



# Bisphenol A (BPA) adalah Endocrine Disrupture Chemicals (EDC) yang Berperan sebagai Agen Diabetogenik

Waldy Yudha Perdana,\* Danny Jaya Jacobus\*\*

\*Dokter Umum RSUD Sidoarjo, Jawa Timur, Indonesia

\*\*Dokter Umum RSUD Wamena, Papua, Indonesia

## ABSTRAK

*Bisphenol-A* merupakan bahan kimia yang luas digunakan di seluruh dunia pada wadah makanan dan minuman. BPA mempunyai dampak berbahaya bagi lingkungan dan makhluk hidup, antara lain karena sifatnya sebagai pengganggu fungsi endokrin (*endocrine disrupture chemical* (EDC) karena dapat berikatan dengan reseptor estrogen. Selain itu, BPA dicurigai juga dapat menyebabkan diabetes melitus. Artikel ini menganalisis efek BPA terhadap jaringan tubuh manusia dan peranannya sebagai agen diabetogenik.

**Kata kunci:** Agen diabetogenik, *bisphenol-A*, resistensi insulin

## ABSTRACT

Bisphenol-A is a chemical mostly used in food and beverages container. BPA is deleterious for environment and living creatures, due to its characteristic as endocrine disruptor chemicals (EDC), altering endogenous estrogen function. BPA is also suspected as a diabetogenic agent. This review analyzes substantiated scientific evidence on the effects of BPA on human and its role as diabetogenic agent. **Waldy Yudha Perdana, Danny Jaya Jacobus. Bisphenol A (BPA) is an Endocrine Disrupture Chemicals (EDC) that act as Diabetogenic Agent**

**Keywords:** Bisphenol-A, diabetogenic agent, insulin resistance

## LATAR BELAKANG

Diabetes Melitus (DM) menjadi masalah kesehatan utama di seluruh dunia. WHO memperkirakan sekitar 180 juta penduduk dunia akan menderita DM.<sup>1</sup> Penyebab DM meliputi destruksi sel beta ( $\beta$ ) pankreas akibat mekanisme autoimun pada DM tipe 1, faktor genetik dan pengaruh gaya hidup yang mencetuskan DM tipe 2, serta peran hormon kehamilan yang dapat memicu diabetes gestasional.<sup>2</sup> Progresivitas DM disebabkan oleh insufisiensi insulin dalam mempertahankan metabolisme glukosa normal karena berkurangnya fungsi sel  $\beta$  pankreas dan resistensi insulin yang akan mengurangi ambilan glukosa oleh sel. Mekanisme hipersekresi insulin bertujuan untuk mempertahankan homeostasis glukosa. Kompensasi sel  $\beta$  pankreas terhadap resistensi insulin sering gagal akibat disfungsi mitokondria atau stres oksidatif pada retikulum endoplasma yang memicu apoptosis.<sup>3</sup>

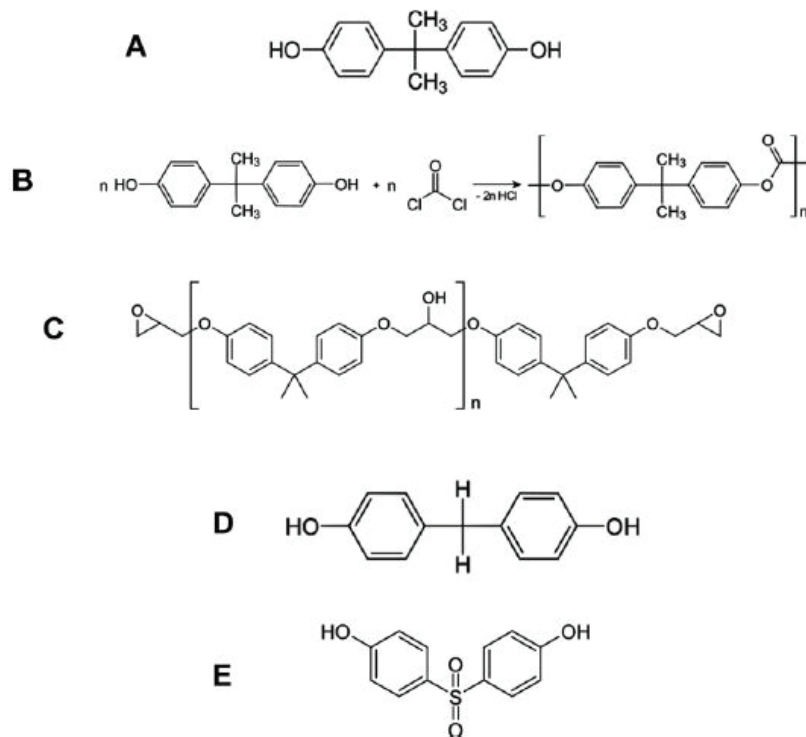
*Endocrine Disrupting Compounds/Chemicals* (EDC) adalah substansi yang terdapat di lingkungan, makanan, dan produk-produk industri lain yang dapat mengganggu biosintesis, metabolisme, dan aksi hormon, sehingga dapat mengakibatkan gangguan homeostasis atau reproduksi.<sup>4</sup> Salah satu EDC adalah *bisphenol-A* (BPA). BPA merupakan toksin estrogenik berasal dari bahan baku produksi plastik yang berpotensi menimbulkan penyakit.<sup>5,6</sup> BPA ditemukan di makanan, minuman, udara, dan tanah. Senyawa ini merupakan estrogen sintetis yang memiliki efek sama dengan hormon endogen 17 $\beta$ -estradiol (E2).<sup>1</sup> Baik E2 maupun BPA berinteraksi dengan *estrogen receptor- $\alpha$*  (ER- $\alpha$ ) di sel beta pankreas yang berfungsi biosintesis dan sekresi insulin.<sup>7</sup> Stimulasi berlebihan akan menyebabkan gangguan sel beta akibat stres oksidatif pada retikulum endoplasma yang memicu apoptosis sel beta pankreas.<sup>3</sup> Artikel ini akan membahas mekanisme keterlibatan BPA dalam patofisiologi DM.

