

Nora Mercado Valls

**NIVELLS EN LLET MATERNA I EXPOSICIÓ DELS LACTANTS
A DISRUPTORS ENDOCRINS (BPA I TBBPA)**

TREBALL DE FI DE GRAU

Dirigit per:

Dr. Joaquim Rovira Solano

Dra. María Ángeles Martínez Rodríguez

Grau Nutrició Humana i Dietètica



**UNIVERSITAT
ROVIRA i VIRGILI**

Reus,

2021

Agraïments

Vull agrair al grup Tecnatox per permetre'm col·laborar en aquest estudi el qual m'ha aportat noves experiències en l'àmbit acadèmic i nous coneixements que podré aplicar en un futur professional.

També vull agrair als meus tutors el Dr. Joaquim Rovira Solano i la Dra. María Ángeles Martínez Rodríguez, per acompanyar-me durant aquest procés d'aprenentatge i ajudar-me amb els nous reptes que m'he trobat durant la realització d'aquest treball. Gràcies, Dr. Joaquim Rovira Solano, per ajudar-me sempre que ho he necessitat i per la teva ràpida resposta a qualsevol dubte que m'ha sorgit, admiro molt la teva dedicació a la comunitat científica.

Vull agrair a la Dra. María Ángeles la seva incondicional ajuda durant la part de treball de camp, preparant les alíquotes de les mostres de llet materna i elaborant els kits per lliurar-los a les participants. Gràcies per explicar-me la teva experiència acadèmica i com ha sigut el teu aprenentatge durant la realització de la tesi doctoral. Això, ha despertat la meva curiositat en el camp de la investigació i m'ha motivat, encara més, per avançar en els meus estudis.

A més, vull agrair també a totes les mares lactants de l'estudi i a l'equip professional de l'hospital Sant Joan de Reus i el Cap Sant Pere la seva participació.

La investigació ha rebut finançament de la Setena Unió Europea Programa de recerca, desenvolupament tecnològic i demostració sota conveni de subvenció Núm.603946-s (Projecte HEALS).

Índex

<i>Resum.....</i>	<i>1</i>
<i>Introducció.....</i>	<i>2</i>
<i>Justificació de l'estudi.....</i>	<i>6</i>
<i>Hipòtesi</i>	<i>7</i>
<i>Objectius</i>	<i>7</i>
<i>Material i Mètodes.....</i>	<i>8</i>
<i>Adquisició i mostreig de dades.....</i>	<i>8</i>
<i>Anàlisi de BPA i TBBPA.....</i>	<i>11</i>
<i>Avaluació de l'exposició.....</i>	<i>11</i>
<i>Resultats i discussió.....</i>	<i>11</i>
<i>Conclusions</i>	<i>26</i>
<i>Recomanacions per reduir l'exposició dietètica del BPA i TBBPA</i>	<i>27</i>
<i>Bibliografia.....</i>	<i>30</i>

Resum

Aquest estudi té l'objectiu de quantificar els nivells de bisfenol A (BPA) i tetrabromobisfenol A (TBBPA) en llet materna (LM) i avaluar l'exposició dels nadons als disruptors endocrins (BPA i TBBPA) d'una cohort de dones lactants que viuen a Reus. Per portar això a terme s'ha avaluat la ingesta dietètica, els hàbits, l'entorn i l'estil de vida d'aquestes dones. Per una banda, l'exposició dietètica de les dones lactants al BPA i TBBPA es va estimar a través de qüestionaris de freqüència d'aliments i hàbits de la mare. D'altra banda, es van extreure dades de la literatura científica sobre els nivells de BPA i TBBPA enregistrats en la llet materna i en els aliments. Els valors mitjans de BPA i TBBPA totals trobats en llet materna són 6.40 ng/mL i de 0.31 ng/mL, respectivament.

No s'han trobat diferències significatives respecte als nivells de BPA en llet humana, independentment de les característiques de la mare (per exemple, IMC, nacionalitat, nivell educatiu o ingressos). Tot i això, s'han observat diferències significatives ($p > 0.05$) en els nivells de BPA respecte a l'edat de la mare, com major és l'edat de la mare (> 35 anys) menor és la concentració de BPA en llet materna.

Pel que fa a la ingesta dietètica, no s'ha trobat correlació entre l'alimentació de la mare i nivells superiors de BPA. Tot i això, hem trobat una tendència creixent de les concentracions de BPA en mares que consumeixen més de 2 cops/setmana llet de vaca. A més a més, les mares que consumeixen menjar en envasos de plàstic més de 2 cops/setmana, tenen nivells de BPA més elevats. Mentre que les mares que escalfen el menjar en recipients de plàstic entre 1-2 cops/setmana tenen concentracions més elevades de TBBPA.

Finalment, l'exposició al BPA i TBBPA en llet materna dels nadons mostra una tendència decreixent en els diferents períodes d'alimentació (1-12 mesos). La mitjana d'exposició al BPA en llet materna dels nadons del nostre estudi és de 0.61 $\mu\text{g/kg/dia}$, aquest valor queda per sota del llindar establert per la EFSA (4 $\mu\text{g/kg/dia}$). No podem saber si aquesta exposició representa un risc per la salut dels nadons a llarg termini, ja que aquest valor és per la població general i en el nostre cas, estem avaluant l'exposició d'un grup de població molt vulnerable (nadons d'1 a 12 mesos d'edat). Per això, tot i que estem per sota del valor de la EFSA (no actualitzat), podria suposar un risc per la població del nostre estudi. D'altra banda, el valor mitjà d'exposició al TBBPA és de 0.03 $\mu\text{g/kg/dia}$, el qual també es troba molt per sota del llindar recomanat per la EFSA (1 mg/kg/dia). Així com en el BPA, també s'hauria d'avaluar el risc en nadons.

Introducció

La llet materna (LM) és àmpliament reconeguda com el mètode inigualable per alimentar els nadons a causa dels seus beneficis associats a la salut, tant per al lactant com per a la mare (Mosca & Gianni, 2017). Entre els innumerables beneficis que se li atribueixen a la lactància materna hi trobem el fet que és una nutrició òptima, adaptada als requeriments nutricionals dels nadons, conté un ampli espectre biològic de components actius com immunoglobulines, citocines, factors de creixement, lípids bioactius, oligosacàrids, micro-RNA's, hormones, cèl·lules immunitàries i microorganismes, entre altres components (Hennet & Borsig, 2016; Oftedal, 2012). La concentració de components en la LM pot variar depenent de l'individu, ja que depèn de diversos factors com el genotip de la mare, la zona geogràfica, l'edat de gestació, l'estat de salut de la mare, la dieta i el període de lactància (Gómez-Gallego et al., 2017; Inthavong et al., 2017; Shi et al., 2009).

Aquesta diversitat de factors que modulen la composició de la LM, promouen un creixement i desenvolupament infantil saludable (Mosca & Gianni, 2017). L'organització mundial de salut (OMS) recomana la lactància materna exclusiva durant els sis primers mesos de vida, seguidament, els lactants han de continuar amb l'alimentació complementària adequada mentre que la lactància materna pot continuar fins als dos anys o més (WHO, 2003). En els països Europeus, el percentatge de dones que compleixen amb la lactància materna exclusiva de sis mesos d'edat proposada per l'OMS, varia des del 20.6% i 23% en Alemanya i França, respectivament, al 53.9 i 58% en Portugal i Finlàndia, respectivament, fins al 96% en Hongria, mentre que a Espanya és del 47% (WHO, 2021), augmentant un 18.5% respecte a l'últim informe (WHO, 2013).

Malgrat tots els beneficis a curt i llarg termini que proporciona la lactància materna per al nadó, molts nounats són alletats exclusivament o parcialment amb llet de fórmules infantils derivades de la llet de vaca. Com a conseqüència, durant els darrers anys s'han desenvolupat al mercat una àmplia gamma de llets en pols infantils, amb un contingut nutricional, gust, digestibilitat i valor energètic diferent (O'Connor, 2009). Malauradament, tant la llet humana com les fórmules infantils poden contenir diversos contaminants químics segons el tipus de llet de fórmula, la dieta o l'estil de vida de la mare. Entre aquests contaminants es poden trobar diversos disruptors endocrins (DEs) de gran importància, com els bisfenols (BPs) entre ells el bisfenol A (BPA) i els seus anàlegs (BPS, BPF) i derivats (TBBPA), alguns metalls pesants,

els compostos orgànics persistents (COPs) com els bifenils policlorats (PCBs) les dioxines o els furans, els quals poden interferir en el procés de desenvolupament (Rebelo & Caldas, 2016; Urbaniak et al., 2015). Els compostos orgànics persistents com les dioxines i els bifenils policlorats són molt difícils d'eliminar, ja que tenen propietats lipòfiles que fan que s'acumulin al teixit adipós i puguin ser transferits a través de la LM (Man et al., 2017). Per als nounats, aquestes substàncies són particularment perilloses a causa de la immaduresa dels seus òrgans interns i del sistema nerviós. L'exposició materna a metalls pesants com el Pb o el Hg i els contaminants orgànics persistents són substàncies neurotòxiques que s'han associat amb el retard del neurodesenvolupament infantil (Čechová et al., 2017; Kim et al., 2018; Shelton et al., 2014).

Pel fet que la població es troba en permanent contacte amb el BPA i TBBPA, aquests compostos requereixen una atenció especial (Konieczna et al., 2015). El BPA i els seus derivats (TBBPA), tot i ser substàncies orgàniques no persistents i ser excretats per orina (Oh et al., 2018; Thayer et al., 2015), estudis de biomonitoratge humà (HBM) han demostrat una exposició crònica i diària a aquests compostos (Mustieles et al., 2020). Els BPA i el TBBPA es troben de manera omnipresent en diversos productes de la vida quotidiana, com ara revestiments per a envasos d'aliments, tapes de pots metàl·lics, peces d'automòbils, paper tèrmic, segelladors dentals, joguines, electrodomèstics, adhesius plàstics i roba (EFSA, 2015). A causa de la seva capacitat disruptiva (Acconcia et al., 2015), aquests tòxics ambientals generalitzats són perjudicials per a la salut materna i del nadó (Braun, 2017; Ziv-Gal & Flaws, 2016), ja que aquestes substàncies químiques es transfereixen directament a través de la lactància, a causa de les propietats lipòfiles de la llet materna, on poden acumular-se provocant efectes adversos per la salut (Çiftçi et al., 2021), com ara alteracions en la reproducció i el neurodesenvolupament, obesitat i trastorns metabòlics, entre altres alteracions del desenvolupament (Konieczna et al., 2015). És per això, que en aquest estudi hem realitzat el seu biomonitoratge en etapes inicials del desenvolupament en nadons lactants.

El BPA, és un compost orgànic que té un residu hidroxil unit directament a un anell aromàtic, obtingut per la condensació d'un fenol amb una cetona o un aldehyd (Figura 1) (Corrales et al., 2015; Geens et al., 2012; Michalowicz, 2014). Aquest compost és utilitzat en la indústria per la producció de resines epoxídiques i plàstics policarbonats. Tot i que el BPA està prohibit en la

manufacturació de materials de plàstics en contacte amb aliments destinats a nens d'entre (0-3 anys) (E.P., 2011), no està prohibit per altres usos.

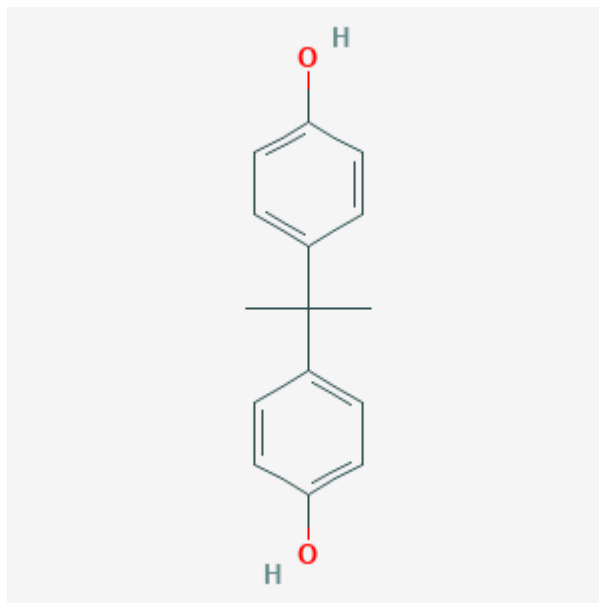


Figura 1. Estructura química del BPA (PubChem, 2021).

La ingesta diària tolerable (IDT) de BPA és de 4 µg/kg/dia (EFSA, 2015), tot i que actualment aquesta IDT és temporal, ja que en 2017, el comitè CEP de l'EFSA va aprovar un protocol per la revaluació de la toxicitat del BPA (EFSA, 2017). Altres estudis mostren que dosis inferiors a la IDT actual poden causar efectes significatius en models animals (Rezg et al., 2014).

El TBBPA (Figura 2) és un anàleg del BPA que s'utilitza com a retardant de flama (BFR) en diversos productes domèstics per fer-los menys inflamables. Entre els grans grups de BFR, es coneix que el TBBPA es produeix en quantitats elevades, representant un 60% del mercat total de BFR. (Vandermeersch et al., 2015).

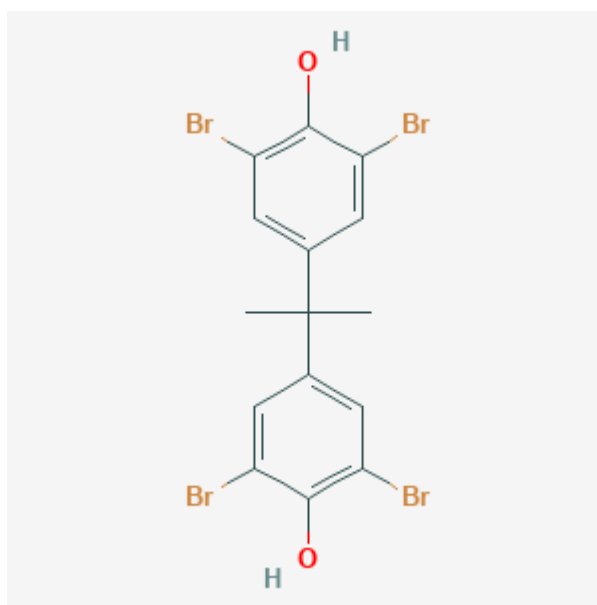


Figura 2. Estructura química del TBBPA (PubChem, 2021).

