



Acta Odont. Venez. Vol 59 N° 1 AÑO 2021

BISFENOL A E HIPOMINERALIZACIÓN MOLAR INCISIVA: REVISIÓN DE TEMA

BISPHENOL A AND INCISIVE MOLAR HYPOMINERALIZATION: LITERATURE REVIEW

Recibido para arbitraje: 06/06/2020

Aprobado para su publicación: 03/09/2021

Melissa Piedrahita Sánchez. DDS, Professor, CES University, Department of pediatric dentistry, School of dentistry, Medellin, Colombia. UNESP, Araraquara, Brasil. mpiedrahita@ces.edu.co

Juan Diego Mejía. MsC, DDS, Professor, CES University, Department of pediatric dentistry, School of dentistry, Medellin, Colombia. jdmejia@ces.edu.co

Lourdes Santos Pinto. PhD, MsC, DDS, Professor, Department of Pediatric Dentistry and Orthodontics, Araraquara School of Dentistry, UNESP, Universidade Estadual Paulista, São Paulo. lourdes.santos-pinto@unesp.br

Autor de correspondencia:

Melissa Piedrahita Sánchez. Calle 26 B # 51-67, Cabañas, Bello, Antioquia, Colombia
3023083958 mpiedrahita@ces.edu.co

No existe conflicto de interés de ninguno de los autores

RESUMEN

No siempre prestamos atención a las innumerables sustancias que nos rodean y debido a nuestra falta de conocimiento, nos mantenemos en contacto con estos compuestos sin

conocer los riesgos involucrados. Uno de ellos es el Bisfenol A o BPA que es un compuesto químico ampliamente usado en la industria para la fabricación de plásticos, empaques, e incluso en materiales odontológicos como resinas epóxicas, adhesivos y sellantes; compuesto que les confiere propiedades físicas y químicas muy importantes. Actúa como un disruptor endocrino (DE) con muchos efectos adversos en diferentes células, tejidos y órganos cuando se supera la dosis mínima tolerable. Estos efectos adversos se generan más cuando hay una exposición en la etapa fetal y prenatal por lo que se pueden generar problemas hormonales que afectan el crecimiento y desarrollo de estructuras funcionales como por ejemplo los dientes y que favorezcan la aparición de condiciones clínicas indeseadas como posiblemente la Hipomineralización Molar Incisiva; definida como una alteración sistémica del desarrollo del esmalte de origen multifactorial, que afecta uno o varios de los primeros molares permanentes, con o sin estar involucrados los incisivos permanentes, ocurriendo este proceso, en un tiempo donde se genera una ventana de sensibilidad para primeros molares permanentes e incisivos que están en fase de amelogénesis y los vuelve susceptible a interrupciones en el proceso por Disruptores endocrinos (DE) como el BPA.

El objetivo de esta revisión de literatura es describir lo que se ha publicado sobre la posible asociación entre BPA e Hipomineralización Molar Incisiva.

Palabras clave: Bisfenol A, Hipomineralización dental, Odontología

ABSTRACT

Usually we do not pay attention to the countless substances around us and due to our lack of knowledge about the topic, we keep in touch with these compounds without being aware of the risks involved. One of this substances is Bisphenol A or BPA which is a chemical compound widely used in the industry for the manufacture of plastics, packaging, and even in dental materials such as epoxy resins, adhesives and sealants, this compound gives them very important physical and chemical properties. BPA performs as an endocrine disruptor (ED) and produces many adverse effects on different cells, tissues and organs when the minimum tolerable dose is exceeded. These adverse effects are generated more frequently when there is an exposure in the fetal and prenatal stage, which can generate hormonal problems that affect the growth and development of functional structures such as teeth and triggering the appearance of unwanted clinical conditions such as possibly Molar Incisor Hypomineralization, which defined as a systemical alteration of enamel development of multifactorial origin, affecting one or more of the first permanent molars, with or without the permanent incisors being involved, this process occurring at a time where a window of sensitivity is generated for first permanent and incisor molars that are in the amelogenesis phase and renders them susceptible to interruptions in the process by endocrine disruptors (DE) such as BPA.

The aim of this literature review is to describe what has been published on the relationship between BPA and Molar Incisor Hypomineralization

Key Words: Bisphenol A, Hypomineralization, Dentistry, Molar Incisor Hypomineralization

INTRODUCCIÓN

El Bisfenol A (BPA) es un compuesto químico ampliamente usado en la industria de los plásticos a nivel mundial, que confiere a los materiales que lo poseen, ventajas en términos de resistencia al calor y elasticidad, el uso de este ha aumentado progresivamente en todo el mundo ¹, lo que lo hace un material importante de evaluar. Se ha encontrado en contenedores de alimentos, contenedores de almacenamiento, teteros e incluso en resinas compuestas y sellantes usados en odontología ^{2,3}.

