



CHEMTrust

Protecting humans and wildlife
from harmful chemicals

Resumen y Conclusiones

Revisión del estado del conocimiento científico sobre
la relación entre la exposición a sustancias químicas y
el riesgo de obesidad y diabetes





CHEMTrust

CHEM Trust (Chemicals, Health and Environment Monitoring Trust) es una organización no gubernamental británica que tiene por objeto proteger la salud humana y animal de los impactos de los productos químicos peligrosos, tales como enfermedades crónicas y lesiones a las funciones reproductivas o neurológicas.

CHEM Trust
The Old Vicarage, Old Vicarage Lane
Bishops Lydeard, Somerset TA4 3DJ
United Kingdom
Email: gwynne.lyons@chemtrust.org.uk
Site web: <http://www.chemtrust.org.uk>

Autores del informe

Miquel Porta, MD, MPH, PhD

Investigador, Instituto de Investigación del Hospital del Mar, Barcelona
Catedrático de la Universidad Autónoma de Barcelona
Catedrático Adjunto de la Universidad de Carolina del Norte

Duk-Hee Lee, MD, PhD

Catedrático de la Facultad de Medicina, Kyungpook National University, Daegu, Corea del Sur

Este es un resumen del informe de CHEM Trust “Revisión del estado del conocimiento científico sobre la relación entre la exposición a sustancias químicas y el riesgo de obesidad y diabetes”. Incluye los apartados 1 “Resumen Ejecutivo” y 5 “Conclusiones y Recomendaciones” del informe. El informe completo contiene citas bibliográficas e incluye también una introducción (apartado 2) y secciones sobre contaminantes ambientales y obesidad (apartado 3) y diabetes (apartado 4).

El informe completo (en inglés) puede descargarse en :

www.chemtrust.org.uk

Traducción de la versión original en inglés del resumen del informe de CHEM Trust. Cualquier desviación respecto al texto original es responsabilidad de ISTAS.



Revisión del estado del conocimiento científico sobre la relación entre la exposición a sustancias químicas y el riesgo de obesidad y diabetes

1

Resumen ejecutivo

Una opinión generalizada es que la obesidad se debe al consumo excesivo de calorías y a la realización de poco ejercicio físico para gastarlas, junto a una predisposición genética en algunas personas. Sin embargo, una nueva línea de investigación sugiere que la exposición a ciertas sustancias químicas sintéticas presentes en el medio ambiente puede jugar un papel importante en el desarrollo de la obesidad. Si bien la obesidad es un factor de riesgo conocido para la diabetes, hay conocimientos crecientes sobre la implicación de la exposición a sustancias químicas en el desarrollo de la diabetes. La evidencia epidemiológica que relaciona la exposición a sustancias sintéticas y diabetes es más fuerte que la que relaciona estas exposiciones con obesidad. Esta revisión resume el conocimiento científico reciente que sugiere que la exposición a ciertas sustancias químicas está relacionada con el incremento de la incidencia de obesidad y diabetes. La población general

está expuesta a estas sustancias diariamente, principalmente a través de los alimentos y productos de consumo. Dado que el tratamiento de la diabetes supone un 10% del gasto sanitario en muchos países de la Unión Europea, hay una necesidad urgente de tomar medidas para hacer frente al daño a la salud metabólica ocasionado por la exposición a sustancias químicas. Dado el alarmante incremento de la incidencia de diabetes, en particular entre los jóvenes, está justificada la adopción de medidas para reducir la exposición a sustancias químicas junto a la necesidad de más investigación en este campo.

Papel de la exposición a químicos en la obesidad

La preocupación sobre la contribución de la exposición a sustancias químicas a la obesidad se basa en estudios de laboratorio y epidemiológicos. Algunos de los estudios que apoyan la relación entre la exposición a ciertas sustancias químicas y la obesidad están referenciados en la Tabla 1, junto con indicaciones sobre cómo puede tener lugar la exposición a estas sustancias.

