

Laura Pinedo Córdoba

**ASOCIACIÓN DEL BISFENOL A CON LA OBESIDAD Y
FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN NIÑOS Y
ADOLESCENTES**

TRABAJO DE FIN DE GRADO

Dirigido por el *Dr. Albert Feliu Rovira*

Grado de Medicina



UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

Reus

2023

ÍNDICE DE CONTENIDO

1. Introducción	4
1.1 Epidemiología de la obesidad	
1.2 Obesidad y factores de riesgo cardiovascular	
1.3 Disruptores endocrinos	
1.4 Bisfenol A. Su papel en la obesidad y los factores de riesgo cardiovascular	
1.5 Contexto legal actual	
2. Justificación	12
3. Hipótesis	12
4. Objetivos	13
5. Material y métodos	13
6. Resultados	15
7. Discusión	33
8. Conclusiones	36
9. Bibliografía	38

ÍNDICE DE FIGURAS

- Figura 1. <i>Prevalencia de sobrepeso en niños entre 7 y 9 años (OMS)</i>	4
- Figura 2. <i>Prevalencia de obesidad en niños entre 7 y 9 años (OMS)</i>	5
- Figura 3. <i>ESTUDIO ALADINO. Situación ponderal</i>	5
- Figura 4. <i>ESTUDIO ALADINO. Evolución de la situación ponderal</i>	6
- Figura 5. <i>Catálogo de disruptores endocrinos</i>	8
- Figura 6. <i>Estructura del bisfenol A (BPA)</i>	9
- Figura 7. <i>Diagrama de flujo</i>	16

ÍNDICE DE TABLAS

- Tabla 1. Resultados para obesidad y antropometría	16
- Tabla 2. Resultados para tensión arterial	26
- Tabla 3. Resultados para factores vasculares	28
- Tabla 4. Resultados para perfil lipídico	28
- Tabla 5. Resultados para alteraciones de la glucosa	30
- Tabla 6. Resultados para otras alteraciones metabólicas	31

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Epidemiología obesidad

La obesidad infantil constituye uno de los principales problemas de salud pública a nivel internacional y se asocia, juntamente con el sobrepeso, con numerosos problemas de salud tanto en la infancia como en la edad adulta.

La obesidad es considerada por muchos autores, incluida la Organización Mundial de la Salud (OMS), una “epidemia del siglo XXI” y, por lo tanto, tiene consecuencias tanto a nivel individual como a nivel social.

En Europa, el exceso de peso infantil (lo que incluye el sobrepeso y la obesidad) ha aumentado considerablemente en las últimas décadas. Por este motivo, la Región Europea de la OMS impulsó en 2007 la *WHO European Childhood Obesity Surveillance Initiative (COSI)*, un sistema de vigilancia de la obesidad infantil que permite hacer comparaciones entre países, así como un análisis de tendencias a lo largo del tiempo(1). Este sistema contribuye al conocimiento y seguimiento del problema, y permite evaluar el impacto de las políticas y medidas que se implementan para abordarlo.

El informe COSI (Childhood Obesity Surveillance Initiative) más reciente publicado por la OMS, correspondiente a la 5ª ronda del estudio (2018-2020), evalúa la prevalencia de la obesidad infantil en 33 países de Europa. En este, se concluye que los países con prevalencias más altas para la obesidad son los mediterráneos, entre los que se encuentra España.(2)

La prevalencia total en el informe COSI para **sobrepeso** (cuya definición incluye obesidad) en este conjunto de países de la región europea, es del 29% entre los niños de 7 a 9 años (31% en niños y 28% en niñas)

La prevalencia total de **obesidad** entre los 33 países participantes fue del 12% (niños 14% y niñas 10%).

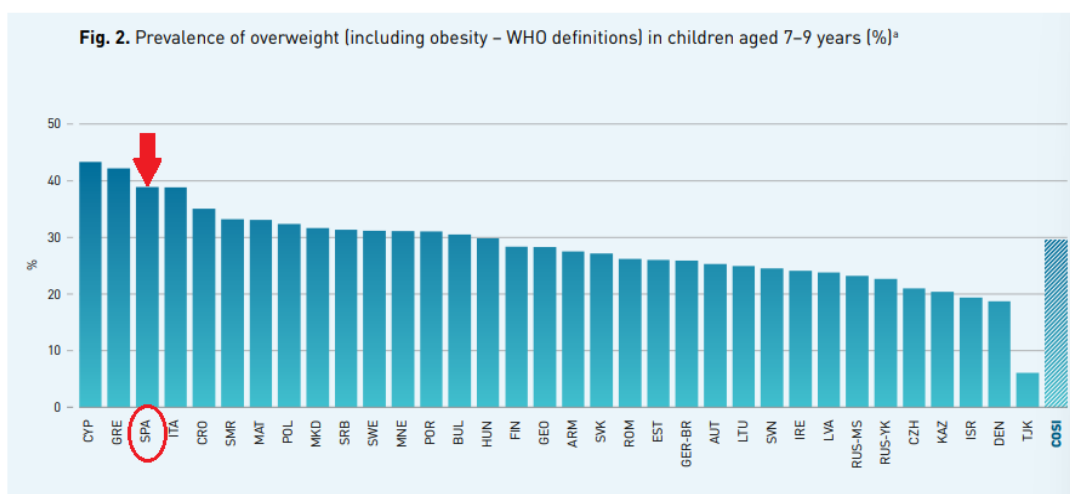


Figura 1. Prevalencia de sobrepeso (incluyendo obesidad – definiciones WHO) en niños entre 7 y 9 años (%)(2)

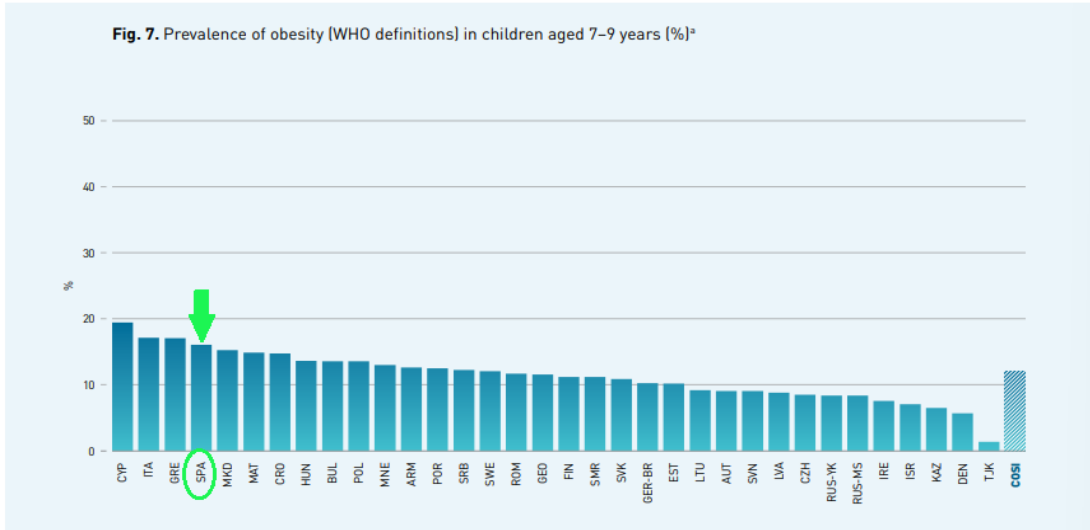


Figura 2. Prevalencia de obesidad (definición WHO) en niños entre 7 y 9 años (%)⁽²⁾

España participó en la quinta ronda del informe COSI con el estudio ALADINO 2019, el cual arroja el preocupante dato de que 4 de cada 10 niños/as en edad escolar entre los 6 y 9 años presentaba exceso de peso.⁽³⁾

El estudio ALADINO 2019 muestra que la prevalencia de sobrepeso es del 23,3 % y la prevalencia de obesidad del 17,3 % en la población infantil española de 6 a 9 años, según los estándares de situación ponderal de la OMS. Dentro de la obesidad, un 4,2 % de los escolares estudiados presentan obesidad severa. Por sexo, la prevalencia de sobrepeso es significativamente superior en niñas mientras que la prevalencia de obesidad y obesidad severa es significativamente superior en niños.

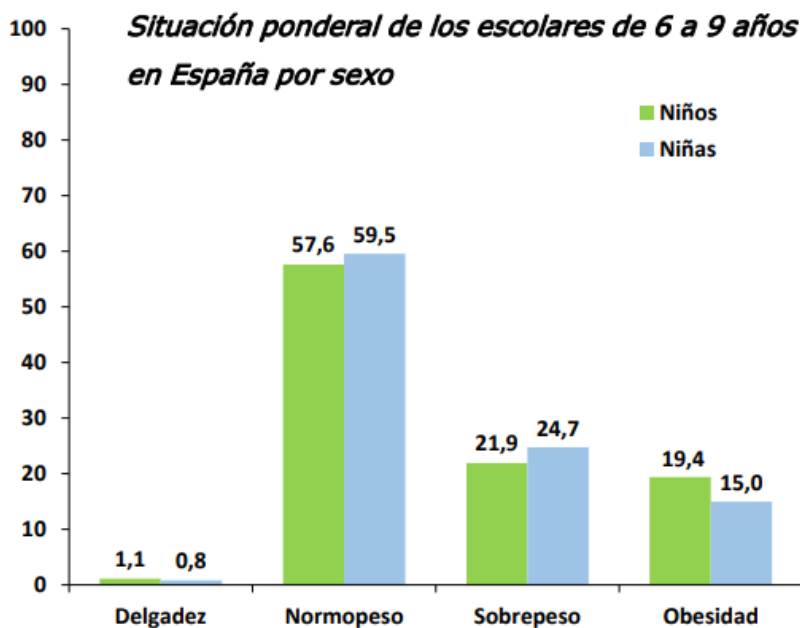


Figura 3. ESTUDIO ALADINO. Situación ponderal de los escolares de 6 a 9 años en España por sexo.⁽³⁾

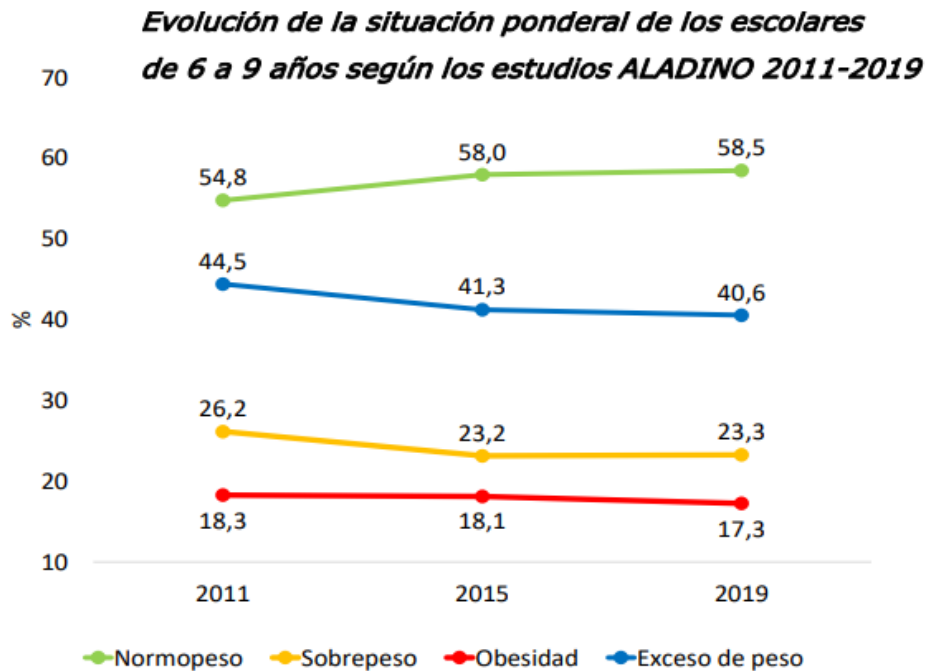


Figura 4. ESTUDIO ALADINO. Evolución de la situación ponderal de los escolares de 6 a 9 años según los estudios ALADINO 2011-2019.(3)

Entre 2011 y 2019, la prevalencia de exceso de peso (sobrepeso + obesidad) ha disminuido de forma significativa un 3,9 % y la de sobrepeso un 2,9 % (Figura 4). Por otro lado, la población infantil con normopeso ha aumentado significativamente un 3,7 % y la prevalencia de obesidad en 2019 ha disminuido ligeramente, no siendo este descenso aún significativo. En el período 2015-2019 se observa una estabilización de todas las situaciones ponderales evaluadas, sin que se hayan producido cambios estadísticamente significativos entre ellos.

