



UPPSALA
UNIVERSITET

Bisfenol A

Ett hot att ta på allvar?

Isabella Toll

Independent Project in Biology
Självständigt arbete i biologi, 15 hp, vårterminen 2012
Institutionen för biologisk grundutbildning, Uppsala universitet

Sammandrag

Bisfenol A (BPA) finns i många olika sorters plastprodukter vilket utsätter oss för en kontinuerlig exponering av ämnet när det läcker ut ur dessa produkter. På senare tid har det kommit ett flertal förbud mot att använda ämnet i särskilda produkter som nappflaskor på flera håll i världen. Anledningen är att BPA visats ha hormonstörande egenskaper, framför allt kan det fungera som en agonist till östrogen och en antagonist till androgen. Belägg finns även för att BPA kan öka risken för att utveckla bland annat fetma, diabetes och prostatacancer. Alla dessa effekter har kunnat påvisas vid de doser liknande de vi utsätts för men det råder oenighet i forskarvärlden huruvida dessa ska tas på allvar. Studiernas applicerbarhet till människor har diskuterats då de råder stora skillnader i metabolismen av ämnet hos försöksdjur och människor. Många av effekterna försvinner också vid lite högre doser, något som av vissa hävdas vara en effekt av att ämnet följer en inverterat-U formad dos-respons kurva vid låga doser. BPA är även giftigt för vattenlevande organismer och kan därför orsaka skada ute i miljön.

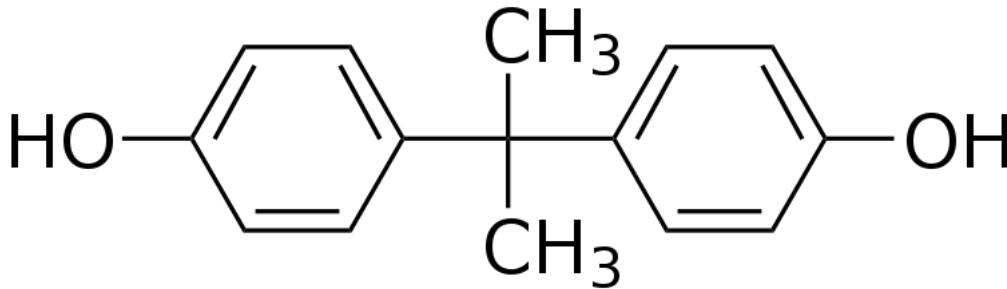
Inledning

Bisfenol A förkortas vanligen som BPA. Den första dokumenterade framställningen av ämnet skedde 1891 av den ryska kemisten Alexander Dianin (Vandenberg *et al.* 2008). Ämnets östrogena egenskaper upptäcktes tidigt och ämnet användes för en tid som ett konstgjort östrogen (Dodds & Lawson 1933, citerad av Howdeshell *et al.* 1999). Idag används ämnet framförallt i tillverkningen av olika plaster vilket gör det till ett vanligt förekommande ämne i vår närmiljö. Exempel på produkter som innehåller BPA är nappflaskor, CD-skivor, kassakvitton, tandfyllningsmaterial, kontaktlinser och kopieringspapper (Kemikalieinspektionen 2012, Livsmedelsverket 2012). BPA tillverkas inte i Sverige för närvarande men importeras (Kemikalieinspektionen 2012). Antal ton rent BPA som importeras till Sverige varje år har skiljt sig åt under åren. Under 1997 importerades 34 ton som råvara och 142 ton ingående i kemiska produkter (Kemikalieinspektionen 1994-2009). 2009 var respektive siffror 0 och 25 ton (Kemikalieinspektionen 1994-2009). Man uppskattar att det sammanlagt används cirka 1,1 miljoner ton BPA per år inom industrin i EU (Kemikalieinspektionen 2012).

Det har varit en intensiv debatt under de senaste åren rörande BPA:s hälsorisker. Detta beror på att det framkommit ett flertal studier som pekar på att BPA kan ha hormonstörande egenskaper även vid låga doser, vilket gör BPA till ett mindre önskvärt ämne speciellt i nappflaskor och andra produkter som barn kommer i kontakt med. Det är framför allt BPA i material som kommer i kontakt med livsmedel som kan utgöra en risk eftersom ämnet "läcker" ut ur materialet och följer med livsmedlet in i kroppen (European food safety authority 2010). Debatten rörande om man ska ta rapporterade lågdoseffekter på allvar eller ej har splittrat forskarvärlden. Syftet med denna rapport är ge en övergripande inblick i hur och om BPA kan utgöra en fara.

Kemiska/ fysiska egenskaper

BPA framställs genom en reaktion mellan aceton och fenol (Kemikalieinspektionen 2012). I ren form förekommer det som vita flingor (Kemikalieinspektionen 2012). Ämnet utgörs av en propankedja med två funktionella fenolgrupper. Figur 1 visar strukturformeln för BPA och tabell 1 visar några av ämnets kemiska och fysiska egenskaper.



Figur 1. Strukturformeln för bisfenol A. (Hämtad från wikipedia commons).

Tabell 1. Kemiska och fysiska egenskaper för bisfenol A (Kemikalieinspektionen 2012, IUCLID)

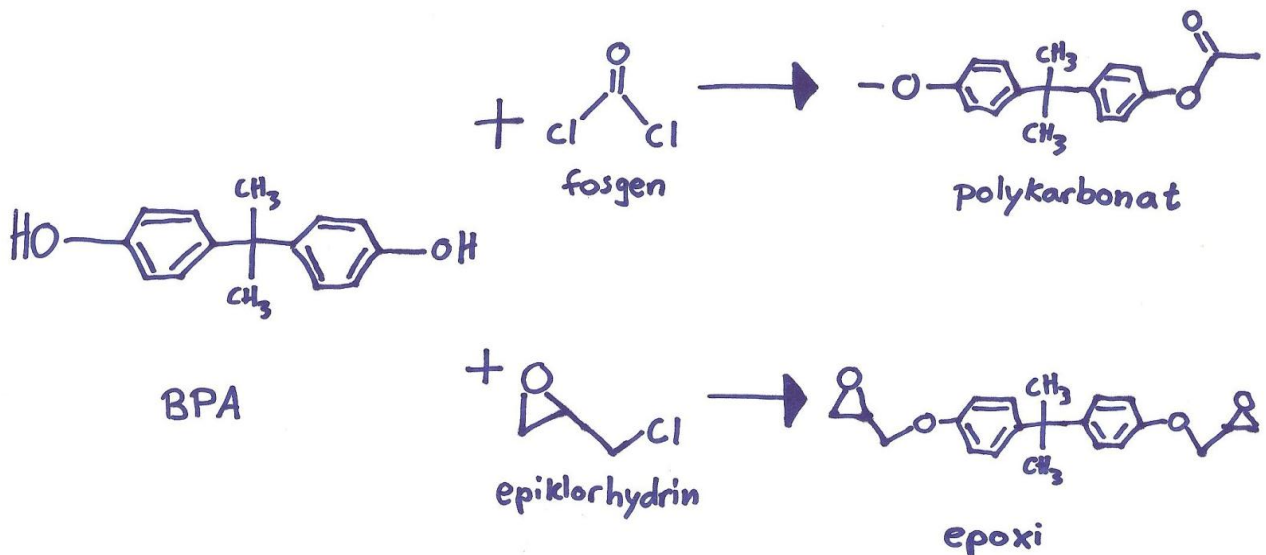
CAS-nummer*	80-05-7
Systematiskt namn	4,4'-dihydroxi-2,2-difenylpropan
Kemisk formel	(C ₆ H ₄ OH) ₂ C ₃ H ₆
Smältpunkt	153°C
Kokpunkt	220°C
Ångtryck	5,3*10 ⁻⁹ kPa (25°C)
Vattenlöslighet	300 mg/l
Log K _{OW}	3,4
Log K _{OC}	3,13

