



Bisfenol A: Presencia en alimentos y toxicidad

Universidad de Sevilla

Facultad de farmacia

Cristina de Palma Cárdenas



Universidad de Sevilla, Facultad de Farmacia

Bisfenol A: Presencia en alimentos y toxicidad

Trabajo de fin de grado

Grado en Farmacia

Cristina de Palma Cárdenas

Sevilla, 19 de Julio de 2021

Área de Toxicología

Remedios Guzmán Guillén

Revisión bibliográfica

Resumen

El Bisfenol A (BPA) es un componente usado en la síntesis de plásticos de policarbonato, resinas epoxi y materiales poliméricos. Debido a la gran producción industrial su exposición es cada vez mayor, entrando en contacto con el ser humano mediante vía oral, inhalatoria y cutánea. El BPA es uno de los disruptores endocrinos más comunes perteneciente al grupo de los xenoestrógenos que interacciona con los receptores de estrógenos y actúa como agonista o antagonista mediante vías de señalización, lo que provoca una amplia variedad de trastornos. En este trabajo se aborda al BPA desde el punto de vista de los efectos nocivos para la salud estudiados en diferentes modelos *in vivo* e *in vitro* y para ello se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica de la literatura científica de las bases de datos Science direct y Pubmed. Los resultados obtenidos muestran una relación entre la exposición a BPA y una acción tóxica endocrina y carcinogénica convirtiéndolo en un factor de riesgo para el desarrollo de Diabetes Mellitus tipo 2 y cáncer. Los diferentes estudios han demostrado una conexión directa entre la exposición a BPA y aumento de la proliferación celular de líneas cancerosas, perturbación de la expresión génica, alteración de las células β pancreáticas, resistencia a la insulina y sobrepeso. Por todo ello, es de gran importancia que la población sea consciente y adopte un estilo de vida que evite la exposición al Bisfenol A para evitar desarrollar estas patologías.

Palabras clave

Bisfenol A, toxicidad, Disruptor endocrino, Diabetes mellitus tipo 2, Cáncer

Índice de contenido

1. Introducción.....	1
1.1. Bisfenol A	1
1.2. Propiedades fisicoquímicas	2
1.3. Fuentes de exposición.....	2
1.4. Toxicocinética	4
1.5. Efectos tóxicos	5
2. Objetivos.....	6
3. Metodología.....	7
4. Resultados y discusión	8
4.1. Presencia en alimentos	8
4.2. Efectos tóxicos	11
4.3. Potenciales mecanismos de toxicidad	12
4.3.1. Disrupción endocrina	12
4.3.2. Proliferación celular y cáncer	14
4.3.3. Diabetes Mellitus tipo 2	18
5. Conclusión.....	24
6. Bibliografía	25

Índice de tablas

Tabla 1. Principales fuentes de exposición a BPA en la población general. Los resultados se muestran en %. En negrita se destaca la población más expuesta a una vía de exposición determinada (European Food Safety Authority, EFSA, 2013).....	3
Tabla 2. Concentración media de BPA en algunos alimentos enlatados y no enlatados (µg/kg). EFSA (European Food Safety Authority).....	8
Tabla 3. Efectos del Bisfenol A (EFSA, 2015; García et al., 2015).....	11

Índice de figuras

Figura 1. Reacción de síntesis del Bisfenol A.....	1
Figura 2. Metabolismo del Bisfenol A (Thayer et al., 2015).....	5
Figura 3. Artículos encontrados sobre el Bisfenol A en relación al cáncer, diabetes y disrupción endocrina en la base de datos Pubmed, Science direct y Google en los últimos 15 años	7
Figura 4. Diagrama esquemático de los mecanismos de toxicidad del bisfenol A (Ma et al., 2019)	13
Figura 5. BPA promueve la adipogénesis e inflamación mediante la activación de ER y TLR (Akash et al., 2020).....	21
Figura 6. BPA potencia la proteína pro-apoptótica (Bax) y suprime la proteína anti-apoptótica (Bcl-2) seguido de una activación de las caspasas (Akash et al., 2020)	22

1. Introducción

1.1. Bisfenol A

El bisfenol A (BPA) (2,2-bis(4-hidroxifenil) propano) es un estrógeno sintético sintetizado por primera vez por el químico Aleksandr Dianin en 1891. Pertenece al grupo de los derivados del difenilmetano y bisfenoles y se obtiene de la condensación de 2 moléculas de fenol con 1 molécula de acetona en presencia de un catalizador ácido como el ácido clorhídrico (García et al., 2015) (Figura 1).

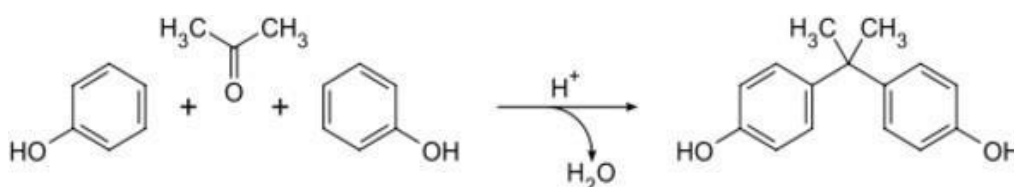


Figura 1. Reacción de síntesis del Bisfenol A

Forma parte de los llamados disruptores endocrinos (EDC) o xenoestrógenos, compuestos que fueron diseñados originalmente para ejercer una acción específica como pesticida o plastificante pero que con los años se ha descubierto que pueden interferir con el sistema endocrino modificando sus funciones (Schug et al., 2011).

El uso de bisfenoles en el sector industrial está muy generalizado y por lo tanto la exposición humana a dicho grupo. El BPA se usa como material de partida en la producción de plásticos de policarbonato, polivinilo y resinas epoxi, los cuales se usan para fabricar objetos destinados a entrar en contacto con alimentos y bebidas (revestimiento interno de latas, botellas, biberones, etc.) (Flint et al., 2012). Además, gracias a sus buenas propiedades y su estabilidad térmica se usa en la producción de tuberías de agua, juguetes, tetinas, equipos médicos, productos dentales y dispositivos electrónicos (Huang et al., 2012).

1.2. Propiedades fisicoquímicas

Se trata de un sólido blanco que se encuentra disponible en forma de cristal o escama y que se caracteriza por un olor fenólico en condiciones ambientales. Presenta buena solubilidad en grasas, pero mala en agua, es por eso que se considera un compuesto hidrófobo, pero con ligera polaridad gracias a los grupos hidroxilo, lo que le confiere buena reactividad (Michałowicz, 2014).

Su fórmula molecular es $C_{15}H_{16}O_2$ y su masa molecular es de 228,287 g/mol. Su valor de pKa oscila entre 9,6-10,2 (es un ácido débil); así, estará en forma no ionizada en medios cuyo pH sea inferior a 7. Además, se caracteriza por presentar fluorescencia en disolventes orgánicos, lo que permite su identificación analítica (Molina-García et al., 2012).

1.3. Fuentes de exposición

El ser humano puede entrar en contacto con el BPA por múltiples vías: vía oral, a través de la alimentación, agua y materiales dentales; vía inhalatoria, ya que se emite a la atmósfera mediante la actividad industrial ocasionando problemas respiratorios; y vía cutánea, por contacto a través de dispositivos usados en medicina, cosméticos o juguetes, y que ocasionan edema peri orbital, prurito facial, conjuntivitis y aspereza de la piel (García et al., 2015).

El BPA, pese a estar muy difundido entre los productos de uso habitual, no tiende a acumularse en el medioambiente, es decir, no pertenece a los conocidos POP's (Persistent organic pollutants). De hecho, es una sustancia de fácil degradación en condiciones aerobias. Sin embargo, de entre todas las posibles vías de contaminación, la más importante es la vía oral a través del consumo de alimentos, específicamente aquellos enlatados o envasados donde el BPA del revestimiento de policarbonato o resinas epoxi se puede desprender y migrar, siendo finalmente absorbido por el organismo (Geens et al., 2012).

Después de todo, hay pocos estudios que hayan evaluado la exposición simultánea a BPA desde distintas fuentes. En la Tabla 1 se muestran las diferentes fuentes de exposición y su prevalencia según la edad.

