

Influencia de disruptores endocrinos medioambientales sobre la adipogénesis

Influence of Endocrine disrupting chemicals on adipogenesis

Jorge Enrique González-Casanova Dr. rer med¹, Sonia Liliána Pertuz Cruz MSc², Mónica Chávez Vivas³, Diana Marcela Rojas-Gómez Dr. rer med⁴

¹Facultad de Ciencias de la Salud, Instituto de Ciencias Biomédicas, Universidad Autónoma de Chile, Santiago, Chile.

²Programa de Nutrición y Dietética. Departamento de Nutrición Humana. Facultad de Medicina. Universidad Nacional de Colombia

³Profesor Titular Facultad Ciencias de la Salud. Universidad Libre, Seccional Cali. Colombia

⁴Escuela de Nutrición y Dietética, Facultad de Medicina, Universidad Andrés Bello, Santiago, Chile.

Diana Marcela Rojas Gómez. Escuela de Nutrición y Dietética. Universidad Andrés Bello

República 590. Santiago. Chile. Email: diana.rojas@unab.cl

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés

Resumen

A raíz del incremento a nivel mundial de la prevalencia de sobrepeso y obesidad tanto en adultos como en niños, con consecuencias en la salud pública, la obesidad se ha convertido en un blanco de estudio de diferentes grupos de investigación, lo que a su vez involucra el entendimiento del proceso de adipogénesis. El proceso de diferenciación de adipocitos es complejo e incluye varios pasos altamente regulados que inducen al fenotipo característico de adipocito maduro, proceso promovido por la activación de los reguladores maestros de las familias de PPAR γ y C/EBPs. La adipogénesis es afectada por diversos factores que incluyen el estado nutricional, mecanismos fisiológicos y también por factores ambientales.

Por otra parte, se ha propuesto que diversos contaminantes ambientales, especialmente aquellos con actividades disruptivas endocrinas, están emergiendo como nuevos factores de riesgo para desarrollar obesidad. Químicos disruptores endocrinos son sustancias ambientales que presentan actividad biológica cuyo blanco es la alteración de la función del sistema endocrino, influyendo también en la regulación fisiológica del tejido adiposo. En la presente revisión se expondrán los diferentes disruptores endocrinos a los cuales se les ha comprobado experimentalmente que influyen en la regulación del proceso de adipogénesis.

Palabras Claves: Adipogénesis, Obesidad, Disruptores endocrinos, PPAR γ

Abstract

As a result of the worldwide increase in the prevalence of overweight and obesity in adults and children, with consequences in public health, obesity has become a target of study of different research groups, which in turn involves the understanding of the process of adipogenesis. The adipocyte differentiation process is a complex process and involves diverse highly regulated steps resulting in a mature adipocyte phenotype, which in turn promotes the activation of PPAR γ and C/EBP family, the master regulators of adipogenesis. Adipogenesis is affected by various factors including nutritional status, physiological mechanisms and also environmental factors.

On the other hand, it has been proposed that various environmental pollutants, especially those with disruptive endocrine activities, are emerging as new risk factors to develop obesity. Endocrine disrupting chemicals are environmental substances that have biological activity whose target is the alteration of the function of the endocrine system, also influencing the physiological regulation of adipose tissue. In the present review we will expose the different endocrine disruptors that have been experimentally proven to influence the regulation of the adipogenesis.

Keywords: Adipogenesis, Obesity, Endocrine disruptors, PPAR γ

La prevalencia de obesidad a nivel mundial ha incrementado dramáticamente en las últimas décadas y a pesar que algunos componentes etiológicos incluyendo la ingesta excesiva de energía en cooperación con un estilo de vida sedentario han sido bien identificados, ellos no explican completamente los mecanismos que están produciendo el inmenso crecimiento epidémico de la obesidad. Actualmente la obesidad, sobre todo en países desarrollados, es considerado un serio problema de salud pública.

Según estimaciones de la OMS, la prevalencia de obesidad en los últimos 40 años se ha casi triplicado a nivel global, y este incremento se ha observado tanto en adultos como niños. Las últimas cifras entregadas por este organismo mostraron un pronóstico para el año 2016, donde un 39% de la población adulta (mayores de 18 años) presentaría sobrepeso y un 13% obesidad.

Desafortunadamente, este incremento también se ha observado en etapas tempranas del desarrollo humano, de hecho, las estimaciones de obesidad infantil, incluidos niños y adolescentes se ha incrementado de menos de 1% en 1975 a 7% en el 2016. Es decir, en la actualidad existen 41 millones de niños menores de 5 años en estado de obesidad y unos 340 millones de niños y adolescentes, entre 5 y 19 años, en condición de sobrepeso y obesidad.

Adipogénesis

La capacidad que tienen ciertas células de dividirse y originar diferentes, determinados y especializados linajes celulares es denominada diferenciación celular. Esta facultad celular es inducida por la activación de procesos específicos y elaborados tales como expresión de genes, factores de transcripción y proteínas además de cambios morfológicos y detención del crecimiento celular. Un caso particular de diferenciación celular que ha sido objeto de numerosos estudios en los últimos años, corresponde a la adipogénesis, que es la capacidad que tiene un organismo de originar adipocitos maduros a partir de una célula madre mesenquimal (CMM). Los adipocitos maduros son los constituyentes principales del tejido adiposo. Este tejido corresponde al 15 -29% y al 20-25% del peso corporal de hombres y mujeres respectivamente, con un IMC normal.

Existen dos tipos de tejido adiposo, el blanco y el pardo, que presentan grandes diferencias en cuanto a función, distribución y a su misma constitución. El tejido adiposo blanco se distribuye mayormente en adultos a diferencia de del tejido adiposo pardo que se observa principalmente en recién nacidos.

El tejido adiposo antiguamente era descrito como un tejido inerte cuya función se limitaba a constituir el reservorio energético del organismo, por acumulación de triglicéridos. A partir de los años 90s, este tejido empieza a llamar la atención

de los científicos y es ahora considerado como un tejido altamente activo y dinámico, con una gran variedad de funciones hormonales, inmunológicas y de regulación de homeostasis energética^{1,2}. Es por ello, que el estudio del proceso de diferenciación de los adipocitos, ha adquirido gran importancia debido también a su relación con diferentes patologías como obesidad, diabetes³ resistencia a la insulina^{4,5}, osteoporosis^{6,7}, artritis reumatoidea y osteoartritis⁸.

Por otra parte, las CMM son células multipotenciales que pueden dar origen a diferentes linajes celulares tales como osteoblastos, condrocitos, miocitos y adipocitos⁹. El proceso de diferenciación a adipocitos ocurre a lo largo de las diferentes etapas de desarrollo de los organismos y está controlado tanto por factores nutricionales como también por factores genéticos y ambientales. Para el estudio de la formación de adipocitos y su relación con obesidad existen diferentes modelos de líneas celulares que son ampliamente utilizados por investigadores^{10,11}. En el estudio *in vitro* se destaca el empleo de las líneas celulares de embrión de ratón 3T3-L1 y 3T3-F442A que pueden ser inducidas a diferenciación bajo exposición química y hormonal.

