



ESJ Natural/Life/Medical Sciences

## Los Disruptores Endocrinos Como Obesógenos Ambientales: Efectos en Proteínas Adipogénicas Clave

*Fernando Guerrero-Meza, MSc*

*Paulina Vega-Morales, MS*

*Vianey Rubio, MS*

*Haydé Vergara-Castañeda, PhD*

*Ana Sánchez-Tusie PhD*

Centro de Investigación Biomédica Avanzada, Facultad de Medicina,  
Universidad Autónoma de Querétaro, Querétaro, México

*Marisela Ahumada-Solórzano, PhD*

Facultad de Ciencias Naturales,

Universidad Autónoma de Querétaro, Querétaro, México

*Juan Carlos Solis-Sáinz, PhD*

*Gabriela Hernández-Puga, PhD*

Centro de Investigación Biomédica Avanzada, Facultad de Medicina,  
Universidad Autónoma de Querétaro, Querétaro, México

[Doi:10.19044/esj.2022.v18n27p77](https://doi.org/10.19044/esj.2022.v18n27p77)

Submitted: 05 July 2022

Accepted: 28 July 2022

Published: 31 August 2022

Copyright 2022 Author(s)

Under Creative Commons BY-NC-ND

4.0 OPEN ACCESS

*Cite As:*

Guerrero-Meza F., Vega-Morales P., Rubio V., Vergara-Castañeda H., Sánchez-Tusie A., Ahumada-Solórzano M., Solis-Sáinz J.C. & Hernández-Puga G. (2022) *Los Disruptores Endocrinos Como Obesógenos Ambientales: Efectos en Proteínas Adipogénicas Clave*. European Scientific Journal, ESJ, 18 (27), 77. <https://doi.org/10.19044/esj.2022.v18n27p77>

### Resumen

Los disruptores endocrinos (EDC) son compuestos químicos exógenos de origen sintético o natural que interfieren en las funciones hormonales. Se estima que más de 1000 compuestos químicos presentes en el medio ambiente poseen una posible actividad disruptora. La exposición a EDC se ha relacionado con el desarrollo de múltiples enfermedades como la obesidad. Los obesógenos son compuestos químicos xenobióticos que regulan y promueven inadecuadamente la acumulación de lípidos y la adipogénesis. La adipogénesis es el proceso mediante el cual las células progenitoras similares a fibroblastos restringen su destino a las células adipogénicas, acumulan nutrientes y se convierten en adipocitos maduros. Para conocer las principales

evidencias científicas de la última década sobre los efectos obesogénicos de los EDC, se realizó una búsqueda en la literatura empleando las plataformas Scopus y Pubmed. El análisis arrojó 60 artículos originales de los cuales 24 fueron seleccionados por brindar información sobre proteínas adipogénicas clave. Los datos muestran que los EDC como los compuestos de organoestaño, ftalatos y bisfenoles estimulan vías de señalización adipogénicas clave mediadas por el receptor activado por el proliferador de peroxisomas- $\gamma$  y la CCAAT/proteína de unión al potenciador- $\alpha$ , factores similares a krüppel y receptores de hormonas tiroideas, estrógeno y glucocorticoides; en relación a factores como el tipo, la concentración y el período de exposición al disruptor. Además, sus efectos podrían ser potenciados por la presencia de una dieta alta en grasas o una mezcla de diferentes tipos de EDC. En conclusión, los EDC inducen efectos obesogénicos a través de la estimulación de vías de señalización adipogénicas; y se requieren más estudios para comprender los mecanismos moleculares que subyacen a los efectos de los EDC para determinar su relevancia fisiológica y promover aún más su regulación en la industria.

---

**Palabras clave:** EDC, obesogen, adipogenesis, PPAR $\gamma$ , endocrine disruptor

## **Endocrine Disruptors as Environmental Obesogens: Effects on Key Adipogenic Proteins**

*Fernando Guerrero-Meza, MSc*

*Paulina Vega-Morales, MS*

*Vianey Rubio, MS*

*Haydé Vergara-Castañeda, PhD*

*Ana Sánchez-Tusie PhD*

Centro de Investigación Biomédica Avanzada, Facultad de Medicina,  
Universidad Autónoma de Querétaro, Querétaro, México

*Marisela Ahumada-Solórzano, PhD*

Facultad de Ciencias Naturales,

Universidad Autónoma de Querétaro, Querétaro, México

*Juan Carlos Solís-Sáinz, PhD*

*Gabriela Hernández-Puga, PhD*

Centro de Investigación Biomédica Avanzada, Facultad de Medicina,  
Universidad Autónoma de Querétaro, Querétaro, México

---

### **Abstract**

Endocrine disruptors (EDC) are exogenous chemical compounds of synthetic or natural origin which interfere with hormonal functions. It is estimated that more than 1000 chemical compounds present in the environment have possible disruptive activity. Exposure to endocrine disruptors has been linked to the development of multiple diseases such as obesity. Obesogens are xenobiotic chemical compounds that inappropriately regulate and promote lipid accumulation and adipogenesis. Adipogenesis is the process by which fibroblast-like progenitor cells restrict their fate to adipogenic cells, accumulate nutrients, and develop into mature adipocytes. To know the main scientific evidence from the last decade regarding the obesogenic effects of EDC, a literature research was conducted using Scopus and Pubmed platforms. The analysis showed 60 original articles from which 24 were selected for providing information on key adipogenic proteins. Data shows that EDC such as organotin compounds, phthalates and bisphenols stimulate key adipogenic signaling pathways mediated by peroxisome proliferator activated receptor- $\gamma$  and CCAAT-enhancer binding protein- $\alpha$ , krüppel like factors, and thyroid, estrogen and glucocorticoid receptors; in relation to factors like type, concentration and period of exposure to the disruptor. Furthermore, their effects could be potentiated by the presence of a high fat diet or a mix of different types of EDC. In conclusion, EDC induce obesogenic effects through the stimulation of adipogenic signaling pathways; in addition,

more studies are required to understand the molecular mechanisms that underlie EDC effects to determine their physiological relevance, and to further promote their regulation in the industry.

---

**Keywords:** EDC, obesogen, adipogenesis, PPAR $\gamma$ , endocrine disruptor

## **Introducción**

Los sistemas endócrinos participan en funciones biológicas esenciales de los organismos como el crecimiento, maduración y desarrollo a través de la acción de las hormonas que señalizan en diferentes tejidos blanco para crear una respuesta específica en el organismo. La disfunción del sistema hormonal puede generar distintas patologías de tipo metabólicas, reproductivas y cancerígenas, entre otras, que pueden comprometer la vida del paciente (Gore et al., 2015).

Actualmente el ser humano se encuentra expuesto a una gran cantidad de factores ambientales que pueden inducir alteraciones en los sistemas endócrinos (Veiga-López et al., 2018, Guarnotta et al., 2022). Los disruptores endocrinos (EDC, por sus siglas en inglés endocrine disrupting chemicals) son compuestos químicos exógenos de origen sintético o natural, que interfieren en el funcionamiento normal de las hormonas a nivel de su síntesis, concentración, acción, transporte y duración en el organismo (Guarnotta et al., 2022). La presente revisión describe los hallazgos más recientes sobre las vías de señalización adipogénicas que son afectadas por los disruptores endócrinos y sus posibles implicaciones biológicas.

## **Disruptores Endócrinos**

El ser humano se encuentra en contacto con diversos EDC presentes en alimentos, bebidas, medicamentos, objetos de uso personal y en el medio ambiente (Gore et al., 2014). Hace aproximadamente 50 años fueron identificados los efectos de compuestos químicos en los sistemas endocrinos, un ejemplo de ello, es el dietilestilbestrol (DES), un estrógeno sintético que fue empleado como antiabortivo en mujeres embarazadas de 1940 a 1970, provocando un aumento en la incidencia de enfermedades neoplásicas, reproductivas y autoinmunes en las mujeres expuestas y en sus hijas; mientras que indujo una disminución del esperma, hipospadias y criptorquideas en los hijos varones (Colborn et al., 1993).

Posteriormente, en 1991, Theodore Colborn y un grupo de especialistas en diversas áreas se reunieron para revisar la evidencia sobre el efecto de compuestos químicos elaborados por el hombre en ambientes salvajes, con especial énfasis en poblaciones de peces y en la salud humana, concluyendo en la existencia de efectos deletéreos en los organismos expuestos y en su progenie, principalmente a nivel reproductivo (Colborn et

al., 1993). A partir del mismo, múltiples investigaciones en modelos experimentales y estudios epidemiológicos han permitido observar que la exposición a EDC se relaciona con el desarrollo de enfermedades crónicas degenerativas como la obesidad (Darbre, 2017), diabetes mellitus tipo 2 (Lind & Lind, 2018), enfermedades cardiovasculares (Moon et al., 2021); infertilidad (Pang et al., 2019), alteraciones de funciones cognitivas (Gore et al., 2015), cáncer de mama y próstata (Bansal et al., 2018), entre otras (Rivollier et al., 2019).