Tabla 1. Principales fuentes de exposición a BPA en la población general. Los resultados se muestran en %. En negrita se destaca la población más expuesta a una vía de exposición determinada (European Food Safety Authority, EFSA, 2013)

	Polvo (ingestión)	Juguetes (ingestión)	Dieta (ingestión)	Aire (inhalación)	Papel térmico (publicidad, logotipos) (dérmico)	Cosméticos (dérmico)
1-5 días (pecho)	0,0	0,1	98,8	1,1	0,0	0,0
6 días- 3 meses (pecho)	1,8	0,2	94,3	1,7	0,0	2,0
4-6 meses (pecho)	2,1	0,3	93,5	1,9	0,0	2,3
0-6 meses (fórmulas)	6,9	0,9	78,5	6,3	0,0	7,5
6-12 meses	0,7	0,1	97,9	0,6	0,0	0,7
1-3 años	0,3	0,0	98,9	0,4	0,0	0,4
3-10 años	0,4	0,0	92,4	0,2	6,6	0,4
10-18 años	0,1	0,0	83,7	0,6	14,8	0,8
18- 45 años (mujeres)	0,1	0,0	87,0	0,5	11,7	0,8
18-45 años (hombres)	0,1	0,0	86,5	0,5	12,1	0,8
45-65 años	0,1	0,0	86,4	0,5	12,2	0,8
+ 65 años	0,1	0,0	85,5	0,5	13,0	0,9

1.4. Toxicocinética

El BPA puede migrar del envase al alimento y de ahí al organismo por vía oral. Una vez ingerido, el BPA se absorbe y pasa al torrente sanguíneo de forma inmediata (5-20 minutos) y con una biodisponibilidad superior al 70%, tras sufrir un rápido metabolismo de primer paso a nivel intestinal y hepático (Thayer et al., 2015).

A continuación, sufre detoxificación por dos vías: glucuronidación y conjugación con sulfato. Una parte se biotransforma en un metabolito muy soluble (BPA-glucurónido) (Mas et al, 2017) y, al mismo tiempo, otra pequeña cantidad reacciona con sulfato mediante las sulfotransferasas SULT1A1 y ST1A3, dando lugar a BPA-sulfato. Ambos procesos conducen a metabolitos conjugados con actividad estrogénica limitada o nula pero muy solubles que se eliminan a través de la orina (Yang et al, 2015). Más del 80% del BPA administrado oralmente se elimina en unas 5 horas (INFOSAN. BISFENOL A, 2009; García et al., 2015).

Tras esto, queda muy poca cantidad de BPA biodisponible, ya que el BPA conjugado no presenta actividad estrogénica, por eso solo una mínima cantidad de BPA libre es capaz de unirse a los receptores estrogénicos y generar una alteración hormonal (García et al., 2015) (Figura 2).

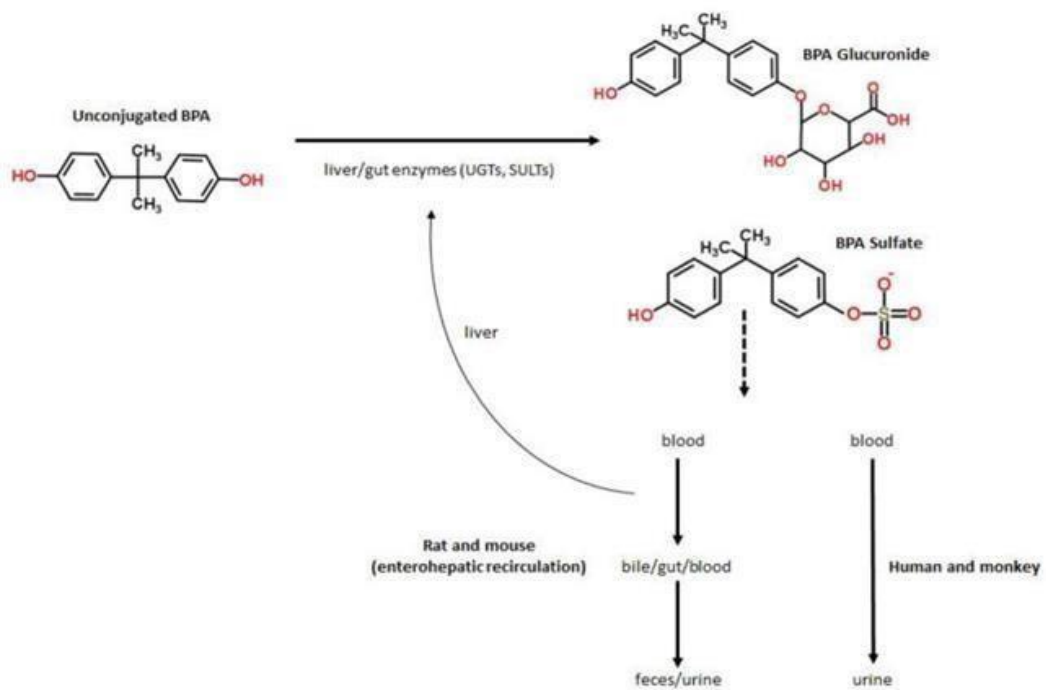


Figura 2. Metabolismo del Bisfenol A (Thayer et al., 2015).

1.5. Efectos tóxicos

El BPA puede generar una gran variedad de efectos en el organismo que dependen de la etapa del desarrollo en la que se encuentre el organismo afectado y que pueden llegar a permanecer latentes durante años. Actúan sobre aspectos relacionados con la reproducción, el desarrollo y el metabolismo. Promueve la generación de especies reactivas de oxígeno y estimula o inhibe la actividad de las células inmune. Se relaciona con enfermedades cardiovasculares y con el desarrollo de neoplasias (Michałowicz, 2014).

2. Objetivos

El principal objetivo de esta revisión bibliográfica es estudiar el bisfenol A y sus efectos sobre la salud.

Para conseguir el objetivo principal, se establecen una serie de objetivos específicos:

- Conocer las principales fuentes de exposición del Bisfenol A.
- Estudiar los mecanismos de acción por los que el Bisfenol A desarrolla cáncer.
- Estudiar los mecanismos de acción por los que el Bisfenol A desarrolla Diabetes Mellitus tipo 2.
- Conocer cómo podemos reducir la exposición al Bisfenol A.

3. Metodología

Los datos utilizados en este estudio se obtuvieron de la consulta directa y acceso vía Internet de los documentos recuperados en las siguientes bases de datos: ScienceDirect, Pubmed y Google.

Se utilizaron los términos “Bisphenol A”, “endocrine disruptor”, “Diabetes” y “cancer” con el conector AND. Se filtró la búsqueda para que solo saliesen artículos publicados en los últimos 15 años. Adicionalmente, como búsqueda secundaria, se examinó el listado bibliográfico de los artículos que fueron seleccionados en la búsqueda original con el fin de identificar documentos no detectados.

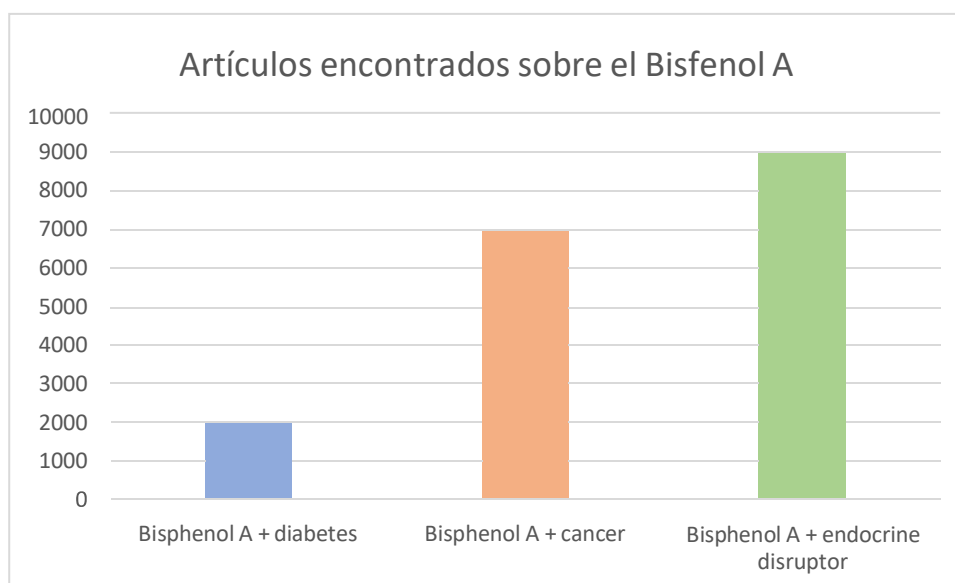


Figura 3: Artículos encontrados sobre el Bisfenol A en relación al cáncer, diabetes y disrupción endocrina en la base de datos Pubmed, Science direct y Google en los últimos 15 años.