Se ha encontrado que este compuesto se libera o migra a sustancias como los alimentos y bebidas y se habla de que más del 90% de la población se encuentra contaminada con este. La exposición a concentraciones de BPA es continuo y se puede dar por diferentes rutas, como absorción oral, aire y piel. En los humanos, aunque es metabolizado rápidamente en el hígado y teóricamente eliminado inmediatamente por excreción renal, se ha demostrado que el BPA se acumula en el tejido adiposo, lo que podría explicar su persistencia en niveles sanguíneos ¹.

La exposición temprana a BPA durante la etapa prenatal está asociada con desordenes metabólicos y del desarrollo como la obesidad infantil, catalogado según la OMS (Organización Mundial de la Salud) como uno de los mayores problemas de salud pública en el mundo ⁴. Ya que la exposición a este disruptor endocrino hace que cambie la ruta metabólica en el tejido adiposo ⁵.

Los efectos generados en niños por la exposición a altas dosis de BPA son mayores que en los adultos, por la toxicocinética como por ejemplo, el feto tiene niveles más bajos de Citocromo P450 , enzima que metaboliza los químicos ambientales y farmacéuticos y además, los procesos de desarrollo se dan de manera temprana por lo que pueden verse perturbados por la presencia de DE a temprana edad ⁶.

En estudios en animales se ha encontrado una estrecha relación entre BPA con entidades clínicas como la Hipomineralización molar incisiva (HMI), basándose en que una exposición a una baja dosis de BPA durante el periodo perinatal afecta la mineralización del esmalte dental ⁷, siendo este el tiempo donde se genera una ventana de sensibilidad para primeros molares permanentes e incisivos que están en proceso de amelogénesis y los vuelve susceptible a interrupciones en el proceso por disruptores endocrinos (DE) como el BPA ⁸. El objetivo de esta revisión de literatura es describir lo que se ha publicado sobre la posible asociación entre BPA e Hipomineralización Molar Incisiva.

MÉTODO

Se realizó una revisión de la literatura en PubMed, con los términos " Bisphenol A", "Hypomineralization", "Dentistry", "Molar Incisor Hypomineralization", se tuvieron en cuenta artículos en inglés y español, estudios in vitro, in vivo en animales y humanos.

Bisfenol A (BPA)

Fue definido por primera vez como un DE por Aleksander P. Diariin en 1891, sintetizado por la condensación de acetona con 2 equivalentes de fenol por Zincke en 1905⁹ e investigado para potencial uso comercial en 1930 durante la búsqueda de estrógenos sintéticos¹⁰.

El Bisfenol A está catalogado como un disruptor endocrino es decir, es un producto químico sintético o natural que es capaz de interferir con los receptores hormonales generando efectos negativos en los humanos y animales¹, en estudios en animales se ha demostrado que exhibe un mecanismo de respuesta estrogénico genómico y epigenómico a muy bajas dosis (2).

Los DE interrumpen el sistema endocrino con hormonas esteroideas endógenas que bloquean receptores y hormonas que transportan proteínas o alterando el metabolismo o síntesis de hormonas endógenas, a veces, pueden influenciar los factores de transcripción y alteran la expresión de genes en las células¹¹.

Se han encontrado niveles de BPA de 4,5ng/ml en niños (6-11 años), de 30 ng/ml en adolescentes (12-19 años) y de 2,5 ng/ml en adultos (más de 20 años).

También se ha detectado en mujeres embarazadas, líquido amniótico humano, sangre neonatal, placenta, sangre del cordón umbilical y leche materna¹⁰. Los órganos donde se ha encontrado mayor concentración de BPA son hígado, riñón, intestino y placenta⁹.

El BPA es un compuesto de resina sintético que ha sido usado para formar plástico de policarbonato y resinas epóxicas^{12,13}, estas últimas son usadas para recubrimientos de laca de superficie en contacto con alimentos que están empacados en latas, tapas de tarros metálicos, revestimientos y acabados protectores, piezas de automóviles, adhesivos, aplicaciones aeroespaciales y aditivo como recubrimiento para tubería de PVC^{11,14}.