Se estima que existen alrededor de 85,000 compuestos químicos sintetizados por el ser humano y que más de mil de ellos poseen posible actividad disruptora (González-Casanova et al., 2020). Entre los EDC que han recibido mayor atención se encuentran aquellos de amplio uso como el bisfenol-A (BPA), el cual es empleado como agente polimerizador de plásticos para botellas, biberones, dispositivos médicos y resinas epóxicas (Tabla 1). Se ha reportado que el BPA induce alteraciones neurológicas, reproductivas y metabólicas (Gore et al., 2015). Los parabenos, son compuestos de amplio uso debido a sus propiedades antifúngicas y bactericidas, se encuentran presentes en cosméticos, medicamentos, cremas corporales y plaguicidas. Se ha encontrado que los parabenos inducen efectos obesogénicos en modelos experimentales (Hu et al., 2017; Artacho-Cordón et al., 2018). Por otro lado, algunos EDC como los fitoestrógenos y micoestrógenos provienen de fuentes naturales como plantas y hongos, y podrían contribuir al desarrollo de enfermedades como cáncer (Wang et al., 2021).

Las principales rutas de exposición a disruptores endocrinos son la ingesta, inhalación y absorción dérmica (Darbre, 2019). Los cambios de pH y temperatura favorecen la liberación de disruptores del producto que lo contiene, como se ha observado en latas con recubrimiento interno de resina epóxica, en donde los cambios fisicoquímicos inducen una liberación de monómeros de BPA hacia el producto enlatado, lo que aumenta la posibilidad de ingerir el disruptor al consumir el alimento (Kovačič et al., 2020).

El metabolismo de los EDC dependerá de la naturaleza del compuesto, aunque de forma general, al ser ingeridos son metabolizados por el hígado y excretados por orina como compuestos conjugados (glucurónidos); mientras que una menor proporción (~50 veces menor) permanece en suero de forma libre (Taylor et al., 2011). Debido a sus propiedades fisicoquímicas, algunos EDC pueden bioacumularse en tejidos y ejercer sus efectos de forma local,

**Tabla 1.** Fuentes de exposición, concentraciones y características farmacocinéticas de EDC de uso común

EDC	Ruta de exposición	Productos	Concentraciones en productos	Dosis permitida	Concentraciones en fluidos biológicos		Absorción	Metabolismo	Vida media en el organismo	Promedio de eliminación	Referencias
BPA	Vía oral	PVC, PS, PC y resinas en latas de aluminio, botellas de agua	0.21 - 1.92 ng/mL	0.4 µg/kg/día	Orina: 0.1-10 ng/mL Tejido adiposo: 0.54-7.88 ng/g		Mucosa intestinal	Esterificación Glucoronidación	5-6 h	3 h	Adoamnei et al., 2018; Martínez-Ibarra et al., 2019
BUP	Vía oral Dérmica	Fármacos (AINES), alimentos (cereales), cosméticos y PCP	9.67 ng/g - 1,300 ng/g	0.4 - 0.8% del peso total del producto	Orina: 0.1-1.9 ng/mL Tejido adiposo: 0.5-2.75 ng/g		Mucosa intestinal Capilares de la piel	Esterificación Glucoronidación	8-10 h	3.3 h	Artacho-Cordón et al., 2018; Fransway et al., 2019
MEHP	Vía oral	Cubetas, juguetes, cosméticos, botellas de plástico	0.096 - 0.23 µg/kg	3.8 - 30 µg/kg/día	Orina: 10 - 91.3 µg/mL		Lumen intestinal	Esterificación Glucoronidación	8 h	3 h	González-Castro et al., 2011; Kraiss et al., 2018
DDT	Oral, respiratoria, tópica	Insecticidas para mosquitos, moscas y garrapatas. Puede contaminar los alimentos, suelos y aguas	0.001 - 1 µg/L agua dulce	Prohibido su consumo y restringido en áreas endémicas de mosquito	Leche materna: 0.5 ng/g Tejido adiposo: 1.4 ng/g		Mucosa intestinal Capilares de la piel	Glucoronidación	24 h	3 h	Casals-Casas & Desvergne, 2011; Veiga-López et al., 2018

BPA: Bisfenol-A; BUP: butil parabeno; MEHP: mono-(2-etilhexil) ftalato. DDT: diclorodifeniltricloroetano; PVC: polivinilcarbonato; PS: poliestireno. PC: policarbonato; AINES: antiinflamatorios no esteroideos; PCP: productos de cuidado personal.

este sentido, varios EDC han sido detectados en diversos fluidos biológicos como suero, leche materna y orina, siendo el tejido adiposo uno de los principales reservorios de disruptores endocrinos (Krais et al., 2018, Melzer et al., 2012).

Diversos organismos gubernamentales han establecido límites de exposición seguros para EDC de uso común, tales como el BPA, cuyo límite de exposición de acuerdo a la European Food Safety Authority es de 4 µg/kg/día (Darbre, 2019); sin embargo, se han reportado efectos adversos a concentraciones menores (Angle et al., 2013, Ariemma et al., 2016). Los EDC inducen efectos de tipo no-monotónico que dependen de la concentración del compuesto (único o mezclas), duración de la exposición (crónica o aguda), sexo y etapa ontogénica en la que el organismo fue expuesto (Gore et al., 2015). Por lo que aún resulta complicado establecer niveles seguros de exposición a EDC para la población y es de suma importancia que las agencias reguladoras sanitarias consideren los factores mencionados para establecer normas que reglamenten su uso adecuado en la industria (Bourguignon et al., 2016, Demeneix et al., 2020). En la presente revisión se discuten las alteraciones metabólicas inducidas por EDC que favorecen el desarrollo de la obesidad.

## **Obesidad**

La obesidad es definida como la acumulación anormal o excesiva de tejido graso, que puede ser potencialmente perjudicial para la salud. En México, es una condición que incrementa el costo en salud adicional en hasta \$3.5 millones de dólares USD, de acuerdo a datos de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018. La etiología de la obesidad es multifactorial, producto de la combinación de factores como el estilo de vida, los hábitos alimenticios, la genética y el medio ambiente (ENSANUT 2019).

El tejido adiposo es un tejido conjuntivo especializado que cumple una función importante en el mantenimiento de la homeostasis energética y constituye una de las principales reservas energéticas al almacenar energía en forma de triglicéridos. El tejido adiposo se puede dividir en blanco (unilocular) y pardo (multilocular) debido a su coloración y características bioquímicas. El tejido adiposo blanco es el tipo predominante en el humano adulto, contiene varios tipos celulares como adipocitos, en los cuales se almacenan las gotas de grasa; pre-adipocitos, fibroblastos, células endoteliales de los vasos sanguíneos y células madre mesenquimales multipotenciales (MSC) (Moreno-Navarrete & Fernández-Real, 2017).

Históricamente el tejido adiposo era considerado como un órgano especializado en el mantenimiento de reservas energéticas, no obstante, actualmente se reconoce como un sistema dinámico que secreta y es estimulado por una gran cantidad de hormonas esenciales para mantener la

homeostasis energética, como la leptina y adiponectina. La desregulación del tejido adiposo por agentes bióticos o xenobióticos favorece el desarrollo de desórdenes metabólicos como la obesidad, resistencia a insulina, dislipidemia; esteatosis hepática, enfermedades cardiovasculares, entre otras (Zhao et al., 2021).

### **Obesógenos**

Entre los factores medioambientales que promueven la obesidad se encuentran los obesógenos, definidos como compuestos químicos xenobióticos que regulan y promueven de forma inapropiada la acumulación de lípidos y la adipogénesis (Grün & Blumberg, 2006). Sus efectos son inducidos a través de la modificación de vías de señalización implicadas en la síntesis, transporte y almacenamiento de nutrientes en el tejido adiposo, las cuales resultan en alteraciones de la regulación homeostática de la adipogénesis y el equilibrio energético del organismo (Nappi et al., 2016). La exposición a obesógenos se ha asociado al desarrollo de comorbilidades como diabetes mellitus, enfermedades cardiovasculares, enfermedad del hígado graso no alcohólico, síndrome metabólico, ciertos tipos de cáncer, entre otras (Janesick & Blumberg, 2016).

