontraron resultados similares en su estudio, realizado sobre la población tailandesa. Este estudio obtuvo sus datos del Thai National Health Examination Survey (NHES) (56), un examen llevado a cabo en Tailandia, el cual recogió información de más de 20000 participantes.

El equipo de Wichai usó una muestra de 2588 participantes. Este estudio, a diferencia de los dos anteriores, utilizó la [BPAs]. También recogieron datos sobre la talla, peso, IMC, tensión arterial, y consumo de alcohol y tabaco.

Los resultados obtenidos mostraron una asociación significativa positiva entre el BPA sérico y la hipertensión, especialmente en mujeres.

Contrarios a estos resultados fueron los que Tiange Wang et al (33) encontraron. Este estudio, ya mencionado en el apartado de obesidad en adultos, midió las presiones sistólicas y diastólicas de sus participantes y midió la [BPAu] de las muestras de orina que los sujetos otorgaron. Los resultados obtenidos mostraron que la rigidez arterial disminuía de forma gradual al aumentar el BPA urinario.

Otro estudio que no encontró ninguna asociación fue el que el equipo de Judy S. LaKind (49) llevó a cabo a partir de los datos del NHANES 2003-2004, 2005-2006, 2007-2008, y 2009-2010. Los datos recogidos incluyeron concentraciones urinarias de BPA y creatinina, altura, peso, IMC, circunferencia de la cintura, consumo de alcohol, historia familiar de diabetes y de ataque al corazón/angina de pecho, hipertensión, actividad física, colesterolemia, e ingesta de energía. En total se utilizaron muestras de 4811 sujetos. Los resultados mostraron que no había asociación significativa entre la [BPAu] y la enfermedad coronaria.

### **BPA y síndrome metabólico**

Srinivas Teppala et al (57) llevaron a cabo un estudio utilizando el NHANES 2003-2008, del cual obtuvieron datos sobre las circunferencias de las cinturas, glucemia en ayunas, trigliceridemia, [BPAu], tensiones sistólicas y diastólicas, y concentraciones urinarias de BPA. La muestra final estuvo formada por 2104 participantes.

La definición de síndrome metabólico que este equipo utilizó fue la de la AHA (2). Los criterios de esta definición se encuentran descritos en la Tabla 1.

Los resultados mostraron que la [BPAu] tenía una asociación positiva significativa con el síndrome metabólico en los modelos ajustados por edad y sexo.

	Transversal	Casos y Controles	Longitudinales	Total
Obesidad	8	-	5	13
Cardiovascular	6	-	-	6
Diabetes mellitus	1	2	1	4
Dislipidemia	-	-	-	0
Síndrome metabólico	1	-	-	1
Total	16	2	6	24

Tabla 5: Número de estudios atendiendo a enfermedad y tipo.

	Asociación positiva	No asociación positiva	Total
Obesidad	10	3	13
Cardiovascular	4	2	6
Diabetes mellitus	2	2	4
Dislipidemia	-	-	0
Síndrome metabólico	1	-	1
Total	17	7	24

Tabla 6: Número de estudios atendiendo a enfermedad y resultados obtenidos.

	Asociación positiva	No asociación positiva	Total
Transversal	12	4	16
Casos y Controles	2	-	2
Longitudinales	3	3	6
Total	17	7	24

Tabla 7: Número de estudios atendiendo a tipo y resultados obtenidos.

