

Pesticides et pathologies métaboliques : données épidémiologiques

L'obésité, le diabète et les dyslipidémies sont des pathologies multifactorielles en partie expliquées par le mode de vie (sédentarité, tabagisme, obésité), et une prédisposition génétique (Fox, 2010). Leurs prévalences sont en augmentation et des facteurs environnementaux jouent un rôle dans leur développement (Longnecker et Daniels, 2001).

Parmi les risques évoqués dans la littérature figure, depuis les années 1980, celui de la perturbation endocrinienne (Mnif et coll., 2011), et certains pesticides ont été associés depuis à différentes pathologies du système métabolique.

Il existe un nombre important de pesticides commercialisés ou bien ayant été retirés du marché mais persistants dans l'environnement. On regroupe sous le terme de « pesticides » des composés fongicides, insecticides ou herbicides. Les plus étudiés (tableau I) sont ceux de la classe des organochlorés (OC). Ils sont classés comme polluants organiques persistants (POP) du fait de leur grande lipophilie et stabilité (Clarkson, 1995). Pour ce type de composés, un dosage sanguin représente une mesure cumulée de l'exposition.

Cette communication présente une revue de la littérature sur les relations entre pesticides et pathologies métaboliques en considérant l'obésité, le diabète, les dyslipidémies et les pathologies thyroïdiennes.

Tableau I : Pesticides (et classes correspondantes) cités dans les études d'association avec des pathologies métaboliques

Classes de pesticides	Exemples
Organochlorés (OC)	Aldrine, chlordane, DDT, heptachlore, β/γ HCH (hexachlorocyclohexane), lindane (γ HCH), toxaphène, HCB (hexachlorobenzène), oxychlordane, trans-nonachlore, mirex
Organophosphorés (OP)	Chlorpyrifos, coumaphos, diazinon, dichlorvos, fonofos, malathion, phorate, parathion, terbufos, trichlorfon
Carbamates	Aldicarbe, carbaryl, carbofuran
Pyréthrinoïdes	Perméthrine
Fongicides	Benomyl, captane, chlorothalonyl, manèbe/mancozèbe, metalaxyl, zirame
Herbicides	2,4,5T, 2,4,5TP, 2,4D, alachlore, atrazine, butylate, cyanazine, paraquat, bromoxynil (phenolique), dicampa, fenoxaprop, MCPA, ethalfuraline, triflata, trifluraline
Contaminants herbicides	Dioxine (TCDD)

Méthode de recherche bibliographique

La recherche bibliographique a été effectuée par l'utilisation de la base de données bibliographiques Medline et l'utilisation du thesaurus MeSH, en utilisant les mots-clefs cités ci-dessous. Cette recherche bibliographique complétait celle réalisée dans un premier temps par les organisateurs de l'expertise collective. Les articles devaient porter principalement sur les pesticides (thématique majeure : option Majr). La première sélection devait comporter les articles respectant chacune les conditions (a), (b), (c) et (d) ci-dessous. Un tri était ensuite effectué sur les articles pertinents pour le sujet de la revue. Si des références utiles étaient citées dans les différents papiers, celles-ci étaient intégrées au résultat de la recherche bibliographique.

Mots-clefs de la recherche bibliographique :

- (a) *Pesticides [Majr]*
- (b) *Obesity [Mesh] OR BMI [Mesh] OR overweight [Mesh] OR diabetes mellitus [Mesh] OR thyroid disease [Mesh] OR thyroid hormones [Mesh] OR metabolic syndrome [Mesh] OR Insulin Resistance [Mesh] OR dyslipidemia [Mesh]*
- (c) *Languages=french OR english*
- (d) *Type of article=review, articles, letter*

Le nombre d'articles dont la thématique principale était les pesticides était de 52 960. Parmi eux, 20 portaient sur la thématique de l'obésité, 28 sur celle du diabète et 23 sur la dysfonction thyroïdienne. Finalement, 10 articles épidémiologiques ont été retenus pour l'obésité, 22 pour le diabète ou les dyslipidémies et 9 pour les pathologies liées à la thyroïde. Respectivement 3, 4 et 1 des articles portaient sur des études de cohorte.

