

Université de Montréal

**Qualité nutritionnelle et santé cardiométabolique chez les
 survivants de la leucémie lymphoblastique aiguë**

Par

Sophie Bérard, Dt. P

Nutritionniste

Département de Nutrition, Université de Montréal

Faculté de médecine

Mémoire présenté en vue de l'obtention du grade de maîtrise

en nutrition - M.Sc. avec mémoire (2-320-1-0)

24 août 2020

© Sophie Bérard, 2020

Université de Montréal

Département de Nutrition, Faculté de médecine

Ce mémoire intitulé

Qualité nutritionnelle et santé cardiométabolique chez les survivants de la leucémie
lymphoblastique aiguë

Présenté par

Sophie Bérard

A été évalué par un jury composé des personnes suivantes

Chantal Bémour

Président-rapporteur

Valérie Marcil

Directrice de recherche

May Faraj

Membre du jury

Résumé

Contexte. Bien qu'il s'agisse d'une population à haut risque, il existe peu d'informations sur la manière dont l'alimentation peut influencer la santé cardiométabolique des survivants de la leucémie lymphoblastique aiguë (LLA) chez les enfants.

Objectifs. Cette étude vise à explorer les associations entre l'indice de la qualité de la diète et les indicateurs de santé cardiométabolique dans cette population.

Méthodologie. Les participants ont été recrutés dans le cadre de l'étude PETALE (n=241, 49,4% d'hommes ; âge médian : 21,7 ans). L'adhérence à 6 scores alimentaires a été calculée : MEDAS (*14-point Mediterranean Diet Adherence Screener*), KIDMED (*Mediterranean Diet Quality Index for Children and Adolescents*), HDI-2018 (*Healthy Diet Indicator*), HEI-2015 (*Health Eating Index*), E-DII (*Energy Adjusted Dietary Inflammatory Index*) et FRAP (*ferric-reducing antioxidant potential*). L'apport calorique des aliments ultra-transformés a été déterminé selon la classification NOVA. Des régressions logistiques multivariées, des tests t de Student et des tests de Mann-Whitney ont évalué les associations entre l'alimentation, les issues de santé cardiométabolique et inflammatoire.

Résultats. Nous avons constaté que 88 % des adultes et 46 % des enfants adhèrent peu à la diète méditerranéenne. En effet, moins du quart des adultes consommaient au moins 3 portions de légumineuses ou de poisson par semaine, alors que plus du tiers des enfants mangeaient des pâtisseries telles que des chocolaines au déjeuner et 96% d'entre eux prenaient des bonbons régulièrement. 36,9 % avaient une mauvaise adhérence aux recommandations de l'OMS, où l'on a observé un apport excédant 2g de sodium par jour chez plus de 95% de tous les participants. 76,3 % avaient une alimentation pouvant être améliorée selon le score HEI-2015, lequel a démontré que les survivants de notre cohorte consommaient en moyenne 7 portions de produits céréaliers raffinés par jour ainsi qu'un apport quotidien en sucres libres atteignant 15% de l'énergie totale. En moyenne, les aliments ultra-transformés représentaient 51% de l'apport énergétique total. Un faible taux de HDL-C était associé à une alimentation plus inflammatoire (score E-DII) et à une consommation plus importante d'aliments ultra-transformés. Un score E-DII plus élevé était

associé à indice HOMA-IR plus élevé et une consommation plus importante d'aliments ultra-transformés a été associée à des taux plus élevés de triglycérides. Les participants ayant une meilleure adhérence au score HEI-2015 avaient des niveaux de TNF- α circulant plus faibles. Les niveaux d'adiponectine étaient plus élevés chez ceux qui avaient une meilleure adhérence à la diète méditerranéenne.

Conclusion. Les survivants de la LLA ont une faible adhérence aux recommandations nutritionnelles, ce qui pourrait affecter négativement leur santé cardiométabolique et leur statut inflammatoire.

Mots-clés : survivants, pédiatrie, oncologie, leucémie lymphoblastique aiguë, scores nutritionnels, complications cardiométaboliques, alimentation des survivants.

Abstract

Context. Although they are a high-risk population, there is little information about how diet may influence the cardiometabolic health of childhood acute lymphoblastic leukemia (cALL) survivors.

Objectives. This study aims to explore the associations between diet quality index and cardiometabolic health indicators in this population.

Methodology. Participants were recruited as part of the PETALE study (n=241, 49.4% males; median age: 21.7 years). Adherence to 6 dietary scores were calculated: MEDAS (*14-point Mediterranean Diet Adherence Screener*), KIDMED (*Mediterranean Diet Quality Index for Children and Adolescents*), HDI-2018 (*Healthy Diet Indicator*), HEI-2015 (*Health Eating Index*), E-DII (*Energy Adjusted Dietary Inflammatory Index*) and FRAP (*ferric-reducing antioxidant potential*). Caloric intake from ultra-processed foods was determined based on the NOVA Classification. Multivariate logistic regressions, Student t-tests and Mann-Whitney tests evaluated the associations between diet, cardiometabolic and inflammatory outcomes.

Results. We found that 88% of adults and 46% of children adhered poorly to the Mediterranean diet. In fact, less than a quarter of adults consumed at least 3 servings of legumes or fish per week, while more than a third of children ate pastries such as chocolate croissant at breakfast and 96% of them took sweets regularly. Also, 36.9% had poor adherence to the WHO recommendations, where more than 95% of all participants had a sodium consumption exceeding 2g per day. 76.3% had a diet to be improved according to the HEI-2015 score, which showed that the survivors of our cohort consumed an average of 7 servings of refined grain products per day and a daily intake of free sugars of up to 15% of total energy. On average, ultra-processed foods accounted for 51% of total energy intake. Having low HDL-C was associated with a more inflammatory diet (E-DII score) and higher consumption of ultra-processed foods. A higher E-DII score was associated with elevated HOMA-IR and consumption of ultra-processed foods with having high triglycerides. Participants with a better adherence to the HEI-2015 score had lower levels of circulating TNF- α . Adiponectin levels were higher in those who better adhered to the Mediterranean diet.

Conclusion. Survivors of cALL have poor adherence to dietary recommendations, negatively affecting their cardiometabolic health and inflammatory status.

Keywords : survivors, pediatrics, oncology, acute lymphoblastic leukemia, nutritional scores, cardiometabolic complications, survivor nutrition.

Table des matières

Résumé	1
Abstract	3
Liste des tableaux	8
Liste des figures	9
Liste des sigles et abréviations	10
Remerciements	13
1 Introduction	14
2 Recension des écrits	16
2.1 Leucémie lymphoblastique aiguë (LLA) de l'enfant	17
2.1.1 Cancers pédiatriques	17
2.1.2 Incidence	17
2.1.3 Taux de survie	17
2.1.4 Physiopathologie de la LLA.....	18
2.1.5 Traitements de la LLA	20
2.2 Complications chez les survivants	20
2.2.1 Complications chez les survivants de cancer pédiatrique	20
2.2.2 Complications chez les survivants de la LLA.....	21
2.2.2.1 Aperçu général	21
2.2.2.2 Complications neurocognitives.....	21
2.2.2.3 Complications musculosquelettiques.....	21
2.2.2.4 Complications cardiométaboliques	22
2.2.3 Mécanismes impliqués dans le développement des complications.....	23
2.2.3.1 Radiothérapie	24
2.2.3.2 Chimiothérapie.....	25

2.2.3.3	Inflammation.....	27
2.2.3.4	Habitudes alimentaires et activité physique.....	28
2.2.3.5	Implication du microbiote intestinal	30
2.3	Nutrition et santé cardiométabolique	31
2.3.1	Rôle de la nutrition dans les complications cardiométaboliques	31
2.3.2	Adhérence aux recommandations nutritionnelles et santé cardiométabolique	32
2.3.2.1	Adhérence des survivants aux recommandations nutritionnelles et santé cardiométabolique	34
2.3.3	Scores nutritionnels	35
2.3.3.1	Score MEDAS	36
2.3.3.2	Score KIDMED	37
2.3.3.3	Score HDI	39
2.3.3.4	Score HEI-C.....	40
2.3.3.5	Score E-DII	42
2.3.3.6	Classification NOVA.....	44
2.3.3.7	Score FRAP	45
3	Problématique et objectifs.....	48
3.1	Objectifs du mémoire	49
4	Méthodologie	51
4.1	Cohorte PETALE	51
4.2	Revue de littérature	51
4.3	Analyse des apports alimentaires	52
4.4	Mesures de santé cardiométabolique et biomarqueurs inflammatoires	53
4.5	Analyse des résultats	53
4.6	Contribution de l'étudiante.....	53

5	Résultats	54
5.1	Article intégral.....	55
6	Discussion	104
7	Forces, limites et perspectives.....	116
8	Conclusion.....	118
9	Références bibliographiques	120

Liste des tableaux

Tableau 1. Score MEDAS37

Tableau 2. Score KIDMED38

Tableau 3. Score HDI-201840

Tableau 4. Score HEI-201541

Tableau 5. Score E-DII.....43

Tableau 6. Classification NOVA45

Tableau 7. Score FRAP47

Liste des figures

Figure 1. Différenciation des cellules sanguines.....18

Liste des sigles et abréviations

ACTH : Adrénocorticotrophine

ADN : Acide désoxyribonucléique

ARN : Acide ribonucléique

AUT : Aliments ultra-transformés

BPA : Bisphénol A

CAT : Capacité antioxydante totale

CHUSJ : Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine

CCSS : Childhood Cancer Survivor Study

CRP : C-Reactive Protein

DASH : Dietary Approaches to Stop Hypertension

E-DII : Energy-Adjusted Dietary Inflammatory Index

FRAP : Ferric-reducing antioxidant potential

GAC : Guide alimentaire canadien

GM-CSF : Facteur stimulant les colonies de granulocytes et de macrophages

HDI : Healthy Diet Indicator

HDL-C : High-density lipoprotein cholesterol

HEI : Healthy Eating Index

IGF-1 : Insulin-like growth factor-1

IL 1 β : Interleukine 1beta

IL-6 : Interleukine 6

IL-10 : Interleukine 10

IL-12 : Interleukine 12

IL-17A : Interleukine 17A

IMC : Indice de masse corporel

KIDMED : Mediterranean Diet Quality Index for Children and Adolescents

LDL-C : Low-density lipoprotein cholesterol

LLA : Leucémie lymphoblastique aiguë

LPS : Lipopolysaccharides

MEDAS : Mediterranean Diet Adherence Screener

NF- κ B : Nuclear factor kappa-B

NO : Oxyde nitrique

OMS : Organisation mondiale de la santé

PETALE : Prévenir les effets tardifs des traitements de la leucémie lymphoblastique aiguë

PPAR- γ : Peroxisome proliferator activated receptor gamma

PREDIMED : PREvención con Dieta MEDiterránea

ROS : Espèces réactives de l'oxygène

TNF- α : Tumor necrosis factor alpha

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

VO₂max : Consommation maximale d'oxygène

Pour mes parents, pour leur amour et leur soutien

Pour mon amoureux, pour sa présence et son immense patience

Pour mes précieuses amies, pour votre amitié inestimable

Pour mes anges gardiens, pour votre lumière

*Et pour Ophélie et Marie-Clara,
pour que la passion et la curiosité vous accompagnent tout au long de votre vie*

Remerciements

Premièrement, j'aimerais remercier ma directrice de recherche Dre Valérie Marcil pour sa grande disponibilité, pour ses remarquables connaissances et pour m'avoir poussée continuellement à améliorer mes compétences en recherche.

Je remercie tous les membres de l'équipe des laboratoires de Dre Marcil et Dr Lévy du CHUSJ que j'ai eu le privilège et le bonheur de côtoyer pendant ces quelques mois. Je vous remercie infiniment pour vos judicieux conseils, votre expertise et votre soutien à l'égard de mon retour aux études. Merci également à la stagiaire au baccalauréat en nutrition, Emma Teasdale, qui a contribué de façon considérable aux calculs des scores nutritionnels.

J'aimerais remercier du plus profond de mon cœur ma collègue et amie, Sophia Morel, candidate au doctorat en nutrition. Elle a été d'une disponibilité et d'une patience remarquables pour me guider à travers toutes les étapes du projet de recherche. Son savoir, son écoute et sa rigueur ont été pour moi un enseignement exceptionnel. Je te serai toujours reconnaissante d'avoir été à mes côtés.

Finalement, je remercie profondément ma famille, mes amis et mon conjoint de m'avoir accompagnée dans ce projet de vie qui s'est échelonné sur plusieurs années et qui était si cher à mes yeux. Je suis privilégiée de vous avoir dans ma vie.

1 Introduction

Les cancers pédiatriques figurent parmi les principales causes de mortalité reliée à la maladie chez les enfants [1, 2] et la leucémie lymphoblastique aiguë (LLA) représente le type de cancer pédiatrique le plus fréquent [3]. Au cours des dernières années, les avancées thérapeutiques ont permis d'atteindre un taux de survie qui dépasse maintenant 90% [4]. La population de survivants se fait donc grandissante, mais malheureusement, ces derniers ont davantage de risque de développer une complication de santé chronique à long terme [5].

Au Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine (CHUSJ), des chercheurs ont conçu et mis sur pied l'étude PETALE (*Prévenir les effets tardifs des traitements de la leucémie lymphoblastique aiguë*) qui s'est intéressée aux effets secondaires à long terme retrouvés chez les survivants de la leucémie lymphoblastique aiguë (LLA) [6], lesquels ont souvent été associés aux agents thérapeutiques pour traiter le cancer et à des expositions à la radiothérapie [7]. Dans la cohorte PETALE, composée de 247 survivants de la LLA pédiatrique, plus de 60% des participants, tant des enfants que des adultes, présentaient au moins un facteur de risque cardiométabolique [5]. Ces données s'inscrivent dans la foulée d'autres études montrant des taux de complications cardiométaboliques similaires au sein de populations de survivants de la LLA pédiatrique [8, 9].

Parallèlement, il est bien établi que l'alimentation joue un rôle préventif et prépondérant sur les facteurs de risque modifiables du syndrome métabolique [10, 11]. Il est aussi démontré que de saines habitudes alimentaires ont une influence sur l'incidence de différents risques cardiométaboliques [12, 13] et qu'une faible adhérence aux recommandations nutritionnelles est associée à des facteurs de risque cardiométaboliques [10, 14]. Afin d'étudier de telles associations, différents indices de qualité alimentaire ont été publiés et validés dans la littérature [10, 14, 15].

Étant donné les enjeux majeurs de santé observés chez les survivants de la LLA de l'enfant, il est primordial que ceux-ci adoptent de saines habitudes alimentaires. Toutefois, bon nombre d'études ont montré que les survivants rencontrent peu les recommandations nutritionnelles visant entre autres à réduire le risque d'obésité, de maladies cardiovasculaires et de diabète de type 2. [11, 16, 17]. Il existe à l'heure actuelle encore peu d'information quant aux habitudes alimentaires des survivants des cancers pédiatriques et encore moins de données expliquant comment ces habitudes peuvent avoir un impact sur leur statut cardiométabolique [18].

Afin d'étudier ces enjeux, nous avons évalué la qualité de l'alimentation des participants de la cohorte PETALE via différents scores nutritionnels. Nous avons aussi étudié les associations entre la qualité de l'alimentation, le profil anthropométrique, métabolique et inflammatoire des participants, et de la présence de complications cardiométaboliques. Nous nous sommes intéressés au statut inflammatoire en raison des évidences qui démontrent qu'une inflammation chronique de bas grade, caractérisée par des concentrations élevées et persistantes de cytokines pro-inflammatoires circulantes, est associée au développement des maladies cardiométaboliques [19] et que l'alimentation est maintenant reconnue comme un modulateur important de l'inflammation chronique [20].

Une meilleure compréhension de la composante alimentaire permettra de développer des stratégies nutritionnelles d'intervention et de prévention, afin de mieux orienter le suivi des survivants de la LLA pédiatrique.