## BISPHENOL-A

BPA [4,40-dihidroksi-2,2-difenilpropan] (**Gambar 1**) merupakan bahan kimia sintetis yang dibentuk oleh kondensasi kelompok fenol dan satu molekul aseton. BPA pertama kali disintesis tahun 1891, dan efek estrogeniknya diketahui sejak tahun 1938.<sup>8</sup> Sejak tahun 1940 BPA digunakan perusahaan manufaktur polimer sebagai monomer seperti polikarbonat, resin epoksi, polisulfon atau poliakrilat, selain itu juga sebagai antioksidan dan penghambat polimerasi plastik polivinilklorida, dan berfungsi sebagai prekursor sintesis *tetrabromobisphenol-A*.<sup>9</sup> Polikarbonat digunakan sebagai bahan pembungkus makanan seperti botol plastik *reusable*, peralatan makan bayi, piring, *microwave*, dan lainnya.<sup>11</sup>

## Dampak BPA pada Lingkungan dan Makhluk Hidup

BPA merupakan zat yang mudah larut dalam air dan tanah.<sup>12</sup> BPA saat ini menjadi isu



**Gambar 1.** A Struktur kimia bisphenol-A; B. Sintesis bisphenol-A menjadi polikarbonat; C. Struktur kimia resin epoksi; D. Struktur kimia bisphenol-F; E. Struktur kimia bisphenol-F.<sup>10</sup>

lingkungan global, karena banyaknya BPA yang ditemukan di lingkungan. Kadar BPA di permukaan air di Amerika Serikat antara 0,147 – 12 µg/L.<sup>13,14</sup> Kadar BPA maksimum di garis pantai Singapura mencapai 2,47 µg/L, lebih dari 70% sampel dari tempat berbeda mengandung BPA kurang dari 0,4 µg/L.<sup>15</sup> Pencemaran BPA di lingkungan air dapat berdampak pada organisme-organisme air yang hidup di dalamnya, seperti udang, kepiting, ikan, cumi-cumi, dan kerang.<sup>15</sup> BPA telah ditemukan pada 95% sampel urin penduduk Amerika Serikat.<sup>16,17</sup> BPA juga dapat ditemukan di dalam cairan amnion, darah neonatus, dan ASI, menunjukkan adanya transmisi vertikal dari ibu ke anak.<sup>18</sup> Badan Perlindungan Alam Amerika Serikat (*U.S Environmental Protection Agency* (*U.S EPA*)) memberikan nilai batas kadar BPA yang aman di dalam tubuh, yakni 50 µg/kg/hari. Angka ini dijadikan acuan karena merupakan jumlah paparan BPA minimal yang tidak menimbulkan dampak bagi tubuh.<sup>19</sup> *European Food Safety Authority* (*EFSA*) tahun 2006 menyimpulkan bahwa paparan BPA melalui makanan jauh di bawah asupan harian minimal.<sup>11</sup>

Dibutuhkan beberapa dekade sejak paparan pada periode fetal dan neonatus hingga

efek jangka panjang BPA seperti sindrom metabolik pada masa dewasa.<sup>20</sup>

#### Metabolisme Bisphenol-A

Metabolisme BPA dimulai setelah masuk per oral; fase metabolisme pertama di traktus gastrointestinal (TGI) dan hepar. Setelah diabsorpsi sempurna di TGI, BPA akan mengalami konjugasi dengan asam glukuronat di hepar menjadi bentuk inaktif. Sebagian kecil BPA bereaksi dengan sulfat membentuk BPA-sulfat. BPA terkonjugasi akan mengalami proses detoksifikasi, dan bentuk bebas BPA menunjukkan sifat estrogenik. Bentuk BPA terkonjugasi akan masuk ke dalam sirkulasi, mencapai ginjal dan diekskresikan dalam urin.<sup>21-23</sup> BPA yang masuk lewat inhalasi, melalui mukosa atau kontak dermal tidak akan melewati metabolisme di TGI dan hepar, akan dieliminasi lambat,<sup>10</sup> sehingga akan menghasilkan konsentrasi dalam darah lebih besar dibandingkan dengan BPA yang melalui hepar.<sup>12</sup>

BPA menunjukkan sifat estrogenik pada sejumlah besar penelitian dan dideskripsikan sebagai EDC.<sup>24</sup> Senyawa ini secara spesifik mengikat dan mengaktifasi reseptor estrogen dengan kapasitas afinitas 1000-5000 kali