También se encuentra presente en casi todos los recipientes plásticos que encontramos en el mercado, se reporta una producción anual desde 2 hasta 8 billones de toneladas de BPA⁷¹⁰ y tiene una proyección de crecimiento del 6 al 10 % en su fabricación y uso en todos los sectores comerciales (2). Es un producto químico, sintetizado por primera vez a principios del siglo XX, de dos moléculas de fenol (Bisfenol), unidos por una molécula de acetona (A).

Tiene una gran ventaja en cuanto a su resistencia al calor y elasticidad, el uso de éste se ha incrementado en todo el mundo.

Debido a la incompleta polimerización y degradación de los polímeros la exposición a temperaturas elevadas en microondas de elementos plásticos, demuestra que el BPA se libera a la comida o sustancia que está contenida en ese plástico¹, pero se sabe que el calor aumenta la liberación; la tasa de ruptura del enlace por hidrólisis aumenta con calor,

liberando BPA y también muestra un aumento en la lixiviación (extracción de la materia soluble de una mezcla mediante la acción de un disolvente líquido), sucesos que también pueden ser producidos como resultado de aumentar o disminuir el pH ¹¹.

La exposición a BPA puede ser por diferentes rutas como: absorción oral, aire, piel, siendo la ingestión la mayor ruta de exposición a este ^{10,15}. En los humanos es metabolizado por conjugación rápida de glucorono o sulforono y eliminado por vía renal, además que se acumula en el tejido adiposo; está presente en la orina en el 90% de los casos en una población Americana de referencia (0,2-1,6 ng/mL) ¹⁶ y en sangre, leche materna y líquido amniótico ¹⁷. Estudios han sugerido que la mayor exposición a este componente en niños preescolares se origina en la dieta, la exposición estimada es de 52-74ng/kg/ día, y la exposición por inhalación es de 0,24 – 0,41 ng/kg/día ^{17,18}. Esta migración de BPA se da principalmente por los contenedores o según el material del empaque ya que están en contacto directo con la comida ¹⁹. La dosis máxima de BPA reportada es de 50µg/Kg/día y el efecto de BPA varía de acuerdo a la dosis y el tiempo de exposición ^{10,11,14}; pero, desde enero de 2015, la Autoridad Europea de seguridad Alimentaria redujo el límite tolerable de consumo diario de BPA de 50µg /kg/día a 4µg /Kg/ día ^{20,21}.

Se ha confirmado la presencia de BPA en la sangre del cordón umbilical ¹⁵ y en mujeres embarazadas entre 1 y 10 mg/mL ²²; algunos estudios sugieren que el BPA es transferido al compartimiento del embrión / feto por vía transplacentaria, soportando que continuamente se encuentran en contacto con este compuesto ²³ y causando nacimientos con alteraciones, como menor edad gestacional, bajo peso al nacer ²⁴, entre otras. Algunos artículos reportan que el BPA en productos usados por gestantes debe ser reemplazado, sobre todo considerando su impacto en el metabolismo de los lípidos, niveles hormonales y comportamiento ²⁵.

La Unión Europea habla de migración límite de BPA de 0.6mg/ Kg de comida ¹⁴. Cuando se excede esta dosis los efectos que podemos encontrar son, aumento de la tasa de crecimiento, pubertad precoz, infertilidad, aumento de riesgo de cáncer de mama y próstata, alteraciones al sistema inmune, reacciones alérgicas, entre otras ^{26,27}, aunque la mayoría de las investigaciones se han realizado in vitro y en animales, hay estudios que relatan los mismos efectos adversos en humanos ²⁸⁻³¹, más del 95% de BPA en saliva se absorbe por el tracto gastrointestinal y tiene una vida media en el humano de menos de 6 horas ¹².

Cuando el BPA es ingerido por vía oral es absorbido por el tracto gastrointestinal y transportado al hígado, realiza el "primer paso metabólico" en el hígado e intestino delgado, se conjuga de una forma biactiva estrogénica (BPA libre) a una no estrogénica (BPA conjugado) ²⁰.

También se ha encontrado BPA en leche materna en un rango de 0.28- 0.97 ng/ml con una concentración media de 0.61ng/mL ^{17,32}, en algunos casos los niveles de BPA en sangre y otros fluidos es mayor que la concentración que ha sido reportada para estimular procesos

moleculares en cultivos celulares in vitro ³³; en líquido amniótico un promedio de 8.3 ng/mL, incluso se habla de que el BPA cruza la barrera placentaria ¹⁷.

Durante la última década análogos estructurales de BPA han estado reemplazando al BPA en productos comerciales, industriales y de consumo como los contenedores, leche de formula infantil, contenedores de comida de policarbonato, recibos térmicos, empaques de comida, también se ha encontrado contaminando comida, comida en contacto con papel, agua y sedimento ¹³.