Estudios de laboratorio

La evidencia de laboratorio de que la exposición a sustancias químicas afecta al incremento de peso en animales es apremiante. El término “obesógenos ambientales” se refiere a sustancias sintéticas que pueden alterar los controles normales sobre la adipogénesis y el balance de energía. Se han identificado sustancias químicas implicadas en ocasionar incremento de peso en experimentos *in vitro* y/o *in vivo*, e incluyen una variedad

de sustancias con diferentes propiedades físicas y químicas: contaminantes orgánicos persistentes (COP) como dioxinas, PCB y ciertos pesticidas organoclorados, sustancias perfluoradas, retardantes de llama bromados; bisfenol A (BPA); compuestos organoestánicos; dietilestilbestrol (DES); ftalatos, plaguicidas organofosforados, plomo, exposición prenatal a nicotina, humos diesel y algunas drogas antipsicóticas. Por ello, seguramente existen otras sustancias químicas en el medio ambiente que incrementan el riesgo de obesidad.

Se han sugerido varios modos de acción mediante los que las sustancias químicas pueden contribuir al desarrollo de la obesidad, como la alteración de los puntos de ajuste (set-points) metabólicos, alteración de controles del apetito y perturbación de la homeostasis lipídica durante el desarrollo. Aunque el periodo fetal es crítico, dado que la reprogramación de la expresión génica a través de cambios epigenéticos puede favorecer el desarrollo futuro de obesidad, la exposición de los adultos a ciertas sustancias también puede provocar obesidad.

Muchas de las sustancias que pueden ocasionar incremento de peso y efectos metabólicos relacionados en animales también tienen diversas propiedades de disrupción endocrina. De hecho, los “obesógenos ambientales” pueden considerarse disruptores endocrinos (EDCs), ya que parecen ejercer sus efectos biológicos a través de la unión a varios receptores del núcleo celular.

Es muy importante reconocer que los EDCs pueden ocasionar

efectos diferentes a dosis bajas y a dosis altas, y que pueden mostrar relaciones dosis-respuesta no lineales. El incremento de peso debido a la exposición a compuestos químicos ha sido observado a dosis bajas de ciertas sustancias, mientras que es bien conocido que a dosis elevadas, esas mismas sustancias pueden inducir pérdida de peso debida a toxicidad celular. Por ejemplo, la exposición *in útero* de hembras de ratones a bajas dosis de DES puede ocasionar que los descendientes sean obesos en la edad adulta, mientras que ratones expuestos *in útero* a dosis más elevadas muestran pérdida de peso a la misma edad. Un patrón similar se ha observado con otras sustancias.

Estudios epidemiológicos

Hay datos epidemiológicos que apoyan la hipótesis de que algunas sustancias químicas promueven la obesidad en humanos. Se han realizado estudios en humanos sobre la exposición *in útero* y la exposición durante la edad adulta. Algunos estudios sugieren que la exposición *in útero* a sustancias persistentes, como COP (plaguicidas organoclorados como DDE o hexaclorobenceno y PCB) o la exposición pasiva a humo de tabaco está relacionada con obesidad futura, aunque otros estudios no han replicado estos resultados. La exposición durante la edad adulta o la infancia a algunos COP, ftalatos y productos farmacéuticos están relacionadas con obesidad. Estudios prospectivos recientes han señalado que la exposición a dosis bajas de sustancias persistentes como dioxinas, PCB o plaguicidas organoclorados durante la edad adulta predice obesidad.

En conclusión, la preocupación sobre la contribución de las sustancias químicas presentes en el ambiente al incremento de la obesidad en la población está basada en un importante y creciente número de estudios sobre modos de acción y experimentos con animales, así como en estudios clínicos y epidemiológicos. El peso de la evidencia es apremiante, aunque factores logísticos y éticos han dificultado hasta el momento mostrar esta asociación en estudios en humanos.