	Autor (año)	Valor de BPA mínimo a partir del cual se halló asociación
1	Ahra Ko et al. (2014) <sup>(28)</sup>	2590ng/ml
2	Anoop Shankar et al. (2012) <sup>(32)</sup>	1,10ng/ml
3	Anoop Shankar et al. (2012) <sup>(52)</sup>	4ng/ml
4	Anoop Shankar et al. (2012) <sup>(53)</sup>	3,6ng/ml
5	De-Kun Li et al. (2013) <sup>(44)</sup>	10,04ng/ml
6	He-xing Wang et al. (2012) <sup>(43)</sup>	0,33ng/ml
7	Ji Li et al. (2017) <sup>(46)</sup>	1,5ng/ml
8	Joseph M Braun et al. (2014) <sup>(39)</sup>	No asociación
9	Judy S. LaKind et al. (2012) <sup>(49)</sup>	No asociación
10	Keren Agay-Shay et al. (2015) <sup>(41)</sup>	No asociación
11	Kim G. Harley et al. (2013) <sup>(35)</sup>	0,4ng/ml (niños)
12	Lori A. Hoepner et al. (2016) <sup>(37)</sup>	3,06ng/ml (madres)
13	Monika Rönn et al. (2014) <sup>(34)</sup>	No asociación
14	Qi Sun et al (2014) <sup>(47)</sup>	38,99ng/ml
15	Reza Ahmadkhaniha et al. (2014) <sup>(48)</sup>	1,1ng/ml
16	Ruchi Bhandari et al. (2013) <sup>(45)</sup>	1,5ng/ml
17	Sanghyuk Bae et al. (2012) <sup>(54)</sup>	1,33ug/g creatinina
18	Shapiro G.D. et al. (2015) <sup>(50)</sup>	No asociación
19	Song Y. et al. (2014) <sup>(30)</sup>	3,84ng/ml
20	Srinivas Teppala et al. (2012) <sup>(57)</sup>	3,4ng/ml
21	Tiange Wang et al. (2015) <sup>(33)</sup>	No asociación
22	Wichai Aekplakorn et al. (2015) <sup>(55)</sup>	No especificado

Tabla 8: Valores de BPA de cada estudio que mostraron asociación con algún componente del síndrome metabólico.

	Autor (año)	Tipo de estudio	País	Población	Tamaño muestral	BPA	Enfermedad estudiada	Asociación observada
1	Ahra Ko et al. (2014) <sup>(28)</sup>	Transversal	Corea	Adultos	1030	Urinario	Obesidad	Positiva
2	Anoop Shankar et al. (2012) <sup>(32)</sup>	Transversal	Estados Unidos	Adultos	3967	Urinario	Obesidad	Positiva
3	Anoop Shankar et al. (2012) <sup>(52)</sup>	Transversal	Estados Unidos	Adultos	1380	Urinario	Cardiovascular	Positiva
4	Anoop Shankar et al. (2012) <sup>(53)</sup>	Transversal	Estados Unidos	Adultos	745	Urinario	Cardiovascular	Positiva
6	De-Kun Li et al. (2013) <sup>(44)</sup>	Transversal	China	Niños de 9 a 18 años	1433	Urinario	Obesidad	Positiva
7	He-xing Wang et al. (2012) <sup>(43)</sup>	Transversal	China	Niños de 8 a 15 años	259	Urinario	Obesidad	Positiva
8	Ji Li et al. (2017) <sup>(46)</sup>	Transversal	Estados Unidos	Niños de 8 a 19 años	1860	Urinario	Obesidad	Positiva
5	Joseph M Braun et al. (2014) <sup>(39)</sup>	Longitudinal	Estados Unidos	Mujeres embarazadas y sus hijos, hasta 5 años	297 parejas	Urinario	Obesidad	No observada
9	Judy S. LaKind et al. (2012) <sup>(49)</sup>	Transversal	Estados Unidos	Adultos	4811	Urinario	Cardiovascular, DM2	No observada
10	Keren Agay-Shay et al. (2015) <sup>(41)</sup>	Longitudinal	España	Mujeres embarazadas y sus hijos, hasta 7 años	470 parejas	Urinario	Obesidad	No observada
11	Kim G. Harley et al. (2013) <sup>(35)</sup>	Longitudinal	Estados Unidos	Mujeres embarazadas y sus hijos, hasta 9 años	402 parejas	Urinario	Obesidad	Positiva
12	Lori A. Hoepner et al. (2016) <sup>(37)</sup>	Longitudinal	Estados Unidos	Mujeres embarazadas y sus hijos, hasta 7 años	727 parejas	Urinario	Obesidad	Positiva
13	Monika Rönn et al. (2014) <sup>(34)</sup>	Transversal	Suecia	Ancianos (≥70 años)	1016	Sérico	Obesidad	No observada
14	Qi Sun et al (2014) <sup>(47)</sup>	Casos y controles	Estados Unidos	Mujeres	1942	Urinario	DM2	Positiva
15	Reza Ahmadvani et al. (2014) <sup>(48)</sup>	Casos y controles	Irán	Adultos	239	Urinario	DM2	Positiva
16	Ruchi Bhandari et al. (2013) <sup>(45)</sup>	Transversal	Estados Unidos	Niños de 6 a 18 años	2200	Urinario	Obesidad	Positiva
17	Sanghyuk Bae et al. (2012) <sup>(54)</sup>	Transversal	Corea	Ancianos (≥60 años)	521	Urinario	Cardiovascular	Positiva
18	Shapiro G.D. et al. (2015) <sup>(50)</sup>	Longitudinal	Canadá	Mujeres embarazadas	1885	Urinario	Diabetes gestacional	No observada
19	Song Y. et al. (2014) <sup>(30)</sup>	Longitudinal	Estados Unidos	Mujeres	977	Urinario	Obesidad	Positiva
20	Srinivas Teppala et al. (2012) <sup>(57)</sup>	Transversal	Estados Unidos	Adultos	2104	Urinario	Síndrome metabólico	Positiva
21	Tiang Wang et al. (2015) <sup>(33)</sup>	Transversal	China	Adultos	3264	Urinario	Obesidad, Cardiovascular	Obe Positiva, Cardio Negativa
22	Wichai Aekplakorn et al. (2015) <sup>(55)</sup>	Transversal	Tailandia	Adultos	2588	Sérico	Cardiovascular	Positiva