*Kemisk identitet

De sammanställda egenskaperna för BPA i tabell 1 säger mycket om hur ämnet beter sig i våra kroppar och i miljön. Det låga ångtrycket säger oss att BPA inte förväntas spridas genom luften till någon högre grad vilket gör inhalation till en mindre viktig exponeringsväg. Log K_{OW} är ett mått på hur ämnet distribuerar sig mellan vatten och oktanol. Ju högre värde desto mer hydrofobt är det. I våra kroppar innebär det att ämnet ackumuleras i fettvävnad och på så sätt kan vara svårare att eliminera. Detta kan också bidra till en ackumulation med stigande trofinivå i miljön. Som en regel brukar man säga att Log K_{OW}-värden över fyra brukar innebära risk för bioackumulation (EU-förordning 1272/2008). BPA har ett värde på 3,4 vilket säger oss att det är lipofilt, men eftersom det ligger under fyra så förväntas det inte bioackumulera till någon större grad. Log K_{OC} beskriver i sin tur hur hårt ett ämne binder till jordpartiklar. Detta har betydelse för om ett ämne till exempel förväntas kunna läcka ner genom jordlager och nå grundvattnet. BPA:s värde säger oss att mobiliteten i jord är låg varvid denna risk ej är stor.

Användningsområde

BPA används till att bygga plastpolymerer som polykarbonat- och epoxiplaster (European food safety authority 2010). Figur 2 visar hur byggstenar till dessa plaster framställs. Båda dessa plasttyper används i och på material som kommer i kontakt med livsmedel. Epoxiplaster används ofta som skyddande beläggning i till exempel konservburkar medan polykarbonatplaster används i tillverkningen av plasttallrikar och muggar, drickflaskor och nappflaskor och så vidare (European food safety authority 2010). Andra produkter som kan innehålla dessa plaster är målarfärger, tryckfärger, kopieringspapper, kassakvitton, flamskyddsmedel, bromsvätskor med mera (European food safety authority 2010).



Figur 2. BPA reagerar med fosgen för att bilda byggstenar till polykarbonatplast och med epiklorhydrin för att bilda byggstenar till epoxiplast

Toxicitet

Toxikokinetik

Det finns stora skillnader i kinetiken av ämnet beroende på vilken typ av administration det gäller. Därför skiljer sig sambandet mellan dos och effekt, hur mycket BPA som blir fritt tillgängligt i kroppen och hur mycket som metaboliseras på ett tidigt stadium (European food safety authority 2010). BPA som intas oralt kan snabbt absorberas i magtarm-kanalen (European food safety authority 2010).

Metabolismen av BPA i våra kroppar inkluderar konjugering som leder till att ämnet förlorar sina endokrina egenskaper. Av mängden BPA som kommer in i kroppen på en människa utsöndras 80 % via urinen inom fem timmar (European food safety authority 2010).

BPA metaboliseras framför allt till BPA-glukuronid, en reaktion som katalyseras av enzymet UDP-glucuronyl-transferas i levern (European food safety authority 2010). Även BPA-sulfat bildas i mindre mängder av enzymet sulfotransferas (European food safety authority 2010). Dessa konjugeringsenzymer finns i olika varianter (isoenzymer) med olika affinitet för BPA. Även inom en art finns olika isoenzymer av dessa och att identifiera sådana med låg affinitet hos människor kan hjälpa till med att hitta särskilt känsliga grupper (European food safety authority 2010).

Skillnader mellan arter

Att extrapolera effekter mellan arter kan vara svårt och många saker måste tas hänsyn till. Framför allt kinetiken av ett ämne kan skilja sig stort mellan arter. Effektiviteten hos metabolismen av BPA till BPA-glukuronid i levern verkar vara högre hos råttor jämfört med människor (Elsby *et al.* 2001). Detta är viktigt eftersom det endast är modersubstansen (dvs BPA självt) som har endokrina egenskaper (Snyder 2000). Detta leder till en högre maximal koncentration av BPA i blodplasma hos oss, något som även visats vara sant för makaker och schimpanser (Tominaga *et al.* 2006). Implikationerna av detta är att en likadan dos (per kg kroppsvikt) administrerad till en råtta respektive en människa kan leda till olika hög koncentration i målorganen. Anledningen till att primater konjugerar BPA mindre effektivt skulle kunna vara att vi har en lägre blodcirkulation genom levern jämfört med gnagare (Tominaga *et al.* 2006).

En annan skillnad är att hos råttor sker en omfattande enterohepatisk cirkulation som ger en mycket längre halveringstid än hos människor (Kurebayashi *et al.* 2004). Metaboliterna som bildas i levern hamnar i gallan där den spjälkas ner till fritt BPA igen som sedan reabsorberas, transporteras till levern och åter konjugeras (European food safety authority 2010). Hos apor liksom hos människor verkar ingen sådan enterohepatisk cirkulation ske (European food safety authority 2010).

Att dra slutsatser om kinetiken av BPA hos människor från studier gjorda på råttor kan således bli missvisande. Skillnaden i metabolismhastighet kan ge en högre maxhalt av BPA i blodet hos människor, men samtidigt gör vår avsaknad av enterohepatisk cirkulation att halveringstiden blir kortare.

Toxikodynamik

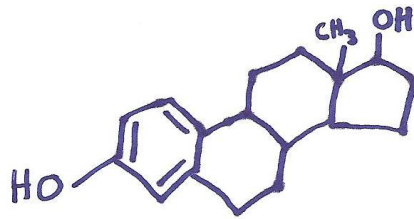
Endokrinstörande ämnen

Endokrinstörande ämnen är sådana som interfererar med kroppens hormoner och deras bindning till receptorer (Akingbemi *et al.* 2004). Det område där endokrinstörande ämnen framför allt kan orsaka skada är i reproduktionssystemet där de kan påverka könshormonernas bindning till östrogenreceptorer (ER) och androgenreceptorer (AR) (Akingbemi *et al.* 2004).

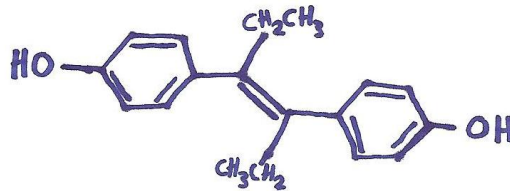
Östrogenreceptorer

Östrogenreceptorn (ER) finns i två subtyper: ER α och ER β (Boelsterli 2009). Receptorn är lokaliserad i cellkärnan och vid bindning till en ligand ändrar den konformation och binder vidare till specifika sekvenser av DNA och sätter igång transkription av olika gener (Boelsterli 2009).