4. Resultados y discusión

4.1. Presencia en alimentos

De entre todas las posibles vías de contaminación destaca la exposición por vía oral a través de alimentos enlatados o envasados. En la tabla 2 se observa una lista de alimentos tanto enlatados como no enlatados y sus correspondientes concentraciones medias de BPA ($\mu\text{g}/\text{kg}$). Según los datos recogidos, se muestra que la concentración es mayor en los alimentos enlatados, ya que el material empleado pudo haber facilitado la migración del BPA al alimento, entre los que destacan los aperitivos, con una concentración de $52 \mu\text{g}/\text{kg}$, seguido de pescados y mariscos y frutos secos. Dentro de los no enlatados, destacan las carnes, pescados y mariscos.

Por otro lado, dentro de los alimentos enlatados, la cantidad también varía dependiendo del alimento, entre los que destaca el pescado y marisco y esto se explica debido a que el bisfenol presenta una elevada liposolubilidad (EFSA ,2015).

Tabla 2: Concentración media de BPA en algunos alimentos enlatados y no enlatados ($\mu\text{g}/\text{kg}$)

EFSA (European Food Safety Authority)

N: número de muestras; % < LOD/LOQ (b): porcentaje de muestras por debajo del límite de detección/ límite de cuantificación

Alimento	N (a)	Concentración media de BPA ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	% < LOD/LOQ (b)
Enlatados/ envasados			
Verduras y hortalizas	123	22,9	27
legumbres, frutos secos y semillas oleaginosas	20	32,6	30
Productos de frutas y frutas	21	13,1	14

Carne y productos cárnicos	47	27,7	45
Pescados y otros mariscos	174	34,7	27
leche y productos lácteos	22	4,4	55
Zumo de fruta y verdura	5	2,7	0
Alimentos para lactantes y niños pequeños	10	0,3	70
Aperitivos, postres y otros	1	52	0
No enlatados /no envasados			
Verduras y hortalizas	205	1,2	33
legumbres, frutos secos y semillas oleaginosas	5	0,1	60
Productos de frutas y frutas	88	0,2	71
Carne y productos cárnicos	192	9,4	5
Pescado y otros mariscos	76	7,4	11
Leche y productos lácteos	152	0,2	52
Zumo de fruta y verdura	16	0,4	75
Alimentos para lactantes y niños pequeños	1	0	100
Aperitivos, postres y otros	31	0,1	68

La migración del BPA del envase al alimento depende de la temperatura y del pH. En lo que respecta a las latas de conserva, ocurre entre un 89-100 % durante el procesamiento de las mismas. Prácticamente la mayoría de alimentos enlatados son esterilizados a altas temperaturas, esto provoca que los polímeros y los aditivos presentes se filtren hacia el alimento aumentando el potencial de la exposición de consumo. En el caso de las latas, que se exponen a una temperatura de 1005°C, se observa que se desprende BPA a una velocidad 18 veces mayor que sin ninguna temperatura (Michałowicz, 2014).

La composición del alimento dentro del envase también afecta al proceso de migración. Factores como la acidez, el estado físico, el tiempo y la temperatura de almacenamiento pueden aumentar la cantidad de BPA presente en el alimento. Algunos estudios (Geens et al., 2012) observaron como el BPA migra mayoritariamente de los plásticos a los alimentos líquidos. Además, con el paso del tiempo la concentración de BPA va aumentando por el envejecimiento del plástico, lo que provoca un aumento de humectabilidad de la pared, que a su vez provoca que se adhiera más agua a la misma (Michałowicz, 2014). Estos autores demostraron que el BPA liberado de dos botellas nuevas era de 0,03 y 0,13 $\mu\text{g}/\text{dm}^3$ a temperaturas de 40 y 95° C. Después de 6 meses de uso, las concentraciones aumentaron hasta llegar a 0,18 y 18,47 $\mu\text{g}/\text{dm}^3$, respectivamente, a las mismas temperaturas.

Si bien es un hecho que el BPA puede migrar desde envases alimentarios constituidos de policarbonatos y los revestimientos internos de las latas, también se considera una fuente potencial de exposición los papeles que entran en contacto con los alimentos y envases de cartón ya que el BPA usado en la producción de tintas de impresión puede migrar al papel (López Espinosa et al., 2007).

Tanto la dosis máxima aceptable como el valor de la ingesta diaria tolerable (IDT) fueron establecidos en 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de peso corporal/día por la Agencia de Protección Ambiental de EE. UU. y la EFSA (Sungur et al., 2014).

4.2. Efectos tóxicos

En la tabla 3 se muestran los posibles efectos adversos que tiene el BPA sobre el organismo.

Tabla 3. Efectos del Bisfenol A (EFSA, 2015; García et al., 2015)

Efectos en la reproducción	<ul style="list-style-type: none">✓ Reducción de la fertilidad✓ Alteración de la función sexual masculina✓ Reducción de la calidad de los espermatozoides✓ Alteración en la concentración hormonas sexuales✓ Síndrome ovario poliquístico✓ Alteraciones del endometrio✓ Aborto involuntario✓ Nacimiento prematuro
Efectos en el desarrollo	<ul style="list-style-type: none">✓ Bajo peso de nacimiento✓ Anormalidades en los genitales masculinos
Efectos en el metabolismo	<ul style="list-style-type: none">✓ Diabetes tipo 2✓ Alteración de la función del hígado✓ Alteración de la función tiroidea✓ Obesidad
Carcinogenicidad	<ul style="list-style-type: none">✓ Cáncer de mama✓ Cáncer de próstata✓ Cáncer de ovario
Efectos en el sistema inmune	<ul style="list-style-type: none">✓ Asma y problemas respiratorios✓ Alteración de la función inmunológica
Efectos neurológicos, del neurodesarrollo y neuroendocrinos	<ul style="list-style-type: none">✓ Anormalidades en el comportamiento✓ Anormalidades en el neurodesarrollo en la infancia
Efectos cardiovasculares	<ul style="list-style-type: none">✓ Hipertensión✓ Alteraciones cardiovasculares✓ Alteraciones en los niveles de colesterol
Genotoxicidad	<ul style="list-style-type: none">✓ Estrés oxidativo✓ Daño en el material genético

4.3. Potenciales mecanismos de toxicidad

4.3.1. Disrupción endocrina

El BPA es un disruptor endocrino que altera el funcionamiento del sistema endocrino interaccionando con los receptores e interrumpiendo las funciones normales de síntesis, secreción, liberación y transporte de hormonas (Ya Maa et al., 2019). Dicho proceso se lleva a cabo: imitando total o parcialmente a las hormonas, actuando como antagonistas evitando que se produzca la señal o interfiriendo en el metabolismo y cambiando su forma de viajar por el cuerpo afectando a su mecanismo de acción (Schug et al., 2011).

Actúa principalmente a través de receptores de hormonas nucleares como los receptores de andrógenos (AR), receptores de progesterona, receptores de hormonas tiroideas (TR), destacando su acción sobre los receptores de estrógeno (ER) gracias a su similitud con la hormona natural 17 beta estradiol (Michałowicz, 2014).

Cuando el BPA interacciona con los ER, se puede unir a los tres receptores celulares que lo componen: el receptor de estrógeno alfa (ER α), receptor de estrógeno beta (ER β) y receptor acoplado a proteína de estrógeno G (GPR30) necesario para desencadenar una respuesta, resultando en una cascada de transducción de señal (Akash et al., 2020).

Otros mecanismos de acción menos conocidos incluyen efectos directos sobre los genes y su impacto epigenético. Estos efectos son particularmente preocupantes ya que las alteraciones en la genética durante las primeras etapas de desarrollo pueden desencadenar en efectos negativos con el paso de los años e incluso transmitirse a la siguiente generación (Schug et al., 2011).

El BPA, al igual que las hormonas, no obedece el principio de Paracelso de "la dosis hace el veneno". Por el contrario, una característica de la acción del BPA es una curva dosis-respuesta no monótona en forma de U o U invertida de forma que a bajas dosis los efectos pueden ser mayores que a dosis altas (Tudurí et al., 2018).