Présentation des données de la littérature

Obésité

La prévalence de l'obésité a augmenté en France au cours des dernières décennies, passant chez l'adulte, selon les données de l'étude Obépi, de 8,6 % en 1997 à 13,1 % en 2006 (Charles et coll., 2008) et à plus de 14 % en 2009. Sa définition est fondée sur le calcul de l'indice de masse corporelle ($IMC = \text{poids} / \text{taille}^2$) qui ne permet pas de distinguer, chez deux sujets de même IMC, la part de la masse grasse et sa répartition. Or, la masse grasse abdominale, plus que l'IMC, est associée à un certain nombre de complications (hypertension, dyslipidémie, diabète, complications d'ordre rhumatologiques ou respiratoires) et à une mortalité augmentée (Lee et coll., 2008). D'après les résultats de l'étude Obépi, le tour de taille a augmenté en France d'environ 5 cm sur cette même période de 1997 à 2009.

Il est établi que masse grasse et niveaux sanguins de pesticides lipophiles sont associés positivement. Cependant, les résultats des études épidémiologiques portant sur la relation entre une exposition aux pesticides lipophiles et surpoids, obésité ou adiposité ne s'accordent pas sur le sens de la relation. En effet, la plupart des études sont transversales, ce qui ne permet pas d'avoir d'information sur la chronologie entre le niveau de pesticides et le niveau de masse grasse corporelle. Il a été montré que la masse grasse pouvait modifier les niveaux circulants de pesticides OC, avec des niveaux qui sont supérieurs chez les sujets d'IMC élevé (Schildkraut et coll., 1999) ; c'est pourquoi il est conseillé d'ajuster sur le niveau de masse grasse dans les analyses entre pesticides et paramètres métaboliques connus pour lui être associés (ex : le diabète). Une autre hypothèse pourrait être une activité intrinsèque des pesticides sur le développement de la masse grasse.

Plusieurs études ont étudié cette association entre obésité, masse grasse ou IMC et exposition à des pesticides lipophiles. Une première étude de Pelletier et coll. a montré que la concentration plasmatique totale de 11 pesticides OC étaient supérieurs chez 17 sujets obèses par comparaison à 34 témoins après prise en compte de l'âge (Pelletier et coll., 2002). Les pesticides les plus associés étaient le pp'-DDE et l'HCB. Peu après, une revue de la littérature faisait l'état des lieux de la relation complexe entre obésité et perte de poids (Pelletier et coll., 2003). En effet, les sujets les plus obèses ont tendance à avoir les niveaux de contaminants lipophiles les plus élevés ; en cas de perte de poids importante, le relargage de ces substances pourrait affecter certaines fonctions (altération des fonctions immunitaires et thyroïdiennes, développement de certains cancers). Certaines pourraient même favoriser la reprise de poids (Pelletier et coll., 2003). La même équipe a montré, en 2004, que les pesticides OC pouvaient induire une modification du contrôle de la thermogénèse chez les obèses soumis à une perte de poids (Tremblay et coll., 2004). Deux études ont montré quant à elles que, l'âge serait plus prédicteur de l'exposition que l'IMC, du fait d'un cumul de l'exposition (Hue et coll., 2007 ; Dirinck et coll., 2011). Ce même phénomène a été observé pour des herbicides, où l'IMC était prédicteur de la détection de l'herbicide bromoxynil (Semchuk et coll., 2004).

Plus récemment, trois études se sont intéressées à la question d'une exposition pendant la grossesse sur le devenir du nouveau-né (Smink et coll., 2008 ; Karmaus et coll., 2009 ; Mendez et coll., 2011), car certains pesticides passent la barrière placentaire (DDE, HCB). Smink et coll. ont montré chez environ 500 couples mères-enfants que la concentration en HCB dans le sang de cordon était associée à une augmentation du risque de surpoids de l'enfant à 6 ans après ajustement sur un certain nombre de facteurs dont l'anthropométrie de la mère (Smink et coll., 2008). Les enfants les plus exposés avaient une augmentation de risque respectivement de 2,5 et 3,0 d'être en surpoids ou obèse à 6 ans ; cette augmentation n'était statistiquement significative que