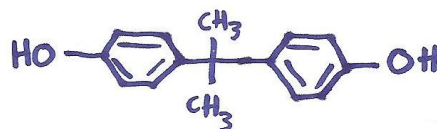
BPA har visats kunna binda till båda de kända östrogenreceptorerna (Kuiper *et al.* 1998). BPA kan därför delvis fungera som en agonist till östrogenreceptorn och aktivera vissa östrogenberoende processer (Gould *et al.* 1998). Figur 3 visar strukturen för BPA, östradiol och dietylstilbestrol (DES) som alla är substrat för ER. De binder med olika affinitet, DES binder lika hårt som det naturliga östrogeten östradiol medan BPA binder betydligt sämre (Boelsterli 2009). De delar några element som är kritiska för bindningen till ER: ringstrukturer och fenolgrupper i *para*-position till exempel (Boelsterli 2009).



Östradiol



Diethylstilbestrol



Bisfenol A

Figur 3. Strukturformler för estradiol, diethylstilbestrol och bisfenol a som alla binder till ER.

Bindningen av BPA till ER är dock mycket svag och ostabil (Kuiper *et al.* 1998) och det verkar som att detta inte helt kan förklara BPAs endokrina effekter.

Istället kan det vara en annan nukleär receptor som förmedlar denna effekt. Den så kallade östrogen-relaterade receptor gamma (ERR- γ) har visats kunna binda BPA betydligt hårdare än vad östrogenreceptorerna gör (Takayanagi *et al.* 2006).

Kalciumbalans

Kalciumnivåerna hålls låga i en normal cell för att den ska fungera optimalt (Boelsterli 2009). BPA och andra kemikalier som uppvisar östrogenlika egenskaper har visats kunna påverka kalciumhomeostasen hos cellerna genom att öka intaget av extracellulärt kalcium i cellerna vilket kan sätta igång signaleringskaskader inuti cellen som har stora konsekvenser för cellens funktion (Wozniak *et al.* 2005). Till exempel leder en ökad nivå av kalcium ofta till aktiveringen av caspaser som sätter igång apoptos och vid ännu högre kalciumhalter sker nekros som en följd av aktivering av proteaser, endonukleaser och fosfolipaser samt en kollaps av ATP-produktionen i mitokondrierna (Boelsterli 2009). Inströmningen av kalcium till följd av BPA-exponering verkar inte förmedlas av någon utav östrogenreceptorerna vilket innebär att östrogena kemikalier som BPA troligen kan påverka våra celler även via andra vägar än dessa receptorer (Walsh *et al.* 2005)

Tyroidhormoner

Tyroidhormonerna tetraiodothyronin (T₄) och triiodothyronine (T₃) spelar viktiga roller i många olika organ och vävnader i kroppen speciellt vid tillväxt och differentiation under den tidiga utvecklingen (Boelsterli 2009). Det har visats att BPA kan fungera som en antagonist till T₃ genom att binda till och blockera tyroidhormonreceptorer och därmed den transkription som T₃ annars inducerar (Moriyama *et al.* 2002).

BPAs toxicitet

När det gäller BPAs toxicitet så har det gjorts många undersökningar med varierande slutsatser. Via de exponeringsvägar som människor kan utsättas för har den så kallade akuta toxiciteten (omedelbara effekter av en dosering) visats vara låg (European food safety authority 2010).

Upprepade orala administrationer till försöksdjur av doser mellan 25 till 500 mg kg⁻¹ kroppsvikt har visat sig ge upphov till toxiska effekter i ett flertal olika organ: reproduktionssystemet, levern, njurarna och tarmarna (European food safety authority 2010). Detta är dock väldigt höga doser vilket skulle peka på att BPAs toxicitet är låg. Men antalet studier som påvisar så kallade lågdoseffekter ökar (Kemikalieinspektionen 2011). Effekter har nu indikerats vid doser som liknar de vi människor faktiskt kan utsättas för, speciellt när det gäller den tidiga utvecklingen (European food safety authority 2010).

Cancer

Studier på råttor har visat att exponering av foster och nyfödda för BPA i doser av 10 µg kg⁻¹ kroppsvikt ökar risken för prostatacancer i vuxen ålder på ett liknande sätt som estradiol kan göra (Ho *et al.* 2006). Adenocarcinoma i prostatan är en mycket vanlig form av cancer hos män. Dessa tumörer är beroende av androgener för att växa och en vanlig behandlingsform är att man inhiberar androgenproduktionen (Wetherill *et al.* 2002). Men efter ett tag uppstår mutanta androgenreceptorer som inte behöver androgen för att stimulera cellerna att föröka sig (Wetherill *et al.* 2002). Det har visats att BPA även i mycket låga doser kan fungera stimulerande i denna fas och därför inducera spridning av cancer (Wetherill *et al.* 2002)

Det har spekulerats att den allt högre frekvensen av bröstcancer hos oss kvinnor kan vara delvis influerad av de högre halterna av östrogenliknande ämnen i vår miljö (Markey *et al.* 2001). Utveckling av onormala vävnadsstrukturer i bröstkörtlar hos möss har visats efter exponering som foster för doser så låga som 25 ng kg⁻¹ kroppsvikt (Markey *et al.* 2001). Detta är relevant för frågan om BPA kan orsaka bröstcancer eftersom de sedda vävnadsförändringarna liknar sådana som visats kunna ge upphov till cancer både hos människor och hos gnagare (Markey *et al.* 2001).

Hormonbalans

Det kan finnas ett samband mellan nivåer av manliga könshormon och koncentration av BPA i blodplasma hos människor. I en studie visades ett positivt samband mellan koncentrationerna i blodet av BPA och testosteron, både hos män och kvinnor (Takeuchi *et al.* 2002). I en annan studie av samma författare visades även ett positivt samband mellan BPA-koncentration och förekomsten av polycystiskt ovariesyndrom, en åkomma som hör ihop med förhöjda nivåer av manliga könshormoner hos kvinnor (Takeuchi *et al.* 2004).

Immunförsvaret

Eftersom könshormoner även påverkar immunsystemets celler så är det inte förvånande att BPA har visats ha en effekt även där, till exempel en förminskning i produktionen av interferon- γ (Sawai *et al.* 2003) och lymfocyter (Sakazaki *et al.* 2002) samt en inhiberande verkan på makrofagers fagocytosiska funktion (Segura *et al.* 1999).

Kromosomstörningar

Det finns studier som pekar på att BPA skulle kunna påverka kromosomfördelningen under bildandet av kvinnliga könsceller vilket bland annat kan leda till aneuploidi (avvikande antal kromosomer) (Hunt *et al.* 2003). BPA ökade incidenten av störningar under segregationen av kromosomerna med stigande dos och längre exponeringstid (Hunt *et al.* 2003). Statistiskt signifikanta resultat nåddes vid dosen $20 \mu\text{g kg}^{-1}$ kroppsvikt per dag under sju dagar (Hunt *et al.* 2003).

Konsekvenser av exponering under den tidiga utvecklingen

BPA har visats öka tillväxten hos möss som utsatts för ämnet under sin tid som foster (Howdeshell *et al.* 1999). Både vid födseln och senare i livet är dessa möss större än normalt (Rubin *et al.* 2001).

Ett flertal studier på möss har visat att foster av honkön som utsätts för BPA i doser motsvarande de vi människor kan utsättas för (från ungefär $2 \mu\text{g kg}^{-1}$ kroppsvikt per dag) kan leda till för tidig pubertet (Howdeshell *et al.* 1999, Honma *et al.* 2002, Nikaido *et al.* 2004).