2 Recension des écrits

La première section de ce chapitre présente un portrait de la LLA de l'enfant, de son incidence, des taux de survie, de sa physiopathologie et des différents traitements. La deuxième section discute des complications de santé chez les survivants de cancer pédiatrique incluant les complications cardiométaboliques. Les différents mécanismes d'action impliqués sont aussi présentés. La troisième section traite du rôle de la nutrition sur les complications cardiométaboliques, de l'impact de l'adhérence à des recommandations nutritionnelles sur la santé cardiométabolique chez les survivants et de l'utilisation de différents scores nutritionnels évaluant la qualité alimentaire.

2.1 Leucémie lymphoblastique aiguë (LLA) de l'enfant

2.1.1 Cancers pédiatriques

Les cancers pédiatriques représentent la deuxième cause de mortalité chez les enfants âgés de plus d'un an, venant tout juste après les accidents [21]. Ils représentent la cause de décès la plus observée liée à la maladie, plus que pour l'ensemble de tous les cas d'asthme, de diabète, de fibrose kystique et de sida. Chez l'enfant, le cancer n'agit pas de la même façon que chez l'adulte. De façon générale, les tumeurs ont tendance à se développer plus rapidement et à se propager davantage aux autres parties du corps [21-23].

2.1.2 Incidence

Dans un rapport de Santé Canada, on souligne l'augmentation de 0,4% par année de l'incidence de tous les cancers pédiatriques de 1992 à 2010 et ce, à l'échelle nationale. Dans les dernières années, ce taux est devenu un sujet de préoccupation autant pour le grand public que pour la communauté scientifique [24]. Chaque année au Canada, 882 enfants âgés de moins de 15 ans reçoivent un diagnostic de cancer. La leucémie figure parmi les cancers les plus fréquents chez l'enfant (33%), suivi par le cancer du cerveau et du système nerveux (20%) et du lymphome (11%) [2].

2.1.3 Taux de survie

Les avancées thérapeutiques ont fait grimper les taux de survie des cancers pédiatriques de 71% à 83% dans les trente dernières années [24]. Le taux de survie de la LLA, qui représente le type de leucémie le plus fréquemment diagnostiqué chez l'enfant [25-28], excède maintenant 90%, permettant ainsi aux survivants de cancer pédiatrique d'atteindre l'âge adulte [29]. Les survivants de la LLA représentent donc une population grandissante.

2.1.4 Physiopathologie de la LLA

Les tumeurs hématologiques sont des cancers qui tirent leur origine dans le tissu hématopoïétique ou dans les cellules du système immunitaire [30]. Elles incluent une variété de formes de leucémies, lymphomes et myélomes [31].

Les cellules souches hématopoïétiques localisées dans la moelle osseuse constituent la base de l'hématopoïèse, système de production et de renouvellement des cellules sanguines produites de façon continue par l'organisme. Elles possèdent deux caractéristiques essentielles : elles s'auto-renouvèlent et se différencient [32]. Les cellules souches hématopoïétiques se différencient en deux lignées de cellules distinctes : les cellules souches lymphoïdes qui forment les lymphocytes B, T ou les cellules tueuses NK et les cellules souches myéloïdes qui donnent naissance aux érythrocytes, aux plaquettes, aux granulocytes et aux macrophages [33-35].

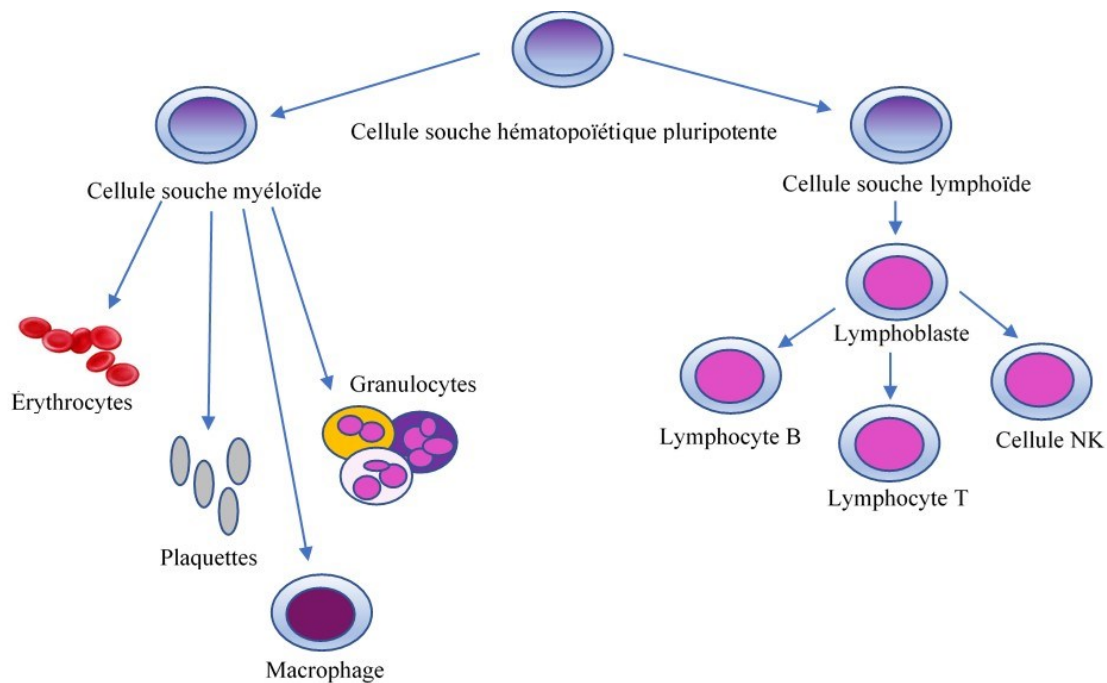


Figure 1. Différenciation des cellules sanguines. Adapté de Nordlund [36].

La LLA est un cancer du sang et de la moelle osseuse qui affecte les leucocytes [37]. Ce type de cancer trouve son origine dans les cellules souches hématopoïétiques [22, 27]. La maladie découle d'altérations génétiques qui bloquent la différenciation des cellules hématopoïétiques et/ou des cellules lymphoïdes [38]. Ces lésions génétiques contribuent à la transformation des cellules en modifiant leurs fonctions cellulaires. Elles altèrent le processus régulateur, en augmentant la capacité de renouvellement et en promouvant l'apoptose [39], ce qui entraîne la prolifération maligne et incontrôlée des lymphoblastes précurseurs des lymphocytes B et T qui se répandent dans le sang, la moelle osseuse et les sites extramédullaires [38].

Il existe trois principaux sous-types de la LLA : la LLA à précurseurs B, la LLA à cellules B matures et la LLA à lymphocytes T. Ces derniers sont classés selon des caractéristiques physiques et du degré de développement des cellules leucémiques et selon des analyses immunologiques, cytogénétiques et de génétique moléculaire. Le phénotype indique si le cancer implique les lymphocytes B ou T [40]. La LLA à précurseurs B touche davantage l'enfant (80% des cas), alors que la LLA-T s'attaque à 15% des jeunes patients [41, 42].

Dans la majorité des cas, la LLA apparaît spontanément chez des personnes en bonne santé [38]. Différents défauts génétiques ont été identifiés. Ils incluent des translocations chromosomiques qui dérèglent l'expression de gènes, induisent la fusion de gènes ou altèrent les facteurs de transcription; des altérations du nombre de copies de chromosomes (hypodiploïdie ou hyperdiploïdie) et des mutations dans plusieurs gènes (ex. *TCF3/E2A*, *EBF*, *LEF1*, *IKZF1*, *IKZF3*, *PAX5* et *BLNK*). Des niveaux anormaux de méthylation de l'ADN sont aussi observés, menant à des modifications de l'expression génique. Ainsi, les dérèglements épigénétiques pourraient être d'importants contributeurs du phénotype malin de la LLA [39, 43-46].

Des études dans des populations pédiatriques ont identifié des syndromes génétiques qui prédisposent une minorité de cas de la LLA, dont le syndrome de Down [47], l'anémie de Fanconi [48], le syndrome de Bloom [49], l'ataxie télangiectasie et le syndrome de Nijmegen [50]. D'autres facteurs de risque, incluant des rayonnements ionisants [51], des pesticides [52], le benzène [53] ou des virus comme le Epstein-Barr [54] et le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) [55] sont impliqués dans le développement de la LLA. Des hypothèses stipulent qu'une réponse anormale à une infection dans le jeune âge puisse être impliquée dans la genèse de la LLA [56, 57].

2.1.5 Traitements de la LLA

Le traitement principal de la LLA repose sur la chimiothérapie, pendant une période de 2 à 3 ans, habituellement divisé en 3 phases : l'induction, la consolidation et le maintien. La chimiothérapie implique la prise de médicaments dont les glucocorticoïdes tels que la prednisone et la dexaméthasone, le méthotrexate, les anthracyclines telles que la doxorubicine ou la daunorubicine, la vincristine et la L-asparaginase [22, 25]. La chimiothérapie peut être jumelée à d'autres thérapies telles que la radiothérapie et la greffe de cellules souches hématopoïétiques. La chimiothérapie intrathécale, qui consiste à administrer la médication directement dans le liquide céphalorachidien entourant la moelle épinière, joue un rôle important dans le traitement de la LLA afin de prévenir la propagation des cellules cancéreuses au système nerveux central [22, 25].

2.2 Complications chez les survivants

2.2.1 Complications chez les survivants de cancer pédiatrique

Les cancers pédiatriques engendrent des impacts psychosociaux et financiers et des enjeux de santé qui perdurent tout au long de la vie des enfants et de leur famille. En effet, les patients qui survivent demeurent à risque de récurrence et présentent un risque élevé de développer d'autres cancers, des maladies chroniques ou des déficiences fonctionnelles suite à leur traitement [24]. Il est estimé que les deux tiers des survivants de cancer pédiatrique auront au moins un effet secondaire prolongé ou chronique causé par un traitement [9]. Ces effets tardifs comprennent des anomalies fonctionnelles endocriniennes, hépatiques, rénales ou cardiopulmonaires, des problèmes de reproduction, des déficiences neurocognitives, des difficultés psychosociales ou le développement d'autres cancers [2]. L'obésité, les dyslipidémies et le diabète de type 2 figurent parmi les effets tardifs les plus communs observés chez les survivants de cancer pédiatrique [58]. Un rapport du *Childhood Cancer Survivor Study* (CCSS) a fait le constat que 30 ans après leur diagnostic, 73% des survivants de cancer pédiatrique développent au moins une condition chronique de santé et que 42% de ces conditions seront sévères, invalidantes, menaceront la vie ou résulteront en la mort [9].

2.2.2 Complications chez les survivants de la LLA

2.2.2.1 Aperçu général

Des études spécifiques à la LLA ont établi les mêmes constats : plusieurs patients développent d'importants effets secondaires à leur traitement, incluant des dysfonctions neurocognitives et de l'ostéonécrose [59, 60] ainsi que des complications cardiométaboliques [9, 61].

2.2.2.2 Complications neurocognitives

Les survivants de la LLA sont plus à risque de souffrir de déficiences neurocognitives comparativement à différents groupes contrôles (sujets en santé, enfants traités pour une tumeur solide ou enfants atteints d'une maladie chronique sans prophylaxie du système nerveux central). Cette détérioration du fonctionnement neurocognitif résulte de l'effet des traitements actuels contre la LLA [62]. Une étude a montré de légères différences sur la toxicité neuropsychologique chez des enfants traités par radiothérapie crânienne comparativement à des enfants n'ayant pas eu de radiothérapie crânienne. La fonction cognitive et les aptitudes cognitives de base étaient sensiblement les mêmes dans les deux groupes, alors que les enfants traités par radiothérapie crânienne présentaient un ralentissement du traitement de l'information et moins de flexibilité dans leur quotidien que ceux qui n'avaient pas eu de radiothérapie [63]. Un déclin global dans les aptitudes intellectuelles [64], les performances académiques [65], la mémoire et l'apprentissage [66], l'attention et la concentration [67], les fonctions exécutives [68] et la psychomotricité [69] font partie des effets neurocognitifs rapportés dans la littérature.

2.2.2.3 Complications musculosquelettiques

Une compression des vertèbres, secondaire à l'ostéolyse et l'ostéoporose, a été observée lors du diagnostic de la LLA, démontrant des effets délétères attribuables à la maladie [70-74]. Des maladies musculosquelettiques ont été observées suite à la prise de glucocorticoïdes et de méthotrexate dans cette population [75]. Les glucocorticoïdes sont souvent prescrits pour leurs effets anti-inflammatoires et leurs propriétés immunosuppressives dans le traitement de la leucémie. Chez les adultes, on estime que jusqu'à 50% des patients traités aux glucocorticoïdes pendant plus d'un an ont présenté, dans les 6 premiers mois de traitement, une détérioration de leur densité minérale osseuse. Le risque de fractures se voit donc augmenté de 5 fois au niveau de la

colonne vertébrale et doublé aux autres sites [76]. La morbidité osseuse n'a pas été étudiée de façon aussi exhaustive auprès des enfants, cependant quelques études ont soulevé les effets potentiellement délétères des glucocorticoïdes sur la santé osseuse [77]. Les agents comme les glucocorticoïdes et le méthotrexate augmentent le risque d'ostéoporose et de fractures tôt à l'âge adulte [74, 78-81].

L'altération de la croissance et du développement osseux peut aussi affecter la solidité des os et compromettre la santé osseuse des années plus tard [77]. Les survivants de la LLA présentent un risque élevé densité minérale osseuse faible [79, 82], laquelle peut persister jusqu'à l'âge adulte [83, 84]. L'ostéonécrose figure aussi parmi les complications à long terme des survivants de la LLA [74, 85].

2.2.2.4 Complications cardiométaboliques

Les survivants représentent une population à haut risque de développer des maladies cardiométaboliques [86]. Le risque cardiométabolique, tel que proposé par le *American Diabetes Heart Association*, réfère à des anomalies cliniques qui prédisent des maladies chroniques, telles que les maladies cardiovasculaires et le diabète de type 2. Il représente l'ensemble des facteurs suivants : obésité abdominale, pré-hypertension/hypertension, prédiabète et dyslipidémies [87]. Selon la *Fédération Internationale du Diabète*, le syndrome métabolique se définit par un ensemble de désordres métaboliques pouvant mener au diabète de type 2, à des maladies cardiovasculaires et à des accidents vasculaires cérébraux. La définition du syndrome métabolique consiste à présenter une obésité abdominale, définit par le tour de taille élevé, plus la présence d'au moins deux des facteurs de risque suivants : hypertriglycémie, taux de HDL-C (*high-density lipoprotein cholesterol*) bas ou prise d'un agent hypolipémiant, pression artérielle élevée ou prise d'un traitement pour abaisser la pression et glycémie à jeûn élevée ou diagnostic de diabète de type 2 [88].

Des études ont démontré que la prévalence de dyslipidémies est supérieure chez les survivants que dans la population générale [5, 89]. L'hypertriglycémie, les niveaux élevés de LDL-C (*low-density lipoprotein cholesterol*) et les niveaux faibles de HDL-C ont été observés chez les survivants de cancer [5, 90-92]. Des données provenant de la cohorte PETALE confirment la forte prévalence de complications cardiométaboliques. Comparativement à la population générale,

ces survivants ont un risque plus élevé d'avoir un syndrome métabolique, des dyslipidémies, de la pré-hypertension ou hypertension et un taux élevé de LDL-C [5].