Tabla 9: Resumen de todos los estudios revisados.

# DISCUSIÓN

## Discusión

De los 22 estudios utilizados en esta revisión sistemática, 17 observaron asociaciones positivas entre los niveles de BPA y algún factor relacionado con el síndrome metabólico, mientras que 5 no lo hicieron. El equipo de Tiange Wang (33), el cuál buscó asociaciones tanto con la obesidad como con las enfermedades cardiovasculares, halló asociaciones significativas con la primera, pero no con la segunda. Por otra parte, el estudio de Judy S. LaKind (49) no observó asociaciones con la DM2 ni con las enfermedades cardiovasculares.

Varios estudios experimentales y revisiones sistemáticas señalan que la relación entre el síndrome metabólico y el BPA es posible. En relación a la obesidad, el BPA es capaz de inducir y acelerar la conversión de fibroblastos 3T3-L1 en adipocitos (22,58), y de estimular la acumulación de triglicéridos en adipocitos y hepatocitos (59). Este último efecto también puede explicar una posible asociación con la dislipidemia.

En cuanto a la diabetes, se ha sugerido que el BPA está asociado con una función alterada de las células beta pancreáticas (60,61), liberación de insulina (62) y adiponectina (60). También se observó que la exposición a BPA durante el embarazo estaba asociada a la resistencia a la insulina en ratones (63).

El BPA puede influir en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares a partir de diversos mecanismos, como su rol en la ganancia de peso y en la obesidad, rol como estrógeno, sus interacciones con el receptor de estrógenos gamma, su rol como antagonista de la hormona tiroidea, y su influencia sobre la función endocrina pancreática (53).

La principal fuerza de esta revisión es la heterogeneidad de las poblaciones de los estudios seleccionados. Estos estudios incluyeron a habitantes de Canadá (50), China (33, 43, 44), Corea (28, 54), España (41), Estados Unidos (30, 32, 35, 37, 39, 45-47, 49, 52, 53, 57), Irán (48), Suecia (34), y Tailandia (55), y tanto a niños (35, 37, 39, 41, 43-46) como a adultos (28, 30, 32, 33, 47-50, 52, 53, 55, 57) y a ancianos (34, 54). Esta variedad unida a que la mayoría de los estudios observaron asociaciones positivas indicaría que el BPA tiene efectos sobre la población a nivel mundial independientemente de la edad.