Básicamente una CMM en respuesta a una señal extracelular experimenta procesos de proliferación y expansión clonal que originan un pre-adipocito, células de alta plasticidad, que finalmente se diferenciará en una célula con un fenotipo definido característico, el adipocito maduro. En una primera etapa del proceso la CMM converge en un pre-adipocito que no se diferencia morfológicamente de su célula precursora, pero en el que ocurren procesos de activación que involucran factores de transcripción de la familia AP1. Posteriormente se inicia una etapa de diferenciación terminal donde el adipocito resultante adquiere el equipamiento especializado para la secreción y síntesis de proteínas y lípidos específicos del linaje al cual se ha diferenciado.

Se han descrito distintas señales que influyen la adipogénesis, por ejemplo, son conocidos por su acción de inducción de este proceso el factor de crecimiento de fibroblastos tipo 1 (FGF1)¹², el factor de crecimiento insulínico tipo 1(IGF1)¹³ así como la vía de señalización de WNT¹⁴. Por otro lado existe un efecto inhibitorio sobre la adipogénesis al activarse la vía de señalización hedgehog (HH)¹⁵.

Existen importantes trabajos que han descrito en detalle los procesos biológicos que controlan la etapa de diferenciación terminal de las células adiposas^{16,17}.

Factores de Transcripción que regulan la adipogénesis

Es sabido que la diferenciación de los adipocitos es un proceso complejo constituido por varias etapas y que está ampliamente regulado tanto por la expresión específica de proteínas y factores de transcripción.

En la fase inicial se induce por la expresión las proteínas de unión a CCAAT/enhancer β (C/EBP β) y C/EBP δ . Estas

proteínas dan origen a una segunda etapa, ya que entre sus blancos se encuentran los promotores de los genes que codifican para PPAR γ (peroxisome proliferator-activated receptor gamma) y C/EBP α .

PPAR γ es considerado el factor de transcripción maestro del proceso de diferenciación de los adipocitos, ya que al activarse por la unión a su ligando se inducen cambios morfológicos y la expresión de todos los genes específicos de los adipocitos maduros. PPAR γ juega un rol importante en el proceso de diferenciación de adipocitos del tejido adiposo blanco y pardo. Han sido descritos dos isoformas de PPAR las cuales se producen por "splicing" alternativos. La isoforma 2 de PPAR, se expresa mayormente en el tejido adiposo y cuya función es promover el almacenamiento de triglicéridos¹⁸, ha sido relacionada con obesidad, resistencia a la insulina¹⁹ y dislipidemia²⁰. La isoforma 1 de PPAR es ubicua en otros tipos celulares diferentes a los adipocitos. PPAR γ activa al promotor del gen que codifica para C/EBP α y de manera recíproca e inversa C/EBP α activa al promotor de PPAR γ generando un "loop" de retroalimentación positiva. Ambos genes cooperan uniéndose a sitios de regiones promotoras de variados genes que se expresan durante el proceso de diferenciación así como también en el adipocito maduro²¹, ejemplo de estos genes son los que codifican para proteínas involucradas en la sensibilidad a insulina, lipólisis y lipogénesis.

Se han reportado otros factores involucrados en la diferenciación de los adipocitos tales como Krox20²² y algunos KLF (Krüppel-like factors)^{23,24}.

Como se acaba de mencionar existe una variedad de factores y eventos que regulan el proceso de adipogénesis y de manera directa podrían estar contribuyendo a la etiología de la obesidad, e interesantemente, hallazgos convincentes han sugerido que los contaminantes ambientales, especialmente aquellos con actividades disruptivas endocrinas, están emergiendo como nuevos factores de riesgo para desarrollar obesidad.

Químicos disruptores endocrinos son sustancias ambientales que presentan actividad biológica cuyo blanco es la alteración de la función del sistema endocrino, lo que conlleva a la producción de efectos adversos en la salud humana tanto del individuo que fue expuesto a la sustancia como a su progenie²⁵. Los humanos pueden entrar en contacto con estas sustancias a través de la dieta o del ambiente -agua, suelo o aire-.

Disruptores endocrinos obesogénicos, son sustancias químicas involucradas en la ganancia de peso ya sea por alterar la homeostasis del tejido adiposo, promover la adipogénesis y/o la acumulación de triglicéridos en la célula. Recientes estudios han sugerido que tóxicos ambientales, tales como plásticos, hidrocarburos, pesticidas y otros contaminantes tiene efecto sobre el tejido graso²⁶.

En la presente revisión nos enfocaremos al efecto de los contaminantes con actividad disruptiva endocrina en la cual se

ha demostrado algún efecto sobre la adipogénesis.

Contaminantes con actividad disruptiva endocrina

Tetrabromobisfenol-A (TBBPA)

TBBPA es un retardante de llama bromado (RLB) que tienen un efecto inhibitorio en la inflamación de elementos orgánicos y es el RLB más usado actualmente, con una producción mundial anual de 150.000 toneladas²⁷. TBBPA ha sido encontrado en la leche humana y en el cordón umbilical, a pesar de que la exposición humana resulta ser muy baja (<0.084 $\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{day}$). La ruta principal de exposición de este compuesto en humanos es a través de la piel, por vía oral o inhalación, esto puede ocurrir especialmente en niños pequeños por contacto mano-boca.

TBBPA es un compuesto que ha sido comprobado por ser ligando de PPAR γ ²⁸ y por tanto su implicación en adipogénesis ha sido demostrada en diferentes estudios. Watt y Schlezinger²⁹ demostraron un efecto pro-adipogénico y anti-osteogénico en células estromales mesenquimales de médula ósea a través de la activación de este factor de transcripción. Riu y col.²⁸, estudiaron el efecto de este compuesto en la diferenciación celular hacia adipocitos en la línea celular NIH3T3-L1 y determinaron que TBBPA presenta interacción específica con la proteína PPAR γ , lo cual favorecía la acumulación de triglicéridos en la célula. Resultados similares también fueron obtenidos en los estudios de Akiyama y col.³⁰, quienes demostraron en primera instancia la presencia de TBBPA en la leche humana, pero además determinaron la actividad pro-adipogénica de TBBPA y sus derivados debromados en células 3T3-L1.

En un esfuerzo por entender como el TBBPA tiene un efecto regulador sobre el proceso de diferenciación hacia adipocito, Woeller y col.³¹ proponen un mecanismo en el cual TBBPA reduce los niveles de Thy1, lo que trae como consecuencia la estimulación de la adipogénesis mediante la inducción de microRNA-103.

Ftalatos

Ftalatos son contaminantes con actividad disruptiva endocrina que son producidos en gran volumen (más de 470 millones de libras por año). Son di-ésteres del ácido ftálico creados a través de la reacción química con oxo-alcoholes, y la amplia variedad de los ftalatos depende de la naturaleza y el tamaño de los oxo-alcoholes (C1 a C13), y por tanto son clasificados como de bajo o alto peso molecular. Los ftalatos de alto peso molecular son principalmente utilizados como plastificantes, principalmente en polivinilos (PVC) y los de bajo peso molecular en productos de uso personal como disolventes o plastificantes³².