Papel de la exposición a químicos en la diabetes

La diabetes Tipo 2 se caracteriza porque el organismo se vuelve resistente a la acción de la hormona insulina (secretada por el páncreas y que sirve para regular los niveles de glucosa) y por la insuficiencia de las células beta pancreáticas. Es especialmente alarmante el incremento de la incidencia de diabetes Tipo 2 en jóvenes. La diabetes de Tipo 1 se debe a un ataque inmune sobre las células productoras de insulina en el páncreas; y se caracteriza por niveles bajos o ausencia de insulina endógena y tiene una edad pico de aparición durante la infancia. Aunque algunos autores han sugerido que los Tipo 1 y Tipo 2 pueden representar un espectro de la enfermedad, esta revisión se centra en el papel que los contaminantes ambientales juegan en la diabetes Tipo 2 (a la que nos referimos en este informe como diabetes). Esto se debe a la poca información disponible sobre la relación entre contaminación humana con sustancias químicas y diabetes Tipo 1.

Estudios de laboratorio

Las sustancias diabetogénicas pueden definirse de muchas formas. Por ejemplo, sustancias que causan obesidad y resistencia a la insulina podrían denominarse diabetogénicas. A este tipo de sustancias nos referimos en el apartado 3, que trata sobre sustancias químicas y obesidad. Otros agentes diabetogénicos son sustancias químicas que ocasionan la disfunción de las células beta pancreáticas. En base a la evidencia disponible, es posible que algunas sustancias pertenezcan a las dos categorías y otras solo pertenezcan a una.

Entre los posibles contaminantes ambientales diabetogénicos están los COP (como dioxinas, PCB, algunos plaguicidas organoclorados y priorretardantes bromados), arsénico, BPA, ftalatos, compuestos organoestánicos y plaguicidas organofosforados y carbamatos. La Tabla 2 resume esta evidencia. Debe señalarse que no se ha ocasionado diabetes a animales expuestos a estas sustancias en experimentos de laboratorio, pero sí la disrupción metabólica relacionada estrechamente con la patogénesis de la diabetes Tipo 2.

Estudios in vitro y estudios en animales muestran que la exposición a arsénico puede incrementar el riesgo de diabetes debido a sus efectos sobre la inhibición de mecanismos insulino-dependientes. Aún deben elucidarse los mecanismos de acción de numerosas sustancias, pero la exposición al BPA puede tener, por ejemplo, efectos profundos sobre el metabolismo de la glucosa en roedores. Los investigadores han mostrado que la exposición de roedores

a BPA durante el embarazo contribuye a la resistencia a la insulina (observada en diabetes gestacional), obesidad en las madres a los cuatro meses de haber parido, y estado pre-diabético de los descendientes más adelante. Otro estudio experimental reciente en roedores mostró que la exposición a mezclas de COP, a través de aceite de pescado contaminado, inducía una severa insuficiencia de la acción de la insulina en todo el organismo.

Estudios epidemiológicos

Desde hace más de 15 años existe evidencia científica que sugiere la relación entre la contaminación humana con sustancias químicas ambientales y el riesgo de diabetes Tipo 2, siendo el volumen y fortaleza de estos conocimientos particularmente persuasiva desde el año 2006. Sustancias químicas relacionadas con la diabetes Tipo 2 en estudios humanos incluyen COP (dioxinas, PCB, algunos plaguicidas organoclorados y priorretardantes bromados), arsénico, BPA, plaguicidas organofosforados y carbamatos, y ciertos ftalatos, aunque no todos los estudios han mostrado resultados consistentes.

La asociación más consistente y fuerte se ha observado con COP clorados. A pesar de que la mayoría han sido prohibidos hace varias décadas en los países desarrollados, la población general continúa expuesta debido a que aún se encuentran como contaminantes en la cadena alimentaria. La primera evidencia relacionando la exposición a COP y la diabetes procede de una serie de estudios de TCDD(2,3,7,8-tetraclorodibenzo-p-dioxina) en antiguos soldados del ejército de

EEUU implicados en la aspersión de defoliantes durante la guerra de Vietnam. En cualquier caso, en la población general, los plaguicidas organoclorados y los PCB han mostrado asociaciones mucho más fuertes en estudios transversales. Estudios prospectivos recientes han confirmado los resultados de los estudios transversales, aunque los tipos específicos de COP que predecían la diabetes Tipo 2 y las formas de las curvas dosis-respuesta variaban de un estudio a otro. Particularmente interesante es el resultado de al menos un estudio transversal, en el que la obesidad no estaba relacionada con la diabetes Tipo 2 en personas con muy bajos niveles de COP, sugiriendo que los COP que se han acumulado en el tejido adiposo, más que la propia adiposidad, juegan un papel crítico en la patogénesis de la diabetes Tipo 2.