Una de las limitaciones de esta revisión es la naturaleza de los estudios incluidos. De los 22 estudios revisados, 14 fueron transversales y 2 fueron de casos y controles, los cuales son incapaces de determinar la secuencia temporal de causa y efecto.

Puede que las personas obesas o con sobrepeso consuman un mayor número de comidas envasadas, enlatadas y refrescos, haciendo que los niveles altos de BPA no sean la causa de obesidad, sino un efecto de la misma (35).

Además, de los 6 estudios longitudinales utilizados en esta revisión, tan solo 3 observaron asociaciones positivas entre los niveles de BPA y el síndrome metabólico, por lo que la causalidad no es clara.

Otra limitación es la ausencia de estudios que buscaran asociaciones entre el BPA y la dislipidemia. La dislipidemia es uno de los factores que definen al síndrome metabólico, y la inclusión de estudios que analicen su relación con el BPA podría aportar una nueva luz a este trabajo.

Otra limitación de esta revisión es el número de muestras de orina y suero por persona que los estudios emplearon. El BPA tiene una semivida corta, de unas 6 horas (64), por lo que sus niveles dentro del cuerpo varían notablemente a lo largo del día, siendo probable que una muestra tan solo refleje la exposición a la toxina durante las últimas horas. Por lo tanto, es difícil determinar la exposición a lo largo del día a partir de una sola muestra.



# **CONCLUSIONES**

## Conclusiones

- 1) La mayoría de los estudios actuales apoya la idea de que el BPA está relacionado con el síndrome metabólico.
- 2) El BPA afecta a la población a nivel mundial, independientemente de la edad.
- 3) No hay pruebas suficientes para determinar la existencia de causalidad entre el BPA y el síndrome metabólico.
- 4) Se necesita realizar estudios que se centren en la dislipidemia para poder obtener más información sobre la relación del BPA con el síndrome metabólico.
- 5) Debido a la naturaleza del BPA, es posible que una muestra de orina o de suero sea insuficiente para estimar correctamente la exposición individual al contaminante a lo largo del día.
- 6) Debido a la naturaleza del BPA, es probable que las muestras de suero no sean viables ya que puede ser que se necesiten tomar varias muestras a lo largo del día.
- 7) Los futuros estudios deberían ser longitudinales para poder esclarecer la relación entre el BPA y el síndrome metabólico y, a ser posible, incluir varias muestras de orina a lo largo del día para poder determinar de forma más clara la exposición de cada participante,

# **BIBLIOGRAFÍA**

# Bibliografía

1. Parikh RM, Mohan V. Changing definitions of metabolic syndrome. *Indian J Endocrinol Metab.* 2012; 1(7): 7-12.
2. Scott M. Grundy, James I. Cleeman, Stephen R. Daniels, Karen A. Donato, Robert H. Eckel, Barry A. Franklin, et al. Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome: An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation.* 2005; 112(17):2735-52.
3. Deen D. Metabolic syndrome: time for action. *Am Fam Physician.* 2004; 69(12):2875-82
4. José Cláudio Garcia Lira Neto, Mayra de Almeida Xavier, José Wicto Pereira Borges, Márcio Flávio Moura de Araújo, Marta Maria Coelho Damasceno, Roberto Wagner Júnior Freire de Freitas. Prevalence of metabolic syndrome in individuals with type 2 diabetes mellitus. *Rev Bras Enferm.* 2017; 70(2):133-8 .
5. Organización Mundial de la Salud [sede Web]. Organización Mundial de la Salud; [actualizado 2017; acceso 05 de junio de 2017]. Disponible en: <http://www.who.int/es/>
6. Organización Mundial de la Salud. [sede Web]. Organización Mundial de la Salud [actualizado junio 2016; acceso 23 de abril 2017]. Obesidad y sobrepeso. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es/>.
7. Disease Infosearch [sede Web]. Disease Infosearch; [acceso 06 de junio de 2017]. Obesity. Disponible en: <http://www.diseaseinfosearch.org/result/9028>
8. Organización Mundial de la Salud. [sede Web]. Organización Mundial de la Salud; [actualizado noviembre de 2016; acceso 23 de abril]. Diabetes. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/es/>.
9. Organización Mundial de la Salud [sede Web]. Organización Mundial de la Salud; [actualizado septiembre de 2015; acceso 06 de junio de 2017]. Preguntas respuestas sobre la hipertensión. Disponible en: <http://www.who.int/features/qa/82/es/>
10. Organización Mundial de la Salud. [Internet]. Organización Mundial de la Salud; [actualizado enero de 2015; acceso 23 de abril 2017]. Enfermedades cardiovasculares. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/es/>.
11. Hormone Health Network [sede Web]. Gordon H. Williams, William F. Young, Jr. [actualizado abril de 2013; acceso 05 de junio de 2017]. Dyslipidemia. Disponible en: <http://www.hormone.org/diseases-and-conditions/heart-health-and-metabolism/dyslipidemia>.
12. Juan Rubiés-Prat, Juan Pedro-Botet. Hipertrigliceridemia como factor de riesgo