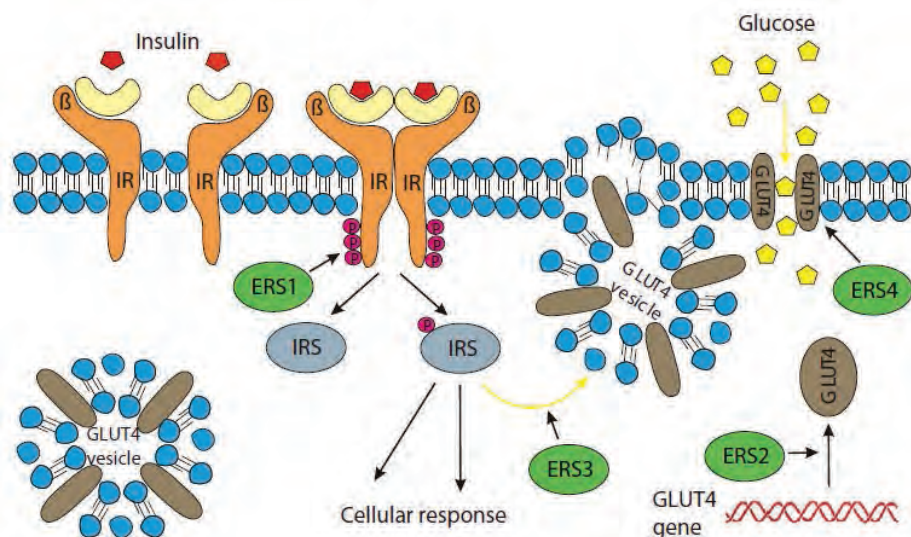
lebih lemah daripada estradiol endogen.<sup>25</sup> Secara *in vitro* BPA menunjukkan efek sekitar 1000-10.000 kali lebih lemah dibandingkan estradiol.<sup>4</sup> Namun, percobaan *in vivo* menunjukkan bahwa BPA memiliki efek sama kuat dibandingkan estradiol, diduga akibat aktivasi *non-genomic*.<sup>26,27</sup>

Sakurai, *et al*, menunjukkan bahwa BPA tidak hanya bekerja melalui ER saja, namun juga diduga melalui reseptor nuklear.<sup>28</sup> BPA juga diduga bekerja melalui *nonclassical membrane ER* (*ncmER*).<sup>29-31</sup> Selain itu, BPA berinteraksi dengan reseptor hormon tiroid, dan *Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma* (*PPARγ*).<sup>4</sup>

#### HORMON ESTRADIOL SEBAGAI PENGENDALI HOMEOSTASIS GLUKOSA DARAH

Beberapa penelitian menyatakan bahwa estradiol ( $E_2$ ) lebih berfungsi sebagai hormon seks, namun beberapa penelitian lain menyatakan  $E_2$  memiliki peran pada sistem tubuh lain termasuk keseimbangan energi dan homeostasis glukosa.<sup>7,32,33</sup> Para ahli berpendapat bahwa  $E_2$  terlibat dalam mempertahankan normalitas sensitivitas insulin, kadar  $E_2$  di luar batas fisiologis akan memicu resistensi insulin dan diabetes.<sup>33,34</sup> Percobaan pada hewan coba menunjukkan *aromatase knockout* (*ARKO*) dan *estrogen receptor knockout* (*ERKO*) mencetuskan intoleransi glukosa dan resistensi insulin.<sup>35,36</sup> Temuan serupa juga didapatkan pada manusia dengan defisiensi aromatase yang menunjukkan gangguan metabolisme glukosa.<sup>37</sup> Laki-laki dengan mutasi gen ER menunjukkan intoleransi glukosa yang berkaitan dengan serum  $E_2$ , *follicular stimulating hormone* (*FSH*), dan *lutening hormone* (*LH*).<sup>38,39</sup> Polimorfisme gen ER juga berkaitan dengan DM tipe 2 dan sindrom metabolik.<sup>40</sup>

Estradiol juga terbukti berperan dalam proses *uptake* glukosa untuk masuk ke dalam sel melalui beberapa mekanisme. Di sel otot, estrogen dapat memfosforilasi Akt, AMPK, dan substrat Akt di otot.<sup>41</sup> Selain itu, estrogen juga dapat membantu kerja insulin melalui pengaturan fosforilasi protein reseptor insulin (IR), berpartisipasi dalam ekspresi dan translokasi intraseluler *Glucose transporter* (*GLUT 4*), dan juga untuk menambah jumlah presentasi GLUT 4 pada membran sel.<sup>42,43</sup>



**Gambar 2.** Aktivasi reseptor insulin (IR) dan *uptake* glukosa. Ikatan insulin dengan subunit  $\alpha$  menginduksi terjadinya fosforilasi (P) dari subunit transmembran  $\beta$  yang menghasilkan transduksi sinyal reseptor insulin (*Insulin Receptor Signal Transduction/IRS*). Vesikel transporter glukosa (GLUT 4) berpindah (translokasi) ke membran sel menyebabkan adanya GLUT 4 transmembran dan memfasilitasi masuknya glukosa ke dalam sel. Reseptor sinyal estrogen (*Estrogen Receptor Signal/ERS*) mengatur fosforilasi dari protein IR (ERS1), memfasilitasi ekspresi (ERS2) dan translokasi GLUT4 (ERS3), serta membantu GLUT4 intramembran (ERS4)<sup>12</sup>

Estradiol diketahui pula memegang peranan penting pada fisiologi dan kapasitas produksi insulin di sel beta pankreas.<sup>44</sup> Pemberian estradiol terkait dengan terjadinya hipertrofi islet pankreas dan peningkatan pengeluaran insulin pada sel beta mencit.<sup>45</sup> Aktivasi ER $\alpha$  akan menyebabkan proliferasi sel beta dan biosintesis insulin, sedangkan aktivasi ER $\beta$  meningkatkan sekresi insulin.<sup>46</sup> Di samping ER $\alpha$  dan ER $\beta$ , pada sel beta terdapat *nonclassical membrane ER* (ncmER), ncmER ini dapat bereaksi cepat dengan stimulasi E<sub>2</sub>.<sup>29-31</sup>