pour le surpoids. Mendez et coll. ont montré chez 650 couples que la concentration sérique de DDE de la mère au cours du premier trimestre de grossesse était associée à une augmentation de la croissance pondérale de l'enfant dans les six premiers mois et à l'IMC à 14 mois. Les associations avec les autres pesticides OC (HCB, betaHCB, PCB) n'étaient pas statistiquement significatives (Mendez et coll., 2011). Karmaus et coll. ont mis en évidence une relation dose-réponse avec l'exposition des mères au DDE et l'IMC de leurs filles (Karmaus et coll., 2009). Les données de ces études ne permettaient pas de savoir si ces associations pouvaient être expliquées par un diabète maternel, facteur de risque d'obésité de l'enfant, car la glycémie maternelle n'a pas été prise en compte.

Diabète et dyslipidémies

Le diabète de type 2 est la forme de diabète la plus répandue chez l'adulte. Sa prévalence en France est environ 4 % (Virally et coll., 2007). Elle est caractérisée par une hyperglycémie – sur laquelle est fondé le diagnostic – et par une insulino-résistance. Elle est associée à de nombreuses complications telles que l'insuffisance rénale, l'infarctus du myocarde, l'AVC, des artériopathies ou des rétinopathies. Il faut noter que la plupart des sujets diabétiques sont en surpoids. Les principaux facteurs de risque sont les antécédents familiaux, une répartition abdominale des graisses ainsi que la sédentarité.

Plusieurs études ont rapporté une association entre une exposition à divers pesticides et le diabète ou des dyslipidémies.

Une étude écologique sur 262 régions de 4 États américains a mis en évidence une association entre l'exposition aux herbicides chlorophenoxy et la mortalité par infarctus du myocarde et diabète de type 2 (Schreinemachers, 2006).

De nombreuses autres études américaines, de type cas-témoins ou transversales, ont recherché les effets des OC sur le diabète. Codru et coll. ont montré chez 350 sujets une association entre diabète et DDE (le 3^e tertile comparé au 1^e OR=6,4 [2,2–18,4]) et HCB (OR=6,2 [2,3–16,9]). Dans cette étude, parmi les différents composés lipophiles présentant une augmentation du risque, l'association la plus claire est retrouvée pour l'HCB (Codru et coll., 2007). Dans une population de taille plus importante (n=1 300), Cox a montré que le diabète était associé à une exposition à de nombreux pesticides OC (trans-nonachlore, oxychlorane, beta-hexachlorocyclohexane, au pp'-DDT et pp'-DDE). L'association avec le pp'-DDT restait significative après ajustement sur les lipides. Chez les sujets non diabétiques, les auteurs ont mis en évidence une augmentation de la glycémie chez les sujets exposés au trans-nonachlore et beta-hexachlorocyclohexane (Cox et coll., 2007). À partir de l'étude américaine Nhanes, les auteurs ont montré une association forte avec l'heptachlore, l'oxychlorane, moyenne pour le pp'-DDT et faible

pour le HCB, le pp'-DDE et le trans-nonachlore. Elle était non significative avec le mirex et l'aldrine (Everett et Matheson, 2010). Lee et coll. ont mis en évidence, dans une étude transversale de 2 000 adultes, une association entre la somme de 6 POP mise en 5 catégories selon les percentiles de sa distribution (<25^e, 25^e à 50^e, 50^e à 75^e, 75^e à 90^e, ≥90^e) et le fait d'être diabétique (OR ajustés=1 ; 14 ; 14,7 ; 38,3 ; 37,3 ; p de tendance <0,001) et que l'obésité n'était un facteur de risque de diabète de type 2 que par l'intermédiaire de l'augmentation des POP (Lee et coll., 2006). Dans une étude de 90 cas et 90 témoins, le trans-nonachlore, l'oxychlordane et le mirex étaient associés à faible dose au diabète de type 2, avec une relation en U inversé (Lee et coll., 2010). Une autre étude a également montré des effets à faibles doses pour dix pesticides OC (Son et coll., 2010).

