



HAL
open science

Bisphénols, perturbations des voies métaboliques et rôles dans l'obésité et le diabète

Fabiana Oliviero, Laila Mselli-Lakhal

► To cite this version:

Fabiana Oliviero, Laila Mselli-Lakhal. Bisphénols, perturbations des voies métaboliques et rôles dans l'obésité et le diabète. *Innovations Agronomiques*, 2018, 73, pp.20-34. 10.15454/sfjbxj . hal-02618176

HAL Id: hal-02618176

<https://hal.inrae.fr/hal-02618176v1>

Submitted on 25 May 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

BISPHÉNOLS, PERTURBATIONS DES VOIES MÉTABOLIQUES ET RÔLES DANS L'OBÉSITÉ ET LE DIABÈTE

Oliviero F. ¹, Mselli-Lakhal L. ¹

¹ UMR 1331 Toxicologie Alimentaire (ToxAlim), INRA, centre INRA de Toulouse

Correspondance : laila.lakhal@inra.fr

RÉSUMÉ

De nombreuses études expérimentales, cliniques et épidémiologiques récentes montrent que l'exposition à des contaminants de notre environnement pourrait perturber les fonctions métaboliques et endocriniennes des organismes. Ceci contribuerait au développement de pathologies métaboliques telles que l'obésité et le diabète de type II.

Le Bisphénol A, un contaminant œstrogéno-mimétique largement exploité dans l'industrie des emballages alimentaires plastiques, présente un impact sur le métabolisme énergétique. Depuis l'interdiction du BPA, des analogues structuraux tels que le BPS et le BPF sont utilisés. Les effets de ces derniers sont moins connus mais des études suggèrent des effets obésogènes. Cette revue est principalement axée sur les effets métaboliques du BPA ainsi que ses cibles, et sur les analogues structuraux du BPA utilisés en substituts.

Mots-clés : Bisphénols, Maladies métaboliques, Métabolisme énergétique

ABSTRACT: Bisphenols - Disruption of metabolic pathways - roles in obesity/diabetes

Numerous experimental, clinical and epidemiological studies reveal that exposure to environmental contaminants may disrupt endocrine and metabolic functions of organisms. This could contribute to the development of metabolic disorders such as obesity and type II diabetes.

Bisphenol A, a widely used xenoestrogen in plastic food packaging industry, affects energy metabolism. Following BPA ban, structural analogues such as BPS and BPF are used. Their effects are less known; however, some studies reveal an obesogenic effect. This review focuses on the metabolic effects and targets of BPA as well as the structural analogues used as substitutes.

Keywords: Bisphenols, Metabolic diseases, Energetic metabolism

INTRODUCTION

Les maladies métaboliques telles que l'obésité, le diabète de Type II et la stéatose hépatique sont en constante augmentation dans les pays industrialisés. Leur pathogénèse est complexe et multifactorielle. Les facteurs d'induction de ces maladies peuvent être d'origine génétique ou liés à un mode de vie trop sédentaire et une alimentation trop riche en lipides et en glucides. En 2002 (Baillie-Hamilton 2002), un nouveau concept a émergé, celui « d'obésogène environnemental » qui stipule que les produits chimiques de notre environnement pourraient également jouer un rôle actif dans l'étiologie de l'obésité (Neel and Sargis 2011). Il a depuis été appuyé par de nombreuses études épidémiologiques et expérimentales faisant le lien entre les troubles métaboliques et certains produits chimiques comme les phtalates, le bisphénol A (BPA) ou encore les organo-étains (Grün, 2010 ; La Merrill et Birnbaum, 2011).

1. Usage des bisphénols

Les bisphénols qui font l'objet de cette étude, forment une famille de composés organiques aromatiques portant deux groupements phénols. Les lettres qui suivent le mot « bisphénol » se réfèrent aux réactifs utilisés lors de la synthèse. Par exemple, le bisphénol A (BPA), le bisphénol le plus connu est issu de la réaction entre deux équivalents de phénol et un équivalent d'acétone. Des analogues du BPA existent également, tel que bisphénol S (BPS) qui est issu de la réaction entre deux équivalents de phénol et un équivalent de trioxyde de soufre.

1.1 Historique

Le BPA fut très étudié dans les années 1930 au cours de la recherche d'oestrogènes de synthèse. Malgré ses effets sur la fonction endocrinienne féminine il ne fut jamais utilisé comme tel, du fait de la découverte à la même époque d'un autre composé, le diéthylstilbestrol (DES), dont les propriétés étaient plus intéressantes. Le DES s'est révélé catastrophique pour des milliers d'enfants qui ont développé des anomalies génitales, de la stérilité et des risques accrus de cancer suite à une exposition in utero (Fénichel et al., 2015).

En 1960, l'utilisation massive du BPA débute dans l'industrie du plastique pour la fabrication industrielle de plastiques de type polycarbonate et de résines époxy. De ce fait, on le retrouve dans le revêtement intérieur de boîtes de conserves, les canettes de boissons et plusieurs emballages alimentaires en plastique. De plus, il entre dans la composition des CD, DVD, de certains produits électroniques et de l'industrie automobile, des téléphones portables, des lunettes et lentilles de contact, ainsi que les tickets de caisse à encre thermique. Les résines époxy contenant du BPA sont également utilisées dans des systèmes de stockage et de transport de l'eau, et dans certains ciments dentaires (Vandenberg et al., 2007). Les dérivés halogénés du BPA présents dans les retardateurs de flamme peuvent également contaminer l'atmosphère des logements (Rudel et al., 2011).

C'est le biologiste Frederick vom Saal, professeur à l'Université du Missouri à Columbia (Etats-Unis) qui est le premier à rapporter des effets de faibles doses de BPA sur le système reproducteur de souris mâles de mères exposés au BPA pendant leur gestation (vom Saal et Hughes 2005). Ces résultats ont été largement confirmés par la suite et on a rapporté des effets du BPA sur le système reproducteur, le système immunitaire ou encore le métabolisme (Rochester, 2013). Le BPA est classé comme perturbateur endocrinien en raison de ses propriétés oestrogénomimétiques démontrées à la fois *in vitro* et *in vivo* (rapport ANSES, 2011).

Ces travaux et les nombreux rapports publiés par l'agence d'évaluation du risque française (ANSES) ont conduit en 2014 l'autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA) à réduire d'un facteur 10 la dose journalière admissible du BPA qu'elle avait établie à 0,05 mg/kg/jour en 2006 la ramenant ainsi à 0,005 mg/kg/jour. Le BPA a été interdit dans les biberons au Canada en 2010 puis en France et dans l'union européenne en 2011. Le 24 décembre 2012 la France adopte une loi visant à suspendre, à compter du 1^{er} janvier 2015, la fabrication, l'importation, l'exportation et la mise sur le marché de tout conditionnement à vocation alimentaire contenant du bisphénol A.

1.2 Exposition

Les populations sont exposées au BPA par la voie orale, principalement par le biais de l'alimentation. En effet, le BPA fait partie des MCDA (matériaux au contacts des denrées alimentaires) et peut donc migrer dans les denrées alimentaires et les boissons conditionnées dans des emballages fabriqués à partir de BPA polymérisé, atteignant ainsi le consommateur (Carwile et al., 2009 ; Geens et al., 2011). Les taux de migration dépendent directement des conditions de stockage et d'utilisation, du temps et de la température de chauffage, ainsi que de la durée de conservation et du pH des aliments (Welshons et al., 2006).