En el caso del arsénico, aunque los estudios muestran el papel de la elevada exposición a arsénico en la diabetes, hay resultados inconsistentes en estudios de población en áreas de baja exposición. La evidencia humana sobre BPA es limitada e inconsistente a pesar de la fuerte evidencia de los estudios experimentales en laboratorio. Sin embargo, los estudios epidemiológicos suelen estar afectados por las dificultades éticas que implica el control de la exposición a múltiples sustancias y otros factores relacionados con el estilo de vida, así como tener que hacer frente a aspectos como el momento y grado de la exposición o a aspectos logísticos.

Objetivo de este informe

El objetivo de este informe es analizar la acuciante evidencia

científica que indica que ciertas sustancias químicas pueden jugar un papel en causar obesidad y diabetes. Esperamos que esta revisión estimule un debate informado que lleve a actuaciones sociales y a una investigación mejor enfocadas para prevenir tanto la diabetes, como la obesidad; siendo esta última particularmente difícil de tratar con éxito, mientras que la primera puede resultar en un incremento del riesgo de otras importantes enfermedades, como enfermedades coronarias y ceguera.

Conclusiones y recomendaciones

Nuestras conclusiones y recomendaciones se encuentran detalladas en la sección 5 del informe, pero la conclusión primordial es que dada la actual epidemia de obesidad y diabetes, la adopción de medidas para reducir la exposición a muchas sustancias químicas implicadas en la obesidad y, con mayor certeza aún, en la diabetes está justificada por precaución.

Conclusiones y Recomendaciones

Conclusiones

Conclusiones generales relativas a sustancias químicas implicadas en obesidad y diabetes

- La investigación en laboratorio y con animales, así como algunos estudios epidemiológicos sugieren que la exposición humana a ciertas sustancias químicas sintéticas presentes en el ambiente (incluyendo alimentos) puede jugar un papel importante en el desarrollo de la obesidad.
- Igualmente, hay una evidencia creciente sobre la implicación de ciertas sustancias en la diabetes y, de hecho, la evidencia epidemiológica sobre la relación entre la exposición a compuestos químicos y la diabetes es mayor que la que relaciona la exposición a compuestos químicos y la obesidad. Las sustancias implicadas incluyen algunas a las que la población general está expuesta comúnmente. Embarazadas, niños y adultos están expuestos principalmente a través de los alimentos y productos de consumo.

Evidencia sobre sustancias químicas implicadas en la obesidad

- La evidencia de que la exposición a sustancias químicas puede favorecer el incremento de peso en animales es apremiante. El término “obesógenos ambientales” se refiere a sustancias sintéticas que pueden alterar los controles fisiológicos normales sobre la adipogénesis y el balance de energía. Se han identificado sustancias químicas que favorecen el incremento de peso en experimentos in vitro y/o in vivo, e incluyen una gran variedad de sustancias con diversas propiedades físicas y químicas, como COP (dioxinas, PCB y ciertos pesticidas organoclorados, sustancias perfluoradas, retardantes de llama bromados), bisfenol A (BPA), compuestos organoestánicos, dietilestilbestrol (DES), ftalatos, plaguicidas organofosforados, plomo, exposición prenatal

a nicotina, humos diesel y algunas drogas anti psicóticas.