- cardiovascular. ¿Fin de la controversia?. *Med Clin*. 2003; 120(8): 303-7.
13. National Institute of Environmental Health Science [sede Web]. Carolina del Norte: National Institute of Environmental Health Science; [actualizado 22 de mayo de 2017; acceso 05 de junio de 2017]. Endocrine Disruptors. Disponible en: [https://www.niehs.nih.gov/health/topics/agents/endocrine/index.cfm#further\\_reading](https://www.niehs.nih.gov/health/topics/agents/endocrine/index.cfm#further_reading)
  14. Instituto nacional del cáncer [sede Web]. Instituto nacional del cáncer; [actualizado 05 de octubre de 2011; acceso 06 de junio de 2017]. Dietilestilbestrol (DES) y el cáncer. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/causas-prevencion/riesgo/hormonas/hoja-informativa-des>
  15. Organización Mundial de la Salud [sede Web]. Organización Mundial de la Salud; [actualizado octubre de 2016; acceso 06 de junio de 2017]. Las dioxinas y sus efectos en la salud humana. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs225/es/>
  16. Agencia para Sustancias Tóxicas y el Registro de Enfermedades [sede Web]. Atlanta: Agencia para Sustancias Tóxicas y el Registro de Enfermedades; [actualizado 06 de mayo de 2016; acceso 06 de junio de 2017]. Resúmenes de Salud Pública - Bifenilos policlorados (BPCs) [Polychlorinated Biphenyls (PCBs)]. Disponible en: [https://www.atsdr.cdc.gov/es/phs/es\\_phs17.html](https://www.atsdr.cdc.gov/es/phs/es_phs17.html)
  17. United States Environmental Protection Agency [sede Web]. United States Environmental Protection Agency [actualizado 08 de junio de 2017; acceso 08 de junio de 2017]. Disponible en: <https://www.epa.gov/>
  18. United States Environmental Protection Agency [sede Web]. United States Environmental Protection Agency [actualizado 22 de noviembre de 2016; acceso 08 de junio de 2017]. DDT – A Brief History and Status. Disponible en: <https://www.epa.gov/ingredients-used-pesticide-products/ddt-brief-history-and-status>
  19. Mikołajewska K, Stragierowicz J, Gromadzińska J. Bisphenol A - Application, sources of exposure and potential risks in infants, children and pregnant women. *Int J Occup Med Environ Health*. 2015; 28(2): 209-41.
  20. Matthew Lorber, Arnold Schecter, Olaf Paepke, William Shropshire, Krista Christensen, Linda Birnbaum. Exposure assessment of adult intake of bisphenol A (BPA) with emphasis on canned food dietary exposures. *Environ Int*. 2015; 77: 55-62.
  21. Hui Gao Bao-Jun Yang, Nan Li, Li-Min Feng, Xiao-Yu Shi, Wei-Hong Zhao, et al. Bisphenol A and Hormone-Associated Cancers: Current Progress and Perspectives. *Medicine (Baltimore)*. 2015; 94(1): e211
  22. Grün F, Blumberg B. Environmental obesogens: organotins and endocrine disruption via nuclear receptor signaling. *Endocrinology*. 2006; 147(6): 50-5.