De récentes études ont également mis en évidence une exposition cutanée au BPA (Biedermann et al., 2010 ; Zalko et al., 2011). Cette voie d'exposition pourrait concerner des milieux professionnels particuliers autres que le secteur de la fabrication du Bisphénol. La quantité moyenne du BPA présente dans les tickets de caisse est estimée à environ 13,3 g/kg de papier (Liao et Kannan, 2011). La manipulation fréquente de ces tickets provoquerait une absorption quotidienne de 71 µg de BPA par le seul passage transcutané (Biedermann et al., 2010) favorisé par des mains humides, et même après lavage des quantités résiduelles de BPA peuvent être détectées sur l'épiderme (Biedermann et al., 2010).

Depuis l'interdiction du BPA, d'autres bisphénols sont utilisés par les industriels bien que leur potentiel toxique ne soit pas bien connu. Les produits qui contenaient du bisphénol A avant son interdiction, contiennent aujourd'hui d'autres bisphénols comme le bisphénol S qui est autorisé et ne présente pas d'obligation de déclaration. La population n'est pas donc pas à l'abri d'une exposition à d'autres composés perturbateurs endocriniens dont les effets sont moins bien connus et étudiés que ceux du BPA.

Cette revue est principalement axée sur le BPA, ses effets sur le métabolisme énergétique ainsi que ses organes cibles. Dans une dernière partie, les analogues structuraux du bisphénol A sont étudiés pour déterminer s'ils représentent des alternatives fiables.

2. Un lien fort entre bisphénol A et troubles métaboliques

Les premiers effets sanitaires du BPA rapportés ont porté concerné la fonction de reproduction mais très vite d'autres effets ont été rapportés portant plus particulièrement sur des maladies métaboliques comme le diabète ou l'obésité. Du fait de son caractère perturbateur endocrinien le BPA présente une sensibilité qui varie avec les périodes de la vie, la plus vulnérable étant in utero, et des effets plus importants à faibles qu'à fortes doses.

2.1 Etudes épidémiologiques

Les études épidémiologiques ont permis d'explorer, l'impact suspecté du BPA sur diverses fonctions de l'organisme.

Une méta-analyse a été réalisée sur 133 études effectuées chez l'homme et sélectionnées selon la pertinence de l'exposition et de l'étude (Hwang et al., 2018). Cette étude a révélé une association entre l'exposition au BPA et un risque plus élevé de développer un diabète de type II. Les niveaux urinaires et plasmatiques de BPA sont positivement associés à un risque plus important de développer un diabète de type II.

D'autres études épidémiologiques traitent de l'association entre le BPA et les marqueurs de l'obésité, le diabète et les paramètres biochimiques sanguins. L'étude de ces paramètres sur une cohorte de 1455 individus d'une population NHANES a montré une corrélation positive entre les niveaux urinaires de BPA et le risque de diabète et de maladies cardiovasculaires (Calafat et al., 2005; 2008) which are used in baby bottles, as protective coatings on food containers, and for composites and sealants in dentistry. 4-Nonylphenol (NP).

Une étude réalisée sur une cohorte de 2840 enfants et adolescents a montré une association entre les concentrations urinaires de BPA et l'obésité (Trasande et al., 2012). Il existe également une association entre l'exposition au bisphénol A et la résistance accrue à l'insuline, l'obésité générale, l'obésité abdominale et la prévalence du diabète (Lang et al., 2008). De nombreuses études épidémiologiques récentes viennent renforcer ces observations (Carwile et Michels, 2011; Lang et al., 2008; Melzer et al., 2010; Shankar et Teppala 2011).

2.2 Etudes chez l'animal

De nombreuses études effectuées principalement chez le rongeur mettent en évidence un effet du bisphénol A sur différents organes impliqués dans le métabolisme énergétique tels que le foie, le muscle squelettique, le tissu adipeux et le pancréas (Figure 1).

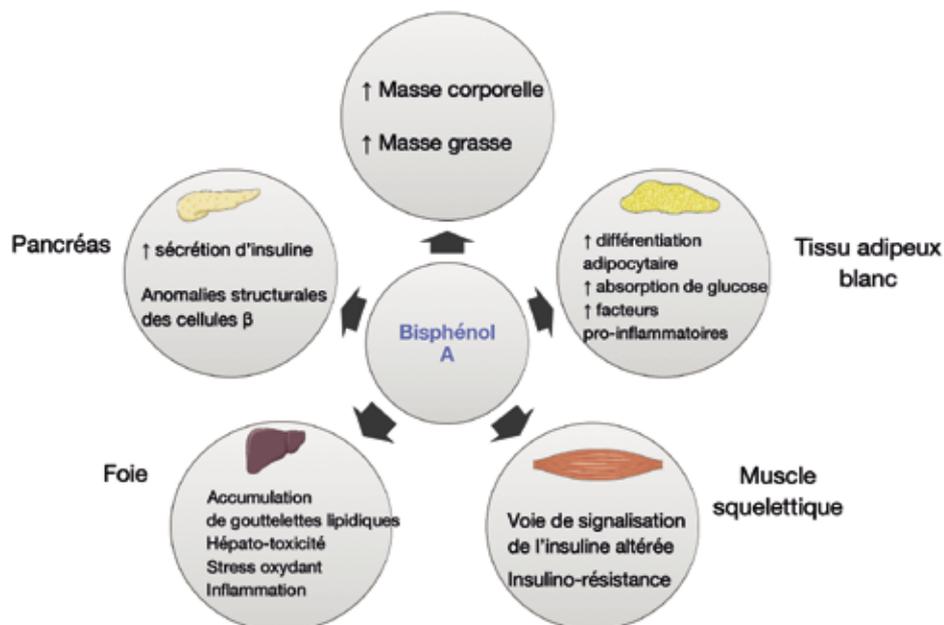


Figure 1 : Synthèse des effets du bisphénol A sur le métabolisme énergétique

2.2.1 Poids des animaux

Il existe une littérature fournie décrivant les effets d'exposition *in utero* et chez l'adulte au BPA sur le poids corporel des animaux. Les observations ne vont pas toujours dans le même sens.

Lorsqu'un gain de poids est observé chez les animaux exposés, ces effets sont souvent spécifiques aux faibles doses, suivant un effet dose-réponse non monotone en U inversé où la masse corporelle mais également la masse des tissus gras sont augmentées à de faibles doses, mais ne le sont pas forcément à des doses plus élevées (Alonso-Magdalena et al., 2010 ; Miyawaki et al., 2007 ; Rubin et al., 2001). Ces effets en « cloche », ne sont pas toujours retrouvés pour les deux sexes. Par exemple, les souris adultes exposées *in utero* au BPA et soumises à un régime alimentaire riche en graisses, présentent une augmentation de leur masse corporelle et de la masse de tissus adipeux. Chez les femelles, le poids des tissus adipeux a augmenté lors d'exposition *in utero* à une faible dose de BPA (0,26 mg/kg/j), mais cet effet est aboli à une dose plus élevée (2,72 mg/kg/j). Chez les mâles, la masse de tissu adipeux est augmentée proportionnellement à la dose de BPA administrée (Miyawaki et al., 2007). L'augmentation du poids corporel est souvent plus prononcée et persistante chez la progéniture femelle, comparée à la progéniture mâle. Mais une exposition à un régime gras fait souvent apparaître une prédisposition à l'obésité chez les mâles (Somm et al., 2009). Ce dimorphisme sexuel n'est pas toujours retrouvé. Dans l'étude de Wei et al. l'augmentation du poids corporel des rats soumis *in utero* au BPA est observée en conditions d'alimentation standard et lorsqu'ils sont soumis à un régime riche en lipides et en carbohydrates quel que soit le sexe (Wei et al., 2011). Chez l'adulte, peu d'études ont été réalisées. L'équipe de Angel Nadal a montré que l'exposition au BPA (100 µg/kg/j) de souris adultes gestantes provoque une augmentation modérée de leur masse corporelle (Alonso-Magdalena et al., 2010).