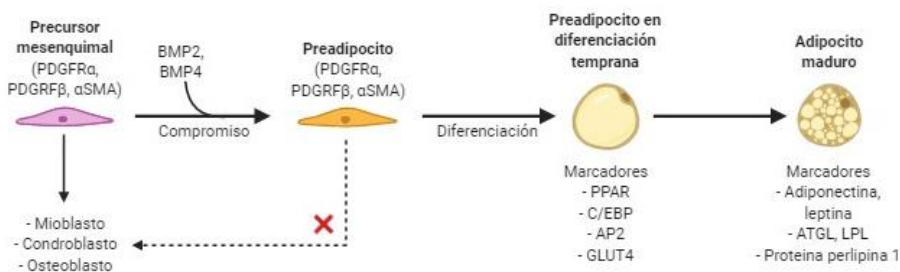
Para poder definir a un compuesto xenobiótico como obesógeno, se requieren cuatro condiciones específicas: i. poseer dianas moleculares en el tejido adiposo, tales como el receptor activado por el proliferador de peroxisomas- $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ); ii. alterar la biología del adipocito, a través de la inducción de hiperplasia y/o hipertrofia; iii. inducir un efecto concreto sobre el balance energético, por ejemplo, alterando la adipogénesis, y iv. poseer una relación causal con la obesidad, demostrada a partir de estudios epidemiológicos (Heindel et al., 2017). Si bien los mecanismos de acción moleculares de la mayoría de los obesógenos no están completamente dilucidados, se ha descrito que actúan a través de receptores nucleares y receptores de membrana para promover el desarrollo del tejido graso (Heindel & Blumberg, 2019).

### **Adipogénesis**

La adipogénesis es el proceso por el cual las células progenitoras similares a los fibroblastos restringen su destino hacia células adipogénicas, acumulan nutrientes y se convierten en adipocitos maduros que almacenan grandes cantidades de triglicéridos. En condiciones fisiológicas, la adipogénesis se caracteriza por un estado proinflamatorio, de angiogénesis y liberación de adipocitocinas, que resulta perjudicial para la salud cuando se induce un estado hipóxico, provocando una inflamación descontrolada y liberación de sustancias nocivas. La adipogénesis se divide en dos etapas: 1. la determinación adipogénica y 2. la diferenciación adipogénica terminal y



cada etapa es regulada por factores de transcripción específicos (Figura 1) (Ghaben & Scherer, 2019).



**Figura 1.** Proceso de adipogénesis.

La adipogénesis inicia con el compromiso de células precursoras mesenquimales por la presencia de proteínas morfogenéticas. El proceso de diferenciación comienza con la activación de vías de señalización adipogénicas que modulan la expresión de marcadores moleculares que favorecen la maduración del adipocito. (Modificado de Ghaben & Scherer, 2019).

### Determinación adipogénica

En la etapa de determinación adipogénica, la MSC se restringe hacia el linaje de los adipocitos a través de la expresión del factor Pref-1 y posterior inducción de Sox9. El cual inhibirá la expresión de los factores CCAAT / proteína de unión al potenciador isoformas  $\beta$  y  $\delta$  (C/EBP $\beta$  y C/EBP $\delta$ ), estableciendo así a la célula como un preadipocito que es incapaz de formar otros tipos de células mesenquimales, como mioblastos, condroblastos u osteoblastos. La MSC se caracteriza por la expresión de CD24+, los receptores del factor de crecimiento derivado de plaquetas  $\alpha$  (PDGFR $\alpha$ ) y por la proteína actina del músculo liso ( $\alpha$ SMA), siendo esta última característica de células progenitoras de adipocitos en adultos (Lee, 2017).

Diversos estudios han mostrado que la expresión de las proteínas morfogenéticas óseas 2 (BMP2) y 4 (BMP4) son suficientes para impulsar el compromiso de los fibroblastos hacia adipocitos al inhibir la represión de ZFP423 y su posterior translocación al núcleo para la activación de genes adipogénicos. Las BMP promueven la activación de las proteínas de la familia SMAD: SMAD1, SMAD5 y SMAD8 para la activación secuencial del factor de transcripción SMAD4, el cual promueve la diferenciación terminal del adipocito estimulando la transcripción del PPAR $\gamma$  (Lee, 2017). Por otro lado, la proteína similar al factor krüppel 5 (KLF5) actúa como un coactivador de C/EBP $\beta$ , que posteriormente promoverá la expresión de PPAR $\gamma$  y C/EBP $\alpha$ .

De igual forma, la proteína KFL15 inducirá la activación de GLUT-4 y PPAR $\gamma$  (Lowe et al., 2011).

Los reguladores de la adipogénesis C/EBP $\beta$  y C/EBP $\delta$  inducen directamente la expresión de C/EBP $\alpha$  y PPAR $\gamma$ , y a su vez activan transcripcionalmente su propia expresión y la de otros genes relacionados con la adipogénesis para iniciar la etapa de diferenciación adipogénica. Se ha demostrado que el PPAR $\gamma$  es indispensable y suficiente para la diferenciación de adipocitos, por lo que es considerado como el regulador maestro de la adipogénesis; no obstante, se requiere del resto de los factores de transcripción para inducir un adipocito maduro que sea funcionalmente óptimo (Lefterova et al., 2014).

### **Diferenciación adipogénica**

Durante la etapa de diferenciación adipogénica los pre-adipocitos detienen su crecimiento, acumulan lípidos y forman adipocitos maduros sensibles a la insulina. En las primeras etapas de la diferenciación la acumulación de lípidos promueve la expresión de la proteína de adipocitos a unión de ácidos grasos (AP2) y del transportador de glucosa sensible a insulina (GLUT4). Posteriormente, el mismo estímulo inducirá la expresión de enzimas lipogénicas y lipolíticas, como la sintasa de ácidos grasos (FAS) y la acetil-CoA carboxilasa (ACC) que favoreceran la síntesis y acumulación de grasa en el adipocito. En la etapa final de la diferenciación, las células aumentan de tamaño y se tornan más esféricas, las pequeñas gotas de lípidos confluyen para formar una sola gota lipídica que ocupa la porción central del citoplasma. Después de un tiempo, la masa lipídica comprime el núcleo y lo desplaza hacia una posición excéntrica (Sarjeant & Stephens, 2012). Los adipocitos maduros expresan todos los marcadores de diferenciación temprana, así como las hormonas peptídicas adiponectina y leptina, las enzimas triglicérido lipasa de tejido adiposo (ATGL) y la lipoprotein lipasa (LPL) y altos niveles de la proteína perilipina 1 (Ghaben & Scherer, 2019).

### **Métodos**

Con el objetivo de conocer los efectos obesogénicos de los EDC sobre las alteraciones moleculares de vías de señalización adipogénicas, se realizó una búsqueda en la literatura que comprendió publicaciones originales en idioma inglés y español de la última década (2010-2021) empleando los buscadores de Scopus (Elsevier®) y PubMed (National Center for Biotechnology Information) en combinación con las palabras clave: EDC/disruptor endocrino y obesógeno/adipogénesis. El análisis generó 60 publicaciones de las cuales 24 fueron seleccionadas por brindar información sobre los efectos de los EDC en las proteínas adipogénicas de interés: PPAR, C/EBP, KLF, receptores de hormonas tiroideas (TR); receptores de retinoides

X (RXR), receptores de estrógenos (ER) o receptores de glucocorticoides (GR).

## Resultados

Estudios recientes en modelos animales han descrito los efectos obesogénicos de los compuestos organoestánicos, bifenilos policlorados, bisfenoles y ftalatos (revisado por Maradonna & Carnevali, 2018). Los cuales inducen el aumento de la masa de tejido adiposo por hipertrofia o hiperplasia, dislipidemia, interrupción de los perfiles hormonales metabólicos y aumento de la diferenciación de los pre-adipocitos o cambios en el destino de las MSC para someterse a la diferenciación adipogénica (Tabla 2).

**Tabla 2.** Efectos obesogénicos de disruptores endocrinos observados en modelos in vivo.

EDC	Modelo	Efecto	Referencia
BPA	Ratón	Exposición intrauterina causa bajo peso al nacer y alteraciones morfológicas y funcionales de células beta pancreáticas	García-Arévalo et al., 2016
	Rata	Mayor acumulación de grasa en el hígado	Somm et al., 2009 Tonini et al., 2021
BPS	Ratón	Aumento de peso	Revisado por Thoene et al., 2020
DEHP	Ratón	El tratamiento con una dieta alta en grasas durante la gestación induce alteraciones en el crecimiento y la morbilidad intrauterina	Kannan et al., 2021
Benzilbutil ftalato	Ratón	Junto con el consumo de una dieta alta en grasas se asoció al desarrollo de diabetes	Zhang et al., 2020
TBT	Ratón y rana	Activa al PPAR $\gamma$ e induce acumulación de grasa	Grün et al., 2006
DBT	Ratón	Exposición perinatal a bajas dosis y consumo de dieta alta en grasas indujo un aumento de los depósitos de grasa y niveles circulantes de leptina en machos	Chamorro-García et al., 2018
TPP	Rata	Favorecen la ganancia de peso	Patisaul et al., 2013
TBB			
POP:	Pez cebra	Promueven ganancia de peso y causan alteraciones en la morfología sexual	Lyche et al., 2010
DDT, PCB			
PCB	Ratón	Aumento de peso, formación de placa de colesterol	Arsenescu et al., 2008

BPA: bisfenol-A, BPS: bisfenol-S, DEHP: di-(2-etilhexil)ftalato. TBT: tributilestano; DBT: dibutilestano; TPP: trifetil fosfato. TBB: 2-etilhexil-2,3,4,5-tetrabromobenzoato; POP: contaminantes orgánicos persistentes; PCB: bifenilos policlorados.