1.2 Obesidad y factores de riesgo cardiovascular

La obesidad aumenta el riesgo de dislipidemia, hipertensión arterial y diabetes tipo II, que además constituyen en sí mismos factores de riesgo cardiovascular.

Múltiples estudios sugieren que el inicio de la enfermedad cardiovascular comenzaría desde edades tempranas en la primera infancia y aumentaría con el tiempo. Los procesos patológicos se iniciarían a través de daño endotelial, remodelado vascular y miocárdico, así como la influencia en los procesos ateroscleróticos. (4)

Entre los factores de riesgo cardiometabólicos encontramos factores de riesgo perinatales, de vida temprana y maternos (por ejemplo, la exposición en el útero a la obesidad materna o la diabetes mellitus gestacional (DMG)), así como factores de riesgo de la primera infancia (como el peso al nacer y las trayectorias de crecimiento).

Otro aspecto importante y claramente conocido es la dieta como factor de riesgo de obesidad y complicaciones cardiovasculares. La ingesta elevada de azúcar se asocia con desarrollo de obesidad, resistencia a la insulina y dislipidemia.

Por otro lado, encontraríamos lo que se conoce como impacto nutrigenómico de los componentes dietéticos. Este impacto, comienza a edades tempranas y puede influir en la salud y la enfermedad a lo largo de la vida. Esto tendría lugar a través los metabolitos que se producen a partir de la dieta, los cuales pueden afectar la expresión génica directamente o mediante mecanismos epigenéticos. Los componentes de la dieta pueden sintetizar grupos funcionales (grupo metilo, acetilo, fosfato, etc.) capaces de modular la expresión génica sin cambios en la secuencia del ADN.(4)

1.3 Disruptores endocrinos

El término “disruptor” endocrino, es un término que proviene del inglés “endocrine disrupting chemicals”. Este término se emplea para referirse a un gran conjunto de compuestos químicos, de gran diversidad, que son potencialmente capaces de interferir en la función hormonal normal y de provocar efectos adversos o efectos no deseados para los organismos o su progenie.

Así, según la Agencia de Protección Ambiental de Estados Unidos, un “disruptor endocrino se trataría de un agente que interfiere con la síntesis, secreción, transporte, unión o eliminación de hormonas naturales presentes en el organismo que son responsables del mantenimiento de la homeostasis, la reproducción, el desarrollo y/o el comportamiento. (5)

Los disruptores endocrinos forman parte de un amplio catálogo que va creciendo día a día, en el cual se incluyen los compuestos industriales usados en la industria pesada [bifenilos policlorinados (PCBs), dioxinas], pesticidas organoclorados [clorpiritos, metoxicloro, 2,2-bis-(p-clorofenil) -1,1,1-tricloroetano (DDT) y sus metabolitos], fungicidas (vinclozolina), plásticos y plastificantes [bisfenol- A(BPA) y ftalatos], productos farmacéuticos [dietilestilbestrol (DES)], metales (cadmio, plomo, mercurio, uranio y un metaloide, el arsénico) (5)

La realidad es bastante preocupante, ya que alrededor de todo el mundo se fabrican unos 11 millones de sustancias químicas, algunas de ellas producidas en inmensas cantidades. Vivimos, por tanto, rodeados de productos químicos y son prácticamente inexistentes los estudios sobre el efecto que causan en nuestra salud.

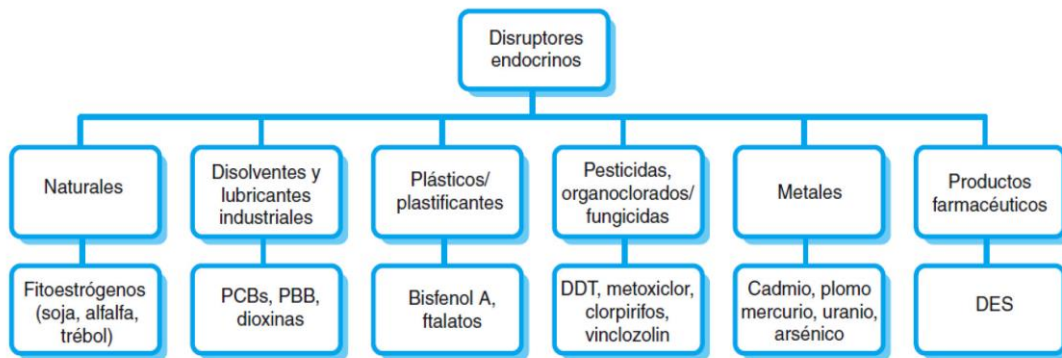


Figura 5. Catálogo de ejemplos de disruptores endocrinos (5).

Existen iniciativas como programa U REACH (*Re- gistration, Evaluation and Authorisation of Chemicals*) diseñado por la Unión Europea y, no exento de dificultades, encaminado a tratar de regular el mercado de los productos químicos en relación con la salud.

Entre las distintas que se atribuyen a los disruptores endocrinos hay evidencia de que los distintos disruptores podrían interactuar entre ellos produciendo una toxicidad combinada. Por ello, diferentes autoridades reguladoras reconocen los efectos de la mezcla como una preocupación importante. Las mezclas de sustancias químicas existen de manera ubicua en forma de compuestos originales, metabolitos y productos de transformación en el medio ambiente ya que estas mezclas podrían producir efectos variables en tejidos, órganos y tejidos biológicos.(6)

Concluyendo, parece que los disruptores endocrinos interfieren de alguna manera con la función hormonal y al hacerlo podrían alterar la función endocrina produciéndose efectos adversos en la salud humana y en la fauna

Distintos estudios en animales demuestran que los disruptores endocrinos interfieren en múltiples sistemas fisiológicos, incluso a bajas dosis. Se conocen muchos de los mecanismos mediante los que interactúan en los sistemas biológicos y resulta probable que tengan relación o influyan en algunas enfermedades humanas como resultado de la exposición crónica a bajas cantidades de mezclas de diferentes disruptores.

1.4 Bisfenol A (BPA). Su papel en la obesidad y los factores de riesgo cardiovascular.

A pesar de que existen cientos de disruptores endocrinos, el bisfenol A (BPA) es uno de los más conocidos y más ampliamente estudiado. También es uno de los productos químicos que en mayor volumen se produce.

Constituye uno de los agentes químicos de mayor prevalencia entre los productos comercializados en la actualidad. Está presente en empastes dentarios, cremas, en las resinas epoxi (las latas y contenedores metálicos se suelen revestir con epoxi para evitar que se oxiden), tuberías de aire acondicionado, biberones y diferentes recipientes plásticos (policarbonato). El bisfenol-A (BPA) puede emigrar del policarbonato cuando se encuentra expuesto a elevadas temperaturas, por tanto, los alimentos contenidos en recipientes de plástico son susceptibles de contaminación.(5)

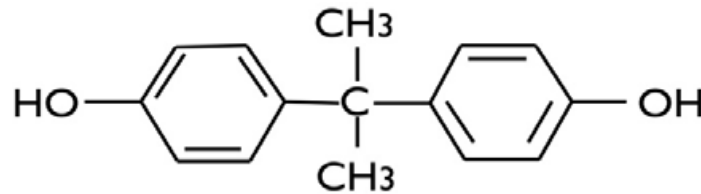


Figura 6. Estructura del bisfenol A (BPA)

El BPA se obtiene por condensación de dos moléculas fenol con una molécula de acetona en presencia de ácido clorhídrico. Fue sintetizado por primera vez en 1891 por el químico ruso Aleksandr Dianin, pero hasta principios de 1930 no se conocieron sus propiedades y actividad estrogénica. Se descubrió que el BPA tiene actividad estrogénica en el año 1936, cuando tras la inyección de BPA en ratas hembra se observó que inducía la cornificación del epitelio vaginal. Consta de 2 anillos de benceno y 2 sustituyentes (4,4')-OH, y encaja en la unión a los receptores de estrógeno (ER) α y Er β . (7,8)

Es ampliamente conocido entre la comunidad científica que el BPA se detecta en la mayoría de los entornos y personas. En una revisión sistemática se metanalizaron quince estudios con un total de 28 353 participantes y se detectó BPA en más del 90% de los participantes(9). El conjunto de datos revela la existencia de una exposición generalizada al BPA en humanos.

El BPA puede liberarse directa o indirectamente al medio ambiente en cualquier momento del ciclo vital del producto. Se han descrito diferentes rutas de exposición al BPA, mediante ingestión por parte del sistema digestivo, mediante la respiración, por transmisión vertical e incluso mediante contacto con piel y ojos. (10)

La problemática subyacente al BPA es que existen centenares de estudios que reportan efectos adversos en animales tras estudios in vivo en los que se les administraba dosis bajas de BPA.

En cuanto a efectos adversos notificados en experimentos con animales de laboratorio y en estudios epidemiológicos con humanos, se atribuyen a este disruptor endocrino relación con múltiples efectos: enfermedad metabólica, obesidad, intolerancia a la glucosa, diabetes tipo 2, hipertensión, enfermedad

cardiovascular, función hepática alterada, hiperplasia suprarrenal, acción estrogénica alterada, alteración de la conducta, deterioro cognitivo, recuento de espermatozoides alterados, anomalías espermatogonias, obstrucción de uretra-vejiga e hidronefrosis, testosterona sérica reducida, hiperplasia de próstata, metaplasia, neoplasia, quistes ováricos, síndrome de ovario poliquístico, anomalías cromosómicas, ovocitos, Inicio temprano de la pubertad, desarrollo de la glándula mamaria, hiperplasia, cáncer de mama, interrupción del ciclo menstrual, estradiol sérico reducido, riesgo de aborto espontáneo, etc. (8)

La mayoría de los estudios epidemiológicos que estudian la relación entre el BPA y la obesidad o la diabetes lo hacen mediante los niveles de este compuesto encontrados en orina ya que el BPA no se almacena en el cuerpo, tiene una vida media de 6 horas y se excreta por orina.(11)

Existe una amplia gama de mecanismos identificados por los cuales el BPA puede interferir con los procesos fisiológicos de los organismos vivos.

El BPA puede simular el efecto estrogénico de la hormona natural 17 β -estradiol, pudiendo actuar en el receptor acoplado de esta hormona denominado GPR30 o GPER (receptor de estrógeno acoplado a proteína G).

Los datos tanto in vitro como in vivo, han demostrado que el BPA puede unirse a varios receptores nucleares, como los receptores de estrógeno ($ER\alpha$ y β), GPR30, el receptor de andrógenos (AR), los receptores de hormonas tiroideas ($TR\alpha$ y β), el receptor gamma relacionado con el estrógeno ($ERR\gamma$) y receptor de glucocorticoides (GR).(10)

Hay estudios que sugieren su papel en las vías de señalización intracelular mediadas por canales iónicos, ya que el 17 β -estradiol modula varios canales iónicos(12)

Diversos estudios establecen que el BPA constituye un factor de riesgo para el desarrollo de diabetes tipo II y otros trastornos metabólicos, pues estaría relacionada con la resistencia a la insulina y con alteraciones en la función de las células β pancreáticas.

Trabajos recientes muestran la asociación entre el aumento de los niveles de BPA en la orina y la Diabetes Mellitus.