Råttor som utsätts för BPA perinatalt (strax före och strax efter födseln) uppvisar störningar i brunstcykeln till en betydligt högre grad än normala råttor (Rubin *et al.* 2001, Nikaido *et al.* 2004), en effekt som ökar med stigande dos (Rubin *et al.* 2001). Nivåerna av luteiniserande hormon (ett hormon involverat i reproduktionssystemet) hos dessa råttor var också lägre (Rubin *et al.* 2001).

Nyfödda råttor som utsätts för BPA under den kritiska perioden då deras hjärna fortfarande håller på att utvecklas kan bli hyperaktiva (Ishido *et al.* 2004). Hanråttor som exponerats som foster visar en större aggressivitet några veckor efter födseln, men effekten verkar ej vara bestående (Kawai *et al.* 2003). Avvikelser från normala könsskillnader i beteende har konstaterats hos råttor utsatta för BPA i låga doser (Kubo *et al.* 2003). En försämring av modersinstinkter har också rapporterats hos råttor exponerade för BPA (Palanza *et al.* 2002). Även det sexuella beteendet hos råttor verkar kunna påverkas efter exponering som foster och under digivningsperioden från maternella doser på $40 \mu\text{g kg}^{-1}$ kroppsvikt (Dessi-Fulgheri *et al.* 2002)

En högre prostatavikt hos möss vid födseln kan användas som en biomarkör för att fostret har utsatts för förhöjda nivåer av östrogen/östrogenlika ämnen och detta har också visats vara en effekt av låga doser av BPA (Nagel *et al.* 1997, Timms *et al.* 2005). Prostataproblem hos vuxna råttor efter exponering som nyfödda har påvisats (Ho *et al.* 2006).

Testikelvikten däremot har hos möss som exponerats för BPA (från $2 \mu\text{g kg}^{-1}$ kroppsvikt per dag) under sin fostertid visats vara signifikant lägre senare i livet (Kawai *et al.* 2003). Även vuxna råttor har visats få en lägre testikelvikt efter behandling med BPA (Chitra *et al.* 2003)

Spermie kvalitet

Mobiliteten på spermier hos vuxna råttor har visats sjunka tydligt med ökande dos av BPA, med en signifikant effekt redan vid doser så låga som $0.2 \mu\text{g kg}^{-1}$ kroppsvikt (Chitra *et al.* 2003). Mängden spermier minskade också efter doser från ungefär $2 \mu\text{g kg}^{-1}$ kroppsvikt (Chitra *et al.* 2003). Detta kan inte uteslutande antas vara en konsekvens av en lägre testikelvikt, då även spermieproduktionen per gram testikelvikt har visats vara signifikant lägre hos BPA-behandlade råttor (Sakaue *et al.* 2001)

Fetma

Övervikt och fetma bland människor ökar hela tiden. På senare tid har misstankar uppstått om huruvida kemikalier kan vara en bidragande orsak till detta. En ny studie har visat att hanråttor som utsatts för BPA perinatalt får en högre preferens för socker senare i livet (Xu *et al.* 2011). Låga doser av BPA kan öka uttrycket av ett flertal gener involverade i syntesen av lipider i levern (Marmugi *et al.* 2011). Hos möss har det hittats ett mycket starkt samband i en studie som exponerade möss som foster och under efterföljande digivning för BPA. Där visades det att vikten av fettvävnaden hos dessa möss ökade med upp till 132 % jämfört med kontroll-mössen (Miyawaki *et al.* 2007). En annan studie hittade ett positivt samband mellan BPA-koncentrationer i urin hos amerikanska män och övervikt (Carwile & Michels 2011).

Diabetes

Östrogenreceptorn ER α är involverad i syntesen av insulin (Nadal *et al.* 2009). En följd av detta är att östrogenliknande ämnen som BPA som kan binda till receptorn även kan stimulera syntesen av insulin (Nadal *et al.* 2009). Om nivåerna av insulin höjs för mycket kan detta bidra till en minskad känslighet för insulin vid dess målorgan och därför leda till diabetes typ 2 (Nadal *et al.* 2009), något som visats hos möss exponerade för BPA från doser runt $10 \mu\text{g kg}^{-1}$ kroppsvikt per dag (Alonso-Magdalena *et al.* 2006).

Sammanfattning

Några av alla dessa toxiska effekter har sammanställts i tabell 2. Toxicitetsvärdet som anges är den lägsta testade dosen som har uppvisat den kritiska effekten.

Tabell 2. Ett urval av toxiska effekter för bisfenol a.

Försöksdjur	Kritisk effekt	Toxicitetsvärde $\mu\text{g kg}^{-1}$ kroppsvikt per dag	Referens
Mus	Förhöjda insulinnivåer	10	Alonso-Magdalena <i>et al.</i> 2006
Råtta	Minskad spermieproduktion	2	Chitra <i>et al.</i> 2003
Mus	Minskad testikelvikt	2	Kawai <i>et al.</i> 2003
Mus	Vävnadsförändringar i bröstkörtlar	0,025	Markey <i>et al.</i> 2001
Råtta	Ökad risk för prostatacancer	10	Ho <i>et al.</i> 2006

Exponering och risk

BPA i polykarbonatplaster och epoxiplaster kan lämna produkten på grund av att det kan finnas rester kvar av löst BPA sen tillverkningsprocessen (BPA som inte har reagerat) men också på grund av att plasten bryts ner som en följd av till exempel åldrande så att löst BPA återbildas (Kemikalieinspektionen 2011).

Eftersom att BPA har ett så lågt ångtryck så kommer de läckande BPA-molekylerna inte distribueras i luften i någon stor utsträckning och inhalation är inte en trolig exponeringsväg. Det är istället framför allt den orala men också den dermala kontakten som kan leda till att vi får i oss ämnet.

Flera undersökningar har visat att människor idag uppvisar en kontinuerlig men låg exponering för BPA (Kemikalieinspektionen 2011). Det finns en osäkerhet i exakt vilka källor som bidrar till denna exponering men man tror att det framför allt är material som kommer i kontakt med olika livsmedel som gör att vi får i oss ämnet (Kemikalieinspektionen 2011). Upptag kan också ske via huden från kontakt med exempelvis BPA-baserat termopapper som ofta används som kassakvitton (Biedermann *et al* 2010).

Det tolerabla dagliga intaget (TDI) är den högsta dosen av ett ämne som man kan få i sig varje dag under hela sitt liv utan att riskera att drabbas av negativa effekter av ämnet (Livsmedelsverket 2012). EFSA (European food safety authority) har satt TDI för BPA till $50 \mu\text{g kg}^{-1}$ kroppsvikt, något som de har konfirmerat flera gånger efter att ha tagit nya undersökningar i beräkning (European food safety authority 2012). Detta värde bygger främst på ett toxicitetsvärde på 5 mg kg^{-1} kroppsvikt och dag som kommer från en reproduktionsstudie i flera generationer där kroppsvikt och organvikt visade en påverkan av BPA-exponeringen. (Tyl *et al.* 2002).

EFSA uppskattar att en vuxen utsätts för doser av BPA runt $1,5 \mu\text{g kg}^{-1}$ kroppsvikt per dag genom maten medan ett spädbarn exponeras för upp till $13 \mu\text{g kg}^{-1}$ kroppsvikt/dag (European food safety authority 2006).

Finns det en risk?