El BPA interviene con la ruta estrogénica al unirse a los receptores de estrógenos (RE) y se ha asociado con: alteración de los niveles hormonales en hombres y mujeres, disfunción sexual, disminuye la cantidad de esperma, deterioro en el desarrollo del ovocito, aborto espontáneo ³⁴, incluso se habla de que produce una reducción de la hormona tiroidea necesaria para la lactancia, el BPA bloquea los receptores de las hormonas tiroideas y actúa como un antagonista inhibiendo la actividad transcriptora estimulada por la hormona tiroidea ^{6,10} y puede influenciar el desarrollo neurológico y afectar la habilidad de succionar adecuadamente ³⁴.

Los estrógenos con afinidad a los receptores nucleares clásicos RE α (receptor endocrino Alfa) y RE β (receptor endocrino Beta) son mucho menos que los receptores de estradiol, pero se ha hablado que el BPA puede ser equivalente en potencial al estradiol, logrando estimular respuestas celulares a muy bajas concentraciones ¹⁰. El BPA muestra unión limitada a las proteínas séricas y por eso puede aumentar el acceso del estrógeno a los tejidos del feto en desarrollo, por esto la acción del BPA durante el desarrollo es mayor de lo que se espera, actúa como un estrógeno en tejidos que no están expuestos a estrógenos en ese tiempo ¹⁰.

Elementos como las resinas de uso odontológico e incluso los sellantes, contienen BPA ⁷, como matriz principal, idea incorporada por Bowen, cuyos derivados como el BIS GMA (Bifenol A glicidil metacrilato) forman las resinas que conocemos actualmente, mejorando las propiedades de estas al disminuir la contracción por polimerización y creando enlaces cruzados fuertes durante dicho proceso de polimerización ³⁵.

No es usual encontrar este compuesto de forma pura, se ha detectado en saliva después de su colocación, gracias a la biodegradación de su derivado BIS GMA y a la liberación de monómeros de resina ³⁶, proceso que ocurre por la acción de las esterasas salivares, fuerzas de la masticación, cepillado vigoroso o incluso los cambios térmicos por alimentos y comidas que finalmente permite la liberación de BPA a la cavidad bucal ^{26,37,38}. La ingesta o absorción de este compuesto químico se puede dar por 3 vías, inhalación de partículas volátiles, ingestión en el tracto gastrointestinal y difusión en la pulpa a través de la dentina ^{39,40}.

La mayoría de los materiales restauradores donde su base es polímeros, contienen metacrilatos, algunos de los cuales son sintetizados por el BPA. Se ha demostrado que el

dimetacrilato de bisfenol A (Bis-DMA) que se encuentra en algunos materiales dentales puede pasar por degradación hidrolítica y convertirse en BPA²⁰. Se ha asociado la utilización de resinas compuestas como fuente de liberación de BPA, pero en estudios recientes se ha encontrado que los niveles de BPA son muy bajos y no tienen diferencias significativas cuando son comparadas con un grupo control (sin restauraciones de resina)²⁰, Han et al 2012, reportaron un promedio de BPA salivar de 0,42ng/mL en personas no expuestas al material restaurador en este caso sellantes y de 0,90ng/mL en personas con mínimo 4 sellantes³⁰ y Berge et al en 2017 reportaron una concentración de BPA libre de 0,12ng/mL²⁰. En 2019, Berge et al evaluaron niveles de BPA en muestras de saliva y orina en pacientes que requerían tratamiento con materiales restauradores basados en polímeros y encontraron concentraciones antes del tratamiento más bajas de los límites detectables 0,1ng/mL, y en orina pre y postratamiento sin encontrar diferencias significativas⁴¹.

Los diferentes métodos de cuantificación de BPA, formas de almacenamiento, máquinas, protocolos de manejo, sensibilidad del método, número de dientes restaurados, tamaño de las restauraciones y protocolos restauradores hacen que comparar los resultados de los estudios sea difícil y poco concluyente⁴¹.

Los efectos adversos que se pueden producir por la ingesta o exposición a BPA son muy amplios, desde serios problemas médicos como anteriormente se menciona hasta problemas del desarrollo neurológico y conductual, Ejaredar et al en 2017 hablan de exposición infantil a BPA como un factor asociado al aumento de los niveles de ansiedad, depresión e hiperactividad⁴², así, como efectos sobre el sistema estomatognático, directamente en la estructura dental, como lo han evaluado algunos estudios buscando causalidad entre exposición a BPA y la HIM (Hipomineralización Molar Incisiva)⁸.