23. Donatella Paola Provisiero, Claudia Pivonello, Giovanna Muscogiuri, Mariarosaria Negri, Cristina de Angelis, Chiara Simeoli, et al. Influence of bisphenol A on type 2 diabetes mellitus. *Int J Environ Res Public Health*. 2016; 13(10).
24. Tarapore P, Ying J, Ouyang B, Burke B Bracken B, Ho SM. Exposure to bisphenol A correlates with early-onset prostate cancer and promotes centrosome amplification and anchorage-independent growth in vitro. *PLoS One*. 2014; 9(3): e90332.
25. Imran Hussain, Arunoday Bhan, Khairul I. Ansari, Paromita Deb, Samara A. M. Bobzean, Linda I. Perrotti, et al Jonathan. Bisphenol-A induces expression of HOXC6, an estrogen-regulated homeobox-containing gene associated with breast cancer. *Biochim Biophys Acta*. 2015; 1849(6):697-708
26. Jonathan Chevrier, Robert B. Gunier, Asa Bradman, Nina T. Holland, Antonia M. Calafat, Brenda Eskenazi, et al. Maternal Urinary Bisphenol A during Pregnancy and Maternal and Neonatal Thyroid Function in the CHAMACOS Study. *Environ Health Perspect*. 2013; 121(1): 138-44.
27. P. Negri-Cesi. Bisphenol A interaction With Brain Development and Functions. *Dose Response*. 2015; 13(2): 1559325815590394.
28. Ahra Ko, Myung-Sil Hwang, Jae-Hong Park, Hui-Seung Kang, Hee-Seok Lee, Jin-Hawn Hong. Association between urinary bisphenol A and waist circumference in Korean adults. *Toxicol Res*. 2014; 30(1): 39-44.
29. Nurses' Health Studies. [sede Web]. Boston: Health Communication Core; [actualizado 2016; acceso 10 de abril 2017]. Disponible en: <http://www.nurseshealthstudy.org/>.
30. Song Y., R Hauser, FB Hu, AA Franke, S Liu, Q Sun. Urinary concentrations of bisphenol A and phthalate metabolites and weight change: a prospective investigation in US women. *Int J Obes*. 2015; 38(12): 1532-7.
31. Centers for Disease and Control and Prevention. [sede Web]. Atlanta: Centers for Disease and Control and Prevention; [actualizado 30 de mayo 2017; acceso 04 de junio 2017]. National Health and Nutrition Examination Survey. Disponible en: <https://www.cdc.gov/nchs/nhanes/>.
32. Anoop Shankar, Srinivas Teppala, Charumathi Sabanayagam. Urinary bisphenol A levels and measures of obesity: Results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2003–2008. *ISRN Endocrinol*. 2012;2012:965243
33. Tiange Wang, Min Xu, Yu Xu, Jieli Lu, Mian Li, Yuhong Chen, et al. Association of bisphenol A exposure with hypertension and early macrovascular diseases in Chinese adults. *Medicine*. 2015; 94(43): e1814