Les différences obtenues peuvent s'expliquer par les souches utilisées qui diffèrent d'une étude à l'autre et nous savons désormais que certaines souches sont plus sensibles que d'autres aux xéno-estrogènes (Richter et al., 2007). Aussi, la fenêtre d'exposition, le temps et le mode d'administration du BPA (Richter et al., 2007), le type d'alimentation (vom Saal et al., 2005), le conditionnement des animaux sont des facteurs déterminants, à prendre en considération. Ainsi, l'impact du BPA sur la prise de poids des animaux peut varier selon les expériences. Cependant, les observations réalisées au niveau des organes clés du métabolisme énergétique (pancréas, tissu adipeux, foie et muscle) viennent conforter l'idée que le BPA est non seulement un perturbateur endocrinien mais également un perturbateur métabolique.

2.2.2 Pancréas

Chez la souris mâle adulte, une exposition de quelques jours (1 et 4 jours) à de faibles doses de BPA (10 et 100 µg/kg/j) provoque une altération de la tolérance au glucose, une hyperinsulinémie et une augmentation de la teneur en insuline dans les cellules β (Alonso-Magdalena et al., 2006 ; 2008). Cela a également été observé *in vitro* en présence de doses proches de celles retrouvées dans le sérum humain (Alonso-Magdalena et al. 2008). Les îlots de Langerhans de souris adultes exposées à 100 µg/kg/j de BPA présentent une augmentation de la sécrétion d'insuline stimulée en réponse au glucose (Thiago M Batista et al., 2012) (Figure 2).

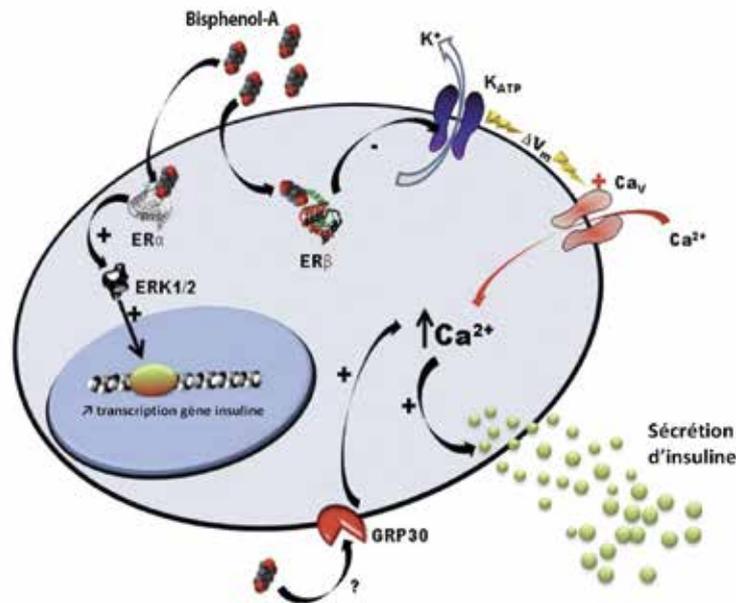


Figure 2 : Modèle d'action du BPA sur la cellule β pancréatique. D'après Ropero, Pang et al., 2012 ; Soriano, Alonso-Magdalena et al., 2012.

Les souris, exposées au BPA (10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$) pendant la période de gestation, développent également une hyperinsulinémie qui persiste dans le temps. Leur progéniture présente des prédispositions au développement d'un syndrome métabolique à l'âge adulte (résistance à l'insuline, et altération de la sécrétion d'insuline et de la signalisation calcique dans la cellule β) (Alonso-Magdalena et al., 2010). Des résultats similaires ont été observés chez les rats. Lorsque qu'ils sont soumis à un régime gras ces effets préjudiciables sont plus précoces et exacerbés, surtout à de faibles doses de BPA (50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$) (Wei et al., 2011). Les cellules β des animaux exposés présentent des anomalies de structure. Les mitochondries et le réticulum endoplasmique rugueux sont hypertrophiés. La proportion de granules sécrétoires matures est diminuée chez les animaux soumis à un régime standard, voire absente chez les mâles soumis à un régime gras. Chez ces derniers, les îlots sont désorganisés et les cellules subissent la pycnose (processus de condensation irréversible de la chromatine aboutissant à la nécrose des cellules) (Wei et al., 2011). Aussi, l'exposition chronique de cellules β (TC-6) au BPA modifie l'expression des protéines clés impliquées dans la réponse au stress du réticulum endoplasmique (Makaji et al., 2011).

Contrairement à beaucoup d'observations montrant que le BPA est un agoniste faible des récepteurs aux estrogènes (Dahlman-Wright et al., 2006), Nadal et al. ont montré que, sur les cellules β pancréatiques, le BPA (1 nM) peut imiter les effets de l'estradiol (E2) avec la même puissance (Alonso-Magdalena et al., 2006). Le récepteur ER α non génomique est impliqué dans les effets à long terme du BPA en augmentant la transcription du gène du précurseur de l'insuline via la phosphorylation de ERK1/2 (Alonso-Magdalena et al., 2008), tandis que le récepteur ER β membranaire est impliqué dans l'activité pulsatile de l'insuline. De faibles concentrations de BPA (1 nM) vont diminuer rapidement l'activité de canaux KATP via ER β , ceci génère une dépolarisation de la membrane et l'augmentation du taux de calcium intracellulaire, ce qui déclenche la sécrétion d'insuline (Soriano et al., 2012). D'autres récepteurs pourraient $\gamma\alpha\lambda\epsilon\mu\epsilon\nu\tau$ être mis en jeu, par exemple le récepteur à 7 domaines transmembranaires (RCPG). Le récepteur GPR30/GPER, une cible du BPA (Thomas et Dong, 2006), a récemment été identifié comme un médiateur des effets insulinothropes de l'insuline en réponse à l'E2 (Sharma et Prossnitz, 2011).

Le BPA agit également au niveau des cellules α pancréatiques. Leur exposition au BPA (1 nM) imite l'effet de l'E2 en bloquant le signal Ca^{2+} impliqué dans la libération de glucagon. Ces effets pourraient se faire via les récepteurs membranaires aux estrogènes et mettre en jeu des protéines G activant la nitric oxide synthase (NOS) et la protéine kinase dépendante du cGMP (Alonso-Magdalena et al., 2005).

Ces données suggèrent qu'à long terme, l'exposition au BPA peut être préjudiciable à la fonction des cellules β (et éventuellement des cellules α) et en fin de compte être un facteur important dans l'étiologie de diabète de type 2 et le développement d'une insulino-résistance.