L'efecte disruptor del BPA i TBBPA és degut al fet que la seva estructura és molt similar a l'estrogen natural 17- β estradiol, que pot interferir en el funcionament normal del sistema endocrí (Cardoso et al., 2014; Mead, 2008; Mendoca et al., 2015; Soleimani et al., 2014; Vela-Soria et al., 2016). Diversos estudis han demostrat que inclòs a baixes concentracions, l'exposició al BPA durant la gestació pot tenir efectes negatius en el desenvolupament del fetus (Gingrich et al., 2021). La seva exposició durant aquestes etapes crucials del desenvolupament ha estat associada amb l'obesitat i diabetis en la infància, a més a més del desenvolupament de problemes reproductius i neuro-conductuals (Björnsdotter et al., 2017; Martínez et al., 2017; Rochester, 2013; Usman & Ahmad, 2016). El TBBPA també és un disruptor endocrí que pot tenir efectes adversos que afecten les hormones tiroïdals, la funció neurològica i el sistema reproductiu (Cruz et al., 2009).

El BPA i el TBBPA són compostos no persistents en l'organisme humà, ja que normalment són excretats per orina després de les 6 h de la seva ingesta (Kacew & Hayes, 2020; Oh et al., 2018; Thayer et al., 2015). Malgrat que no són bioacumulables, l'exposició a aquests compostos és crònica. Es troben en molts productes de consum, incloses ampolles de plàstic reutilitzables, biberons, recobrint intern de llaunes d'aliments i begudes, paper tèrmic, dispositius mèdics,

materials dentals, productes d'higiene personal, entre d'altres (Geens et al., 2011; Myridakis et al., 2016; Yu et al., 2017). Malauradament, com altres substàncies químiques, el BPA i el TBBPA, es poden alliberar d'aquests materials en funció de la temperatura i migrar als aliments, a l'aire, a la pell, a la saliva i a la sang (Calafat et al., 2008, 2009; Goodson et al., 2004; Paseiro-Cerrato et al., 2021; Pozzo et al., 2008; Van-Landuyt et al., 2011). Diversos estudis estimen que els aliments contribueixen a més del 90% de l'exposició total de BPA i TBBPA, mentre que l'exposició per altres rutes no dietètiques com: inhalació/ingestió de pols, cirurgia dental i absorció cutània es manté per sota del 5% en situacions normals (Abdallah & Harrad, 2011; Geens et al., 2012; Goetz et al., 2017; Lu et al., 2018; Porras et al., 2014).

Els 2 primers anys de vida de l'infant són especialment importants, una nutrició òptima durant aquest període disminueix la morbiditat i mortalitat, així com el risc de malalties cròniques i una millora del desenvolupament general (Lyons et al., 2020; Martin et al., 2016). La lactància materna exclusiva durant els primers sis mesos de vida aporta molts beneficis tant al nadó com a la mare. No obstant això, la composició de la llet materna també es veu afectada per factors externs com la dieta de la mare, l'estil de vida i possibles contaminants ambientals. (Andreas et al., 2015; Emmet & Rogers, 1997; Gomez-Gallego et al., 2016; Mandal et al., 2014; Matos et al., 2015). Perquè la qualitat de la llet materna sigui la correcta, és molt important seguir una alimentació adequada i un estil de vida saludable evitant l'exposició a disruptors endocrins (DEs) (Bzikowska et al., 2017; Lopes et al., 2016).

La finalitat d'aquest estudi és analitzar la quantitat de BPA i TBBPA en LM i estimar l'exposició natal a aquests disruptors endocrins mitjançant una cohort de dones lactants i dels seus nadons. Per portar això a terme s'ha avaluat la ingesta dietètica, els hàbits, l'entorn i l'estil de vida d'aquestes dones. Aquest estudi forma part del projecte "HEALS", finançant pel setèim marc del programa medi de la Comissió Europea. Aquest projecte consisteix a avaluar l'exposició a factors d'estrès ambiental i la predicció de resultats sanitaris per la posterior avaluació finançada per la Unió Europea.

Justificació de l'estudi

Tant el BPA com el TBBPA són compostos molt utilitzats en la indústria per la producció de resines epoxídiques, plàstics policarbonats i retardants de flama (EFSA, 2015; Vandermeersch et al., 2015). Els policarbonats s'utilitzen en materials en contacte amb els aliments, com ara

ampolles reutilitzables, biberons per a lactants, vaixela (plats i tasses) i contenidors d'emmagatzematge. Les resines epoxi, són utilitzades en revestiments de protecció per a llaunes (EFSA, 2015). Els retardants de flama s'utilitzen en diversos productes domèstics per fer-los menys inflamables (Vandermeersch et al., 2015). S'ha trobat que aquests compostos poden alliberar-se dels envasos als aliments que els contenen i portar efectes negatius sobre la salut humana (Cao et al., 2008; Goodson et al., 2004). Diversos estudis demostren la capacitat disruptiva que tenen aquestes substàncies químiques en etapes primerenques del desenvolupament fetal i durant els primers mesos de vida del nadó (Björnsdotter et al., 2017; Cruz et al., 2009; Gingrich et al., 2021; Martínez et al., 2017; Pacyga et al., 2019; Rochester, 2013; Usman & Ahmad, 2016). Tot i això, la informació existent sobre aquests compostos és molt àmplia i dispersa, és per aquest motiu que s'ha de seguir avaluant els riscos que tenen aquests compostos per la salut humana i d'aquí la importància de realitzar més investigacions al respecte, on es porti a terme quantificacions d'aquestes substàncies en els aliments i així poder prendre mesures de control amb la finalitat que els aliments destinats al consum humà, siguin totalment innocus.

Hipòtesi

L'exposició de dones embarassades al BPA i al TBBPA a través de la ingestió d'aliments, aigua, pols o per inhalació d'aire, provocarà nivells sanguinis i nivells en LM més elevats d'aquests compostos i com a conseqüència, la seva transferència i exposició als nadons serà major.

Objectius

Objectiu principal

Quantificar els nivells de BPA i TBBPA en llet materna (LM) i avaluar l'exposició dels lactants als disruptors endocrins (BPA i TBBPA) d'una cohort de dones lactants.

Objectius específics

Crear una base de dades a partir dels resultats dels qüestionaris dels participants.

Realitzar una revisió bibliogràfica sobre els nivells de BPA i TBBPA analitzats en LM per avaluar l'exposició.

Avaluar l'exposició del BPA i TBBPA a través de la ingesta dietètica.

Estimar els nivells de BPA i TBBPA a la LM i l'exposició dels lactants.

Material i Mètodes

La població de l'estudi recull una cohort de dones i dels seus nadons. Les participants formen part del projecte europeu "HEALS" (<http://www.heals-eu.eu/>) i "Earlyfood" (<https://www.healthydietforhealthylife.eu/index.php/76-hdhl-intimic-cofunded-call/396-earlyfood>).

Es van recol·lectar mostres de LM (n=39) de mares lactants sanes, al Cap Sant Pere de Reus ("Earlyfood") i a l'Hospital Sant Joan de Reus ("HEALS"). Les mostres de cada participant (50-100 mL de LM) es van col·locar immediatament en gel fins a l'arribada al laboratori, on van ser al·lotades i congelades a -70 °C. L'edat de la mare oscil·lava des dels 25 fins als 45 anys. Les dones van ser informades de l'estudi durant la seva primera visita prenatal i en el moment del part a l'hospital/Cap. Les dones tenien dret a participar segons els següents criteris d'inclusió: ≥ 16 anys, intenció de lliurar les mostres a l'hospital/Cap de referència i sense problemes amb el llenguatge de comunicació. El protocol de l'estudi va ser aprovat pel Comitè Ètic d'Investigació clínica de l'hospital Sant Joan de Reus i del Cap Sant Pere de Reus. Es va obtenir el consentiment informat per escrit de les participants. A la Taula 1 es mostra una descripció de les característiques de la població de l'estudi.

Adquisició i mostreig de dades

Els valors dietètics es van avaluar utilitzant qüestionaris de freqüència de consum alimentari (QFA); els qüestionaris donen informació sobre la ingesta general d'aliments durant el període de lactància (1-18 mesos). El QFA es compon de diferents aliments que es van classificar en 9 grups: a) Grans i productes a base de cereals (Cereals, pasta, arròs i pa), b) Llet i productes derivats (llet, iogurt, formatge dur i formatge fresc), c) Carn (pollastres, pit d'indi, vedella, porc, xai i carn picada), d) Peix i marisc (peix blanc, peix blau i marisc), e) Fruïtes i verdures (amanida, mongetes verdes, bledes, espinacs, guarniment de verdures), f) Llegums i patates (llenties, cigrons i mongetes blanques), g) Ous, h) Sucre i pastisseria (pastissos, galetes, galetes farcides, bunyols, dolços, nata) o pastes de xocolata, xocolata i gelats) i h) Aigua (aigua de l'aixeta, aigua de l'ampolla o osmosis). Els qüestionaris també inclouen altres aspectes dietètics com el consum de menjar en tapers de plàstic, bric o envasos de plàstic (sucs, llet, sopa, batuts, fruita, carn o peix...), llaunes de peix/marisc (tonyina, sardines, muscles...) que són fonts

importants d'aquests compostos. A més a més s'inclou informació no dietètica potencialment rellevant per l'exposició als disruptors endocrins (BPA i TBBPA): tipus i freqüència de consum d'aigua (embotellada, aixeta o osmosis), consum d'aliments orgànics, escalfament i ús de recipients de plàstic per escalfar aliments al microones i consum d'aliments envasats en plàstic o enllaunats. Especialment els aliments enllaunats es consideren font predominant de BPA (Hartle et al., 2016).

A banda, durant l'embaràs, es van realitzar entrevistes cara a cara amb les mares i es va preguntar sobre hàbits i estil de vida, per tal de conèixer informació rellevant relacionada amb l'exposició al BPA i TBBPA, com ara fumar o beure alcohol, aficions o activitats que solen fer a l'aire lliure, lloc de treball i entorn.

Taula 1. Característiques de la població de l'estudi (dones lactants) de Reus. Tarragona (Espanya) (n=39).

Edat de la mare (anys)		Consum d'aigua	
< 20	0%	<1L	5%
20-29	22%	1-2L	87%
30-39	70%	>2L	8%
>40	8%	Tipus d'aigua	
Nombre de fills		Aigua de l'aixeta	50%
1	59%	Aigua d'ampolla	37%
2	28%	Altres	13%
>2	13%	Consum de peix i marisc	
IMC pre-embaràs		<3 cops/setmana	41%
Baix pes (<19kg/m2)	3%	3 a 4 cops/setmana	31%
Normal (19-25kg/m2)	64%	>4 cops/setmana	28%
Sobrepès (25-30kg/m2)	25%	Consum de llet	
Obesitat (>30 kg/m2)	8%	<1 cop/dia	18%
Nivell d'educació		1 a 2 cops/dia	5%
Primària	13%	>2 cops/dia	77%
Secundària	37%	Consum de menjar ràpid	
Universitat	50%	Mai	15.4%
Nivell socioeconòmic (€/any)		≤1 cop/setmana	15.4%
Baix nivell (<9000)	3%	>1 cop/setmana	69.2%
Baix nivell (9000-19,000)	22%	Consum d'aliments orgànics	
Nivell mig (19,000-35,000)	33%	Mai	32%
Nivell alt (>35,000)	42%	A vegades	34%
País d'origen		Freqüentment	24%
Espanya	84%	Gairebé tots els dies	10%
Altres	16%	Menjar en recipients de plàstic	
Fumadora 1 any abans d'embaràs		Mai	85%
No fumadora	84%	Alguna vegada	13%
Fumadora activa	16%	Tots els dies	2%
		Escalfar el menjar en recipients de plàstic	
		Mai	66%
		Alguna vegada	26%
		Tots els dies	8%

Anàlisi de BPA i TBBPA

L'anàlisi de BPA (lliure i total) i TBBPA (lliure i total) es van fer a través de tècniques de cromatografia líquida d'alta resolució (HPLC) i a través d'espectrometria de masses en tàndem (LC-MS/MS). Més informació respecte al mètode analític es pot trobar a (Cunha et al., 2016).

Avaluació de l'exposició.

L'equació 1 (vegeu més avall) es va utilitzar per establir la ingesta diària de BPA i TBBPA.

$$D_{li,p} = C_{i,p} \cdot I(llet), p. \text{ (equació 1)}$$

On $D_{li,p}$ és la ingesta diària de la substància química i en el període p (en ng/ kg_{pes corporal} /dia), $C_{i,p}$ és la concentració de la substància química en la llet durant el període d'alimentació (p) (en µg/mL), i $I(llet), p$ és la quantitat diària de llet ingerida per pes corporal en cada període (mL/dia/kg p.v.). Les dades sobre la ingesta de llet se'n van obtenir de l'exposició del manual EPA dels EUA (EPA, 2011) amb resolució temporal mensual.