- Existe un conocimiento sustancial para considerar la exposición a EDCs con actividad estrogénica como un factor de riesgo en la etiología de la obesidad y en disfunciones metabólicas relacionadas con la obesidad.
- Existe evidencia que apoya la hipótesis de que algunas sustancias químicas son promotoras de la obesidad en humanos. Sin embargo, los estudios epidemiológicos disponibles no siempre proporcionan resultados consistentes y están rodeados de las dificultades que implican el control de la exposición a múltiples sustancias y la consecución de buenos datos de exposición, en particular durante los periodos de mayor susceptibilidad. En cualquier caso, los estudios en humanos sugieren que la exposición in útero a ciertos COP (incluyendo plaguicidas organoclorados como DDE y hexaclorobenceno y PCB) o la exposición pasiva a humo de tabaco están relacionadas con obesidad futura.
- La exposición durante la edad adulta o la infancia a algunas sustancias, como COP, ftalatos y algunos productos farmacéuticos está relacionada con la obesidad. El peso de la evidencia es apremiante, a pesar de que factores éticos y logísticos hacen que sea difícil probar esta asociación en humanos.

Evidencia sobre sustancias químicas implicadas en diabetes

- Desde hace más de 15 años existe evidencia científica que sugiere la relación entre la contaminación humana con sustancias químicas ambientales y el riesgo de diabetes Tipo 2, siendo el volumen y fortaleza de esta evidencia particularmente persuasiva desde el año 2006.
- Las sustancias químicas relacionadas con diabetes en estudios humanos incluyen COP (dioxinas, PCB, algunos plaguicidas organoclorados y priorretardantes bromados), arsénico, BPA, plaguicidas organofosforados y carbamatos, y ciertos ftalatos.

Relación obesidad-diabetes y papel que pueden jugar las sustancias químicas presentes en la grasa corporal

- La obesidad es un conocido factor de riesgo para diabetes y los contaminantes acumulados en la grasa corporal pueden jugar un papel en la relación causal entre obesidad y diabetes. Existe una importante evidencia de la asociación entre concentraciones séricas de algunos COP (plaguicidas organoclorados y PCB) y diabetes en la población general. Los estudios recientes confirman esta conclusión, aunque los tipos específicos de COP que aumentan el riesgo de diabetes y las formas de las curvas dosis-respuesta varían en los diferentes estudios. En al menos un estudio, la obesidad no estaba asociada a diabetes en personas con niveles muy bajos de COP, sugiriendo que los COP acumulados de el tejido adiposo, en lugar de la propia adiposidad, jugaba un papel crítico en la patogénesis de la diabetes.

Las sustancias químicas involucradas son disruptores endocrinos

- Muchas de las sustancias que pueden ocasionar incremento de peso y efectos metabólicos relacionados en animales también tienen propiedades de disrupción endocrina. Se considera que los obesógenos ambientales son EDCs, ya que se sugiere que ejercen su efecto biológico a través de la unión a varios receptores del núcleo celular.

Las propiedades singulares de los disruptores endocrinos

- Los EDCs pueden tener efectos diferentes a dosis bajas y altas y pueden mostrar relaciones no lineales. Se ha observado incremento de peso debido a la exposición a sustancias químicas a dosis bajas, aunque es bien conocido que a altas dosis las mismas sustancias inducen pérdida de peso debido a toxicidad celular. Las etapas embrionaria, fetal e infantil pueden ser especialmente vulnerables a la obesidad por exposición a dosis relativamente bajas de EDCs. En cualquier caso, el riesgo de obesidad por contaminantes obesogénicos puede aumentar también durante la adolescencia y la edad adulta. La mayoría de las personas

están expuestas a lo largo de toda su vida, incluido el crítico periodo fetal, a una mezcla de EDCs y otros contaminantes ambientales con propiedades tóxicas.

Recomendaciones

Reducción de la exposición a sustancias químicas relacionadas con diabetes y obesidad

- Dada la actual epidemia de obesidad y diabetes y la nueva evidencia científica relacionándolas con la exposición a sustancias químicas, por precaución está justificada la adopción de medidas para reducir la exposición a estas sustancias.

Actuar rápidamente seguramente será más rentable

- La adopción de medidas para reducir la exposición a sustancias que se sospecha que tienen un papel en la obesidad y la diabetes es seguramente rentable ya que estos desórdenes representan una enorme carga en la calidad de vida y en el gasto sanitario general.