34. Monika Rönn, Lars Lind, Jan Öberg, Joel Kullberg, Stefan Söderberg, Anders Larsson. Bisphenol A is related to circulating levels of adiponectin, leptin, and ghrelin, but not to fat mass or fat distribution in humans. *Chemosphere*. 2014; 112:42-8.
35. Kim G. Harley, Raul Aguilar Schall, Joathan Chevrier, Kristin Tyler, Helen Aguirre, Asa Bradman, et al. Prenatal and postnatal bisphenol A exposure and body mass index in childhood in the CHAMACOS cohort. *Environ Health Perspect*. 2013; 122(11): 1239-45.
36. Berkeley CERCH.. [sede Web].Berkeley: Berkeley CERCH; [actualizado 2017; acceso 12 de abril 2017]. CHAMACOS Study Disponible en: <http://cerch.berkeley.edu/research-programs/chamacos-study>.
37. Lori A. Hoepner, Robin M. Whyatt, Elizabeth M. Widen, Abeer Hassoun, Sharon E. Oberfield, Noel T. Mueller, et al. Bisphenol A and adiposity in an Inner city birth cohort. *Environ Health Perspect*. 2016; 124(10): 1644-50.
38. Columbia Center for Children's Environmental Health. [sede Web]. Nueva York: DSGNR; [actualizado 2017; acceso 13 abril 2017].Disponible en: <http://ccceh.org/>.
39. Joseph M. Braun, Bruce P. Lanphear, Antonia M. Calafat, Sirad Deria, Jane Khoury, Chanelle J. Howe, et al. Early life bisphenol A exposure and child body mass index: A prospective cohort study. *Environ Health Perspect*. 2014; 122(11): 1239-45.
40. ClinicalTrials.gov. Health Outcomes and Measures of the Environment. [sede Web]. CrinicalTrials.gov [actualizado 01 de abril 2017; acceso 13 de abril 2017]. HOME Study (Health Outcomes and Measures of the Environment Study) Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00129324>.
41. Keren Agay-Shay, David Martinez, Damaskini Valvi, Raquel García-Esteban, Xavier Basagaña, Oliver Robinson, et al. Exposure to endocrine-disrupting chemicals during pregnancy and weight at 7 years of age: A multi-pollutant approach. *Environ Health Perspect*. 2015; 123(10):1030-7.
42. Infancia y Medio Ambiente. [sede Web]. Infancia y Medio Ambiente; [acceso 13 de abril 2017]. Disponible en: <http://www.proyectoima.org/>
43. He-xing Wang, Ying Zhou, Chuan-xi Tang, Jin-gui Wu, Yue Chen, Qing-wu Jiang. Association between bisphenol A exposure and body mass index in Chinese school children: a cross-sectional study. *Environ Health Perspect*. 2012; 11:79
44. De-Kun Li, Maohua Miao, ZhiJun Zhou, Chunhua Wu, Huijing Shi, Xiaoqin Liu, et al. Urine bisphenol A level in relation to obesity and overweight in school age children. *PLoS One*. 2013; 8(6): e65399.
45. Ruchi Bhandari, Jie Xiao, Anoop Shankar. Urinary bisphenol A and obesity in US children.

Am J Epidemiol. 2013 ; 177(11): 1263-70.