**BISPHENOL-A SEBAGAI AGEN DIABETOGENIK**

Studi epidemiologi identifikasi bahan kimia yang dicurigai diabetogenik dibuktikan dengan menggunakan hewan coba. Paparan akut BPA pada tikus jantan menyebabkan penurunan kadar glukosa plasma, sedangkan paparan kronis menyebabkan hiperinsulinemia, perburukan toleransi glukosa, dan berkurangnya sensitivitas insulin.<sup>47</sup> Hal menarik adalah gangguan kerja insulin justru terjadi meskipun kandungan insulin dalam sel  $\beta$  pankreas meningkat baik pada paparan BPA *in vivo* maupun *in vitro*.<sup>48</sup> Hal ini terjadi karena beberapa mekanisme yang mendasari kerja BPA yang secara tidak langsung menyebabkan resistensi insulin. Makin tinggi kadar insulin yang diinduksi BPA dapat menghasilkan kompensasi berupa

resistensi insulin dan kondisi hipoglikemia. Secara keseluruhan, pengaruh paparan kronis BPA pada homeostasis glukosa menguatkan dugaan BPA sebagai faktor diabetogenik.<sup>49</sup>

**Efek pada Jaringan Adiposa**

Secara anatomis jaringan adiposa tersusun atas sel yang dikelilingi oleh matriks jaringan ikat.<sup>50</sup> Sel utama jaringan adiposa disusun oleh sel adiposit yang terdiferensiasi dari pre-adiposit. Lapisan stromal mengandung endotel dan sel *mast*, fibroblast, dan makrofag.<sup>51</sup> Adiposit matur mempunyai fungsi untuk metabolisme glukosa, tempat penyimpanan dan pelepasan asam lemak bebas dan sekresi adipokin. Makrofag yang terletak pada stroma berkontribusi terhadap aktivitas metabolik jaringan adiposa dengan melepaskan adipositokin seperti *tumor necrotizing factor- $\alpha$*  (TNF- $\alpha$ ) dan *interleukin-6* (IL-6).<sup>52</sup>

Pemberian BPA pada tikus jantan memicu terjadinya hiperinsulinemia dan resistensi insulin ringan. Hal ini diduga akibat efek langsung pada jaringan pankreas dan juga jaringan adiposa. BPA juga mengacaukan proses sinyal insulin terhadap jaringan adiposa.<sup>47</sup> Selain itu, juga ditemukan penurunan berat badan pada hewan coba, tetapi tidak terbukti di beberapa penelitian lain.<sup>53</sup> Sakurai, *et al*, menunjukkan bahwa

BPA mempengaruhi transpor glukosa ke sel adiposit melalui peningkatan transpor glukosa basal dan *insulin-stimulated glucose* karena peningkatan aktivitas *glucose transporter-4* (GLUT-4).<sup>28</sup> Penelitian lain menyebutkan BPA menstimulasi adipogenesis melalui peningkatan ekspresi PPAR $\gamma$  yang merupakan faktor terpenting terjadinya proses adipogenesis.<sup>54-56</sup>

Peningkatan lemak *visceral* abdomen pada hewan coba merupakan faktor yang menentukan perkembangan dan manifestasi sindrom metabolik yang terdiri dari intoleransi glukosa, hiperinsulinemia, hipertriglisideremia, dan gangguan kadar lipoprotein serta hipertensi.<sup>57</sup> Lemak *visceral* lebih sensitif terhadap  $\beta$ -2 adrenergik dan kurang responsif terhadap stimulasi insulin dan  $\alpha$ -2 adrenergik dibandingkan lemak subkutan, sehingga lemak *visceral* bersifat lipolitik. Hasil akhir metabolisme lemak *visceral* masuk ke sirkulasi portal hepatic meningkatkan *influx* asam lemak bebas yang memicu inhibisi klirens insulin oleh hepar yang memicu terjadinya kondisi hiperinsulinemia.<sup>58</sup> Peningkatan asam lemak bebas jangka panjang dapat mengganggu metabolisme glukosa dan menurunkan sensitivitas insulin baik di hepar maupun jaringan otot.<sup>59</sup> Keadaan diperparah dengan paparan BPA yang dapat meningkatkan ekspresi TNF- $\alpha$  dan IL-6. Peningkatan sitokin-sitokin ini selanjutnya akan meningkatkan lipolisis dan selanjutnya akan menambah asam lemak bebas di dalam darah.<sup>60</sup> Peningkatan kadar TNF- $\alpha$  juga dapat menurunkan jumlah transporter glukosa, mengganggu fosforilasi dan sinyal dari reseptor insulin, serta dapat menurunkan sensitivitas insulin.<sup>61</sup> Hampir sama dengan TNF- $\alpha$ , peningkatan kadar IL-6 juga dapat menginduksi terjadinya penurunan *lipoprotein lipase* (LPL), menurunkan pelepasan adiponektin, dan menurunkan *uptake* glukosa.<sup>62</sup>

Adiponektin adalah hormon spesifik yang dikeluarkan oleh adiposit dengan berat molekul 30 kDa dan membentuk beberapa polimer.<sup>63</sup> Efek biologis adiponektin adalah meningkatkan oksidasi asam lemak bebas dan meningkatkan sensitivitas insulin di hepar. Adiponektin juga memiliki efek anti-inflamasi dan anti-atherogenik.<sup>64</sup> Kerja BPA dalam menghambat sekresi adiponektin ini diduga melalui ikatannya dengan reseptor *estrogen-related receptor  $\gamma$*  (ERR $\gamma$ ).<sup>65</sup>