2.2.3 Tissu adipeux

L'obésité est le résultat d'une augmentation de la masse de tissu adipeux en raison d'une augmentation de la taille et du nombre d'adipocytes. Avec plusieurs lignées cellulaires, on a mis en évidence un effet de certains perturbateurs endocriniens environnementaux (4-nonylphénol, tributylétain...) sur ce tissu. Chez l'Homme, les concentrations sériques en BPA sont plus élevées chez les patientes obèses comparées aux patientes dont l'indice de masse corporel est plus faible (Takeuchi et al., 2004). Ce contaminant est détecté dans les tissus adipeux humains analysés, à hauteur de $3,16 \pm 4,11$ ng/g de tissu (Fernandez et al., 2007).

Des études *in vitro* ont montré que le BPA (2 à 20 $\mu\text{g/mL}$) induit la différenciation adipocytaire en augmentant la teneur en triglycérides et l'activité LPL (lipoprotéine lipase), et cela en présence d'insuline (Masuno et al., 2002 ; Wada et al., 2007). Il augmente l'expression génique des facteurs de transcription adipogéniques (C/EBP β : alpha CAAT enhancer binding protein, PPAR γ et FAS) dans les cellules 3T3-L1 préadipocytes (Sargis et al. 2010). Il augmente l'absorption de glucose en conditions basales et en réponse à une stimulation par l'insuline. Cela pourrait s'expliquer en partie par une augmentation de la synthèse du transporteur de glucose GLUT4 (Sakurai et al., 2004). A l'inverse, une étude récente a montré une diminution de l'activité LPL et de l'accumulation de triglycérides suite à une exposition de cellules souches humaines au BPA (Linehan et al., 2012).

Le tissu adipeux n'est pas seulement un organe de stockage d'énergie mais également une glande endocrine qui sécrète divers peptides métaboliquement actifs dotés de propriétés régulatrices et appelés adipocytokines. Le BPA affecte la production et la sécrétion d'adiponectine par les adipocytes 3T3-L1 en culture (Kidani et al., 2010.) et à partir d'explants de tissus adipeux humains (Hugo et al. 2008), le plus souvent, en suivant un effet dose réponse non monotone en U inversé (Ben-jonathan et al., 2010 ; Hugo et al., 2008).

Des études, réalisées chez la souris, ont montré que la progéniture femelle exposée *in utero* au BPA et soumise à un régime alimentaire riche en lipides et en carbohydrates, présente un taux anormalement élevé en leptine, spécifiquement à la faible dose (1 $\mu\text{g/mL}$ de BPA soit environ 0,3 mg/kg/j). Chez les mâles, cet effet n'est pas retrouvé (Miyawaki et al., 2007). Aussi, les rates exposées *in utero* au BPA (environ 70 $\mu\text{g/kg/j}$) présentent une masse excessive de tissu adipeux blanc associée à une hypertrophie des adipocytes et une surexpression de gènes lipogéniques tels que C/EBP-alpha, PPAR γ , SREBP-1c, LPL, FAS et SCD-1. Les mâles semblent moins affectés. Mais une fois exposés à un régime gras, les effets néfastes chez ces derniers sont révélés (Somm et al., 2009)we investigated perigonadal adipose tissue of pups (weight, histology, gene expression. De la même manière, l'exposition périnatale de rats à 50 $\mu\text{g/kg/j}$ de BPA conduit à une hypertrophie des adipocytes dans des conditions de régime standard et riche en graisses, pour les deux sexes (Wei et al., 2011).

2.2.4 Foie

Somm et al. (2009) ont montré, chez le rat, que l'expression hépatique des facteurs lipogéniques SREBP-1c, FAS et ACC est augmentée chez les femelles exposées in utero à environ 70 µg/kg/j de BPA. En parallèle, une étude, réalisée sur la lignée d'hépatocytes humains HepG2, montre une accumulation de lipides intracellulaires en réponse à de faibles doses de BPA (10⁻¹² à 10⁻⁶ M) (Huc et al., 2012). Les études réalisées par Marmugi et al. montrent une accumulation de lipides dans le foie de souris exposées à travers l'alimentation à une faible dose de BPA (5 µg/kg/j de BPA) qui n'est pas retrouvée à de plus fortes doses (50, 500 et 5000 µg/kg/j). Cette accumulation de lipides s'accompagnait d'une hyperinsulinémie et de dérégulations des gènes impliqués dans la lipogénèse et la cholestérogénèse hépatique (Marmugi et al., 2012). Dans une autre étude, les mêmes auteurs ont montré qu'une exposition de 8 mois au BPA à travers l'eau de boisson conduisait à une hyperglycémie et une hypercholestérolémie (Marmugi et al., 2014) and cardiovascular diseases. However, experimental studies have often focused on short-term exposures. In this study, we investigated the effect of several months of BPA exposure on hepatic and plasma metabolic markers in adult mice. Male CD1 mice were exposed during 8 months to five different BPA doses below or equivalent to the current no observed adverse effect level (NOAEL: 5000 µg/kg/day (Figure 3).

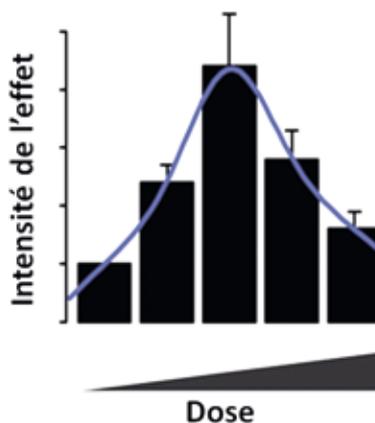


Figure 3 : Illustration d'effets non monotones en U inversé. D'après Marmugi et al., 2012.

De fortes doses de BPA (50mg/kg/j) génèrent, chez le rat, une production d'espèces réactives de l'oxygène et une répression des gènes anti oxydants (catalase glutathion réductase, glutathion transférase, glutathion peroxydase), provoquant une hépatotoxicité (Hassan et al., 2012). Moon et al. (2012) ont montré qu'une exposition aiguë au BPA chez la souris, à une dose inférieure à la NOAEL (1,2 mg/kg/j), peut induire des lésions hépatiques et des dysfonctionnements mitochondriaux par une augmentation du stress oxydant, de l'inflammation et de la peroxydation lipidique. Les transaminases ASAT et ALAT, marqueurs d'une atteinte hépatique, et les niveaux sériques en cytokines inflammatoires IL-6 et TNFα sont fortement élevés, surtout 6 heures après l'injection de BPA. Des études, réalisées sur une lignée d'hépatocytes humains (HepG2), confirment ces observations. Une courte exposition à 10 ou 100 nM de BPA provoque une altération de la structure des mitochondries, mais également de leurs fonctions (diminution du taux de consommation d'oxygène, de la production d'ATP, et de la perméabilité membranaire). Ceci est associé à une augmentation du stress oxydant et de l'inflammation (Huc et al., 2012; Moon et al., 2012).

Asahi et al. (2010) ont montré que le BPA induit un stress du RE par la production de ERO dans les cellules hépatiques de type macrophages. L'activation chronique du stress du RE a un rôle important dans le développement de la résistance à l'insuline et du diabète dans l'obésité (Fu et al., 2011).

L'étude des voies de signalisation dans le foie de souris gestantes montre que la voie de phosphorylation d'Akt (résidu Thr308) est diminuée suite à une exposition au BPA (10 µg/kg/j), reflet d'une insulino-résistance (Alonso-Magdalena et al., 2010). Chez le mâle, un traitement au BPA conduit à une surexpression de la protéine IRS-1 et la voie AKT ne semble pas altérée (Thiago M. Batista et al., 2012).