Dans une étude transversale portant sur plus de 700 sujets, le syndrome métabolique a été associé aux organochlorés (Lee et coll., 2007). Chez des sujets non diabétiques, la même équipe a mis en évidence des associations en U inversé, à faible dose, avec les paramètres lipidiques (le Homa qui est un indice d'insulino-résistance, les triglycérides, le cholestérol HDL), ainsi que l'IMC (Lee et coll., 2011). Il faut cependant noter que les effectifs étaient relativement faibles (une vingtaine par catégorie). À côté des OC, les pyrèthrines ont été associés à une dysrégulation du glucose chez 3 000 ouvriers chinois (Wang et coll., 2011).

En Europe, Rignell-Hydbom et coll. ont montré une relation entre diabète de type 2 et PCB153 ou pp'-DDE (Rignell-Hydbom et coll., 2007). Ce lien était confirmé après un suivi de 6 ans (Rignell-Hydbom et coll., 2009). Comme Lee et coll. dans l'étude Nhanes, une récente étude de cohorte finlandaise a mis en évidence que des expositions élevées aux pesticides organochlorés (oxychlordane, trans-nonachlor, pp'-DDE) doublait la prévalence de diabète (Airaksinen et coll., 2011) avec un effet croissant selon la dose.

L'*Agricultural Health Study* est une grande étude de cohorte prospective portant sur plus de 30 000 agriculteurs, initiée dans les années 1990 (Montgomery et coll., 2008). En considérant une exposition cumulée à 50 pesticides (questionnaire retraçant l'exposition sur toute la vie), 7 étaient associés à une augmentation de l'incidence de diabète : 3 OC (aldrine, chlordane, heptachlore), 2 OP (dichlorvos, trichlorfon), 2 herbicides (alachlore, cyanazine). Les associations étaient plus fortes chez les sujets obèses. Une autre étude de cohorte prospective a porté sur les consommateurs de poissons issus de la pratique de pêche sportive dans la région des Grands Lacs (Turyk et coll., 2009). Les auteurs ont trouvé une relation dose-effet entre l'exposition au pp'-DDE et l'incidence du diabète (RR=1 ; 5,5 et 7,1 selon la dose ; p=0,008) après ajustement sur âge, IMC et sexe ainsi que d'autres caractéristiques comme l'alcool et le tabac. Une étude de cohorte rétrospective sur environ 4 000 sujets (2 000 exposés et 2 000 non exposés) en milieu professionnel, publiée en 2003, a mis en évidence une association entre le DDT et des pathologies

chroniques de l'adulte (Beard et coll., 2003). Le SMR de l'association avec le diabète était égal à 3,57 [IC = 1,16-8,32]. Une exposition aux herbicides était associée à un risque augmenté de diabète.

Les associations mises en évidence pourraient être dues à une relation de causalité inverse : la présence de diabète pourrait en effet perturber le métabolisme et notamment le taux d'élimination des pesticides étudiés. Mais cette hypothèse a été écartée, car l'élimination des POP ne semble pas associée à la durée du diabète (Michalek et coll., 2003).

Métabolisme thyroïdien

La thyroïde, glande sécrétrice d'hormones (T3, T4) nécessite la présence d'iode pour leur synthèse. Cette glande a notamment pour fonction la régulation de la croissance osseuse, de la température corporelle et du rythme cardiaque. En réponse à une baisse de ces hormones, l'hypophyse sécrète la TSH (thyroïdostimuline) qui, par rétrocontrôle, stimule leur synthèse. Les pathologies thyroïdiennes peuvent donc être d'origine centrale ou périphérique, et les facteurs de risque sont l'auto-immunité, les traitements par irradiation de cancers de la tête et du cou, certains médicaments, l'âge, le déficit en iode, les femmes étant plus touchées.

Aucune étude de cohorte prospective en population générale ne porte sur le lien entre pesticides et pathologies thyroïdiennes. Il est difficile de conclure à partir des faibles associations mises en évidence dans quelques études transversales. La plupart des études qui portent sur le lien entre pesticides et pathologies thyroïdiennes sont des études en milieu professionnel : elles étudient généralement une association entre l'exposition à certaines pesticides et une modification du taux d'hormones (TSH, T3, T4) ou une hypothyroïdie.

