



Dra. Paloma Alonso-Magdalena.

Profesora Titular de Nutrición
Investigadora, IDiBE-Universidad Miguel Hernández y CIBERDEM



El problema de la disrupción endocrina

Los **disruptores endocrinos** son compuestos químicos, en su mayoría derivados de la actividad industrial, que pueden afectar negativamente a nuestra salud.



EL PROBLEMA DE LOS DISRUPTORES ENDOCRINOS RESIDE EN LA CAPACIDAD QUE TIENEN ESTOS PARA ALTERAR EL FUNCIONAMIENTO DE LAS HORMONAS

La familia de los disruptores endocrinos es extensa y crece día a día. Algunos de los miembros más conocidos son los bisfenoles (bisfenol-A, S, F), los ftalatos, los pesticidas organoclorados, los bifenilos policlorados y polibromados, los compuestos perfluorados, los retardantes de llama, las dioxinas y los parabenos, entre otros. Estos compuestos se encuentran en productos de uso cotidiano. Por ejemplo, podemos encontrar bisfenoles en botellas de plástico, recipientes de comida o latas de conserva; ftalatos en juguetes, perfumes o productos de cosmética; compuestos perfluorados en algunos detergentes, disolventes o en utensilios de cocina; retardantes de llama en productos electrónicos y muebles o, parabenos en productos de cosmética. Su uso generalizado hace que, sin ser conscientes, estemos expuestos a muchas de estas sustancias de forma continua en nuestro día a día. Las principales vías de exposición son la dieta, el contacto a través de la piel o la respiración.

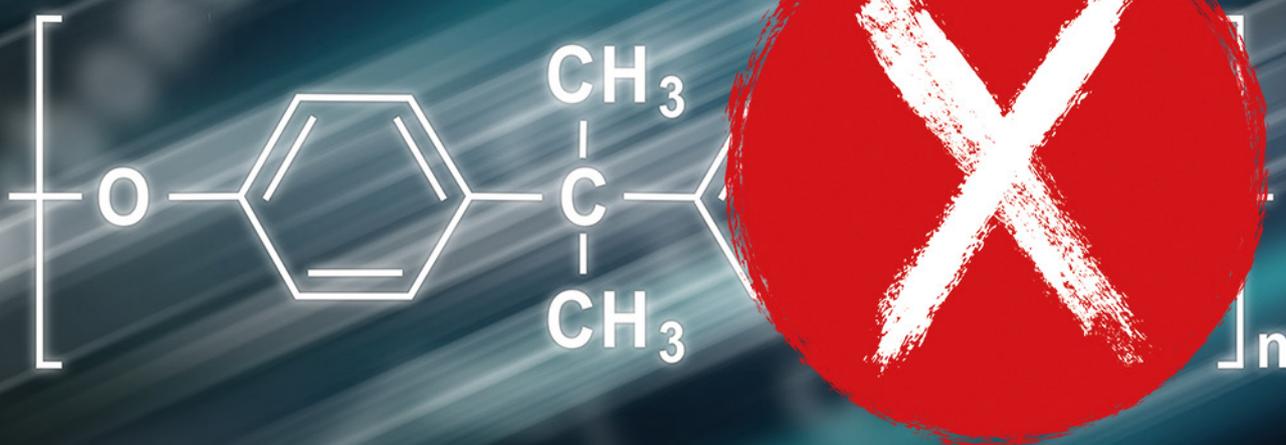
El problema de los disruptores endocrinos reside en la capacidad que tienen estos para alterar el funcionamiento de las hormonas, nuestro sistema interno de comunicación entre células. Esto es así debido a que los disruptores son capaces de suplantar la acción de los mensajeros llamados hormonas, bloquear su acción, o bien aumentar o disminuir sus niveles, así como de sus receptores. Todo ello redundará en un fallo en el intercambio de información entre órganos y sistemas, y a la transmisión de mensajes erróneos, lo que en definitiva se traduce en un mal funcionamiento de las funciones corporales y, por tanto, en efectos negativos sobre la salud.

A partir de estudios experimentales en modelos animales y celulares, así como de estudios epidemiológicos, se conoce que existe una relación estrecha entre la exposición a sustancias catalogadas como disruptores endocrinos y el riesgo en la aparición de ciertas enfermedades como alteraciones del sistema reproductor (mayor incidencia de crip-

torquidia, alteraciones de la fertilidad, adelanto de la pubertad), aumento en la incidencia de ciertos tumores, principalmente mama, ovario y próstata, alteraciones en el desarrollo del sistema nervioso central, afectación de la glándula tiroidea, o aumento del riesgo de desarrollar enfermedades metabólicas como la **diabetes** y la **obesidad**.