Les survivants de la LLA ont un risque plus élevé de développer une adiposité viscérale et sous-cutanée, de l'obésité, de l'intolérance au glucose, des anomalies lipidiques et des événements cardiovasculaires, comparativement à des jeunes du même âge de la population générale [93, 94]. Des auteurs ont démontré que la prévalence d'obésité chez les survivants variait de 11 à 56%, selon les méthodologies et les caractéristiques de différentes cohortes [95]. Ils présentent un risque de près de 7 fois plus élevé que leur fratrie de développer des complications cardiaques telles que l'insuffisance cardiaque et l'infarctus du myocarde [60]. Comparativement à la population générale américaine, les survivants de la LLA présentent un risque 4 fois plus élevé de mortalité secondaire à un événement cardiovasculaire [96]. Une étude effectuée chez 662 survivants de la LLA a démontré qu'ils sont plus à risque de présenter une calcification de l'aorte abdominale et/ou un syndrome métabolique, deux facteurs de risque pour l'athérosclérose et la morbidité cardiovasculaire [97]. En 2020, des chercheurs ont comparé la prévalence de différents facteurs de risque cardiométaboliques chez 1044 survivants de cancer pédiatrique et 368 sujets contrôles. Après l'ajustement pour l'indice de masse corporel (IMC), les survivants avaient un risque de 33% plus élevé de prédiabète et 2 fois plus élevé de développer un diabète de type 2 [98].

2.2.3 Mécanismes impliqués dans le développement des complications

Nous disposons à l'heure actuelle de peu de connaissances sur les mécanismes par lesquels les traitements anticancéreux peuvent induire l'obésité et les autres composantes du syndrome métabolique chez les survivants de cancer pédiatrique. Différents mécanismes ont toutefois été proposés et la physiopathologie peut être classée selon le type de traitement administré [94].

Des données antérieures ont démontré qu'être un homme, être caucasien et avoir reçu de la radiothérapie crânienne (avec ou sans radiothérapie craniospinale), sont des facteurs de risque importants au développement d'un syndrome métabolique chez les survivants [94]. Plus récemment, une déficience en hormone de croissance induite par la radiothérapie ou la chimiothérapie a été présentée comme étant la cause la plus importante d'obésité chez les survivants [92, 94].

2.2.3.1 Radiothérapie

Des études ont montré que la radiothérapie est associée au développement du diabète, des dyslipidémies, de l'hypertension artérielle et du syndrome métabolique [89, 99-102]. Un effet délétère a été observé sur la composition corporelle, résultant en une obésité sarcopénique qui traduit une perte de masse musculaire et une augmentation du tissu adipeux viscéral [58].

Un lien a été établi entre les dommages induits par la radiothérapie sur les cellules β du pancréas [103-105] responsables de libérer l'insuline afin de maintenir l'homéostasie du glucose. Il a aussi été démontré que les survivants ayant été exposés à des radiations avaient un risque augmenté de diabète [99, 104].

L'exposition à la radiothérapie crânienne représente un risque majeur d'obésité, de dyslipidémies et de résistance à l'insuline chez les survivants de cancer pédiatrique [92, 106, 107]. La radiothérapie cause des dommages directs aux différents organes de façon dose-dépendante. Les radiations dirigées au niveau crânien, fréquemment utilisées chez les patients atteints de LLA, peuvent induire une déficience en hormone de croissance [94]. En plus de stimuler la croissance, l'hormone de croissance stimule la synthèse protéique, contribue à la lipolyse et exerce indirectement des effets similaires à l'insuline en stimulant la réabsorption du glucose par les tissus périphériques en activant la production d'IGF-1 (*insulin-like growth factor-1*) par le foie. Ainsi, une déficience en hormone de croissance modifie la composition corporelle en augmentant la masse grasse, pouvant de surcroît mener à l'obésité, lesquels sont associés à la résistance à l'insuline et aux dyslipidémies. Les patients ayant subi une greffe de cellules souches hématopoïétiques avec irradiation complète du corps présentent aussi des risques de diabète et de maladies cardiovasculaires plus élevés [108].

Les enfants traités par radiothérapie crânienne pour une LLA ont une dépense énergétique abaissée, ceci causé par une atteinte de l'axe hypothalamo-hypophysaire, une déficience en hormone de croissance et en hormones thyroïdiennes [109, 110]. Une déficience en gonadotrophines et en hormone corticotrope (ACTH) a aussi été observée suite à la radiothérapie crânienne [110]. La sévérité de l'hypopituitarisme dépend de la dose de la radiation, de l'âge au moment du traitement et le temps depuis la radiothérapie [110, 111].

Un des mécanismes proposés pour expliquer l'association entre l'obésité et la radiothérapie crânienne chez les survivants de la LLA est l'insensibilité à la leptine [112]. Des auteurs ont

démontré que la radiothérapie crânienne est associée à une augmentation du taux de leptine chez des survivantes de la LLA [113, 114]. La leptine se lie à une forme active de son récepteur dans l'hypothalamus [115]. Il a été spéculé que les dommages induits par la radiothérapie crânienne à l'axe hypothalamo-hypophysaire peuvent mener à un dérèglement du signal de la leptine, lequel peut éventuellement résulter en obésité [114].

Finalement, les lésions cardiovasculaires provoquées par la radiothérapie peuvent activer les voies inflammatoires menant à une inflammation chronique [116].

2.2.3.2 Chimiothérapie

Les mécanismes par lesquels les traitements de chimiothérapie contribuent au développement de complications cardiométaboliques ne sont pas clairs. Il a été proposé que la toxicité directe des agents chimiothérapeutiques peut mener au dysfonctionnement du tissu adipeux [86], contribuant à la modification de la composition corporelle [86, 117], à la résistance à l'insuline [86, 118] et à une augmentation des adipokines pro-inflammatoires [94, 107, 119]. Il a aussi été proposé que la chimiothérapie puisse mener au développement du syndrome métabolique en induisant une déficience en hormones gonadiques [120].

Certains agents de chimiothérapie dont les anthracyclines s'intercalent entre les paires de bases de l'ADN, empêchant les cellules cancéreuses de se répliquer. De plus, les anthracyclines inhibent l'activité de la topoisomérase, une enzyme qui contrôle la structure de l'ADN. Ces effets perturbent la réplication et la transcription de l'ADN, et conséquemment la synthèse des protéines, interrompant ainsi la régénération et la croissance des cellules [121, 122]. Les cellules endocrines seraient plus sensibles à ces dommages que les autres [122]. Les anthracyclines altèrent l'homéostasie glycémique en affectant directement la sensibilité à l'insuline. Ces effets sont attribuables à une production accrue de radicaux libres qui mène à la dysfonction mitochondriale [86, 118]. L'apoptose et la lyse cellulaire peuvent mener à l'hypoxie tissulaire, qui à son tour cause la libération de cytokines pro-inflammatoires et l'activation des macrophages [86].

La chimiothérapie altère aussi la composition du microbiote intestinal, par contre l'impact de ces changements sur les séquelles métaboliques à long terme est encore inconnu [58]. Une perturbation physique de la barrière intestinale est observée suite à la prise de méthotrexate ou de

doxorubicine, lesquels peuvent engendrer une fuite de lipopolysaccharides (LPS) dans la circulation [86]. Les LPS sont des composantes fortement inflammatoires de la membrane externe des bactéries intestinales à Gram négatif qui jouent fréquemment un rôle pathogène [123, 124]. L'endotoxémie métabolique, caractérisée par une augmentation des toxines produites par des bactéries souvent à Gram négatif (endotoxines) circulantes, constitue un facteur de risque pour l'athérosclérose précoce [86]. L'endotoxémie métabolique mène aussi à une résistance à l'insuline et à l'obésité [125]. Puisque l'implication du système immunitaire est importante dans la diversité du microbiote intestinal, il est possible que, vu le jeune âge auquel les patients reçoivent la chimiothérapie, il y ait reprogrammation du microbiote intestinal à une période critique de la maturation du système immunitaire, favorisant celui-ci à produire davantage de LPS [86]. Aussi, l'alimentation joue un rôle crucial dans le développement et le maintien de la diversité du microbiote intestinal [126] et plusieurs patients recevant la chimiothérapie ont des restrictions alimentaires. Finalement, le ralentissement de la motilité intestinale provoqué par certains médicaments comme la vincristine peut favoriser une absorption calorique [86].

Les agents de chimiothérapie provoquent des dommages à l'intégrité fonctionnelle de l'endothélium, ce qui affecte les réponses vasodilatatrices, contribuant aux maladies cardiovasculaires [127]. Certains médicaments comme les anthracyclines causent une cytotoxicité endothéliale irréversible, inhibent la prolifération de cellules endothéliales, diminuent le taux de survie des cellules endothéliales et induisent leur apoptose [127]. La chimiothérapie peut aussi mener à la dysfonction endothéliale en dérèglant la voie de l'oxyde nitrique (NO), menant à la formation de radicaux libres et au stress oxydatif. Un stress oxydatif persistant peut engendrer un durcissement des artères et de l'hypertension artérielle, deux conditions observées chez les survivants [128].

La doxorubicine a été associée à une cardiotoxicité [129], une cardiomyopathie et une insuffisance cardiaque congestive [130, 131]. Il a été démontré que l'activation du nuclear factor kappa-B (NF- κ B) et de cytokines inflammatoires [132, 133] ainsi que la réduction de la clairance des acides gras libres [134-136] par la doxorubicine ont un effet sur le tissu adipeux, augmentant le cholestérol total, les triglycérides et le LDL-C [137-139]. Cet effet pourrait s'expliquer par une baisse de régulation du PPAR- γ (*peroxisome proliferator activated receptor gamma*), lequel est présent dans le tissu adipeux blanc [140-143]. Le stress oxydatif généré par la doxorubicine est un mécanisme largement reconnu [144] et il engendre des lésions au cœur [145], aux reins [146] et au

cerveau [147]. Les mécanismes impliqués dans la cardiotoxicité de ce médicament sont multifactoriels : peroxydation des lipides, stress oxydatif, dommages à l'ADN/ARN, inhibition de l'autophagie, apoptose médiée par le réticulum endoplasmique et dérèglement de l'homéostasie du calcium [148-150]. De plus, une étude effectuée chez des souris a montré que la doxorubicine était associée à une augmentation systémique des cytokines pro-inflammatoires IL-1 β (*interleukine 1 β*), TNF- α (*tumor necrosis factor*) et IL-6 [151].

Des antibiotiques à large spectre, souvent donnés pendant les traitements de LLA, altèrent grandement la flore intestinale, en la détruisant ou la modifiant [86, 152].

2.2.3.3 Inflammation

Au moment du diagnostic, les enfants présentent souvent un taux sérique élevé de cytokines inflammatoires [153], lequel persiste en raison de lésions tissulaires induites par la chimiothérapie, les infections et les mucosites [154]. L'inflammation chronique peut contribuer au microenvironnement de la tumeur, entraînant une détérioration des processus normaux, simultanément au développement et à l'entretien des cellules néoplasiques [155]. Une étude effectuée auprès d'enfants atteints de la LLA-B a démontré que les cellules hématopoïétiques ont la capacité de produire des facteurs pro-inflammatoires et de croissance, incluant le TNF- α , l'IL-1 β , l'IL-12 et le facteur stimulant les colonies de granulocytes et de macrophages (GM-CSF), lesquels stimulent la prolifération et la différenciation des cellules souches normales [155].

Une étude menée chez des survivants de la LLA a montré que ceux-ci présentaient une élévation significative des cytokines inflammatoires IL-2, IL-10 et IL-17A et de la CRP (*C-Reactive protein*), comparativement à des sujets sans historique de cancer [156]. L'inflammation systémique attribuable au cancer et à ses traitements peut causer des perturbations métaboliques à long terme, en raison du dysfonctionnement du tissu adipeux qui persiste après la maladie. Cette activation de la signalisation inflammatoire favorise le développement de l'athérosclérose [86, 157].

Le cancer cause une dysfonction des adipocytes et une diminution de sécrétion d'adiponectine, lesquelles sont amplifiées par les traitements [86]. Des taux élevés d'adiponectine sont associés à une meilleure sensibilité à l'insuline, alors que des taux abaissés sont associés à l'obésité, au diabète de type 2, à l'hypertension, au syndrome métabolique, aux maladies

coronariennes ainsi qu'à une inflammation systémique [158, 159]. L'adiponectine imite l'action de l'insuline, en favorisant la réabsorption du glucose et en inhibant la production de glucose par le foie [159] et elle induit une augmentation du HDL-C et une diminution des triglycérides [160, 161]. De plus, l'adiponectine stimule la production de NO dans l'endothélium [162] et a des effets anti-athérogènes et anti-inflammatoires [158, 163-165]. Des altérations dans les taux de leptine et d'adiponectine contribuent à l'obésité et aux troubles métaboliques. Ces hormones peptidiques, sécrétées par les adipocytes, ont un rôle dans la satiété et le stockage d'énergie, respectivement [58]. Il y a une relation inverse entre l'adiponectine et les taux sanguins de CRP et d'IL-6, deux cytokines inflammatoires associés au risque cardiovasculaire, lesquels inhibent la synthèse d'adiponectine [166].

2.2.3.4 Habitudes alimentaires et activité physique

Les habitudes alimentaires et l'activité physique ont des effets prédominants sur le métabolisme et la santé cardiovasculaire. Des études ont démontré que les survivants de cancer pédiatrique adhèrent peu aux recommandations nutritionnelles visant à réduire le risque d'obésité et de maladies cardiovasculaires [16, 167] et présentent un mode vie relativement sédentaire [16, 168]. Les survivants ne mangent pas assez de fruits et de légumes [16, 169, 170], de produits laitiers [169, 170], de grains entiers [170, 171], de calcium et de vitamine D [171] et ils consomment trop de sodium et de viande [16]. Les habitudes alimentaires des survivants sont abordées en détails dans la section 3.

Les survivants sont plus sédentaires et moins actifs physiquement comparé à des contrôles en santé [172, 173]. Même si l'activité physique peut atténuer des risques pour la santé, seulement la moitié des survivants de cancer pédiatrique répondent aux recommandations en matière d'activité physique et le tiers d'entre eux consacre trop de temps aux écrans électroniques [174]. En ce sens, des rapports provenant de la cohorte *Childhood Cancer Survivor Study* (CCSS) rapportent des taux assez élevés d'inactivité physique chez les survivants, de l'ordre de 42 à 72% [175-177]. Pendant les traitements, les parents sont souvent inquiets face à la perte de poids et l'activité physique est souvent évitée en raison d'une perte de masse musculaire et de la crainte de blessures, ce qui contribue à la difficulté de maintenir un état de santé optimale. Tous ces facteurs

jouent un rôle dans la difficulté de maintenir un mode de vie sain une fois les traitements terminés [178, 179].

Une étude menée chez 27 survivants de la LLA a montré que 33% d'entre eux présentaient des difficultés dans la motricité fine et globale qui persistaient 5 ans après leur traitement. Ces résultats indiquent que la neurotoxicité observée chez les survivants pourrait être permanente [180]. Il est bien documenté que le traitement par la vincristine est associé à des neuropathies [181]. L'étude menée par Lehtinen et collaborateurs confirme que les effets à long terme au niveau de la voie motrice sont concentrés principalement dans les voies proximales des mains et des jambes [180]. De plus, certains survivants conservent des limitations cognitives ou physiques, les empêchant d'atteindre un niveau d'activité physique souhaitable [175, 182].

Les survivants de cancer pédiatrique présentent une capacité à l'exercice réduite comparativement à des enfants traités pour d'autres tumeurs malignes ou des enfants en santé [183] ainsi qu'un risque élevé d'avoir une consommation maximale d'oxygène (VO_2max) diminuée comparativement à des enfants non atteints de cancer. De plus, le niveau de VO_2max observé chez les survivants de la LLA étaient similaires à ceux de personnes âgées de 70 ans, non atteints de cancer [184]. Avec une thermogénèse au repos réduite et un exercice moins efficace, il peut être difficile de maintenir un poids et une composition corporelle optimale [86].