Los obesógenos interfieren a nivel molecular sobre diversos reguladores transcripcionales que controlan el flujo de lípidos, la proliferación y diferenciación de los adipocitos (Darbre, 2017). A continuación, se presentan los efectos de los EDC en proteínas clave del proceso de diferenciación adipogénica: PPAR, C/EBP y KLF. Así como los efectos en la funcionalidad de receptores hormonales que juegan un papel importante en la proliferación y diferenciación de los adipocitos como los receptores de hormonas tiroideas (TR), receptores de retinoides X (RXR), receptores de estrógenos (ER) y receptores de glucocorticoides (GR). Por último, se discuten algunos de los efectos inducidos por mezclas de EDC en proteínas adipogénicas.

### **Receptores activados por el proliferador de peroxisomas (PPAR)**

Los PPAR se identificaron en la década de 1990 como mediadores de la proliferación de peroxisomas; sin embargo, actualmente se ha descrito su participación en la regulación de una gran variedad de procesos biológicos. En tejido adiposo, los PPAR controlan predominantemente a los genes implicados en el metabolismo de lípidos, incluidos el transporte, almacenamiento, lipogénesis y oxidación de ácidos grasos. Se han identificado tres isoformas del receptor en mamíferos: PPAR $\alpha$ , PPAR $\beta/\delta$  y PPAR $\gamma$  (Mirza et al., 2019). Los PPAR pertenecen a la superfamilia de receptores nucleares y actúan como factores de transcripción dependientes de sus ligandos naturales propuestos como los ácidos grasos saturados, eicosanoides y prostaglandinas. Los PPAR forman heterodímeros con los receptores de retinoides X (RXR) y promueven la diferenciación de los precursores de adipocitos del tejido adiposo, así como la síntesis y almacenamiento de lípidos (Lefterova et al., 2014). La expresión de la isoforma PPAR $\gamma$  es inducida durante la adipogénesis para promover la activación de genes proadipogénicos como C/EBP $\alpha$ , leptina, FABP4, entre otros; mientras que la activación del heterodímero RXR-PPAR $\alpha$  estimula la degradación de los ácidos grasos a través de la beta oxidación (Sarjeant & Stephens, 2012).

El PPAR $\gamma$  es diana molecular de diversos EDC, los cuales inducen la expresión o aumentan la actividad del receptor, lo que se traduce en acumulación de grasa en adipocitos y aumento de tejido adiposo en modelos animales (Gore et al., 2015). Entre los EDC que inducen alteraciones del PPAR $\gamma$  se encuentran el BPA (Wang et al., 2013; Ariemma et al., 2016); empleado en la fabricación de plásticos de cloruro de polivinilo o PVC; el tributilestaño o TBT, utilizado como agente conservador de maderas y como pesticida, los ftalatos mono-(2-etilhexil) ftalato (MEHP) (Hao et al., 2013) y di-(2-etilhexil) ftalato (DEHP) (Kannan et al., 2021) empleados como agentes plastificantes en juguetes y cosméticos; y en menor medida los contaminantes orgánicos persistentes (POPs) como el dicloro difenil tricloro etano (DDT)

(Lyche et al., 2010) empleado como insecticida y los bifenilos policlorados (PCBs) (Arsenescu et al., 2008, Lyche et al., 2010) empleados para la fabricación de plásticos y pinturas, de los cuales aún persisten en ambientes terrestres y acuáticos, a pesar de su prohibición en la década de los 70s.

Además de inducir cambios en tejido adiposo, la alteración de la actividad de PPAR se ha asociado a un manejo inadecuado de los ácidos grasos y una mala distribución de la grasa, lo que conduce a la patogénesis de enfermedades como el síndrome metabólico (Ghaben & Scherer, 2019), resistencia a insulina o alteraciones del sistema inmune del organismo influyendo sobre la supervivencia, activación y diferenciación de las células T que probablemente sean favorables en un entorno con diabetes tipo 1 (Holm et al., 2020).

CCAAT/proteína de unión al potenciador (C/EBP).

Los miembros de la familia de proteínas C/EBP desempeñan funciones en una amplia gama de procesos celulares como la apoptosis celular, proliferación y diferenciación de adipocitos, metabolismo de carbohidratos e inflamación. Así como el PPAR $\gamma$ , las proteínas C/EBP son cruciales para regular el desarrollo y el control de las células grasas al ser responsables de la sensibilidad a insulina y secreción de adipocitocinas (Ko et al., 2015).

En un contexto de alteración por EDC, se ha descrito que el BPA (Ariemma et al., 2016, Cimmino et al., 2020) y los ftalatos diisononilftalato (DiNP) y diisodecilftalato (DiDP) (Pomatto et al., 2018), plastificantes aprobados para reemplazar a compuestos como el BPA, así como diversos parabenos (Hu et al., 2012) inducen la acumulación de triglicéridos en adipocitos de humano y ratón. Por otro lado, los compuestos TBT y dibutilestano (DBT), metabolito principal del TBT favorecen la acumulación de lípidos en células mesenquimales de humano (Chamorro-García et al., 2018). En todos los casos, los EDC inducen sus efectos a través de la estimulación simultánea de C/EBP $\alpha$  y PPAR $\gamma$ .

### **Factores similares a Krüppel (KLF)**

Los KLF son proteínas con dedos de zinc que reconocen secuencias específicas en regiones promotoras del ADN y actúan como activadores o represores de la transcripción génica. De esta forma, las proteínas KLF regulan numerosos procesos biológicos para el mantenimiento homeostático de tejidos y sistemas, la proliferación y diferenciación celular, así como el desarrollo de tejidos y órganos de mamíferos. En un contexto de metabolismo energético, los KLF son conocidos por desempeñar un papel crítico en la acumulación de lípidos en tejido adiposo y en otros tejidos como el páncreas, hígado y músculo; y se ha reportado que participan en la regulación de la diferenciación de adipocitos al promover o inhibir la adipogénesis. KLF4 induce la expresión de C/EBP $\beta$  se expresa en etapas tempranas de la adipogénesis, mientras que los factores KLF3 y KLF7 la inhiben (Ambele et al., 2020).

Entre los EDC que alteran la actividad o expresión de los factores KLF se encuentra el tetrabromobisfenol-A (TBBPA), empleado como retardante de llamas de uso común en automóviles y tarjetas de circuitos (Chappell et al., 2018). Mientras que el TBBPA actúa principalmente como agonista parcial del PPAR $\gamma$  (Riu et al., 2011), estudios de Chappell y col. (2018) demuestran que el TBBPA también promueve la diferenciación de adipocitos a través de la expresión directa de KLF5 y KLF15. Lo que sugiere la inducción de la adipogénesis a través de mecanismos indirectos a los receptores PPAR y proteínas C/EBP.

### **Receptores de hormonas tiroideas (TR)**

Las hormonas tiroideas (TH) son reguladores clásicos del metabolismo energético al participar en el mantenimiento de la tasa metabólica basal, procesos de anabolismo y catabolismo de biomoléculas, diferenciación y proliferación de adipocitos y termogénesis en tejido adiposo (García-Solís et al., 2018). Las TH actúan a través de la activación de los receptores de hormonas tiroideas (TR), de los cuales existen dos isoformas TR $\alpha$  y TR $\beta$ . Las variantes TR $\alpha$ 1 y en menor medida TR $\alpha$ 2 y TR $\beta$ 1 se expresan en tejido adiposo y su ausencia genera alteraciones en el mantenimiento del balance energético y termogénesis. Durante la adipogénesis, los TR son activados por su ligando, la hormona triyodotironina (T3) y regulan la expresión de genes como C/EBP $\alpha$ , PPAR $\gamma$ , GLUT-4, enzima malica (ME), spot14 y glicerofosfato deshidrogenasa (GPD), entre otros (Obregón et al., 2014). TR $\alpha$ 1 induce una mayor expresión de C/EBP $\alpha$  y PPAR $\gamma$  en comparación con TR $\beta$ 1 y su silenciamiento induce diferentes fenotipos en tejido adiposo, lo que sugiere que la regulación de genes adipogénicos pudiera estar dirigida por isoformas específicas del TR (Mishra et al., 2010).

Disruptores como el BPA pueden unirse a la isoforma TR $\beta$ 1 y actuar como un ligando antagonista del receptor (Kim & Park, 2019). Por otro lado, la exposición a dosis bajas de BPA durante la gestación y lactancia de ratas wistar provocó cambios en los niveles de TH y esteroideas, pero no en el peso corporal (Silva et al., 2019). Por lo que, aún quedan por dilucidarse los mecanismos asociados a TR por los cuales los EDC alteran el proceso de adipogénesis.