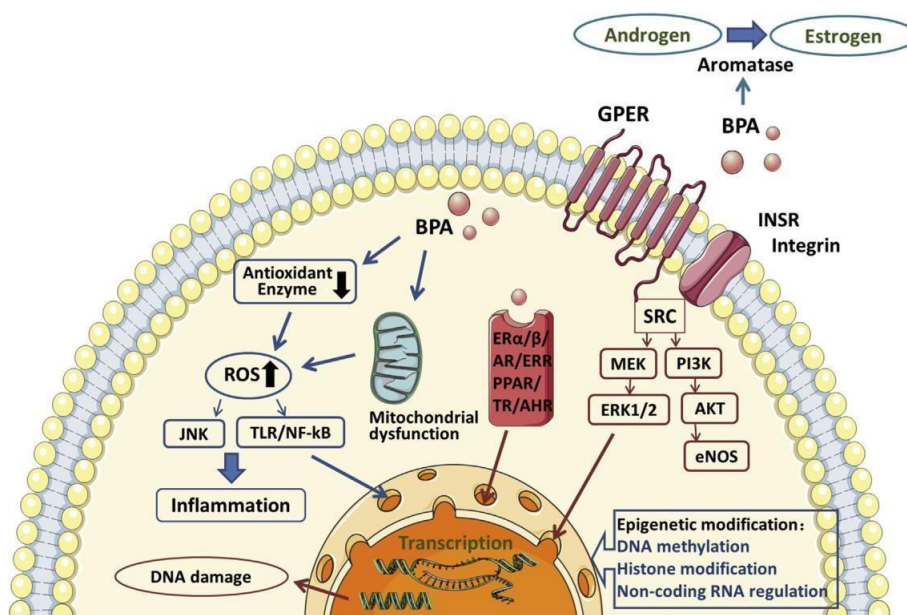


Figura 4. Diagrama esquemático de los mecanismos de toxicidad del bisfenol A.

(Ma et al., 2019)

En la figura 3 se explica cómo induce sus efectos. Por un lado, receptores de membrana median la activación de las vías SRC (tirosin quinasa) y ERK (quinasas reguladas por señales extracelulares), así como la vía PI3K/AKT para regular la proliferación y migración celular. Por otro lado, puede actuar sobre la aromatasa y catalizar la transformación de andrógenos a estrógenos que afectaran al sistema endocrino.

El BPA también disminuye la cantidad de enzimas antioxidantes y deteriora la función mitocondrial, lo que provoca una acumulación de especies reactivas de oxígeno. Debido a esto, se convierte en un factor determinante para el envejecimiento celular, lo que conlleva una disminución de la actividad de la telomerasa. Los telómeros se acortan con las sucesivas divisiones celulares, llegando a una senescencia replicativa, hasta que la mitosis se detiene y daña el ADN. Éstas, posteriormente pueden actuar sobre las quinasas C-jun N-terminal (JNK), implicadas en apoptosis, neurodegeneración, diferenciación celular, proliferación celular y procesos inflamatorios, y sobre los receptores tipo toll (TLR), que forman parte del sistema inmunitario innato reconociendo patrones moleculares expresados por un amplio espectro de agentes infecciosos, y estimulan una variedad de respuestas inflamatorias.

Por último, el BPA causa toxicidad genética, estimulando modificaciones epigenéticas que incluyen metilación del ADN, modificación de histonas, mutación cromosómica y que culminan con un daño en la estructura del ADN que puede desembocar en diferentes enfermedades (Ma et al., 2019).

4.3.2. Proliferación celular y cáncer

La posible carcinogenicidad del BPA puede ser atribuible a los efectos proliferativos que surgen de su actividad de disrupción endocrina y efectos estrogénicos, ya que la mayoría de los tejidos diana afectados son órganos reproductores. El BPA cuenta con diferentes mecanismos a través de los cuales induce la aparición de carcinomas. Por un lado, promueve la expresión o inhibición de ciertos genes, proteínas reguladoras de procesos apoptóticos o factores del crecimiento celular provocando el crecimiento de tumores (Hussain et al., 2015) y, por otro lado, facilita la proliferación, migración e invasión celular y así promueve el proceso de metástasis (Ma et al., 2015).

Como acabamos de comentar, el BPA puede estimular el crecimiento y la proliferación de células cancerosas y esto lo hace mediante la activación de vías de señalización: la vía MAPK/ERK1/2 (ruta de proteínas quinasas activadas por el receptor de mitógenos) y la vía PI3K/AKT/mTOR (ruta fosfoinositido 3-quinasa o proteína quinasas B) que participan en el crecimiento y proliferación celular (Murataa et al., 2018).

Aunque el estrógeno natural es más potente que los xenoestrógenos, estos son más perjudiciales por su prolongada existencia en el medio y su resistencia a la degradación. Los efectos del BPA como xenoestrógeno pueden alterar la glándula mamaria con el potencial de crear cáncer de mama a través de modificaciones de la expresión génica (Shafei et al., 2018). A través de diferentes estudios *in vivo* e *in vitro* se ha estudiado el efecto tras la exposición en distintas líneas celulares. Hussain et al. (2015) llevaron a cabo estudios para determinar la expresión del gen HOXC6 encargado del desarrollo de la glándula mamaria y regulado por estrógenos. Realizaron un estudio *in vitro* con dosis de entre 0,1- 1000 nM de BPA, entre 0,01- 100 nM de estradiol y tiempos de exposición de entre 15 minutos y 6 horas. Se vio que puede aumentar la expresión del gen HOXC6 en

distintas líneas celulares sensibles a estrógenos y relacionadas con el cáncer de mama: línea MCF7 (adenocarcinoma mamario sensible a receptores estrogénicos) y línea T47D (carcinoma ductal mamario sensible a receptores estrogénicos). Dicha expresión induce el crecimiento de factores tumorales y facilita el crecimiento de tumores en glándulas mamarias al mismo tiempo que inhibe genes anti proliferativos. Posteriormente, se realizó el mismo estudio en ratas Sprague Dawley hembras ovariectomizadas (OVX) con una dosis diaria de 25 µg /Kg de BPA y de 5 µg/Kg de estradiol y con un tiempo de exposición de 24 horas. Se aisló el ARN y proteínas del tejido mamario y se analizó la expresión del gen HOXC6, En este caso se observó cómo el estradiol y BPA aumentaban la expresión del gen debido a su similitud estructural (Hussain et al., 2015).

De forma similar, Bhan et al. (2014) evaluaron la expresión del gen HOTAIR que regula el estado de la cromatina y a su vez es regulado por estradiol, es por eso que la presencia de estrógenos sintéticos o disruptores endocrinos como el BPA pueden afectarle. Se administro una dosis de 100 nM de BPA y 0,1 nM de estradiol a intervalos de tiempo de 4 horas sobre la línea celular de cáncer de mama en humanos MCF7 y se observó que se aumentaba la expresión del gen. El mismo estudio se realizó en glándulas mamarias de ratas Sprague Dawley hembras con una administración de 25 µg/Kg de BPA y 5 µg/Kg de estradiol. A continuación, se aisló el ARN de la glándula mamaria para ver la expresión del gen HOTAIR usando GADPH como control y se concluyó en el mismo efecto, un aumento de expresión del gen HOTAIR (Bhan et al., 2014).

La exposición a BPA puede generar hiperplasia intraductal considerada como lesión preneoplásica. En un estudio se expuso a ratas Wistar hembras preñadas a dosis de BPA de 0,025, 0,25, 5 y 50 mg/kg/día. En el grupo de ratas adultas expuestas a 0,25 mg/ kg se mostró un aumento significativo de la hiperplasia intraductal de más del 30% del tejido mamario, dicha prevalencia se hacía menor con dosis mayores de 5 y 50 mg de BPA ya que no sigue un patrón típico de dosis-respuesta monótona. Por otro lado, en los controles se observó un leve grado de hiperplasia que afectaba a menos del 30% del tejido mamario (Mandrup et al., 2016).

Además del cáncer de mama, el BPA se asocia con una morfología ovárica alterada. El cáncer de ovario posee una alta mortalidad debido a su elevada metástasis en la cavidad peritoneal y por su diagnóstico tardío. Esta metástasis es inducida por la pérdida de E-cadherina que se transforma en N-cadherina y que produce una sobreexpresión de metaloproteínas de la matriz (MMPS), especialmente las MMPS 2 y MMPS 9, que tienen la capacidad de degradar la matriz y facilitar la invasión tumoral (Shafei et al., 2018). La transición epitelio-mesenquimal (EMT) es un proceso fisiológico fundamental para que se dé la metástasis y que se produce a través de la pérdida de adhesión célula-célula y la adhesión célula-matriz. Este mecanismo está estrechamente relacionado con la pérdida de E-cadherina ocasionada por la exposición a BPA (Murataa et al., 2018).