2.2.5 Muscle

L'étude des voies de signalisation dans le muscle squelettique de souris gestantes a montré que l'insuline provoque, en situation physiologique, une phosphorylation d'Akt. Cette réponse est complètement abrogée chez les animaux exposés au BPA (10 µg/kg/j), reflétant une insulino-résistance (Alonso-Magdalena et al., 2010). Chez le mâle adulte, cette voie est également altérée. Le traitement au BPA peut affecter la voie de signalisation des MAPK. En effet, un pulse d'insuline n'est plus capable de provoquer une augmentation de la phosphorylation de ERK (Thiago M. Batista et al., 2012).

3. Les cibles du BPA

Le BPA est un agoniste faible des récepteurs aux œstrogènes ER α et ER β et sa propriété œstrogéno-mimétique a longtemps été considérée comme responsable des effets qu'il induit. Cependant, il présente une affinité pour les récepteurs ER α et ER β plusieurs milliers de fois moins importante que celle de l'œstradiol (Welshons et al., 2006). De nombreuses études récentes montrent que le BPA interagit avec d'autres récepteurs suggérant que sa propriété œstrogéno-mimétique est loin d'expliquer tous les effets indésirables qu'il provoque (Welshons et al., 2006).

Plusieurs études ont également montré que le BPA se lie au récepteur nucléaire des androgènes (AR) (Paris et al., 2002 ; Sohoni et Sumpter, 1998). L'AR est principalement exprimé dans le testicule, il est présent dans la prostate, les glandes surrénales, les reins, le cerveau et l'hypophyse. Le rôle du récepteur AR dans les organes mâles est très similaire à celui des récepteurs ER dans les organes femelles. Contrairement aux ERs, le BPA est un antagoniste pour AR et son affinité est de l'ordre du micromolaire (Paris et al., 2002). Les effets observés à faible dose pourraient en partie s'expliquer par des actions synergiques à travers les récepteurs ERs (action agoniste et féminisante) et le récepteur AR (action antagoniste, donc antagoniste de l'effet masculinisant).

Le BPA est un ligand puissant du récepteur nucléaire ERR γ (Estrogen Related Receptor gamma) (Brieno-Enriquez et al., 2012 ; Okada et al., 2008 ; Takayanagi et al., 2006). Le fait que ce récepteur se lie sur les promoteurs des gènes cibles des récepteurs des œstrogènes suggère son implication dans les effets de perturbation endocrine induits par le BPA (Vanacker et al., 1999). ERR γ est connu pour réguler positivement la différenciation adipocytaire (Kubo et al., 2009). Au niveau hépatique, il a été identifié comme un médiateur des effets du glucagon et sa surexpression induit l'expression des gènes de la néoglucogenèse : Pepck and G6Pase, et augmente la production de glucose (Kim et al., 2012). Il a également été identifié comme un perturbateur de la signalisation hépatique de l'insuline (Kim et al., 2011). Ainsi il a été suggéré que ERR γ , en combinaison avec les isoformes α et β , jouerait un rôle important dans le contrôle transcriptionnel de l'homéostasie énergétique. Il pourrait donc contribuer à expliquer les effets du BPA sur le métabolisme glucidique.

Le groupe de Watson a proposé que le BPA puisse exercer une partie de ses effets par l'intermédiaire de formes membranaires de ER α et β (mER α et β) (Watson et al., 2011; Watson et al.,

2010). La localisation à la membrane de ces récepteurs pourrait être due à des modifications post-traductionnelles comme la palmitoylation (Marino et al., 2006), ce qui permettrait d'expliquer certains des effets rapides du BPA. En revanche, ce mécanisme d'action ne permet pas d'expliquer les effets à faible concentration. En effet, il est supposé que ces formes membranaires ont la même affinité pour le BPA que les formes nucléaires.

Un deuxième médiateur des effets non génomiques du BPA pourrait être un récepteur transmembranaire couplé aux protéines G : GPR30. Ces récepteurs sont très sensibles à leur environnement. A l'état actif, ils activent une protéine G, déclenchant une cascade de signalisation. Lors d'une exposition prolongée et répétée à leurs ligands, les récepteurs sont désensibilisés et internalisés, provoquant l'arrêt de la transduction du signal. Le récepteur GPR30 est localisé dans le réticulum endoplasmique et il pourrait lier le BPA à faible concentration (Chevalier et al., 2012 ; Wang et al., 2009). Ropero et al. (2012) ont montré que GPR30 est impliqué dans l'effet insulinothèque de l'E2 au niveau de la cellule β -pancréatique, suggérant un mode d'action similaire du BPA.

Les xénosenseurs CAR et PXR sont également des cibles du BPA. Le BPA est décrit comme un agoniste de la forme humaine de PXR (Dekeyser et al., 2011 ; Sui et al., 2012 ; Tabb et al., 2004) mais pas de la forme murine. Ce sont des résidus clés propres à la poche de liaison au ligand de PXR humain qui permettraient au BPA de s'intercaler (Sui et al., 2012).

Le BPA possède également la capacité de se lier au récepteur aux hormones thyroïdiennes (TR). Il empêche la fixation de l'hormone thyroïdienne T3 (triiodothyronine) au TR et favorise le recrutement de corépresseurs, entraînant l'inhibition de l'activité transcriptionnelle des gènes cibles du TR (Kitamura et al., 2005 ; Moriyama et al., 2002 ; Zoeller, 2005), même à faibles doses (Iwamuro et al., 2006).

4. Qu'en est-il des autres bisphénols ?

Alors que le BPA n'est plus autorisé dans les contenants alimentaires en France, de nombreuses questions demeurent ouvertes sur les risques présentés par ses substituts et, en particulier, par les bisphénols versions « S » (BPS) et « F » (BPF) qui sont actuellement autorisés par la réglementation et utilisés par les industriels comme substituts au BPA.

4.1 Effets du Bisphénol S

Plusieurs études ont été effectuées sur le BPS, sur son potentiel génotoxique ainsi que sa toxicité oxydative mais également pour évaluer l'effet obésogène du BPS en comparaison à celui du BPA.

Ahmed et Atlas (2016) ont étudié la capacité du BPA et du BPS à induire la différenciation adipocytaire. Pour cela, les auteurs ont traité la lignée pré-adipocytaire 3T3-L1 à différentes concentrations de BPA et BPS et ont évalué l'effet adipogénique par l'accumulation de lipides et l'expression de gènes marqueurs de l'adipogénèse. Cette étude révèle que le BPS, comme le BPA induit une accumulation de lipides, une augmentation de l'expression des gènes adipogéniques tels que la lipoprotéine lipase et la protéine adipocytaire 2 et que cet effet passe par le récepteur nucléaire PPAR γ .

Dans une deuxième étude publiée par la même équipe, les auteurs ont évalué l'effet du BPS sur l'adipogénèse dans des pré-adipocytes primaires humains en culture (Boucher et al., 2016). Les résultats de leur étude démontrent une différenciation des pré-adipocytes primaires humains exposés au BPS avec une surexpression des ARNm et des protéines des gènes clés de l'adipogénèse

ainsi qu'une accumulation de lipides. Ils suggèrent une implication des récepteurs aux œstrogènes E_{α} et du récepteur PPAR γ .