Anàlisi estadístic

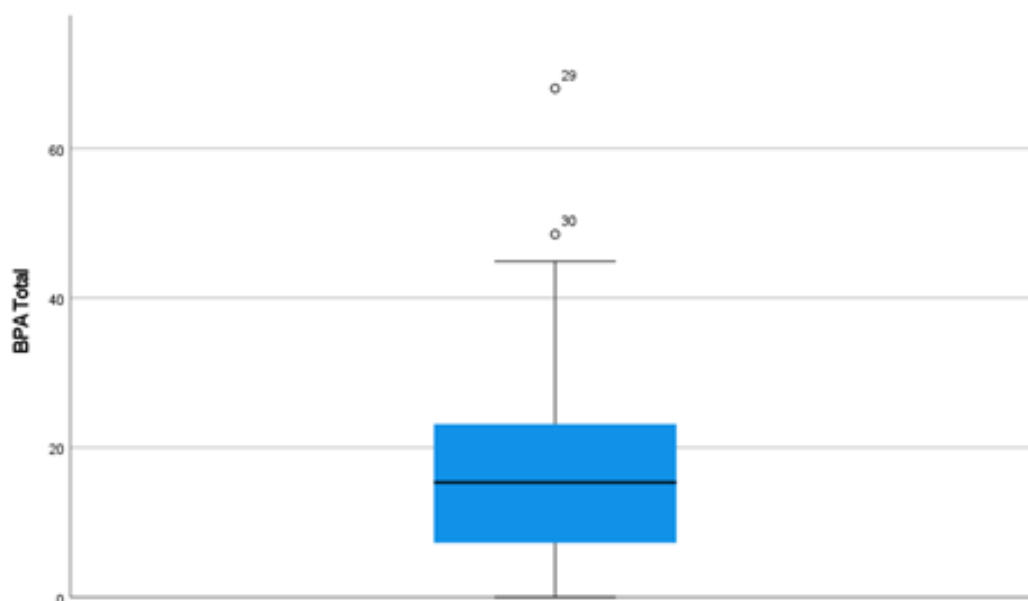
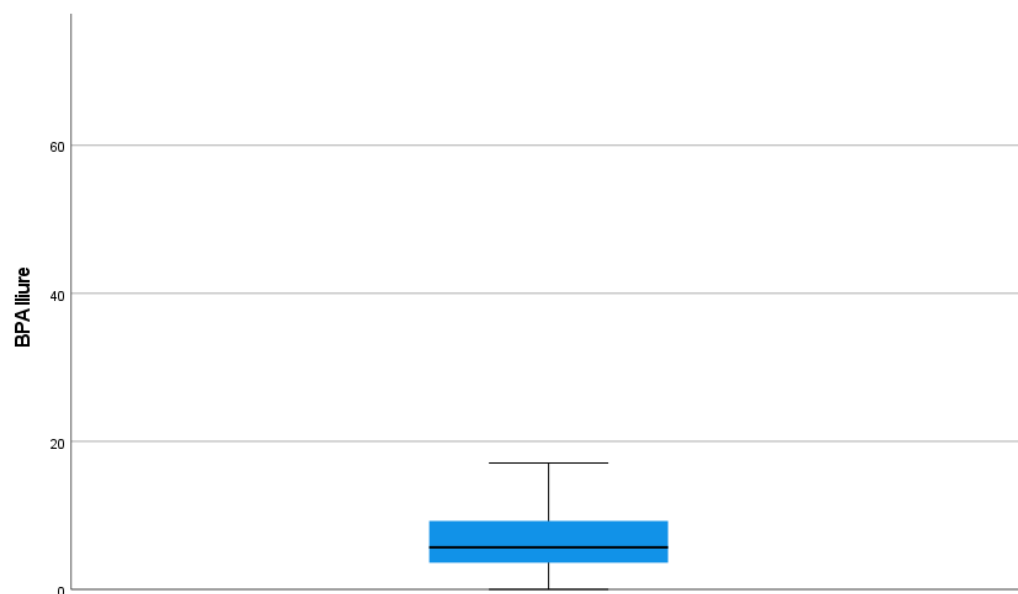
Per l'anàlisi estadística, s'ha utilitzat el paquet de software "IBM SPSS Statistics" (versió 27.0). Per dilucidar si les dades presentaven una distribució paramètrica, es va realitzar la prova de Levene. Posteriorment es va aplicar la prova de t de Student, ANOVA (dades paramètriques) o Kruskal-Wallis (no paramètrics) i es va establir un nivell de significança de 0.05 ($p < 0.05$).

Resultats i discussió

Nivells de BPA i TBBPA

Els nivells en LM de BPA (lliure i total) i TBBPA (lliure i total) es mostren a la figura (3). El valor mitjà de BPA lliure és de 6.40 ng/mL, amb només sis mostres per sota del límit de detecció (LDD) (0.02 ng/mL). La mitja de BPA total, és de 18.07 ng/mL, amb només 5 mostres per sota del LDD i dos valors atípics pel límit superior (mostres 29 i 30). El valor mitjà de TBBPA lliure és de 0.31 ng/mL, amb 25 valors per sota del LDD (0.04 ng/mL) i dos valors atípics pel límit superior (mostres 9 i 35). Trobem que el valor mitjà de TBBPA total és de 0.77 ng/ml, amb 21

mostres per sota del LDD i un valor atípic pel límit superior (mostra 19). Els nivells de BPA en LM són 20 vegades superiors als nivells de TBBPA.



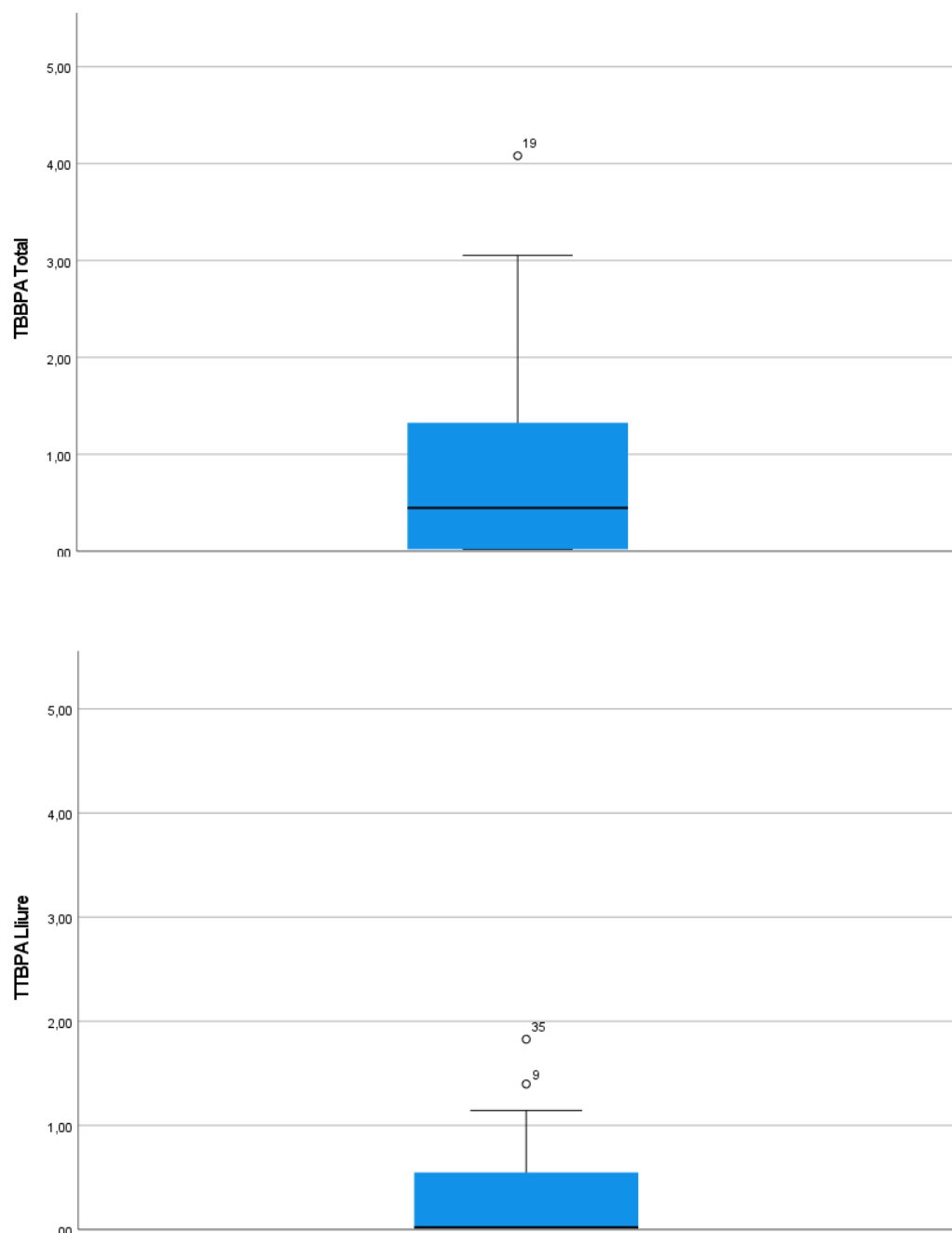


Figura 3. Nivells de BPA lliure i BPA total. Nivells de TBBPA lliure i TBBPA total. Unitats en ng/ml.

La taula 2 mostra els nivells de BPA i TBBPA lliure i total en llet materna (ng/ml) segons les característiques de la mare i la seva freqüència alimentària. Es van observar diferències significatives ($p < 0.05$) en els nivells de BPA total i BPA lliure en l'edat de la mare (<30 i 30-35 anys). Com major és l'edat de la mare (>35 anys) menor és la concentració de BPA en la llet materna. Els nostres resultats coincideixen amb altres de la literatura científica, on els nivells de BPA també es van associar en grups d'edat més joves; no hi havia cap associació en el grup d'edat més gran (Nelson et al., 2012). Aquests resultats es podrien relacionar amb haver alletat prèviament en el cas de les dones que han sigut mares per segona vegada. Tot i això, es requereixen més estudis a causa de la falta de disponibilitat actual d'informació.

Tot i que al nostre estudi no s'ha vist correlació entre els nivells de BPA i els nivells educacionals, en altres estudis hi ha una tendència inversa amb el nivell educatiu, ja que es van observar índexs de BPA diaris més baixos a les llars amb ingressos més alts. També s'ha trobat que els nivells de BPA s'associen inversament a la renda familiar als Estats Units i a Europa (Covaci et al., 2015; Nelson et al., 2012). Per contra, aquelles persones amb ingressos més baixos, tenen més possibilitats de patir disparitats en la salut, ja que tenen major càrrega d'exposició al BPA; tradicionalment les comunitats de baixos ingressos i poc ateses han estat exposades a més tòxics ambientals (Gochfeld & Burger, 2011). A més a més, els ingressos poden afectar l'exposició al BPA mitjançant diversos tipus d'aliments consumits o altres productes de consum utilitzats a la llar. Estudis anteriors que han examinat l'efecte dels ingressos, l'educació i l'ocupació sobre la qualitat de la dieta han constatat que els ingressos són el predictor més important de la dieta. Atès que la dieta és una de les vies principals d'exposició a aquests productes químics, les diferències en els patrons de compra d'aliments segons els ingressos semblen una explicació probable de les diferències observades (Geyer & Peter, 2000; Turrell et al., 2003).

Un altre factor important per establir correlacions dietètiques de l'exposició a DEs són les diferències culturals tant en la ingesta dietètica com en la producció o envasat d'aliments i el seu consum. La ingesta dietètica d'aliments amb alts nivells de BPA com la carn i productes lactis difereixen molt entre altres estudis realitzats a dones embarassades als Estats Units, Mèxic o Espanya (Pacyga et al., 2019). En el nostre estudi no hi ha correlació entre l'exposició al BPA i les variables sociodemogràfiques de la mare. Els nostres resultats coincideixen amb un altre estudi realitzat al sud de la regió d'Espanya (Mariscal-Arcas et al., 2009). Tot i això, en un

estudi realitzat als Estats Units, s'ha trobat una associació significativa entre les concentracions de BPA i la raça. Les dones caucàsiques tenien nivells significativament més alts de BPA lliure en la llet materna que les dones no caucàsiques ($p < 0.05$). La diferència entre races es podria atribuir a variacions en l'exposició, l'estil de vida o el metabolisme i se suggereix que certes poblacions haurien de prendre precaucions addicionals per limitar l'exposició al BPA, especialment durant l'embaràs i la lactància (Zimmers et al., 2014).

Pel que fa al pes corporal, hi ha una tendència a augmentar els nivells de BPA i TBBPA quan major és l'IMC ($>30 \text{ kg/m}^2$), sense diferències significatives. En canvi (Çiftçi et al., 2021) ha trobat associació estadísticament significativa entre l'IMC matern i la concentració de BPA en llet materna. Per altra banda, en un altre estudi de la literatura científica, no s'ha trobat diferències estadístiques en les concentracions de BPA observades en mares lactants que tenen un IMC <30 i $>30 \text{ kg/m}^2$ (Zimmers et al., 2014).

Al contrari d'altres estudis on les freqüències de diversos aliments com per exemple, conserves en llauna, begudes per a dur o menjar ràpids, s'han relacionat significativament amb concentracions més elevades de BPA (Kim et al., 2020) (J. Liu et al., 2018), en el nostre estudi hi ha una tendència inversa negativa, ja que les mares que consumeixen menys aliments processats, tenen més nivells de BPA, però sense diferències significatives. El mateix succeeix amb el consum de verdures i fruites fresques, no essent estadísticament significatiu. Hi ha estudis que suggereixen que un elevat consum de fruites i verdures fresques es considera una mesura d'estils de vida més saludables associats a menjar menys aliments enllaunats, el que pot explicar exposicions més baixes de BPA en llet materna (Bai et al., 2015; Cao et al., 2008; Martínez et al., 2021; Nelson et al., 2012).

No s'han trobat tendències clares segons el consum de carn, peix i ous juntament amb altres estudis (Adeyi & Babalola, 2019). En canvi, es van trobar nivells de BPA per sobre del límit de detecció (2 ng/g de pes) en peixos i carns consumits per dones sueques lactants (Gyllenhammar et al., 2012). A més a més, en un estudi realitzat a la Xina, les dones que consumeixen de manera habitual marisc, tenen nivells significativament més elevats de BPA que aquelles que consumeixen poques vegades (Zhao et al., 2019). Per altra banda, es troben quantitats detectables de BPA en productes de mar, especialment si són congelats o en conserva, i si es consumeixen 1-3 cops/setmana, el converteix en una font important de BPA durant

l'embaràs (Pacyga et al., 2019). En un estudi similar realitzat a Espanya, es va trobar que el 34.7% de dones embarassades consumien ≥ 1 -3 cops/setmana peix en conserva, que el converteix en l'aliment enllaunat més consumit en aquesta població i una font important de BPA durant l'embaràs (Mariscal-Arcas et al., 2009). Alguns estudis internacionals de seguiment del consum d'aliments, informen d'altres concentracions de BPA en carn i productes carnis (Sakhi et al., 2014).