Es necesaria la acción política

- Los gobiernos nacionales y la UE deben presentar urgentemente mecanismos para identificar EDC y garantizar que las sustancias químicas en uso en la actualidad, que se sospecha que juegan un papel en la obesidad y la diabetes son sustituidas por alternativas más seguras. La legislación de la UE deberá ser revisada en este sentido.

Son necesarias actuaciones a todos los niveles para abordar la exposición a EDCs.

- Los profesionales sanitarios, organizaciones sociales, empresas, autoridades y la sociedad en general necesitan una mejor información sobre el papel que la exposición a químicos puede jugar en la obesidad y la diabetes. Los gobiernos nacionales y la UE deben tomar la iniciativa para proporcionar esta información.

- Los ciudadanos, la industria, el sector agrario, dietistas y profesionales sanitarios tienen papeles importantes que desempeñar en la reducción de las exposiciones tanto en los hogares como en los lugares de trabajo.
- Cambios individuales en los estilos de vida (Ej. incremento de la actividad física, reducción de la ingestión calórica) son desde luego importantes para la prevención de la obesidad y la diabetes, pero no deberían eclipsar la necesidad de políticas gubernamentales tanto dentro, como fuera del sector sanitario, para reducir la exposición a contaminantes ambientales obesógenos y diabetogénicos. Además, como muchas de las sustancias implicadas contaminan en gran medida las cadenas alimentarias animales y humanas, las intervenciones sobre la dieta que ignoren la presencia de contaminantes en los alimentos pueden obstaculizar los resultados beneficiosos de las recomendaciones dietéticas.
- Para proteger a los fetos y bebés recién nacidos es necesario proporcionar asesoramiento a mujeres embarazadas y matronas sobre la presencia de EDCs en los alimentos y en los productos y artículos utilizados por embarazadas y/o bebés.

Prevenir es mejor que tratar

- Las políticas de salud pública, incluyendo las que buscan reducir la exposición a sustancias químicas, deben ser implementadas con celeridad porque, una vez que aparecen, la diabetes o la obesidad son prácticamente irreversibles. Para preservar la calidad de vida es claramente preferible la prevención al tratamiento.
- La evidencia de la asociación entre exposición a EDC y obesidad debe conducir a un cambio de paradigma sobre cómo se aborda la obesidad. Debe ampliarse el enfoque, desde uno basado en los estilos de vida individuales, el diagnóstico y el tratamiento, a un enfoque que incluya políticas y medidas de prevención de la exposición de la población, como alimentos libres de COP y la eliminación de la exposición a sustancias implicadas en la obesidad y la diabetes.

Son necesarios datos de exposición, financiación suficiente y coordinación internacional.

- Es necesario reforzar los programas de biomonitorización de la población para tener un mejor conocimiento del alcance de la contaminación de la población general con sustancias obesógenas y diabetogénicas.
- También es necesario mejorar la identificación de fuentes de exposición (Ej. qué alimentos qué artículos de consumo). En particular está justificada la necesidad de más investigación sobre el papel que juegan los aditivos alimentarios, los contaminantes de piensos y alimentos y los envases en la obesidad y la diabetes.
- La UE debería garantizar una financiación adecuada para llevar a cabo programas coordinados de investigación que eluciden el papel que la exposición a sustancias químicas juega en la obesidad y la diabetes, así como garantizar coordinación internacional en este importante tema.

Consideraciones para los países en desarrollo

- Se debe prestar más atención a la protección de la población de los países en desarrollo frente a la exposición a contaminantes ambientales, incluyendo los procedentes de los residuos de aparatos electrónicos, contaminación de alimentos, del aire y el mal uso de algunos plaguicidas.

Este es un resumen del informe de CHEM Trust “Revisión del estado del conocimiento científico sobre la relación entre la exposición a sustancias químicas y el riesgo de obesidad y diabetes”. Incluye los apartados 1 “Resumen Ejecutivo” y 5 “Conclusiones y Recomendaciones” del informe. El informe completo contiene citas bibliográficas e incluye también una introducción (apartado 2) y secciones sobre contaminantes ambientales y obesidad (apartado 3) y diabetes (apartado 4). El informe completo (en inglés) puede descargarse en : www.chemtrust.org.uk