BPA e Hipomineralización molar e incisiva (HMI)

La hipomineralización molar incisiva (HMI), es una alteración sistémica del desarrollo del esmalte de origen multifactorial, que afecta uno o varios de los primeros molares permanentes, con o sin estar involucrados los incisivos permanentes^{43,44}. Las hipomineralizaciones u opacidades son definidas como defectos cualitativos, de los tejidos dentarios, identificados clínicamente con una alteración en la translúcidez, caracterizado por áreas de color blanca, crema, amarillas y café, de superficie lisa y espesor normal del esmalte^{45,46}.

Desde el año 2011 la prevalencia de esta alteración se encuentra en aumento; con valores que oscilan entre 3.6% al 36.5%⁴⁷. Otros estudios mencionan la prevalencia estimada de HMI oscila entre el 2,8 y el 40,2%, aunque los datos disponibles aún son escasos, especialmente en regiones como Norteamérica, África y Oriente Medio, con la mayoría de los estudios agrupados en Europa⁴⁸⁻⁵⁰. Schwendicke et al, en el 2017 reportaron la prevalencia global para la HMI del 13.1% (11.8–14.5%), con significativas diferencias entre superegiones, regiones y ciudades afectando a 878 millones de personas, con 17,5 millones de nuevos casos cada año⁵¹.

El impacto del BPA como un disruptor endocrino es mayor en la etapa fetal y perinatal por lo cual, se ha mostrado que los dientes son una de las estructuras que también se pueden ver afectadas por el BPA y generar disturbios en la amelogénesis ⁵². Se han reportado en la literatura 2 vías por las cuales se puede generar esta afección dental por parte del BPA: 1. En el proceso de la amelogénesis y 2. Disturbio en los receptores estrogénicos.

El esmalte está producido por los ameloblastos que secretan proteínas de la matriz del esmalte que son la Amelogenina, Enamelina, Ameloblastina, Amelotoina y Tuftelina, que están sujetas a procesamiento extracelular por metaloproteasa de matriz, permitiendo el crecimiento de cristales minerales ^{7,53}. Las proteínas de la matriz son esenciales para la correcta formación del esmalte y cuando sucede un disturbio en el proceso dinámico de la amelogénesis como por ejemplo la mutación de algunas proteínas se puede generar una amelogénesis imperfecta, dando como resultado anomalías estructurales y biomecánicas ⁸.

Una vez se ha depositado todo el grosor del esmalte, continua la fase de maduración durante la cual la proteína sérica Kalicreina 4 (KLK4) degrada las proteínas de la matriz del esmalte ⁸, cuando se retienen cualquiera de estas proteínas se generan disturbios en la mineralización de la estructura dental. Algunas investigaciones desarrolladas en ratas, han reportado una expresión de genes de estos roedores que fueron expuestos a BPA, indicando un aumento en la expresión de enamelina y la disminución de la expresión de KLK4 ^{8,52}. También han descrito, en las etapas tempranas de la maduración de ratas tratadas con BPA unos niveles altos de albumina sérica, proceso que no está claro aún, la presencia de minerales unidos a proteínas de la matriz del esmalte puede inhibir el crecimiento de cristales, generando hipomineralización ⁸.

Luego de la fase de secreción que es donde se deposita la matriz del esmalte se inicia la fase de maduración, de forma tardía en esta fase se puede encontrar una retención de proteínas, inhibiendo el crecimiento de cristales en un prisma del esmalte ya formado estructuralmente en la fase secretoria, aunque en un estado de hipomineralización ⁸.

Jedon et al en 2014 realizaron estudios con ratas donde se observa aparición de opacidades blancas en incisivos en ratas sometidas a tres DE como el Vinclozolin (V), Genistein (G) y el BPA, mostrando mayor prevalencia de ratas afectadas con condiciones clínicas parecidas a la HMI, de este último con un porcentaje 75%, en comparación con el V y el G con el 35% ⁵².

Otra posible vía por la cual se genera el disturbio es porque el BPA bloquea 2 receptores estrogénicos $ER\alpha$ y $ER\beta$, los ameloblastos expresan $ER\alpha$, pero poco se sabe de este proceso ⁵⁴. Además de esto, se ha reportado que hay mayor actividad proliferativa de ameloblastos en ratas sometidas a BPA en comparación con los grupos control y esto está parcialmente mediado por receptores de estrógeno $ER\alpha$ ⁷, presentes principalmente en el estado de maduración del ameloblasto y esto sugiere un control hormonal del final de la mineralización del esmalte afectando la calidad del esmalte más que la cantidad ⁵⁵.