Existen, además, una serie de factores que son claves a la hora de comprender el modo de acción y el alcance de las consecuencias negativas de la exposición a los disruptores. En primer lugar, sabemos que hay ciertos periodos de nuestra vida en los que somos particularmente susceptibles a la acción de estos compuestos, y ese período es la etapa del desarrollo embrionario y la primera infancia. Es importante señalar que los efectos no siempre son inmediatos, sino que puede existir un período de latencia, de incluso años, entre el período de exposición y el momento en que se manifiestan los efectos negativos. Además, dichos efectos se pueden manifestar no solo en la descendencia de los individuos expuestos, sino que pueden transmitirse a generaciones futuras a través de mecanismos de programación genética como son las modificaciones epigenéticas, señales químicas que regulan de manera precisa el encendido y apagado de los genes. Por otro lado, es importante señalar que no estamos en contacto con un solo compuesto disruptor sino a cientos de ellos, y esa mezcla combinatoria puede ser incluso más perjudicial que la exposición individual a cualquiera de ellos. Por último, cabe destacar el hecho de que, en el mundo de los disruptores, la dosis no hace el veneno, ya que en muchos casos no existe una relación lineal entre la concentración de disruptor a la que estamos en contacto y la respuesta observada, es decir no se cumple el principio de "a mayor dosis mayor efecto". Por el contrario, los disruptores pueden actuar a dosis muy bajas. Por todo ello, establecer umbrales de exposición que puedan ser considerados seguros es una tarea extremadamente difícil. »

Polycarbonate



» DISRUPTORES ENDOCRINOS Y ENFERMEDADES METABÓLICAS: EL CASO DE LA DIABETES

Como se ha comentado anteriormente la prevalencia de enfermedades metabólicas como la diabetes se relaciona de forma directa con el problema de la disrupción endocrina, y es que, en la actualidad, existe una amplia evidencia científica sobre la capacidad de ciertos disruptores para aumentar el riesgo de padecer esta patología. Esto sucede particularmente en el caso del bisfenol-A, algunos bifenilos policlorados y metales pesados, o ciertos ftalatos. Se han sugerido varios modos de acción a través de los cuales estos compuestos podrían contribuir al desarrollo de diabetes, fundamentalmente diabetes tipo 2. Estos incluyen su capacidad para alterar el funcionamiento de la célula β -pancreática, célula que es la encargada de producir la insulina y controlar los niveles de glucosa tras una

comida. Pueden también disminuir la respuesta a esta hormona en el tejido adiposo, el músculo o el hígado. En conjunto, todo ello lleva a un deterioro en el control de los niveles de glucosa en sangre y en último término a una hiperglucemia, síntoma cardinal de la diabetes.

De entre los disruptores que son considerados potencialmente diabetogénicos, el bisfenol-A es sin duda el mejor caracterizado hasta la fecha. Este compuesto se utiliza fundamentalmente como monómero en la producción de plástico de polycarbonato y resinas epoxi, y se encuentra presente en envases de alimentos, botellas de agua, en el revestimiento de protección en muchas latas de alimentos, y en el papel térmico de los recibos de compra. A pesar de que su uso ha sido limitado considerablemente en los últimos años la realidad es que ha sido reemplazado por otros compuestos con características similares como el bisfenol-S o el bisfenol-F. Del bisfenol-A sabemos que su adminis-

tración durante la gestación en modelos animales provoca alteraciones en el desarrollo de las células β -pancreáticas debido a cambios en la expresión de genes y a un aumento en el número de células. Estos cambios hacen que los animales liberen más insulina de la que necesitan, estableciéndose una situación de hiperinsulinemia que, a más largo plazo, cuando los animales son adultos, se traduce en una menor sensibilidad a la acción de la insulina, un peor control de la glucosa en sangre, y a un ligero sobrepeso. Es decir, a medida que se hacen mayores estos animales desarrollan un mayor riesgo de padecer diabetes tipo 2 y obesidad frente a los que no han sido expuestos durante el desarrollo a bisfenol-A.

Los estudios en humanos, de carácter epidemiológico fundamentalmente, apuntan en la misma dirección y muestran una relación directa entre la exposición a este compuesto y una mayor incidencia de diabetes.

DE ENTRE LOS DISRUPTORES QUE SON CONSIDERADOS POTENCIALMENTE DIABETOGÉNICOS, EL BISFENOL-A ES SIN DUDA EL MEJOR CARACTERIZADO HASTA LA FECHA. ESTE COMPUESTO SE UTILIZA FUNDAMENTALMENTE COMO MONÓMERO EN LA PRODUCCIÓN DE PLÁSTICO DE POLICARBONATO Y RESINAS EPOXI, Y SE ENCUENTRA PRESENTE EN ENVASES DE ALIMENTOS, BOTELLAS DE AGUA, EN EL REVESTIMIENTO DE PROTECCIÓN EN MUCHAS LATAS DE ALIMENTOS, Y EN EL PAPEL TÉRMICO DE LOS RECIBOS DE COMPRA

» EL FUTURO DE LA DISRUPCIÓN ENDOCRINA: BUSCANDO NUEVAS ESTRATEGIAS DE PREVENCIÓN

A pesar de que los disruptores endocrinos han ido ganando una importancia creciente en el contexto de la normativa química que rige el uso de sustancias químicas en Europa, todavía existen puntos importantes a mejorar para garantizar una protección suficiente de la ciudadanía.