Una propiedad química importante de ambos tipos de ftalatos es que estos compuestos no forman enlaces estables con el PVC o con otros derivados plásticos y con el uso de los instrumentos en que son aplicados, los ftalatos pueden

ser liberados hacia la atmosfera, en los alimentos o directamente hacia el cuerpo por inhalación o por contacto con la piel. También es posible que el feto tenga contactos con ftalatos a través de la placenta³².

Diversos estudios epidemiológicos y experimentales han relacionado la presencia de ftalatos con efectos negativos en la salud humana, produciendo diversos efectos crónicos en múltiples órganos. En este sentido se ha demostrado que los ftalatos interfieren en el proceso de adipogénesis. Diversos grupos de investigación han demostrado que [mono-(2-etilhexil) ftalato] (MEHP) promueve la diferenciación de adipocitos a través de la activación de PPAR γ en el modelo celular murino 3T3-L1^{33,34,35}. Adicionalmente Hao y col.³⁶, (2012) demostraron que MEHP tiene su efecto dosis dependiente en la diferenciación de adipocitos y la exposición *in utero* de ratones significativamente incrementó el peso y masa grasa en los ratones recién nacidos, indicando posiblemente un efecto de MEHP en la adipogénesis *in vivo*.

De forma similar benzil butil ftalato (BBP) también ha sido relacionado con una actividad pro-adipogénica, mediante la activación de PPAR γ , la acumulación de lípidos de una manera dosis dependiente y además de una alteración del metabolismo de lípidos -de la gliceroneogénesis y síntesis de ácidos grasos- en cultivos de células de pre-adipocitos 3T3-L1³⁷. El grupo de Sonkar³⁸ comprobó igualmente el papel adipogénico de BBP, pero además sugirió un modelo donde BBP produce alteraciones epigenéticas que involucran el aumento de lisina 9 de la histona 3 (H3K9) -la cual es normalmente aumentada en el promotor de PPAR γ en adipocitos maduros- y concomitantemente con una alteración en la metilación/acetilación de histonas debido a la presencia de BBP en líneas celulares mesenquimales de ratón C3H10T1/2.

En un estudio de Ellero-Simatos y col. de 2012³⁹ se demostró también el efecto potencial obesogénico de MEHP, al estimular la diferenciación de pre-adipocitos humanos y analizar la alteración del metabolismo de adipocitos maduros. Para ello, este grupo de investigación, realizó análisis metabonómicos con la técnica de resonancia magnética nuclear (¹H NMR) y análisis de transcriptoma. MEHP incrementó la expresión de 12 transcriptos relacionados con la "vía de señalización de PPAR γ ", además de incrementar procesos metabólicos involucrados en el metabolismo de lípidos, tales como incremento en la expresión de genes que participan en gliceroneogénesis, expresión aumentada de fosfoenolpiruvato carboxiquinasa citosólica, así como una reducción de la liberación ácidos grasos.

Por otro lado, los ftalatos también han sido relacionados con una alteración en la homeostasis de los osteoblastos y en la adipogénesis en médula ósea. Estudios recientes del grupo de Chiu y col.⁴⁰, realizados en cultivos celulares de células estromales de médula ósea que fueron expuestos a diferentes concentraciones de MEHP, observaron una disminución de la diferenciación hacia osteoblastos, con un aumento con-

comitante a adipocitos.

Adicionalmente Sargis y col.⁴¹, investigaron el papel de dicitohexil ftalato (DCHP) en la adipogénesis en cultivos celulares de fibroblastos 3T3-L1 y determinaron que DCHP es un activador del receptor de glucocorticoides, el cual es un regulador crítico en la diferenciación hacia adipocito; y sugieren que DCHP podría tener un efecto pro-adipogénico a través de un efecto sinérgico con otras señales celulares adipogénicas.

Organotinas

Organotinas son compuestos orgánicos derivados de metales e incluyen compuestos como el monobutiltina (MBT), dibutiltina (DBT), y tributiltina (TBT), difeniltina (DPhT), trifeniltina (TPhT), encontrados ubicuamente en el ambiente ya que son empleados en una variedad de procesos industriales, tales con estabilizadores para plásticos, biocidas, plaguicidas, como agente anti-incrustante en pinturas de barcos, esta última aplicación los relaciona directamente con la contaminación de ecosistemas marinos. Las organotinas casi en su mayoría han sido introducidas al ambiente por acción antropogénica y su potencial efecto deletéreo para la salud humana puede resultar del consumo contaminado de alimentos. A pesar que las pinturas anti-incrustantes han sido prohibidas desde el 2008, TBT es todavía empleada en procesos industriales como estabilizador⁴².

Las organotinas son disruptores endocrinos cuya actividad pro-adipogénica ha sido demostrada en diferentes modelos experimentales. Estudios de diversos grupos de investigación han demostrado que TBT estimula la diferenciación hacia adipocitos a través de la regulación dual de los receptores PPAR γ y del receptor X retinoide (RXR). En muestras de suero aleatorias TBT presentó una concentración media de 27 nm, concentración suficiente para la activación de PPAR γ y RXR.

Mediante estudios de alto rendimiento con el sistema CoA-BAP, Kanayama y col.⁴³, establecieron a TBT y TPhT como ligandos de PPAR γ y RXR. En esa misma línea, Grün y col.⁴⁴, emplearon cultivos celulares 3T3-L1 y además realizaron experimentos *in vivo* que mostraron una estimulación de PPAR γ y RXR en hígado, tejido adiposo epididimal y testicular en ratones expuestos a TBT. De forma similar, se observó que esta organotina altera los procesos adipogénicos en fetos expuestos a este compuesto.

TBT tiene capacidad para sensibilizar células estromales derivadas de tejido adiposo blanco hacia la diferenciación hacia adipocito⁴⁵, la exposición *in utero* incrementa la capacidad adipogénica con una simultánea reducción en la capacidad osteogénica, aumentando los pre-adipocitos en el compartimento de células estromales de médula ósea.

Esta última característica de las organotinas, de alterar la homeostasis de la médula ósea, ha sido blanco de recientes investigaciones, las cuales demostraron que TBT suprime la proliferación en células hematopoyéticas en modelos *ex vivo* en la médula ósea con la concomitante estimulación

de la adipogénesis⁴⁶. Este desbalance en la regulación también fue investigado por Watt y Schlezinger²⁹, Yanik y cols.⁴⁷, mostrando a PPAR γ como un regulador clave en la supresión de la diferenciación hacia osteoblasto y la estimulación a adipocito.

TBT puede a su vez estimular la adipogénesis a través de la activación de RXR, lo que alteraría la expresión de la proteína potenciadora del homólogo Zeste 2 (EZH2) y modificar el genoma a partir de la trimetilación de Histona 3 lisina 27 (H3K27me3), facilitando finalmente la adipogénesis en células pluripotenciales de médula ósea⁴⁸.