CONCLUSIONES

Aunque los estudios se limitan a pruebas en animales, se ha encontrado que los dientes de las ratas expuestas a BPA comparten defectos estructurales y bioquímicos parecidos a los dientes de un humano con HMI.

Los caminos por los cuales se genera el proceso bioquímico y hormonal por el que el BPA como disruptor endocrino puede favorecer la formación de HMI se han dilucidado un poco, pero todavía existen muchas vías sin explorar.

REFERENCIAS

1. Fenichel P, Chevalier N, Brucker-Davis F. Bisphenol A: an endocrine and metabolic disruptor. *Ann Endocrinol.* 2013 Jul;74(3):211–20.
2. Marzouk T, Sathyanarayana S, Kim AS, Seminario AL, McKinney CM. A Systematic Review of Exposure to Bisphenol A from Dental Treatment. *JDR Clin Transl Res.* 2019;4(2):106–15.
3. Huang YQ, Wong CKC, Zheng JS, Bouwman H, Barra R, Wahlström B, et al. Bisphenol A (BPA) in China: a review of sources, environmental levels, and potential human health impacts. *Environ Int.* 2012 Jul;42:91–9.
4. Kim KY, Lee E, Kim Y. The Association between Bisphenol A Exposure and Obesity in Children-A Systematic Review with Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 2019 15;16(14).
5. Menale C, Piccolo MT, Cirillo G, Calogero RA, Papparella A, Mita L, et al. Bisphenol A effects on gene expression in adipocytes from children: association with metabolic disorders. *J Mol Endocrinol.* 2015 Jun;54(3):289–303.
6. Braun JM. Early-life exposure to EDCs: role in childhood obesity and neurodevelopment. *Nat Rev Endocrinol.* 2017;13(3):161–73.
7. Jedeon K, Loiodice S, Marciano C, Vinel A, Canivenc Lavier M-C, Berdal A, et al. Estrogen and bisphenol A affect male rat enamel formation and promote ameloblast proliferation. *Endocrinology.* 2014 Sep;155(9):3365–75.
8. Jedeon K, De la Dure-Molla M, Brookes SJ, Loiodice S, Marciano C, Kirkham J, et al. Enamel defects reflect perinatal exposure to bisphenol A. *Am J Pathol.* 2013 Jul;183(1):108–18.
9. Jalal N, Surendranath AR, Pathak JL, Yu S, Chung CY. Bisphenol A (BPA) the mighty and the mutagenic. *Toxicol Rep.* 2018;5:76–84.

10. Rubin BS. Bisphenol A: an endocrine disruptor with widespread exposure and multiple effects. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2011 Oct;127(1–2):27–34.
11. Talsness CE, Andrade AJM, Kuriyama SN, Taylor JA, vom Saal FS. Components of plastic: experimental studies in animals and relevance for human health. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2009 Jul 27;364(1526):2079–96.
12. Dekant W, Völkel W. Human exposure to bisphenol A by biomonitoring: methods, results and assessment of environmental exposures. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2008 Apr 1;228(1):114–34.
13. Andra SS, Charisiadis P, Arora M, van Vliet-Ostaptchouk JV, Makris KC. Biomonitoring of human exposures to chlorinated derivatives and structural analogs of bisphenol A. *Environ Int*. 2015 Dec;85:352–79.
14. Sungur Ş, Köroğlu M, Özkan A. Determination of bisphenol a migrating from canned food and beverages in markets. *Food Chem*. 2014 Jan 1;142:87–91.
15. Kumar P. Role of Plastics on Human Health. *Indian J Pediatr*. 2018 May;85(5):384–9.
16. Calafat AM, Kuklenyik Z, Reidy JA, Caudill SP, Ekong J, Needham LL. Urinary concentrations of bisphenol A and 4-nonylphenol in a human reference population. *Environ Health Perspect*. 2005 Apr;113(4):391–5.
17. Vandenberg LN, Hauser R, Marcus M, Olea N, Welshons WV. Human exposure to bisphenol A (BPA). *Reprod Toxicol Elmsford N*. 2007 Sep;24(2):139–77.
18. Wilson NK, Chuang JC, Morgan MK, Lordo RA, Sheldon LS. An observational study of the potential exposures of preschool children to pentachlorophenol, bisphenol-A, and nonylphenol at home and daycare. *Environ Res*. 2007 Jan;103(1):9–20.
19. Kubwabo C, Kosarac I, Stewart B, Gauthier BR, Lalonde K, Lalonde PJ. Migration of bisphenol A from plastic baby bottles, baby bottle liners and reusable polycarbonate drinking bottles. *Food Addit Contam Part Chem Anal Control Expo Risk Assess*. 2009 Jun;26(6):928–37.
20. Berge TLL, Lygre GB, Jönsson B a. G, Lindh CH, Björkman L. Bisphenol A concentration in human saliva related to dental polymer-based fillings. *Clin Oral Investig*. 2017 Nov;21(8):2561–8.
21. European Food Safety Authority. Scientific Opinion on the risks to public health related to the presence of bisphenol A (BPA) in foodstuffs: Executive summary. *EFSA Journal*; 2015.