Respecte als productes lactis, tot i que no es van trobar diferències significatives ($p > 0.05$) en mares que consumeixen llet de vaca, es va observar una tendència creixent de les concentracions de BPA quan es consumeix més de 2 cops/setmana llet de vaca. En canvi, en les mares que consumeixen formatge més de 7 cops/setmana, es va observar una tendència decreixent en els nivells de BPA en llet materna no sent estadísticament significatiu ($p > 0.05$). Les dades bibliogràfiques van informar de nivells de BPA més alts en llet comercial (0.38-5.47 $\mu\text{g/kg}$ i 14.0-521 $\mu\text{g/kg}$) i formatge (2. $\mu\text{g/kg}$) que en llet crua de vaca (Grumetto et al., 2013; Molina-García et al., 2012; Włodarczyk, 2015). Els diferents nivells de contaminació de llet crua, comercial i formatge podrien estar relacionats amb factors com la qualitat dels materials en contacte amb la llet durant la producció a la granja, a través de les peces de plàstic de les màquines de munyir o mitjançant la transferència de llet a granel als tancs d'emmagatzematge, o també a l'empresa lletera durant els tractaments tèrmics i l'envasament, quant augmenta la temperatura i es produeix la migració del BPA durant els tractaments amb llet (Danaher & Jordan, 2013; Grumetto et al., 2013; X. Liu et al., 2008; Mercogliano & Santonicola, 2018; Tehrani & Desobry, 2004). La capacitat lipòfila del BPA, fa que pugui emmagatzemar-se en el teixit adipós de la llet de vaca i acumular-se en productes lactis greixos (Georgescu & Georgescu, 2013). A més a més, també s'han relacionat nivells de BPA relativament superiors ($p=0.00$) en mares que consumeixen derivats lactis en envasos de plàstic (Sayıcı et al., 2019).

En el nostre estudi hem trobat una tendència creixent de BPA en mares que consumeixen menjar en recipients de plàstic >2 cops/setmana. Mentre que les mares que escalfen el menjar en recipients de plàstic entre 1-2 cops/setmana tenen concentracions més elevades de TBBPA. Tant el BPA com el TBBPA s'utilitzen per fabricar plàstics per l'emmagatzematge d'aliments i recipients per cuinar (Pacyga et al., 2019). Les dades bibliogràfiques suggereixen que es tracta de fonts importants d'exposició als DEs, ja que aquests DEs poden migrar dels envasos de plàstic i de la vaixela dels aliments i begudes, especialment durant l'escalfament i la

refrigeració (Mariscal-Arcas et al., 2009). Alguns estudis com els realitzats per (Geens et al., 2012), van observar que el BPA migra majoritàriament dels plàstics policarbonats (PC) als aliments líquids (com l'aigua) amb l'augment de temperatura i períodes perllongats d'ús repetit. Tot i això, aquest factor no és l'únic que afecta la migració, el tipus d'envàs i el processament de l'aliment, també són factors a tindre en compte. Un dels majors components migratoris del BPA són els aliments enllaunats. En el nostre estudi no es mostren tendències clares en el consum d'aliments enllaunats i nivells superiors de BPA i TBBPA. En canvi, en un estudi que caracteritzava l'exposició dietètica al BPA de la població francesa (incloses dones embarassades) va identificar que els productes enllaunats representaven aproximadament el 50% de l'exposició total del BPA (Bemrah et al., 2014). L'escalfament de les llaunes durant l'esterilització o la preparació d'aliments, s'ha demostrat que provoca la filtració de BPA del contingut de la llauna amb revestiment epoxi, i per tant, augmenta el potencial d'exposició al BPA (Braunrath et al., 2005; Cao et al., 2008; Goodson et al., 2004; Sakhi et al., 2014).

Els aliments orgànics, lliures de productes químics i sostenibles amb el medi ambient es consideren generalment marcadors d'estils de vida més saludables, però les associacions d'aquests patrons dietètics amb l'exposició al BPA, no es caracteritzen bé. Al nostre estudi, les mares que consumeixen aliments de procedència orgànica, tenen nivells lleugerament superiors d'aquest compost en comparació amb les que no consumeixen mai o poques vegades. De manera similar, en una intervenció dietètica als Estats Units amb aliments frescos i orgànics preparats sense plàstics es van trobar metabòlits de BPA significativament més alts després de la intervenció, que es va deure a l'augment de la ingesta de certs aliments (per exemple, espècies i mantega de cacauet) (Sathyanarayana et al., 2013). Tot i que la literatura és limitada, en una altra intervenció dietètica que es va centrar en el consum exclusiu d'aliments frescos i orgànics durant tres dies es va trobar que les concentracions de BPA van disminuir un 66% des de la intervenció prèvia fins al final de la intervenció. Els aliments proporcionats a les participants provenien d'envasos sense plàstic, cosa que fa difícil determinar si les disminucions de les concentracions químiques es deuen a l'estat orgànic dels aliments o als seus materials d'embalatge (Rudel et al., 2011).

Taula 2. Nivells de BPA i TBBPA lliure (LL) i total (T) en llet materna (ng/mL) segons les característiques de la mare i la seva freqüència alimentària. Dades donades com a mitjana (desviació estàndard).

	<i>n</i>	<i>BPA LL</i>		<i>BPA T</i>		<i>TBBPA LL</i>		<i>TBBPA T</i>
Nivell								
socioeconòmic								
Molt baix	2	5.56 ±	7,85	21.46 ±	30.34	0.02 ±	0.00	0.02 ± 0,00
Baix	4	5.21 ±	3,43	15.37 ±	10.79	0.44 ±	0.50	0.69 ± 0.78
Mitjà	4	3.31 ±	4,35	6.82 ±	6.98	0.02 ±	0.00	0.02 ± 0.00
Alt	10	8.25 ±	3,94	20.41 ±	10.99	0.26 ±	0.45	0.96 ± 1.11
Molt Alt	16	7.25 ±	4,99	21.42 ±	18.39	0.36 ±	0.51	1.01 ± 1.22
Nivell								
educatiu								
Primària	5	5.34 ±	4.34	7.81 ±	8.29	0.56 ±	0.50	0.76 ± 0.69
Secundària	14	6.63 ±	4.69	16.13 ±	14.26	0.19 ±	0.39	0.47 ± 0.82
Universitat	19	6.81 ±	4.89	21.77 ±	17.10	0.31 ±	0.49	1.01 ± 1.24
Edat								
de la mare								
<30	9	3.88 ±	1.88 ^a	12.91 ±	6.25 ^a	0.04 ±	0.20	0.12 ± 0.46
30-35	19	3.28 ±	2.17 ^a	11.53 ±	5.99 ^a	0.03 ±	0.23	0.11 ± 0.44
>35	8	0.59 ±	1.80 ^b	1.37 ±	7.20 ^b	0.01 ±	0.19	0.01 ± 0.52
Nacionalitat								
Estrangera	6	8.26 ±	6.08	16.78 ±	17.05	0.23 ±	0.33	0.52 ± 0.78
Espanyola	32	6.21 ±	4.39	17.66 ±	15.51	0.34 ±	0.50	0.86 ± 1.08
IMC								
Normal (19-25kg/m²)	24	6.27 ±	4.50	17.82 ±	13.32	0.25 ±	0.45	0.80 ± 1.15
Sobrepès (25-30kg/m²)	9	7.02 ±	5.75	16.53 ±	22.02	0.31 ±	0.52	0.44 ± 0.60
Obesitat (>30kg/m²)	3	8.21 ±	5.18	23.67 ±	19.90	0.58 ±	0.50	1.12 ± 0.43
Amalgama								
Si	7	6.14 ±	6.48	10.01 ±	9.40	0.35 ±	0.68	0.73 ± 1.01
No	30	6.46 ±	4.36	19.65 ±	16.48	0.29 ±	0.44	0.66 ± 0.92
Consum llet								
<1 cop/dia	8	6.24 ±	4.52	14.75 ±	10.17	0.61 ±	0.49	1.51 ± 1.29
1-2 cops/dia	30	6.16 ±	4.36	18.17 ±	16.66	0.24 ±	0.45	0.60 ± 0.90
>2 cops/dia	1	17.09		30.71		0.31		0.73

Consum de menjar ràpid					
0 cops	6	9.15 ± 5.53	24.81 ± 14.00	0.19 ± 0.30	0.95 ± 1.58
1 cop/set.	6	7.06 ± 5.54	15.36 ± 9.28	0.40 ± 0.43	1.19 ± 1.12
>1 cop/set.	27	5.73 ± 4.14	16.77 ± 16.70	0.33 ± 0.52	0.67 ± 0.89
Consum de verdures					
<7 cops/set.	12	5.81 ± 3.70	21.02 ± 19.63	0.21 ± 0.37	0.62 ± 1.17
7-14 cops/set.	22	6.31 ± 4.81	15.33 ± 12.39	0.42 ± 0.54	0.92 ± 0.92
>14 cops/set.	5	8.70 ± 5.99	20.87 ± 17.72	0.11 ± 0.20	0.60 ± 1.29
Consum de llegums					
<1 cop/set.	2	4.84 ± 1.82	7.28 ± 3.41	0.02 ± 0.00	0.02 ± 0.00
1-2 cops/set.	29	6.80 ± 5.02	18.18 ± 15.90	0.35 ± 0.51	0.89 ± 1.05
3 o + /set.	8	5.64 ± 3.53	19.03 ± 15.57	0.28 ± 0.38	0.60 ± 1.06
Consum d'ous					
<2 cops/set.	14	6.37 ± 4.85	18.65 ± 19.19	0.40 ± 0.51	0.78 ± 1.13
2-3 cops/set.	18	6.96 ± 4.53	17.59 ± 13.47	0.34 ± 0.50	0.88 ± 0.96
>3 cops/set.	7	5.36 ± 4.89	16.60 ± 13.74	0.10 ± 0.21	0.57 ± 1.14
Consum de carn					
>7 cops/set.	28	6.85 ± 4.59	19.46 ± 16.09	0.34 ± 0.51	0.87 ± 1.12
7-14 cops/set.	10	5.66 ± 4.98	10.95 ± 10.62	0.29 ± 0.40	0.64 ± 0.80
>14 cops/set.	1	3.49	39.51	0.02	0.02
Consum de peix					
<3 cops/set.	16	7.67 ± 4.67	17.91 ± 13.65	0.34 ± 0.44	0.83 ± 1.15
3-4 cops/set.	12	5.24 ± 4.71	20.16 ± 19.96	0.26 ± 0.59	0.61 ± 0.75
>4 cops/set.	11	6.04 ± 4.44	15.04 ± 13.02	0.35 ± 0.42	0.93 ± 1.19
Consum de formatge					
<3 cops/set.	12	6.43 ± 4.35	18.34 ± 14.70	0.40 ± 0.62	0.94 ± 1.27
3-7 cops/set.	24	6.95 ± 4.86	18.55 ± 16.53	0.31 ± 0.41	0.78 ± 0.96
>7 cops/set.	3	2.71 ± 2.34	9.53 ± 8.24	0.02 ± 0.00	0.28 ± 0.44
Consum de fruita					

<7 cops/set.	5	7.16 ± 1.78	13.94 ± 6.91	0.31 ± 0.27	1.68 ± 1.54
7-14 cops/set.	30	6.41 ± 4.63	18.28 ± 16.84	0.31 ± 0.50	0.68 ± 0.94
>14 cops/set.	4	5.98 ± 7.58	18.98 ± 13.23	0.37 ± 0.53	0.48 ± 0.55
Menjar en envàs de plàstic					
0 cops/set	32	6.09 ± 4.45	17.52 ± 15.75	0.30 ± 0.48	0.70 ± 0.95
1-2 cops/set	3	4.06 ± 1.50	6.70 ± 7.31	0.84 ± 0.14	2.17 ± 1.66
>2 cops/set	4	11.21 ± 5.19	28.31 ± 11.76	0.02 ± 0.00	0.49 ± 0.61
Escalfar en envàs de plàstic					
0 cops/set	25	5.85 ± 4.46	15.74 ± 12.37	0.35 ± 0.51	0.73 ± 0.94
1-2 cops/set	3	4.33 ± 1.03	10.00 ± 8.59	0.97 ± 0.19	2.09 ± 1.73
>2 cops/set	10	7.83 ± 4.99	22.18 ± 20.50	0.06 ± 0.14	0.62 ± 0.92
Tetrabrick					
<7 cops/set	13	7.45 ± 4.05	23.81 ± 16.83	0.28 ± 0.38	0.89 ± 1.21
7-14 cops/set	25	6.21 ± 4.83	15.37 ± 13.98	0.35 ± 0.53	0.77 ± 0.97
>14 cops/set	1	0.01	0.01	0.02	0.02
Aliments enllaunats					
0 cops/dia	5	6.17 ± 3.35	15.92 ± 12.63	0.27 ± 0.35	0.42 ± 0.60
0-1 cop/dia	26	6.30 ± 4.56	19.67 ± 16.11	0.31 ± 0.48	0.91 ± 1.17
>1 cop/dia	8	7.16 ± 5.88	12.87 ± 15.08	0.38 ± 0.55	0.64 ± 0.74
Consum aliments orgànics					
Mai	12	6.10 ± 4.09	11.83 ± 13.35	0.48 ± 0.53	1.01 ± 1.28
A vegades	13	5.12 ± 4.08	15.52 ± 11.87	0.20 ± 0.36	0.53 ± 0.86
Freqüentment	9	8.14 ± 5.13	27.96 ± 19.71	0.14 ± 0.24	0.88 ± 1.00
Gairebé tots els dies	4	8.30 ± 7.15	18.40 ± 16.18	0.67 ± 0.80	0.98 ± 1.08

Resultats presentats com a mitjana ± desviació estàndard.

Unitats: BPA total, BPA lliure, TBBPA total i TBBPA lliure, en ng/ml.

Les diferències significatives a $p < 0.05$ s'indiquen amb diferents superíndexs.

Els nivells de BPA i TBBPA total en llet materna de dones lactants de diversos estudis realitzats en diferents països es resumeixen a la taula 3. Els nivells de BPA total en la

llet materna de les dones que viuen a Reus són significativament superiors comparats amb altres estudis en els EUA, França, Turquia, Canada i alguns països asiàtics (Xina, Corea i el Japó). També són més elevats que els trobats en altres zones residencials d'Espanya com Madrid (Martínez et al., 2019). En canvi, en un estudi realitzat a Polònia, s'han enregistrat concentracions de BPA en llet materna 6 vegades superiors a les del nostre estudi (Tuzimski et al., 2020). Els nivells de BPA en llet materna dels països asiàtics (Jin et al., 2020; Rhie et al., 2014; Sun et al., 2004) es troben en un ordre similar de magnitud que el Canadà (Cao et al., 2015) i Turquia (Sayıcı et al., 2019). Els estudis realitzats en Espanya (Madrid) (Martínez et al., 2019) i França (Deceuninck et al., 2015) també tenen el mateix ordre de magnitud mentre que el dels Estats Units (Zimmers et al., 2014) és dos ordres de magnitud superior als anteriors.