DBT es otra organotina contaminante ambiental a la que recientemente se le ha demostrado afinidad de ligando a los receptores PPAR γ y RXR, que induce la diferenciación hacia adipocito de manera PPAR dependiente⁴⁹. Interesantemente, DBTs mostraron actividad represora para la expresión de moléculas pro-inflamatorias en cultivos celulares 3T3-L1.

Sustancias perfluoroalquiladas (PFAS):

Sustancias perfluoroalquiladas son compuestos altamente estables que son empleados en la industria por su alta capacidad surfactante, así como también por su característica de ser estable a altas temperaturas y por ser no inflamable. El fuerte enlace carbono-flúor le confiere una alta persistencia en el ambiente y por ende también en el organismo humano. Diversos PFAS son lixiviados a través de la tierra, pero otros PFAS son evaporados⁵⁰. Inicialmente el ácido perfluorooctanoico (PFOA) fue el primer compuesto utilizado en la industria, pero luego el sulfonato de perfluorooctano (PFOS) y otros PFAS fueron empleados. Desafortunadamente, PFOS y PFOA son rápidamente absorbidos y almacenados, pero pobremente eliminados por el organismo humano. Por ejemplo, PFOA ha sido detectado en muestras de suero de humanos y animales. PFOA también ha sido encontrado en diversos tejidos humanos como pulmón, riñón, tiroides, páncreas, tejidos adiposo y además puede cruzar la barrera placentaria y acumularse en el feto⁵¹.

Las primeras evidencias de los efectos tóxicos de los PFAS fueron obtenidas de estudios observacionales en comunidades expuestas a aguas contaminadas. Adicionalmente estudios toxicológicos de estos compuestos tanto *in vivo* como *in vitro* han revelado su efecto deletéreo para el organismo. Específicamente, en relación del efecto de los PFAS en el proceso adipogénico se ha descubierto que en cultivos celulares 3T3-L1 inducidos a diferenciación en presencia de PFOS en dosis relevantes de exposición ambiental, la adipogénesis fue estimulada promoviendo la acumulación de lípidos. También PFOS altera el transporte celular de glucosa dependiente de insulina en adipocitos maduros. En este mismo modelo experimental PFOS presenta la capacidad de inducir la expresión de Nrf2 durante la adipogénesis. Nrf2 es una proteína que al ser activada por sulforafanos, reduce el contenido de ROS, y la activación de MAPK sugiriendo que

el estrés oxidativo producido por PFOS es regulado a través de la señalización de Nrf2⁵². De forma similar, PFOA presenta la habilidad de estimular la diferenciación^{53,54}.

Una de las mayores preocupaciones de los PFAS es su alta capacidad de acumulación durante el período prenatal y la mayor susceptibilidad a estos compuestos durante este período. Por tanto, la exposición a PFOA o PFAS durante el período de desarrollo puede incrementar el riesgo de ganancia de peso posiblemente por promover la diferenciación adipocitaria a través de la activación de PPAR γ . Ma y cols.⁵⁵, demostraron que PFOA actúa como factor adipogénico disminuyendo la metilación del promotor del PPAR γ favoreciendo su expresión, pero además induce una hipometilación global del DNA genómico con una concomitante elevación de la actividad de DNA metil-transferasa.

4,4'-Diclorodifeniltricloroetano (DDT)

DDT es un compuesto órgano clorado, que ha sido empleado históricamente como insecticida. Actualmente es utilizado para el control de vectores de malaria y leishmaniasis visceral. La directa exposición al DDT tiene un efecto tóxico en la salud humana, incluyendo enfermedades reproductivas, enfermedades neurológicas, anomalías en el desarrollo y cáncer⁵⁶. El uso indiscriminado del DDT y su naturaleza altamente lipofílica junto con una muy baja velocidad de degradación ha permitido que dicho compuesto esté ubicuamente presente en el ambiente y en alimentos. De igual manera, niveles de DDT en leche humana han sido reportados por exceder el máximo nivel tolerable diario, y por tanto una vía de exposición a este tóxico puede ser a través de la lactancia materna⁵⁷.

En el organismo, DDT es metabolizado a 4,4'-diclorodifenildicloroetano (DDD) y 4,4'-diclorodifenildicloroetileno (DDE) a través de reacciones de reducción de dechlorinación y dehidroclorinación⁵⁸.

Una creciente muestra de evidencias científicas han relacionado la exposición de este insecticida y la prevalencia de obesidad y/o alteración de la homeostasis de glucosa, y del mismo modo en la alteración de los procesos de diferenciación del adipocito. Moreno-Aliaga y Matsumara⁵⁹ demostraron que en cultivos celulares de células fibroblásticas 3T3-L1 y 3T3-F442A, DDT tiene un efecto pro-adipogénico con un incremento en la expresión de PPAR γ y una elevada unión de la proteína C/EBP al DNA durante la diferenciación.

Howell y Mangum⁶⁰ estudiaron el proceso de diferenciación en la línea celular NIH3T3-L1 en presencia de DDE, sin embargo, este grupo de investigación, no observó efecto del pesticida en la adipogénesis, pero la exposición al DDT en adipocitos maduros incrementó la liberación de leptina, resistina y adiponectina y la expresión de estas dos últimas proteínas.

Más recientemente Strong y col.⁶¹, evaluaron la exposición de células mesenquimales humanas al DDT y determinaron

que este pesticida en primera instancia altera la morfología celular y estimula el proceso de adipogénesis con un incremento simultáneo en PPAR γ , leptina, FABP4 y GLUT4. En un esfuerzo por elucidar cuales son los mecanismos regulatorios implicados en esta actividad pro-adipogénica del DDT, Kim y col.⁶², demostraron que DDT influencia la diferenciación hacia adipocito mediante la fosforilación post-transducional de AMPK α .

4- Nonilfenol (4-NP)

Nonilfenoles (NP) son el compuesto terminal en la degradación de nonilfenol polietoxilatos (NPE), los cuales son usados extensivamente en procesos industriales y en limpieza. Su alto carácter lipofílico le confiere características de una fuerte estabilidad y toxicidad⁶³. NP es un compuesto que presenta muchos isómeros, puesto que presenta diferentes sitios en el anillo de fenol para formar enlaces.

NP está presente en ambientes acuáticos y en sedimentos, y debido a sus propiedades lipofílicas, tiende a ser absorbida por las partículas de los sedimentos y por tanto su concentración es más alta que en aguas superficiales. Es posible encontrar concentraciones considerables de este tóxico en el agua, por este motivo, NP es considerado como un importante factor de exposición. En el aire la presencia de este compuesto es ubicua y ha sido detectado tanto en espacios urbanos, regiones costeras como en sectores industrializados⁶⁴.

NP tiene efectos deletéreos en la salud humana, puede ser el responsable de problemas a nivel de aparato reproductivo, cáncer, toxicidad en la respiración celular, alteración en el transporte de calcio e interferencia en la regulación de la homeóstasis del tejido adiposo⁶⁵.