Una investigación llevada a cabo por la universidad de Alicante (UA) y Miguel Hernández (UMH) de Elche estudió el efecto del BPA en las células β de los islotes de Langerhans en ratones y humanos. Los resultados constataban que la secreción de insulina se alteraba al incubar las células con dosis de bisfenol A ambiental, pues disminuía la actividad de los canales K ATP, molécula clave en el acoplamiento de secreción de estímulo de las células β y estimulaba la secreción de insulina inducida por glucosa en los islotes humanos.(13)

Existen también hallazgos recientes sobre la capacidad del BPA para inhibir la adiponectina y estimular la liberación de adipocinas inflamatorias como la

interleucina-6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNFalfa) del tejido adiposo humano.(14)

1.5 Contexto legal actual

En noviembre de 2006 la EFSA (Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria) publica su primera evaluación sobre el riesgo del BPA.

A partir de esta fecha, todos los años salvo alguna excepción, la EFSA ha hecho nuevas revisiones, evaluaciones, protocolos científicos, prohibiciones y recomendaciones sobre este disruptor endocrino, siempre en colaboración con otros organismos como la EMA (Agencia Europea del Medicamento) y la BFR (Instituto Alemán de Evaluación de Riesgo), entre otros.

El reglamento europeo de 2018, por lo que respecta al uso del Bisfenol A en envases en contacto con alimentos, modificó el de 2011, reforzando así la prohibición de su uso en biberones (aprobada en 2011) y prohibiendo su utilización en envases alimentarios destinados a niños menores de tres años. También aconsejaba restringir su uso en todos los envases para la población general. (15)

Sobre esta base, serán los políticos y legisladores de la Unión Europea los que deberán tomar las medidas adecuadas para proteger a los consumidores.

Hace tan sólo un mes, el 19 de abril de 2023, la EFSA publicó su última reevaluación de la seguridad del BPA, por la que los expertos han reducido la IDT (ingesta diaria tolerable) a 0'2 nanogramos por kilogramo de peso corporal al día, sustituyendo así la IDT establecida en la evaluación de 2015 (4 microgramos por kilogramo de peso). Así pues, esta nueva IDT de 0.2 nanogramo supone una ingesta aproximadamente 20000 veces menor que antes. Aun así, con esta reducción, la EFSA concluye que las personas de todos los grupos de edad superarían la nueva IDT. (16)

En España, el Congreso (después de ir al Senado y de nuevo al Congreso) aprobó la Ley de Residuos (8 de abril de 2022) y entró en vigor el 1 de enero del 2023, por la que se prohíbe la utilización de ftalatos y bisfenol A (BPA) en envases de uso alimentario.(17)

La Comisión Europea, avisó a España de que esta ley contradice algunos puntos de la normativa europea y recomienda por tanto dar marcha atrás en esta prohibición a sustancias tóxicas como el bisfenol A en los envases.

En la actualidad, la normativa Europa no prohíbe estas sustancias, sino que las restringe respetando ciertos umbrales. Por tanto, esta prohibición de momento quedaría circunscrita a lo que establezca la normativa europea.

Hoy en día, es difícil saber cómo se está llevando a cabo la aplicación de esta ley y que mecanismos de exigencia está poniendo en marcha la Administración para su cumplimiento.

2. JUSTIFICACIÓN

La motivación que justifica la realización de esta revisión sistemática es el hecho de que el Bisfenol A es y ha sido utilizado en cantidades masivas para la producción de polímeros sintéticos y papel térmico. Este compuesto se encuentra de manera generalizada en productos de uso diario: papel, juguetes, materiales en contacto con alimentos como botellas, biberones, revestimientos de lacas para latas, etc. Es por tanto una evidencia, respaldada por múltiples estudios, que la población general está expuesta al BPA por múltiples vías.

Crecientes estudios otorgan al bisfenol A un potencial efecto disruptor endocrino, hecho que pudiera comportar diferentes riesgos para la salud de la población general. Estos hallazgos han provocado una serie de controversias en relación con las diferentes agencias reguladoras y las empresas fabricantes de este compuesto. Esto está provocando que la legislación de diferentes países sobre su uso esté siendo sometidas a reevaluaciones continuas.

Dado el contexto actual de epidemia global de obesidad, consideramos oportuno valorar esta asociación entre la exposición al BPA y la obesidad, así como con diferentes factores de riesgo cardiovascular, en concreto en la infancia, por ser una etapa de la vida de especial vulnerabilidad. Con esta revisión, por tanto, pretendemos estudiar hasta qué punto los niños que han estado más expuestos al Bisfenol A pueden tener mayor riesgo de obesidad y riesgo cardiovascular.

3. HIPÓTESIS

El Bisfenol A (BPA) por su potencial como disruptor endocrino puede contribuir al desarrollo de la obesidad en la infancia y la adolescencia, así como de algunos factores de riesgo cardiovascular.

4. OBJETIVOS

4.1 Generales

Investigar el efecto de la exposición al bisfenol A, tanto a nivel prenatal como postnatal, sobre la obesidad y otros factores de riesgo cardiovascular en la infancia y adolescencia.

4.2 Específicos

- 1) Estudiar la asociación de la exposición prenatal al bisfenol A con la obesidad infantil.
- 2) Estudiar la asociación de la exposición postnatal al bisfenol A con la obesidad infantil.
- 3) Estudiar la asociación de la exposición prenatal del bisfenol A con los distintos factores de riesgo cardiovascular (tensión arterial, perfil lipídico, glucosa, otras alteraciones metabólicas).
- 4) Estudiar la asociación de la exposición postnatal del bisfenol A con los distintos factores de riesgo cardiovascular (tensión arterial, perfil lipídico, glucosa, otras alteraciones metabólicas).

5. MATERIAL Y MÉTODOS

5.1 Diseño

Se trata de una revisión sistemática bibliográfica en Medline (PubMed).

En el planteamiento inicial del estudio, se formuló una pregunta mediante el método PICO (PATIENT-INTERVENTION -COMPARATION-OUTCOME):

¿Existe una asociación entre el Bisfenol A con la obesidad y distintos factores de riesgo cardiovascular en la infancia?

5.2 Estrategia de búsqueda

El objetivo fue intentar alcanzar el máximo número de documentos existentes en la literatura que contuviesen los requisitos de nuestra investigación. Para ello trazamos una estrategia de búsqueda en la base de datos Medline (PubMed) mediante la utilización de vocabulario especializado controlado (tesauro MESH). La combinación de los términos se realizó mediante la utilización de los operadores booleanos “AND” (Y) y “OR” (o). En esta búsqueda se recopilaron artículos hasta finales de enero de 2023.

La **sintaxis** de búsqueda fue la siguiente:

```
("hypertension"[Title/Abstract] OR "hypertension"[MeSH Terms] OR "blood pressure"[Title/Abstract] OR "blood pressure"[MeSH Terms] OR "blood pressure determination"[MeSH Terms] OR "arterial pressure"[MeSH Terms] OR "insuline resistance"[Title/Abstract] OR "glucose intolerance"[Title/Abstract] OR "glucose intolerance"[MeSH Terms] OR "diabetes mellitus"[MeSH Terms] OR "diabetes"[Title/Abstract] OR "triglycerides"[MeSH Terms] OR "triglycerides"[Title/Abstract] OR "cholesterol, hdl"[MeSH Terms] OR "cholesterol hdl"[Title/Abstract] OR "cholesterol, ldl"[MeSH Terms] OR "cholesterol ldl"[Title/Abstract] OR "glycemia"[Title/Abstract] OR "homa index"[Title/Abstract] OR "glycated hemoglobin"[MeSH Terms] OR "glycosylated hemoglobin"[Title/Abstract] OR "cardiovascular disease"[Title/Abstract] OR "cardiovascular diseases"[MeSH Terms] OR "coronary heart disease"[Title/Abstract] OR "coronary disease"[MeSH Terms] OR "body mass index"[MeSH Terms] OR "waist circumference"[MeSH Terms] OR "overweight"[MeSH Terms] OR "body weight"[MeSH Terms] OR "obesity"[MeSH Terms] OR "obesity, abdominal"[MeSH Terms] OR "body mass index"[Title/Abstract] OR "waist circumference"[Title/Abstract] OR "overweighth"[Title/Abstract] OR "body weight"[Title/Abstract] OR "abdominal obesity"[Title/Abstract] OR "obesity"[Title/Abstract] OR "adiposity"[Title/Abstract] OR "weight"[Title/Abstract]) AND ("BPA"[Title/Abstract] OR "bisphenol a"[Title/Abstract] OR "uBPA"[Title/Abstract]) AND ("infant"[MeSH Terms] OR "adolescent"[MeSH Terms] OR "child"[MeSH Terms] OR "adolescent"[MeSH Terms] OR ("infant"[Title/Abstract] OR "childhood"[Title/Abstract] OR "adolescence"[Title/Abstract] OR "children"[Title/Abstract] OR "pubescence"[Title/Abstract] OR "child"[Title/Abstract]) OR "infants"[Title/Abstract] OR "pubescent"[Title/Abstract] OR "adolescent"[Title/Abstract] OR "adolescents"[Title/Abstract])
```

5.3 Criterios de elegibilidad

Criterios de inclusión

- Artículos referentes al bisfenol A y su relación con la obesidad.
- Artículos referentes al bisfenol A y su asociación con cualquier factor de riesgo cardiovascular
- Que los sujetos de los estudios fuesen niños y/o adolescentes.

Criterios de exclusión

- Los que no cumplan los requisitos para edad
- Otras revisiones sistemáticas y metaanálisis
- Estudios inacabados
- Revisiones de la literatura
- Daban resultados referentes a mezclas en las que estaba contenido del BPA, pero no se podía determinar el efecto individual de este.

6. RESULTADOS

6.1 Artículos incluidos en la revisión. Diagrama de flujo.

Durante nuestra búsqueda obtuvimos una cantidad de 402 artículos y publicaciones. De estos, 290 fueron eliminados a partir de la lectura del título por desviarse de las temáticas que pretende abordar nuestro estudio. De los 112 se realizó una lectura de título y abstract descartándose 60 publicaciones por tratarse de revisiones, estudios inacabados o estudios en animales.

Tras una exhaustiva lectura completa de los 52 artículos restantes 14 más fueron excluidos finalmente por no ceñirse a los objetivos de nuestra investigación, quedando finalmente incluidos en nuestro estudio 40 artículos.

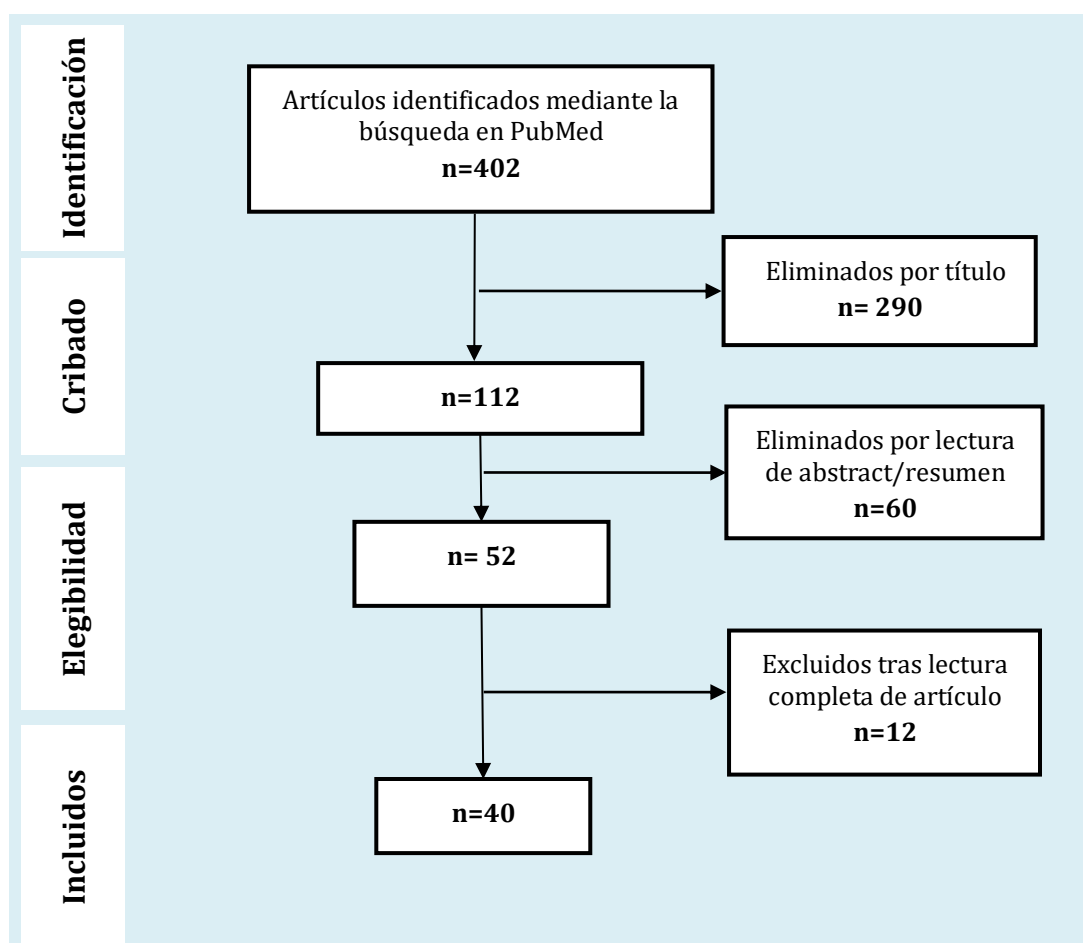


Figura 7. Diagrama de flujo de elaboración propia.