En viktig fråga att ställa är om BPA i nuläget kan utgöra en risk i de nivåer som vi utsätts för. En översiktlig riskbedömning kan göras genom en jämförelse mellan toxicitetsvärdena från tabell 2 och de uppskattade exponeringsnivåerna. För att kunna använda toxicitetsvärdena behöver man ta hänsyn till osäkerhetsfaktorer (van Leeuwen 2007). Eftersom studierna är gjorda på möss och råttor så går det inte att direkt överföra dessa värden på människor. Skillnader i metabolismen och liknande bör beaktas. Likaså bör man reflektera över att det finns stora skillnader mellan individer även inom en art. För dessa båda faktorer tillsammans brukar man använda en osäkerhetsfaktor på 100 (van Leeuwen 2007). Ytterligare faktorer som kan påverka detta värde är upplägget och kvalitén på studien vars toxicitetsvärde man använder och så vidare.

Genom att dela ett toxicitetsvärde med de valda osäkerhetsfaktorerna får man ett så kallat DNEL-värde (Derived no effect level) (van Leeuwen 2007). Genom att sedan dela exponeringsvärdet med DNEL-värdet så får man en riskkvot, ett RCR-värde (risk characterization ratio) som kan användas för att uppskatta om det föreligger en risk eller inte. Om RCR är över ett kan det föreligga en risk vid den exponeringsgrad som undersökts, medan ett RCR-värde på under ett innebär att risken kan anses vara kontrollerad (van Leeuwen 2007).

Ett flertal effekter kan ses vid doser på 2 och 10 $\mu\text{g kg}^{-1}$ kroppsvikt per dag (se tabell 2) och dessa har använts för att göra en grov riskbedömning som sammanfattas i tabell 3. Där kan vi se att dessa RCR-värden ligger ganska långt över ett, speciellt för spädbarn. Om man istället använder det toxicitetsvärde som EFSA använt till att sätta det nuvarande TDI:et (5000 $\mu\text{g/kg}$ kroppsvikt/dag) blir däremot RCR under ett. Detta visar vilka stora konsekvenser det innebär om man tar lågdoseffekterna på allvar eller ej.

Tabell 3. Översiktlig beräkning av riskbilden för bisfenol a (osäkerhetsfaktor:100).

Exponering ($\mu\text{g kg}^{-1}$ kroppsvikt per dag)	Toxicitetsvärde ($\mu\text{g kg}^{-1}$ kroppsvikt per dag)	DNEL	RCR	Risk?
Vuxna: 1,5	2	0,02	75	Ja
	10	0,1	15	Ja
	5000	50	0,03	Nej
Spädbarn: 13	2	0,02	650	Ja
	10	0,1	130	Ja
	5000	50	0,26	Nej

Miljöpåverkan

Vägar i naturen och nedbrytning

Cirka 100 ton BPA släpps ut i atmosfären varje år (Vandenberg *et al.* 2008).

Biologisk degradering av BPA i slam visade att 76 % hade brutits ner inom 28 dagar (IUCLID). Enligt EU-förordningen om klassificering av kemikalier ska ett ämne som bryts ner mer än 70 % inom 28 dagar klassas som snabbt nedbrytbar (EU-förordning 1272/2008). För EU:s riskbedömning räknades en halveringstid i atmosfären ut till 0,2 dagar, i jord till 30 dagar och i vatten till 15 dagar (Europeiska kommissionen 2010). Risken för att BPA ska ackumuleras i miljön är därför liten.

Bioackumulering

En biokoncentrationsfaktor (BCF) kan användas för att beskriva till vilken grad ett ämne ackumuleras i biologiska varelser till följd av ämnets lipofila karaktär. Log K_{OW} -värden över 4 brukar vara en indikator på att man kan förvänta sig ett högt BCF-värde. BPA har ett Log K_{OW} -värde på 3,4 vilket gör att även om den är klart lipofil så förväntas dess BCF-värde inte bli särskilt högt. Studier konfirmerar denna bild, BCF-värden i fisk för BPA har visats vara 29- 49 (Liu 2011). Ett högre värde har rapporterats för kiselalg (BCF=261) (Liu *et al.* 2010). Men inte heller detta värde klarar av att passera 500, en gräns som av EU har bestämts ska visa när ett ämne kan klassas som relevant bioackumulerande (EU-förordning 1272/2008).

Miljötoxicitet

BPA ligger på gränsen till att vara klassat som giftigt för vattenlevande organismer och enligt vissa källor klassas det som sådant (Europeanchemicalsubstances information system) enligt andra inte. Under EU:s harmoniserade klassificering finns dock ej denna klassning (EU förordning 1272/2008). Tabell 4 visar några toxicitetsvärden för akvatiska organismer. LC_{50} är den dos där 50 % av försöksdjuren avlider, EC_{50} är den dos där 50 % av försöksdjuren uppvisar den undersökta effekten och NOEC är den högsta dos som testats som inte gett någon effekt. Dessa värden kan användas för att sätta gränsvärden för vilken exponering som kan antas vara säker och huruvida ett ämne ska få en viss klassning. Från tabellen kan vi utläsa att kräftdjuret *Mysidopsis bahia* och algen *Skeletonema costatum* visar effekter vid runt 1 mg L^{-1} . 1 mg L^{-1} är just den gräns som EU har satt för om ett ämne ska klassificeras som

mycket giftigt för vattenlevande organismer eller inte (EU förordning 1272/2008). Det verkar således som att det finns belägg för att klassa BPA som farligt för vattenmiljön även om den relativt korta halveringstiden uppväger något av detta.

Tabell 4. Toxicitet av bisfenol a för akvatiska organismer (IUCLID).

Art	Exponeringstid	Toxicitetsvärde (mg/L)	Kritisk effekt
<i>Menidia menidia</i> (Fisk)	96 t	LC ₅₀ :9,4	Död
<i>Pimephales promelas</i> (Fisk)	96 t	LC ₅₀ : 4,6	Död
<i>Mysidopsis bahia</i> (Kräftdjur)	96 t	NOEC : 0,51 LC ₅₀ : 1.1	Död
<i>Selenastrum capricornitum</i> (Alg)	96 t	EC ₅₀ : 2,7- 3,1	Tillväxt
<i>Skeletonema costatum</i> (Alg)	96 t	EC ₅₀ : 1	Tillväxt
<i>Daphnia magna</i> (Kräftdjur)	21 d	NOEC : 3,2	Reproduktionshastighet

Förbud och framtid

Ett förbud för BPA i nappflaskor kom först till i Kanada 2009 och hann åtföljas av Danmark och Frankrike 2010 innan EU beslutade om förbud (Kemikalieinspektionen 2011). Detta förbud trädde i kraft 1 mars 2011 (Kemikalieinspektionen 2012). Från och med 1 juni 2011 ska det heller inte gå att köpa nappflaskor innehållande BPA i butiker inom EU (Livsmedelsverket 2012).

Men redan sommaren 2010 fick kemikalieinspektionen i uppdrag av regeringen att tillsammans med livsmedelsverket göra en utredning om huruvida Sverige ska införa ett nationellt förbud för BPA i olika plastprodukter (Kemikalieinspektionen 2011). Uppdraget mynnade i ett antal förslag och utlåtanden. Uppdragsgruppen ansåg att det saknas underlag för generella förbud för BPA men att små barns exponering bör motverkas samt att mer kunskap behövs om hur exponeringsbilden ser ut (Kemikalieinspektionen 2011). Som en följd av denna utredning presenterade regeringen ett nytt förbud i april 2012 mot BPA i livsmedelsförpackningar avsedda för barn under tre år och det är framför allt lock till barnmatsburkar som avses (Regeringen 2012). I samband med detta beslut bestämdes också att en ökad kunskap om exponeringskällorna till BPA behövs (Regeringen 2012). Därför har kemikalieinspektionen fått i uppdrag att utreda huruvida BPA i termopapper (kassakvitton till exempel) kan utgöra en risk för vår hälsa (Regeringen 2012). Dessutom uttrycktes oro över huruvida vårt dricksvatten kan innehålla BPA till följd av ett ökat användande av plaster i våra vattenrör (Regeringen 2012).