Con respecto al efecto de NP en el proceso de diferenciación hacia adipocito, Hao y col.⁶⁶, estudiaron el efecto de este compuesto en la línea celular 3T3-L1 y en modelo de ratón expuesto a NP durante el desarrollo fetal. Este grupo observó que 4-NP estimula adipogénesis en cultivos de pre-adipocitos de manera dosis-dependiente a través de una activación de PPAR γ . En relación a los resultados *in utero*, se demostró que la exposición perinatal y postnatal significativamente indujo obesidad, lo que puede llevar a inferir que 4-NP interfiere en el proceso de adipogénesis es un estado temprano de desarrollo.

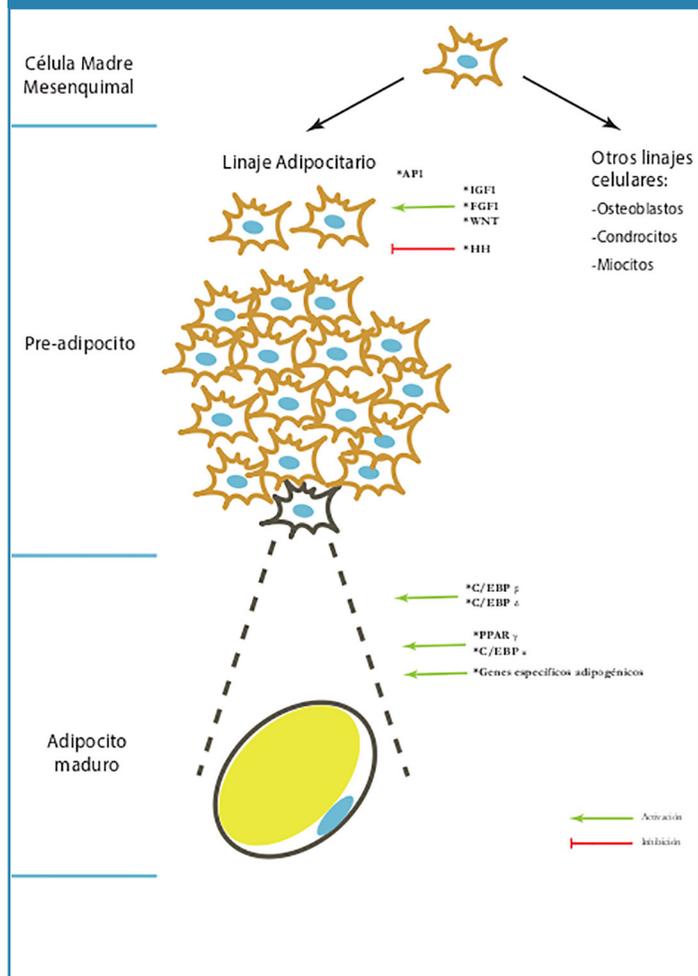
4-NP pueda influir en el proceso de adipogénesis en la progeñe del animal expuesto, pero interesantemente no solo la primera generación es afectada, sino que también, la segunda generación presenta alteración en el proceso de diferenciación hacia adipocitos. Esto fue concluido debido a que se observó un cambio en la expresión del mRNA de genes relacionados con la adipogénesis en el tejido adiposo de la descendencia F1 y F2⁶⁷.

Como conclusión general, existe evidencia sustancial que indica un papel fundamental de los diferentes disruptores endocrinos en la alteración de los procesos de diferenciación hacia adipocitos, principalmente a través de la regulación de PPAR γ . Estos hallazgos ponen de manifiesto la importancia de centrar esfuerzos en entender mejor los procesos biológicos de estos compuestos, pero además de informar a la sociedad del potencial riesgo de los disruptores endocrinos en la salud humana. También es claro, que aunque es muy difícil determinar de forma exacta la concentración en la cual el riesgo resulta fisiológicamente inminente, la implementación de estrategias de higiene resultan convenientes.

Tabla 1. Alteraciones durante la adipogénesis producidas por disruptores endocrinos.

Disruptor endocrino	Alteración sufrida durante la adipogénesis	Modelo experimental	Referencia
Tetrabromobisfenol-A (TBBPA)	Activación de PPAR γ	Cultivo de celulares NIH3T3-L1, 3T3-L1, CMM humanas o de ratones.	(29),(30),(31)
Ftalatos	Activación PPAR γ , H3K9, fosfoenolpiruvato, carboxiquinasa citosólica, genes de la gliceroneogénesis. Disminución de la diferenciación hacia osteoblastos. Activador del receptor de glucocorticoides.	3T3-L1, CMM de ratones, ratones <i>in vivo</i>	(33),(34),(35), (36),(37),(38), (39),(40),(41)
Organotinas	Activación de PPAR γ y del receptor retinoide X (RXR). EZH2, H3K27me3, TNF α . Disminución de la diferenciación hacia osteoblastos.	3T3-L1, células estromales de médula ósea, estudios <i>in vivo</i> con ratones	(29),(43),(44), (45),(47),(48), (49)
Sustancias perfluoro-alquiladas (PFAS):	Activación de PPAR γ . Nrf2. Alteración transporte celular de glucosa. Disminuye la metilación del promotor del PPAR γ . Elevación de la actividad de DNA metil-transferasa.	3T3-L1	(52),(53),(54), (55)
4,4'-Diclorodifeniltricloroetano (DDT)	Activación de PPAR γ Leptina, resistina. Elevada unión de la proteína C/EBP al DNA. Aumento en la fosforilación de AMPK α .	3T3-L1 y 3T3-F442A, CMM humanas	(59),(60),(62)
4- Nonilfenol (4-NP)	Activación de PPAR γ Alteración en la segunda progeñe (F2)	3T3-L1, estudios <i>in utero</i> en ratones	(66),(67)