Dans une population rurale, la concentration sérique des pesticides OC (DDT, HCB, aldrine) étaient inversement associés avec celle de la T4 (Srivastava et coll., 1995). Chez des danois travaillant dans des serres, l'influence de pesticides semblait faible, selon les auteurs, avec une réduction de 10-16 % de la T4 libre (Toft et coll., 2006). Une autre étude n'a pas montré d'association entre l'exposition au mancozeb et l'apparition de cancer de la thyroïde (Nordby et coll., 2005).

Les pesticides organophosphorés semblent les plus associés aux dysfonctions thyroïdiennes, avec une augmentation de la TSH et de l'hormone T4 et une diminution de la T3 chez des travailleurs exposés à ces pesticides (Lacasaña et coll., 2010a). Le polymorphisme du gène PON1 semblait conférer une susceptibilité augmentée à ces dysfonctions chez les sujets dont l'activité PON1 était plus faible (Lacasaña et coll., 2010b).

Dans une étude transversale à partir de données de l'*Agricultural Health Study*, Goldner a mis en évidence une association entre l'exposition aux pesticides OC (OR=1,2 [1,0–1,6]) et les fongicides (OR=1,4 [1,1–1,8]) avec l'apparition d'une hypothyroïdie chez 16 500 épouses d'agriculteurs (Goldner et coll., 2010).

Finalement, Langer évoque à partir d'une étude écologique un possible effet transgénérationnel (Langer et coll., 2008).

Discussion des résultats

En résumé, d'après les résultats de la littérature, le sens de la relation d'une exposition aux pesticides avec la masse grasse ne semble pas clairement établi. Les études portant sur le diabète de type 2 sont assez convergentes, avec une augmentation du risque chez les sujets les plus exposés, en particulier aux pesticides OC. Concernant les autres pathologies métaboliques, les données actuelles de la littérature ne permettent pas d'établir un risque augmenté avéré de dyslipidémie ou d'hypothyroïdie.

Les études présentent certaines limites. Dans les études de relation entre pesticides OC et le diabète de type 2, qui sont les plus concluantes, certains facteurs de confusion potentiels ne sont pas pris en compte. La masse grasse est approchée par l'IMC qui est un indicateur imparfait. L'existence d'une perte de poids récente devrait également être considérée, ainsi que les antécédents familiaux de diabète de type 2. De plus, il existe assez peu d'études de cohorte prospective portant sur ces thématiques, alors que celles-ci permettent généralement de réduire un certain nombre de biais importants. Enfin, les études sur le diabète portent essentiellement sur des données américaines avec peu d'études européennes et aucune étude française.

Concernant la mesure de l'exposition, pour les POP (polluants organiques persistants), elle reflète l'accumulation durant la vie, car leur demi-vie est généralement longue (7 ans pour le DDT et supérieure pour le DDE). Les variations correspondent principalement à des taux d'élimination variables, fonction de l'âge, de l'allaitement ou liés à des changements de poids. Les associations semblent notamment plus fortes dans les populations exposées longtemps à faibles doses que chez celles exposées peu de temps à forte dose (Lee et coll., 2010). L'exposition est généralement évaluée à partir d'un prélèvement sanguin, tandis que les études en milieu professionnel utilisent généralement des questionnaires.

Les mécanismes de ces associations ne sont pas clairs, il existe assez peu de données expérimentales qui permettent d'étayer les associations mises en évidence. Les polluants organiques persistants les plus étudiés sont les PCB qui seraient capables d'agir sur la synthèse, la sécrétion, le transport, l'excrétion des hormones thyroïdiennes et leur fixation sur les récepteurs

correspondants. Les associations avec l'hypothyroïdie pourraient être liées à une atteinte du transport de la thyroxine.