Per altra banda, els nivells de TBBPA total en mares que viuen a Reus són lleugerament més baixos que altres estudis realitzats a la Xina o al Japó (Fujii et al., 2018; Huang et al., 2020), amb una magnitud de fins a tres cops inferior. En canvi, els nostres resultats són lleugerament superiors però en el mateix ordre de magnitud que en altres estudis realitzats a Espanya (Madrid) (Martínez et al., 2019) o els Estats Units (Carignan et al., 2012). A França (Inthavong et al., 2017), s'han enregistrat els nivells més alts de TBBPA, essent 15 vegades superiors a la del nostre estudi, mentre que els nivells més baixos s'han enregistrat al Regne Unit (Abdallah & Harrad, 2011).

La taula 4 mostra els nivells de BPA i TBBPA total als quals està exposat un lactant en funció del seu pes i del tipus d'alimentació que té (llet materna o llet de fórmula) en estudis realitzats al voltant del món. En el nostre estudi, l'exposició al BPA en llet materna dels nadons mostra una tendència descendent similar en els diferents períodes d'alimentació (1-12 mesos) (taula 5). Això pot ser degut al fet que el pes del nadó augmenta amb l'edat, per aquest motiu, l'exposició pot ser menor a més edat. La mitjana d'exposició al BPA en llet materna dels nadons del nostre estudi és de 0.61 µg/kg/dia, aquest valor queda per sota del llindar establert per la EFSA (4 µg/kg/dia). No podem saber si aquesta exposició representa un risc per a la salut dels nadons a llarg termini, ja que la EFSA encara està revaluant el límit d'ingesta diària tolerable (EFSA, 2017). Els nostres resultats són lleugerament inferiors a altres regions d'Espanya com Madrid i València, les exposicions de les quals coincideixen (Dualde et al., 2019; Martínez et al.,

2019). Per una altra banda, els nostres resultats són lleugerament més baixos però en el mateix ordre de magnitud que un estudi realitzat a Xina (Jin et al., 2020).

Pel que fa a l'exposició al TBBPA dels nadons del nostre estudi, els resultats coincideixen amb l'exposició al BPA, ja que també es mostra una tendència decreixent durant el període d'alimentació (1-12) (taula 6). La mitjana d'exposició al TBBPA en llet materna dels nadons del nostre estudi és de 0.03 µg/kg/dia, el qual també es troba molt per sota del llindar recomanat per la EFSA (1 mg/kg/dia). Així com en el BPA, també s'hauria d'avaluar el risc en nadons. Respecte als diferents estudis de la literatura científica trobem que l'exposició més elevada és als Estats Units (Wikoff et al., 2015). Mentre que en altres regions del món són notablement més baixes, com és el cas del Regne Unit i la Xina (Abdallah & Harrad, 2011; Huang et al., 2020), les quals es troben en el mateix ordre de magnitud. En un altre estudi realitzat a Espanya (Madrid) s'ha enregistrat concentracions similars de TBBPA tant en llet materna com en llet de fórmula (Martínez et al., 2019).

Els nivells de BPA en lactants alimentats amb llet de fórmula són significativament superiors als dels lactants alimentats amb llet materna (Cao et al., 2008; Karsauliya et al., 2021; Martínez et al., 2019; Niu et al., 2015). D'acord amb les nostres conclusions, altres autors també afirmen que l'exposició dietètica a BPA per als lactants alimentats amb llet materna és inferior en comparació amb la dels lactants alimentats amb fórmules (Cao et al., 2015). No obstant això, la presència de BPA en fórmules infantils ha anat disminuint en els darrers anys a causa de la tendència general a utilitzar recobriments lliures de BPA a les llaunes de llet de fórmula (Adesman et al., 2017; Cao et al., 2015). Pel que fa a la presència de BPA a la llet humana, hi ha una correlació amb la ingesta d'aliments contaminats per la mare (M. A. Martínez et al., 2017). Respecte als resultats del TBBPA, s'han de prendre amb precaució, ja que generalment es detecta i quantifica mitjançant la cromatografia de gasos i líquids acoblada a espectrometria de masses (EM) (Cariou et al., 2008), i les etapes d'acidificació i derivatització del cloroformiat necessàries per elaborar l'anàlisi poden ser les responsables d'una baixa taxa de recuperació d'aquest compost (Covaci et al., 2009).

Taula 3. Nivells de BPA i TBBPA total a la llet materna publicats a la literatura científica.

	Any		Exposició diària	Referència
BPA (ng/ml)				
Reus, Espanya	2021	Mitjana(P95)	18.07(45.09)	Estudi actual
Madrid, Espanya	2019	Mitjana ± DS	1.30 ± 4.24	(Martínez et al., 2019)
USA	2014	Mitjana	3.13	(Zimmers et al., 2014)
Xina	2020	Mitjana i rang	2.5 (<LDD-15ng)	(Jin et al., 2020)
Corea	2014	Mitjana	0.04	(Rhie et al., 2014)
Polònia	2020	Rang mitjana	2.12-116.22	(Tuzimski et al., 2020)
Japó	2004	Mitjana i rang	0.61(0.2-5.0)	(Sun et al., 2004)
França	2015	Rang	<LDD-1.16	(Deceuninck et al., 2015)
Turquia	2019	Mitjana i rang	0.12(0.03-0.59)	(Sayıcı et al., 2019)
Canada	2015	Mitjana i rang	0.13 (0.036-2.5)	(Cao et al., 2015)
TBBPA (ng/g)				
Reus, Espanya	2021	Mitjana (P95)	0.77(2.92)	Estudi actual
Madrid, Espanya	2019	Mitjana ± DS	0.58 ± 0.34	(Martínez et al., 2019)
Xina	2020	Mitjana	1.57	(Huang et al., 2020)
Japó	2018	Mitjana	3.0	(Fujii et al., 2018)
França	2017	Rang mitjana	<LDD-15.1	(Inthavong et al., 2017)
USA	2012	IC (P95)	<LDD-0.55 ng/g	(Carignan et al., 2012)
UK	2011	Mitjana	0.06	(Abdallah & Harrad, 2011)

LDD= límit de detecció.DS= Desviació estàndard.

Taula 4. Mitjana d'exposicions de BPA i TBBPA total d'un lactant publicat a la literatura científica.

	Any	Mitjana	Exposició (µg/kg/dia)	diària	Referencia
BPA					
(materna)					
Reus, Espanya	2021	Mitjana(P95)	0.61(1.34)		Estudi actual
Madrid, Espanya	2019	Mitjana	0.04*		(Martínez et al., 2019)
Valencia, Espanya	2019	Mitjana(P95)	0.04(1)		(Dualde et al., 2019)
Xina	2020	Mitjana	0.024		(Jin et al., 2020)
BPA					
(formula)					
Madrid, Espanya	2019	Mitjana	0.51*		(Martínez et al., 2019)
Índia	2021	Mitjana	0.09		(Karsauliya et al., 2021)
Xina	2015	Mitjana	5-17		(Niu et al., 2015)
Canada	2008	Mitjana	1.35		(Cao et al., 2008)
TBBPA					
(materna)					
Reus, Espanya	2021	Mitjana(P95)	0.03(0.11)*		Estudi actual

Madrid, Espanya	2019	Mitjana	0.07	(Martínez et al., 2019)
UK	2011	Mitjana	0.001	(Abdallah & Harrad, 2011)
Xina	2020	Mitjana	0.006	(Huang et al., 2020)
USA	2015	Rang	$4.6 \times 10^3 - 4.95 \times 10^3$	(Wikoff et al., 2015)

TBBPA

(formula)

Madrid, Espanya	2019	Mitjana	0.06*	(Martínez et al., 2019)
--------------------	------	---------	-------	-------------------------

*Els estudis son de lactants de 0-12 mesos d'edat. *Lactants de 1-6 mesos d'edat.*

Taula 5. Exposició dels nadons al BPA.

	ILL (mitjana)	ILL superior a la mitjana	ILL (P95)	ILL P95
<1 mes	0.96	1.39	2.21	3.20
1r mes	0.96	1.27	2.21	2.92
2n mes	0.92	1.20	2.12	2.77
3r mes	0.81	1.04	1.87	2.40
4t mes	0.72	0.90	1.65	2.06
5é mes	0.64	0.90	1.47	2.06
6é mes	0.65	0.90	1.49	2.08
7é mes	0.48	0.80	1.11	1.84
9é mes	0.46	0.76	1.06	1.74
12é mes	0.30	0.65	0.69	1.49

ILL = Ingesta de llet. Unitats en $\mu\text{g/kg/dia}$.

Taula 6. Exposició dels nadons al TBBPA.

	<i>ILL (mitjana)</i>	<i>ILL superior a la mitjana</i>	<i>ILL (P95)</i>	<i>ILL P95</i>
<1 mes	0.05	0.17	0.07	0.25
1r mes	0.05	0.17	0.06	0.23
2n mes	0.04	0.17	0.06	0.22
3r mes	0.04	0.15	0.05	0.19
4t mes	0.03	0.13	0.04	0.16
5é mes	0.03	0.13	0.04	0.16
6é mes	0.03	0.12	0.04	0.16
7é mes	0.02	0.09	0.04	0.14
9é mes	0.02	0.08	0.04	0.14
12é mes	0.01	0.05	0.03	0.12

ILL = Ingesta de llet. Unitats en $\mu\text{g/kg/dia}$.

Conclusions

El BPA i TBBPA són compostos que es troben al nostre entorn de manera diària i l'exposició dels infants a aquests compostos a través de la llet materna està associat amb molts problemes de salut. És per aquest motiu que en aquest estudi s'ha estimat l'exposició dels nadons al BPA i TBBPA en llet materna a través de la ingesta dietètica i les característiques de la mare, amb la finalitat de millorar el coneixement sobre els riscos que suposen per la salut de l'infant.

No s'han trobat diferències significatives respecte als nivells de BPA en llet humana, independentment de les característiques de la mare (per exemple, IMC, nacionalitat, nivell educatiu o ingressos). Tot i això, s'han observat diferències significatives ($p > 0.05$) en els nivells de BPA respecte a l'edat de la mare, com major és l'edat de la mare (> 35 anys) menor és la concentració de BPA en llet materna.

En quant la ingesta dietètica, no s'ha trobat correlació entre l'alimentació de la mare i nivells superiors de BPA. Tot i això, hem trobat una tendència creixent de les concentracions de BPA en mares que consumeixen més de 2 cops/setmana llet de vaca. A més a més, les mares que consumeixen menjar en envasos de plàstic més de 2 cops/setmana, tenen nivells de BPA més elevats. Mentre que les mares que escalfen el menjar en recipients de plàstic entre 1-2 cops/setmana tenen concentracions més elevades de TBBPA.

L'exposició al BPA i TBBPA en llet materna dels nadons mostra una tendència decreixent en els diferents períodes d'alimentació (1-12 mesos). La mitjana d'exposició al BPA en llet materna dels nadons del nostre estudi és de 0.61 µg/kg/dia, aquest valor queda per sota del llindar establert per la EFSA (4 µg/kg/dia). No podem saber si aquesta exposició representa un risc per la salut dels nadons a llarg termini, ja que aquest valor és per la població general i en el nostre cas, estem avaluant l'exposició d'un grup de població molt vulnerable (nadons d'1 a 12 mesos d'edat). Per això, tot i que estem per sota del valor de la EFSA (no actualitzat), podria suposar un risc per la població del nostre estudi. D'altra banda, el valor mitjà d'exposició al TBBPA és de 0.03 µg/kg/dia, el qual també es troba molt per sota del llindar recomanat per la EFSA (1 mg/kg/dia). Així com en el BPA, també s'hauria d'avaluar el risc en nadons.

Finalment, les implicacions que té per la salut del nadó l'exposició a aquests compostos s'hauria de seguir abordant perquè està associat amb problemes en el desenvolupament del nadó i malalties cròniques a llarg termini. Per tant, s'haurien d'utilitzar estratègies per reduir la seva producció i restringir el seu ús en productes destinats als infants i a les dones embarassades o en període de lactància.

Recomanacions per Reduir l'Exposició Dietètica del BPA i TBBPA

Tot i que hi ha una necessitat urgent de tenir dades sobre l'associació entre els nivells de DEs com el BPA i TBBPA en edat reproductiva i els resultats de l'embaràs, se sap que l'exposició a la dieta és rellevant. Això és pel fet que hi pot haver una variabilitat substancial en les concentracions d'aquests compostos dins dels grups d'aliments en funció de la regió de producció d'aliments, les pràctiques de processament, la presència i el tipus d'embalatge i el contingut de lípids (Pacyga et al., 2019). En estudis recents les dades epidemiològiques i de vigilància dels aliments van revelar que els aliments d'origen animal són les principals fonts de BPA, en part perquè tenen capacitat lipòfila i poden acumular-se en aliments que contenen

greixos com la llet (Georgescu & Georgescu, 2013). Les aus de corral, alguns productes lactis (nata) i els greixos es contaminen habitualment amb concentracions més elevades de BPA que altres aliments (Gyllenhammar et al., 2012). També es troben concentracions detectables de BPA en productes de mar, especialment si són congelats o en conserva, i si es consumeixen $\geq$ 1-3 vegades/setmana, cosa que el converteix en una font important de BPA durant l'embaràs (Mariscal-Arcas et al., 2009; Pacyga et al., 2019). Per contra, la llet, el iogurt i els ous contenen baixes concentracions de BPA en el seu conjunt (Serrano et al., 2014). Pel que fa als vegetals i fruites que es troben en envasos de plàstic o en conserva, contenen altes concentracions de BPA (Martínez et al., 2017), mentre que les fruites i verdures fresques, la pasta, els llegums, els fideus i l'arròs s'associen a exposicions més baixes (EFSA, 2015). La carn fresca, el peix i les verdures que no s'envasen en plàstic tenen una concentració més baixa de BPA (Pacyga et al., 2019), mentre que els productes precuinats i de menjar ràpid emmagatzemat en bosses i llaunes de plàstic són una font important d'exposició al BPA (Çiftçi et al., 2021; Kim et al., 2020; Rolfo et al., 2020).