Figura 1

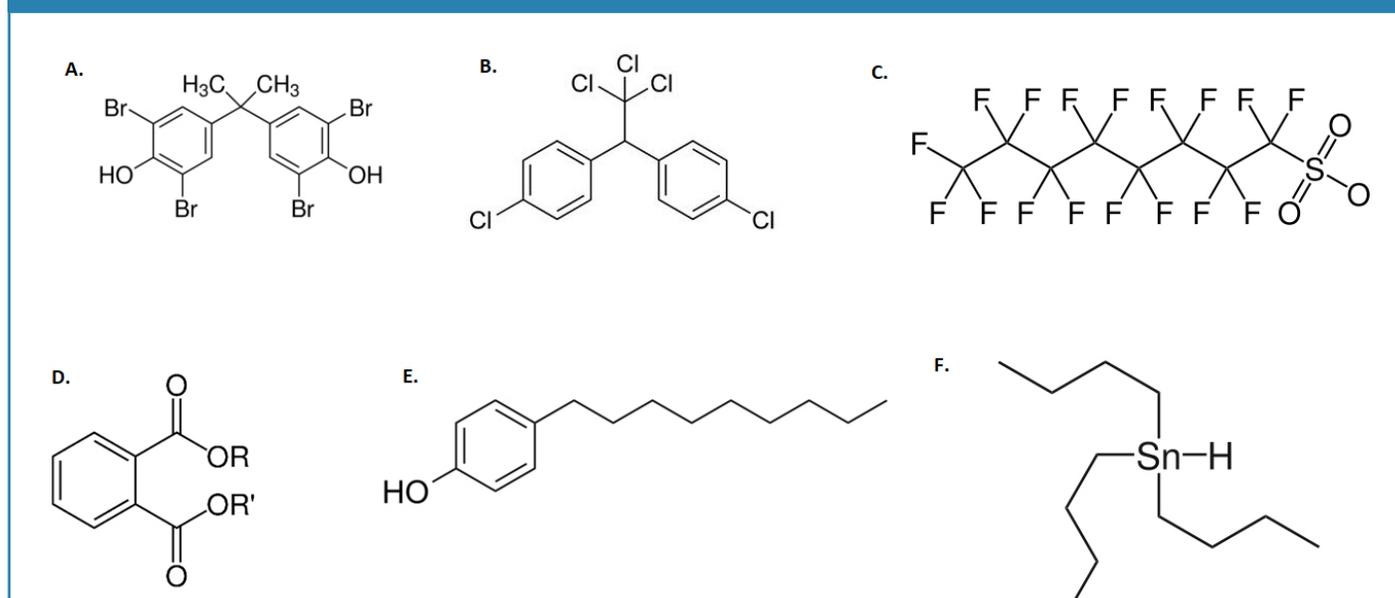


Adipogénesis. Esquema resumido de las etapas de diferenciación de los adipocitos indicando los principales factores que regulan este proceso. Una CMM multipotencial tiene la capacidad de diferenciarse en distintos linajes celulares. Al recibir un estímulo específico CMM se transforma en un pre-adipocito que finalmente se diferencia en un adipocito maduro.

Referencias

- Havel PJ. Update on adipocyte hormones: regulation of energy balance and carbohydrate/lipid metabolism. *Diabetes*. 2004;53 Suppl 1:S143-51.
- Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(6):2548-56.
- Camp HS, Ren D, Leff T. Adipogenesis and fat-cell function in obesity and diabetes. *Trends Mol Med*. 2002;8(9):442-7.
- Gustafson B, Hedjazifar S, Gogg S, Hammarstedt A, Smith U. Insulin resistance and impaired adipogenesis. *Trends Endocrinol Metab*. 2015;26(4):193-200.
- Nahum N, Forti E, Aksanov O, Birk R. Insulin regulates Bbs4 during adipogenesis. *IUBMB Life*. 2017;69(7):489-499.
- Colaiani G, Brunetti G, Faienza MF, Colucci S, Grano M. Osteoporosis and obesity: Role of Wnt pathway in human and murine models. *World J Orthop*. 2014;5(3):242-6.
- Rosen CJ, Bouxsein ML. Mechanisms of disease: is osteoporosis the obesity of bone? *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2006;(2):35-43.
- Dragojević J, Logar DB, Komadina R, Marc J. Osteoblastogenesis and adipogenesis are higher in osteoarthritic than in osteoporotic bone tissue. *Arch Med Res*. 2011;42(5):392-7.
- Beyer Nardi N, da Silva Meirelles L. Mesenchymal stem cells: isolation, in vitro expansion and characterization. *Handb Exp Pharmacol*. 2006;(174):249-82.
- Ruiz-Ojeda FJ, Rupérez AI, Gomez-Llorente C, Gil A, Aguilera CM. Cell Models and Their Application for Studying Adipogenic Differentiation in Relation to Obesity: A Review. *Int J Mol Sci*. 2016;(30):17(7).
- Poulos SP, Dodson MV, Hausman GJ. Cell line models for differentiation: pre-adipocytes and adipocytes. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2010;235(10):1185-93.
- Widberg CH, Newell FS, Bachmann AW, Ramnorum SN, Spelta MC, Whitehead JP, Hutley LJ, Prins JB. Fibroblast growth factor receptor 1 is a key regulator of early adipogenic events in human preadipocytes. *Am. J. Physiol. Endocrinol*. 2009(296):E121-E131.
- Kawai M, Rosen CJ. The IGF-I regulatory system and its impact on skeletal and energy homeostasis. *J. Cell. Biochem*. 2010;(111):14-19.

Figura 2



Disruptores endocrinos. A. Tetrabromobisfenol-A (TBBA) B. 4,4'-Diclorodifeniltricloroetano (DDT) C. Ejemplo de sustancias perfluoro-alquiladas (PFAS): ácido perfluorooctanoico (PFOA) D. Ftalatos E. 4-Nonilfenol (4-NP) F. Ejemplo de organotina: tributiltina (TBT).