### **Receptores de Retinoides X (RXR)**

Los RXR son receptores nucleares que actúan como homodímeros o como heterodímeros con otros receptores, tales como PPAR, receptores X hepáticos o receptor de farnesoide X (FXR) y potencian su actividad transcripcional. El RXR es considerado como parte fundamental de la diferenciación adiposa puesto que forma un heterodímero con el PPAR $\gamma$  (Chung et al., 2016).



En un estudio realizado por Shoucri et al., 2017, se demuestra que la activación de RXR es suficiente para generar el compromiso adipogénico, aunque PPAR $\gamma$  se encuentre inactivo, y que el 9-cis ácido retinoico, ligando del RXR, actúa a través de RXR para alterar el transcriptoma de la célula y así favorecer la adipogénesis.

En un contexto de disrupción endocrina se ha observado que el TBT, un organoestano utilizado como fungicida en cultivos, actúa como agonista de los receptores RXR y estimula la adipogénesis en pre-adipocitos in vitro (Grün et al., 2006, Heindel et al., 2017). La alteración del sistema retinoide ha sido asociado con efectos adversos como trastornos del desarrollo neurológico, problemas de fertilidad, diabetes, obesidad y otros trastornos metabólicos (Trasino & Gudas 2015); por lo que se requieren mayores estudios para comprender el rol del compañero heterodimérico de los principales receptores nucleares que regulan el proceso de adipogénesis.

### **Receptores de estrógenos (ER) y de glucocorticoides (GR)**

Aunado al efecto de los obesógenos sobre PPAR $\gamma$ , se ha observado que probablemente los obesógenos actúen directamente en la expresión de genes involucrados con el almacenamiento de lípidos en los adipocitos, como la lipoproteinlipasa y la AP2. Este fenómeno no ocurre con todos los EDC, no obstante se ha observado con DDT, DDE, BPA, DEHP, BBP, los cuales pueden actuar tanto de forma indirecta, a través de la estimulación de los receptores de estrógenos (ER) por los cuales poseen una alta afinidad, así como de manera indirecta al estimular la síntesis de hormonas esteroideas (Darbre, 2017, Shahnazaryan et al., 2019).

Se ha descrito que el BPA puede modificar el metabolismo del tejido adiposo al aumentar la actividad del receptores de glucocorticoides  $\alpha$  (GR $\alpha$ ) de forma directa (Sargis et al., 2010) o indirecta (Atlas et al., 2014). Además, el BPA incrementa la expresión del ARNm y la actividad enzimática de la 11 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa 1 (enzima que convierte cortisona en cortisol) (Wang et al., 2013) en tejido adiposo, promoviendo la producción del ligando del GR, causando su posterior activación. Otros EDC como el plastificante dicitclohexil ftalato (DCHP), el insecticida endrina y el fungicida tolilfluánida aumentan la actividad del GR en adipocitos 3T3-L1 (Sargis et al., 2010).

Normalmente, la activación de los ER $\alpha$  en las células madre mesenquimales inhibe la adipogénesis; sin embargo, los obesógenos al unirse a los ER $\alpha$  promueven la adipogénesis a través de mecanismos que aún permanecen por dilucidar (Boucher et al., 2014; Shahnazaryan et al., 2019). En tejido adiposo se expresa la enzima aromatasas que convierte testosterona en estrógenos, y algunos obesógenos como el TBT y los alquilfenoles influyen en la actividad de la aromatasas, favoreciendo el aumento de adipocitos no solo

en mujeres sino también en hombres (Darbre, 2017). Por lo que resulta de gran importancia comprender los efectos de los EDC en las vías de señalización dependientes de corticoesteroides.

### **Efectos obesogénicos de mezclas de EDC**

En tejido adiposo humano se ha determinado la presencia de BPA, parabenos, ftalatos, entre otros (Tabla 1), por lo que es posible que los EDC actúen en combinación a través de mecanismos aditivos o sinérgicos y que las mezclas de EDC estimulen a los receptores, incluso en menores cantidades que aquellas requeridas de forma individual. Algunos estudios han evaluado los efectos adipogénicos de combinaciones de EDC. Biemann et al., 2014 evaluaron el efecto de una combinación de EDC: bisfenol A, dietilhexilftalato y tributilestano en células multipotenciales C3H10T1/2, las cuales fueron expuestas durante 12 días a concentraciones altas y bajas de la mezcla de EDC. Los resultados mostraron que el número de adipocitos, el contenido total de TG y la expresión de ARNm de genes marcadores adipogénicos no se modificó a concentraciones bajas de EDC. Mientras que el tratamiento con dosis altas incrementó el número de adipocitos, pero no modificó la cantidad de triglicéridos y la expresión de LPL o PPAR $\gamma$ 2.

En un estudio realizado por Kassotis et al., 2019 mostraron que mezclas de diversos retardantes de flamas obtenidos de polvo doméstico de hogares, inducían una mayor acumulación de triglicéridos y proliferación de células 3T3-L1, y que dicha actividad podría estar regulada por antagonismo del TR $\beta$ 1.

Adicionalmente, resulta interesante observar que bajo ciertas condiciones experimentales los efectos obesogénicos de algunos EDC se observan únicamente en presencia de un alto contenido de lípidos o dietas altas en grasas (Lutfi et al., 2017, Chamorro-García et al., 2018, Kannan et al., 2021), lo que refuerza la hipótesis del obesógeno, la cual postula la idea de que además de una desproporción entre el aumento de ingesta calórica y el estilo de vida sedentario, los compuestos químicos serían un tercer factor que influiría en la biosíntesis del tejido graso y su exposición podría jugar un rol importante en el desarrollo de la obesidad (Decherf & Demeneix, 2011; Heindel & Blumberg, 2019).

### **Conclusion**

Los EDC son compuestos presentes en nuestra vida diaria y su exposición resulta biológicamente relevante no solo para la población humana sino también para la fauna silvestre. La evidencia científica acumulada a la fecha, muestra claramente los efectos obesogénicos de los EDC bajo distintos contextos biológicos, a través de la modificación del balance energético del organismo (Lyche et al., 2010; Tonini et al., 2020; Thoene et al., 2021),



parámetros metabólicos (Patisual et al., 2013), niveles hormonales (Silva et al., 2019) y/o la expresión de proteínas adipogénicas. En este sentido, los EDC estimulan vías de señalización del proceso de adipogénesis donde participan proteínas reguladoras maestras como PPAR $\gamma$  y C/EBP $\alpha$ , y proteínas reguladoras como KLF5 y KLF15, TR $\beta$ 1, ER $\alpha$  y GR $\alpha$ ; y de forma interesante, éstas pueden ser estimuladas simultáneamente. Más aún, los mecanismos moleculares por los cuales los EDC afectan la actividad y/o expresión de las proteínas adipogénicas pueden ser de ambos tipos directos o indirectos, lo que en conjunto, favorecería el desarrollo de un escenario aún más complejo a nivel de regulación de la adipogénesis.

La evidencia también muestra que la potencia de los efectos obesogénicos dependerá de diversos factores, tales como la dosis (o concentración) del EDC, al inducir efectos obesogénicos empleando dosis bajas o ambientalmente relevantes de disruptores (Ariemma et al., 2016, Silva et al., 2019, Zhang et al., 2020), en contraste con los efectos observados en dosis altas (Arsenescu et al., 2008; Chamorro-García et al., 2018). El periodo de exposición a EDC también es relevante, siendo que las etapas de gestación y perinatales resultan ventanas vulnerables de exposición para los organismos, al aumentar la expresión de marcadores adipogénicos y ganancia de peso corporal en la progenie en presencia de distintos tipos de EDC (García-Arévalo et al., 2016; Chamorro-García et al., 2018; Kannan et al., 2021). El tipo de EDC, sus características químicas y farmacocinética (metabolitos), son otros factores que influirán sobre el blanco molecular del disruptor y los potenciales efectos obesogénicos que inducirán (Hu et al., 2012). Además, es importante considerar que los efectos individuales de los EDC podrían ser potenciados por factores ambientales como un alto contenido de grasas o por la presencia de varios EDC (Lutfi et al., 2017, Kassotis et al., 2019). La exposición simultánea a distintos tipos de disruptores favorecería la estimulación de diversas vías de señalización adipogénicas que alterarían la comunicación cruzada de los sistemas endocrinos a nivel fisiológico y celular, y modificaría el balance energético del organismo.

Por otro lado, los estudios epidemiológicos aún presentan limitaciones para establecer una relación causa-efecto entre una exposición específica a EDC y la obesidad en el humano; sin embargo, sí sugieren que existe una relación entre los mismos. Mas aún, se ha estimado que la exposición a ciertos disruptores implican un costo anual en la enfermedad de hasta \$5.9 billones de dólares USD. El aumento de la prevalencia de la patología y la exposición ubicua a diversos disruptores durante etapas vulnerables de la vida del humano, apoya la hipótesis del obesogeno sobre el rol de los EDC como jugadores relevantes en el aumento de la prevalencia de la obesidad (revisado por Heindel et al., 2017, Heindel & Blumberg et al., 2019).