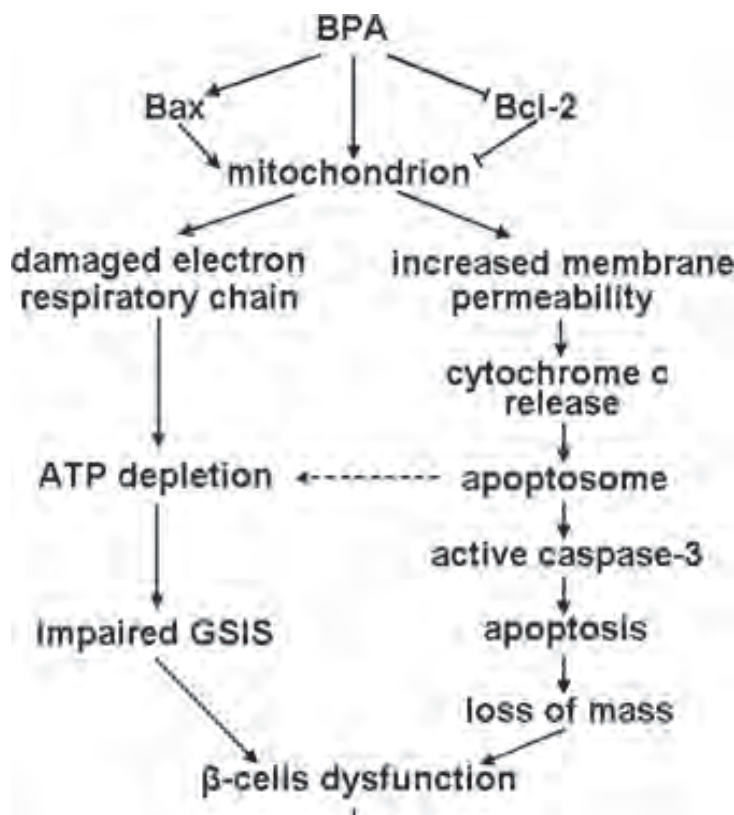
**Efek pada Jaringan Pankreas**

Paparan BPA secara langsung memicu jalur apoptosis pada mitokondria.<sup>66</sup> Paparan BPA pada sel insulinoma menyebabkan apoptosis melalui aktivasi jalur apoptosis mitokondria oleh keluarga Bcl-2 dan *caspase*. Bcl-2 merupakan gen yang mengatur pro-apoptosis dan anti-apoptosis yang dilaporkan sebagai pengatur jalur apoptosis mitokondria, sedangkan Bax merupakan protein pro-apoptosis yang menginduksi peningkatan permeabilitas membran mitokondria dan memicu sekresi faktor apoptogenik mitokondria.<sup>67,68</sup> BPA menginduksi *upregulation* Bax dan *downregulation* Bcl-2, sehingga memicu pengeluaran *cytochrome-c* ke sitosol yang pada akhirnya mengaktivasi

*caspase*. *Caspase* merupakan kelompok *cysteine protease*, setelah diproses menjadi bentuk aktif akan memicu apoptosis melalui transduksi sinyal apoptosis.<sup>69</sup> Saat sel  $\beta$  pankreas menerima stimulus BPA, sel menjadi responsif terhadap mediator Apaf-1 yang berinteraksi dengan *cytochrome-c* pada sitoplasma untuk membentuk kompleks apoptosome yang akan mengaktivasi *caspase* yang akan menginduksi apoptosis sel.<sup>70</sup> BPA menjadi faktor pencetus aktivasi *caspase-3* dan *caspase-9* untuk meningkatkan kemampuan katabolitik untuk mencetuskan apoptosis.<sup>71</sup>

Transpor glukosa pada sel  $\beta$  dilakukan oleh GLUT-2, fosforilasi oleh Gck dan dikonversi

menjadi piruvat melalui mekanisme glikolisis. Di dalam mitokondria, piruvat memasuki siklus trisiklo asetat dan mengaktivasi pembentukan *adenosine triphosphate* (ATP), yang memicu penutupan kanal Kalium-ATP dan mendepolarisasi membran *plasma* yang berakhir pada sekresi insulin.<sup>67,68</sup> *Downregulation* Gck dan GLUT-2 pada sel  $\beta$  pankreas akibat paparan BPA menyebabkan gangguan *glucose stimulation insulin secretion* (GSIS).<sup>72</sup> Adanya *downregulation* Ogdh dan gen Ucp2 di mitokondria dilaporkan menurunkan sensitivitas insulin terhadap stimulasi glukosa dan juga menurunkan efisiensi metabolik produksi ATP di mitokondria sel  $\beta$  pankreas.<sup>73</sup> Perubahan ekspresi kedua gen di atas berkontribusi terhadap defek akibat paparan BPA yang menghasilkan penurunan produksi ATP dan gangguan GSIS. Selain itu, Tfam mengkode faktor transkripsional mitokondria yang menjadi dasar molekuler hubungan antara stimulus lingkungan dan biogenesis mitokondria.<sup>74</sup> Berkurangnya ekspresi Tfam tampak pada sel yang terpapar BPA, sehingga mengalami gangguan fungsi mitokondria sel  $\beta$  pankreas yang akan mencetuskan DM.<sup>75</sup>



**Gambar 3.** Proses sinyal BPA untuk memicu disfungsi sel  $\beta$  dan apoptosis. Kerusakan mitokondria dipicu oleh efek langsung BPA ataupun gangguan keseimbangan molekuler pro- dan antiapoptosis Bcl-2. BPA merusak rantai respirasi elektron di mitokondria yang menghasilkan penurunan produksi ATP dan gangguan GSIS pada sel  $\beta$ . Kerusakan mitokondria akibat pelepasan *cytochrome c* ke sitosol memicu formasi apoptosome, aktivasi *caspase* yang pada akhirnya memicu apoptosis.<sup>75</sup>

**SIMPULAN**

BPA merupakan zat pengganggu fungsi endokrin yang ditemui di alam. Penggunaan BPA yang luas, terutama di bidang industri dapat memicu berbagai masalah kesehatan, terutama di bidang endokrin dan metabolik. Masalah endokrin dan metabolik yang sering muncul akibat paparan kronis dari BPA adalah diabetes. BPA dapat menjadi pemicu diabetes melalui ikatannya dengan reseptor estrogen di dalam tubuh dan selanjutnya akan mempengaruhi metabolisme glukosa, metabolisme lemak, serta dapat menurunkan sensitivitas insulin.