6.2 Tablas de resultados

TABLA 1. OBESIDAD Y ANTROPOMETRÍA

AUTOR Y AÑO	PAÍS	TIPO ESTUDIO	RANGO DE EDAD	PARTICIPANTES	MUESTRA Y MÉTODO	MEDIDAS	RESULTADOS PRINCIPALES
Heras-González et al. 2022 (18)	España	Transversal	7 a 10 años	300 niños y niñas (53% niñas)	Análisis saliva. Exposición BPA selladores-composites dentales.	IMC	La exposición al BPA de los selladores composites dentales (OR=1,38; p=0,058). Mayor probabilidad de obesidad para los niños expuestos a BPA con selladores dentales.
Seo et al. 2022 (19)	Corea	Transversal	3 a 17 años	2351 participantes (1163 niños y 1188 niñas)	Medición en orina de metabolitos de ftalato y BPA	IMC	Después de ajustar por creatinina, ninguna de las sustancias mostró una asociación significativa con la obesidad.

Gajjar et al. 2022 (20)	EE. UU.	Estudio prospectivo de cohortes de embarazo y nacimiento	8 y 12 años	212 participantes	Medición en orina de BPA Y BPS.	IMC Porcentaje de grasa.	Cada aumento de 10 veces en las concentraciones urinarias de BPA se asoció inversamente con el porcentaje de grasa corporal a los 8 años [$\beta = -1,2$, intervalo de confianza (IC) del 95 % = -3,4, 1,0] y a los 12 años ($\beta = -1,6$, 95 % IC = -4,0, 0,9).
Malik et al. 2021 (21)	India	Transversal	6 a 16 años	301 participantes	Muestra de orina en ayunas y sin ayunar.	IMC	Niveles de Bisfenol A en ayunas (>2ng/ml) tenían mayor riesgo [3.14 IC 95% (0.73-15.83)] de obesidad que niveles de bisfenol A (<2ng/ml). Los niveles de BPA sin ayunar no se asociaron con la obesidad.
Aktag et al. 2021 (22)	Turquía	Casos y controles	2 a 12 años	63 niños prepuberales obesos (27 con síndrome metabólico) y 34 grupo control.	Niveles de BPA en orina utilizando LC-MS/MS (cromatografía líquida de alto rendimiento)	IMC	Exposición al BPA mayor en los niños obesos prepuberales que además tenían síndrome metabólico y después de ajustar por edad, género y puntajes z.
Silva et al. 2021 (23)	Holanda	Prospectivo de cohortes basado en la población desde la vida fetal temprana en adelante en Rotterdam.	6 y 10 años	471 niños holandeses	Medición concentraciones urinarias de ftalatos y BPA.	IMC	Un aumento del rango intercuartílico en las concentraciones urinarias BPA se asoció con una disminución en el IMC infantil de 6 a 10 años puntuación z: -0,14 [IC 95 % (-0,23 a -0,05)]
Choi et al. 2020 (24)	Corea del Sur	Cohorte niños prospectiva	2,4,6 y 8 años.	726 niños [niños de 2 años (n = 425) y niños de 4 años (n = 301)]	Muestras de orina maternas recolectadas durante el segundo trimestre del embarazo. En este subestudio, se analizaron los perfiles de metilación a	Metilación CPG IMC	El estudio evaluó la relación entre el estado de metilación por el BPA del sitio CPG (relacionado con la obesidad) por el BPA y el índice de masa corporal (IMC) en una cohorte de niños prospectiva a las edades de 2,4,6 y 8 años. A los 2 años la metilación aumentó significativamente en el grupo de exposición alta a BPA en comparación

					las edades de 2 y 6 años en 59 niños entre los que visitaron entre las edades de 2, 4, 6 y 8 años.		con el grupo de exposición baja a BPA (valor de p 0,00030 valor de p corregido por FDR < 0,10). La asociación positiva entre la metilación en IGFR y el IMC fue positiva en niñas de 2 a 8 años.
Ouyang et al. 2020 (25)	China	Prospectivo de cohortes	2 años	218 parejas madre-hijo	Concentración urinaria de BPA en muestras de orina prenatales. Clasificación en terciles alto, medio y bajo. Se utilizó regresión lineal para evaluación de las asociaciones.	IMC infantil Grosor pliegues cutáneos.	No se encontraron asociaciones entre el BPA prenatal y el IMC infantil, el grosor de los pliegues cutáneos,
Heinsberg et al. 2020 (26)	Samoa	Transversal	3,2 a 7,5 años	399 parejas madre-hijo	Cuestionario de frecuencia de alimentos de 115 ítems diseñado para capturar patrones dietéticos específicos de Samoa relevantes para el BPA	IMC Circunferencia abdominal (AC)	Tanto en madres como en niños, no observamos asociación entre el índice diario de BPA y el IMC o la CA (circunferencia abdominal) con una p = 0,42 y p = 0,33 en niños respectivamente después de ajustar por covariables y factores de confusión.
Guo et al. 2020 (27)	China	Cohorte prospectiva nacimiento	3 y 7 años	430 parejas madre-hijo	Cuantificación de concentración de BPA de muestras puntuales de orina en madres y sus hijos de 3 y 7 años.	Circunferencia cintura (CC)	La concentración de BPA en la orina materna se asoció significativamente de forma positiva con la circunferencia de la cintura en niños de 7 años ($\beta = 0,508$ cm, IC del 95 %: 0,067, 0,950). El análisis estratificado por sexo mostró asociación solo en niñas

Okubo et al. 2019 (28)	Japón	Estudio transversal en serie	6 a 19 años	NANHES 2003-2014	Concentraciones de BPA en orina	IMC	Las asociaciones entre las concentraciones de BPA en orina en relación con la obesidad fueron inconsistentes a lo largo de los años de la encuesta e incluso después de que se usaron diferentes modelos para los ajustes de creatinina en orina.
Jacobs et al. 2019 (29)	EE. UU.	Transversal	6 a 19 años	1831 niños y adolescentes.	Concentraciones de bisfenoles (BPA, BPS y BPF) en muestras puntuales de orina	IMC Relación cintura/talla (WHtr) $\geq 0,5$ minimal	El BPA no se asoció de manera estadísticamente significativa con la obesidad general ni la obesidad abdominal.
Mansouri et al. 2019 (30)	Irán	Casos y controles	7 a 18 años	308	BPA sérico	IMC	Este estudio mostró que la asociación de BPA y ftalato con factores de riesgo cardio metabólico era independiente del estado de peso.
Mustielles et al. 2019 (31)	España	Cohortes	9 a 11 años	298	Concentración BPA en muestras puntuales de orina.	CC Porcentaje de masa grasa corporal IMC Relación cintura-talla (WHtR) $\geq 0,5$.	En los modelos sin ajustar cada aumento de unidad logarítmica natural en las concentraciones de BPA en orina se asoció con una puntuación z de IMC más alta ($\beta = 0,24$; IC del 95 % = 0,05, 0,43) y mayores probabilidades de sobrepeso/obesidad (OR = 1,48; IC del 95 % = 1,09, 2,01). Estas asociaciones se mantenían después del ajuste progresivo para los niveles urinarios de creatinina, la educación materna, las calorías ingeridas, la actividad física y el estadio de Tanner. En los modelos ajustados los niños con concentraciones más altas de BPA tenían valores de WHtR más altos ($\beta = 0,007$; IC del 95 % = -0,001, 0,015), y el BPA se asoció con un mayor riesgo de obesidad abdominal (OR

							= 1,45; IC del 95 % = 1,03, 2,06) en los modelos ajustados y no ajustados.
Liu et al. 2019 (32)	EE. UU.	Transversal	6 a 17 años (49,8% niños)	745	concentraciones urinarias de BPA, BPF y BPS se mediante extracción en fase sólida en línea acoplada a cromatografía líquida de alta resolución y espectrometría de masas en tándem	IMC WHtR (relación cintura talla) $\geq 0,5$.	La razón de probabilidad de obesidad general (IMC) comparando el cuartil más alto con el más bajo de niveles de bisfenol en orina fue 1,74 (intervalo de confianza [IC] del 95 %, 0,92 a 3,31) para BPA. Para la obesidad abdominal, el OR ajustado multivariable de la obesidad abdominal (WHtr) que compara el cuartil más alto con el más bajo de los niveles de bisfenol en orina fue 1,47 (IC del 95 %, 0,88 a 2,46; p= 0,08)
Amin et al. 2019 (33)	Irán	Transversal	6 a 18 años	132	Concentración urinaria BPA	IMC CC	El IMC y la CC (circunferencia de la cintura) aumentaron significativamente en los terciles superiores: IMC ajustado: T2 3.65(1.92–5.38) y T3 8.26(6.48–10.03) p < 0.001. CC ajustado: T2 7.973(3.64–12.31) y T3 16.26(11.81–20.72) p < 0.001. La asociación entre BPA y obesidad mediante modelo de regresión logística se obtuvieron los siguientes ODDS: T2:4.11 95% IC 1.56–10.81, p = 0.004 y T3:12.48 95% IC (3.36-46.39) p < 0.001. El riesgo de obesidad fue 12,48 veces mayor en los participantes del tercer tercil de BPA.
Yang et al. 2018 (34)	México	Cohortes prospectivo	Desde el nacimiento a los 14 años	249	Concentraciones urinarias maternas de metabolitos de BPA en	Trayectorias de IMC desde el nacimiento	No relación entre BPA y trayectoria del IMC.

					el tercer trimestre	hasta los 14.	
Yang et al. 2017 (35)	México	Transversal	8 a 14 años	249 parejas madre-hijo	BPA urinario materno en el tercer trimestre	IMC CC Grosor pliegues cutáneos.	En las niñas, el aumento de la exposición al BPA se asoció positivamente con la suma del grosor de los pliegues cutáneos ($\beta=3,47$, IC del 95 %: -0,05, 6,40).
Li et al. 2017 (36)	EE. UU.	Transversal	8 a 19 años	1860 niños	Concentración de BPA en orina y clasificación en cuartiles.	FMI (índice masa grasa) LBMI (masa corporal magra)	Después de ajustar las covariables demográficas y de estilo de vida, los niveles de BPA urinario más altos se asociaron significativamente con puntajes z elevados del índice de masa corporal magra (LBMI, por sus siglas en inglés) en niños ($p < 0,05$) y se asociaron significativamente con un índice de masa grasa elevado (FMI) z-scores en chicas ($p < 0,05$).
Hoepner et al. 2016 (37)	EE. UU.	cohortes	3 a 7 años	375 parejas madre-hijo	Concentraciones de BPA se midieron en muestras de orina prenatales ($n = 375$) y de niños de 3 ($n = 408$) y 5 años ($n = 518$) de edad.	IMC FMI (índice masa grasa) Porcentaje grasa corporal %GC Circunferencia cintura (CC)	Las concentraciones de BPA en orina prenatal se asociaron positivamente con el FMI en niños de 7 años ($\beta = 0,31$ kg/m ² ; IC del 95 %: 0,01, 0,60, $p = 0,04$), %GC ($\beta = 0,79$; $p = 0,04$) y CC ($\beta = 1,29$ $p = 0,01$), pero no con el IMC. Después de estratificar por sexo, solo hubo asociación en niñas.
Buckle y et al. 2016 (38)	EE. UU.	cohorte de nacimiento prospectiva	4 a 9 años	173 niños (número total de observaciones=351)	Muestra orina materna del tercer trimestre	Masa grasa en sus hijos de 4 a 9 años	Asociación positiva entre el bisfenol A y el porcentaje de masa grasa en la primera visita de seguimiento (entre 4 y 5,5 años), pero no persistió en edades más avanzadas.