14. Christodoulides, C., Lagathu, C., Sethi, J. K. and Vidal-Puig, A. Adipogenesis and WNT signalling. *Trends Endocrinol. Metab.* 2009;(20):16-24.
15. Pospisilik JA, Schramek D, Schnidar H, Cronin SJ, Nehme NT, Zhang X, Knauf C, Cani PD, Aumayr K, Todoric J, Bayer M, Haschemi A, Puvion-Rand V, Tar K, Orthofer M, Neely GG, Dietzl G, Manoukian A, Funovics M, Prager G, Wagner O, Ferrandon D, Aberger F, Hui CC, Esterbauer H, Penninger JM. *Drosophila* genome-wide obesity screen reveals hedgehog as a determinant of brown versus white adipose cell fate. *Cell.* 2010 Jan 8;140(1):148-60.
16. Tontonoz P, Spiegelman BM. Fat and beyond: the diverse biology of PPARgamma. *Annu Rev Biochem.* 2008;(77):289-312.
17. Mueller E. Understanding the variegation of fat: novel regulators of adipocyte differentiation and fat tissue biology. *Biochim Biophys.* 2014;1842(3):352-7.
18. Saraf N, Sharma PK, Mondal SC, Vipin KG, Singh AK. Role of PPARγ2 transcription factor in thiazolidinedione-induced insulin sensitization. *J. Pharm. Pharmacol.* 2012;(64): 161–171.
19. Kaippert VC, Uehara SK, D'Andrea CL, Nogueira J, do Lago MF, Cunha Oliveira dos Santos Lopes M, Oliveira EM, Rosado EL. Influence of the body mass and visceral adiposity on glucose metabolism in obese women with Pro-12Pro genotype in PPARγ2 gene. *Nutr Hosp.* 2013;28(3):694-700.
20. Usuda D, Kanda T. Peroxisome proliferator-activated receptors for hypertension. *World J Cardiol.* 2014;6(8):744-54.
21. Lefterova MI, Zhang Y, Steger DJ, Schupp M, Schug J, Cristancho A, Feng D, Zhuo D, Stoeckert CJ Jr, Liu XS, Lazar MA. PPARγ and C/EBP factors orchestrate adipocyte biology via adjacent binding on a genome-wide scale. *Genes Dev.* 2008;22(21):2941-52.
22. Chen Z, Torrens JI, Anand A, Spiegelman BM, Friedman JM. Krox20 stimulates adipogenesis via C/EBPβ-dependent and -independent mechanisms. *Cell Metab.* 2005;1(2):93-106.
23. Oishi Y, Manabe I, Tobe K, Tsushima K, Shindo T, Fujii K, Nishimura G, Maemura K, Yamauchi T, Kubota N, Suzuki R, Kitamura T, Akira S, Kadowaki T, Nagai R. Kruppel-like transcription factor KLF5 is a key regulator of adipocyte differentiation. *Cell Metab.* 2005;(1): 27–39.
24. Mori T, Sakaue H, Iguchi H, Gomi H, Okada Y, Takashima Y, Nakamura K, Nakamura T, Yamauchi T, Kubota N, Kadowaki T, Matsuki Y, Ogawa W, Hiramoto R, Kasuga M. Role of Kruppel-like factor 15 (KLF15) in transcriptional regulation of adipogenesis. *J. Biol. Chem.* 2005;(280):12867–12875.
25. Kabir ER, Rahman MS, Rahman I. A review on endocrine disruptors and their possible impacts on human health. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2015;40(1):241-58
26. Bateman ME, Strong AL, McLachlan JA, Burow ME, Bunnell BA. The Effects of Endocrine Disruptors on Adipogenesis and Osteogenesis in Mesenchymal Stem Cells: A Review. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2017; 9(7):171.
27. de Wit CA, Herzke D, Vorkamp K. Brominated flame retardants in the Arctic environment—trends and new candidates. *Sci Total Environ.* 2010;408(15):2885-918.
28. Riu A, Grimaldi M, le Maire A, Bey G, Phillips K, Boulahtouf A, Perdu E, Zalko D, Bourguet W, Balaguer P. Peroxisome proliferator-activated receptor γ is a target for halogenated analogs of bisphenol A. *Environ Health Perspect.* 2011;119(9):1227-32.
29. Watt J, Schlezinger JJ. Structurally-diverse, PPARγ-activating environmental toxicants induce adipogenesis and suppress osteogenesis in bone marrow mesenchymal stromal cells. *Toxicology.* 2015;(331):66-77.
30. Akiyama E, Kakutani H, Nakao T, Motomura Y, Takano Y1, Sorakubo R1, Mizuno A, Aozasa O, Tachibana K, Doi T, Ohta S. Facilitation of adipocyte differentiation of 3T3-L1 cells by debrominated tetrabromobisphenol A compounds detected in Japanese breast milk. *Environ Res.* 2015;(140):157-64.
31. Woeller CF, Flores E, Pollock SJ, Phipps RP. Editor's Highlight: Thy1 (CD90) Expression is Reduced by the Environmental Chemical Tetrabromobisphenol A to Promote Adipogenesis Through Induction of microRNA-103. *Toxicol Sci.* 2017;157(2):305-319.
32. Gani KM, Tyagi VK, Kazmi AA. Occurrence of phthalates in aquatic environment and their removal during wastewater treatment processes: a review. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2017;24(21):17267-17284.
33. Feige JN, Gelman L, Rossi D, Zoete V, Métiévier R, Tudor C, Anghel SI, Grosdidier A, Lathion C, Engelborghs Y, Michielin O, Wahli W, Desvergne B. The endocrine disruptor monoethyl-hexyl-phthalate is a selective peroxisome proliferator-activated receptor gamma modulator that promotes adipogenesis. *J Biol Chem.* 2007;282(26):19152-66.
34. Bility MT, Thompson JT, McKee RH, David RM, Butala JH, Vanden Heuvel JP, Peters JM. Activation of mouse and human peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) by phthalate monoesters. *Toxicol Sci.* 2004;82(1):170-82.
35. Hurst CH, Waxman DJ. Activation of PPARα and PPARγ by environmental phthalate monoesters. *Toxicol Sci.* 2003;74(2):297-308.
36. Hao C, Cheng X, Xia H, Ma X. The endocrine disruptor mono-(2-ethylhexyl) phthalate promotes adipocyte differentiation and induces obesity in mice. *Biosci Rep.* 2012;32(6):619-29.
37. Yin L, Yu KS, Lu K, Yu X. Benzyl butyl phthalate promotes adipogenesis in 3T3-L1 preadipocytes: A High Content Cellomics and metabolomic analysis. *Toxicol In Vitro.* 2016;32:297-309.
38. Sonkar R, Powell CA, Choudhury M. Benzyl butyl phthalate induces epigenetic stress to enhance adipogenesis in mesenchymal stem cells. *Mol Cell Endocrinol.* 2016;(431):109-22.
39. Ellero-Simatos S, Claus SP, Benelli C, Forest C, Letourneur F, Cagnard N, Beaune PH, de Waziers I. Combined transcriptomic-(1)H NMR metabolomic study reveals that monoethylhexyl phthalate stimulates adipogenesis and glyceroneogenesis in human adipocytes. *J Proteome Res.* 2011;10(12):5493-502.
40. Chiu CY, Sun SC, Chiang CK, Wang CC, Chan DC, Chen HJ, Liu SH, Yang RS. Plasticizer di(2-ethylhexyl)phthalate interferes with osteoblastogenesis and adipogenesis in a mouse model. *J Orthop Res.* 2017:16.
41. Sargis RM, Johnson DN, Choudhury RA, Brady MJ. Environmental endocrine disruptors promote adipogenesis in the 3T3-L1 cell line through glucocorticoid receptor activation. *Obesity (Silver Spring).* 2010;18(7):1283-8.
42. Cole RF, Mills GA, Hale MS, Parker R, Bolam T, Teasdale PR, Bennett WW, Fones GR. Development and evaluation of a new diffusive gradients in thin-films technique for measuring organotin compounds in coastal sediment pore water. *Talanta.* 2018;(178):670-678.
43. Kanayama T, Kobayashi N, Mamiya S, Nakanishi T, Nishikawa J. Organotin compounds promote adipocyte differentiation as agonists of the peroxisome proliferator-activated receptor gamma/retinoid X receptor pathway. *Mol Pharmacol.* 2005;67(3):766-74.
44. Grün F1, Watanabe H, Zamanian Z, Maeda L, Arima K, Cubacha R, Gardiner DM, Kanno J, Iguchi T, Blumberg B. Endocrine-disrupting organotin compounds are potent inducers of adipogenesis in vertebrates. *Mol Endocrinol.* 2006;20(9):2141-55.
45. Kirchner S, Kieu T, Chow C, Casey S, Blumberg B. Prenatal exposure to the environmental obesogen tributyltin predisposes multipotent stem cells to become adipocytes. *Mol Endocrinol.* 2010;24(3):526-39.
46. Baker AH, Wu TH, Bolt AM, Gerstenfeld LC, Mann KK, Schlezinger JJ. From the Cover: Tributyltin Alters the Bone Marrow Microenvironment and Suppresses B Cell Development. *Toxicol Sci.* 2017;158(1):63-75. doi: 10.
47. Yanik SC, Baker AH, Mann KK, Schlezinger JJ. Organotins are potent activators of PPARγ and adipocyte differentiation in bone marrow multipotent mesenchymal stromal cells. *Toxicol Sci.* 2011;122(2):476-88.
48. Shoucri BM, Martinez ES, Abreo TJ, Hung VT, Moosova Z, Shioda T, Blumberg B. Retinoid X Receptor Activation Alters the Chromatin Landscape To Commit Mesenchymal Stem Cells to the Adipose Lineage. *Endocrinology.* 2017;158(10):3109-3125.
49. Milton FA, Lacerda MG, Sinoti SBP, Mesquita PG, Prakasan D, Coelho MS, de Lima CL, Martini AG, Pazzino GT, Borin MF, Amato AA, Neves FAR. Dibutyltin Compounds Effects on PPARγ/RXRα Activity, Adipogenesis, and Inflammation in Mammalian Cells. *Front Pharmacol.* 2017 Aug 2;8:507. doi: 10.3389/fphar.2017.00507.