22. Fénichel P, Déchaux H, Harthe C, Gal J, Ferrari P, Pacini P, et al. Unconjugated bisphenol A cord blood levels in boys with descended or undescended testes. *Hum Reprod Oxf Engl*. 2012 Apr;27(4):983–90.
23. Balakrishnan B, Henare K, Thorstensen EB, Ponnampalam AP, Mitchell MD. Transfer of bisphenol A across the human placenta. *Am J Obstet Gynecol*. 2010 Apr;202(4):393.e1-7.
24. Fernández MF, Arrebola JP, Jiménez-Díaz I, Sáenz JM, Molina-Molina JM, Ballesteros O, et al. Bisphenol A and other phenols in human placenta from children with cryptorchidism or hypospadias. *Reprod Toxicol Elmsford N*. 2016 Jan;59:89–95.
25. Silva BS, Bertasso IM, Pietrobon CB, Lopes BP, Santos TR, Peixoto-Silva N, et al. Effects of maternal bisphenol A on behavior, sex steroid and thyroid hormones levels in the adult rat offspring. *Life Sci*. 2019 Feb 1;218:253–64.
26. Kang Y-G, Kim J-Y, Kim J, Won P-J, Nam J-H. Release of bisphenol A from resin composite used to bond orthodontic lingual retainers. *Am J Orthod Dentofac Orthop Off Publ Am Assoc Orthod Its Const Soc Am Board Orthod*. 2011 Dec;140(6):779–89.
27. Zimmerman-Downs JM, Shuman D, Stull SC, Ratzlaff RE. Bisphenol A blood and saliva levels prior to and after dental sealant placement in adults. *J Dent Hyg JDH*. 2010;84(3):145–50.
28. Kloukos D, Pandis N, Eliades T. Bisphenol-A and residual monomer leaching from orthodontic adhesive resins and polycarbonate brackets: a systematic review. *Am J Orthod Dentofac Orthop Off Publ Am Assoc Orthod Its Const Soc Am Board Orthod*. 2013 Apr;143(4 Suppl):S104-112.e1-2.
29. Hougaard KS, Hannerz H, Feveile H, Bonde JP. Increased incidence of infertility treatment among women working in the plastics industry. *Reprod Toxicol Elmsford N*. 2009 Apr;27(2):186–9.
30. Han D-H, Kim M-J, Jun E-J, Kim J-B. Salivary bisphenol-A levels due to dental sealant/resin: a case-control study in Korean children. *J Korean Med Sci*. 2012 Sep;27(9):1098–104.
31. Olea N, Pulgar R, Pérez P, Olea-Serrano F, Rivas A, Novillo-Fertrell A, et al. Estrogenicity of resin-based composites and sealants used in dentistry. *Environ Health Perspect*. 1996 Mar;104(3):298–305.
32. Sun Y, Irie M, Kishikawa N, Wada M, Kuroda N, Nakashima K. Determination of bisphenol A in human breast milk by HPLC with column-switching and fluorescence detection. *Biomed Chromatogr BMC*. 2004 Oct;18(8):501–7.