Vafeiad i et al. 2016 (39)	Grecia	Prospectivo	Desde naci- ento hasta 4 años	500 niños	Concentra- ciones de BPA en muestras puntuales de orina recolectada s en el 1er trimestre del embarazo y a los 2,5 y 4.	Peso al nacer IMC desde los 6 meses hasta los 4 años CC Grosor pliegue s cutáneos.	No se encontró asociación entre la exposición prenatal al BPA y la obesidad. Pero una mayor cantidad de BPA en la primera infancia a los 4 años se asoció con un exceso de adiposidad infantil Cada aumento de 10 veces en el BPA a los 4 años se asoció con una puntuación z de IMC más alta (adj. $\beta = 0,2$; IC del 95 %: 0,01, 0,4), con la circunferencia de la cintura (adj. $\beta = 1,2$; 95 % IC: 0,1, 2,2) y con la suma del grosor de los pliegues cutáneos (adj. $\beta=3,7$ mm; IC del 95 %: 0,7, 6,7) y mayor prevalencia de obesidad (RR=2.9 95% IC 0.8-10.5).
Xue et al. 2015 (40)	India EE. UU.	Casos y controles	2 a 14 años	49 niños con obesidad/sobrep eso y 27 niños con peso/IMC normal	Concentraci ón BPA en orina	IMC	La concentración urinaria de BPA ajustada para creatinina en los niños no obesos fue significativamente mayor que en los niños obesos ($p<0.010$), sin embargo, la concentración de BPA sin ajustar para creatinina no fue significativamente diferentes.
Braun et al. 2014 (41)	EE. UU.	Cohorte prospectiva	2 a 5 años	297 parejas madres e hijos	BPA en muestras de orina de las mujeres embarazada s en el segundo y tercer trimestre y de sus hijos a los 1 y 2 años.	IMC	Cada aumento de 10 veces en las concentraciones de BPA prenatales ($\beta = -0,1$; IC del 95 %: $-0,5, 0,3$) o en la primera infancia ($\beta = -$ $0,2$; IC del 95 %: $-0,6,$ $0,1$) se asociaba con una reducción modesta y no significativa en el IMC infantil. Los niños en el tercil más alto de BPA tenían mayores aumentos en la pendiente de su IMC entre los 2 y los 5 años (aumento del IMC por año = $0,12$; IC del 95 %: $0,07, 0,18$) que los niños del tercil más bajo (aumento del IMC por

							año = 0,07; IC del 95 %: 0,01, 0,13).
Choi et al. 2014 (42)	Corea del Sur	Casos y controles	(6 a 12 años) controles (6 a 14 años) casos	58 controles y 69 obesas	Muestras de orina y sangre de niñas coreanas	IMC	No se encontró asociación entre la concentración urinaria de BPA y obesidad en niñas (p=0,599). Ni tampoco en suero (p=0.357).
Wells et al. 2014 (43)	EE. UU.	Transversal	6 a 18 años	2836 niños	Muestra única orina (concentración BPA)	Relación cintura-altura (WHtr)	En modelos ajustados del estudio, mayor BPA estuvo asociado con incremento WHtr. Niños en el segundo, tercer y cuarto cuartil de BPA tenían 0.011 (95% CI 0.001 - 0.020); 0.010 (95% CI 0.001 - 0.019), y 0.016 (95% CI 0.007-0.026) A pesar de que el incremento observado de 0.016 in WHR parece pequeño, representa el 15,7% del rango intercuartílico de WHtr.
Valvi et al. 2013 (44)	España	Cohorte de nacimiento	Seguimiento 14 meses y 4 años	402 parejas madre-hijo	Concentraciones de BPA en dos muestras maternas de orina recolectadas en el primer y tercer trimestre del embarazo. (promedio de las dos concentraciones de BPA ajustadas por creatinina)	CC IMC	A los 4 años, la exposición al BPA se asoció con un aumento de la circunferencia de la cintura (β por \log_{10} $\mu\text{g/g}$ = 0,28 [intervalo de confianza del 95 % = 0,01 a 0,57]) y con IMC (β = 0,28 [-0,06 a 0,63]). Esta asociación no se dio a edades más tempranas. La exposición prenatal a BPA en los niveles detectados en la población general podría tener un débil efecto obesogénico que no puede ser detectado en la infancia temprana, pero si a partir de los 4 años.

Eng et al. 2013 (45)	EE. UU.	Transversal	6 a 18 años	10990	Niveles urinarios BPA. Muestra orina	IMC CC	<p>Mayor probabilidad de obesidad (IMC \geq percentil 95) en los cuartiles crecientes de BPA:</p> <p>2 frente a 1 OR=1,74, [IC del 95 % 1,17-2,60, p = 0,008.</p> <p>3 frente a 1 (OR 1,64, IC 95 % 1,09-2,47, p = 0,02) y 4 frente a 1 (OR 2,01, IC 95 % 1,36-2,98, p= 0,001).</p> <p>También encontramos una probabilidad más alta para</p>
Li et al. 2013 (46)	China	Transversal	9 a 12 años	1326 niños/as	Muestras de BPA en orina	IMC CC Circunferencia cadera WHtr (relación cintura estatura) Grosor pliegues cutáneos.	<p>El nivel más alto de BPA en la orina se asoció con sobrepeso en las niñas en la etapa de desarrollo puberal (9 a 12 años): un nivel en la orina de ≥ 2 microgramos/L es más del doble de riesgo de tener sobrepeso que BPA < 2 microg/L. (odds ratio ajustado fue 2,32, IC 95 %: 1,15-4,65).</p> <p>Esta asociación no se dio en los estudiantes varones.</p> <p>Un nivel alto de BPA en la orina se asoció consistentemente con un mayor riesgo de sobrepeso medido por todos los parámetros medidos. Los cocientes de probabilidades estuvieron en el rango de 1,47 a 2,88.</p>
Bhandari et al. 2013 (47)	EE. UU.	transversal	6 a 18 años	2200	BPA urinario	IMC	<p>Asociación positiva entre los niveles crecientes de BPA urinario y el IMC.</p> <p>El aumento de los niveles de BPA en orina y la obesidad fue de gran magnitud y estadísticamente significativa entre los niños, pero débil y estadísticamente no significativa en las niñas (interacción p = 0,07).</p>

							La asociación positiva se dio predominantemente entre los niños blancos no hispanos (odds ratio = 18,89, intervalo de confianza (IC) del 95 %: 3,97, 89,89). Por el contrario, la asociación BPA-obesidad fue débil y estadísticamente no significativa en los otros subgrupos.
Harley et al. 2013 (48)	EE. UU.	Cohorte longitudinal	5 y 9 años	311 niños	El BPA se midió en muestras puntuales de orina recolectadas de madres dos veces durante el embarazo y de niños a los 5 y 9 años	IMC CC	<p>Las concentraciones de BPA en la orina prenatal se asociaron con una disminución del IMC a los 9 años en las niñas, pero no en los niños. Entre las niñas, estar en el tercil más alto de concentraciones prenatales de BPA se asoció con una puntuación z del IMC disminuida ($\beta = -0,47$, IC del 95 %: $-0,87, -0,07$), porcentaje de grasa corporal ($\beta = -4,36$, IC del 95 %: $-8,37, -0,34$) y circunferencia de la cintura ($-4,00$ cm; IC 95 %: $-8,64, 0,65$) y probabilidades reducidas de sobrepeso/obesidad [odds ratio (OR) = 0,37, IC del 95 %: 0,16, 0,91] en comparación con las niñas en el tercil más bajo.</p> <p>Las concentraciones de BPA a los 9 años se asociaron positivamente con el IMC, la circunferencia de la cintura, la masa grasa y el sobrepeso/obesidad a los 9 años en niños y niñas.</p>
Wang et al. 2012 (49)	China	Transversal	8 y 15 años	259	BPA urinario	IMC	Después de ajustar por edad y sexo, el IMC promedio tendió a ser mayor en los grupos del cuartil 2, 3 y 4 de BPA en comparación con el grupo del cuartil 1.

Transande et al. 2012 (50)	EE. UU.	Transversal	6 a 19 años	2839	BPA urinario	IMC	En la población total los ODDS de obesidad estaban incrementados en el segundo cuartil (OR, 2.22 [95% CI, 1.53-3.23]), tercero (OR, 2.09 [95% CI, 1.48-2.95]), y cuarto (OR, 2.53 [95% CI, 1.72-3.74]) p<0.001 para todas las estimaciones.
----------------------------	---------	-------------	-------------	------	--------------	-----	---

TABLA 2. TENSIÓN ARTERIAL

AUTOR Y AÑO	PAÍS	TIPO ESTUDIO	RANGO DE EDAD	PARTICIPANTES	MUESTRA Y MÉTODO	MEDIDAS	RESULTADOS PRINCIPALES
Yalçin et al. 2022 (51)	Turquía	Transversal	12 y 15 años	86 participantes	Muestras de orina de metabolitos de ftalatos y BPA libre y total.	Mediciones de presión arterial ambulatoria (MAPA) de 24 h	No se encontró una relación significativa entre los niveles de BPA y los perfiles de presión arterial.
Montazeri et al. 2022 (52)	España	Cohortes	11 años	416 parejas madre-hijo	Concentraciones puntuales de orina en el primer y/o tercer trimestre de ocho metabolitos de ftalato y siete fenoles (Bisfenol A entre ellos)	presión arterial sistólica y diastólica (PAS y PAD, mmHg)	No se observaron asociaciones estadísticamente significativas entre ninguna de las exposiciones y la PAS o la PAD a los 11 años.
Silva et al. 2021 (23)	Holanda	Prospectivo de cohortes basado en la población desde la vida fetal temprana en adelante en Rotterdam.	6 y 10 años	471 niños holandeses	Medición concentraciones urinarias de ftalatos y bisfenoles a los 6 años.	PAS PAD	Los aumentos de las concentraciones urinarias de BPA se asociaron con una presión arterial diastólica más baja a los 6 años (P < 0,05) y con un aumento de la presión arterial diastólica entre

							los 6 y los 10 años (P< 0,05).
Ouyang et al. 2020 (25)	China	Prospectivo de cohortes	2 años	218 parejas madre-hijo	concentración urinaria de BPA en muestras de orina prenatales y de niños de 2 años, y se clasificó en terciles alto, medio y bajo.	PAS PAD	Los niveles más altos de BPA prenatal se asociaron con una PAS y PAD aumentadas en las niñas, pero no en los niños. En comparación con aquellas con BPA prenatal bajo, la PAS media fue 7,0 (IC 95 %: 2,9-11,2) mmHg más alta, y la PAD fue 4,4 (IC 95 %: 1,2-7,5) mmHg más alta en niñas con niveles prenatales altos de BPA.
Amin et al. 2019 (33)	Iran	Transversal	6 a 18 años	132	Concentraciones urinarias bpa	PAS PAD	Las concentraciones urinarias altas de BPA se asociaron con PAS (p<0.001) y PAD (p=0.01)
Vafeiad i et al. 2016 (39)	Grecia	Prospectivo	Desde nacimiento hasta los 4 años	500 parejas madre-hijo	Concentraciones de BPA en muestras de orina recolectadas en el 1er trimestre del embarazo y a los 2,5 y 4 años de edad.	PAS PAD	No se encontró asociación.
Khalil et al. 2014 (53)	EE. UU.	Transversal	3 a 8 años	39 niños obesos y con sobrepeso	BPA urinario y en suero	PAS PAD	El BPA urinario en niños obesos (varones) se asoció con presión diastólica alta (p=0.014). La asociación de BPA (creatinina) persistió incluso después de ajustar por edad y etnia