La exposición a BPA produce una activación de impulsos de GnRH hipotalámico que conduce a un aumento constante de hormona luteinizante (LH) que a su vez estimula la producción de andrógenos y deterioran el adecuado desarrollo de los folículos. Dosis prolongadas inducen un aumento significativo de los ovarios quísticos, endometrio quístico, hiperplasia quística y reducción de los folículos primordiales que se consideran lesiones premalignas (Shafei et al., 2018).

Dosis bajas de BPA inducen la proliferación de la línea celular cancerosa OVAR-3. A concentraciones por debajo de las usadas en otros estudios (40nM), con concentraciones de leptina de 2,5 nM y tiempos de exposición de entre 3 y 24 horas, se observa que aumenta la expresión del gen de leptina. El BPA interacciona con la leptina e induce la inhibición de la actividad de la caspasa 3 en las células de cáncer de ovario OVCAR-3. Las caspasas son moléculas mediadoras de procesos apoptóticos, por lo tanto, alteraciones en sus niveles influyen en el proceso de muerte celular y favorecen la proliferación de tumores (Ptak et al., 2013).

A parte del efecto del BPA sobre los receptores estrogénicos, se puede unir a los receptores de andrógenos (RA), cuya estimulación excesiva puede provocar cáncer de próstata. La mayoría de cánceres de próstata dependen de los andrógenos presentes en la circulación y ya que el BPA es capaz de unirse a sus receptores, provoca una

estimulación excesiva que lleva a cáncer. Compite con los receptores de andrógenos en la unión a la región de unión del ligando y una vez que se une inhibe la translocación nuclear eficiente del receptor. Como consecuencia, el receptor necesita una mayor cantidad de andrógenos para funcionar (Michałowicz, 2014).

Además de los andrógenos, también se ha visto que los estrógenos están implicados en el desarrollo del cáncer de próstata ya que esta expresa receptores de estrógenos alfa y beta durante su etapa de desarrollo. Por tanto, alteraciones que inactiven los receptores de andrógenos junto a una síntesis alterada de receptores de estrógenos desembocan en un desarrollo inmaduro de la glándula prostática que a la larga puede ser susceptible a desarrollar tejido canceroso (Shafeia et al., 2018).

La exposición al BPA durante el periodo perinatal contribuye como factor de riesgo en la carcinogénesis prostática. Un estudio sobre ratones a los que se exponían durante la etapa fetal a dosis bajas de BPA mostró un aumento en los niveles de estrógenos y en la actividad de la CYP19A1 (aromatasa) en el seno urogenital, lo que derivó en un mal desarrollo de la próstata durante la embriogénesis (Shafeia et al., 2018).

El BPA también ha sido relacionado con procesos oxidativos con el consiguiente daño al material genético. A dosis bajas produce daños en el ADN, aumenta la producción de radicales libres y disminuye la efectividad de las enzimas antioxidantes. En un estudio llevado a cabo con cultivos celulares de fibroblastos de embriones de ratones (Ku70^{+/+} y Ku70^{-/-}) se observó que dosis de 150 μ M aumentaban las especies reactivas de oxígeno y que se suprimió la reparación por escisión de bases en el ADN (Gassman et al., 2015).

4.3.3. Diabetes mellitus tipo 2

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) o insulinodependiente se caracteriza por una baja sensibilidad de los tejidos a la insulina, una elevada glucosa plasmática en ayunas y en estado postprandial, secreción insuficiente de insulina y obesidad (Bonini et al., 2018). El BPA actúa como factor de riesgo en la DM2 a través de mecanismos moleculares que abarcan: la resistencia a la insulina, la disfunción de las células beta pancreáticas y procesos de estrés oxidativo e inflamación (Bonini et al., 2018).

La exposición a BPA durante etapas de desarrollo susceptibles juega un papel importante en la aparición posterior de enfermedades. La homeostasis de la glucosa y la expresión de genes implicados en el metabolismo de la glucosa y los lípidos en el tejido adiposo, hígado y músculo se alteran por la acción del disruptor endocrino (Siddique et al., 2020). Tales cambios funcionales podrían modificar de forma permanente la fisiología y puntos de ajustes homeostáticos, así como el ADN (Alavian-Ghavanini et al., 2018).

Los primeros estudios realizados sobre el efecto de los disruptores endocrinos en la etapa perinatal fueron en 2010 sobre ratones hembras preñadas CD1, desde los días 9 y 16 de gestación, y expuestas a dosis diferentes de BPA (10 y 100 µg/Kg/día). Los fetos expuestos a las dosis más bajas mostraron resistencia a la insulina y una alteración de las células β pancreáticas como consecuencia de un mecanismo compensador a la resistencia desarrollada. Por el contrario, los fetos expuestos a dosis más altas desarrollaron una resistencia mucho más leve a la insulina. Años más tarde se amplió el estudio incrementando los rangos de dosis de BPA (5,50,500,5.000,50.000 µg /kg/día). Se estudiaron los cambios metabólicos en la descendencia y se observó un desarrollo de intolerancia a la glucosa (Tudurí et al., 2018).

Posteriormente, Liu et al. (2013) llevaron a cabo un estudio parecido aplicando las mismas dosis de BPA (100 µg/Kg/día) a ratones hembra y macho, pero centrándose en un rango de tiempo de exposición: etapa preimplantatoria (días 1 a 6 de embarazo), etapa fetal, etapa neonatal o fetal y neonatal. En relación al metabolismo de la glucosa, las hembras expuestas durante la etapa preimplantatoria y fetal manifestaron

intolerancia a la glucosa en torno a la edad de 3 y 6 meses. En el caso de los machos, la intolerancia a la glucosa se desarrolló en los grupos expuestos pertenecientes a las etapas fetal, neonatal y fetal y neonatal en torno a los 3 meses de edad y que continuó hasta los 8 meses de edad. La sensibilidad a la insulina también sufrió alteraciones en las hembras de 3 meses fetalmente expuestas a BPA. Las células β pancreáticas sufrieron un deterioro provocando que los islotes liberaran menos insulina en respuesta a la glucosa (Liu et al., 2013). Es decir, este estudio demostró que la exposición intrauterina a bajas dosis de BPA no solo afecta a las células β pancreáticas en el adulto, sino también al desarrollo del páncreas en la descendencia, conduciendo a una hiperinsulinemia que con el paso del tiempo puede conducir a la resistencia a la insulina y por tanto al desarrollo de la DM2 (Tudurí et al., 2018).

No solo en estudios murinos, sino también en estudios con animales más grandes han encontrado relación entre la exposición a BPA y resultados metabólicos postnatales. Veiga-López y colaboradores estudiaron los efectos del BPA al exponer a ovejas hembras con dosis de 50, 500 y 5.000 micro/kg/día durante la gestación. Se observó que la descendencia tendía a desarrollar una disminución de sensibilidad a la insulina y se destacó que a dosis bajas las ovejas presentaron un aumento de glucosa en sangre en ayunas (Veiga-López et al., 2016).

La epigenética es el estudio de los cambios heredados en la expresión de genes sin alteraciones en la secuencia de ADN, al igual que otros compuestos ambientales, el BPA puede alterar los sistemas reguladores epigenéticos de genes importantes (Rahmani et al., 2018). El gen homeobox 1 pancreático y duodenal (Pdx1) es responsable de la producción de diferentes tipos de células pancreáticas, del desarrollo de las células beta y la fisiología de las células beta adultas. En un estudio realizado por Wang et al. se investigó la alteración del gen Pdx1 después de la administración perinatal de BPA (10 μ g/kg/día) en crías de ratas Wistar. Se observó una disminución de los islotes de Langerhans en la descendencia además de perturbaciones epigenéticas como desacetilación de histonas 3 y 4, demetilación de histona 3 lisina 4 (h3k4) y metilación de histona 3 lisina 9 (h3k9). Todo esto trajo como resultado una reducción de las células

beta pancreáticas y mayor susceptibilidad a la intolerancia a la glucosa en la edad adulta (Rahmani et al., 2018).

La glucoquinasa hepática (GCK) es responsable de la captación de glucosa y síntesis de glucógeno y su mal funcionamiento puede dar lugar a hiperglucemia, hiperinsulinemia y diferentes tipos de diabetes. Se llevo a cabo un estudio con ratas Wistar preñadas a las que se les administró 50 µg de BPA y se analizó la descendencia. Las modificaciones epigenéticas y la regulación a la baja del gen GCK ocasiono resistencia a la insulina y reducción del almacenamiento de glucógeno hepático lo que convertía a las crías en susceptibles a sufrir de diabetes (Ma et al., 2013).