En conclusión, resulta de suma importancia realizar estudios que permitan comprender los mecanismos de acción que subyacen los efectos de los EDC como obesógenos. Así como determinar su relevancia funcional a nivel fisiológico en el humano considerando dosis ambientalmente relevantes, ya sea por exposición ocupacional o exposición ubicua, y determinar el riesgo que representan para la salud para promover su regulación en la industria.

### **Agradecimientos**

FGM es estudiante del programa de Doctorado en Ciencias en Biomedicina de la Universidad Autónoma de Querétaro, México (Beca CoNaCyT No. 926598). PVM y VR pertenecen al programa de Licenciatura en Medicina de la Universidad Autónoma de Querétaro, México.

### **Financiamiento**

Agradecemos al proyecto Apoyo a la incorporación de nuevos PTC (SEP-PRODEP), Folio: UAQ-PTC-408, del cual deriva el presente artículo de revisión.

### **Contribuciones del autor**

FGM, PVM y VR contribuyeron a la búsqueda de la literatura y redacción del manuscrito. HVC, AST, MAS y JCSS contribuyeron a la redacción y revisión del manuscrito. GHP contribuyó al diseño, búsqueda de la literatura, redacción y edición del manuscrito.

### **Conflicto of Interés**

No existe conflicto de interés.

### **References:**

1. Adoamnei, E., Mendiola, J., Vela-Soria, F., Fernández, M. F., Olea, N., Jørgensen, N., Swan, S. H., & Torres-Cantero, A. M. (2018). Urinary bisphenol A concentrations are associated with reproductive parameters in young men. *Environmental Research*, 161, 122–128. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2017.11.002>
2. Ambele, M. A., Dhanraj, P., Giles, R., & Pepper, M. S. (2020). Adipogenesis: A complex interplay of multiple molecular determinants and pathways. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(12), 4283. <https://doi.org/10.3390/ijms21124283>
3. Angle, B. M., Do, R. P., Ponzi, D., Stahlhut, R. W., Drury, B. E., Nagel, S. C., Welshons, W. V., Besch-Williford, C. L., Palanza, P., Parmigiani, S., vom Saal, F. S., & Taylor, J. A. (2013). Metabolic disruption in male mice due to fetal exposure to low but not high doses of bisphenol A (BPA): Evidence for effects on body weight, food

- intake, adipocytes, leptin, adiponectin, insulin and glucose regulation. *Reproductive Toxicology*, 42, 256–268. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2013.07.017>
4. Ariemma, F., D'Esposito, V., Liguoro, D., Oriente, F., Cabaro, S., Liotti, A., Cimmino, I., Longo, M., Beguinot, F., Formisano, P., & Valentino, R. (2016). Low-dose bisphenol-a impairs adipogenesis and generates dysfunctional 3T3-L1 adipocytes. *PLOS ONE*, 11(3). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0150762>
  5. Arsenescu, V., Arsenescu, R. I., King, V., Swanson, H., & Cassis, L. A. (2008). Polychlorinated biphenyl-77 induces adipocyte differentiation and proinflammatory adipokines and promotes obesity and atherosclerosis. *Environmental Health Perspectives*, 116(6), 761–768. <https://doi.org/10.1289/ehp.10554>
  6. Artacho-Cordón, F., Fernández, M. F., Frederiksen, H., Iribarne-Durán, L. M., Jiménez-Díaz, I., Vela-Soria, F., Andersson, A. M., Martín-Olmedo, P., Peinado, F. M., Olea, N., & Arrebola, J. P. (2018). Environmental phenols and parabens in adipose tissue from hospitalized adults in southern Spain. *Environment International*, 119, 203–211. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.05.052>
  7. Atlas, E., Pope, L., Wade, M. G., Kawata, A., Boudreau, A., & Boucher, J. G. (2014). Bisphenol A increases aP2 expression in 3T3L1 by enhancing the transcriptional activity of nuclear receptors at the promoter. *Adipocyte*, 3 (3), 170–179. <https://doi.org/10.4161/adip.28436>
  8. Bansal, A., Henao-Mejia, J., & Simmons, R. A. (2018). Immune System: An Emerging Player in Mediating Effects of Endocrine Disruptors on Metabolic Health. *Endocrinology*, 159(1). 32–45. <https://doi.org/10.1210/en.2017-00882>
  9. Biemann, R., Fischer, B., & Navarrete Santos, A. (2014). Adipogenic effects of a combination of the endocrine-disrupting compounds bisphenol A, diethylhexylphthalate, and Tributyltin. *Obesity Facts*, 7(1), 48–56. <https://doi.org/10.1159/000358913>
  10. Boucher, J. G., Boudreau, A., & Atlas, E. (2014). Bisphenol A induces differentiation of human preadipocytes in the absence of glucocorticoid and is inhibited by an estrogen-receptor antagonist. *Nutrition & diabetes*, 4(1), e102. <https://doi.org/10.1038/nutd.2013.43>
  11. Bourguignon, J. P., Slama, R., Bergman, Å., Demeneix, B., Ivell, R., Kortenkamp, A., Panzica, G., Trasande, L., & Zoeller, R. T. (2016). Science-based regulation of endocrine disrupting chemicals in Europe: which approach?. *The lancet. Diabetes & endocrinology*, 4(8), 643–646. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(16\)30121-8](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(16)30121-8)

12. Casals-Casas, C., & Desvergne, B. (2011). Endocrine disruptors: From endocrine to metabolic disruption. *Annual Review of Physiology*, 73(1), 135–162. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-012110-142200>
13. Chamorro-García, R., Shoucri, B. M., Willner, S., Käch, H., Janesick, A., & Blumberg, B. (2018). Effects of perinatal exposure to dibutyltin chloride on fat and glucose metabolism in mice, and molecular mechanisms, in vitro. *Environmental Health Perspectives*, 126(5), 057006. <https://doi.org/10.1289/ehp3030>
14. Chappell, V. A., Janesick, A., Blumberg, B., & Fenton, S. E. (2018). Tetrabromobisphenol-A promotes early adipogenesis and lipogenesis in 3T3-L1 cells. *Toxicological Sciences*, 166(2), 332–344. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfy209>
15. Chung, S., Kim, Y. J., Yang, S. J., Lee, Y., & Lee, M. (2016). Nutrigenomic functions of ppars in obesogenic environments. *PPAR Research*, 2016, 1–17. <https://doi.org/10.1155/2016/4794576>
16. Cimmino, I., Fiory, F., Perruolo, G., Miele, C., Beguinot, F., Formisano, P., & Oriente, F. (2020). Potential mechanisms of bisphenol A (BPA) contributing to human disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(16), 5761. <https://doi.org/10.3390/ijms21165761>
17. Colborn, T., vom Saal, F. S., & Soto, A. M. (1993). Developmental effects of endocrine-disrupting chemicals in wildlife and humans. *Environmental health perspectives*, 101(5), 378–384. <https://doi.org/10.1289/ehp.93101378>
18. Darbre, P. D. (2017). Endocrine Disruptors and Obesity. *Current Obesity Report*, 6, 18-27. doi:10.1007/s13679-017-0240-4
19. Darbre, P. D. (2019). The history of endocrine-disrupting chemicals. *Current Opinion in Endocrine and Metabolic Research*, 7, 26–33. <https://doi.org/10.1016/j.coemr.2019.06.007>
20. Decherf, S., & Demeneix, B. A. (2011). The obesogen hypothesis: A shift of focus from the periphery to the hypothalamus. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B*, 14(5-7), 423–448. <https://doi.org/10.1080/10937404.2011.578561>
21. Demeneix, B., Vandenberg, L. N., Ivell, R., & Zoeller, R. T. (2020). Thresholds and endocrine disruptors: An endocrine society policy perspective. *Journal of the Endocrine Society*, 4(10). <https://doi.org/10.1210/jendso/bvaa085>
22. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición México 2018. (2019). Secretaría de Salud, Instituto Nacional de Salud Pública, Instituto Nacional de Estadística y Geografía, México. <https://ensanut.insp.mx/encuestas/ensanut2018/informes.php>