Per una altra banda, la carn i els productes carnis són la principal font en la ingesta dietètica total de TBBPA (Z.-X. Shi et al., 2009; Z. Shi et al., 2017). A més a més, també ens trobem exposats al TBBPA a través del consum de peix i marisc (Driffield et al., 2008).

Per tant, per tal de reduir l'exposició al BPA i TBBPA en la ingesta dietètica:

- 1) Consumir peixos de nivells tròfics inferiors (menor contingut compostos orgànics). Els peixos grans estan exposats a concentracions més elevades de DEs a causa de la bioacumulació i biomagnificació (Paliwoda et al., 2016). Les espècies més contaminades són la sardina, el salmonet i verat (Perelló et al., 2015), i peixos amb gran quantitat de teixit gras (salmó i truita) (Struciński et al., 2013). Les persones que segueixen una dieta baixa en consum de peixos poden suplir la manca de DHA amb oli de peix o suplementos. Aquests suplementos solen presentar-se en forma de microcàpsules que protegeixen els àcids grassos inestables contra la degradació (J. Barrow et al., 2009; Sanguansri et al., 2015).
- 2) Reduir o evitar el consum d'aliments envasats en plàstic i conserves en llauna. La FDA (l'Administració de Medicaments i Aliments dels EUA) recomana no abusar

d'aliments enllaunats, ja que el BPA pot filtrar-se en el contingut dels aliments, especialment en líquids, com les sopes i les salses. En el cas dels aliments envasats amb plàstic també pot produir-se la migració d'aquest component a l'aliment, augmentat l'exposició a aquest compost (EFSA, 2015). A més a més la reutilització perllongada d'ampolles de plàstic també afavoreix l'alliberació de BPA al llarg del temps (Nam et al., 2010). També és pot optar per ampolles de plàstic lliures de BPA les quals porten un codi de reciclatge amb el número 1 (PET), segons la Unitat Especial de Salut Ambiental. Tot i això, existeix controvèrsia amb el PET considerat com "segur", tot i que no allibera BPA, pot alliberar altre tipus de substàncies com el TBBPA que també poden resultar perjudicials per a la salut. Existeixen alternatives als envasos de plàstic, incloent-hi el cristall, la ceràmica, la fusta o l'acer inoxidable. Tots aquests tenen més durabilitat, redueixen la generació de deixalles i per descomptat, l'exposició al BPA.

3) Evitar el consum d'aliments escalfats en envasos de plàstic. La calor intensa pot afavorir la separació de les partícules de BPA d'aquests envasos i migrar al contingut del recipient (Munguia-Lopez & Soto-Valdez, 2001). Millor escalfar el menjar en plats o recipients de vidre. De la mateixa manera, el pH dels aliments (el que anomenem acidesa) també afavoreix l'alliberament de BPA dels envasos de plàstics que els contenen (Konieczna et al., 2015). La migració de BPA és més gran en begudes carbonatades i aliments àcids com la salsa de tomàquet o els suc de cítrics (Kovačič et al., 2020). Per tant, evitar comprar aliments àcids que estiguin envasats amb plàstic, com el tomàquet en brick o els suc en ampolles de plàstic; escollir sempre els productes envasats amb vidre.

4) Afavorir el consum de productes no envasats com la fruita i verdura fresca de temporada. Intentar que aquests productes siguin de proximitat, ja que es redueix molt el temps transcorregut entre la recol·lecció i la consumició, pel que les propietats organolèptiques de l'aliment es mantenen gairebé intactes. A més a més, també hi ha raons mediambientals i econòmiques, ja que aquests tipus de productes són més sostenibles, consumeixen menys recursos naturals i combustible en el transport.

Bibliografia

- Abdallah, M. A.-E., Harrad, S. (2011). Tetrabromobisphenol-A, hexabromocyclododecane and its degradation products in UK human milk: relationship to external exposure. *Enviroment International*. 37, 443–448.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.envint.2010.11.008>.
- Acconcia, F., Pallottini, V., Marino, M. (2015). Molecular Mechanisms of Action of BPA. *Dose-Response*. 13, 1559325815610582.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1177/1559325815610582>.
- Adesman, A. M., Soled, D. B., Rosen, L. S. (2017). Formula Feeding as a Risk Factor for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Is Bisphenol A Exposure a Smoking Gun? *J. Dev Behav Pediatr*. 38, 545–551. <https://doi.org/https://doi.org/10.1097/DBP.0000000000000468>.
- Adeyi, A. A., Babalola, B. A. (2019). Bisphenol-A (BPA) in Foods commonly consumed in Southwest Nigeria and its Human Health Risk. *Sci Rep*. 9, 17458.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1038/s41598-019-53790-2>.
- Andreas, N. J., Kampmann, B., Le-Doare, K. M. (2015). Andreas NJ, Kampmann B, Mehring Le-Doare K (2015) Human breast milk: a review on its composition and bioactivity. *Early Human Dev*. 91, 629–635.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2015.08.013>.
- Bai, P. Y., Wittert, G. A., Taylor, A. W., Martin, S. A., Milne, R. W., Shi, Z. (2015). The association of socio-demographic status, lifestyle factors and dietary patterns with total urinary phthalates in Australian men. *PLoS One*. 10, 0122140.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1371/journal.pone.0122140>.
- Bemrah, N., Jean, J., Rivière, G., Sanaa, M., Leconte, S., Bachelot, M., Deceuninck, Y., Bizec, B. Le, Dauchy, X., Roudot, A.-C., Camel, V., Grob, K., Feidt, C., Picard-Hagen,

- N., Badot, P.-M., Foures, F., Leblanc, J.-C. (2014). Assessment of dietary exposure to bisphenol A in the French population with a special focus on risk characterisation for pregnant French women. *Food Chem Toxicol.* 72, 90–97.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.fct.2014.07.005>.
- Björnsdotter, M. K., Boer, J., Ballesteros-Gómez, A. (2017). Bisphenol A and replacements in thermal paper: a review. *Chemosphere.* 182, 691–706.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2017.05.070>
- Braun, J. M. (2017). Early-life exposure to EDCs: role in childhood obesity and neurodevelopment. *Nat Rev Endocrinol.* 13, 161–173.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1038/nrendo.2016.186>.
- Braunrath, R., Podlipna, D., Padlesak, S., Cichna-Markl, M. (2005). Determination of bisphenol A in canned foods by immunoaffinity chromatography, HPLC, and fluorescence detection. *J Agric Food Chem.* 53, 8911–8917.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1021/jf051525j>.
- Bzikowska, A., Czerwonogrodzka-Senczyna, A., Wesołowska, A., Weker, H. (2017). Nutrition during breastfeeding - impact on human milk composition. *Pol Merkur Lekarski.* 43, 276–280.
- Calafat, A. M., Weuve, J., Ye, X., Jia, L. T., Hu, H., Ringer, S., Huttner, K., Hauser, R. (2009). Exposure to bisphenol A and other phenols in neonatal intensive care unit premature infants. *Environ Health Perspect.* 117, 639–644.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1289/ehp.0800265>.
- Calafat, A. M., Ye, X., Wong, L. Y., Reidy, J. A., Needham, L. (2008). Exposure of the U.S. population to bisphenol A and 4-tertiary-octylphenol: 2003-2004. *Environ Health Perspect.* 116, 39–44. <https://doi.org/https://doi.org/10.1289/ehp.10753>

- Cao, X.-L., Dufresne, G., Belisle, S., Clement, G., Falicki, M., Beraldin, F., Rulibikiye, A. (2008). Levels of bisphenol A in canned liquid infant formula products in Canada and dietary intake estimates. *J Agric Food Chem.* 56, 7919–7924.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1021/jf8008712>.
- Cao, X.-L., Popovic, S., Arbuckle, T. E., Fraser, W. D. (2015). Determination of free and total bisphenol A in human milk samples from Canadian women using a sensitive and selective GC-MS method. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess.* 32, 120–125. <https://doi.org/10.1080/19440049.2014.980855>.
- Cardoso, O. O., Julião, F. C., Alves, R. I. S., Baena, A. R., Díez, I. G., Suzuki, M. N., Celere, B. S., Nadal, M., Domingo, J. L., Segura-Muñoz, S. I. (2014). Concentration Profiles of Metals in Breast Milk, Drinking Water, and Soil: Relationship Between Matrices. *Biological Trace Element Research.* 160, 116–122.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1007/s12011-014-0030-8>.
- Carignan, C. C., Abdallah, M. A.-E., Wu, N., Heiger-Bernays, W., McClean, M. D., Harrad, S., Webster, T. F. (2012). Predictors of tetrabromobisphenol-A (TBBP-A) and hexabromocyclododecanes (HBCD) in milk from Boston mothers. *Environmental Science and Technology.* 46, 12146–12153.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1021/es302638d>.
- Cariou, R., Antignac, J.-P., Zalko, D., Berrebi, A., Cravedi, J.-P., Maume, D., Marchand, P., Monteau, F., Riu, A., Andre, F., Bizec, B. Le. (2008). Exposure assessment of French women and their newborns to tetrabromobisphenol-A: Occurrence measurements in maternal adipose tissue, serum, breast milk and cord serum. *Chemosphere.* 73, 1036–1041. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2008.07.084>.
- Čechová, E., Scheringer, M., Seifertová, M., Mikeš, O., Kroupová, K., Kuta, J., Forn, J.,

- Eggesbø, M., Quaak, I., Cock, M. de, Bor, M. van de, Patayová, H., Murínová, Ľ. P., Kočan, A. (2017). Developmental neurotoxicants in human milk: Comparison of levels and intakes in three European countries. *Sci Total Environ.* 579, 637–645.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2016.11.046>.
- Çiftçi, S., Yalçın, S. S., Samur, G. (2021). Bisphenol A Exposure On Exclusively Breastfed Infants In Lactating Women: An Observational Cross-Sectional Study. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* <https://doi.org/https://doi.org/10.4274/jcrpe.galenos.2021.2020.0305>
- Corrales, J., Kristofco, L. A., Baylor Steele, W., Yates, B. S., Breed, C. S., Williams, S. E., Brooks, B. W. (2015). Global Assessment of Bisphenol A in the Environment: Review and Analysis of Its Occurrence and Bioaccumulation. *Dose-Response.* 13, 1–29.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1177/1559325815598308>.
- Covaci, A., Hond, E. Den, Geens, T., Govarts, E., Koppen, G., Frederiksen, H., Knudsen, L. E., Mørck, T. A., Gutleb, A. C., Guignard, C., Cocco, E., Horvat, M., Heath, E., Kosjek, T., Mazej, D., Tratnik, J. S., Castaño, A., Esteban, M., Cutanda, F., Koch, H. M. (2015). Urinary BPA measurements in children and mothers from six European member states: Overall results and determinants of exposure. *Environ Res.* 141, 77–85.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.envres.2014.08.008>.
- Covaci, A., Voorspoels, S., Abdallah, M. A.-E., Geens, T., Harrad, S., J. Lawd, R. (2009). Analytical and environmental aspects of the flame retardant tetrabromobisphenol-A and its derivatives. *J Chromatogr.* 1216, 346–363.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.chroma.2008.08.035>.
- Cruz, G. C., Din, Z., Feri, C. D., Balaoing, A. M., Marie, E., Navidad, H. M., Margot, M., Schlaaff, F., Winter, J. (2009). Analysis of toxic heavy metals (arsenic, lead, and mercury) in selected infant formula milk commercially available in the Philippines. *By*

Aas Int Sci Res J. 1, 40–51.

- Cunha, S. C., Oliveira, C., Fernandes, J. O. (2016). Development of QuEChERS-based extraction and liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for simultaneous quantification of bisphenol A and tetrabromobisphenol A in seafood: fish, bivalves, and seaweeds. *Anal Bioanal Chem.* 409, 151–160.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1007/s00216-016-9980-3>.
- Danaher, M., Jordan, K. (2013). Identification of existing and emerging chemical residue contamination concerns in milk. *Irish Journal of Agricultural and Food Research.* 52, 173–183. <http://www.jstor.org/stable/23631029>.
- Deceuninck, Y., Bichon, E., Marchand, P., Boquien, C.-Y., Legrand, A., Boscher, C., Antignac, J. P., Bizec, B. Le. (2015). Determination of bisphenol A and related substitutes/analogues in human breast milk using gas chromatography-tandem mass spectrometry. *Anal Bioanal Chem.* 407, 2485–2497. <https://doi.org/10.1007/s00216-015-8469-9>.
- Driffield, M., Harmer, N., Bradley, E., Fernandes, A. R., Rose, M., Mortimer, D., Dicks, P. (2008). Determination of brominated flame retardants in food by LC-MS/MS: diastereoisomer-specific hexabromocyclododecane and tetrabromobisphenol A. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess.* 25, 895–903.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1080/02652030701882999>.
- Dualde, P., Pardo, O., Corpas-Burgos, F., Kuligowski, J., Gormaz, M., Vento, M., Pastor, A., Yusà, V. (2019). Biomonitoring of bisphenols A, F, S in human milk and probabilistic risk assessment for breastfed infants. *Sci Total Environ.* 668, 797–805.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.03.024>.
- EFSA, 2017. *Bisphenol A (BPA) hazard assessment protocol*.

- <https://doi.org/https://doi.org/10.2903/sp.efsa.2017.EN-1354>.
- EFSA, 2015. Scientific Opinion on the risks to public health related to the presence of bisphenol A (BPA) in foodstuffs: executive summary. *EFSA J.* 13, 1–621.
- Emmet, P. M., Rogers, I. S. (1997). Properties of human milk and their relationship with maternal nutrition. *Early Human Dev.* 29, 49.
- [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/s0378-3782\(97\)00051-0](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/s0378-3782(97)00051-0).
- EPA, 2011. Exposure Factors Handbook, 2011 ed. U.S. *Environmental Protection Agency EPA*, 1–1466. <https://doi.org/doi:EPA/600/R-090/052>.
- E.P, 2011. Comission Directive 2011/8/EU. *Off. J.Eur.Communities*, 29–32.
- Fujii, Y., Kato, Y., Masuda, N., Harada, K. H., Koizumi, A., Haraguchi, K. (2018). Contamination trends and factors affecting the transfer of hexabromocyclododecane diastereomers, tetrabromobisphenol A, and 2,4,6-tribromophenol to breast milk in Japan. *Environ Pollut.* 237, 936–943.
- <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.envpol.2018.03.015>.
- Geens, T., Aerts, D., Berthot, C., Bourguignon, J. P., Goeyens, L., Lecomte, P., Maghuin-Rogister, G., Pironnet, A. M., Pussemier, L., Scippo, M. L., Van Loco, J., Covaci, A. (2012). A review of dietary and non-dietary exposure to bisphenol-A. *Food and Chemical Toxicology.* 50, 3725–3740.
- <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.fct.2012.07.059>.
- Geens, T., Goeyens, L., Covaci, A. (2011). Are potential sources for human exposure to bisphenol-A overlooked? *Int J Hyg Environ Health.* 214, 339–347.
- <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2011.04.005>.
- Georgescu, B., Georgescu, C. E. (2013). Bisphenol A levels in commercial milk, infant formula and dairy products. *Anim Biol Anim Husb.* 5, 171–174.