En 2019, une étude sur la cohorte PETALE a évalué les associations entre une bonne capacité cardiorespiratoire ou la pratique d'au moins 150 minutes d'activité physique par jour [185] et les problèmes de santé à long terme tels que l'obésité, la santé métabolique, cardiaque, cognitive, osseuse et l'humeur [186]. La santé métabolique se définissait par la présence de dyslipidémies, de résistance à l'insuline ou de syndrome métabolique, alors qu'une fraction d'éjection réduite et une hypertension figuraient parmi les facteurs de santé cardiaque. L'étude a révélé que 88% des survivants présentaient au moins un problème de santé et que 46% en présentaient plus de 3. La capacité cardiorespiratoire des survivants était plus faible que ce que les chercheurs avaient prédit, n'atteignant que 84% de la valeur attendue. Ainsi, l'étude conclut qu'une bonne capacité cardiorespiratoire et l'activité physique préviennent la plupart des enjeux de santé étudiés et sont associés à une prévalence plus faible d'effets secondaires tardifs, particulièrement l'obésité, le HDL-C bas et la dépression [186].

Il est bien documenté que certains traitements reçus par les survivants peuvent causer une cardiotoxicité et des problèmes cardiovasculaires [187]. Chez les survivants de la LLA, une bonne capacité cardiorespiratoire est positivement associée à la santé mentale, la qualité de vie, la solidité des os, et négativement corrélée à la mortalité [188, 189].

Des évidences montrent que l'activité physique freine la progression du cancer du sein [190] et du côlon [191], de conditions chroniques comme le diabète, [192, 193] l'obésité [193, 194] et l'hypertension [193] et de maladies cardiovasculaires [193] dans la population générale. Il est bien démontré que l'activité physique est une pierre angulaire dans la prévention et le traitement de la maladie coronarienne athérosclérotique due à ses effets positifs en réduisant la pression artérielle systolique et diastolique, le poids corporel, la glycémie, les triglycérides, le LDL-C et en améliorant le taux de HDL-C [195].

Maximiser la qualité de vie et réduire au maximum les effets secondaires reliés au traitement sont des stratégies centrales dans la promotion de la santé à long terme des survivants [196]. Des données indiquent que l'inactivité physique peut exacerber les effets tardifs des traitements chez les survivants [197]. Chez les survivants de cancer pédiatrique, l'activité physique a été associée à une amélioration du profil cardiovasculaire [198], telles qu'une réduction de la masse grasse et une augmentation de la masse maigre [199]. Des évidences ont montré que l'activité physique réduisait le risque de mortalité par maladie cardiovasculaire parmi les survivants de cancer pédiatrique [200].

2.2.3.5 Implication du microbiote intestinal

Le microbiote intestinal influence le risque métabolique [86]. Des données démontrent que l'altération de la composition ou de la diversité du microbiote, observé entre autres lors d'une alimentation riche en matières grasses, est associée à des troubles métaboliques tels que la résistance à l'insuline, la stéatose hépatique et l'obésité [58]. La composition du microbiote intestinal peut influencer la disponibilité et l'absorption des nutriments directement via la motilité intestinale [152] et indirectement par la dégradation des glucides et leur fermentation [86, 201]. Il a été démontré qu'une endotoxémie métabolique était présente chez les personnes qui consomment des aliments riches en matières grasses [202]. L'endotoxémie métabolique est associée à un état inflammatoire caractérisé par une élévation des interleukines IL-1, IL-6 et le TNF- α , pouvant influencer la signalisation de l'insuline, contribuant à la résistance à l'insuline et au diabète [124,

203, 204]. Bien que davantage de recherches sont requises, les altérations du microbiote observées pendant les traitements pourraient avoir un impact sur des complications métaboliques à long terme [205-207]

2.3 Nutrition et santé cardiométabolique

2.3.1 Rôle de la nutrition dans les complications cardiométaboliques

Malgré de nombreuses lignes directrices et recommandations nutritionnelles, le taux de maladies chroniques ne cesse de croître autant dans les pays développés et sous-développés. Des évidences solides soutiennent l'importance d'adopter une hygiène de vie globale (alimentation saine, activité physique, réduction de la consommation d'alcool, absence de tabac et gestion optimale du stress) comme mesure de prévention primaire et secondaire des maladies chroniques [208, 209]. Un apport calorique excessif ainsi qu'une consommation faible en poisson, fruits et légumes sont associés à des risques plus élevés de maladies cardiovasculaires dans la population générale. Une alimentation non-équilibrée est un facteur de risque majeur modifiable de maladies cardiovasculaires, du diabète de type 2, de syndrome métabolique et d'ostéoporose [210, 211]. D'autres affections vasculaires telles que la maladie artérielle périphérique, les maladies rénales chroniques, le déclin cognitif, l'insuffisance cardiaque et la fibrillation auriculaire sont aussi influencées par l'alimentation [11, 212].

La diète influence différents facteurs de risque cardiométaboliques incluant l'obésité, le taux de LDL-C, la pression artérielle, l'homéostasie du glucose et de l'insuline. L'alimentation a également un impact sur des facteurs qui influencent le risque cardiométabolique, dont les concentrations et les fonctions des lipoprotéines, le stress oxydatif, l'inflammation, la santé endothéliale, la fonction hépatique, le métabolisme des adipocytes, la fonction cardiaque, la dépense métabolique, les voies de la régulation du poids, l'adiposité viscérale et le microbiote intestinal. En effet, les mauvaises habitudes alimentaires comptent parmi les principaux facteurs de risque pour la morbidité et la mortalité et ce, à travers le monde [213, 214]. Des études ont montré une association entre le type d'alimentation et la présence de maladies chroniques telles que les maladies cardiovasculaires, le cancer et les accidents vasculaires cérébraux [215, 216]. Dans la population générale, une alimentation de type occidentale (Western), laquelle inclut une

consommation élevée de viande rouge et transformée, d'aliments et de boissons sucrées ainsi que d'aliments frits, est associée à une résistance à l'insuline, des dyslipidémies et à un statut pro-inflammatoire, menant à une augmentation du risque de diabète de type 2 et de maladies cardiovasculaires. À l'inverse, une diète de type prudente (Prudent), caractérisée par un apport réduit en sodium, suffisant en fruits, légumes, grains entiers, légumineuses, poisson et produits laitiers faibles en gras, est associée à un risque moindre du risque de mortalité de toutes causes et de maladies cardiovasculaires [217, 218]. Les facteurs nutritionnels jouent donc un rôle primordial, menant à un état de santé favorable et en freinant le développement de maladies [219]. Une des priorités en santé publique est de cibler les facteurs de risque qui sont modifiables afin de pouvoir intervenir dans la prévention et le contrôle des maladies cardiovasculaires [218].

Les maladies chroniques chez l'adulte trouvent souvent leur origine dans l'enfance [220]. On retrouve de plus en plus d'anomalies métaboliques chez les jeunes, conséquence de l'augmentation de la prévalence mondiale du surpoids et de l'obésité et des stratégies de prévention qui connaissent peu de succès [221, 222]. La composition de la diète (riche en gras et en sucre et faible en fibres) et l'apport calorique jouent un rôle important dans l'adiposité. Un déséquilibre chronique entre l'apport alimentaire et l'oxydation des graisses peut conduire à une augmentation du nombre et de la taille des adipocytes [223]. Une exposition précoce à ces altérations métaboliques pourrait contribuer au développement prématuré de l'athérosclérose, de l'hypertension et du diabète de type 2 pendant l'adolescence ou l'âge adulte [224, 225].

2.3.2 Adhérence aux recommandations nutritionnelles et santé cardiométabolique

Des indices de qualité alimentaire ou des scores nutritionnels sont des outils qui fournissent une notation globale, sur une échelle numérique, représentant le niveau d'adhérence aux recommandations nutritionnelles ou reflétant la qualité globale de l'alimentation [226, 227]. La qualité nutritionnelle est évaluée via une approche holistique considérant à la fois la qualité et la variété, plutôt que de s'intéresser uniquement à un nutriment [228]. L'objectif est de catégoriser le comportement alimentaire d'un individu selon certains critères nutritionnels [229]. La majorité des scores évaluent différents aspects de la diète, comme la variété ou la quantité parmi les groupes alimentaires, l'adéquation nutritionnelle selon les recommandations, ainsi qu'une balance globale des macronutriments [229]. Le concept derrière cette approche repose sur le fait qu'aucun aliment

ne contient tous les nutriments nécessaires et qu'une variété des sources alimentaires est encouragée pour avoir une alimentation équilibrée. Il n'existe donc pas d'approche standardisée parmi les indices de qualité alimentaire quant au contenu et à la notation des différents scores, ce qui nous limite à pouvoir les comparer entre eux.

Les données nutritionnelles requises pour évaluer la qualité de l'alimentation peuvent être obtenues via des outils de collecte de données variés, soit des rappels de 24 heures, des journaux alimentaires ou des questionnaires de fréquence alimentaire. Un des principaux objectifs de collecter des informations sur la prise alimentaire est d'étudier les associations entre certains nutriments, aliments ou autres éléments de l'alimentation et les problèmes de santé [229].

Afin d'avoir une représentation plus réaliste de l'apport alimentaire, les épidémiologistes nutritionnels étudient les modèles alimentaires, considérant l'association entre les composantes alimentaires et représentant l'alimentation dans son intégralité [223, 224, 230]. Un indice alimentaire définit *a priori* mesure l'adhésion d'une diète à un régime défini, lequel est basé sur des preuves scientifiques pour une saine alimentation et sur des recommandations nutritionnelles, tels que la diète méditerranéenne, la diète DASH (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*) [231, 232], le score HDI (*Healthy Diet Indicator*) [233] et le score HEI (*Healthy Eating Index*) [234]. Un régime alimentaire peut aussi être étudié *a posteriori*, en se basant sur des données alimentaires collectées au sein d'une population ou d'un groupe défini [232]. Des techniques statistiques, dont entre autres l'analyse en composantes principales, l'analyse factorielle et l'analyse en cluster sont appliquées pour déterminer les modèles alimentaires d'une population [230, 235, 236]. L'analyse des patrons nutritionnels est une approche ayant pour but d'évaluer l'alimentation dans sa globalité. Une telle analyse permet d'étudier les effets combinés de l'alimentation, dont la synergie et l'interaction entre les nutriments et les aliments [227]. Les méthodes *a priori* et *a posteriori* peuvent être combinées [237] pour étudier les associations avec des issues de santé [234, 238, 239].

Des indices définis *a priori* ont été associés à des effets bénéfiques sur la santé, dont le score de diète méditerranéenne [240] et la diète DASH [241]. La diète DASH est conçue pour aider à contrôler la pression artérielle. Elle se compose de fruits, légumes, produits laitiers faibles en matières grasses, en gras saturés, en cholestérol et recommande un maximum de 2300 mg de sodium par jour [242]. Les patrons nutritionnels tels que la diète prudente, méditerranéenne et Western ont été associés négativement ou positivement à différents facteurs de risque

cardiométaboliques, incluant le poids corporel, les concentrations des lipoprotéines, la pression artérielle, l'homéostasie du glucose et de l'insuline, le stress oxydatif, l'inflammation et la fonction endothéliale [219, 243].

L'évaluation de la qualité de l'alimentation chez les enfants est d'intérêt, entre autres parce que les habitudes alimentaires et les comportements acquis pendant l'enfance peuvent perdurer jusqu'à l'âge adulte. Par contre, la plupart des indices alimentaires ont été développés chez l'adulte à des fins épidémiologiques et parfois cliniques. Leur utilité chez les enfants a été moins étudiée, mais on voit une augmentation de leur application dans diverses populations pédiatriques [226]. La relation entre la qualité nutritionnelle et les enjeux de santé dans la population pédiatrique n'a pas été étudiée de façon exhaustive et les études évaluent souvent une seule composante de la santé à un moment précis [226].

2.3.2.1 Adhérence des survivants aux recommandations nutritionnelles et santé cardiométabolique

L'alimentation est un facteur important dans la santé des survivants de cancer pédiatrique [244]. Cependant, nous en savons encore très peu sur leurs habitudes alimentaires sauf que les études publiées jusqu'à maintenant montrent qu'ils adhèrent peu aux recommandations nutritionnelles [16, 244] et qu'ils ont un mode de vie sédentaire [245, 246].

En 2013, Tonorezos et collaborateurs ont établi un lien entre une alimentation de type méditerranéenne (alimentation riche en légumes, fruits, poisson et légumineuses, faible en viandes et en produits laitiers, avec un apport modéré d'alcool) et des paramètres métaboliques chez des adultes survivants de la LLA pédiatrique [247]. Une meilleure adhérence à l'alimentation méditerranéenne était associée à une réduction du risque de syndrome métabolique, à des taux abaissés de gras viscéral et sous-cutané et à un IMC inférieur. Une baisse de 31% du risque métabolique a été observée avec l'augmentation de seulement un point du score, ce qui équivaut à une demi portion quotidienne supplémentaire de légumes [247].

Les survivants représentent une population unique avec des enjeux de santé et un risque de morbidité préoccupants, comparé à la population sans historique de cancer. Devant de telles préoccupations, il revêt d'une grande importance pour ces survivants qu'ils adhèrent à des habitudes de vie saines visant à réduire les effets négatifs possibles sur leur santé [5, 11].

Il existe à l'heure actuelle des recommandations nutritionnelles pour les survivants de cancer pédiatriques émises par le Children's Oncology Group, une organisation mondiale, supportée par le National Cancer Institute, qui se consacre exclusivement à la recherche sur le cancer chez les enfants et les adolescents [248]. Toutefois, il n'existe actuellement aucune recommandations nutritionnelles canadiennes pour les survivants de la LLA ou d'autres cancers pédiatriques. Les jeunes patients qui terminent leur traitement représentent un groupe bien ciblé auprès duquel des interventions et des stratégies de prévention en nutrition seraient fortement appropriées.

2.3.3 Scores nutritionnels

Les indices qui ont démontré une association entre l'apport nutritionnel et des biomarqueurs nutritionnels et qui ont été évalués dans des études de validité et de fiabilité sont les plus rigoureux. Les mesures de validation et de fiabilité s'assurent que le score utilisé présente une correspondance adéquate avec les recommandations et que l'outil ait été validé dans plusieurs autres études. Les scores développés et validés dans des populations adultes doivent être analysés avec précaution chez les enfants [226].

La majorité des index pédiatriques nutritionnels ont été conçus à la base pour des études épidémiologiques. En 2014, Marshall et ses collaborateurs ont présenté dans une revue systématique un sommaire complet et un guide de référence pour tous les index pédiatriques nutritionnels publiés jusqu'à la fin de 2013. Parmi 56 indices étudiés ayant un lien avec des effets de santé, 11 scores adaptés pour la collecte de données alimentaires provenant de questionnaires de fréquence ou de journaux alimentaires sont ressortis. Afin de s'assurer que le score utilisé soit le plus rigoureux possible, il faut se questionner sur différents facteurs : Les habitudes alimentaires du pays reflètent-elles les habitudes de notre population ciblée? Est-ce que le score inclut une approche holistique? A-t-il été validé pour les enfants et les adolescents et est-il associé à certains enjeux de santé? Est-ce que la collecte de données nutritionnelles peut s'effectuer via un questionnaire de fréquence? En tenant compte de toutes ces considérations, certains nous sont apparus adéquats pour qualifier l'alimentation des survivants de la LLA de la cohorte PETALE.

2.3.3.1 Score MEDAS

Le score de diète méditerranéenne figure parmi les principaux scores nutritionnels ayant été les plus largement cités et validés [229]. La diète méditerranéenne a été le facteur le plus fréquemment cité pour expliquer la faible incidence de maladies cardiovasculaires et de mortalité. Une revue systématique qualifie la diète méditerranéenne comme étant la plus probable pour protéger contre les maladies coronariennes [12].