**DAFTAR PUSTAKA :**

- Ropero AB, Alonso-Magdalena P, Garcia-Garcia E, Ripoll C, Fuentes E, Nadal A. Bisphenol-A disruption of the endocrine pancreas and blood glucose homeostasis. *Int J Androl.* 2008;31(2): 194-200.
- Diabetes Basics-American Diabetes Association [Internet]. Available from: <http://www.diabetes.org/diabetes-basics/>.
- Makaji E, Raha S, Wade M.G, Holloway A.C. Effect of environmental contaminants on Beta cell function. *Int J Toxicol.* 2011;30(4): 410-8.
- Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon JP, Giudice LC, Hauser R, Prins GS, Soto AM, et al. Endocrine-disrupting chemicals: An endocrine society scientific statement. *Endocrine Rev.* 2009;30: 283-342.
- Kundakovic M, Champagne FA. Epigenetic perspective on the developmental effects of bisphenol A. *Branin Behav Immun.* 2011;25(6):1084-93. doi:10.1016/j.



bbi.2011.02.005.

6. Fisher JS. Environmental anti-androgens and male reproductive health: Focus on phthalates and testicular dysgenesis syndrome. *Reproduction* 2004; 127: 305-15.
7. Nadal A, Alonso-Magdalena P, Soriano S, Quesada I, Ropero AB. The pancreatic beta-cell as a target of estrogens and xenoestrogens: Implications for blood glucose homeostasis and diabetes. *Mol Cell Endocrinol.* 2009;304(1-2): 63-8.
8. Dodds EG, Lawson W. Molecular structure in relation to oestrogenic activity: Compounds without a phenantrene nucleus. *Biol Sci.* 1938; 125: 222-32.
9. Geens T, Goeyens L, Covaci A. Are potential sources for human exposure to bisphenol-A overlooked? *Int J Hyg Environ Health* 2001;214: 339-47.
10. Geens T, Aerts D, Berthot C, Bourguignon JP, Geoyens L, Lecomte P, et al. A review of dietary and non-dietary exposure to bisphenol-A. *Food and Chemical Toxicology* 2012; 50: 3275-40
11. EFSA- European Food Safety Authority. Opinion of the scientific panel on food additives, flavourings, processing aids and materials in contact with food on a request from the Commission related to 2,2-bis(4-hydroxyphenyl) propane (Bisphenol A). Question number EFSA-Q-2005-100. The EFSA Journal [Internet]. 2006; 428: 1-75. Available from: <http://www.efsa.europa.eu/fr/scdocs/scdoc/428.htm>.
12. Flint S, Markle T, Thompson S, Wallace E. Bisphenol a exposure, effects, and policy: A wildlife perspective. *Journal of Environmental Management* 2012; 104:19-34
13. Kolpin DW, Furlong ET, Meyer MT, Thurman EM, Zaugg SD, Barber LB, et al. Pharmaceutical, hormones, and other organic wastewater contaminants in U.S. streams, 1999-2000: A national reconnaissance. *Environ Sci Technol.* 2002; 36: 1202-11
14. Zhang S, Zhang Q, Darisaw S, Ehie O, Wang G. Simultaneous quantification of polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs), polychlorinated biphenyls (PCBs), and pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) in Mississippi river water, in New Orleans, Louisiana, USA. *Chemosphere* 2007; 66: 1057-69.
15. Basheer C, Lee HK, Tan KS. Endocrine disrupting alkylphenols and bisphenol-A in coastal waters and supermarket seafood from Singapore. *Mar Pollut Bull* 2004; 48: 1161-7.
16. Ikezuki Y, Tsutsumi O, Takai Y, Kamei Y, Taketani Y. Determination of bisphenol A concentrations in human biological fluids reveals significant early prenatal exposure. *Hum Reprod.* 2002; 17: 2839-41.
17. vom Saal F, Hughes C. An extensive new literature concerning low-dose effects of bisphenol A shows the need for a new risk assessment. *Environ Health Perspect.* 2005; 113: 926-33.
18. Alonso-Magdalena P, Vieira E, Soriano S, Menes L, Burks D, Quesada I, et al. Bisphenol A exposure during pregnancy disrupts glucose homeostasis in mothers and adult male offspring. *Environ Health Perspect.* 2010; 118:1243-50
19. vom Saal FS, Akingbemi BT, Belcher SM, Birnbaum LS, Crain DA, Eriksen M, et al. Chapel Hill bisphenol A expert panel consensus statement: Integration of mechanisms, effects in animals and potential to impact human health at current levels of exposure. *Reprod Toxicol.* 2007; 24(2):131-8