- Geyer, S., Peter, R. (2000). Income, occupational position, qualification and health inequalities--competing risks? (comparing indicators of social status). *J Epidemiol Community Health*. 54, 299–305. <https://doi.org/https://doi.org/10.1136/jech.54.4.299>.
- Gingrich, J., Filipovic, D., Conolly, R., Bhattacharya, S., Veiga-López, A. (2021). Pregnancy-specific physiologically-based toxicokinetic models for bisphenol A and bisphenol S. *Enviroment International*. 147, 106301. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.106301>.
- Gochfeld, M., Burger, J. (2011). Disproportionate exposures in environmental justice and other populations: the importance of outliers. *Am J Public Health*. 101, 53–63. <https://doi.org/https://doi.org/10.2105/ajph.2011.300121>.
- Goetz, N. von, Pirow, R., Hart, A., Bradley, E., Poças, F., Arcella, D., Lillegard, I. T. L., Simoneau, C., Engelen, J. van, Husoy, T., Theobald, A., Leclercq, C. (2017). Including non-dietary sources into an exposure assessment of the European Food Safety Authority: The challenge of multi-sector chemicals such as Bisphenol A. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. 85, 70–78. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2017.02.004>.
- Gomez-Gallego, C., Garcia-Mantrana, I., Salminen, S., Collado, M. C. (2016). The human milk microbiome and factors influencing its composition and activity. *Semin Fetal Neonatal Med*. 21, 400–405. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.siny.2016.05.003>
- Gómez-Gallego, C., Kumar, H., García-Mantrana, I., Toit, E. du, Soumela, J. P., Linderborg, K. M., Zhang, Y., Isolauri, E., Yang, B., Salminen, S., Collado, M. C. (2017). Breast Milk Polyamines and Microbiota Interactions: Impact of Mode of Delivery and Geographical Location. *Ann Nutr Metab*. 70, 184–190. <https://doi.org/https://doi.org/10.1159/000457134>.

- Goodson, A., Robin, H., Summerfield, W., Cooper, I. (2004). Migration of bisphenol A from can coatings--effects of damage, storage conditions and heating. *Food Addit Contam.* 21, 1015–1026. <https://doi.org/https://doi.org/10.1080/02652030400011387>.
- Grumetto, L., Gennari, O., Montesano, D., Ferracane, R., Ritieni, A., Albrizio, S., Barbato, F. (2013). Determination of five bisphenols in commercial milk samples by liquid chromatography coupled to fluorescence detection. *J Food Prot.* 76, 1590–1596. <https://doi.org/https://doi.org/10.4315/0362-028x.jfp-13-054>.
- Gyllenhammar, I., Glynn, A., Darnerud, P. O., Lignell, S., Delft, R., Aune, M. (2012). No 4-Nonylphenol and bisphenol A in Swedish food and exposure in Swedish nursing women. *Environ Int.* 43, 21–28. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.envint.2012.02.010>.
- Hartle, J. C., Navas-Acien, A., Lawrence, R. S. (2016). The consumption of canned food and beverages and urinary Bisphenol A concentrations in NHANES 2003–2008. *Environmental Research.* 150, 375–382. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.envres.2016.06.008>.
- Hennet, T., Borsig, L. (2016). Breastfed at Tiffany's. *Trends in Biochemical Sciences.* 41, 508–518. <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2016.02.008>.
- Huang, M., Li, J., Xiao, Z., Shi, Z. (2020). Tetrabromobisphenol A and hexabromocyclododecane isomers in breast milk from the general population in Beijing, China: Contamination levels, temporal trends, nursing infant's daily intake, and risk assessment Tetrabromobisphenol A and hexabromocyclododeca. *Chemosphere.* 244, 125524. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2019.125524>.
- Inthavong, C., Hommet, F., Bordet, F., Rigourd, V., Guérin, T., Dragacci, S. (2017). Simultaneous liquid chromatography–tandem mass spectrometry analysis of brominated flame retardants (tetrabromobisphenol A and hexabromocyclododecane

- diastereoisomers) in French breast milk. *Chemosphere*. 186, 762–769.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2017.08.020>.
- J.Barrow, C., Nolan, C., J.Holubb, B. (2009). Bioequivalence of encapsulated and microencapsulated fish-oil supplementation. *Journal of Functional Foods*. 3, 38–43.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jff.2008.09.006>.
- Jin, H., Xie, J., Mao, L., Zhao, M., Bai, X., Wen, J., Shen, T., Wu, P. (2020). Bisphenol analogue concentrations in human breast milk and their associations with postnatal infant growth. *Environ Pollut*. 259, 113779.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.envpol.2019.113779>.
- Kacew, S., Hayes, A. W. (2020). Absence of neurotoxicity and lack of neurobehavioral consequences due to exposure to tetrabromobisphenol A (TBBPA) exposure in humans, animals and zebrafish Absence of neurotoxicity and lack of neurobehavioral consequences due to exposure to tetrabromobis. *Arch Toxicol*. 94, 59–66.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1007/s00204-019-02627-y>.
- Karsauliya, K., Bhateria, M., Sonker, A., Singh, S. P. (2021). Determination of Bisphenol Analogues in Infant Formula Products from India and Evaluating the Health Risk in Infants Associated with Their Exposure. *J Agric Food Chem*. 69, 3932–3941.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1021/acs.jafc.1c00129>.
- Kim, S., Eom, S., Kim, H.-J., Lee, J. J., Choi, G., Choi, S., 6, S. K., Kim, S. Y., Cho, G., Kim, Y. D., Suh, E., Kim, S. K., Kim, S., Kim, G.-H., Moon, H.-B., Park, J., Kim, S., Choi, K., Eun, S.H. (2018). Association between maternal exposure to major phthalates, heavy metals, and persistent organic pollutants, and the neurodevelopmental performances of their children at 1 to 2 years of age- CHECK cohort study. *Sci Total Environ*. 624, 377–384. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2017.12.058>.

- Kim, S., Lee, I., Lim, J.-E., Lee, A., Moon, H.-B., Park, J., Choi, K. (2020). Dietary contribution to body burden of bisphenol A and bisphenol S among mother-children pairs. *Sci Total Environ.* 744, 140856.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.140856>.
- Konieczna, A., Rutkowska, A., Rachoń, D. (2015). Health risk of exposure to Bisphenol A (BPA). *Rocz Panstw Zakl Hig.* 66, 5–11.
- Kovačič, A., Gys, C., Gulin, M. R., Kosjek, T., Heath, D., Covaci, A., Heath, E. (2020). The migration of bisphenols from beverage cans and reusable sports bottles. *Food Chem.* 331, 127326. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2020.127326>.
- Liu, J., Wattar, N., Field, C. J., Dinu, I., Dewey, D., Martin, J. W., Team, Ap. study. (2018). Exposure and dietary sources of bisphenol A (BPA) and BPA-alternatives among mothers in the APrON cohort study. *Enviroment Int.* 119, 319–326.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.07.001>.
- Liu, X., Ji, Y., Zhang, H., Liu, M. (2008). Elimination of matrix effects in the determination of bisphenol A in milk by solid-phase microextraction-high-performance liquid chromatography. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess.* 25, 772–778. <https://doi.org/https://doi.org/10.1080/02652030701713921>.
- Lopes, B. R., Barreiro, J. C., Cass, Q. B. (2016). Bioanalytical challenge: A review of environmental and pharmaceuticals contaminants in human milk. *J Pharm Biomed Anal.* 130, 318–325. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jpba.2016.06.012>.
- Lu, S., Yu, Y., Ren, L., Zhang, X., Liu, G., Yu, Y. (2018). Estimation of intake and uptake of bisphenols and triclosan from personal care products by dermal contact. *Science of The Total Environment.* 621, 1389–9697.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2017.10.088>.

- Lyons, K. E., Ryan, C. A., Dempsey, E. M., Ross, R. P., Stanton, C. (2020). Breast Milk, a Source of Beneficial Microbes and Associated Benefits for Infant Health. *Nutrients*. 12, 1039. <https://doi.org/10.3390/nu12041039>.
- Man, Y. B., 2, K. L. C., Xing, G. H., Chan, J. K. Y., 5, S. C. W., Wong, M. H. (2017). A pilot study on health risk assessment based on body loadings of PCBs of lactating mothers at Taizhou, China, the world's major site for recycling transformers. *Environ Pollut*. 227, 364–371. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2017.04.069>.
- Mandal, S. M., Bharti, R., Porto, W. F., Gauri, S. S., Mandal, M., Franco, O. L., Ghosh, A. K. (2014). Identification of multifunctional peptides from human milk. *Peptides*. 56, 84–93. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2014.03.017>.
- Mariscal-Arcas, M., Rivas, A., Granada, A., Monteagudo, C., Murcia, M. A., Olea-Serrano, F. (2009). Dietary exposure assessment of pregnant women to bisphenol-A from cans and microwave containers in Southern Spain. *Food Chem Toxicol*. 47, 506–510. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2008.12.011>.
- Martin, C. R., 2, P.-R. L., Blackburn, G. L. (2016). Review of Infant Feeding: Key Features of Breast Milk and Infant Formula. *Nutrients*. 8, 279. <https://doi.org/10.3390/nu8050279>.
- Martínez, M. A., Castro, I., Rovira, J., Ares, S., Rodríguez, J. M., Cunha, S. C., Casal, S., Fernandes, J. O., Schuhmacher, M., Nadal, M. (2019). Early-life intake of major trace elements, bisphenol A, tetrabromobisphenol A and fatty acids: Comparing human milk and commercial infant formulas. *Environ Res*. 169, 246–255. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2018.11.017>.
- Martínez, M. Á., González, N., Martí, A., Marquès, M., Rovira, J., Kumar, V., Nadal, M. (2021). Human biomonitoring of bisphenol A along pregnancy: An exposure

- reconstruction of the EXHES-Spain cohort. *Environ Res.* 196, 110941.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.envres.2021.110941>.
- Martínez, M. A., Rovira, J., Sharma, R. P., Nadal, M., Schuhmacher, M., Kumar, V. (2017). Prenatal exposure estimation of BPA and DEHP using integrated external and internal dosimetry: A case study. *Environ Res.* 158, 566–575.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.envres.2017.07.016>.
- Matos, C., Ribeiro, M., Guerra, A. (2015). Breastfeeding: Antioxidative properties of breast milk. *J Appl Biomed.* 13, 169–180. [https://doi.org/DOI: 10.1016/j.jab.2015.04.003](https://doi.org/DOI:10.1016/j.jab.2015.04.003)
- Mead, M. N. (2008). Contaminants in human milk. Weighing the risks against the benefits of breastfeeding. *Environmental Health Perspectives.* 116, 116–426.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1289/ehp.116-a426>.
- Mendoca, K., Hauser, R., Calafat, A. M., Arbuckle, T. E., Duty, S. M. (2015). Bisphenol A concentrations in maternal breast milk and infant urine. *Int Arch Occup Environ Health.* 87, 13–20. <https://doi.org/https://doi.org/10.4081/pmc.2017.155>.
- Mercogliano, R., Santonicola, S. (2018). Investigation on bisphenol A levels in human milk and dairy supply chain: A review. *Food Chem Toxicol.* 114, 98–107.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.fct.2018.02.021>.
- Michalowicz, J. (2014). Bisphenol A – Sources, toxicity and biotransformation. *Environmental Toxicology and Pharmacology.* 37, 738–758.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.etap.2014.02.003>.
- Molina-García, L., Córdova, M. L. F., Ruiz-Medina, A. (2012). Analysis of Bisphenol A in milk by using a multicommuted fluorimetric sensor. *Talanta.* 96, 195–201.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.talanta.2012.02.021>.
- Mosca, F., Gianni, M. L. (2017). Human milk: composition and health benefits. *La Pediatria*

- Medica e Chirurgica*. 39, 47–52. <https://doi.org/https://doi.org/10.4081/pmc.2017.155>.
- Munguia-Lopez, E. M., Soto-Valdez, H. (2001). Effect of heat processing and storage time on migration of bisphenol A (BPA) and bisphenol A-diglycidyl ether (BADGE) to aqueous food simulant from Mexican can coatings. *J Agric Food Chem*. 49, 3666–3671. <https://doi.org/https://doi.org/10.1021/jf0009044>.
- Mustieles, V., D’Cruz, S. C., Couderq, S., Rodríguez-Carrillo, A., Fini, J.-B., Hofer, T., Steffensen, I.-L., Dirven, H., Barouki, R., Olea, N., Fernández, M. F., David, A. (2020). Bisphenol A and its analogues: A comprehensive review to identify and prioritize effect biomarkers for human biomonitoring. *Enviroment Int*. 144, 105811. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.105811>.
- Myridakis, A., Chalkiadaki, G., Fotou, M., Kogevinas, M., Chatzi, L., Stephanou, E. G. (2016). Exposure of Preschool-Age Greek Children (RHEA Cohort) to Bisphenol A, Parabens, Phthalates, and Organophosphates. *Environmental Science and Technology*. 50, 932–941. <https://doi.org/https://doi.org/10.1021/acs.est.5b03736>.
- Nam, S.-H., Seo, Y.-M., Kim, M.-G. (2010). Bisphenol A migration from polycarbonate baby bottle with repeated use. *Chemosphere*. 79, 949–952.
- Nelson, J. W., Scammell, M. K., Hatch, E. E., Webster, T. F. (2012). Social disparities in exposures to bisphenol A and polyfluoroalkyl chemicals: a cross-sectional study within NHANES 2003-2006. *Environ Health*. 11, 10. <https://doi.org/doi:10.1186/1476-069X-11-10>.
- Niu, Y., Zhang, J., Duan, H., Wu, Y., Shao, B. (2015). Bisphenol A and nonylphenol in foodstuffs: Chinese dietary exposure from the 2007 total diet study and infant health risk from formulas. *Food Chem*. 167, 320–325. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2014.06.115>.