Des études récentes montrent un rôle majeur de l'inflammation pour expliquer ces associations entre POP et syndrome métabolique (Kim et coll., 2012) en agissant comme ligands du récepteur aryl-hydrocarbon AhR. Une autre hypothèse serait un effet par l'intermédiaire de ces polluants sur la flore intestinale et a récemment fait l'objet d'une revue de la littérature (Snedeker, 2012 EHP). Les auteurs concluent que les variations de la flore intestinale affectent probablement la toxicodynamie humaine et augmenterait l'exposition individuelle aux produits chimiques obésogènes et diabétogènes.

Des études ont montré que la dioxine était hypoinsulinémiante par altération de la membrane du pancréas. Les POP et dioxines pourraient altérer le métabolisme lipidique, le transport du glucose et les voies de signalisation de l'insuline. Certaines associations peuvent s'expliquer par le mécanisme de perturbation endocrinienne. C'est le cas du DDE qui a été le plus étudié. Les concentrations de POP et en particulier des OC sont très associées entre eux, il est donc difficile d'incriminer un contaminant en particulier.

En conclusion, les études épidémiologiques – et en particulier les études de cohorte – sont encore trop parcellaires pour pouvoir conclure à un risque avéré. Le sens de la relation entre pesticides et obésité n'est pas clair. Les études sont relativement concordantes vis-à-vis du risque de diabète de type 2 lié à une exposition aux pesticides. Une méta-analyse pourrait éventuellement permettre de donner une conclusion sur cette association. Il est nécessaire de poursuivre l'étude des liens entre l'exposition aux pesticides et les autres pathologies métaboliques avant de pouvoir conclure.

Jérémie Botton

Université Paris-Sud 11, Inserm UMR-S 1018 (Equipe 10)

BIBLIOGRAPHIE

AIRAKSINEN R, RANTAKOKKO P, ERIKSSON JG, BLOMSTEDT P, KAJANTIE E, KIVIRANTA H. Association Between Type 2 Diabetes and Exposure to Persistent Organic Pollutants. *Diabetes Care* 2011, **34**(9) :1972-1979

BEARD J, SLADDEN T, MORGAN G, BERRY G, BROOKS L, MCMICHAEL A. Health impacts of pesticide exposure in a cohort of outdoor workers. *Environ Health Perspect* 2003, **111**(5) : 724-730

CHARLES MA, ESCHWÈGE E, BASDEVANT A. Monitoring the obesity epidemic in France: the Obepi surveys 1997-2006. *Obesity*, 2008, **16**(9) : 2182-2186