Redan 2011 i samband med regeringsuppdraget åtog sig livsmedelsverket att begära fram planer från livsmedelsindustrin för hur BPA skulle kunna ersättas i olika produkter samt vilka konsekvenser detta skulle ha medan Kemikalieinspektionen även ska se över leksaksindustrin och undersöka hur denna bidrar till exponeringen av BPA (Kemikalieinspektionen 2011). Livsmedelsverket ska även genomföra studier på BPA-halter i blod, urin och bröstmjölk (Kemikalieinspektionen 2011). Sammantaget kan detta förhoppningsvis bidra till en större kunskap om hur mycket BPA vi exponeras för i Sverige.

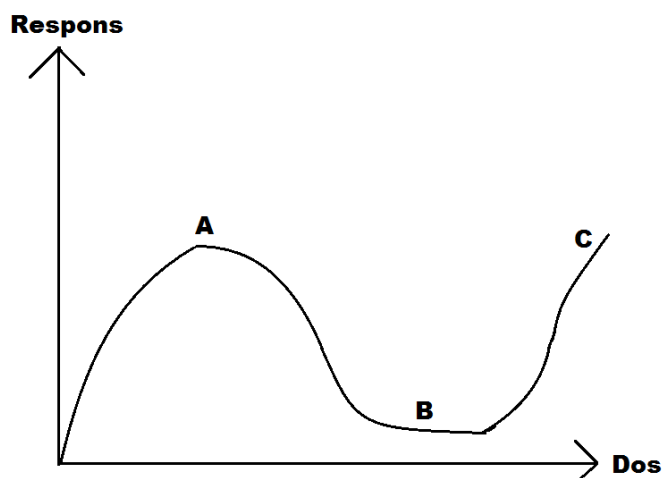
Är BPA på väg bort?

Det verkar som att BPA håller på att sakta fasas ut, ett förbud i taget. Debatten kring BPA har också fått många industrier att frivilligt byta ut BPA i sina produkter. BPA började sluta användas i vissa förpackningar och plastprodukter redan för flera år sedan och polykarbonatplaster i varor avsedda för barn och i livsmedelsbranschen har minskat konstant ända sedan diskussionen om BPA först uppkom (Kemikalieinspektionen 2011). Många dagligvaruhandlare har också bytt ut kassakvittona till BPA-fria alternativ (Kemikalieinspektionen 2011). Påtryckningar från konsumenter har således varit en viktig anledning till att många företag frivilligt börjat se sig om efter alternativ (Kemikalieinspektionen 2011).

Diskussion

Denna rapport har visat att det finns ett flertal belägg för att klassa BPA som en giftig kemikalie och sänka det TDI som finns idag. Det område där det kan finnas en anledning till oro är speciellt de utvecklingstoxiska effekter som har visats för BPA eftersom det har visats att ämnet överförs till barn vid graviditet och amning (Kemikalieinspektionen 2011). Det finns idag många kemikalier som kan störa vårt hormonsystem och allt fler observationer visar hur de kan bidra till försämrad fortplantning hos djur ute i naturen och ökad risk för ett flertal cancerformer (Boelsterli 2009). Kemikalier som är östrogenlika och påverkar ER på samma sätt som BPA kan få en additiv effekt (Soto *et al* 1994). I takt med att nya kemikalier hela tiden kommer ut på marknaden är detta en viktig aspekt att ta hänsyn till. Många kemikalier som var för sig inte visats vara så giftiga kan ändå bli mycket hälsovådliga när deras effekt läggs ihop.

En bidragande förklaring till den förvirring som uppstått rörande BPA:s hälsorisker vid låga doser kan vara det faktum att ämnet har visats följa en så kallad inverterat U-formad dos-effekt kurva vid låga doser (Rubin *et al* 2001). Detta innebär att många studier har kunnat påvisa signifikanta effekter vid låga doser men som sedan försvinner med ökande dos (Rubin *et al* 2001). Experimentupplägg som inte testar en tillräckligt låg dos för att uppfatta de initiella effekterna kan därför ge missvisande resultat. Anledningen till detta fenomen kan vara flera, till exempel så kan det ha att göra med hur kroppen kompenserar för störningar i systemet (Calabrese & Baldwin 2001). Ett exempel på hur en dos-respons kurva kan se ut för ett hormonstörande ämne visas i figur 4.



Figur 4. Hormonstörande ämnen kan ha effekter vid låga doser (A) som inte syns vid högre doser (B). Om man därför använder B som lägsta dos i ett försök får man det missvisande svaret att signifikanta effekter uppstår först vid mycket högre doser (C).

EFSA utgick 2010 med ett utlåtande om att det inte finns något underlag för att ändra det TDI på 50 µg kg⁻¹ kroppsvikt och dag som sattes 2006 (European food safety authority 2010). De kritiserar många av de studier som rapporterat låg-dos effekter av BPA då de anser att många av dessa har brister och inte är tillräckligt ”biologiskt relevanta” (European food safety authority 2010). Frågan är dock om inte även kvantiteten spelar roll i detta sammanhang. Det finns idag väldigt många studier som pekar på effekter vid betydligt lägre doser än det satta TDI och att hävda bristande kvalitet på alla dessa räcker inte som förklaring. Även om den riskbedömning som gjorts i denna rapport är grundläggande och fler aspekter bör vägas in så kvarstår faktum att riskkvoter för lågdoseffekterna ligger väldigt högt.

I en granskningsartikel av vom Saal & Hughes (2005) påpekade författarna att det då inte fanns en enda studie finansierad av industrin som visade lågdoseffekter medan de statligt finansierade påvisade lågdoseffekter i 90 % av fallen. Påtryckningar från ekonomiska intressen kan vara en orsak till detta, men också att de industrifinansierade studierna oftare använder sig av ett mer traditionellt försöksupplägg där endast ett fåtal relativt höga doser testas, ett upplägg som då missar lågdoseffekterna (vom Saal & Hughes 2005).

Tack

Jag vill tacka Jan Örberg, Linus Carlsson Forslund, Elin Nannstedt, Kristoffer Forshufvud och Oscar Danckwardt-Lillieström.