En este sentido, recientemente se han establecido una serie de criterios que deben servir de base para la identificación de compuestos que puedan comportarse como disruptores endocrinos. Asimismo, en la actualidad existen una serie de ensayos para la identificación de estas sustancias. Sin embargo, los sistemas de identificación actual están destinados a evaluar modos de acción específicos que tienen que ver con la modificación

de la síntesis de hormonas esteroideas, o la acción de estrógenos y andrógenos, pero no tienen en cuenta otras formas de actuación que puedan tener efectos negativos sobre el funcionamiento del sistema endocrino. En concreto, existe una falta de sistemas de screening que permitan identificar disruptores que puedan ser factores de riesgo en el origen de enfermedades metabólicas como la diabetes, la obesidad y el síndrome metabólico, entre otras.

A la vista de esa necesidad, la Comisión europea dentro del programa HORIZON 2020, destinó en su pasada convocatoria un total de 50 millones de euros a financiar ocho proyectos diferentes de investigación dirigidos al desarrollo de nuevos métodos de testeo con el punto de mira en esos otros puntos de acción que afectan al sistema endocrino para los que no existe en la actualidad herramientas de cribado específicos: modulación del eje tiroideo, neurotoxicidad

en el desarrollo o efectos metabólicos entre otros.

En este marco de actuación nace el proyecto OBERON integrado por un equipo multidisciplinar de investigadores con sede en diferentes países europeos (Francia, España, Grecia, Italia y República Checa). Su objetivo final es el de generar sistemas de identificación de compuestos disruptores que tengan la capacidad de aumentar el riesgo de desarrollar enfermedades como la diabetes, la obesidad o la esteatosis hepática, entre otras. Dichos sistemas darán respuesta a las necesidades específicas de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico (OCDE); herramientas validadas para la identificación de sustancias químicas nocivas con fines regulatorios. Asimismo, ayudarán a desarrollar programas de prevención y actuaciones de salud pública dirigidas a reducir el número y la concentración de disruptores a los que la población general está expuesta. **D**

BIBLIOGRAFÍA

1. Alonso-Magdalena, P.; Vieira, E.; Soriano, S.; Menes, L.; Burks, D.; Quesada, I.; Nadal, A., Bisphenol A exposure during pregnancy disrupts glucose homeostasis in mothers and adult male offspring. *Environmental health perspectives* **2010**, *118*, (9), 1243-50.
2. Alonso-Magdalena, P.; Quesada, I.; Nadal, A., Endocrine disruptors in the etiology of type 2 diabetes mellitus. *Nature reviews. Endocrinology* **2011**, *7*, (6), 346-53.
3. Gore, A. C.; Chappell, V. A.; Fenton, S. E.; Flaws, J. A.; Nadal, A.; Prins, G. S. et al. Executive Summary to EDC-2: The Endocrine Society's Second Scientific Statement on Endocrine-Disrupting Chemicals. *Endocrine reviews* **2015**, *36*, (6), 593-602.
4. García-Arevalo, M.; Alonso-Magdalena, P.; Servitja, J. M.; Boronat-Belda, T.; Merino, B.; Villar-Pazos, S. et al. Maternal Exposure to Bisphenol-A During Pregnancy Increases Pancreatic beta-Cell Growth During Early Life in Male Mice Offspring. *Endocrinology* **2016**, *157*, (11), 4158-4171.
5. Nadal, A.; Quesada, I.; Tuduri, E.; Nogueiras, R.; Alonso-Magdalena, P., Endocrine-disrupting chemicals and the regulation of energy balance. *Nature reviews. Endocrinology* **2017**, *13*, (9), 536-546.
6. Audouze, K.; Sarigiannis, D.; Alonso-Magdalena, P.; Brochot, C.; Casas, M.; Vrijheid, M.; Babin, et al. Integrative Strategy of Testing Systems for Identification of Endocrine Disruptors Inducing Metabolic Disorders-An Introduction to the OBERON Project. *International journal of molecular sciences* **2020**, *21*, (8).
7. Boronat-Belda, T.; Ferrero, H.; Al-Abdulla, R.; Quesada, I.; Gustafsson, J. A.; Nadal, A.; Alonso-Magdalena, P., Bisphenol-A exposure during pregnancy alters pancreatic beta-cell division and mass in male mice offspring: A role for ERbeta. *Food and chemical toxicology : an international journal published for the British Industrial Biological Research Association* **2020**, *145*, 111681.
8. Al-Abdulla, R.; Ferrero, H.; Soriano, S.; Boronat-Belda, T.; Alonso-Magdalena, P., Screening of Relevant Metabolism-Disrupting Chemicals on Pancreatic beta-Cells: Evaluation of Murine and Human In Vitro Models. *International journal of molecular sciences* **2022**, *23*, (8), 1-29.