- CLARKSON TW. Environmental contaminants in the food chain. *Am J Clin Nutrition* 1995, **61** : 682S-686S
- CODRU N, SCHYMURA MJ, NEGOITA S, REJ R, CARPENTER DO. Diabetes in relation to serum levels of polychlorinated biphenyls and chlorinated pesticides in adult Native Americans. *Environ Health Perspect* 2007, **115**(10) : 1442-1447
- COX S, NISKAR AS, NARAYAN KMV, MARCUS M. Prevalence of self-reported diabetes and exposure to organochlorine pesticides among Mexican Americans: Hispanic health and nutrition examination survey, 1982-1984. *Environ Health Perspect* 2007, **115**(12) : 1747-1752
- DIRINCK E, JORENS PG, COVACI A, GEENS T, ROOSENS L, et coll. Obesity and persistent organic pollutants: possible obesogenic effect of organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls. *Obesity* 2011, **19**(4) : 709-714
- EVERETT CJ, MATHESON EM. Biomarkers of pesticide exposure and diabetes in the 1999-2004 national health and nutrition examination survey. *Environ International* 2010, **36**(4) : 398-401
- FOX CS. Cardiovascular disease risk factors, type 2 diabetes mellitus, and the Framingham Heart Study. *Trends in Cardiovascular Med* 2010, **20**(3) : 90-95
- GOLDNER WS, SANDLER DP, YU F, HOPPIN JA, KAMEL F, LEVAN TD. Pesticide use and thyroid disease among women in the Agricultural Health Study. *Am J Epidemiology* 2010, **171**(4) : 455-464
- HUE O, MARCOTTE J, BERRIGAN F, SIMONEAU M, DORÉ J, et coll. Plasma concentration of organochlorine compounds is associated with age and not obesity. *Chemosphere* 2007, **67**(7) : 1463-1467
- KARMAUS W, OSUCH JR, ENELI I, MUDD LM, ZHANG J, et coll. Maternal levels of dichlorodiphenyl-dichloroethylene (DDE) may increase weight and body mass index in adult female offspring. *Occup Environ Med* 2009, **66**(3) : 143-149
- KIM MJ, PELLOUX V, GUYOT E, TORDJMAN J, BUI LC, CHEVALLIER A, et coll. Inflammatory pathway genes belong to major targets of persistent organic pollutants in adipose cells. *Environ Health Perspect* 2012, **120** : 508-514
- LACASAÑA M, LÓPEZ-FLORES I, RODRÍGUEZ-BARRANCO M, AGUILAR-GARDUÑO C, BLANCO-MUÑOZ J, et coll. Association between organophosphate pesticides exposure and thyroid hormones in floriculture workers. *Toxicol Appl Pharmacol* 2010a, **243**(1) : 19-26
- LACASAÑA M, LÓPEZ-FLORES I, RODRÍGUEZ-BARRANCO M, AGUILAR-GARDUÑO C, BLANCO-MUÑOZ J, et coll. Interaction between organophosphate pesticide exposure and PON1 activity on thyroid function. *Toxicol Applied Pharmacol*, 2010b, **249**(1) : 16-24
- LANGER P, KOCAN A, TAJTÁKOVÁ M, KOSKA J, RÁDIKOVÁ Z, et coll. Increased thyroid volume, prevalence of thyroid antibodies and impaired fasting glucose in young adults from organochlorine cocktail polluted area: outcome of transgenerational transmission? *Chemosphere* 2008, **73**(7) : 1145-1150
- LEE CMY, HUXLEY RR, WILDMAN RP, WOODWARD M. Indices of abdominal obesity are better discriminators of cardiovascular risk factors than BMI: a meta-analysis. *J Clin Epidemiol* 2008, **61**(7) : 646-653

LEE DH, LEE IK, PORTA M, STEFFES M, JACOBS DR. Relationship between serum concentrations of persistent organic pollutants and the prevalence of metabolic syndrome among non-diabetic adults: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2002. *Diabetologia* 2007, **50**(9) : 1841-1851

LEE DH, LEE IK, SONG K, STEFFES M, TOSCANO W, et coll. A strong dose-response relation between serum concentrations of persistent organic pollutants and diabetes: results from the National Health and Examination Survey 1999-2002. *Diabetes Care* 2006, **29**(7) : 1638-1644

LEE DH, STEFFES MW, SJÖDIN A, JONES RS, NEEDHAM LL, JACOBS DR. Low dose of some persistent organic pollutants predicts type 2 diabetes: a nested case-control study. *Environ Health Perspect* 2010, **118**(9) : 1235-1242

LEE DH, STEFFES MW, SJÖDIN A, JONES RS, NEEDHAM LL, JACOBS DR. Low dose organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls predict obesity, dyslipidemia, and insulin resistance among people free of diabetes. *PLoS One* 2011, **6**(1) : e15977

LONGNECKER MP, DANIELS JL. Environmental contaminants as etiologic factors for diabetes. *Environ Health Perspect* 2001, **109** suppl : 871-876

MENDEZ M, GARCIA-ESTEBAN R, GUXENS M, VRIJHEID M, KOGEVINAS M, GOÑI F, et coll. Prenatal organochlorine compound exposure, rapid weight gain, and overweight in infancy. *Environ Health Perspect* 2011, **119**(2) : 272-278

MICHALEK J, KETCHUM N, TRIPATHI R. Diabetes mellitus and 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin elimination in veterans of Operation Ranch Hand. *J Toxicol Environ Health Part A* 2003, **66**(3) : 211-221

MNIF W, HASSINE AIH, BOUAZIZ A, BARTEGI A, THOMAS O, ROIG B. Effect of endocrine disruptor pesticides: a review. *Int J Environ Res Public Health* 2011, **8**(6) : 2265-2303