20. Dekant W, Volkel W. Human exposure to bisphenol A by biomonitoring: Methods, results and assessment of environmental exposures. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2008;228: 114-34.
21. Doerge DR, Twaddle NC, Vankandingham M, Fisher JW. Pharmacokinetics of bisphenol-A in neonatal and adult Sprague-Dawley rats. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2010;247: 158-65.
22. Matthews JB, Twomey K, Zacharewski TR. In vitro and in vivo interactions of bisphenol-A and its metabolite, bisphenol-A glucuronide with estrogen receptors alpha and beta. *Chem Res Toxicol.* 2001; 14: 149-57.
23. Volkel W, Bittner N, Dekant W. Quantitation of bisphenol-A and bisphenol-A glucuronide in biological samples by high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Drug Metab Dispos.* 2002;33: 1748-57.
24. Chapin RE, Adams J, Boekelheide K, Gray Jr LE, Hayward SW, Lees PS, et al. NTP-CERHR Expert Panel report on the reproductive and developmental toxicity of bisphenol A. *Birth Defects Res.* 2008;83: 157-395.
25. Roy JR, Chakraborty S, Chakraborty TR. Estrogen-like endocrine disrupting chemicals affecting puberty in humans- a review. *Med Sci Monit.* 2009;15: 137-45.
26. Song KH, Lee K, Choi HS. Endocrine disruptor bisphenol A induces orphan nuclear receptor Nur77 gene expression and steroidogenesis in mouse testicular Leydig cells. *Endocrinology* 2002; 143:2208-15
27. Walsh DE, Dockery P, Doolan CM. Estrogen receptor independent rapid non-genomic effects of environmental estrogens on [Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub> in human breast cancer cells. *Mol Cell Endocrinol.* 2005; 230:23-30
28. Sakurai K, Kawazuma M, Adachi T, Harigaya T, Saito Y, Hashimoto N, et al. Bisphenol A affects glucose transport in mouse 3T3-F442A adipocytes. *Br J Pharmacol.* 2004;141: 209-14.
29. Nadal A, Rovira JM, Laribi O, Leon-Quinto T, Andreu E, Ripoll C, et al. Rapid insulinotropic effect of 17 beta-estradiol via a plasma membrane receptor. *FASEB J.* 1998; 12:1341-8.
30. Nadal A, Ropero AB, Laribi O, Maillat M, Fuentes E, Soria B. Nongenomic actions of estrogens and xenoestrogens by binding at a plasma membrane receptor unrelated to estrogen receptor alpha and estrogen receptor beta. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97:11603-8.
31. Quesada I, Fuentes E, Viso-Leon MC, Soria B, Ripoll C, Nadal A. Low doses of the endocrine disruptor bisphenol-A and the native hormone 17beta-estradiol rapidly activate transcription factor CREB. *FASEB J.* 2002; 16:1671-3.
32. Barros RP, Machado UF, Gustafsson JA. Estrogen receptors: New players in diabetes mellitus. *Trends Mol Med.* 2006;12: 425-31.
33. Livingstone C, Collison M. Sex steroids and insulin resistance. *Clin Sci (Lond)* 2002;102: 151-66.
34. Godsland IF. Oestrogens and insulin secretion. *Diabetologia* 2005;48: 2213-20.
35. Jones ME, Thorburn AW, Britt KL. Aromatase-deficient (ArKO) mice have a phenotype of increased adiposity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97: 12375-40.
36. Heine PA, Taylor JA, Iwamoto GA, Lubahn DB, Cooke PS. Increased adipose tissue in male and female estrogen receptor-alpha knockout mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 12729-34.
37. Zirilli L, Rochira V, Diazzi C, Caffagni G, Garani C. Human models of aromatase deficiency. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2008;109: 212-8.
38. Smith EP, Boyd J, Frank GR, Takahashi H, Cohen RM, Specker B, et al. Estrogen resistance caused by a mutation in the estrogens-receptor gene in a man. *N Eng J Med.* 1994;331: 1056-61.
39. Cooke PS, Heine PA, Taylor JA, Lubahn DB. The role of estrogen and estrogen receptor-alpha in male adipose tissue. *Moll Cell Endocrinol.* 2001;178: 147-54.
40. Shin JH, Hur JY, Seo HS, Jeong YA, Lee JK, Oh MJ, et al. The ratio of estrogen-receptor alpha to estrogen receptor beta in adipose tissue is associated with leptin