33. Wetherill YB, Akingbemi BT, Kanno J, McLachlan JA, Nadal A, Sonnenschein C, et al. In vitro molecular mechanisms of bisphenol A action. *Reprod Toxicol Elmsford N.* 2007 Sep;24(2):178–98.
34. Kasper N, Peterson KE, Zhang Z, Ferguson KK, Sánchez BN, Cantoral A, et al. Association of Bisphenol A Exposure with Breastfeeding and Perceived Insufficient Milk Supply in Mexican Women. *Matern Child Health J.* 2016;20(8):1713–9.
35. Söderholm KJ, Mariotti A. BIS-GMA--based resins in dentistry: are they safe? *J Am Dent Assoc* 1939. 1999 Feb;130(2):201–9.
36. Joskow R, Barr DB, Barr JR, Calafat AM, Needham LL, Rubin C. Exposure to bisphenol A from bis-glycidyl dimethacrylate-based dental sealants. *J Am Dent Assoc* 1939. 2006 Mar;137(3):353–62.
37. Schmalz G, Preiss A, Arenholt-Bindslev D. Bisphenol-A content of resin monomers and related degradation products. *Clin Oral Investig.* 1999 Sep;3(3):114–9.
38. Fleisch AF, Sheffield PE, Chinn C, Edelstein BL, Landrigan PJ. Bisphenol A and related compounds in dental materials. *Pediatrics.* 2010 Oct;126(4):760–8.
39. Marquardt W, Seiss M, Hickel R, Reichl FX. Volatile methacrylates in dental practices. *J Adhes Dent.* 2009 Apr;11(2):101–7.
40. Gerzina TM, Hume WR. Diffusion of monomers from bonding resin-resin composite combinations through dentine in vitro. *J Dent.* 1996 Mar;24(1–2):125–8.
41. Berge TLL, Lygre GB, Lie SA, Lindh CH, Björkman L. Bisphenol A in human saliva and urine before and after treatment with dental polymer-based restorative materials. *Eur J Oral Sci.* 2019 Oct;127(5):435–44.
42. Ejaredar M, Lee Y, Roberts DJ, Sauve R, Dewey D. Bisphenol A exposure and children's behavior: A systematic review. *J Expo Sci Environ Epidemiol.* 2017;27(2):175–83.
43. Weerheijm KL. Molar incisor hypomineralization (MIH): clinical presentation, aetiology and management. *Dent Update.* 2004 Feb;31(1):9–12.
44. Fragelli CMB, Souza JF de, Bussanelli DG, Jeremias F, Santos-Pinto LD, Cordeiro R de CL. Survival of sealants in molars affected by molar-incisor hypomineralization: 18-month follow-up. *Braz Oral Res.* 2017 Apr 27;31:e30.
45. Suckling GW. Developmental defects of enamel--historical and present-day perspectives of their pathogenesis. *Adv Dent Res.* 1989 Sep;3(2):87–94.

46. A review of the developmental defects of enamel index (DDE Index). Commission on Oral Health, Research & Epidemiology. Report of an FDI Working Group. *Int Dent J*. 1992 Dec;42(6):411–26.
47. Allazzam SM, Alaki SM, El Meligy OAS. Molar incisor hypomineralization, prevalence, and etiology. *Int J Dent*. 2014;2014:234508.
48. Jälevik B. Prevalence and Diagnosis of Molar-Incisor- Hypomineralisation (MIH): A systematic review. *Eur Arch Paediatr Dent Off J Eur Acad Paediatr Dent*. 2010 Apr;11(2):59–64.
49. Ghanim A, Elfrink M, Weerheijm K, Mariño R, Manton D. A practical method for use in epidemiological studies on enamel hypomineralisation. *Eur Arch Paediatr Dent Off J Eur Acad Paediatr Dent*. 2015 Jun;16(3):235–46.
50. Elfrink MEC, Ghanim A, Manton DJ, Weerheijm KL. Standardised studies on Molar Incisor Hypomineralisation (MIH) and Hypomineralised Second Primary Molars (HSPM): a need. *Eur Arch Paediatr Dent Off J Eur Acad Paediatr Dent*. 2015 Jun;16(3):247–55.
51. Schwendicke F, Elhennawy K, Reda S, Bekes K, Manton DJ, Krois J. Global burden of molar incisor hypomineralization. *J Dent*. 2018 Jan;68:10–8.
52. Jedeon K, Marciano C, Loiodice S, Boudalia S, Canivenc Lavier M-C, Berdal A, et al. Enamel hypomineralization due to endocrine disruptors. *Connect Tissue Res*. 2014 Aug;55 Suppl 1:43–7.
53. Jedeon K, Loiodice S, Salhi K, Le Normand M, Houari S, Chaloyard J, et al. Androgen Receptor Involvement in Rat Amelogenesis: An Additional Way for Endocrine-Disrupting Chemicals to Affect Enamel Synthesis. *Endocrinology*. 2016 Nov;157(11):4287–96.
54. Ferrer V-L, Maeda T, Kawano Y. Characteristic distribution of immunoreaction for estrogen receptor alpha in rat ameloblasts. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol*. 2005 Jun;284(2):529–36.
55. Houari S, Loiodice S, Jedeon K, Berdal A, Babajko S. Expression of Steroid Receptors in Ameloblasts during Amelogenesis in Rat Incisors. *Front Physiol*. 2016;7:503.