MONTGOMERY MP, KAMEL F, SALDANA TM, ALAVANJA MCR, SANDLER DP. Incident diabetes and pesticide exposure among licensed pesticide applicators: Agricultural Health Study, 1993-2003. *Am J Epidemiol* 2008, **167**(10) : 1235-1246

NORDBY KC, ANDERSEN A, IRGENS LM, KRISTENSEN P. Indicators of mancozeb exposure in relation to thyroid cancer and neural tube defects in farmers' families. *Scand J Work Environ Health* 2005, **31**(2) : 89-96

PELLETIER C, DESPRÉS JP, TREMBLAY A. Plasma organochlorine concentrations in endurance athletes and obese individuals. *Med Sci Sports Exerc* 2002, **34**(12) : 1971

PELLETIER C, IMBEAULT P, TREMBLAY A. Energy balance and pollution by organochlorines and polychlorinated biphenyls. *Obes rev* 2003, **4**(1) : 17-24

RIGNELL-HYDBOM A, LIDFELDT J, KIVIRANTA H, RANTAKOKKO P, SAMSIOE G, et coll. Exposure to p,p'-DDE: a risk factor for type 2 diabetes. *PLoS One* 2009, **4**(10) : e7503

RIGNELL-HYDBOM A, RYLANDER L, HAGMAR L. Exposure to persistent organochlorine pollutants and type 2 diabetes mellitus. *Hum Exp Toxicol* 2007, **26**(5), 447-452

SCHILDKRAUT JM, DEMARK-WAHNEFRIED W, DEVOTO E, HUGHES C, LASETER JL, NEWMAN B. Environmental contaminants and body fat distribution. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999, **8**(2) : 179-183

SCHREINEMACHERS DM. Mortality from Ischemic Heart Disease and Diabetes Mellitus (Type 2) in Four US. Wheat-Producing States: A Hypothesis-Generating Study. *Environ Health Perspect* 2006, **114**(2) : 186-193

SEMCHUK KM, MCDUFFIE HH, SENTHILSELVAN A, CESSNA AJ, IRVINE DG. Body mass index and bromoxynil exposure in a sample of rural residents during spring herbicide application. *J Toxicol Environ Health* 2004, **67**(17), 1321-1352.

SMINK A, RIBAS-FITO N, GARCIA R, TORRENT M, MENDEZ M, et coll. Exposure to hexachlorobenzene during pregnancy increases the risk of overweight in children aged 6 years. *Acta Paediatr* 2008, **97**(10) : 1465-1469

SON HK, KIM SA, KANG JH, CHANG YS, PARK SK, et coll. Strong associations between low-dose organochlorine pesticides and type 2 diabetes in Korea. *Environ Int* 2010, **36**(5) : 410-414

SRIVASTAVA A, GUPTA B, BIHARI V, MATHUR N, PANGTEY B, et coll. Organochlorine pesticide exposure and thyroid function: a study in human subjects. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 1995, **14**(2) : 107

TOFT G, FLYVBJERG A, BONDE JP. Thyroid function in Danish greenhouse workers. *Environ Health* 2006, **5** : 32

TREMBLAY A, PELLETIER C, DOUCET E, IMBEAULT P. Thermogenesis and weight loss in obese individuals: a primary association with organochlorine pollution. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004, **28**(7) : 936-939

TURYK M, ANDERSON H, KNOBELOCH L, IMM P, PERSKY V. Organochlorine exposure and incidence of diabetes in a cohort of Great Lakes sport fish consumers. *Environ Health Perspect* 2009, **117**(7) : 1076-1082

VIRALLY M, BLICKLÉ JF, GIRARD J, HALIMI S, SIMON D, GUILLAUSSÉAU PJ. Type 2 diabetes mellitus: epidemiology, pathophysiology, unmet needs and therapeutical perspectives. *Diabetes Metab* 2007, **33**(4) : 231-244

WANG J, ZHU Y, CAI X, YU J, YANG X, CHENG J. Abnormal glucose regulation in pyrethroid pesticide factory workers. *Chemosphere* 2011, **82**(7) :1080-1082