50. Grandjean P, Clapp R. Perfluorinated Alkyl Substances: Emerging Insights Into Health Risks. Exposure assessment of French women and their newborns to tetrabromobisphenol-A: occurrence measurements in maternal adipose tissue, serum, breast milk and cord serum. *New Solut.* 2015 Aug;25(2):147-63. doi: 10.1177/1048291115590506.
51. Maestri L, Negri S, Ferrari M, Ghittori S, Fabris F, Danesino P, Imbriani M. Determination of perfluorooctanoic acid and perfluorooctanesulfonate in human tissues by liquid chromatography/single quadrupole mass spectrometry. *Rapid Commun. Mass Spectrom.* 2006;20:2728-2734.
52. Xu J, Shimpi P, Armstrong L, Salter D, Sliitt AL. PFOS induces adipogenesis and glucose uptake in association with activation of Nrf2 signaling pathway. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2016;1;290:21-30.
53. Yamamoto J, Yamane T, Oishi Y, Kobayashi-Hattori K. Perfluorooctanoic acid binds to peroxisome proliferator-activated receptor γ and promotes adipocyte differentiation in 3T3-L1 adipocytes. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2015;79(4):636-9.
54. Bastos Sales L, Kamstra JH, Ceniijn PH, van Rijjt LS, Hamers T, Legler J. Effects of endocrine disrupting chemicals on in vitro global DNA methylation and adipocyte differentiation. *Toxicol. In Vitro.* 2013;27:1634-1643.
55. Ma Y, Yang J, Wan Y, Peng Y, Ding S, Li Y, Xu B, Chen X, Xia W, Ke Y, Xu S. Low-level perfluorooctanoic acid enhances 3T3-L1 preadipocyte differentiation via altering peroxisome proliferator activated receptor gamma expression and its promoter DNA methylation. *J Appl Toxicol.* 2017 Nov 2.
56. Beard J, Australian Rural Health Research Collaboration. DDT and human health. *Sci Total Environ.* 2006;355(1-3):78-89.
57. Bouwman H, Sereda B, Meinhardt H. Simultaneous presence of DDT and pyrethroid residues in human breast milk from a malaria endemic area in South Africa. *Environ Pollut* 2006;(144):902-917.
58. Kitamura S, Shimizu Y, Shiraga Y, Yoshida M, Sugihara K, Ohta S. Reductive metabolism of p,p'-DDT and o,p'-DDT by rat liver cytochrome P450. *Drug Metab Dispos.* 2002;30(2):113-8.
59. Moreno-Aliaga MJ, Matsumura F. Effects of 1,1,1-trichloro-2,2-bis(p-chlorophenyl)-ethane (p,p'-DDT) on 3T3-L1 and 3T3-F442A adipocyte differentiation. *Biochem Pharmacol.* 2002;63(5):997-1007.
60. Howell G 3rd, Mangum L. Exposure to bioaccumulative organochlorine compounds alters adipogenesis, fatty acid uptake, and adipokine production in NIH3T3-L1 cells. *Toxicol In Vitro.* 2011;25(1):394-402.
61. Strong AL, Shi Z, Strong MJ, Miller DF, Rusch DB, Buechlein AM, Flemington EK, McLachlan JA, Nephew KP, Burow ME, Bunnell BA. Effects of the endocrine-disrupting chemical DDT on self-renewal and differentiation of human mesenchymal stem cells. *Environ Health Perspect.* 2015;123(1):42-8.
62. Kim J, Sun Q, Yue Y, Yoon KS, Whang KY, Marshall Clark J, Park Y. 4,4'-Dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT) and 4,4'-dichlorodiphenyldichloroethylene (DDE) promote adipogenesis in 3T3-L1 adipocyte cell culture. *Pestic Biochem Physiol.* 2016;(131):40-5.
63. Ruiz Y, Medina L, Borusiak M, Ramos N, Pinto G, Valbuena O. Biodegradation of Polyethoxylated Nonylphenols. *ISRN Microbiology.* 2013;(2013):284950.
64. Mao Z, Zheng XF, Zhang YQ, Tao XX, Li Y, Wang W. Occurrence and biodegradation of nonylphenol in the environment. *Int J Mol Sci.* 2012;13(1):491-505.
65. Soares A, Guieysse B, Jefferson B, Cartmell E, Lester JN. Nonylphenol in the environment: a critical review on occurrence, fate, toxicity and treatment in wastewaters. *Environ Int.* 2008;34(7):1033-49.
66. Hao CJ, Cheng XJ, Xia HF, Ma X. The endocrine disruptor 4-nonylphenol promotes adipocyte differentiation and induces obesity in mice. *Cell Physiol Biochem.* 2012;30(2):382-94.
67. Zhang HY, Xue WY, Li YY, Ma Y, Zhu YS, Huo WQ, Xu B, Xia W, Xu SQ. Perinatal exposure to 4-nonylphenol affects adipogenesis in first and second generation rats offspring. *Toxicol Lett.* 2014;225(2):325-32.

Manuel Velasco (Venezuela) **Editor en Jefe** - Felipe Alberto Espino Comercialización y Producción
Reg Registrada en los siguientes índices y bases de datos:

SCOPUS, EMBASE, Compendex, GEOBASE, EMBiology, Elsevier BIOBASE, FLUIDEX, World Textiles,

OPEN JOURNAL SYSTEMS (OJS), REDALYC (Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal),

Google Scholar

LATINDEX (Sistema Regional de Información en Línea para Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal)

LIVECS (Literatura Venezolana para la Ciencias de la Salud), LILACS (Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud)

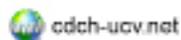
PERIÓDICA (Índices de Revistas Latinoamericanas en Ciencias), REVENCYT (Índice y Biblioteca Electrónica de Revistas Venezolanas de Ciencias y Tecnología)

SABER UCV, DRJI (Directory of Research Journal Indexing)

CLaCALIA (Conocimiento Latinoamericano y Caribeño de Libre Acceso), EBSCO Publishing, PROQUEST



Esta Revista se publica bajo el auspicio del
Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico
Universidad Central de Venezuela.



cdch-ucv.net



publicaciones@cdch-ucv.net

www.revistahipertension.com.ve

www.revistadiabetes.com.ve

www.revistasindrome.com.ve

www.revistaavft.com.ve