TABLA 3. FACTORES VASCULARES

AUTOR Y AÑO	PAÍS	TIPO ESTUDIO	RANGO DE EDAD	PARTICIPANTES	MUESTRA Y MÉTODO	MEDIDAS	RESULTADOS PRINCIPALES
Blaauwendraad et al. 2022 (54)	Países Bajos	Cohorte prospectiva	10 años	935 parejas madre-hijo	Concentración bisfenol en la orina materna en 1,2 y 3er trimestre.	Medición en los niños a los 10 años mediante ecografía de la arteria carótida común: distensibilidad y espesor íntima-media.	Las concentraciones urinarias maternas más altas de bisfenol A se asociaron con un espesor íntima-media carotídeo más bajo en niños a los 10 años. No se encontró asociación con la distensibilidad de la carótida infantil.
Montazeri et al. 2022 (52)	España	Cohortes	11 años	416 parejas madre-hijo	Concentraciones de BPA orina en el primer y/o tercer trimestre del embarazo.	Salud macrovascular mediante velocidad de la onda del pulso (PWV, m/s) y salud microvascular mediante el equivalente de vena/arteria central de la retina (CRAE/CRVE)	El bisfenol-A prenatal se asoció con una disminución de la PWV (β por duplicación de la exposición = -0,06; IC del 95 %: -0,10, -0,01) en niños a los 11 años.

TABLA 4. PERFIL LIPÍDICO

AUTOR Y AÑO	PAÍS	TIPO ESTUDIO	RANGO DE EDAD	PARTICIPANTES	MUESTRA Y MÉTODO	MEDIDAS	RESULTADOS PRINCIPALES
Silva et al. 2021 (23)	Holanda	Prospectivo de cohortes basado en la población desde la vida fetal temprana en adelante	6 y 10 años	471 niños holandeses	Medición de concentraciones urinarias de BPA en niños.	HDL LDL Triglicéridos	Un aumento del rango intercuartílico en las concentraciones urinarias de BPA se asoció con un colesterol HDL más alto a los 6 años ($p < 0,05$).

		en Rotterdam.					
Ouyang et al. 2020 (25)	China	Prospectivo de cohortes	2 años	218 parejas madre-hijo	Concentración urinaria de BPA en muestras de orina prenatales y de niños de 2 años	LDL HDL Colesterol Triglicéridos	No se encontraron asociaciones entre el BPA prenatal y los lípidos séricos.
Amin et al. 2019 (33)	Iran	Transversal	6 a 18 años	132	Concentración urinaria BPA	Colesterol total TG (triglicéridos) HDL LDL	En el modelo sin ajustar los participantes en el tercil mayor de BPA tenían un perfil lipídico mayor. Colesterol total: [T2: 4.18(3.17-9.53), T3: 8.84(6.51-14.20, p< 0.001), TG: [T2: 13.75(11.90-19.40), T3: 17.82(7.82-23.46) p< 0.001], HDL: [T2: 4.17(0.91-9.25), T3: 6.00(0.91-11.08), p = 0.001] LDL: [T2: 1.20(0.2-2.46), T3: 6.94(5.31-9.20), p < 0.001].
Al-Daghri et al. 2017 (55)	Arabia Saudita	Transversal	13 a 16 años	177 (57 niños obesos y 120 no obesos)	BPA en suero en 177 (120 normales y 57 obesos) niños saudíes.	HDL LDL	Una mayor concentración de BPA en suero se asoció significativamente con aumento de colesterol LDL solo en niñas. Correlación significativa (r=0,408)
Vafeiadis et al. 2016 (39)	Grecia	Prospectivo	Desde nacimiento hasta 4 años	500 niños	Concentraciones de BPA en muestras de orina recolectadas en el 1er trimestre del embarazo y a los 2,5 y 4 años.	Lípidos séricos	No se encontró asociación con el BPA prenatal ni postnatal.

TABLA 5. GLUCOSA

AUTOR Y AÑO	PAÍS	TIPO ESTUDIO	RANGO DE EDAD	PARTICIPANTES	MUESTRA Y MÉTODO	MEDIDAS	RESULTADOS PRINCIPALES
Silva et al. 2021 (23)	Holanda	Prospectivo de cohortes basado en la población desde la vida fetal temprana en adelante en Rotterdam.	6 y 10 años	471 niños holandeses	Medición concentraciones urinarias de BPA	Concentraciones de glucosa e insulina plasmática.	No se encontró asociación entre el BPA y concentraciones de glucosa e insulina a los 10 años.
Ouyang et al. 2020 (25)	China	Prospectivo de cohortes	2 años	218 parejas madre-hijo	Concentración urinaria de BPA en muestras de orina prenatales y de niños de 2 años	glucosa plasmática matutina e insulina sérica	En los niños, el nivel medio de BPA prenatal materno se asoció con 0,36 (IC 95 %: 0,04–0,68) mmol/L de glucosa plasmática más alta.
Amin et al. 2019 (33)	Irán	Transversal	6 a 18 años	132	Concentración urinaria de BPA	Glucosa plasmática	Asociación los terciles más altos de BPA con una glucosa plasmática elevada [T2: 1.25(0.21–2.56), T3: 1.43(0.75–3.21), p= 0.03].
Menale et al 2017. (56)	Italia	Observacional transversal	Entre 14 y 16 años	141 niños obesos	BPA en orina	Resistencia a la insulina (HOMA)	Se ha encontrado una asociación directa entre niveles urinarios de BPA y HOMA (r = 0,23; p: 0,0069). La asociación permaneció intacta cuando se ajustó a una serie de parámetros.
Khalil et al. 2014 (53)	EE. UU.	Transversal	3 a 8 años	39 niños obesos y con sobrepeso	Evaluación antropométrica, clínica y bioquímica de las muestras de suero. El BPA urinario ajustado para creatinina.	HOMA (modelo de homeostasis para la resistencia a la insulina)	Asociación significativa en varones de la concentración de BPA sin ajustar para creatinina con la insulina sérica en ayunas y con HOMA-IR.

						Insulina sérica	
Al-Daghri et al. 2017 (55)	Arabia Saudita	Transversal	13 a 16 años	177 (57 niños obesos y 120 no obesos)	BPA en suero en 177 (120 normales y 57 obesos) niños saudíes.	Glucosa e insulina plasmática.	Correlación negativa entre el nivel de BPA y los niveles de insulina, tanto en los niños control con obesidad como sin obesidad.
Lee et al. 2013 (57)	EE. UU.	Transversal	Entre 7 y 8 años	80 niñas preadolescentes	Concentraciones de BPA en orina de niñas de la cohorte de nacimiento y crecimiento de Ewha	Insulina sérica HOMA	Las niñas con el grupo de alta exposición a BPA mostraban niveles más altos de insulina y de índice HOMA que las de los grupos de baja exposición (p<0,05)

TABLA 6. OTRAS ALTERACIONES METABÓLICAS

AUTOR Y AÑO	PAÍS	TIPO ESTUDIO	RANGO DE EDAD	PARTICIPANTES	MUESTRA Y MÉTODO	MEDIDAS	RESULTADOS PRINCIPALES
Gajjar et al. 2022 (20)	EE. UU.	Estudio prospectivo de cohortes de embarazo	8 y 12 años	212 niños	Medición de orina y BPA Y BPS	Adiponectina y leptina sérica	Las concentraciones urinarias de BPA prenatal no se asociaron con las concentraciones séricas de adiponectina o leptina en niños.
Verstrate et al. 2018 (58)	EE. UU.	Transversal	12 a 19 años	944	BPA en orina Y en análisis de sangre	ALT IMC Resistencia insulina	El riesgo de sospecha de EHGA (ALT, IMC, resistencia insulina) aumenta en los participantes en los cuartiles más altos de exposición al BPA, particularmente en los de etnia hispana. Para el segundo cuartil (OR 6.12, IC 95% 1.62–23.15) en comparación con el primer cuartil

Al-Daghri et al. 2017 (55)	Arabia saudita	Transversal	13 a 16 años	177 (57 niños obesos y 120 no obesos)	BPA en suero en 177 (120 normales y 57 obesos) niños saudíes.	Leptina sérica	El aumento general del nivel de BPA se ha asoció con el aumento del nivel de leptina.
Vafeia di et al. 2016 (39)	Grecia	Prospectivo	Desde nacimiento hasta los 4 años	500 niños	Concentraciones de BPA en muestras puntuales de orina recolectadas en el 1er trimestre del embarazo y a los 2,5 y 4 años.	Adipocinas y proteína C reactiva a los 4 años.	No se encontró asociación.
Menale et al. 2017 (56)	Italia	Observacional transversal	Entre 4 y 16 años	141 niños obesos	Estudio in vitro de adipocitos de tejido adiposo en niños obesos.	Resistina sérica y adiponectina	Se encontró una fuerte asociación inversa entre BPA y adiponectina ($r = -0,48$; $p < 0,0001$). Después del tratamiento con BPA de los adipocitos in vitro la expresión de adiponectina se reguló a la baja ($p < 0,05$). Los resultados mostraron que el BPA a 10 y 10 nM alteraban significativamente la expresión de adiponectina en las células adiposas decreciendo el nivel de mRNA y sugiriendo una reducción de la liberación de adiponectina.
Khalil et al. 2014 (53)	EE. UU.	Transversal	3 a 8 años	39 niños obesos y con sobrepeso	BPA urinario ajustado para creatinina.	Tiroxina sérica	La mayor concentración urinaria de BPA en niños con sobrepeso y obesidad se asoció con un aumento de la tiroxina libre.
Volberg et al. 2013 (59)	EE. UU.	Cohorte de nacimiento longitudinal	9 años	188 parejas madre-hijo	Medición BPA urinario durante el embarazo temprano ($12,6 \pm 3,9$ SG) y tardío ($26,3 \pm 2,5$ SG) y en niños de 9 años.	Adiponectina Leptina	En niños las concentraciones de BPA en orina al final del embarazo se asociaron positivamente con los niveles de leptina a los 9 años ($\beta = 0,06$, $P = 0,01$). En niñas las concentraciones de BPA en el embarazo temprano se asociaron

							positivamente con los niveles de adiponectina a los 9 años ($\beta = 3,71$, $P = 0,03$)
							No se encontraron asociaciones significativas entre la exposición simultánea a BPA y las adipocinas infantiles a los 9 años

7. DISCUSIÓN

En esta revisión sistemática nos encontramos principalmente con dos tipos de estudios. Por un lado, aquellos considerados como prenatales, que consisten en estudios de cohortes de parejas madre-hijo/a, basados en mediciones urinarias de BPA materno y su relación con distintos parámetros antropométricos y factores de riesgo vascular en la descendencia, y, por otro lado, aquellos que consideraremos postnatales, en los que la medición de BPA se realizó a partir de las muestras urinarias de los niños/as en diferentes edades.

La parte más importante de la revisión la constituyen artículos que estudian la asociación del BPA y la obesidad en la infancia y la adolescencia, aunque también se encontraron un número significativo de artículos en relación con los factores de riesgo cardiovascular.