Además, se ha revelado que el factor de crecimiento 2 similar a la insulina humana (igf2) y los genes de la insulina están en la misma región genómica, por tanto, una alteración de dicho gen puede alterar la función de las células beta pancreáticas (Akash et al., 2020). Se sometieron a ratones hembras C57BL / 6 a dosis de 10 µg/kg/día (dosis más baja) y 10 mg/kg/día (dosis máxima) de BPA. El disruptor endocrino induce la sobreexpresión de igf2 que altera la función de las células pancreáticas y puede promover la intolerancia a la glucosa y la diabetes gestacional, que podría transmitirse a la descendencia (Susiarjo et al., 2015).

Otra de las preocupaciones en el desarrollo de DM2 es su relación con la obesidad. El BPA es un compuesto lipófilo que se acumula preferentemente en el tejido adiposo y allí promueve la diferenciación de células madre adiposas, es decir, tiene efecto adipogénico favoreciendo la acumulación de grasa y el aumento de Índice de Masa Corporal (Ariemma et al., 2016). A medida que se va acumulando en los adipocitos produce alteraciones en las vías de señalización dependientes de ER induciendo la activación de genes implicados en la adipogénesis (Ohlstein et al., 2014). Angle et al. (2013) observaron que ratones adultos expuestos a BPA presentaban una secreción de adiponectina disminuida, quizás debido a la capacidad del BPA de antagonizar el gen PPARγ implicado en la diferenciación celular (figura 5).

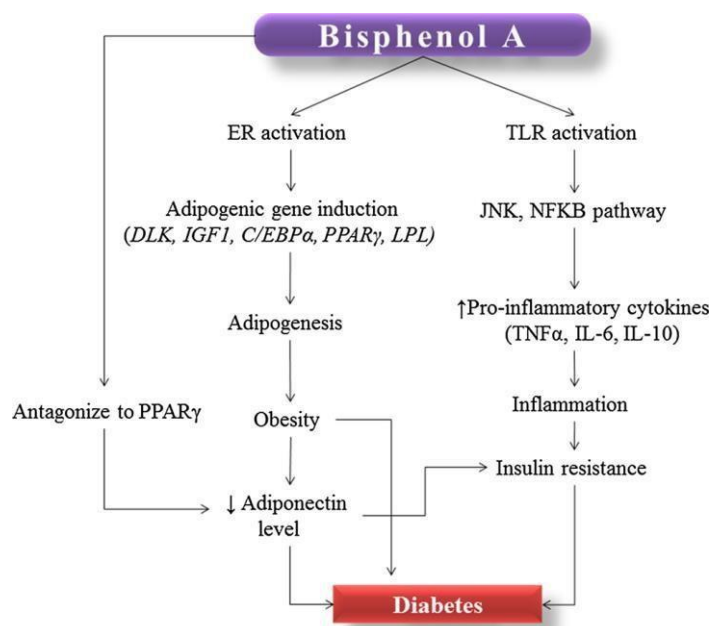


Figura 5: BPA promueve la adipogénesis e inflamación mediante la activación de ER y TLR (Akash et al., 2020).

Como hemos comentado anteriormente, la exposición a BPA supone un punto susceptible en el desarrollo fetal. Un estudio llevado a cabo en hembras embarazadas de ratones CD1 expuestas a concentraciones de entre 5 y 5000 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ de BPA demostró que la descendencia presentaba aumento del peso corporal, aumento del número de adipocitos, aumento de niveles de leptina y disminución de los niveles de adiponectina, lo que concluyó en un aumento del riesgo de desarrollar resistencia a la insulina y por consiguiente DM2 (Angle et al., 2013).

Por otro lado, el BPA también tiene el potencial de activar receptores tipo toll (TLR) resultando en una activación de las vías de señalización JNK y NFKB que actúan sobre la regulación de citocinas inflamatorias (TNF α , IL-6, IL-10). Esto desemboca en un proceso inflamatorio en las células pancreáticas que con el tiempo desencadena una resistencia a la insulina y el desarrollo de la enfermedad (Savastano et al., 2015) (figura 5).

Las células β pancreáticas son las encargadas de secretar insulina para mantener la homeóstasis de la glucosa y la energía para dicho proceso se obtiene a través del mecanismo oxidativo mitocondrial (Lin et al., 2013). Sin embargo, el BPA puede provocar

daño mitocondrial, erosionando la integridad de las mitocondrias, y llevar a una disfunción de las células pancreáticas que afectan a las células INS-1 imprescindibles para controlar la secreción de insulina (Song et al., 2012). Consiguientemente, si se altera la actividad mitocondrial se ve afectada la viabilidad de las células. El BPA está involucrado en la regulación positiva de la familia BAX, proteínas pro-apotóticas, y en la regulación negativa de la familia Bcl-2, proteínas anti-apotóticas, lo que provoca una alteración de la permeabilidad de la membrana mitocondrial y la liberación de citocromo C (Edlich, 2018). Paralelamente, se produce la activación del factor de activación de proteasa apoptótica 1 (Apaf-1) que se combina con el citocromo C para crear un complejo apoptosómico y desencadenar una activación de la procaspasa 9 (Barbonetti et al., 2016) (figura 6).

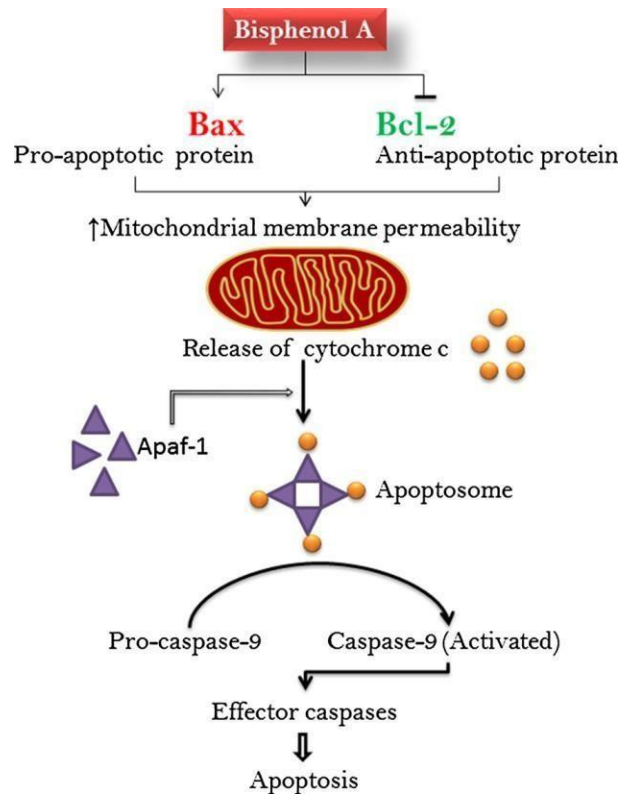


Figura 6: BPA potencia la proteína pro-apoptótica (Bax) y suprime la proteína anti-apoptótica (Bcl-2) seguido de una activación de las caspasas (Akash et al., 2020).

Debido a la gran toxicidad del BPA y su gran capacidad de migración a los alimentos y agua, es de gran importancia conocer cómo evitar su exposición. Con los años, numerosos fabricantes han empezado a buscar alternativas a esta sustancia como el bisfenol S, presente actualmente en muchos envases con la etiqueta "BPA free". Algunas de las consideraciones de la FDA (2012) que se pueden tener en cuenta para reducir su consumo son:

- Reducir el consumo de alimentos enlatados y precocinados. Los alimentos frescos deberían ser el pilar de la alimentación, cada vez más alimentos están expuestos a aditivos químicos que pueden causar efectos similares a los del BPA.
- Consumir preferentemente alimentos envasados en recipientes de vidrio en caso de que no se puedan usar envases libres de BPA
- Evitar consumir alimentos calentados en envases de plástico y reutilizarlos lo menos posible.
- No reciclar los recibos y otros papeles térmicos ya que pueden contaminar el resto de papeles reciclados.
- Optar por juguetes de madera o libres de BPA, no tóxicos para los niños.
- El BPA también puede encontrarse en el polvo por lo que se recomienda limpiar con aspiradores que contengan filtros de aire eficientes como los filtro HEPA.
- Las mujeres embarazadas deben tener especial cuidado para evitar que las mutaciones que pueda ocasionar el BPA se transmitan a la descendencia, para ella se debe evitar cocinar o calentar la comida en envases de plástico incluso si son microondas seguras.
- Leer bien las etiquetas de cosméticos y productos de limpieza.