production and obesity. *Steroids* 2007; 72: 592-9.

41. Kasuga M, Hedo JA, Yamada KM, Kahn CR. The structure of insulin receptor and its subunits. Evidence for multiple nonreduced forms and a 210,000 possible proreceptor. *J Biol Chem.* 1982; 257: 10392-9.
42. Rogers NH, Witczak CA, Hirshman MF, Goodyear LJ, Greenberg AS. Estradiol stimulates Akt, AMP-activated protein kinase (AMPK) and TBC1D1/4, but not glucose uptake in rat soleus. *Biochem Biophys Res Commun.* 2009; 382: 646-50.
43. Ordóñez P, Moreno M, Alonso A, Llana P, Díaz F, González C. 17beta-Estradiol and/or progesterone protect from insulin resistance in STZ-induced diabetic rats. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2008; 111: 287-94. doi: 10.1016/j.jsbmb.2008.07.001
44. Genabai NK, Briski KP. Adaptation of arcuate insulin receptor, estrogen receptor-alpha, estrogen receptor-beta, and type-II glucocorticoid receptor gene profiles to chronic intermediate insulin-induced hypoglycemia in estrogen-treated ovariectomized female rats. *J Mol Neurosci.* 2010; 41: 304-9.
45. Barros RP, Machado UF, Gustafsson JA. Estrogen receptors: New players in diabetes mellitus. *Trends Mol Med.* 2006; 12: 425-31.
46. Pallottini V, Bulzomi P, Galluzzo P, Martini C, Marino M. Estrogen regulation of adipose tissue functions: Involvement of estrogen receptor isoforms. *Infect Disord Drug Targets* 2008; 8: 52-60.
47. Alonso-Magdalena P, Morimoto S, Ripoll C, Fuentes E, Nadal A. The estrogenic effect of bisphenol A disrupts pancreatic beta-cell function in vivo and induces insulin resistance. *Environ Health Perspect.* 2006; 114: 106-12.
48. Alonso-Magdalena P, Ropero AB, Carrera MP, Cederroth CR, Baquie M, Nef S, et al. Pancreatic insulin content regulation by the estrogen receptor ER alpha. *PLoS ONE* 2008; 3: 2069
49. Alonso-Magdalena P, Ropero AB, Soriano S, Quesada I, Nadal A. Bisphenol-A: A new diabetogenic factor? *Hormones (Athens)* 2010; 9: 118-26.
50. Ailhaud G, Grimaldi P, Negrel R. Cellular and molecular aspects of adipose tissue development. *Annu Rev Nutr.* 1992; 12: 207-33.
51. Rink JD, Simpson ER, Barnard JJ, Bulun SE. Cellular characterization of adipose tissue from various body sites of women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996; 81: 2443-7.
52. Ben-Jonathan N, Hugo ER, Brandebourg TD. Effects of bisphenol-A on adipokine release from human adipose tissue: Implications for the metabolic syndrome. *Molecular and Cellular Endocrinology* 2009; 304: 49-54.
53. Nunez AA, Kannan K, Giesy JP, Fang J, Clemens LG. Effects of bisphenol A on energy balance and accumulation in brown adipose tissue in rats. *Chemosphere* 2001; 42: 917-22.
54. Somme E, Schiwetgebel VM, Toulotte A, Cederroth CR, Combescure C, Nef S, et al. Perinatal exposure to bisphenol A alters early adipogenesis in the rat. *Environ Health Perspect.* 2009; 117: 1549-55.
55. Lowe CE, O'Rahilly S, Rochford JJ. Adipogenesis at a glance. *Journal of Cell Science* 2011; 124: 2681-6.
56. Masuno H, Iwanami J, Kidani T, Sakayama K, Honda K. Bisphenol accelerates terminal differentiation of 3T3-L1 cells into adipocytes through the phosphatidylinositol-3-kinase pathway. *Toxicol Sci.* 2002; 84: 319-27.
57. Ritchie SA, Connell JM. The link between abdominal obesity, metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2007; 17: 319-26.
58. Arner P. Regional differences in protein production by human adipose tissue. *Biochem Soc Trans.* 2001; 29: 72-5.
59. Lewis GF, Carpentier A, Adeli K, Giacca A. Disordered fat storage and mobilization in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes. *Endocr Rev.* 2002; 23: 201-29.
60. Ben-Jonathan N, Hugo ER, Brandebourg TD. Effects of bisphenol A on adipokine release from human adipose tissue: Implication for the metabolic syndrome. *Molecular and Cellular Endocrinology* 2009; 304: 49-54
61. Fain JN, Madan AK, Hiler ML, Cheema P, Bahouth SW. Comparison of the release of adipokines by adipose tissue, adipose tissue matrix, and adipocytes from visceral and subcutaneous abdominal adipose tissues of obese humans. *Endocrinology* 2004; 145: 2273-82
62. Kamimura D, Ishihara K, Hirano T. IL-6 signal transduction and its physiological roles: The signal orchestration model. *Rev Physiol Biochem Pharmacol.* 2003; 149: 1-38.
63. Trujillo ME, Scherer PE. Adiponectin—journey from an adipocyte secretory protein to biomarker of the metabolic syndrome. *J Intern Med.* 2005; 257: 167-75
64. Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N, Hara K, Ueki K, Tobe K. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J Clin Invest.* 2006; 116: 1784-92.
65. Takanayagi S, Tokunaga T, Liu X, Okada H, Matsushima A, Shimohigashi Y. Endocrine disruptor bisphenol A strongly binds to human estrogen-related receptor  $\gamma$  (ERR $\gamma$ ) with high constitutive activity. *Biochim Biophys Acta* 2009; 1789: 71-7
66. Wetherill YB, Akingbemi BT, Kanno J, McLachlan JA, Nadal A, Sonnenschein C, et al. In vitro molecular mechanism of bisphenol A action. *Reprod Toxicol.* 2007; 24: 178-98.
67. Henquin JC. Regulation of insulin secretion: A matter of phase control and amplitude modulation. *Diabetologia* 2009; 52: 739-51.
68. Rorsman P, Renstro ME. Insulin granule dynamics in pancreatic beta cells. *Diabetologia* 2003; 46: 1029-45.
69. Earnshaw WC, Martins LM, Kaufmann SH. Mammalian caspases: Structure, activation, substrates, and functions during apoptosis. *Annu Rev Biochem.* 1999; 68: 383-424.
70. Lakhani SA, Masud A, Kuida K, Porter Jr GA, Booth CJ, Mehal WZ, et al. Caspases 3 and 7: Key mediators of mitochondrial events of apoptosis. *Science* 2006; 311: 847-51.
71. Zimmermann KC, Bonzon C, Green DR. The machinery of programmed cell death. *Pharmacol Ther.* 2001; 92: 57-70.
72. MacDonald PE, Joseph JW, Rorsman P. Glucose-sensing mechanisms in pancreatic  $\beta$ -cells. *Philos Trans R Soc B Bio Sci.* 2005; 360: 2211-25
73. Chan CB, De Leo D, Joseph JW, McQuaid TS, Ha XF, Xu F, et al. Increased uncoupling protein-2 levels in  $\beta$ -cells are associated with impaired glucose-stimulated insulin secretion. *Diabetes* 2001; 50: 1302-10.
74. Hock MB, Kralli A. Transcriptional control of mitochondrial biogenesis and function. *Annu Rev Physiol.* 2009; 71: 177-203.
75. Lin Y, Sun X, Qiu L, Wei J, Huang Q, Fang C, et al. Exposure to bisphenol A induces dysfunction of insulin secretion and apoptosis through the damage of mitochondria in rat insulinoma (INS-1) cells. *Cell Death and Disease* 2013; 4: 1-10.