- O'Connor, N. R. (2009). Infant formula. *Am Fam Physician*. 79, 565–570.
- Oftedal, O. . (2012). The evolution of milk secretion and its ancient origins. *Animal*. 6, 355–368. <https://doi.org/https://doi.org/10.1017/S1751731111001935>.
- Oh, J., Choi, J. W., Ahn, Y. A., Kim, S. (2018). Pharmacokinetics of bisphenol S in humans after single oral administration. *Enviroment International*. 112, 127–133. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.envint.2017.11.020>.
- Pacyga, D. C., Sathyanarayana, S., Strakovsky, R. S. (2019). Dietary Predictors of Phthalate and Bisphenol Exposures in Pregnant Women. *Adv Nutr*. 10, 803–815. <https://doi.org/https://doi.org/10.1093/advances/nmz029>.
- Paliwoda, R. E., Newbigging, A. M., Wang, Z., Le, X. C. (2016). Benefits and risks associated with consumption of Great Lakes fish containing omega-3 fatty acids and polychlorinated biphenyls (PCBs). *J Environ Sci*. 41, 1–5. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jes.2015.12.002>.
- Paseiro-Cerrato, R., Jager, L. De, Begley, T. H. (2021). Migration of phenolic brominated flame retardants from contaminated food contact articles into food simulants and foods. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess*. 38, 464–475. <https://doi.org/https://doi.org/10.1080/19440049.2020.1871082>.
- Perelló, G., Díaz-Ferrero, J., Llobet, J. M., Castell, V., Vicente, E., Nadal, M., Domingo, J. L. (2015). Human exposure to PCDD/Fs and PCBs through consumption of fish and seafood in Catalonia (Spain): Temporal trend. *Food Chem Toxicol*. 81, 28–33. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.fct.2015.04.010>.
- Porras, S. P., Heinälä, M., Santonen, T. (2014). Bisphenol A exposure via thermal paper receipts. *Toxicology Letters*. 230, 413–420. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2014.08.020>.

- Pozzo, G., Manco, I., Vietri, M. T., Mita, L., Altucci, L., Mita, D. G., Mariano, M. (2008).
Laccase treatment impairs bisphenol A-induced cancer cell proliferation affecting
estrogen receptor alpha-dependent rapid signals. *IUBMB Life*. 60, 843–852.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1002/iub.130>.
- PubChem, 2021a. PubChem Compound Summary for CID 6618, Tetrabromobisphenol A.
National Center for Biotechnology Information.
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Tetrabromobisphenol-A>.
- PubChem, 2021b. PubChem Compound Summary for CID 6623, Bisphenol A. *National
Center for Biotechnology Information*.
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Bisphenol-A>.
- Rebelo, F. M., Caldas, E. D. (2016). Arsenic, lead, mercury and cadmium: Toxicity, levels in
breast milk and the risks for breastfed infants. *Environmental Research*. 151, 671–688.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.envres.2016.08.027>.
- Rezg, R., El-Fazaa, S., Gharbi, N., Mornagui, B. (2014). Bisphenol A and human chronic
diseases: Current evidences, possible mechanisms, and future perspectives. *Enviroment
International*. 64, 83–90. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.envint.2013.12.007>.
- Rhie, Y.-J., Nam, H.-K., Oh, Y. J., Kim, H.-S., Lee, K.-H. (2014). Influence of bottle-feeding
on serum bisphenol a levels in infants. *J Korean Med Sci*. 29, 261–264.
<https://doi.org/https://doi.org/10.3346/jkms.2014.29.2.261>.
- Rochester, J. R. (2013). Bisphenol A and human health: A review of the literature.
Reproductive Toxicology. 42, 132–155.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2013.08.008>.
- Rolfo, A., Nuzzo, A. M., Amicis, R. De, Moretti, L., Bertoli, S., Leone, A. (2020). Fetal–
Maternal Exposure to Endocrine Disruptors: Correlation with Diet Intake and Pregnancy

Outcomes. *Nutrients*. 12, 1744.

<https://doi.org/https://dx.doi.org/10.3390%2Fnu12061744>.

- Rudel, R. A., Gray, J. M., Engel, C. L., Rawsthorne, T. W., Dodson, R. E., Ackerman, J. M., Rizzo, J., Nudelman, J. L., Brody, J. G. (2011). Food packaging and bisphenol A and bis (2-ethyhexyl) phthalate exposure: findings from a dietary intervention. *Environ Health Perspect*. 119, 914–920. <https://doi.org/https://doi.org/10.1289/ehp.1003170>.
- Sakhi, A. K., Lillegaard, I. T. L., Voorspoels, S., Carlsen, M. H., Løken, E. B., Brantsæter, A. L., Haugen, M., Meltzer, H. M., Thomsen, C. (2014). Concentrations of phthalates and bisphenol A in Norwegian foods and beverages and estimated dietary exposure in adults. *Enviroment Int*. 73, 259–269. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.envint.2014.08.005>.
- Sanguansri, L., Augustin, M. A., Lockett, T. J., Abeywardena, M. Y., Royle, P. J., Mano, M. T., Patten, G. S. (2015). Bioequivalence of n-3 fatty acids from microencapsulated fish oil formulations in human subjects. *Br J Nutr*. 113, 822–831. <https://doi.org/https://doi.org/10.1017/s000711451400436x>.
- Sathyanarayana, S., Garry Alcedo, B. E., Saelens, C. Z., Russell L Dills, J. Y., Lanphear, B. (2013). Unexpected results in a randomized dietary trial to reduce phthalate and bisphenol A exposures. *J Expo Sci Environ Epidemiol*. 23, 378–384. <https://doi.org/https://doi.org/10.1038/jes.2013.9>.
- Sayıcı, I. U., Orhon, F. S., Topçu, S., Ulukol, B., Baskan, S. (2019). Preliminary study on bisphenol A levels and possible exposure history of mother and exclusively breastfed infant pairs. *Eur J Pediatr*. 178(4), 541–550. <https://doi.org/10.1007/s00431-019-03329-4>
- Serrano, S. E., Braun, J., Trasande, L., Dills, R., Sathyanarayana, S. (2014). No Phthalates

- and diet: a review of the food monitoring and epidemiology data. *Environ Health*. 13, 43.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1186/1476-069x-13-43>.
- Shelton, J. F., Geraghty, E. M., Tancredi, D. J., Delwiche, L. D., Schmidt, R. J., Ritz, B., Hansen, R. L., Hertz-Picciotto, I. (2014). Neurodevelopmental disorders and prenatal residential proximity to agricultural pesticides: the CHARGE study. *Environ Health Perspect*. 122, 1103–1109. <https://doi.org/https://doi.org/10.1289/ehp.1307044>
- Shi, Z.-X., Wu, Y.-N., Li, J.-G., Zhao, Y.-F., Feng, J.-F. (2009). Dietary Exposure Assessment of Chinese Adults and Nursing Infants to Tetrabromobisphenol-A and Hexabromocyclododecanes: Occurrence Measurements in Foods and Human Milk. *Environmental Science and Technology*. 43, 4314–4319.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1021/es8035626>.
- Shi, Z., Zhang, L., Zhao, Y., Sun, Z., Zhou, X., Li, J., Wu, Y. (2017). No Dietary exposure assessment of Chinese population to tetrabromobisphenol-A, hexabromocyclododecane and decabrominated diphenyl ether: Results of the 5th Chinese Total Diet Study. *Environ Pollut*. 229, 539–547. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.envpol.2017.06.093>.
- Soleimani, S., Shahverdy, M. R., Mazhari, N., Abdi, K., Nejad, S. G., Shams, S., Alebooyeh, E., Khaghani, S. (2014). Lead concentration in breast milk of lactating women who were living in Tehran, Iran. *Acta Med Iran*. 52, 56–59.
- Struciński, P., Piskorska-Pliszczynska, J., Maszewski, S., Góralczyk, K., Warenik-Bany, M., Mikołajczyk, S., Czaja, K., Hernik, A., Ludwicki, J. K. (2013). PCDD/Fs and DL-PCBs intake from fish caught in Polish fishing grounds in the Baltic Sea--characterizing the risk for consumers. *Enviroment Int*. 56, 32–41.
<https://doi.org/10.1016/j.envint.2013.03.002>.
- Sun, Y., Irie, M., Kishikawa, N., Wada, M., Kuroda, N., Nakashima, K. (2004).

- Determination of bisphenol A in human breast milk by HPLC with column-switching and fluorescence detection. *Biomed Chromatogr.* 18, 501–507.
<https://doi.org/10.1002/bmc.345>. PMID: 15386523.
- Tehrany, E. A., Desobry, S. (2004). Partition coefficients in food/packaging systems: a review. *Food Addit Contam.* 21, 1186–1202.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1080/02652030400019380>.
- Thayer, K. A., Doerge, D. R., Hunt, D., Schurman, S. H., Twaddle, N. C., Churchwell, M. I., Garantziotis, S., Kissling, G. E., Easterling, M. R., Bucher, J. R., Birnbaum, L. S. (2015). Pharmacokinetics of bisphenol A in humans following a single oral administration. *Enviroment International.* 83, 107–115.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.envint.2015.06.008>.
- Turrell, G., Hewitt, B., Patterson, C., Oldenburg, B. (2003). Measuring socio-economic position in dietary research: is choice of socio-economic indicator important? *Public Health Nutr.* 6, 191–200. <https://doi.org/https://doi.org/10.1079/phn2002416>.
- Tuzimski, T., Szubartowski, S., Gadzała-Kopciuch, R., Miturski, A., Wójtowicz-Marzec, M., Kwaśniewski, W., Buszewski, B. (2020). Comparison of DAD and FLD Detection for Identification of Selected Bisphenols in Human Breast Milk Samples and Their Quantitative Analysis by LC-MS/MS. *J AOAC Int.* 103, 1029–1042.
<https://doi.org/10.1093/jaoacint/qsaa027>. PMID: 33241324.
- Urbaniak, M., Kiedrzyńska, E., Kiedrzyński, M., Zieliński, M., Grochowalski, A. (2015). The Role of Hydrology in the Polychlorinated Dibenzo--dioxin and Dibenzofuran Distributions in a Lowland River. *J Environ Qual.* 44, 1171–1182.
<https://doi.org/https://doi.org/10.2134/jeq2014.10.0418>.
- Usman, A., Ahmad, M. (2016). From BPA to its analogues: Is it a safe journey?

Chemosphere. 158, 131–142.

<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2016.05.070>.

Van-Landuyt, K., Nawrot, T., Geebelen, B., De-Munck, J., Snauwaert, J., Yoshihara, K.,

Sheers, H., Godderis, L., Hoet, P., Van-Meerbeek, B. (2011). How much do resin-based dental materials release? A meta-analytical approach. *Dent Mater*. 27, 723–747.

<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.dental.2011.05.001>.

Vandermeersch, G., Lourenço, H. M., Alvarez-Muñoz, D., Cunha, S., Diogène, J., Cano-

Sancho, G., Sloth, J. J., Kwadijk, C., Barcelo, D., Allegaert, W., Bekaert, K., Fernandes, J. O., Marques, A., Robbens, J. (2015). Environmental contaminants of emerging concern in seafood – European database on contaminant levels. *Environmental Research*. 143, 29–45. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.envres.2015.06.011>.

Vela-Soria, F., Jiménez-Díaz, I., Díaz, C., Pérez, J., Iribarne-Durán, L., López, L. S.,

Arrebola, J. P., Fernández, M. F., Olea, N. (2016). Determination of endocrine-disrupting chemicals in human milk by dispersive liquid–liquid microextraction.

Bioanalysis. 8, 1777–1791. <https://doi.org/https://doi.org/10.4155/bio-2016-0073>.

WHO, 2003. *Global Strategy for Infant and Young Child Feeding*. 1–30. <https://doi.org/ISBN9241562218>.

WHO, 2013. Country Profiles on Nutrition, Physical Activity and Obesity in the 53 WHO European Region Member States. Methodology and Summary. *WHO Regional Office for Europe*. http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0004/%0A243337/Summary-document-53-MS-country-profile.pdf),

WHO, 2021. *European health information at your fingertips*.

https://gateway.euro.who.int/en/indicators/hfa_616-7260-of-infants-breastfed-at-age-6-months/visualizations/#id=19721&tab=table.

- Wikoff, D., Thompson, C., Perry, C., White, M., Borghoff, S., Fitzgerald, L., Haws, L. C. (2015). Development of toxicity values and exposure estimates for tetrabromobisphenol A: application in a margin of exposure assessment. *Journal of Applied Toxicology*. 35, 1292–1308. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/jat.3132>.
- Włodarczyk, E. (2015). Occurrence of bisphenol A and its effects on the human body. *Arch Physiother Glob Res*. 19, 13–26.
- Yu, D., Duan, H., Song, Q., Liu, Y., Li, Y., Li, J., Shen, W., Luo, J., Wang, J. (2017). Characterization of brominated flame retardants from e-waste components in China. *Waste Manag*. 68, 498–507. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.wasman.2017.07.033>.
- Zhao, S., Wang, C., Pan, R., Shi, R., Wang, W., Tian, Y. (2019). Urinary bisphenol A (BPA) concentrations and exposure predictors among pregnant women in the Laizhou Wan Birth Cohort (LWBC), China. *Environ Sci Pollut Res Int*. 26, 19403–19410. <https://doi.org/https://doi.org/10.1007/s11356-019-05062-9>.
- Zimmers, S. M., Browne, E. P., O’Keefe, P. W., Anderton, D. L., Kramer, L., Reckhow, D. A., Arcaro, K. F. (2014). Determination of free Bisphenol A (BPA) concentrations in breast milk of U.S. women using a sensitive LC/MS/MS method. *Chemosphere*. 104, 237–243. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2013.12.085>
- Ziv-Gal, A., Flaws, J. A. (2016). Evidence for bisphenol A-induced female infertility: a review (2007-2016). *Fertil Steril*. 106, 827–856. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.06.027>.