Referenser

- Alonso-Magdalena P, Morimoto S, Ripoll C, Fuentes E, Nadal A. 2006. The estrogenic effect pancreatic β -Cell function *in vivo* and induces insulin resistance. *Environmental health perspectives* **114**: 106-112.
- Akingbemi BT, Sottas CM, Koulova AI, Klinefelter GR, Hardy MP. 2004. Inhibition of testicular steroidogenesis by the xenoestrogen bisphenol a is associated with reduced pituitary luteinizing hormone secretion and decreased steroidogenic enzyme gene expression in rat leydig cells. *Endocrinology* **145**: 592-603.
- Biedermann S, Tschudin P, Grob K. 2010. Transfer of bisphenol a from thermal printer paper to the skin. *Analytical and bioanalytical chemistry* **398**: 571-576
- Boelsterli UA. 2009. *Mechanistic toxicology. 2:a upplagan*. Informa health care, New York.
- Calabrese EJ, Baldwin LA. 2001. U-shaped dose-responses in biology, toxicology and public health. *Annual reviews of public health* **22**: 15-33
- Carwile JL, Michels KB. 2011. Urinary bisphenol A and obesity: NHANES 2003–2006. *Environmental research* **111**: 825-830.
- Chitra KC, Latchoumycandane C, Mathur PP. 2003. Induction of oxidative stress by bisphenol A in the epididymal sperm of rats. *Toxicology* **185**: 119-127.
- Dessi-Fulgheri F, Porrini S, Farabollini F. 2002. Effects of perinatal exposure to bisphenol a on play behavior of female and male juvenile rats. *Environmental health perspectives* **110**: 403-407.
- Elsby R, Maggs JL, Ashby J, Park BK. 2001. Comparison of the Modulatory Effects of Human and Rat Liver Microsomal Metabolism on the Estrogenicity of Bisphenol A: Implications for Extrapolation to Humans. *The journal of pharmacology and experimental therapeutics* **297**: 103-113.
- EU-förordning 1272/2008. WWW-dokument: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2008:353:0001:1355:sv:PDF>. Hämtad 2012-05-31

- Europeiska kommissionen. 2010. European Union Risk Assessment Report, 4,4'-isopropylidenediphenol (Bisphenol A). Europeiska kommissionen, Luxemburg. European chemical substances information system for CAS# 80-05-7 WWW-dokument: <http://esis.jrc.ec.europa.eu/>. Hämtad 2012-05-03
- European food safety authority. 2006. 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). The EFSA journal **428**
- European Food Safety Authority. 2010. Scientific Opinion on Bisphenol A: evaluation of a study investigating its neurodevelopmental toxicity, review of recent scientific literature on its toxicity and advice on the Danish risk assessment of Bisphenol A. The EFSA journal **8**: 1829.
- European Food Safety Authority. 2012. WWW-dokument: <http://www.efsa.europa.eu/en/topics/topic/bisphenol.htm>. Hämtad 2012-04-11
- Gould JC, Leonard LS, Maness SC, Wagner BL, Conner K, Zacharewski T, Safe S, McDonnell DP, Gaido KW. 1998. Bisphenol A interacts with the estrogen receptor α in a distinct manner from estradiol. *Molecular and cellular endocrinology* **142**: 203-214.
- Ho SM, Tang WY, Belmonte de Frausto JB, Prins GS. 2006 Developmental exposure to estradiol and bisphenola increases susceptibility to prostate carcinogenesis and epigenetically regulates phosphodiesterase type 4 variant 4. *Cancer research* **66**: 5624-5632.
- Honma S, Suzuki A, Buchanan DL, Katsu Y, Watanabe H, Iguchi T. 2002. Low dose effect of in utero exposure to bisphenol A and diethylstilbestrol on female mouse reproduction. *Reproductive toxicology* **16**: 117-122.
- Howdeshell KL, Hotchkiss AK, Thayer KA, Vandenberg JG, vomSaal FS. 1999. Environmental toxins: exposure to bisphenola advances puberty. *Nature* **401**: 763-764.
- Hunt PA, Koehler KE, Susiarjo M, Hodges CA, Ilagan A, Voigt RC, Thomas S, Thomas BF, Hassold TJ. 2003. Bisphenola exposure causes meiotic aneuploidy in the female mouse. *Current biology* **13**: 546-553.
- Ishido, M., Masuo, Y., Kunimoto, M., Oka, S. and Morita, M. 2004. Bisphenol A causes hyperactivity in the rat concomitantly with impairment of tyrosine hydroxylase immunoreactivity. *Journal of neuroscience research* **76**: 423-43.
- IUCLID data sheet, European chemical substances information system for CAS# 80-05-7. WWW-dokument: http://esis.jrc.ec.europa.eu/doc/IUCLID/data_sheets/80057.pdf. Hämtad 2012-05-03
- Kawai K, Nozaki T, Nishikata H, Aou S, Takii M, Kubo C 2003. Aggressive behavior and serum testosterone concentration during the maturation process of male mice: the effects of fetal exposure to bisphenol a. *Environmental health perspectives* **111**: 175-178.
- Kemikalieinspektionen. 1994-2009. Flödesanalyser av kemiska ämnen: Bisfenol A. WWW-dokument: <http://apps.kemi.se/flodessok/floden/flodenbild/floden.cfm?ID=1153>. Hämtad 2012-05-03
- Kemikalieinspektionen. 2011. Bisfenol A, rapport från ett regeringsuppdrag. Kemikalieinspektionen, Sundbyberg
- Kemikalieinspektionen. 2012. Bisfenol A. WWW-dokument 2010-12-27: <http://kemi.se/sv/Innehall/Fragor-i-fokus/Bisfenol-A-BPA/>. Hämtad 2012-04-11
- Kubo K, Arai O, Omura M, Watanabe R, Ogata R, Aou S. 2003. Low dose effects of bisphenolA on sexual differentiation of the brain and behavior in rats. *Neuroscience research* **45**: 345-356.

- Kuiper GJM, Lemmen GJ, Carlsson B, Corton JC, Safe SH, van derSaag PT, van derBurg B, Gustafsson JÅ. 1998. Interaction of Estrogenic Chemicals and Phytoestrogens with Estrogen Receptor β . *Endocrinology* **139**: 4252-4263.
- Kurebayashi H, Nagatsuka SI, Nemoto H, Noguchi H, Ohno Y. 2004. Disposition of low doses of 14C-bisphenol A in male, female, pregnant, fetal, and neonatal rats. *Archives of toxicology* **79**: 243-252
- Liu J, Wang R, Huang B, Lin C, Wang Y, Pan X. 2011. Distribution and bioaccumulation of steroidal and phenolic endocrine disrupting chemicals in wild fish species from Dianchi Lake, China. *Environmental pollution* **159**: 2815-2822
- Liu Y, Guan Y, Gao Q, Tam NFY, Zhu W. 2010. Cellular responses, biodegradation and bioaccumulation of endocrine disrupting chemicals in marine diatom *Navicula incerta*. *Chemosphere* **80**: 592-599
- Livsmedelsverket. 2012 a. Bisfenol A. WWW-dokument 2012-03-12: <http://www.slv.se/sv/grupp1/Risker-med-mat/Kemiska-amnen/Forpackningsmaterial/Bisfenol-A/>. Hämtad 2012-04-11
- Markey CM, Luque EH, Munoz the Toro M, Sonnenschein C, Soto AM. 2001. In utero exposure to bisphenol a alters the development and tissue organization of the mouse mammary gland. *Biology of reproduction* **65**: 1215-1223
- Marmugi A, Ducheix S, Lasserre F, Polizzi A, Paris A, Priymenko N, Bertrand-Michel J, Pineau T, Guillou H, Martin PGP, Mselli-Lakhal L. 2012. Low doses of bisphenol a induce gene expression related to lipid synthesis and trigger triglyceride accumulation in adult mouse liver. *Hepatology*, **55**: 395–407
- Miyawaki J, Sakayama K, Kato H, Yamamoto H, Masuno H. 2007. Perinatal and postnatal exposure to bisphenola increases adipose tissue mass and serum cholesterol level in mice. *Journal of atherosclerosis and thrombosis* **14**: 245-252
- Moriyama K, Tagami T, Akamizu T, Usui T, Saijo M, Kanamoto N, Hataya Y, Shimatsu A, Kuzuya H, Nakao K. 2002. Thyroid hormone action is disrupted by bisphenol a as an antagonist. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* **87**: 5185-5190.
- Nadal A, Alonso-Magdalena P, Soriano S, Quesada I, Ropero AB. The pancreatic β -cell as a target of estrogens and xenoestrogens: Implications for blood glucose homeostasis and diabetes. *Molecular and cellular endocrinology* **304**: 63-68
- Nagel SC, vomSaal FS, Thayer KA, Dhar MG, Boechler M, Welshons WV. 1997. Relative binding affinity-serum modified access (RBA-SMA) assay predicts the relative in vivo bioactivity of the xenoestrogens bisphenol A and octylphenol. *Environmental health perspectives* **105**: 70-76.
- Nikaido Y, Yoshizawa K, Danbara N, Tsujita-Kyutoku M, Yuri T, Uehara N, Tsubara A. 2004. Effects of maternal xenoestrogen exposure on development of the reproductive tract and mammary gland in female CD-1 mouse offspring. *Reproductive toxicology* **18**: 803-811.
- Palanza P, Howdeshell KL, Parmigiani S, vomSaal FS. 2002. Exposure to a low dose of bisphenola during fetal life or in adulthood alters maternal behavior in mice. *Environmental Health Perspective* **110**: 415-422.
- Regeringen. 2012. Pressmeddelande: Regeringen förbjuder bisfenol a i barnmatsburkar. WWW-dokument 2012-04-12: <http://regeringen.se/sb/d/16083/a/190420> Hämtad 2012-04-12
- Rubin BS, Murray MK, Damassa DA, King JC, Soto AM 2001. Perinatal exposure to low doses of bisphenol a affects body weight, patterns of estrous cyclicity, and plasma LH levels. *Environmental health perspectives* **109**: 675-680.