Plusieurs index ont été modifiés et adaptés, incluant le score méditerranéen, dont plusieurs versions ont été proposées au fil du temps [229, 249]. Plus récemment, le questionnaire MEDAS (*14-point Mediterranean Diet Adherence Screener*) a été utilisé dans l'étude PREDIMED (*PREvención con Dieta MEDiterránea*) [13]. Cette étude espagnole, un essai d'intervention nutritionnelle en prévention primaire, a comparé les effets d'une diète méditerranéenne à une diète faible en gras sur des issues cardiovasculaires chez 7447 adultes à haut risque. L'étude a démontré que l'adhérence à cette diète réduisait l'incidence d'événements cardiovasculaires de l'ordre de 29% [13]. En 2018, Papadaki et ses collaborateurs ont évalué la validité du score MEDAS chez 96 adultes présentant un haut risque cardiovasculaire. Les auteurs ont conclu que ce score avait une précision et une fiabilité qui étaient acceptables pour mesurer l'adhérence à la diète méditerranéenne chez des individus à haut risque cardiovasculaire [250].

Ce score est composé de 12 questions sur la fréquence de consommation d'aliments et de 2 questions sur les habitudes alimentaires des méditerranéens (Tableau 1).

Tableau 1. Score MEDAS

Score MEDAS	Points si OUI
L'huile d'olive est la principale source de gras pour la cuisson	+1
Consomme > 4 cuillères à table (60mL) d'huile d'olive chaque jour ?	+1
Consomme > 4 portions de légumes chaque jour ? (1 portion = ½ tasse de légumes crus ou cuits ou 1 tasse de salade verte)	+1
Consomme 3 fruits entiers ou 1 ½ tasse de fruits chaque jour	+1
Consomme < 1 portion de viande rouge, hamburger, saucisses ou viande transformée chaque jour	+1
Consomme ≤ 1 cuillère à table (15mL) de beurre, margarine ou crème chaque jour	+1
Consomme < 1 canette (355mL ou 12 onces) de boisson sucrée chaque jour	+1
Consomme ≥ 3 verres de vin par semaine ? (1 portion = 150mL ou 5 onces)	+1
Consomme ≥ 3 portions de légumineuses (pois, haricots, lentilles) chaque semaine ? (1 portion = ½ à 2/3 tasse)	+1
Consomme ≥ 3 portions de poisson ou fruit de mer chaque semaine (1 portion de poisson = 3.5 à 5 onces ou 100-150g et 1 portion de fruit de mer = 4-5 morceaux)	+1
Consomme des produits de boulangerie (biscuits, beignes, gâteaux) < 2 fois par semaine	+1
Consomme ≥ 3 portions de noix par semaine (1 portion = 30g ou 1 once)	+1
Choisit le poulet et la dinde plus souvent que le bœuf, le porc, les saucisses et les hamburgers	+1
Consomme des plats de pâtes, légumes ou riz avec une sauce maison à l'ail, oignons et tomates	+1
Score ≤ 6 : faible adhérence ; Score 7-10 : moyenne adhérence ; Score : ≥ 11 : forte adhérence	

Score MEDAS (*Mediterranean Diet Adherence Score*). Adapté de Estruch [13].

2.3.3.2 Score KIDMED

En 2017, Iaccarino Idelson et ses collègues ont démontré que le questionnaire KIDMED (*Mediterranean Diet Quality Index for Children and Adolescents*), publié en 2004, était un des scores les plus largement utilisés pour évaluer l'adhérence à la diète méditerranéenne chez les enfants [251]. Des auteurs ont démontré que ce questionnaire était fiable pour évaluer l'alimentation méditerranéenne chez 277 étudiants âgés en moyenne de 19.7 ans [252] et d'autres chercheurs ont fait le même constat chez 167 enfants âgés en moyenne de 13.3 ans [253]. Ce questionnaire, destiné aux enfants et adolescents, est composé de 16 questions (Tableau 2). Quatre questions font référence à des aliments qui vont à l'encontre de la diète méditerranéenne

(consommation d'aliments provenant de la restauration rapide, de produits de boulangerie ou de pâtisseries, omission du déjeuner ou consommation de sucreries). Douze questions réfèrent à ce type d'alimentation (fruits, légumes, céréales, huile d'olive, poisson, noix, produits laitiers, légumineuses, riz ou pâtes).

En 2019, Altavilla et Caballero-Pérez ont proposé une version adaptée du KIDMED, afin de mieux refléter les dernières recommandations nutritionnelles [254]. En effet, plusieurs lignes directrices nutritionnelles et des organisations de santé suggèrent maintenant de consommer des produits céréaliers à grains entiers au lieu de produits raffinés et des fruits entiers en remplacement des jus de fruits. La consommation excessive d'aliments très riches en sucres tels que les boissons sucrées, les sucreries et les pâtisseries ainsi que les produits raffinés et ultra-transformés ont modifié en quelques sortes les habitudes alimentaires et ce, au détriment d'aliments sains retrouvés dans l'alimentation méditerranéenne. Ces aliments peuvent avoir des effets néfastes sur la santé [255, 256]. En lien avec ces récentes consignes, les auteurs ont proposé d'indiquer uniquement le mot fruit à la première question et d'omettre le jus de fruits. On suggère d'ajouter les mots grains entiers à la question 8 et les mots grains entiers ou céréales entières à la question 9 [254]. Dans nos analyses, le score KIDMED modifié a été utilisé.

Tableau 2. Score KIDMED

Score KIDMED	
Prend un fruit chaque jour	+1
Prend un deuxième fruit chaque jour	+1
Consomme des légumes frais ou cuits régulièrement une fois par jour	+1
Consomme des légumes frais ou cuits plus d'une fois par jour	+1
Consomme du poisson régulièrement (au moins 2-3 fois par semaine)	+1
Va dans un restaurant de type <i>Fast-Food</i> plus d'une fois par semaine	-1
Aime les légumineuses et en mange plus d'une fois par semaine	+1
Consomme des pâtes ou du riz à grains entiers ≥ 5 fois par semaine	+1
Consomme des céréales entières ou des grains entiers pour déjeuner	+1
Consomme des noix régulièrement (2 à 3 fois par semaine)	+1
Utilise l'huile d'olive à la maison	+1
Saute le déjeuner	-1
Consomme un produit laitier pour le déjeuner	+1

Consomme des produits de boulangerie ou des pâtisseries au déjeuner	-1
Consomme 2 yogourts et/ou 40g de fromage par jour	+1
Consomme des bonbons plusieurs fois par jour	-1
Score ≤ 3 : alimentation de très faible qualité ; score 4-7 : alimentation avec besoin d'amélioration ; score ≥ 8 : alimentation méditerranéenne optimale	

Score KIDMED (*Mediterranean Diet Quality Index for Children and Adolescents*). Adapté de Serra-Majem [257].

2.3.3.3 Score HDI

Le score HDI (*Healthy Diet Indicator*) figure parmi les scores les plus largement cités et validés [229] et est basé sur les lignes directrices de l'Organisation mondiale de la santé (OMS). Cet outil a été développé il y a plus de 20 ans et était initialement basé sur les recommandations de l'OMS de 1990 pour la prévention des maladies chroniques [258]. Le HDI a par la suite été mis à jour avec les recommandations nutritionnelles de 2003. Ce score modifié a été largement utilisé et comportait les 8 composantes suivantes : apports en protéines, gras saturés, acides gras polyinsaturés, cholestérol, sucres libres, fibres alimentaires, sodium et fruits et légumes [259-261].

En 2015, l'OMS a mis à jour ses recommandations. En 2018, des chercheurs ont adapté le score HDI-2003 avec ces nouvelles recommandations et à leur connaissance, aucune étude n'avait évalué ce score adapté incluant les recommandations de 2015 [262]. Les recommandations de l'OMS de 2015 reposaient sur les composantes suivantes : fruits et légumes, gras totaux, gras saturés, acides gras polyinsaturés, sucres libres, fibres alimentaires, potassium, sodium et gras trans. En 2018, l'OMS a mis à jour ses recommandations et inclut les mêmes recommandations que celles de 2015 [263].

Tableau 3. Score HDI-2018

≥ 400g de fruits et légumes par jour	+1
< 30% de gras provenant de l'énergie totale	+1
< 10% de gras saturés provenant de l'énergie totale	+1
6-11% des acides gras polyinsaturés provenant de l'énergie totale	+1
< 10% de sucres libres provenant de l'énergie totale	+1
≥ 25g de fibres alimentaires par jour	+1
≥ 3500mg de potassium par jour	+1
< 2g de sodium par jour	+1
< 1% de gras trans provenant de l'énergie totale	+1
Score 0-3 : Faible adhérence au score HDI ; score 4-6 : Moyenne adhérence au score HDI ; score 7-9 : Bonne adhérence au score HDI	

Score HDI (*Healthy Diet Indicator*). Adapté de Huijbregts et Struijk [258, 262].

2.3.3.4 Score HEI-C

Le HEI (*Health Eating Index*) figure parmi les scores nutritionnels les plus largement cités et validés [229]. Ce score a subi une validation approfondie et a démontré qu'il pouvait saisir multiples dimensions de l'alimentation [264, 265]. Le HEI-2015 est un score qui évalue l'alimentation globale selon les lignes directrices américaines de 2015-2020. Cette échelle contient neuf composantes favorables (légumes totaux, fruits totaux, fruits entiers, grains entiers, aliments protéinés, produits laitiers, légumes verts et légumineuses, acides gras, fruits de mer et protéines végétales) et quatre composantes à consommer avec modération (grains raffinés, sodium, sucres ajoutés, gras saturés) (Tableau 4).

Il existe une version canadienne du HEI (le HEI-C) qui est basée sur les recommandations du Guide alimentaire canadien de 2007 et qui n'est pas ajustée pour l'énergie, ce qui en fait un outil un peu désuet. Le Canada et les États-Unis partagent des lignes directrices alimentaires similaires et orientent leurs stratégies nutritionnelles dans le même sens, alors des chercheurs s'entendent pour recommander l'utilisation du score HEI dans des études effectuées auprès de populations canadiennes [266, 267].

À l'heure actuelle, peu d'études ont été effectuées avec le HEI-2015. Ce dernier diffère très peu du HEI-2010, qui lui, a été largement utilisé. Les différences résident principalement dans le fait que les gras saturés et les sucres ajoutés sont évalués séparément dans la plus récente version [265].

Tableau 4. Score HEI-2015

Score HEI-2015			
Groupe	Aliments	Score maximal	Normes pour Maximum/Minimum
Fruits totaux	Tous les fruits	5	≥ 0,8 tasse éq. par 1000 kcal
Fruits entiers	Citrons, Melons, Petits Fruits + Autres fruits intacts	5	≥ 0,4 tasse éq. par 1000 kcal
Légumes totaux	Tous les légumes + Légumineuses (haricots et pois)	5	≥ 1,1 tasse éq. par 1000 kcal
Légumes verts et Légumineuses	Légumes verts foncés + Légumineuses (haricots et pois)	5	≥ 0,2 tasse éq. par 1000 kcal
Grains entiers	Grains entiers	10	≥ 1,5 oz éq. par 1000 kcal
Produits laitiers	Produits laitiers totaux	10	≥ 1,3 tasse éq. par 1000 kcal
Total aliments protéinés	Toutes viandes (incluant viandes organiques et séchées), Poulet, Fruits de mer + Œufs + Noix et graines + Soya + Légumineuses (haricots et pois)	5	≥ 2,5 oz éq. par 1000 kcal
Fruits de mer et protéines végétales	Fruits de mer (riches en omega-3) + Fruits de mer (faibles en oméga-3) + Soya + Noix et graines + Légumineuses (haricots et pois)		≥ 0.8 oz éq. par 1000 kcal
Grains raffinés	Grains raffinés	10	≤ 1.8 oz éq. par 1000 kcal (≥ 4.3 oz éq. par 1000 kcal) = 0
Sucres ajoutés	Sucres ajoutés (c. à thé)	10	≤ 6.5% de l'énergie (≥ 26% de l'énergie) = 0
Acides gras	(Acides gras monoinsaturés totaux (g) + Acides gras polyinsaturés totaux (g)) /Acides gras saturés totaux (g)	10	(MUFAs + PUFAs) / SFA ≥ 2.5 ((MUFAs + PUFAs)/SFA ≤ 1.2) = 0
Sel	Sel (mg)	10	≤ 1.1g par 1000 kcal (≥ 2.0 g par 1000 kcal) = 0

Gras saturés	Acides gras saturés totaux (g)	10	≤ 8% de l'énergie (≥ 16% de l'énergie)
Les scores de chaque groupe sont additionnés pour donner un score total allant de 0 à 100. Un score plus élevé indique une plus grande adhérence aux recommandations nutritionnelles américaines.			

Score HEI-2015 (Healthy Eating Index).

Adapté de <https://epi.grants.cancer.gov/hei/developing.html>

2.3.3.5 Score E-DII

L'inflammation systémique figure parmi les mécanismes qui sous-tendent l'apparition et le développement de complications cardiométaboliques tels que le diabète de type 2, les maladies cardiovasculaires et l'obésité [268]. Des changements dans la composition du microbiote intestinal, influencé par des facteurs environnementaux comme l'alimentation, pourraient contribuer à une inflammation chronique [269]. De nombreuses données suggèrent que l'alimentation joue un rôle central dans la régulation de l'inflammation chronique, affectant des marqueurs inflammatoires chez les adultes [270-272]. Plusieurs études ont montré que les propriétés inflammatoires de l'alimentation étaient associées à des prédicteurs précoces de maladies cardiovasculaires, tels que l'hypertension, un taux de triglycérides élevé ainsi que des taux abaissés de HDL-C [273-275].

Le score DII (*Dietary Inflammatory Index*) original fut le premier indice à quantifier l'effet global de l'alimentation sur le potentiel inflammatoire [271]. Afin d'atténuer les erreurs dans l'estimation de l'apport énergétique, un score ajusté pour l'énergie est maintenant utilisé. Le score E-DII (*Energy Adjusted Dietary Inflammatory Index*) est un outil qui quantifie le potentiel inflammatoire global de l'alimentation, permettant de catégoriser l'alimentation d'un individu selon un continuum, allant d'une alimentation très anti-inflammatoire à une alimentation très inflammatoire. Il s'agit du premier indice à se concentrer sur les propriétés inflammatoires de l'alimentation et qui est relié à une base de données alimentaires mondiale [276].

1943 articles publiés jusqu'en décembre 2010 sur les effets de facteurs nutritionnels sur six marqueurs inflammatoires (IL-1b, IL-14, IL-6, TNF- α et CRP) ont été identifiés afin d'obtenir un score inflammatoire pour chacun des 45 paramètres alimentaires contenus dans le E-DII. Ces paramètres peuvent être des micronutriments, des macronutriments ou des composés bioactifs [276]. Les valeurs du E-DII peuvent s'étendre de -8,87 (très anti-inflammatoire) à +7.98 (très pro-inflammatoire) [276].