5. Conclusiones

- La principal vía de exposición al BPA es a través de los alimentos, concretamente los enlatados o envasados. El procesamiento de las latas, la composición del alimento y el tiempo influyen en la migración del BPA al alimento y así a nuestro organismo.
- Existe una conexión entre la exposición al BPA y su acción como disruptor endocrino. Interacciona con los receptores hormonales y ejerce efecto sobre su mecanismo de acción pudiendo llegar a tener impacto en la epigenética y transmitirse a la descendencia.
- Los resultados de los estudios *in vivo* e *in vitro* han demostrado el efecto carcinogénico del BPA. Su exposición favorece la proliferación de líneas celulares cancerosas del tejido mamario, ovárico y prostático.
- Así mismo se observa que la administración de BPA actúa sobre las células β pancreáticas y adipocitos provocando resistencia a la insulina, acumulación de grasa, sobrepeso y por consiguiente Diabetes Mellitus 2.
- Por todos estos motivos se busca la manera de reducir la exposición. Como consumidores podemos priorizar los alimentos frescos frente a los empaquetados, evitar la exposición de los más pequeños y embarazadas y en general, evitar los productos que contengan BPA.

6. Bibliografía

1. Akash MSH, Sabir S, Rehman K. Bisphenol A-induced metabolic disorders: From exposure to mechanism of action. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2020 Jul;77:103373. doi: 10.1016/j.etap.2020.103373. Epub 2020 Mar 19. PMID: 32200274.
2. Alavian-Ghavanini A, Rüegg J. Understanding Epigenetic Effects of Endocrine Disrupting Chemicals: From Mechanisms to Novel Test Methods. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2018 Jan;122(1):38-45. doi: 10.1111/bcpt.12878. Epub 2017 Sep 14. PMID: 28842957.
3. Angle BM, Do RP, Ponzi D, Stahlhut RW, Drury BE, Nagel SC, Welshons WV, Besch-Williford CL, Palanza P, Parmigiani S, vom Saal FS, Taylor JA. Metabolic disruption in male mice due to fetal exposure to low but not high doses of bisphenol A (BPA): evidence for effects on body weight, food intake, adipocytes, leptin, adiponectin, insulin and glucose regulation. *Reprod Toxicol*. 2013 Dec;42:256-68. doi: 10.1016/j.reprotox.2013.07.017. Epub 2013 Jul 25. PMID: 23892310; PMCID: PMC3886819.
4. Ariemma F, D'Esposito V, Liguoro D, Oriente F, Cabaro S, Liotti A, Cimmino I, Longo M, Beguinot F, Formisano P, Valentino R. Low-Dose Bisphenol-A Impairs Adipogenesis and Generates Dysfunctional 3T3-L1 Adipocytes. *PLoS One*. 2016 Mar 4;11(3):e0150762. doi: 10.1371/journal.pone.0150762. PMID: 26942597; PMCID: PMC4778877.
5. Bhan A, Hussain I, Ansari KI, Bobzean SA, Perrotti LI, Mandal SS. Bisphenol-A and diethylstilbestrol exposure induces the expression of breast cancer associated long noncoding RNA HOTAIR *in vitro* and *in vivo*. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2014 May;141:160-70. doi: 10.1016/j.jsbmb.2014.02.002. Epub 2014 Feb 14. PMID: 24533973; PMCID: PMC4025971.
6. Barbonetti A, Castellini C, Di Giammarco N, Santilli G, Francavilla S, Francavilla F. In vitro exposure of human spermatozoa to bisphenol A induces pro-oxidative/apoptotic

mitochondrial dysfunction. *Reprod Toxicol.* 2016 Dec;66:61-67. doi: 10.1016/j.reprotox.2016.09.014. Epub 2016 Sep 26. PMID: 27686954.

7. Bonini MG, Sargis RM. Environmental Toxicant Exposures and Type 2 Diabetes Mellitus: Two Interrelated Public Health Problems on the Rise. *Curr Opin Toxicol.* 2018 Feb;7:52-59. doi: 10.1016/j.cotox.2017.09.003. Epub 2017 Oct 12. PMID: 29392186; PMCID: PMC5788318.

8. Edlich F. BCL-2 proteins and apoptosis: Recent insights and unknowns. *Biochem Biophys Res Commun.* 2018 May 27;500(1):26-34. doi: 10.1016/j.bbrc.2017.06.190. Epub 2017 Jul 1. PMID: 28676391.

9. EFSA, DRAFT scientific opinion on the risk to public health related to the presence of bisphenol A (BPA) in foodstuffs, 2013.

<https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/share/T98KFSSWZ7PXVBBHN4JR?target=10.2903/j.efsa.2015.3978>

10. EFSA, European Food Safety Authority. Scientific Opinion on the Risks to Public Health Related to the Presence of Bisphenol A (BPA) in Foodstuffs: Part I Exposure Assessment. *EFSA Journal*, 2015.

<https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/share/XUHHZQKZJBIWEIKUYIV4?target=10.2903/j.efsa.2015.3978>

11. FDA, Food and Drug Administration. Online disponible en: <http://www.fda.gov/forconsumers/consumerupdates/ucm297954.htm> 2012.

12. Flint S, Markle T, Thompson S, Wallace E. Bisphenol A exposure, effects, and policy: a wildlife perspective. *J Environ Manage.* 2012 Aug 15;104:19-34. doi: 10.1016/j.jenvman.2012.03.021. Epub 2012 Apr 4. PMID: 22481365.

13. García, J. A., Gallego, C., & Font, G. Toxicidad del Bisfenol A: Revisión. *Revista de Toxicología*, (2015) 32: 144-160
14. Gassman NR, Coskun E, Stefanick DF, Horton JK, Jaruga P, Dizdaroglu M, Wilson SH. Bisphenol a promotes cell survival following oxidative DNA damage in mouse fibroblasts. *PLoS One*. 2015 Feb 18;10(2):e0118819. doi: 10.1371/journal.pone.0118819. PMID: 25693136; PMCID: PMC4334494.
15. Geens T, Aerts D, Berthot C, Bourguignon JP, Goeyens L, Lecomte P, Maghuin-Rogister G, Pironnet AM, Pussemier L, Scippo ML, Van Loco J, Covaci A. A review of dietary and non-dietary exposure to bisphenol-A. *Food Chem Toxicol*. 2012 Oct;50(10):3725-40. doi: 10.1016/j.fct.2012.07.059. Epub 2012 Aug 4. PMID: 22889897.
16. Huang YQ, Wong CK, Zheng JS, Bouwman H, Barra R, Wahlström B, Neretin L, Wong MH. Bisphenol A (BPA) in China: a review of sources, environmental levels, and potential human health impacts. *Environ Int*. 2012 Jul;42:91-9. doi: 10.1016/j.envint.2011.04.010. Epub 2011 May 19. PMID: 21596439.
17. Hussain I, Bhan A, Ansari KI, Deb P, Bobzean SA, Perrotti LI, Mandal SS. Bisphenol-A induces expression of HOXC6, an estrogen-regulated homeobox-containing gene associated with breast cancer. *Biochim Biophys Acta*. 2015 Jun;1849(6):697-708. doi: 10.1016/j.bbagr.2015.02.003. Epub 2015 Feb 25. PMID: 25725483; PMCID: PMC4437882.
18. INFOSAN. BISFENOL A (BPA)-Estado Actual de Los Conocimientos y Medidas Futuras de La OMS y La FAO. In *Nota informativa de INFOSAN No. 5/2009 - Bisfenol A; 2009*
19. Lin Y, Sun X, Qiu L, Wei J, Huang Q, Fang C, Ye T, Kang M, Shen H, Dong S. Exposure to bisphenol A induces dysfunction of insulin secretion and apoptosis through the damage of mitochondria in rat insulinoma (INS-1) cells. *Cell Death Dis*. 2013 Jan 17;4(1):e460. doi: 10.1038/cddis.2012.206. PMID: 23328667; PMCID: PMC3563994.