23. Fransway, A. F., Fransway, P. J., Belsito, D. V., & Yiannias, J. A. (2019). Paraben toxicology. *Dermatitis*, 30(1), 32–45. <https://doi.org/10.1097/der.0000000000000428>
24. García-Arévalo, M., Alonso-Magdalena, P., Servitja, J.-M., Boronat-Belda, T., Merino, B., Villar-Pazos, S., Medina-Gómez, G., Novials, A., Quesada, I., & Nadal, A. (2016). Maternal exposure to bisphenol-A during pregnancy increases pancreatic  $\beta$ -cell growth during early life in male mice offspring. *Endocrinology*, 157(11), 4158–4171. <https://doi.org/10.1210/en.2016-1390>
25. García-Solís P, García OP, Hernández-Puga G, Sánchez-Tusie AA, Sáenz-Luna CE, Hernández-Montiel HL, Solis-S JC. Thyroid hormones and obesity: a known but poorly understood relationship. *Endokrynol Pol*. 2018;69(3):292-303. doi: 10.5603/EP.2018.0032.
26. Ghaben, A. L., & Scherer, P. E. (2019). Adipogenesis and metabolic health. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 20(4), 242–258. <https://doi.org/10.1038/s41580-018-0093-z>
27. González-Casanova, J. E., Pertuz-Cruz, S. L., Caicedo-Ortega, N. H., & Rojas-Gomez, D. M. (2020). Adipogenesis regulation and endocrine disruptors: Emerging insights in Obesity. *BioMed Research International*, 2020, 1–13. <https://doi.org/10.1155/2020/7453786>
28. González-Castro, M. I., Olea-Serrano, M. F., Rivas-Velasco, A. M., Medina-Rivero, E., Ordoñez-Acevedo, L. G., & De León-Rodríguez, A. (2011). Phthalates and bisphenols migration in Mexican food cans and plastic food containers. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 86(6), 627–631. <https://doi.org/10.1007/s00128-011-0266-3>
29. Gore, A. C., Chappell, V. A., Fenton, S. E., Flaws, J. A., Nadal, A., Prins, G. S., Toppari, J., & Zoeller, R. T. (2015). Executive summary to EDC-2: The endocrine society's second scientific statement on endocrine-disrupting chemicals. *Endocrine Reviews*, 36(6), 593–602. <https://doi.org/10.1210/er.2015-1093>
30. Gore, A. C., Crew, D., Doan, L. L., La Merrill, M., Patisaul, H., & Zota, A. (2014). Introduction to endocrine-disrupting chemicals. *Endocrine-Disrupting Chemicals*, 3–8. [https://doi.org/10.1007/1-59745-107-x\\_1](https://doi.org/10.1007/1-59745-107-x_1)
31. Grün F, Watanabe H, Zamanian Z, Maeda L, Arima K, Cubacha R, Gardiner DM, Kanno J, Iguchi T, Blumberg B. (2006). Endocrine-disrupting organotin compounds are potent inducers of adipogenesis in vertebrates. *Molecular Endocrinology*. 20(9), 2141-2155. <https://doi: 10.1210/me.2005-0367>.

32. Grün, F., Blumberg, B. (2006). Environmental obesogens: Organotins and endocrine disruption via nuclear receptor signaling. *Endocrinology*, 147(6). <https://doi.org/10.1210/en.2005-1129>
33. Guarnotta, V., Amodei, R., Frasca, F., Aversa, A., & Giordano, C. (2022). Impact of chemical endocrine disruptors and hormone modulators on the endocrine system. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(10), 5710. <https://doi.org/10.3390/ijms23105710>
34. Hao, C., Cheng, X., Xia, H., & Ma, X. (2013). The endocrine Disruptor Mono-(2-Ethylhexyl)Phthalate promotes adipocyte differentiation and induces obesity in mice. *Bioscience Reports*, 33(1), 619–629. <https://doi.org/10.1042/bsr033e017>
35. Heindel, J. J., Blumberg, B., Cave, M., Machtinger, R., Mantovani, A., Mendez, M. A., Nadal, A., Palanza, P., Panzica, G., Sargis, R., Vandenberg, L. N., & Vom Saal, F. (2017). Metabolism disrupting chemicals and metabolic disorders. *Reproductive toxicology*, 68, 3–33.
36. Heindel, J. J., & Blumberg, B. (2019). Environmental obesogens: Mechanisms and controversies. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 59(1), 89–106. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-010818-021304>
37. Holm, L. J., Mønsted, M. Ø., Haupt-Jørgensen, M., & Buschard, K. (2020). PPARs and the development of type 1 diabetes. *PPAR Research*, 2020, 1–11. <https://doi.org/10.1155/2020/6198628>
38. Hu, P., Chen, X., Whitener, R. J., Boder, E. T., Jones, J. O., Porollo, A., Chen, J., & Zhao, L. (2012). Effects of parabens on adipocyte differentiation. *Toxicological Sciences*, 131(1), 56–70. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfs262>
39. Hu, P., Overby, H., Heal, E., Wang, S., Chen, J., Shen, C.-li, & Zhao, L. (2017). Methylparaben and butylparaben alter multipotent mesenchymal stem cell fates towards adipocyte lineage. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 329, 48–57. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2017.05.019>
40. Janesick, A. S., & Blumberg, B. (2016). Obesogens: An emerging threat to public health. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 214(5), 559–565. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.01.182>
41. Jiang, Y., Berry, D. C., Tang, W., & Graff, J. M. (2014). Independent stem cell lineages regulate adipose organogenesis and adipose homeostasis. *Cell Reports*, 9(3), 1007–1022. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2014.09.049>



42. Kannan, A., Davila, J., Gao, L., Rattan, S., Flaws, J. A., Bagchi, M. K., & Bagchi, I. C. (2021). Maternal high-fat diet during pregnancy with concurrent phthalate exposure leads to abnormal placentation. *Scientific Reports*, 11(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-95898-4>
43. Kassotis, C. D., Kollitz, E. M., Hoffman, K., Sosa, J. A., & Stapleton, H. M. (2019). Thyroid receptor antagonism as a contributory mechanism for adipogenesis induced by environmental mixtures in 3T3-L1 cells. *Science of The Total Environment*, 666, 431–444. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.02.273>
44. Kim, M. J., & Park, Y. J. (2019). Bisphenols and thyroid hormone. *Endocrinology and Metabolism*, 34(4), 340. <https://doi.org/10.3803/enm.2019.34.4.340>
45. Ko, C.-Y., Chang, W.-C., & Wang, J.-M. (2015). Biological roles of CCAAT/enhancer-binding protein delta during inflammation. *Journal of Biomedical Science*, 22(1). <https://doi.org/10.1186/s12929-014-0110-2>
46. Kovačič, A., Gys, C., Gulin, M. R., Kosjek, T., Heath, D., Covaci, A., & Heath, E. (2020). The migration of bisphenols from beverage cans and reusable sports bottles. *Food Chemistry*, 331, 127326. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2020.127326>
47. Kraus, A., Andersen, C., Eriksson, A., Johnsson, E., Nielsen, J., Pagels, J., Gudmundsson, A., Lindh, C., & Wierzbicka, A. (2018). Excretion of urinary metabolites of the phthalate esters DEP and DEHP in 16 volunteers after inhalation and dermal exposure. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 15(11), 2514. <https://doi.org/10.3390/ijerph15112514>
48. Lee M. J. (2017). Hormonal Regulation of Adipogenesis. *Comprehensive Physiology*, 7(4), 1151–1195. <https://doi.org/10.1002/cphy.c160047>
49. Lefterova, M. I., Haakonsson, A. K., Lazar, M. A., & Mandrup, S. (2014). PPAR $\gamma$  and the global map of adipogenesis and beyond. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 25(6), 293–302. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2014.04.001>
50. Lind, P. M., & Lind, L. (2018). Endocrine-disrupting chemicals and risk of diabetes: An evidence-based review. *Diabetologia*, 61(7), 1495–1502. <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4621-3>
51. Lowe, C. E., O'Rahilly, S., & Rochford, J. J. (2011). Adipogenesis at a glance. *Journal of Cell Science*, 124(21), 3726–3726. <https://doi.org/10.1242/jcs.101741>
52. Lutfi, E., Riera-Heredia, N., Córdoba, M., Porte, C., Gutiérrez, J., Capilla, E., & Navarro, I. (2017). Tributyltin and triphenyltin exposure