Tableau 5. Score E-DII

Paramètres alimentaires (unités/jour)	Nombre pondéré d'articles	Score brut de l'effet inflammatoire*	Score global de l'effet inflammatoire†	Apport moyen quotidien global [‡] (unités/jour)	Écart-type
Alcool (g)	417	-0.278	-0.278	13.98	3.72
Vitamine B ₁₂ (ug)	122	0.205	0.106	5.15	2.70
Vitamine B ₆ (mg)	227	-0.379	-0.365	1.47	0.74
β-carotène (ug)	401	-0.584	-0.584	3718	1720
Caféine (g)	209	-0.124	0.110	8.05	6.67
Glucides (g)	211	0.109	0.097	272.2	40.0
Cholestérol (mg)	75	0.347	0.110	279.4	51.2
Energie (kcal)	245	0.180	0.180	2056	338
Eugénol (mg)	38	-0.868	-0.140	0.01	0.08
Gras totaux (g)	443	0.298	0.298	71.4	19.4
Fibres (g)	261	-0.663	-0.663	18.8	4.9
Acide folique (ug)	217	-0.207	-0.190	273.0	70.7
Ail (g)	277	-0.412	-0.412	4.35	2.90
Gingembre (g)	182	-0.588	-0.453	59.0	63.2
Fer (mg)	619	0.032	0.032	13.35	3.71
Magnésium (mg)	351	-0.484	-0.484	310.1	139.4
AGMI (g)	106	-0.019	-0.009	27.0	6.1
Niacine (mg)	58	-1.000	-0.246	25.90	11.77
Acide gras n-3 (g)	2588	-0.436	-0.436	1.06	1.06
Acide gras n-6 (g)	924	-0.159	-0.159	10.80	7.50
Oignon (g)	145	-0.490	-0.301	35.9	18.4
Protéines (g)	102	0.049	0.021	79.4	13.9
AGPI (g)	4002	-0.337	-0.337	13.88	3.76
Riboflavine (mg)	22	-0.727	-0.068	1.70	0.79
Safran (g)	33	-1.000	-0.140	0.37	1.78
Gras saturés (g)	205	0.429	0.373	28.6	8.0
Sélénium (ug)	372	-0.191	-0.191	67.0	25.1
Thiamine (mg)	65	-0.354	-0.098	1.70	0.66
Gras trans (g)	125	0.432	0.229	3.15	3.75
Curcuma (mg)	814	-0.785	-0.785	533.6	754.3
Vitamine A (ER)	663	-0.401	-0.401	983.9	518.6
Vitamine C (mg)	733	-0.424	-0.424	118.2	43.46
Vitamine D (ug)	996	-0.446	-0.446	6.26	2.21
Vitamine E (mg)	1495	-0.419	-0.419	8.73	1.49
Zinc (mg)	1036	-0.313	-0.313	9.84	2.19
Thé vert/noir (g)	735	-0.536	-0.536	1.69	1.53
Flavan-3-ol (mg)	521	-0.415	-0.415	95.8	85.9
Falvones (mg)	318	-0.616	-0.616	1.55	0.07
Falvonols (mg)	887	-0.467	-0.467	17.70	6.79
Flavonones (mg)	65	-0.908	-0.250	11.70	3.82
Anthocyanidines (mg)	69	-0.449	-0.131	18.05	21.14
Isoflavones (mg)	484	-0.593	-0.593	1.20	0.20
Poivre (g)	78	-0.397	-0.131	10.10	7.07
Thym/Origan (mg)	24	-1.000	-0.102	0.33	0.99
Romarin (mg)	9	-0.333	-0.013	1.00	15.00

E-DII (Energy-Adjusted Dietary Inflammatory Index). Adapté de Shivappa [276].

AGMI, acides gras monoinsaturés; AGPI, acides gras polyinsaturés; ER, équivalent rétinol

* Score de l'effet inflammatoire brut spécifique aux paramètres alimentaires. L'effet est calculé par unité de quantité notée pour chaque paramètre.

† Score de l'effet inflammatoire global spécifique aux paramètres alimentaires basé sur la robustesse de la littérature, considéré optimal à une médiane de 236 articles.

†† Provenant de la base de données mondiale.

2.3.3.6 Classification NOVA

Les aliments ultra-transformés (AUT) sont très présents dans l'alimentation. Selon de récentes études, leur consommation serait associée à une augmentation du risque d'obésité [277], de mortalité [278], de maladies chroniques comme le cancer [279], de maladies cardiovasculaires [280], d'hypertension [281], de dyslipidémies chez les enfants [282] et de diabète de type 2 [283]. Une étude a montré qu'une consommation élevée en AUT était inversement associée au contenu en vitamine B₁₂, vitamine D, vitamine E, niacine, pyridoxine, cuivre, fer, phosphore, magnésium, sélénium et zinc dans l'alimentation [284].

Les aliments ultra-transformés sont des aliments ayant subi plusieurs processus biologiques, physiques et/ou chimiques et contiennent souvent des additifs alimentaires tels que des édulcorants, épaississants, émulsifiants et colorants [283]. Le carraghénane a été associé à une intolérance au glucose et une résistance à l'insuline chez des souris [285], alors que des édulcorants dont l'aspartame ont été associés à une augmentation de l'IMC et du risque cardiométabolique [286]. Le glutamate a été associé à une augmentation du stress oxydatif chez des souris, pouvant potentiellement agir à titre de facteur additionnel dans le développement de l'athérosclérose [287].

La transformation des aliments se définit comme toute méthodes et techniques utilisées par l'industrie pour transformer des aliments frais en produits alimentaires. Plusieurs de ces aliments offrent une piètre qualité nutritionnelle et certaines de leurs composantes auraient possiblement des effets néfastes sur la santé. Les différents traitements tels que le moulage, le pré-séchage, l'hydrogénation, la pré-friture et l'extrusion peuvent mener à la création de composés à risque de perturbations cardiométaboliques [283]. L'acrylamide, un contaminant présent dans les produits alimentaires traités thermiquement et obtenu suite à la réaction de Maillard serait associé à une augmentation du risque de maladies cardiovasculaires [288]. L'acroléine, un composé formé pendant le chauffage des graisses qui peut se retrouver dans les caramels, a été associée au risque de maladies cardiovasculaires [289]. Les AUT ont souvent une durée de conservation plus longue que les aliments non transformés, notamment en raison d'utilisation d'agents de conservation. Ces

aliments restent plus longtemps dans leur emballage, favorisant la migration de matériaux en contact avec les aliments, comme le bisphénol A (BPA), lequel a été associé à une augmentation du risque de diabète de type 2 [290].

Les aliments ultra-transformés sont souvent riches en énergie, en sodium, en amidon modifié, en sucre, en gras et faibles en fibres alimentaires [284, 291-293]. Ces produits, issus d'une commercialisation souvent agressive, sont souvent vendus en portions généreuses et sont spécialement conçus pour être très agréables au goût et créer une accoutumance [294].

La classification NOVA (qui n'est pas un acronyme) a été développée par des chercheurs de l'université de Sao Paulo [295] et a permis de mener des recherches sur la relation entre la transformation des aliments et la santé [280]. Elle se base sur le degré de transformation des aliments et catégorise les aliments et les breuvages en 4 groupes principaux (Tableau 6).

Tableau 6. Classification NOVA

Type de transformation	Exemples
Aliments non ou peu transformés	Fruits et légumes frais, racines, légumineuses, œufs, grains entiers, viande, poulet, poisson, etc.
Ingrédients culinaires	Huile, sucre, sel, etc.
Aliments transformés	Fruits, légumes et légumineuses en conserve, viande, poisson ou noix séchés, fumés, salés ou sucrés, fromage
Aliments ultra-transformés	Boisson gazeuse, collations sucrées salées, pains commerciaux, céréales sucrées à déjeuner, barres énergétiques, yogourts aromatisés

Classification NOVA. Adapté de [294, 296].

2.3.3.7 Score FRAP

Le stress oxydatif et l'inflammation sont considérés comme des facteurs importants dans la pathogénèse et la progression de la résistance à l'insuline, du diabète de type 2, de l'athérosclérose, des maladies cardiovasculaires et du cancer [297-299]. Le stress oxydatif correspond à une agression des cellules par les radicaux libres, communément appelées espèces réactives de l'oxygène (ROS). Ces ROS sont essentiels pour les fonctions physiologiques normales, mais un excès peut mener à des dommages structuraux sur des molécules importantes et en altérer leurs

fonctions [300]. Les antioxydants peuvent agir comme mécanisme de défense contre ces excès de ROS et peuvent provenir de 2 sources : une source endogène naturellement présente dans le corps, dont l'acide urique et le glutathion ou une source exogène, fournie principalement par l'alimentation. Les aliments peuvent contenir plusieurs composés avec des propriétés antioxydantes, lesquelles peuvent être additives ou exercer un effet synergique [300]. Les fruits et les légumes, riches en antioxydants, ont démontré avoir des effets protecteurs contre les ROS [301, 302].

Le concept de capacité antioxydante totale (CAT) des aliments vise à capter les effets globaux des antioxydants des composés alimentaires, facilitant ainsi l'étude des effets des antioxydants sur une alimentation plus complexe [303]. La CAT considère tous les antioxydants présents dans l'alimentation ainsi que les effets synergiques entre eux. L'interaction entre les différents antioxydants offre une meilleure protection contre les ROS qu'un antioxydant seul [304]. Les plus grands contributeurs à la capacité antioxydante globale dans l'alimentation sont le café, le thé, le vin rouge, les oranges, les bleuets, les raisins, le brocoli, les épinards et certains types de choux [305].

Le score FRAP (*ferric-reducing antioxidant potential*) calcule le contenu en antioxydant des aliments en mmol/100g. La capacité antioxydante totale est estimée via le « *Antioxidant Food Table* » qui définit le contenu en antioxydants de plus de 3100 aliments et breuvages [303]. La méthode de calcul se base sur la capacité de chaque aliment à réduire le fer ferrique en fer ferreux. Un score FRAP plus élevé correspond à une capacité accrue de l'aliment à réduire le fer ferrique en fer ferreux et donc à une capacité antioxydante plus élevée [303]. Plusieurs tests peuvent être utilisés pour mesurer le contenu en antioxydants des aliments. Le score FRAP figure parmi les tests les plus communément utilisés [304].

Tableau 7. Score FRAP

	N	Moyenne	Médiane	Min	Max	Contenu en antioxydants en mmol/100g		
						25 ^e percentile	75 ^e percentile	90 ^e percentile
Aliments d'origine végétale ^a	1943	11.57	0.88	0.00	2897.11	0.27	4.11	24.30
Aliments d'origine animale ^b	211	0.18	0.10	0.00	1.00	0.05	0.21	0.46
Autres aliments ^c	854	0.91	0.31	0.00	18.52	0.14	0.68	1.50
Catégories								
Petits fruits et produits à base de petits fruits	119	9.86	3.34	0.06	261.53	1.90	6.31	37.08
Brevages	283	8.30	0.60	0.00	1347.83	0.15	2.37	3.64
Céréales à déjeuner	90	1.09	0.89	0.16	4.84	0.53	1.24	1.95
Chocolats et confiseries	80	4.93	2.33	0.05	14.98	0.82	8.98	13.23
Produits laitiers	86	0.14	0.06	0.00	0.78	0.04	0.14	0.44
Desserts et gâteaux	134	0.45	0.20	0.00	4.10	0.09	0.52	1.04
Oeufs	12	0.04	0.04	0.00	0.16	0.01	0.06	0.14
Gras et huiles	38	0.51	0.39	0.19	1.66	0.30	0.50	1.40
Poissons et fruits de mer	32	0.11	0.08	0.03	0.65	0.07	0.12	0.21
Fruits et jus de fruits	278	1.25	0.69	0.03	55.52	0.31	1.21	2.36
Grains et produits céréaliers	227	0.34	0.18	0.00	3.31	0.06	0.38	0.73
Herbes et plantes médicinales	59	91.72	14.18	0.28	2897.11	5.66	39.67	120.18
Aliments pour nourrissons et breuvages	52	0.77	0.12	0.02	18.52	0.06	0.43	1.17
Légumineuses	69	0.48	0.27	0.00	1.97	0.12	0.78	1.18
Viandes et produits de viande	31	0.31	0.32	0.00	0.85	0.11	0.46	0.57
Aliments divers et condiments	44	0.77	0.15	0.00	15.54	0.03	0.41	1.70
Plats mixtes	189	0.19	0.16	0.03	0.73	0.11	0.23	0.38
Noix et graines	90	4.57	0.76	0.03	33.29	0.44	5.08	15.83
Poulet et produits de poulet	50	0.23	0.15	0.005	1.00	0.12	0.23	0.59
Collations et biscuits	66	0.58	0.61	0.00	1.17	0.36	0.77	0.97
Soupes, sauces, vinaigrettes	251	0.63	0.41	0.00	4.67	0.25	0.68	1.27
Épices et herbes	425	29.02	11.30	0.08	465.32	4.16	35.25	74.97
Légumes et produits à base de légumes	303	0.80	0.31	0.00	48.07	0.17	0.68	1.50
Vitamines et suppléments alimentaires	131	98.58	3.27	0.00	1052.44	0.62	62.16	316.93

^aCatégories 1,2,3,10,11,12,14,18,22,23

^b Catégories 5,7,9,15,19

^c Catégories 4,6,8,13,16,17,20,21

Statistiques descriptives de la Table des aliments antioxydants et catégories d'aliments. Adapté de Carlsen [303].

3 Problématique et objectifs

Parmi les causes de mortalité reliées à la maladie chez les enfants, les cancers pédiatriques figurent en tête de liste [1, 2] et la LLA représente le type de cancer pédiatrique le plus fréquent [3]. Au cours des dernières années, les avancées thérapeutiques ont permis d'atteindre un taux de survie qui dépasse maintenant 90% [4]. La population de survivants se fait grandissante, mais ces derniers sont davantage à risque de développer une complication de santé chronique à long terme [5]. Des études ont démontré qu'en moyenne, 60% de ces survivants développeront au cours de leur vie au moins un facteur de risque cardiométabolique, soit de l'obésité, de l'hypertension, un prédiabète ou des dyslipidémies [5, 8, 9]. Ils ont près de sept fois plus à risque de développer des complications cardiaques que leurs frères ou leurs sœurs [60].

En plus des enjeux de santé auxquels ils font face, les survivants adhèrent peu aux recommandations nutritionnelles visant à favoriser une meilleure santé cardiométabolique [11, 16, 17]. Dans la population générale, il est bien établi qu'une saine alimentation favorise une meilleure santé métabolique [10] et qu'elle joue un rôle préventif dans l'apparition des facteurs de risque associés [12, 13]. Différents indices de qualité alimentaire ont permis d'étudier les associations entre la qualité de la diète et la santé cardiométabolique [10, 14, 15]. Malgré quelques études publiées sur ce sujet, il existe à l'heure actuelle peu d'informations sur les habitudes alimentaires des survivants de cancer pédiatrique et encore moins de données sur l'impact de l'alimentation sur leur santé cardiométabolique. Il est donc primordial de bien qualifier leur apport alimentaire et d'étudier les associations entre leur alimentation et les issues de santé afin de pouvoir émettre des recommandations ciblées pour cette population unique.

Dans le but d'étudier les effets secondaires à long terme chez les survivants de la LLA pédiatrique, des chercheurs du CHUSJ ont conçu le projet PETALE qui a été déployé de l'année 2013 à 2018. Ce projet a permis de collecter des données exhaustives sur les aspects entre autres cliniques, biologiques, psychosociaux, nutritionnels et génétiques de 247 survivants de la LLA de

l'enfant. Les objectifs du projet PETALE étaient de caractériser le début précoce des effets secondaires tardifs chez les survivants de la LLA, d'identifier des biomarqueurs prédictifs biochimiques, cliniques et génétiques associés à des profils de risque défavorables et de proposer des lignes directrices et des stratégies d'intervention afin d'atténuer l'apparition et la sévérité des effets secondaires tardifs. Les données analysées dans la présente étude ont été collectées dans le cadre de l'étude PETALE.

3.1 Objectifs du mémoire

Les objectifs du mémoire sont de :

- 1- Identifier, par une recherche de la littérature, les scores nutritionnels permettant de qualifier l'alimentation des participants de la cohorte PETALE;
- 2- Qualifier l'alimentation des participants en utilisant les scores nutritionnels sélectionnés;
- 3- Étudier les associations entre la qualité de l'alimentation des survivants et des indicateurs de santé cardiometabolique.

4 Méthodologie

4.1 Cohorte PETALE

Pour être éligibles à l'étude PETALE, les participants devaient rencontrer les critères d'inclusion suivants :

- Être d'origine européenne;
- Avoir reçu un diagnostic de LLA entre 1987 et 2010;
- Avoir moins de 19 ans au moment du diagnostic de LLA;
- Avoir reçu les traitements au CHUSJ en suivant des protocoles définis;
- Être en rémission ≥ 5 ans post-diagnostic.