La evaluación de la **obesidad** en la mayoría de los estudios se realizó fundamentalmente mediante el IMC. Dependiendo del estudio para clasificar la obesidad se utilizó el percentil 85 del IMC o el percentil 90 y 95.

Diversos estudios observaron una asociación entre las mediciones más altas de BPA (clasificadas en cuartiles, terciles o en forma de exposición alta/baja) con el IMC y también con otra serie de parámetros que se utilizaron como medida de evaluación de la obesidad, como la circunferencia de la cintura (CC), la relación cintura-talla (WHtr “waist to height ratio”), el grosor de los pliegues cutáneos o el porcentaje de grasa corporal.

Encontramos 21 estudios postnatales que relacionan los niveles de BPA con la obesidad, observándose en la mayoría algún tipo de asociación. Estudios como Eng et al. (45), Wang et al. (49), Trasande et al. (50) y otros, encontraron asociaciones entre los cuartiles más altos de BPA y el IMC.

Un buen ejemplo es el estudio Amin et al. (33) realizado en Irán que comprendía un número de 132 niños entre las edades de 6 y 18 años. Los resultados de este estudio mostraban una clara relación positiva entre el BPA con el IMC (índice de masa corporal) y la CC (circunferencia de la cintura). En

este estudio se utilizó un modelo de regresión logística donde los participantes del segundo y tercer tercil de BPA en orina tenían 4.11 y 12.48 veces mayores ODDS para obesidad que los del primer tercil. En el estudio Malik et al. (21), los niveles de BPA urinario en ayunas más altos (>2ng/ml) en niños, constituían un mayor riesgo de obesidad que niveles de bisfenol A más bajos(<2ng/ml).

Varios estudios asociaban positivamente niveles aumentados de BPA en orina con la circunferencia de la cintura (CC) (30, 36, 42, 43, 45) y con la relación cintura-talla (WHtr, "waist to height ratio") (28, 29, 40,43). Otros estudios encontraron distintas asociaciones entre elevaciones de BPA y el grosor de los pliegues cutáneos (36,43).

Li et al. (33) con un tamaño muestral de 1860 niños encontró asociación entre los cuartiles más altos de BPA con puntuaciones z elevadas del índice de masa grasa corporal magra (LBMI, por sus siglas en inglés) i con el índice de masa grasa (FMI).

Encontramos algunos estudios con algunas peculiaridades como el caso del estudio Heras-González et al. (15), realizado en España de 300 niños, en el cual para la medición del BPA se realizó un análisis de saliva, comparando a los niños que llevaban selladores/composites dentales, compuesto portador de BPA, con aquellos que no llevaban, observándose un ligero aumento del IMC en aquellos que llevaban selladores dentales.

De los 21 estudios postnatales analizados, solo 7 no encontraron ninguna asociación positiva y en dos de ellos la asociación fue negativa (17,20).

Respecto a la relación entre los valores prenatales de BPA y la obesidad infantil, encontramos 11 estudios de parejas madre-hijo que midieron la concentración urinaria de BPA durante distintos periodos del embarazo (primer, segundo y tercer trimestre) dependiendo del estudio y buscaron su posterior asociación con parámetros antropométricos en los hijos.

El análisis de todos estos estudios muestra una gran heterogeneidad tanto en los parámetros valorados (distintos periodos del embarazo, mediciones antropométricas, edades de medición...) como en los resultados obtenidos (diferentes resultados y asociaciones que dependen de factores como la edad o el sexo) que hacen, por tanto, muy difícil una valoración global.

Las relaciones principales que se establecen de los niveles de BPA maternos fueron con la circunferencia de la cintura (CC) solo en niñas en Guo et al. (24), con la suma del grosor de los pliegues cutáneos también en niñas (32), con el FMI (índice masa grasa) y circunferencia de a cintura (CC) (34) y con el porcentaje de masa grasa (35).

Un estudio con características particulares de este grupo es el estudio Sur. Choi et al. (21), que encontró que la exposición a BPA prenatal producía una mayor metilación en unos sitios del genoma relacionados con la obesidad (sitios CPG) y a su vez esta metilación se asoció positivamente con un aumento del IMC en niñas de 2 a 8 años.

Diversos estudios no encontraron asociación entre la exposición prenatal a BPA con parámetros antropométricos (22,23,36) y dos encontraron asociaciones negativas (45,38).

Para la asociación con la **tensión arterial** un número total de siete artículos han sido recopilados en esta revisión sistemática. Cuatro de ellos son estudios postnatales y tres prenatales.

Entre los estudios postnatales, el estudio Silva et al. (23) encontró que las concentraciones urinarias de BPA se asociaban con un aumento de la presión arterial diastólica infantil. En el estudio Amin et al. (33), se observó un leve aumento de la presión arterial sistólica (PAS) y la presión arterial diastólica (PAD) en aquellos niños que se encontraban en los terciles más altos para BPA.

Otro estudio (50) asoció el BPA urinario en niños obesos (varones) con una presión diastólica mayor.

El estudio Yalçın et al. no encontró una asociación significativa entre los niveles de BPA y la presión arterial (45).

En cuanto a los estudios prenatales de parejas madre-hijo solamente uno de los tres estudios, Ouyang et al. 2020 (25), encontró que las concentraciones más altas de BPA prenatal en orina materna se asociaban con un aumento de la PAS y PAD en niñas de 2 años, pero no en niños.

No obstante, en los otros 2 estudios no se encontró asociación entre la tensión arterial y el BPA. (52) (39) .

En referencia a los **cambios vasculares** relacionados con la exposición al BPA hemos encontrado dos estudios, ambos prenatales. En uno se analiza el espesor íntima-media carotídeo encontrándose una relación negativa con la exposición al BPA materno (51). El otro observó una disminución de la velocidad de la onda de pulso (PWV) a los 11 años (49).

En cuanto a la asociación del BPA con **alteraciones del perfil lipídico** obtuvimos 5 artículos, 3 de carácter postnatal y 2 prenatales.

En los postnatales, los resultados en cuanto al perfil aterogénico son contradictorios. En un estudio de 471 niños holandeses, Silva et al. 2021 (23), se encontró una relación positiva entre las concentraciones urinarias de BPA y el colesterol HDL a los 6 años. En otro estudio (52) la mayor concentración de BPA en suero se asoció significativamente con aumentos de colesterol LDL solo en niñas y en el otro (30), el BPA urinario se asoció con un perfil lipídico total mayor (colesterol total, triglicéridos, HDL y el LDL).

Los dos estudios prospectivos de parejas madre-hijo no encontraron asociaciones significativas (36,22)

En esta revisión sistemática se han encontrado también 7 artículos que relacionan el BPA con el **metabolismo de la glucosa**, solo uno de ellos de carácter prenatal (30).

En general, si bien existen asociaciones tanto con los niveles de glucosa plasmática (22,30), el índice HOMA (50,53,54) o la insulina (50,54), estas asociaciones son débiles o de escasa magnitud. Encontramos también otros dos artículos que no mostraron asociaciones con los niveles de glucosa e insulina (20) o que estas fueron negativas (52).

Entre los resultados obtenidos en la revisión sistemática encontramos una serie de artículos que asocian el BPA con **otras alteraciones metabólicas**.

Verstaete et al. (55) en su estudio de 944 participantes encontró una relación positiva de los niveles de BPA con los factores de riesgo asociados a la enfermedad hígado graso no alcohólico (ALT, IMC, resistencia a la insulina).

Otro estudio (56) relacionó el BPA en orina al final del embarazo con niveles elevados de leptina y adiponectina en los niños a los 9 años.

En dos estudios postnatales uno de ellos encontró asociación con niveles de leptina sérica (52) y otro no encontró asociación (36).

Otro estudio relacionó una mayor concentración urinaria de BPA en niños obesos con un aumento de la tiroxina libre (50).

Por último, quiero destacar los resultados de un estudio in vitro de tejido adiposo de 141 niños obesos, que mostró que el BPA alteraba de manera significativa la expresión de adiponectina (hormona reguladora del metabolismo lipídico) en las células adiposas, reduciéndose su liberación (53).

8. CONCLUSIONES

1. Los niveles elevados de BPA en niños podrían asociarse con un mayor riesgo de obesidad.
2. A pesar de que se han establecido factores epigenéticos que explicarían la relación entre el BPA materno y la obesidad infantil, es difícil establecer una asociación, dado que los distintos estudios son heterogéneos y muestran relaciones contradictorias.
3. Podría haber una asociación entre la exposición postnatal de BPA con la tensión arterial y con el metabolismo de la glucosa, no así con un perfil lipídico aterogénico.
4. No se ha encontrado ninguna asociación relevante entre los niveles de BPA prenatales con los diferentes factores de riesgo cardiovascular.

5. Los niveles de BPA se han relacionado también con otras alteraciones metabólicas como la enfermedad del hígado graso y los niveles de leptina, adiponectina o tiroxina, que podrían ser susceptibles de futuras investigaciones.

9. BIBLIOGRAFÍA.

1. PLAN ESTRATÉGICO NACIONAL PARA LA REDUCCIÓN DE LA OBESIDAD INFANTIL (2022-2030) Resumen ejecutivo.
2. WHO European Childhood Obesity Surveillance Initiative (COSI).
3. ESTRATEGIA NAOS.
4. Drozd D, Alvarez-Pitti J, Wójcik M, Borghi C, Gabbianelli R, Mazur A, et al. Obesity and Cardiometabolic Risk Factors: From Childhood to Adulthood. *Nutrients*. 2021 Nov 22;13(11):4176.
5. Arias MP, Castro-Feijóo L, Conde JB, Cabanas Rodríguez P. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2020- Volumen 11. Número 2 REVISIONES *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2020; Volumen 11. (2).
6. Hamid N, Junaid M, Pei DS. Combined toxicity of endocrine-disrupting chemicals: A review. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2021 Jun;215:112136.
7. Juan-García A, Gallego C, Font G. Toxicidad del Bisfenol A: Revisión. *Rev Toxicol*. 2015;32:144–60.
8. vom Saal FS, Vandenberg LN. Update on the Health Effects of Bisphenol A: Overwhelming Evidence of Harm. *Endocrinology*. 2021 Mar 1;162(3).
9. Colorado-Yohar SM, Castillo-González AC, Sánchez-Meca J, Rubio-Aparicio M, Sánchez-Rodríguez D, Salamanca-Fernández E, et al. Concentrations of bisphenol-A in adults from the general population: A systematic review and meta-analysis. *Science of The Total Environment*. 2021 Jun;775:145755.
10. Cimmino I, Fiory F, Perruolo G, Miele C, Beguinot F, Formisano P, et al. Potential Mechanisms of Bisphenol A (BPA) Contributing to Human Disease. *Int J Mol Sci*. 2020 Aug 11;21(16):5761.
11. Thayer KA, Doerge DR, Hunt D, Schurman SH, Twaddle NC, Churchwell MI, et al. Pharmacokinetics of bisphenol A in humans following a single oral administration. *Environ Int*. 2015 Oct;83:107–15.
12. Soriano S, Ripoll C, Alonso-Magdalena P, Fuentes E, Quesada I, Nadal A, et al. Effects of Bisphenol A on ion channels: Experimental evidence and molecular mechanisms. *Steroids*. 2016 Jul;111:12–20.
13. Soriano S, Alonso-Magdalena P, García-Arévalo M, Novials A, Muhammed SJ, Salehi A, et al. Rapid Insulinotropic Action of Low Doses of Bisphenol-A on Mouse and Human Islets of Langerhans: Role of Estrogen Receptor β . *PLoS One*. 2012 Feb 8;7(2):e31109.
14. Ben-Jonathan N, Hugo ER, Brandebourg TD. Effects of bisphenol A on adipokine release from human adipose tissue: Implications for the metabolic syndrome. *Mol Cell Endocrinol*. 2009 May 25;304(1–2):49–54.
15. REGLAMENTO (UE) 2018/213 DE LA COMISIÓN de 12 de febrero de 2018 sobre el uso de bisfenol A en los barnices y revestimientos destinados a entrar en contacto con los alimentos y por el que se modifica el Reglamento (UE) n.o 10/2011 por lo que respecta al uso de dicha sustancia en materiales plásticos en contacto con los alimentos. *Diario oficial de la Unión Europea*.