- promotes *in vitro* adipogenic differentiation but alters the adipocyte phenotype in rainbow trout. *Aquatic toxicology*, 188, 148–158. <https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2017.05.001>
53. Lyche, J. L., Nourizadeh-Lillabadi, R., Almaas, C., Stavik, B., Berg, V., Skåre, J. U., Alestrøm, P., & Ropstad, E. (2010). Natural mixtures of persistent organic pollutants (POP) increase weight gain, advance puberty, and induce changes in gene expression associated with steroid hormones and obesity in female zebrafish. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*, 73(15), 1032–1057. <https://doi.org/10.1080/15287394.2010.481618>
54. Maradonna, F., & Carnevali, O. (2018). Lipid metabolism alteration by endocrine disruptors in animal models: An overview. *Frontiers in Endocrinology*, 9. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00654>
55. Martínez-Ibarra, A., Martínez-Razo, L. D., Vázquez-Martínez, E. R., Martínez-Cruz, N., Flores-Ramírez, R., García-Gómez, E., López-López, M., Ortega-González, C., Camacho-Arroyo, I., & Cerbón, M. (2019). Unhealthy levels of phthalates and bisphenol A in Mexican pregnant women with gestational diabetes and its association to altered expression of mirnas involved with Metabolic Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(13), 3343. <https://doi.org/10.3390/ijms20133343>
56. Melzer, D., Gates, P., Osborn, N. J., Henley, W. E., Cipelli, R., Young, A., Money, C., McCormack, P., Schofield, P., Mosedale, D., Grainger, D., & Galloway, T. S. (2012). Correction: Urinary bisphenol A concentration and angiography-defined coronary artery stenosis. *PLoS ONE*, 7(11). <https://doi.org/10.1371/annotation/5f293018-48a3-40ae-96b7-04438d1d9cb9>
57. Mirza, A. Z., Althagafi, I. I., & Shamshad, H. (2019). Role of PPAR receptor in different diseases and their ligands: Physiological importance and clinical implications. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 166, 502–513. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.01.067>
58. Mishra, A., Zhu, X.-guang, Ge, K., & Cheng, S.-Y. (2010). Adipogenesis is differentially impaired by thyroid hormone receptor mutant isoforms. *Journal of Molecular Endocrinology*, 44(4), 247–255. <https://doi.org/10.1677/jme-09-0137>
59. Moon, S., Yu, S. H., Lee, C. B., Park, Y. J., Yoo, H. J., & Kim, D. S. (2021). Effects of bisphenol A on cardiovascular disease: An epidemiological study using National Health and Nutrition Examination survey 2003–2016 and Meta-analysis. *Science of The Total Environment*, 763, 142941. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.142941>



60. Moreno-Navarrete, J. M. & Fernández-Real, J. M. (2017). Adipocyte differentiation. *Adipose tissue biology*. 19-38. Springer, Cham. <https://link.springer.com/book/10.1007/978-1-4614-0965-6>
61. Nappi, F., Barrea, L., Di Somma, C., Savanelli, M., Muscogiuri, G., Orio, F., & Savastano, S. (2016). Endocrine aspects of environmental “Obesogen” pollutants. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 13(8), 765. <https://doi.org/10.3390/ijerph13080765>
62. Obregón, M.-J. (2014). Adipose tissues and thyroid hormones. *Frontiers in Physiology*, 5. <https://doi.org/10.3389/fphys.2014.00479>
63. Pang, L., Li, L., Zhu, L., Lang, J., & Bi., Y. (2019). Malignant transformation of vaginal adenosis to clear cell carcinoma without prenatal diethylstilbestrol exposure: a case report and literature review. *BMC Cancer*, 19. 2-8. <https://10.1186/s12885-019-6026-1>
64. Patisaul, H. B., Roberts, S. C., Mabrey, N., McCaffrey, K. A., Gear, R. B., Braun, J., Belcher, S. M., & Stapleton, H. M. (2013). Accumulation and endocrine disrupting effects of the flame retardant mixture firemaster®550 in rats: An exploratory assessment. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 27(2), 124–136. <https://doi.org/10.1002/jbt.21439>
65. Pomatto, V., Cottone, E., Cocci, P., Mozzicafreddo, M., Mosconi, G., Nelson, E. R., Palermo, F. A., & Bovolin, P. (2018). Plasticizers used in food-contact materials affect adipogenesis in 3T3-L1 cells. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 178, 322–332. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2018.01.014>
66. Riu, A., le Maire, A., Grimaldi, M., Audebert, M., Hillenweck, A., Bourguet, W., Balaguer, P., & Zalko, D. (2011). Characterization of novel ligands of ERA, ERB, and PPAR $\gamma$ : The case of halogenated bisphenol A and their conjugated metabolites. *Toxicological Sciences*, 122(2), 372–382. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfr132>
67. Rivollier, F., Krebs, M.-O., & Kebir, O. (2019). Perinatal exposure to environmental endocrine disruptors in the emergence of Neurodevelopmental Psychiatric Diseases: A systematic review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 16(8), 1318. <https://doi.org/10.3390/ijerph16081318>
68. Sargis, R. M., Johnson, D. N., Choudhury, R. A., & Brady, M. J. (2010). Environmental endocrine disruptors promote adipogenesis in the 3T3-L1 cell line through glucocorticoid receptor activation. *Obesity (Silver Spring, Md.)*, 18(7), 1283–1288. <https://doi.org/10.1038/oby.2009.419>

69. Sarjeant, K., & Stephens, J. M. (2012). Adipogenesis. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 4(9). <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a008417>
70. Shahnazaryan, U., Wójcik, M., Bednarczyk, T., & Kuryłowicz, A. (2019). Role of obesogens in the pathogenesis of obesity. *Medicina*, 55(9), 515. <https://doi.org/10.3390/medicina55090515>
71. Shoucri, B. M., Martinez, E. S., Abreo, T. J., Hung, V. T., Moosova, Z., Shioda, T., & Blumberg, B. (2017). Retinoid X receptor activation alters the chromatin landscape to commit mesenchymal stem cells to the adipose lineage. *Endocrinology*, 158(10), 3109–3125. <https://doi.org/10.1210/en.2017-00348>
72. Silva, B. S., Bertasso, I. M., Pietrobon, C. B., Lopes, B. P., Santos, T. R., Peixoto-Silva, N., Carvalho, J. C., Claudio-Neto, S., Manhães, A. C., Cabral, S. S., Kluck, G. E. G., Atella, G. C., Oliveira, E., Moura, E. G., & Lisboa, P. C. (2019). Effects of maternal bisphenol A on behavior, sex steroid and thyroid hormones levels in the adult rat offspring. *Life Sciences*, 218, 253–264. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2018.12.039>
73. Somm, E., Schwitzgebel, V. M., Toulotte, A., Cederroth, C. R., Combescure, C., Nef, S., Aubert, M. L., & Hüppi, P. S. (2009). Perinatal exposure to bisphenol A alters early adipogenesis in the rat. *Environmental Health Perspectives*, 117(10), 1549–1555. <https://doi.org/10.1289/ehp.11342>
74. Taylor, J. A., vom Saal, F. S., Welshons, W. V., Drury, B., Rottinghaus, G., Hunt, P. A., Toutain, P.-L., Laffont, C. M., & VandeVoort, C. A. (2011). Similarity of bisphenol A pharmacokinetics in rhesus monkeys and mice: Relevance for human exposure. *Environmental Health Perspectives*, 119(4), 422–430. <https://doi.org/10.1289/ehp.1002514>
75. Thoene, M., Dzika, E., Gonkowski, S., & Wojtkiewicz, J. (2020). Bisphenol S in food causes hormonal and obesogenic effects comparable to or worse than Bisphenol a: A literature review. *Nutrients*, 12(2), 532. <https://doi.org/10.3390/nu12020532>
76. Tonini, C., Segatto, M., Bertoli, S., Leone, A., Mazzoli, A., Cigliano, L., Barberio, L., Mandalà, M., & Pallottini, V. (2021). Prenatal exposure to BPA: The effects on hepatic lipid metabolism in male and female rat fetuses. *Nutrients*, 13(6), 1970. <https://doi.org/10.3390/nu13061970>
77. Trasino, S. E., & Gudas, L. J. (2015). Vitamin A: A missing link in diabetes? *Diabetes Management*, 5(5), 359–367. <https://doi.org/10.2217/dmt.15.30>

78. Veiga-Lopez, A., Pu, Y., Gingrich, J., & Padmanabhan, V. (2018). Obesogenic endocrine disrupting chemicals: Identifying knowledge gaps. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 29(9), 607–625. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2018.06.003>
79. Wang, J., Sun, B., Hou, M., Pan, X., & Li, X. (2013). The environmental obesogen bisphenol A promotes adipogenesis by increasing the amount of 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in the adipose tissue of children. *International journal of obesity* (2005), 37(7), 999–1005. <https://doi.org/10.1038/ijo.2012.173>
80. Wang, X., Ha, D., Yoshitake, R., Chan, Y. S., Sadava, D., & Chen, S. (2021). Exploring the biological activity and mechanism of xenoestrogens and phytoestrogens in cancers: Emerging methods and concepts. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(16), 8798. <https://doi.org/10.3390/ijms22168798>
81. Zhang, J., Powell, C. A., Kay, M. K., Park, M. H., Meruvu, S., Sonkar, R., & Choudhury, M. (2020). A moderate physiological dose of benzyl butyl phthalate exacerbates the high fat diet-induced diabetes in male mice. *Toxicology Research*, 9(4), 353–370. <https://doi.org/10.1093/toxres/tfaa037>
82. Zhao, S., Kusminski, C. M., & Scherer, P. E. (2021). Adiponectin, leptin and cardiovascular disorders. *Circulation Research*, 128(1), 136–149. <https://doi.org/10.1161/circresaha.120.314458>