Les patients incapables de coopérer, ayant reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques, ayant eu une rechute, qui souffraient de LLA réfractaire, avec une maladie osseuse congénitale ou qui recevaient des médicaments néfastes pour les os ou pour une maladie autre que la LLA n'étaient pas éligibles.

Un total de 247 participants éligibles ont été recrutés au CHUSJ entre janvier 2013 et décembre 2016. Le comité d'éthique à la recherche du CHUSJ a approuvé l'étude qui a été menée conformément aux principes de la Déclaration d'Helsinki. Le consentement éclairé écrit a été obtenu des participants et/ou des parents ou tuteurs. Les évaluations anthropométriques et les mesures biochimiques et cliniques ont été effectuées lors de la première visite des participants [6]. Les données nutritionnelles ont été recueillies au même moment, à l'aide d'un questionnaire de fréquence validé qui comprenait 190 items et administré par une nutritionniste [306]. Dans le cadre de notre projet, nous avons accès aux données cliniques et biochimiques de l'ensemble de la cohorte et aux données nutritionnelles de 241 participants.

4.2 Revue de littérature

Afin de déterminer les scores nutritionnels les plus adaptés pour notre projet, une revue de la littérature scientifique a été effectuée parmi des études observationnelles transversales et longitudinales, des méta-analyses et des revues systématiques publiées entre 2008 et 2019. Des documents gouvernementaux du Québec et du Canada, ainsi que de la documentation publiée par

des organismes reconnus (Société canadienne du cancer, *National Cancer Institute*) ont également été consultés.

De prime abord, nous avons identifié quels indices de qualité alimentaire étaient les plus fréquemment utilisés dans la littérature autant chez les enfants que chez les adultes. Par la suite, nous avons orienté notre recherche vers les indices de qualité alimentaire qui ont démontré une association entre l'adhérence à des recommandations nutritionnelles et la santé cardiometabolique. Finalement, nous avons raffiné notre recherche vers des études qui évaluaient l'adhérence des survivants de cancer pédiatrique à des recommandations nutritionnelles, en lien avec la santé cardiometabolique. Les scores nutritionnels qui ont été largement utilisés, validés et qui présentaient une fiabilité et une reproductibilité rigoureuses ont été sélectionnés. Sept scores nutritionnels ont été retenus pour évaluer la qualité de l'alimentation chez les survivants.

Les bases de données *Medline*, *Pubmed* et *Cochrane* ont été utilisées avec les mots-clés suivants : « *diet quality index* », « *diet quality index score and children, adolescents or adults* », « *dietary patterns* », « *diet quality index and cardiometabolic outcomes* », « *dietary patterns adherence and metabolic outcomes* », « *MEDAS score and cardiometabolic outcomes* », « *KIDMED score and metabolic outcomes* », « *HDI score and metabolic outcomes* », « *HEI score and metabolic outcomes* », « *E-DII and metabolic outcomes* », « *FRAP score and metabolic outcomes* », « *NOVA Classification and metabolic outcomes* », « *childhood cancer survivors* », « *Diet quality index and childhood cancer survivors* », « *dietary patterns and childhood cancer survivors* », « *dietary guidelines and childhood cancer* », « *diet adherence and childhood cancer survivors* », « *diet adherence and childhood acute lymphoblastic leukemia* », « *diet quality index validation* », « *diet quality reliability and reproducibility* ».

4.3 Analyse des apports alimentaires

Pour déterminer la qualité alimentaire, nous avons utilisé les données nutritionnelles provenant des questionnaires de fréquence alimentaire. Nous avons analysé l'alimentation via les six scores nutritionnels suivants : le score MEDAS, le score KIDMED, le score HDI, le score HEI, le score E-DII et le score FRAP. Pour chacun des indices alimentaires, nous avons calculé le score nutritionnel de chaque participant en utilisant les méthodologies de calcul respectives. Les données nutritionnelles provenant des journaux alimentaires (disponibles pour 191 participants) ont été

utilisées pour calculer le pourcentage de calories provenant des aliments ultra-transformés selon la classification NOVA.

4.4 Mesures de santé cardiométabolique et biomarqueurs inflammatoires

Afin d'évaluer la santé cardiométabolique des participants, nous avons utilisé différents paramètres mesurés dans le projet PETALE, soit l'IMC, le tour de taille, la pression artérielle, la résistance à l'insuline, le HDL-C, le LDL-C et les triglycérides. Nous avons également exploité les données déjà définies et catégorisées pour la présence de complications cardiométaboliques [5] soit l'obésité, l'hypertension et la pré-hypertension, la résistance à l'insuline et la dyslipidémie. Finalement, les données de certains biomarqueurs inflammatoires ayant préalablement été mesurés ont été employées soit le TNF- α , la CRP, l'IL-6, l'adiponectine et la leptine.

4.5 Analyse des résultats

L'analyse descriptive a permis de quantifier le niveau d'adhérence des participants aux différents modèles alimentaires et ainsi de qualifier leur alimentation. Les scores nutritionnels ont été classés en tertile, selon le niveau d'adhérence des participants. Des analyses de régression logistiques univariées multiples nous ont permis d'étudier les associations entre la qualité de l'alimentation (7 scores nutritionnels) et les différents paramètres associés à la santé cardiométabolique. Pour les biomarqueurs inflammatoires, des différences de moyennes entre les groupes ont été analysées par des tests de Student ou de Mann-Whitney.

4.6 Contribution de l'étudiante

La recension des écrits préalable au choix des scores nutritionnels utilisés, l'analyse des apports alimentaires, les calculs des scores, les analyses statistiques ainsi que l'interprétation des résultats ont été effectués par l'auteure de ce mémoire, en collaboration avec une stagiaire de recherche au baccalauréat en nutrition, avec Sophia Morel, candidate au doctorat en nutrition et Mme Valérie Marcil, chercheuse au CHUSJ. L'article intégral inclut dans la section des résultats de ce mémoire a été rédigé par l'auteure de ce mémoire en collaboration avec les auteurs mentionnés en en-tête de l'article, lesquels ont donné leur accord pour la diffusion dans le présent mémoire.

5 Résultats

Cette section présente l'article intégral publié dans le Journal Nutrients.

Bérard S, Morel S, Teasdale E, Shivappa N, Hebert JR, Laverdière C, Sinnott D, Levy E, Marcil V. Diet quality is associated with cardiometabolic outcomes in survivors of childhood leukemia. 2020 Jul 18;12 (7): E2137.

5.1 Article intégral

Diet Quality Is Associated with Cardiometabolic Outcomes in Survivors of Childhood Leukemia

Sophie Bérard ^{1,3}, Sophia Morel ^{1,3}, Emma Teasdale ¹, Nitin Shivappa ^{4,5}, James R Hebert ^{4,5}, Caroline Laverdière ², Daniel Sinnett ², Emile Levy ^{1,3} and Valérie Marcil ^{1,3,*}

¹ Research Centre, Sainte-Justine University Health Center, Department of Nutrition, Université de Montréal, Montreal, QC H3T 1C5, Canada; sophie.berard@umontreal.ca (S.B.); sophia.morel@umontreal.ca (S.M.); emma.teasdale@umontreal.ca (E.T.); emile.levy@recherche-ste-justine.qc.ca (E.L.)

² Research Centre, Sainte-Justine University Health Center, Department of Pediatrics, Université de Montréal, Montreal, QC H3T 1C5, Canada; caroline.laverdiere@umontreal.ca (C.L.); daniel.sinnett@umontreal.ca (D.S.)

³ Institute of Nutrition and Functional Foods, Laval University, Quebec City, QC G1V 0A6, Canada

⁴ Cancer Prevention and Control Program, University of South Carolina, Columbia, SC 29208, USA; shivappa@mailbox.sc.edu (N.S.); jhebert@mailbox.sc.edu (J.R.H.)

⁵ Department of Epidemiology and Biostatistics, Arnold School of Public Health, University of South Carolina, Columbia, SC 29208-4005, USA

* Correspondence: valerie.marcil@umontreal.ca; Tel.: +1-514-345-4931 (ext. 3272)

Received: 23 June 2020; Accepted: 15 July 2020; Published: 18 July 2020

Abstract: There is little information about how diet influences the health of childhood acute lymphoblastic leukemia (cALL) survivors. This study explores the associations between diet quality indices, cardiometabolic health indicators and inflammatory biomarkers among cALL survivors. Participants were part of the PETALE study ($n = 241$, median age: 21.7 years). Adherence to 6 dietary scores and caloric intake from ultra-processed foods were calculated. Multivariate logistic regressions, Student t -tests and Mann-Whitney tests were performed. We found that 88% of adults and 46% of children adhered poorly to the Mediterranean diet, 36.9% had poor adherence to the World Health Organisation (WHO) recommendations and 76.3% had a diet to be improved according to the HEI-2015 score. On average, ultra-processed foods

accounted for 51% of total energy intake. Low HDL-C was associated with a more inflammatory diet (E-DIITM score) and higher intake of ultra-processed foods. A greater E-DII score was associated with elevated insulin resistance (HOMA-IR), and consumption of ultra-processed foods was correlated with high triglycerides. Circulating levels of TNF- α , adiponectin and IL-6 were influenced by diet quality indices, while CRP and leptin were not. In conclusion, survivors of cALL have poor adherence to dietary recommendations, adversely affecting their cardiometabolic health.

1. **Keywords:** survivors; pediatrics; oncology; acute lymphoblastic leukemia; dietary scores; cardiometabolic complications; nutrition

1. Introduction

Pediatric cancers are the leading causes of disease-related mortality in Canadian children [1,2] and acute lymphoblastic leukemia (ALL) is the most common of these cancers [3]. An average of 880 Canadian children under the age of 15 are diagnosed with cancer each year and the incidence of pediatric cancers has remained relatively stable since 1992 [2]. Leukemia accounts for 32% of all pediatric cancers [2]. In recent years, therapeutics advances have achieved a survival rate for childhood ALL (cALL) that exceeds 90% [4]. Therefore, the population of survivors is growing in Canada and other parts of the world [2,5,6]. Unfortunately, cALL survivors are at greater risk of developing long-term chronic health complications [7]. For example, they are seven times more likely than their siblings to develop cardiac complications such as heart failure and myocardial infarction [8]. The PETALE study (*Prévenir les effets tardifs des traitements de la leucémie lymphoblastique chez l'enfant*), carried out in Sainte-Justine University Health Center (SJUHC) in Montreal, PQ, Canada showed that more than 60% of children and young adult survivors of cALL exhibited at least one cardiometabolic risk factor, including dyslipidemia, pre-hypertension or hypertension, obesity and insulin resistance [9]. Compared to participants of the same age in the general population, they were at higher risk of developing the metabolic syndrome [9]. Studies in other populations of cALL survivors displayed similar findings [10,11].

Several mechanisms have been proposed to explain the cardiometabolic side effects on cALL survivors [11]. Side effects of radiotherapy [12,13] and chemotherapy [14,15], gut microbiota

modifications [16–18], poor eating habits [19,20] and physical inactivity [21,22] have all been pinpointed in this group. In the general population, it has been established that a healthy diet influences cardiometabolic risk [23,24] while poor adherence to dietary recommendations is negatively associated with cardiometabolic health outcomes [25,26]. To assess such associations, different validated food quality indices have been used [25,27–29]. In particular, food quality indices or nutritional scores are tools that provide an overall rating, on a numeric scale, indicating adherence level to nutrition recommendations or overall quality of diet [30,31].

Given the major health issues that face cALL survivors, it would be prudent for them to adopt healthy eating habits. However, some studies have reported their poor adherence to dietary guidelines [32–34]. Apparently, survivors do not eat enough fruits and vegetables [33,35,36], dairy products [35,36], whole grains [36,37], calcium and vitamin D [37] and they consume too much sodium, meat and processed foods [33]. Nonetheless, there is little information about how their eating habits may influence their cardiometabolic status.

Here, we studied diet quality of 241 cALL survivors of the PETALE cohort using nutritional scores including five using *a priori* dietary patterns (MEDAS, KIDMED, HDI-2018, HEI-2015, E-DII) and two *a posteriori* patterns (FRAP score and contribution of ultra-processed foods to total energy intake based on the NOVA classification). We also studied the associations between diet quality indices and participants' cardiometabolic outcomes, as well as metabolic and inflammatory profile.

2. Materials and Methods

2.1. Study Population

Participants were recruited between January 2013 and December 2016 as part of the PETALE study at SJUHC in Montreal. A detailed presentation of the PETALE study and cohort is provided in Marcoux et al. [38]. The PETALE study was designed to characterize early-onset late adverse effects namely cardiometabolic complications, cardiotoxicity, neurocognitive problems, bone morbidity and quality of life in children, adolescents and young adults who had survived cALL [38]. Participants ($n = 246$) were of European-descent living in the Province of Quebec and were treated for ALL at SJUHC according to Dana-Farber Cancer Institution-ALL protocols 87-01 to 2005-01. Event-free patients who had not suffered from refractory ALL, relapsed or received hematopoietic stem cell transplant 5 years or more after diagnosis were eligible. Information on

participants' treatment protocols is provided in Levy et al. [9]. The Institutional Review Board of SJHUC approved the study (approval number 2013-479) and investigations were carried out in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. Written informed consent was obtained from study participants and/or parents/guardians.

2.2. Anthropometric, Clinical and Biochemical Assessment

Anthropometric, clinical and biochemical assessments were achieved, as previously described [9]. Waist-to-height ratio [WHtR, waist circumference (WC) (cm)/height (cm)] and body mass index [BMI, weight (kg)/height (m)²] were calculated [38]. Hypertension and pre-hypertension were determined according to current recommendations in adults and children [9]. Fasting insulin (pmol/L), glucose (mmol/L), total cholesterol (TC, mmol/L), triglycerides (mmol/L), low-density lipoprotein-cholesterol (LDL-C, mmol/L), high-density lipoprotein-cholesterol (HDL-C, mmol/L), apolipoproteins A-1 (Apo A-1, mg/mL) and B-100 (Apo B-100, g/L) and low-grade and visceral inflammation [C-reactive protein (CRP, µg/mL), tumor necrosis factor (TNF, pg/mL)- α , interleukin (IL, pg/mL)-6, adiponectin (ng/mL) and leptin (ng/mL)] were measured on fasting blood, as described previously [9,38]. The homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) was calculated [39]. Cardiometabolic complications were defined and categorized [9]—obesity (yes or no), pre-hypertension/hypertension (yes or no), insulin resistance (yes or no) and dyslipidemia (yes or no). Participants with ≥ 2 cardiometabolic complications were identified. Cut-off values and definitions used to determine cardiometabolic outcomes in children (<18 years old) and adults are described in Supplementary Table S1 and were assessed as reported in former investigations [40–42].

2.3. Data Collection and Analysis for Dietary Intake

Participants' dietary intake was recorded using a validated food frequency questionnaire consisting of 190 items. Data collection method, nutrient calculation and further classification in food groups and subgroups have been previously described [43]. For 191 participants, 3-day food records also were available and were analyzed with the Nutrific[®] software developed by the Department of Food Science and Nutrition, Université Laval). Nutrient values from the Nutrific application were extracted from the 2010 Canadian Nutrient File.

2.4. Assessment of Diet Quality

Data collected with the food frequency questionnaires were used to calculate the dietary scores—Mediterranean Diet Adherence Screener (MEDAS), Mediterranean Diet Quality Index for children and adolescents (KIDMED), Healthy Diet Indicator (HDI-2018), Healthy Eating Index (HEI-2015), Energy-adjusted Dietary Inflammatory Index (E-DIITM) and Ferric reducing ability of plasma (FRAP). 3-day foods records were used for the NOVA Classification.