D'autres études effectuées chez la souris, confirment ces résultats. L. Ivry-Del Moral et ses collaborateurs démontrent un effet du BPS sur l'homéostasie lipidique suite à une exposition périnatale de souris C57Bl/6 (Ivry Del Moral et al., 2016). Suite à une exposition périnatale au BPS, la descendance soumise à un régime riche en lipides présente une obésité plus importante que les souris contrôles associée à une masse grasse et une hyper-insulinémie plus importante. L'exposition périnatale au BPS augmente également la clairance plasmatique des triglycérides des descendants, ce qui révélerait un stockage plus important des lipides plasmatiques.

Zhao F et ses collaborateurs ont également montré une dérégulation de l'homéostasie glucidique suite à une exposition au bisphénol S chez le « zebra fish » (Zhao et al., 2018). Une exposition de 28 jours au BPS induit une augmentation de la glycémie à jeun, une induction de la néoglucogénèse et de la glycogénolyse hépatique.

4.2 Autres bisphénols

Une étude effectuée chez le « zebra fish » démontre qu'un traitement des poissons à différentes concentrations de BPF induit une augmentation de la néoglucogénèse et la suppression de la glycolyse (Zhao et al. 2018). De plus, le traitement induit une diminution de l'expression génique et protéique de l'insuline ainsi que de l'expression génique du récepteur à l'insuline ce qui suggère une sensibilité à l'insuline diminuée. Une étude chez l'Homme suggère un effet obésogène de l'accumulation du Bisphénol F au niveau cérébral (Charisiadis et al., 2018). Cette étude a mis en évidence une association entre l'accumulation de BPF au niveau hypothalamique et une incidence plus importante de l'obésité évaluée par l'indice de masse corporelle.

Une étude épidémiologique fait également le lien entre des concentrations urinaires de Bisphénol AF (BPAF) et le diabète de type II (Duan et al., 2018).

CONCLUSION

Le lien entre BPA et maladies métaboliques est bien établi à travers des études épidémiologiques et expérimentales. L'exposition à ce contaminant entraîne des dérégulations de différents organes impliqués dans la régulation du métabolisme et à travers l'activation de plusieurs récepteurs nucléaires. Ces effets sont souvent observés à de faibles doses et la période périnatale constitue une fenêtre d'exposition particulièrement sensible. Peu d'études ont été réalisées avec les analogues du BPA. Elles portent principalement sur les BPS et BPF suggérant le même effet obésogène de ces contaminants que celui observé avec le BPA. Ces études révèlent la nécessité d'études plus approfondies sur les analogues du BPA avant qu'ils ne puissent être utilisés en remplacement de ce dernier.

Références bibliographiques

- Ahmed S., Atlas E., 2016. Bisphenol S- and Bisphenol A-Induced Adipogenesis of Murine Preadipocytes Occurs through Direct Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma Activation. *International Journal of Obesity* 40(10):1566–73.
- Alonso-Magdalena P. et al., 2010. Bisphenol A Exposure during Pregnancy Disrupts Glucose Homeostasis in Mothers and Adult Male Offspring. *Environmental Health Perspectives* 118(9):1243–50.
- Alonso-Magdalena P. et al., 2005. Low Doses of Bisphenol A and Diethylstilbestrol Impair Ca^{2+} Signals in Pancreatic α -Cells through a Nonclassical Membrane Estrogen Receptor within Intact Islets of Langerhans. *Environmental Health Perspectives* 113(8):969–77.

- Alonso-Magdalena P. et al., 2008. Pancreatic Insulin Content Regulation by the Estrogen Receptor ER Alpha. *PLoS One* 3(4):e2069.
- Alonso-Magdalena P., Morimoto S., Ripoll C., Fuentes E., Nadal A., 2006. The Estrogenic Effect of Bisphenol A Disrupts Pancreatic Beta-Cell Function in Vivo and Induces Insulin Resistance. *Environmental Health Perspectives* 114(1):106–12.
- ANSES, 2011. Rapport «Effets sanitaires du bisphénol A (BPA)» et «Connaissances relatives aux usages du bisphénol A»
- Asahi J. et al., 2010. Bisphenol A Induces Endoplasmic Reticulum Stress-Associated Apoptosis in Mouse Non-Parenchymal Hepatocytes. *Life Sciences* 87(13–14):431–38.
- Baillie-Hamilton, Paula F. 2002. “Chemical Toxins: A Hypothesis to Explain the Global Obesity Epidemic.” *The Journal of Alternative and Complementary Medicine* 8(2):185–92.
- Batista T.M. et al., 2012. Short-Term Treatment with Bisphenol-A Leads to Metabolic Abnormalities in Adult Male Mice. *PLoS One* 7(3):e33814.
- Batista T.M. et al., 2012. Short-Term Treatment with Bisphenol-A Leads to Metabolic Abnormalities in Adult Male Mice. *PLoS ONE* 7(3):e33814.
- Ben-jonathan N., Hugo E.R., Brandebourg T.D., 2010. Tissue : Implications for the Metabolic Syndrome. *Mol Cell Endocrinol* 304(513):49–54.
- Biedermann S., Tschudin P., Grob K., 2010. Transfer of Bisphenol A from Thermal Printer Paper to the Skin. *Analytical and Bioanalytical Chemistry* 398(1):571–76.
- Boucher J.G., Ahmed S., Atlas E., 2016. Bisphenol S Induces Adipogenesis in Primary Human Preadipocytes from Female Donors. *Endocrinology* 157(4):1397–1407.
- Brieno-Enriquez M.A. et al., 2012. Gene Expression Is Altered after Bisphenol A Exposure in Human Fetal Oocytes in Vitro. *Mol Hu, Reprod* 18(4):171–83.
- Calafat A.M. et al., 2005. Urinary Concentrations of Bisphenol A and 4-Nonylphenol in a Human Reference Population. *Environmental Health Perspectives* 113(4):391–95.
- Calafat A.M., Ye X., Wong L.Y., Reidy J.A., Needham L.L., 2008. Exposure of the U.S. Population to Bisphenol A and 4-Tertiary-Octylphenol: 2003–2004. *Environmental Health Perspectives* 116(1):39–44.
- Carwile J.L. et al., 2009. Polycarbonate Bottle Use and Urinary Bisphenol A Concentrations. *Environmental Health Perspectives* 117(9):1368–72.
- Carwile J.L., Michels K.B., 2011. Urinary Bisphenol A and Obesity: NHANES 2003–2006. *Environmental Research* 111(6):825–30.
- Charisiadis P. et al., 2018. Possible Obesogenic Effects of Bisphenols Accumulation in the Human Brain. *Scientific Reports* 8(1):1–10.
- Chevalier N. et al., 2012. GPR30, the Non-Classical Membrane G Protein Related Estrogen Receptor, Is Overexpressed in Human Seminoma and Promotes Seminoma Cell Proliferation. *PLoS One* 7(4): e34672.
- Dahlman-Wright K. et al., 2006. Estrogen Receptors. *Pharmacological Reviews* 58(4):773–81.
- Dekeyser J.G., Laurenzana E.M., Peterson E.C., Chen T., Omiecinski C.J., 2011. Selective Phthalate Activation of Naturally Occurring Human Constitutive Androstane Receptor Splice Variants and the Pregnane X Receptor. *Toxicol Sci* 120(2):381–91.
- Duan Y. et al., 2018. Association of Urinary Concentrations of Bisphenols with Type 2 Diabetes Mellitus: A Case-Control Study. *Environmental Pollution* 243(Pt B):1719–26.
- Fénichel P., Brucker-Davis F., Chevalier N., 2015. The History of Distilbène® (Diethylstilbestrol) Told to Grandchildren – the Transgenerational Effect. *Annales d’Endocrinologie* 76(3):253–59.
- Fernandez M.F. et al., 2007. Bisphenol-A and Chlorinated Derivatives in Adipose Tissue of Women. *Reproductive Toxicology* 24(2):259–64.
- Fu S. et al., 2011. Aberrant lipid metabolism disrupts calcium homeostasis causing liver endoplasmic reticulum stress in obesity. *Nature* 473(7348):528–31.
- Geens T., oeyens L., Covaci A., 2011. Are Potential Sources for Human Exposure to Bisphenol-A Overlooked? *International Journal of Hygiene and Environmental Health* 214(5):339–47.
- Grün F., 2010. Obesogens. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes, and Obesity* 17(5):453–59.
- Hassan Z.K. et al., 2012. Bisphenol A Induces Hepatotoxicity through Oxidative Stress in Rat Model *Oxid Med Cell Longev* 2012: 194829.
- Huc L., Lemarié A., Guéraud F., Héliers-Toussaint C., 2012. Toxicology in Vitro Low Concentrations of Bisphenol A Induce Lipid Accumulation Mediated by the Production of Reactive Oxygen Species in the Mitochondria of HepG2 Cells. *Toxicology in Vitro* 26(5):709–17.