- Sakaue M, Ohsako S, Ishimura R, Kurosawa S, Kurohmaru M, Hayashi Y, Aoki Y, Yonemoto J, Tohyama C et al 2001. Bisphenol a affects spermatogenesis in the adult rat even at a low dose. *Journal of occupational health* **43**: 185-190.
- Sakazaki H, Ueno H, Nakamuro K. 2002. Estrogen receptor α in mouse splenic lymphocytes: possible involvement in immunity. *Toxicology letters* **133**: 221-229.
- Sawai C, Anderson K, Walser-Kuntz D. 2003. Effect of bisphenol A on murine immune function: modulation of interferon- γ , IgG2a, and disease symptoms in NZB \times NZW F₁ mice. *Environmental health perspectives* **111**: 1883-1887.
- Segura JJ, Jiménez-Rubio A, Pulgar R, Olea N, Guerrero JM, Calvo JR. 1999. In vitro effect of the resin component bisphenol A on substrate adherence capacity of macrophages. *Journal of endodontics* **25**: 341-344.
- Snyder RW, Maness SC, Gaido KW, Welsch F, Sumner SCJ, Fennell TR. 2000. Metabolism and Disposition of Bisphenol A in Female Rats. *Toxicology and applied pharmacology* **168**: 225-234
- Soto AM, Chung KL, Sonnenschein C 1994. The pesticides endosulfan, toxaphene, and dieldrin have estrogenic effects on human estrogen-sensitive cells. *Environmental Health Perspectives* **102**: 380-383
- Stump DG, Beck MJ, Radovsky A, Garman RH, Freshwater LL, Sheets LP, Marty MS, Waechter Jr JM, Dimond SS, van Miller JP, Shiotsuka RN, Beyer D, Chappelle AH, Hentges SG. 2010. Developmental neurotoxicity study of dietary bisphenol A in sprague-dawley rats. *Toxicological sciences* **115**: 167-182.
- Takayanagi S, Tokunaga T, Liu X, Okada H, Matsushima A, Shimohigashi Y. 2006. Endocrine disruptor bisphenol A strongly binds to human estrogen-related receptor γ (ERR γ) with high constitutive activity. *Toxicology letters* **167**: 95-105.
- Takeuchi T, Tsutsumi O. 2002. Serum bisphenol A concentrations showed gender differences, possibly linked to androgen levels. *Biochemical and biophysical research communications* **291**: 76-78.
- Takeuchi T, Tsutsumi O, Ikezuki Y, Takai Y, Taketani Y. 2004. Positive correlation between androgen and the endocrine disruptor, bisphenol A, in normal women and women with ovarian dysfunction. *Endocrine journal* **51**: 165-169.
- Timms BG, Howdeshell KL, Barton L, Bradley S, Richter CA, vomSaal FS. 2005. Estrogenic chemicals in plastic and oral contraceptives disrupt development of the fetal mouse prostate and urethra. *Proceedings of the national academy of sciences of the United States of America* **102**: 7014-7019.
- Tominaga T, Negishi T, Hirooka H, Miyachi A, Inoue A, Hayasaka I, Yoshikawa Y. 2006. Toxicokinetics of bisphenol A in rats, monkeys and chimpanzees by the LC-MS/MS method. *Toxicology* **226**: 208-217.
- Tyl RW, Myers CB, Marr MC, Thomas BF, Keimowitz AR, Brine DR, Veselica MM, Fail PA, Chang TY, Seely JC, Joiner RL, Butala JH, Dimond SS, Cagen SZ, Shiotsuka RN, Stropp GD, Waechter JM. 2002. Three-Generation Reproductive Toxicity Study of Dietary Bisphenol A in CD Sprague-Dawley Rats *Toxicological sciences* **68**: 121-146.
- Vandenberg LN, Maffini MV, Sonnenschein C, Rubin BS, Soto AM. 2008. Bisphenol-A and the great divide: A review of controversies in the field of endocrine disruption. *Endocrine Reviews* **30**: 75-95.
- van Leeuwen CJ, Vermeire TG. 2007. Risk assessment of chemicals: An introduction. 2: a upplagan. Springer, Dordrecht Nederlanderna.
- vom Saal FS, Hughes C. 2005. An Extensive New Literature Concerning Low-Dose Effects of Bisphenol A Shows the Need for a New Risk Assessment. *Environmental health perspectives* **113**: 926-933.

- Walsh DE, Dockery P, Doolan CM. 2005. Estrogen receptor independent rapid non-genomic effects of environmental estrogens on $[Ca^{2+}]$ in human breast cancer cells. *Molecular and cellular endocrinology* **230**: 23-30.
- Wetherill YB, Petre CE, Monk KR, Puga A, Knudsen KE. 2002. The xenoestrogen bisphenol a induces inappropriate androgen receptor activation and mitogenesis in prostatic adenocarcinoma cells. *Molecular cancer therapeutics* **1**: 515-524.
- Wozniak AL, Bulayeva NN, Watson CS. 2005. Xenoestrogens at picomolar to nanomolar concentrations trigger membrane estrogen receptor- α -mediated Ca^{2+} fluxes and prolactin release in GH3/B6 pituitary tumor cells. *Environmental health perspectives* **113**: 431-439.
- Xu X, Tan L, Himi T, Sadamatsu M, Tsutsumi S, Akaike M, Kato N. 2011. Changed preference for sweet taste in adulthood induced by perinatal exposure to bisphenol A—A probable link to overweight and obesity. *Neurotoxicology and teratology* **33**: 458-463.