16. Lambré C, Barat Baviera JM, Bolognesi C, Chesson A, Cocconcelli PS, Crebelli R, et al. Re-evaluation of the risks to public health related to the presence of bisphenol A (BPA) in foodstuffs. *EFSA Journal*. 2023 Apr;21(4).
17. Ley 7/2022, de 8 de abril, de residuos y suelos contaminados para una economía circular. BOE. Legislación consolidada.
18. Heras-González L, Espino D, Jimenez-Casquet MJ, Lopez-Moro A, Olea-Serrano F, Mariscal-Arcas M. Influence of BPA exposure, measured in saliva, on childhood weight. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:1040583.
19. Seo MY, Moon S, Kim SH, Park MJ. Associations of Phthalate Metabolites and Bisphenol A Levels with Obesity in Children: The Korean National Environmental Health Survey (KoNEHS) 2015 to 2017. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2022 Apr;37(2):249–60.
20. Gajjar P, Liu Y, Li N, Buckley JP, Chen A, Lanphear BP, et al. Associations of mid-childhood bisphenol A and bisphenol S exposure with mid-childhood and adolescent obesity. *Environ Epidemiol*. 2022 Feb;6(1):e187.
21. Malik VS, Ravindra K, Rattan P, Dayal D, Attri SV. Environmental exposure to urinary Bisphenol-A in North Indian children aged between 6 and 16 years and its association with body mass index. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2021 Jun;28(23):29085–95.
22. Aktağ E, Yurdakök K, Yalçın SS, Kandemir N. Urinary bisphenol A levels in prepubertal children with exogenous obesity according to presence of metabolic syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2021 Apr 27;34(4):495–502.
23. Silva CC V, Jaddoe VW V, Sol CM, El Marroun H, Martinez-Moral MP, Kannan K, et al. Phthalate and Bisphenol Urinary Concentrations, Body Fat Measures, and Cardiovascular Risk Factors in Dutch School-Age Children. *Obesity (Silver Spring)*. 2021 Feb;29(2):409–17.
24. Choi YJ, Lee YA, Hong YC, Cho J, Lee KS, Shin CH, et al. Effect of prenatal bisphenol A exposure on early childhood body mass index through epigenetic influence on the insulin-like growth factor 2 receptor (IGF2R) gene. *Environ Int*. 2020 Oct;143:105929.
25. Ouyang F, Zhang GH, Du K, Shen L, Ma R, Wang X, et al. Maternal prenatal urinary bisphenol A level and child cardio-metabolic risk factors: A prospective cohort study. *Environ Pollut*. 2020 Oct;265(Pt A):115008.
26. Heinsberg LW, Bui CNN, Hartle JC, Sereika SM, Choy CC, Wang D, et al. Estimated Dietary Bisphenol-A Exposure and Adiposity in Samoan Mothers and Children. *Toxics*. 2020 Sep 2;8(3):67.
27. Guo J, Zhang J, Wu C, Xiao H, Lv S, Lu D, et al. Urinary bisphenol A concentrations and adiposity measures at age 7 years in a prospective birth cohort. *Chemosphere*. 2020 Jul;251:126340.
28. Okubo Y, Handa A, Belin T. Serial cross-sectional study for the association between urinary bisphenol A and paediatric obesity: Recent updates using NHANES 2003-2014. *Pediatr Obes*. 2019 Dec 30;14(12).
29. Jacobson MH, Woodward M, Bao W, Liu B, Trasande L. Urinary Bisphenols and Obesity Prevalence Among U.S. Children and Adolescents. *J Endocr Soc*. 2019 Sep 1;3(9):1715–26.

30. Mansouri V, Ebrahimpour K, Poursafa P, Riahi R, Shoshtari-Yeganeh B, Hystad P, et al. Exposure to phthalates and bisphenol A is associated with higher risk of cardiometabolic impairment in normal weight children. *Environmental Science and Pollution Research*. 2019 Jun 4;26(18):18604–14.
31. Mustieles V, Casas M, Ferrando-Marco P, Ocón-Hernández O, Reina-Pérez I, Rodríguez-Carrillo A, et al. Bisphenol A and adiposity measures in peripubertal boys from the INMA-Granada cohort. *Environ Res*. 2019 Jun;173:443–51.
32. Liu B, Lehmler HJ, Sun Y, Xu G, Sun Q, Snetselaar LG, et al. Association of Bisphenol A and Its Substitutes, Bisphenol F and Bisphenol S, with Obesity in United States Children and Adolescents. *Diabetes Metab J*. 2019 Feb;43(1):59–75.
33. Amin MM, Ebrahim K, Hashemi M, Shoshtari-Yeganeh B, Rafiei N, Mansourian M, et al. Association of exposure to Bisphenol A with obesity and cardiometabolic risk factors in children and adolescents. *Int J Environ Health Res*. 2019 Jan 2;29(1):94–106.
34. Yang TC, Peterson KE, Meeker JD, Sánchez BN, Zhang Z, Cantoral A, et al. Exposure to Bisphenol A and phthalates metabolites in the third trimester of pregnancy and BMI trajectories. *Pediatr Obes*. 2018 Sep;13(9):550–7.
35. Yang TC, Peterson KE, Meeker JD, Sánchez BN, Zhang Z, Cantoral A, et al. Bisphenol A and phthalates in utero and in childhood: association with child BMI z-score and adiposity. *Environ Res*. 2017 Jul;156:326–33.
36. Li J, Lai H, Chen S, Zhu H, Lai S. Gender differences in the associations between urinary bisphenol A and body composition among American children: The National Health and Nutrition Examination Survey, 2003–2006. *J Epidemiol*. 2017 May;27(5):228–34.
37. Hoepner LA, Whyatt RM, Widen EM, Hassoun A, Oberfield SE, Mueller NT, et al. Bisphenol A and Adiposity in an Inner-City Birth Cohort. *Environ Health Perspect*. 2016 Oct;124(10):1644–50.
38. Buckley JP, Herring AH, Wolff MS, Calafat AM, Engel SM. Prenatal exposure to environmental phenols and childhood fat mass in the Mount Sinai Children’s Environmental Health Study. *Environ Int*. 2016 May;91:350–6.
39. Vafeiadi M, Roumeliotaki T, Myridakis A, Chalkiadaki G, Fthenou E, Dermitzaki E, et al. Association of early life exposure to bisphenol A with obesity and cardiometabolic traits in childhood. *Environ Res*. 2016 Apr;146:379–87.
40. Xue J, Wu Q, Sakthivel S, Pavithran P V., Vasukutty JR, Kannan K. Urinary levels of endocrine-disrupting chemicals, including bisphenols, bisphenol A diglycidyl ethers, benzophenones, parabens, and triclosan in obese and non-obese Indian children. *Environ Res*. 2015 Feb;137:120–8.
41. Braun JM, Lanphear BP, Calafat AM, Deria S, Khoury J, Howe CJ, et al. Early-Life Bisphenol A Exposure and Child Body Mass Index: A Prospective Cohort Study. *Environ Health Perspect*. 2014 Nov;122(11):1239–45.
42. Choi J, Eom J, Kim J, Lee S, Kim Y. Association between some endocrine-disrupting chemicals and childhood obesity in biological samples of young girls: A cross-sectional study. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2014 Jul;38(1):51–7.

43. Wells EM, Jackson LW, Koontz MB. Association between bisphenol A and waist-to-height ratio among children: National Health and Nutrition Examination Survey, 2003–2010. *Ann Epidemiol.* 2014 Feb;24(2):165–7.
44. Valvi D, Casas M, Mendez MA, Ballesteros-Gómez A, Luque N, Rubio S, et al. Prenatal Bisphenol A Urine Concentrations and Early Rapid Growth and Overweight Risk in the Offspring. *Epidemiology.* 2013 Nov;24(6):791–9.
45. Eng DS, Lee JM, Gebremariam A, Meeker JD, Peterson K, Padmanabhan V. Bisphenol A and Chronic Disease Risk Factors in US Children. *Pediatrics.* 2013 Sep 1;132(3):e637–45.
46. Li DK, Miao M, Zhou Z, Wu C, Shi H, Liu X, et al. Urine Bisphenol-A Level in Relation to Obesity and Overweight in School-Age Children. *PLoS One.* 2013 Jun 12;8(6):e65399.
47. Bhandari R, Xiao J, Shankar A. Urinary Bisphenol A and Obesity in US Children. *Am J Epidemiol.* 2013 Jun 1;177(11):1263–70.
48. Harley KG, Schall RA, Chevrier J, Tyler K, Aguirre H, Bradman A, et al. Prenatal and Postnatal Bisphenol A Exposure and Body Mass Index in Childhood in the CHAMACOS Cohort. *Environ Health Perspect.* 2013 Apr;121(4):514–20.
49. Wang H xing, Zhou Y, Tang C xi, Wu J gui, Chen Y, Jiang Q wu. Association between bisphenol A exposure and body mass index in Chinese school children: a cross-sectional study. *Environmental Health.* 2012 Dec 19;11(1):79.
50. Trasande L, Attina TM, Blustein J. Association Between Urinary Bisphenol A Concentration and Obesity Prevalence in Children and Adolescents. *JAMA.* 2012 Sep 19;308(11):1113.
51. Yalçın SS, Erdal İ, Oğuz B, Duzova A. Association of urine phthalate metabolites, bisphenol A levels and serum electrolytes with 24-h blood pressure profile in adolescents. *BMC Nephrol.* 2022 Dec 12;23(1):141.
52. Montazeri P, Fossati S, Warembourg C, Casas M, Clemente DBP, Garcia-Esteban R, et al. Prenatal exposure to phthalates and phenols and preclinical vascular health during early adolescence. *Int J Hyg Environ Health.* 2022 Mar;240:113909.
53. Khalil N, Ebert JR, Wang L, Belcher S, Lee M, Czerwinski SA, et al. Bisphenol A and cardiometabolic risk factors in obese children. *Science of The Total Environment.* 2014 Feb;470–471:726–32.
54. Blaauwendraad SM, Gaillard R, Santos S, Sol CM, Kannan K, Trasande L, et al. Maternal Phthalate and Bisphenol Urine Concentrations during Pregnancy and Early Markers of Arterial Health in Children. *Environ Health Perspect.* 2022 Apr;130(4).
55. Al-Daghri NM, Abd-Alrahman SH, Bukhari I, Panigrahy A, Khattak MN, Alokail M. BPA exposure is related to metabolic changes in obese Saudi children. *Int J Clin Exp Pathol.* 2017;10(9):9910–6.
56. Menale C, Grandone A, Nicolucci C, Cirillo G, Crispi S, Di Sessa A, et al. Bisphenol A is associated with insulin resistance and modulates adiponectin and resistin gene expression in obese children. *Pediatr Obes.* 2017 Oct;12(5):380–7.
57. Lee H, Kim Y, Lee H, Gwak H, Park E, Cho S, et al. Effect of Urinary Bisphenol A on Androgenic Hormones and Insulin Resistance in Preadolescent Girls: A Pilot Study from the Ewha Birth & Growth Cohort. *Int J Environ Res Public Health.* 2013 Nov 1;10(11):5737–49.

58. Verstraete SG, Wojcicki JM, Perito ER, Rosenthal P. Bisphenol a increases risk for presumed non-alcoholic fatty liver disease in Hispanic adolescents in NHANES 2003-2010. *Environ Health*. 2018 Feb 1;17(1):12.
59. Volberg V, Harley K, Calafat AM, Davé V, McFadden J, Eskenazi B, et al. Maternal bisphenol a exposure during pregnancy and its association with adipokines in Mexican-American children. *Environ Mol Mutagen*. 2013 Oct;54(8):621–8.