- Hugo E.R. et al., 2008. Bisphenol A at Environmentally Relevant Doses Inhibits Adiponectin Release from Human Adipose Tissue Explants and Adipocytes. *Environmental Health Perspectives* 116(12):1642–47.
- Hwang S., Lim J.E., Choi Y., Jee S.H., 2018. Bisphenol A Exposure and Type 2 Diabetes Mellitus Risk: A Meta-Analysis. *BMC Endocrine Disorders* 18(1):81.
- Ivry Del Moral L. et al., 2016. Obesogen Effects after Perinatal Exposure of 4,4'-Sulfonyldiphenol (Bisphenol S) in C57BL/6 Mice. *Toxicology* 357–358:11–20.
- Iwamuro S. Yamada M., Kato M., Kikuyama S., 2006. Effects of Bisphenol A on Thyroid Hormone-Dependent up-Regulation of Thyroid Hormone Receptor α and β and down-Regulation of Retinoid X Receptor γ in *Xenopus* Tail Culture. *Life Sci* 79:2165–71.
- Kidani T. et al., 2010. Bisphenol A Downregulates Akt Signaling and Inhibits Adiponectin Production and Secretion in 3T3-L1 Adipocytes. *J Atheroscler Thromb* 17(8): 834–43.
- Kim D.K. et al., 2011. "Estrogen-related receptor gamma (ERRgamma) is a novel transcriptional regulator of phosphatidic acid phosphatase, LIPIN1, and inhibits hepatic insulin signaling." *J Biol Chem* 286(44): 38035-42.
- Kim D.K. et al., 2012. Orphan Nuclear Receptor Estrogen-Related Receptor g (ERR g) Is Key Regulator of Hepatic Gluconeogenesis. *J Biol Chem* 287(26):21628–39.
- Kitamura S. et al., 2005. Comparative Study of the Endocrine-Disrupting Activity of Bisphenol A and 19 Related Compounds. *Toxicol Sci* 84(2):249–59.
- Kubo M., Ijichi N., Ikeda K., Horie-Inoue K., 2009. Modulation of adipogenesis-related gene expression by estrogen-related receptor gamma during adipocytic differentiation. *Biochim Biophys Acta* 1789(2): 71-7.
- Lang I.A. et al., 2008. Association of Urinary Bisphenol A Concentration With Medical Disorders and Laboratory Abnormalities in Adults. *JAMA* 300(11):1303.
- Liao C., Kannan K., 2011. High Levels of Bisphenol A in Paper Currencies from Several Countries, and Implications for Dermal Exposure. *Environmental Science & Technology* 45(16):6761–68.
- Linehan C., Gupta S., Samali A., Connor L.O., 2012. Bisphenol A-Mediated Suppression of LPL Gene Expression Inhibits Triglyceride Accumulation during Adipogenic Differentiation of Human Adult Stem Cells. *PLoS One* 7(5): e36109.
- Liu X., Ayami Matsushima A., Hiroyuki Okada H., Shimohigashi Y., 2010. "Distinction of the binding modes for human nuclear receptor ERRgamma between bisphenol A and 4-hydroxytamoxifen." *J Biochem* 148(2): 247-54.
- Makaji E., Raha S., Wade M.G., Holloway A.C., 2011. Effect of Environmental Contaminants on Beta Cell Function. *International Journal of Toxicology* 30(4):410–18.
- Marino M., Ascenzi P., Acconcia F., 2006. S -Palmitoylation Modulates Estrogen Receptor Alpha Localization and Functions. *Steroids* 71(4): 298-303.
- Marmugi A. et al., 2014. Adverse Effects of Long-Term Exposure to Bisphenol A during Adulthood Leading to Hyperglycaemia and Hypercholesterolemia in Mice. *Toxicology* 325:133–43.
- Marmugi A. et al., 2012. Low Doses of Bisphenol a Induce Gene Expression Related to Lipid Synthesis and Trigger Triglyceride Accumulation in Adult Mouse Liver. *Hepatology* 55(2):395–407.
- Masuno H. et al., 2002. Bisphenol A in Combination with Insulin Can Accelerate the Conversion of 3T3-L1 Fibroblasts to Adipocytes. *J Lipid Res* 43(5): 676-84.
- Melzer D., Rice N.E., Lewis C., Henley W.E., Galloway T.S., 2010. Association of Urinary Bisphenol A Concentration with Heart Disease: Evidence from NHANES 2003/06. *PLoS ONE* 5(1):e8673.
- La Merrill M., Birnbaum L.S., 2011. Childhood Obesity and Environmental Chemicals. *The Mount Sinai Journal of Medicine, New York* 78(1):22–48.
- Miyawak J., Sakayama K., Kato H., Yamamoto H., Masuno H., 2007. Perinatal and Postnatal Exposure to Bisphenol a Increases Adipose Tissue Mass and Serum Cholesterol Level in Mice. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis* 14(5):245–52.
- Moon M.K. et al., 2012. Bisphenol A Impairs Mitochondrial Function in the Liver at Doses below the No Observed Adverse Effect Level. *J Korean Med Sci* 27(6): 644-52.
- Moriyama K. et al., 2002. Thyroid Hormone Action Is Disrupted by Bisphenol A as an Antagonist. *J Clin Endocrinol Metab* 87(11): 5185-90.
- Neel B.A., Sargis R.M., 2011. The Paradox of Progress: Environmental Disruption of Metabolism and the Diabetes Epidemic. *Diabetes* 60(7):1838–48.
- Okada H. et al., 2008. Direct Evidence Revealing Structural Elements Essential for the High Binding Ability of Bisphenol A to Human Estrogen-Related Receptor- γ . *Environ Health Perspect* 116(1): 32-8.
- Paris F., Balaguer P., Lacoste C., Nicolas J.C., Sultan C., 2002. Phenylphenols, Bisphenols, Bisphenol-A and 4-Tert-Octylphenol Exhibit a and b Estrogen Activities and Antiandrogen Activity. In Reporter Cell Lines. *Mol Cell Endocrinol* 193(1-2): 43-9.