46. Ji Li, Hong Lai, Shaoguang Chen, Hong Zhu, Shenghan Lai. Gender differences in the associations between urinary bisphenol A and body composition among American children: The National Health and Nutrition Examination Survey, 2003-2006. *J Epidemiol.* 2016; 27(5):228-34
47. Qi Sun, Marilyn C. Cornelis, Mary K. Townsend, Deirdre K. Tobias, A. Heather Eliassen, Adrian A. Franke, et al. Association of urinary concentrations of bisphenol A and phthalate metabolites with risk of type 2 diabetes: A prospective investigation in the Nurses' Health Study (NHS) and HSII cohorts. *Environ Health Perspect.* 2014; 122(6):616-23.
48. Reza Ahmadkhaniha, Masoumeh Mansouri, Masud Yunesian, Kobra Omidfar, Maryam Zare Jeddi, Bagher Larijani, et al. Association of urinary bisphenol A concentration with type-2 diabetes mellitus. *J Environ Health Sci Eng.* 2014;12(1):64
49. Judy S. LaKind, Michael Goodman, Dianel Q. Naiman. Use of NHANES data to link chemical exposures to chronic diseases: A cautionary tale. *PLoS One.* 2012; 7(12):e51086.
50. Shapiro G.D., L. Dodds T.E., Arbuckle J., Ashley-Martin W., Fraser M. Fisher et al. Exposure to phthalates, bisphenol A and metals in pregnancy and the association with impaired glucose tolerance and gestational diabetes mellitus: The MIREC study. *Environ Int.* 2015; 83:63-71
51. Maternal-Infant Research on Environmental Chemicals. [sede Web]. Montreal: Maternal-Infant Research on Environmental Chemicals; [acceso 15 de abril 2017]. Disponible en: <http://www.mirec-canada.ca/en/>
52. Anoop Shankar, Srinivas Teppala. Urinary bisphenol A and hypertension in a multiethnic sample of US adults. *J Environ Public Health.* 2012; 2012:481641
53. Anoop Shankar, Srinivas Teppala, Charumathi Sabanayagam. Bisphenol A and peripheral arterial disease: Results from the NHANES. *Environ Health Perspect.* 2012; 120(9):1297-300.
54. Sanghyuk Bae, Jin Hee Kim, Youn-Hee Lim, Hye Yin Park, Yun-Chul Hong. Associations of bisphenol A exposure with heart rate variability and blood pressure. *Hypertension.* 2012; 60(3):786-93
55. Wichai Aekplakorn, La-or Chailurkit, Boonsong Ongphiphandhanakul. Association of serum bisphenol A with hypertension in Thai population. *Int J Hypertens.* 2015; 2015:594189
56. Wichai Aekplakorn, Suwat Chariyalertsak, Pattapong Kessomboon, Rassamee Sangthong, Rungkarn Inthawong, Panwadee Putwatana, et al. Prevalence and Management of Diabetes and Metabolic Risk Factors in Thai Adults. *Diabetes Care.* 2011; 34(9):1980-5.



57. Srinivas Teppala, Suresh Madhavan, Anoop Shankar. Bisphenol A and metabolic syndrome: Results from NHANES. *Int J Endocrinol.* 2012; 2012:598180
58. Hiroshi Masuno, Teruki Kidani, Keizo Sekiya, Kenshi Sakayama, Takahiko Shiosaka, Haruyasu Yamamoto, et al. Bisphenol A in combination with insulin can accelerate the conversion of 3T3-L1 fibroblasts to adipocytes. *J Lipid Res.* 2002; 43(5):676-84.
59. Koichiro Wada, Hirotada Sakamoto, Kenji Nishikawa, Satoru Sakuma, Atsushi Nakajima, Yohko Fujimoto, et al. Life style-related diseases of the digestive system: Endocrine disruptors stimulate lipid accumulation in target cells related to metabolic syndrome. *J Pharmacol Sci.* 2007; 105(2):133-7
60. Chin-Chi Kuo, Katherine Moon, Kristina A. Thayer, Ana Navas-Acien. Environmental Chemicals and Type 2 Diabetes: An Updated Systematic Review of the Epidemiologic Evidence. *Curr Diab Rep.* 2013; 13(6):831-49.
61. Paloma Alonso-Magdalena, Sumiko Morimoto, Cristina Ripoll, Esther Fuentes, Angel Nadal. The estrogenic effect of bisphenol A disrupts pancreatic  $\beta$ -cell function in vivo and induces insulin resistance. *Environ Health Perspect.* 2006; 114(1):106-12.
62. Sergi Soriano, Paloma Alonso-Magdalena, Marta García-Arévalo, Anna Novials, Sarheed J. Muhammed, Albert Salehi, et al. Rapid Insulinotropic Action of Low doses of bisphenol-A on mouse and human Islets of Langerhans: Role of estrogen receptor  $\beta$ . *PLoS One.* 2012;7(2):e31109
63. Paloma Alonso-Magdalena, Elaine Vieira, Sergi Soriano, Lorena Menes, Deborah Burks, Ivan Quesada, et al. Bisphenol A exposure during pregnancy disrupts glucose homeostasis in mothers and adult male offspring. *Environ Health Perspect.* 2010; 118(9):1243-50.
64. Xiaoyun Ye, Lee-Yang Wong, Amber M. Bishop, Antonia M. Calafat. Variability of urinary concentrations of bisphenol A in spot samples, first morning voids, and 24-hour collections. *Environ Health Perspect.* 2011; 119(7):983-8.