20. Liu J, Yu P, Qian W, Li Y, Zhao J, Huan F, Wang J, Xiao H. Perinatal bisphenol A exposure and adult glucose homeostasis: identifying critical windows of exposure. *PLoS One*. 2013 May 10;8(5):e64143. doi: 10.1371/journal.pone.0064143. PMID: 23675523; PMCID: PMC3651242.
21. Lopez-Espinosa MJ, Granada A, Araque P, Molina-Molina JM, Puertollano MC, Rivas A, Fernández M, Cerrillo I, Olea-Serrano MF, López C, Olea N. Oestrogenicity of paper and cardboard extracts used as food containers. *Food Addit Contam*. 2007 Jan;24(1):95-102. doi: 10.1080/02652030600936375. PMID: 17164220.
22. Mandrup K, Boberg J, Isling LK, Christiansen S, Hass U. Low-dose effects of bisphenol A on mammary gland development in rats. *Andrology*. 2016 Jul;4(4):673-83. doi: 10.1111/andr.12193. Epub 2016 Apr 18. PMID: 27088260
23. Mas S, Egado J, González-Parra E; en representación del Grupo de Análisis del Papel del Bisfenol A en el Paciente en Hemodiálisis. The importance of bisphenol A, an uraemic toxin from exogenous sources, in haemodialysis patients. *Nefrologia*. 2017 May-Jun;37(3):229-234. English, Spanish. doi: 10.1016/j.nefro.2017.01.011. Epub 2017 Apr 6. PMID: 28392019.
24. Ma XF, Zhang J, Shuai HL, Guan BZ, Luo X, Yan RL. IKK β /NF- κ B mediated the low doses of bisphenol A induced migration of cervical cancer cells. *Arch Biochem Biophys*. 2015 May 1;573:52-8. doi: 10.1016/j.abb.2015.03.010. Epub 2015 Mar 19. PMID: 25797437.
25. Ma Y, Liu H, Wu J, Yuan L, Wang Y, Du X, Wang R, Marwa PW, Petlulu P, Chen X, Zhang H. The adverse health effects of bisphenol A and related toxicity mechanisms. *Environ Res*. 2019 Sep;176:108575. doi: 10.1016/j.envres.2019.108575. Epub 2019 Jul 3. PMID: 31299621.

26. Ma Y, Xia W, Wang DQ, Wan YJ, Xu B, Chen X, Li YY, Xu SQ. Hepatic DNA methylation modifications in early development of rats resulting from perinatal BPA exposure contribute to insulin resistance in adulthood. *Diabetologia*. 2013 Sep;56(9):2059-67. doi: 10.1007/s00125-013-2944-7. Epub 2013 Jun 8. PMID: 23748860.
27. Michałowicz J. Bisphenol A--sources, toxicity and biotransformation. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2014 Mar;37(2):738-58. doi: 10.1016/j.etap.2014.02.003. Epub 2014 Feb 8. PMID: 24632011.
28. Molina-García L, Fernández-de Córdova ML, Ruiz-Medina A. Analysis of Bisphenol A in milk by using a multicommutated fluorimetric sensor. *Talanta*. 2012 Jul 15;96:195-201. doi: 10.1016/j.talanta.2012.02.021. Epub 2012 Feb 14. PMID: 22817950.
29. Murata M, Kang JH. Bisphenol A (BPA) and cell signaling pathways. *Biotechnol Adv*. 2018 Jan-Feb;36(1):311-327. doi: 10.1016/j.biotechadv.2017.12.002. Epub 2017 Dec 8. PMID: 29229539.
30. Ohlstein JF, Strong AL, McLachlan JA, Gimble JM, Burow ME, Bunnell BA. Bisphenol A enhances adipogenic differentiation of human adipose stromal/stem cells. *J Mol Endocrinol*. 2014 Dec;53(3):345-53. doi: 10.1530/JME-14-0052. Epub 2014 Aug 20. PMID: 25143472; PMCID: PMC4757902.
31. Ptak A, Rak-Mardyła A, Gregoraszczyk EL. Cooperation of bisphenol A and leptin in inhibition of caspase-3 expression and activity in OVCAR-3 ovarian cancer cells. *Toxicol In Vitro*. 2013 Sep;27(6):1937-43. doi: 10.1016/j.tiv.2013.06.017. Epub 2013 Jul 9. PMID: 23850738.
32. Rahmani S, Pour Khalili N, Khan F, Hassani S, Ghafour-Boroujerdi E, Abdollahi M. Bisphenol A: What lies beneath its induced diabetes and the epigenetic modulation? *Life Sci*. 2018 Dec 1;214:136-144. doi: 10.1016/j.lfs.2018.10.044. Epub 2018 Oct 23. PMID: 30359670.

33. Savastano S, Tarantino G, D'Esposito V, Passaretti F, Cabaro S, Liotti A, Liguoro D, Perruolo G, Ariemma F, Finelli C, Beguinot F, Formisano P, Valentino R. Bisphenol-A plasma levels are related to inflammatory markers, visceral obesity and insulin-resistance: a cross-sectional study on adult male population. *J Transl Med.* 2015 May 29;13:169. doi: 10.1186/s12967-015-0532-y. PMID: 26021871; PMCID: PMC4467609.
34. Shafei A, Ramzy MM, Hegazy AI, Husseny AK, El-Hadary UG, Taha MM, Mosa AA. The molecular mechanisms of action of the endocrine disrupting chemical bisphenol A in the development of cancer. *Gene.* 2018 Mar 20;647:235-243. doi: 10.1016/j.gene.2018.01.016. Epub 2018 Jan 6. PMID: 29317319.
35. Siddique S, Zhang G, Kubwabo C, Exposure to bisphenol a and risk of developing type 2 diabetes: A mini review. *Emerging Contaminants.* 2020 6. 274-282. 10.1016/j.emcon.2020.07.005.
36. Schug TT, Janesick A, Blumberg B, Heindel JJ. Endocrine disrupting chemicals and disease susceptibility. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2011 Nov;127(3-5):204-15. doi: 10.1016/j.jsbmb.2011.08.007. Epub 2011 Aug 27. PMID: 21899826; PMCID: PMC3220783.
37. Song L, Xia W, Zhou Z, Li Y, Lin Y, Wei J, Wei Z, Xu B, Shen J, Li W, Xu S. Low-level phenolic estrogen pollutants impair islet morphology and β -cell function in isolated rat islets. *J Endocrinol.* 2012 Nov;215(2):303-11. doi: 10.1530/JOE-12-0219. Epub 2012 Sep 3. PMID: 22946080.
38. Sungur Ş, Köroğlu M, Özkan A. Determination of bisphenol a migrating from canned food and beverages in markets. *Food Chem.* 2014 Jan 1;142:87-91. doi: 10.1016/j.foodchem.2013.07.034. Epub 2013 Jul 15. PMID: 24001816.

39. Susiarjo M, Xin F, Bansal A, Stefaniak M, Li C, Simmons RA, Bartolomei MS. Bisphenol A exposure disrupts metabolic health across multiple generations in the mouse. *Endocrinology*. 2015 Jun;156(6):2049-58. doi: 10.1210/en.2014-2027. Epub 2015 Mar 25. PMID: 25807043; PMCID: PMC4430620

40. Thayer KA, Doerge DR, Hunt D, Schurman SH, Twaddle NC, Churchwell MI, Garantziotis S, Kissling GE, Easterling MR, Bucher JR, Birnbaum LS. Pharmacokinetics of bisphenol A in humans following a single oral administration. *Environ Int*. 2015 Oct;83:107-15. doi: 10.1016/j.envint.2015.06.008. Epub 2015 Jun 24. PMID: 26115537; PMCID: PMC4545316.

41. Tudurí E, Marroqui L, Dos Santos RS, Quesada I, Fuentes E, Alonso-Magdalena P. Timing of Exposure and Bisphenol-A: Implications for Diabetes Development. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018 Oct 31;9:648. doi: 10.3389/fendo.2018.00648. PMID: 30429829; PMCID: PMC6220716.

42. Veiga-Lopez A, Moeller J, Sreedharan R, Singer K, Lumeng C, Ye W, Pease A, Padmanabhan V. Developmental programming: interaction between prenatal BPA exposure and postnatal adiposity on metabolic variables in female sheep. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2016 Feb 1;310(3):E238-47. doi: 10.1152/ajpendo.00425.2015. Epub 2015 Dec 8. PMID: 26646100; PMCID: PMC4888526

43. Yang X, Doerge DR, Teeguarden JG, Fisher JW. Development of a physiologically based pharmacokinetic model for assessment of human exposure to bisphenol A. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2015 Dec 15;289(3):442-56. doi: 10.1016/j.taap.2015.10.016. Epub 2015 Oct 29. PMID: 26522835.