- Richter C.A. et al., 2007. In Vivo Effects of Bisphenol A in Laboratory Rodent Studies. *Reproductive Toxicology* 24(2):199–224.
- Rochester J.R., 2013. Bisphenol A and Human Health: A Review of the Literature. *Reproductive Toxicology* 42:132–55.
- Ropero A.B., Pang Y., Alonso-Magdalena P., Thomas P., Nadal A., 2012. Role of ER β and GPR30 in the Endocrine Pancreas: A Matter of Estrogen Dose. *Steroids* 77(10):951–58.
- Rubin B.S., Murray M.K., Damassa D.A., King J.C. Soto, A.M., 2001. Perinatal Exposure to Low Doses of Bisphenol A Affects Body Weight, Patterns of Estrous Cyclicity, and Plasma LH Levels. *Environmental Health Perspectives* 109(7):675–80.
- Rudel R.A. et al., 2011. Food Packaging and Bisphenol A and Bis(2-Ethylhexyl) Phthalate Exposure: Findings from a Dietary Intervention. *Environmental Health Perspectives* 119(7):914–20.
- Vom Saal F et al., 2005. The Importance of Appropriate Controls, Animal Feed, and Animal Models in Interpreting Results from Low-Dose Studies of Bisphenol A. *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology* 73(3):140–45.
- Vom Saal F, 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(8):926–33.
- Sakurai K. et al., 2004. Bisphenol A Affects Glucose Transport in Mouse 3T3-F442A Adipocytes. *Br J Pharmacol* 141(2): 209-14.
- Sargis R.M., Johnson D.N., Choudhury R.A., Brady M.J., 2009. Environmental Endocrine Disruptors Promote Adipogenesis in the 3T3-L1 Cell Line through Glucocorticoid Receptor Activation. *Obesity* 18(7):1283–88.
- Shankar A., S. Teppala, 2011. Relationship between Urinary Bisphenol A Levels and Diabetes Mellitus. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 96(12):3822–26.
- Sharma G., Prossnitz E.R., 2011. Mechanisms of Estradiol-Induced Insulin Secretion by the G Protein-Coupled Estrogen Receptor GPR30/GPER in Pancreatic β -Cells. *Endocrinology* 152(8):3030–39.
- Sohoni, P., Sumpter J.P., 1998. Several Environmental Oestrogens Are Also Anti-Androgens. *J Endocrinol* 158(3): 327-39.
- Somm E. et al., 2009. Perinatal Exposure to Bisphenol A Alters Early Adipogenesis in the Rat. *Environmental Health Perspectives* 117(10):1549–55.
- Soriano S. et al., 2012. Rapid Insulinotropic Action of Low Doses of Bisphenol-A on Mouse and Human Islets of Langerhans: Role of Estrogen Receptor β . *PLoS ONE* 7(2): e31109.
- Sui Y. et al., 2012. Bisphenol A and Its Analogues Activate Human Pregnane X Receptor. *Environ Health Perspect* 120(3): 399-405.
- Tabb M.M. et al., 2004. "Highly Chlorinated PCBs Inhibit the Human Xenobiotic Response Mediated by the Steroid and Xenobiotic Receptor (SXR). *Environ Health Perspect* 112(2): 163-9.
- Takayanagi S. et al., 2006. Endocrine Disruptor Bisphenol A Strongly Binds to Human Estrogen-Related Receptor γ (ERR γ) with High Constitutive Activity. *Toxicol Lett* 167(2): 95-105.
- Takeuchi T., Tsutsumi O., Ikezaki Y., Takai Y., Taketani Y., 2004. Positive Relationship between Androgen and the Endocrine Disruptor, Bisphenol A, in Normal Women and Women with Ovarian Dysfunction. *Endocrine Journal* 51(2):165–69.
- Thomas, Peter and Jing Dong. 2006. Binding and Activation of the Seven-Transmembrane Estrogen Receptor GPR30 by Environmental Estrogens: A Potential Novel Mechanism of Endocrine Disruption. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 102(1–5 SPEC. ISS.):175–79.
- Trasande, Leonardo, Teresa M. Attina, and Jan Blustein. 2012. "Association Between Urinary Bisphenol A Concentration and Obesity Prevalence in Children and Adolescents." *JAMA* 308(11):1113.
- Vanacker, Jean-marc, Katarina Pettersson, Jan-åke Gustafsson, and Vincent Laudet. 1999. Transcriptional Targets Shared by Estrogen Receptor- Related Receptors (ERRs) and Estrogen Receptor (ER) α , but Not by ER β . *EMBO J* 18(15): 4270-9.
- Vandenberg, Laura N., Russ Hauser, Michele Marcus, Nicolas Olea, and Wade V. Welshons. 2007. Human Exposure to Bisphenol A (BPA). *Reproductive Toxicology* 24(2):139–77.
- Wada, Koichiro, Hirotsada Sakamoto, Kenji Nishikawa, Satoru Sakuma, and Atsushi Nakajima. 2007. Life style-related diseases of the digestive system: endocrine disruptors stimulate lipid accumulation in target cells related to metabolic syndrome. *J Pharmacol Sci* 105(2): 133-7.
- Wang, Helen H., Min Liu, Deborah J. Clegg, Piero Portincasa, and David Q. Wang. 2009. New Insights into the Molecular Mechanisms Underlying Effects of Estrogen on Cholesterol Gallstone Formation. *Biochim Biophys Acta* 1791(11): 1037-47.
- Watson, Cheryl S., Yow-jiun Jeng, and Jutatip Guptarak. 2011. Endocrine Disruption via Estrogen Receptors That Participate in Nongenomic Signaling Pathways. *J Steroid Biochem Mol Biol* 127(1-2): 44-50.
- Watson, Cheryl S., Yow-jiun Jeng, and Mikhail Y. Kochukov. 2010. "Nongenomic Signaling Pathways of Estrogen Toxicity. *Toxicol Sci* 115(1): 1-11.
- Wei, Jie et al. 2011. "Perinatal Exposure to Bisphenol A at Reference Dose Predisposes Offspring to Metabolic Syndrome in Adult Rats on a High-Fat Diet." *Endocrinology* 152(8):3049–61.

- Welshons, Wade V, Susan C. Nagel, and Frederick S. vom Saal. 2006. Large Effects from Small Exposures. III. Endocrine Mechanisms Mediating Effects of Bisphenol A at Levels of Human Exposure. *Endocrinology* 147(6 Suppl):S56-69.
- Zalko, Daniel, Carine Jacques, H el ene Duplan, Sandrine Bruel, and Elisabeth Perdu. 2011. Viable Skin Efficiently Absorbs and Metabolizes Bisphenol A. *Chemosphere* 82(3):424-30.
- Zhao, Fei, Hongfang Wang, et al. 2018. Impairment of Bisphenol F on the Glucose Metabolism of Zebrafish Larvae. *Ecotoxicology and Environmental Safety* 165:386-92.
- Zhao, Fei, Guobin Jiang, Penghao Wei, Hongfang Wang, and Shaoguo Ru. 2018. Bisphenol S Exposure Impairs Glucose Homeostasis in Male Zebrafish (*Danio Rerio*). *Ecotoxicology and Environmental Safety* 147:794-802.
- Zoeller, R. Thomas. 2005. Environmental Chemicals as Thyroid Hormone Analogues : New Studies Indicate That Thyroid Hormone Receptors Are Targets of Industrial Chemicals? *Mol Cell Endocrinol* 242:10-15.