2.4.1. Mediterranean Diet Adherence

For adults, adherence to the Mediterranean diet (MD) was determined by the 14-point MEDAS score. This score consists of 12 questions on food frequency and 2 questions on MD dietary habits—consumption of olive oil for cooking and >60 mL/day, vegetables (>4 portions/day), fruits (3/day), red meat (<1 portion/day), butter, margarine or cream (\leq 15 mL/day), sugary drinks (<355 mL/day), wine (\geq 3 glasses/week), legumes (\geq 3 portions/week), fish or seafood (\geq 3 portions/week), baked goods (<2/weeks), nuts (\geq 3 portions/week), preferring chicken/turkey instead of red meat and consuming boiled vegetables, pasta, rice or other dishes with a sauce of tomato, garlic or onions sautéed in olive oil. The questions are scored as either 0 or 1, reaching a maximum score of 14. Adherence is categorized as follows— \geq 10, strong adherence; 6–9, moderate adherence; \leq 5, low adherence [44]. For children, MD adherence was assessed using an updated version of the KIDMED Index [45,46]. This index is based on 16 yes or no questions, with a total score ranging from—4 to 12. Scoring of +1 is attributed in accordance to the MD, while questions that do not reflect this type of diet are scored –1. Diet is classified in three levels— \geq 8, optimal MD; 4–7, improvement needed; \leq 3, very low diet quality [45].

2.4.2. Healthy Diet Indicator

The HDI is based on the 2003 World Health Organization (WHO) guidelines for prevention of chronic diseases [47]. The HDI-2018 was further developed according to the updated version of the WHO Fact Sheet 2018 [48]. It includes 9 components— \geq 400 g of fruits and vegetables per day, <30% of fat from total energy, <10% of saturated fat from total energy, 6–11% of polyunsaturated fatty acids from total energy, <10% of free sugars from total energy, \geq 25 g of dietary fiber per day, \geq 3500 mg of potassium per day, <2 g of sodium and <1% of trans fat from

total energy. A value of +1 is assigned when intake is within the recommended range, otherwise the score is 0. The sum of the 9 components generates a score from 0 to 9. The level of adherence is determined as follows— ≥ 7 , strong adherence ; 4–6, modest adherence ; and ≤ 3 , low adherence [49].

2.4.3. Healthy Eating Index

The HEI-2015 assesses adherence to the Dietary Guidelines for Americans [50,51]. This score takes into account 14 dietary components expressed in 1000 kcal (total fruits, whole fruits, total vegetables, greens and beans, whole grains, dairy, total protein foods, seafood and plant proteins, refined grains, added sugars, fatty acids, sodium and saturated fats). Briefly, each healthy food component accounts for 5 or 10 points and unhealthy components for 0 point (i.e., refined grains ≥ 4.3 oz eq/1000 kcal; added sugar $\geq 26\%$ of total energy; sodium ≥ 2 g/1000 kcal; saturated fatty acids— $\geq 16\%$ of total energy). The sum of the components leads to a score ranging from 0 to 100 [51,52]. A HEI-2015 score >80 indicates a good quality diet, a score ranging from 51–80 indicates a diet that needs improvement and a score <51 reflects poor quality diet [53].

2.4.4. Energy-Adjusted-Dietary Inflammatory Index

The Dietary Inflammatory Index (DII[®]) was developed to assess the inflammatory potential of the diet. The development and validation of the DII has been published [54,55]. Briefly, it reflects the relationship between 45 food parameters and six inflammatory biomarkers reported by 1943 research articles published through 2010. Food and nutrient consumption was first adjusted for total energy per 1000 calories. To avoid the arbitrary use of raw intake amounts, the energy-adjusted dietary intake was standardized to an energy-adjusted worldwide representative diet database from eleven populations around the world, which was then multiplied by the literature-derived inflammatory effect score for each DII component and summed across all components to obtain the overall energy-adjusted score (E-DIITM). E-DII values can range from -8.87 (very anti-inflammatory diet) to $+7.98$ (very pro-inflammatory diet) [54]. For our study, we had access to 31 food parameters—alcohol, vitamin B₁₂, vitamin B₆, β -carotene, caffeine, carbohydrates, cholesterol, energy, total fat, fiber, folic acid, iron, magnesium, monounsaturated fats, niacin, *n*-3

fatty acid, *n*-6 fatty acid, onion, protein, polyunsaturated fats, riboflavin, saturated fats, selenium, thiamin, trans fat, vitamin A, vitamin C, vitamin D, vitamin E, zinc, green/black tea.

2.4.5. Ferric Reducing Ability of Plasma Score

The dietary antioxidant capacity was determined using the Antioxidant Food Table that measures the antioxidant content of over 3100 types of foods and beverages using a Ferric Reducing Ability of Plasma (FRAP) assay [56]. The FRAP assay determines the antioxidant capacity of individual food items to reduce ferric iron (Fe^{3+}) to ferrous iron (Fe^{2+}) [57] and has been widely used in nutritional science [58]. For each participant, a FRAP score was calculated, taking the FRAP value of every type of food derived from the Antioxidant Food Table (mmol/100 g) and multiplying it by the consumption frequency. These values were summed across all dietary sources of antioxidants, representing the total dietary antioxidant capacity.

2.4.6. NOVA Classification

The NOVA classification (a name not an acronym) was used to assess the contribution of ultra-processed foods to the total dietary energy intake. This classification, developed by Monteiro and collaborators [59,60], categorizes foods and beverages according to their level of processing in four groups—Group 1, unprocessed or minimally processed foods (i.e., fresh fruits and vegetables, whole grains, legumes, eggs); Group 2, culinary ingredients (i.e., sugar, salt, oils) ; Group 3, processed foods (i.e., canned fruits, vegetables and legumes, dried, smoked, salted or sweetened meat, fish and nuts) ; Group 4, ultra-processed foods (i.e., soft drinks, sweet and salty snacks, commercial breads, cereals, flavored yogurts). For our study, foods and beverages were categorized by 3 registered dietitians. Caloric intake from ultra-processed foods (Group 4) was calculated as a percentage of the total daily energy intake.

2.5. *Statistical Analysis*

Distribution of variables was evaluated using the Kolmogorov-Smirnov test. Nutritional scores were classified into tertiles according to adherence levels. Crude and adjusted multivariate logistic regression models tested the associations between dietary scores and metabolic outcomes by

calculating odds ratio and 95% confidence intervals. Potentially confounding variables including gender and survival time were incorporated in the analysis for all the scores. Energy intake was included as a confounding variable for the scores for which energy is not taken into account when calculated (MEDAS, KIDMED, HDI, FRAP, NOVA classification). For inflammatory biomarkers, differences in mean values between groups were tested using the Student t-test or Mann-Whitney test. *p* values < 0.05 were considered statistically significant. Statistical analysis was performed using SPSS (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25, Armonk, NY: IBM Corp.).

3. Results

3.1. Descriptive Statistics

Table 1 provides a summary of participants' characteristics. One participant was excluded because he did not meet the inclusion criteria for PETALE and five participants were excluded due to missing nutritional data. A total of 241 participants were included in the study, comprised of 156 adults (≥ 18 years old) and 85 children (<18 years old). The proportion of males was 49.4%. The median age at visit was 21.3 years and median time since the end of treatment was 12.9 years. Overall, about 1/3rd (32.4%) of participants were obese, 41.1% had dyslipidemia, 16.6% had insulin resistance and 12% had pre-hypertension or hypertension and 29% had ≥ 2 cardiometabolic complications (cut-off values defined in Supplementary Table 1).

Table 1. Demographic and clinical characteristics of participants.

	Total N = 241	Adults N = 156	Children N = 85
	Median (range or interquartile range ¹)		
Age at visit, years (range)	21.3 (8.5–40.9)	24.6 (18.0–40.9)	16.2 (8.5–17.9)
Age at cancer diagnosis, years (range)	4.7 (0.9–18.0)	6.5 (0.9–18.0)	3.5 (1.3–10.9)
Time since end of treatment, years (range)	12.9 (3.3–26.1)	16.11 (3.9–26.1)	9.6 (3.3–13.4)
Gender (males, %)	49.4	49.4	49.4
CRT exposure (<i>n</i> , %)	142 (58.9%)	108 (69.2%)	34 (40.0%)
BMI (kg/m ²)	23.5 (20.9–26.1)	24.3 (21.7–27.4)	21.8 (19.2–24.1)
WHtR	0.50 (0.46–0.55)	0.51 (0.48–0.58)	0.49 (0.45–0.52)
WC (cm)	85.7 (76.0–93.0)	89.0 (79.5–97.0)	79.9 (72.0–84.0)
Glucose (mmol/L)	5.0 (4.8–5.3)	5.0 (4.8–5.4)	5.0 (4.8–5.3)
Insulin (pmol/L)	53.3 (37.6–75.8)	50.1 (35.2–68.6)	58.1 (42.9–81.1)
HOMA-IR	1.7 (1.2–2.5)	1.7 (1.1–2.3)	1.9 (1.3–2.7)
TC (mmol/L)	4.37 (3.87–5.01)	4.59 (4.10–5.15)	4.18 (3.61–4.63)
TG (mmol/L)	0.91 (0.66–1.25)	0.97 (0.72–1.38)	0.82 (0.62–1.07)
LDL-C (mmol/L)	2.57 (2.13–3.16)	2.73 (2.22–3.32)	2.36 (2.04–2.82)
HDL-C (mmol/L)	1.30 (1.12–1.49)	1.31 (1.13–1.52)	1.29 (1.09–1.45)
SBP (mmHg)	115 (108–124)	117 (110–125)	112 (104–119)

DBP (mmHg)	65 (59–70) <i>n</i> = 78	67 (63–72) <i>n</i> = 38	62 (57–65) <i>n</i> = 40
Apo A1 (mg/mL)	2.32 (1.94–2.65)	2.46 (1.98–2.72)	2.18 (1.90–2.52)
Apo B100 (g/L)	0.82 (0.71–0.94)	0.85 (0.72–0.97)	0.79 (0.68–0.92)

¹ Interquartile range: 25th and 75th percentiles, unless otherwise specified. CRT, cranial radiation therapy; BMI, body mass index; WHtR, waist-to-height ratio; WC, waist circumference; HOMA-IR, homeostasis model assessment-insulin resistance; TC, total cholesterol; TG, triglyceride; LDL-C, low-density lipoprotein-cholesterol; HDL-C, high-density lipoprotein-cholesterol; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure.

The descriptive statistics for dietary scores are summarized in Table 2 and their distributions are presented in Figure 1. According to the mean MEDAS and KIDMED scores, 88% of adults and 46% of children adhered poorly to the MD, whereas 12% of adults and 51% of children had moderate adherence. No adult and only 4% of children strongly adhered to the MD. Adherence to the WHO recommendations, qualified using the HDI-2018 score, showed that 89 participants (36.9%) had poor adherence, 136 (56.4%) modest adherence and 16 (6.6%) strong adherence. The HEI-2015 score revealed that 52 participants (21.6%) had poor quality diet, 184 (76.3%) had a diet to be improved and 5 (2.1%) had a diet of good quality. The E-DII scores ranged from –4.80 (most anti-inflammatory score) to +3.23 (most pro-inflammatory score). The FRAP score was between 1.96 mmol/day (lower total antioxidant capacity) and 48.8 mmol/day (higher total antioxidant capacity). On average, ultra-processed foods accounted for more than half of participants’ total energy intake, with a maximum of 93.4%.

Table 2. Descriptive statistics of the dietary scores.

Score (Range)	<i>N</i>	Mean	Median	SD	Min	Max
MEDAS (0–14)	156	4.26	4.00	1.87	1.00	10.00
KIDMED (–4–12)	85	3.45	4.00	2.36	–2.00	9.00
HDI-2018 (0–9)	241	4.06	4.00	1.56	0.00	9.00
HEI-2015 (0–100)	241	59.78	60.00	10.58	35.00	85.00
E-DII (–8.87–7.98)	241	–0.92	–1.06	1.61	–4.80	+3.23
FRAP (≥0 mmol/d)	241	11.89	9.78	7.64	1.96	48.79
% UPF (0–100%) ¹	191	51.33	50.69	16.11	6.93	93.36

¹ Percentage of caloric intake from ultra-processed foods (Group 4) based on the NOVA classification. MEDAS, Mediterranean Diet Adherence Screener; KIDMED, Mediterranean Diet Quality Index for children and adolescents; HDI-2018, Healthy Diet Indicator; HEI-2015, Healthy Eating Index; E-DII, Energy-adjusted dietary Inflammatory Index; FRAP, Ferric reducing ability of plasma; UPF, Ultra-processed foods; SD, standard deviation; Min, minimum; Max, maximum.

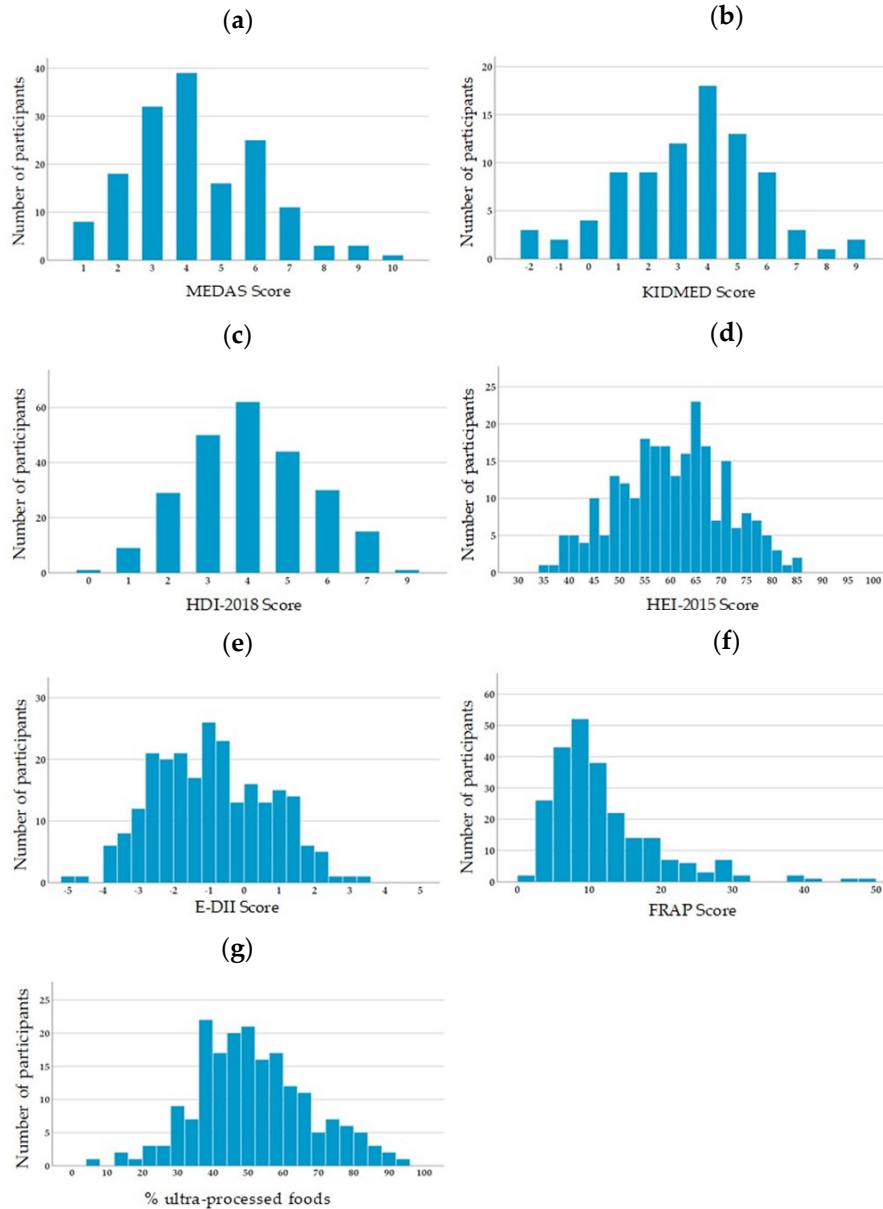


Figure 1. Distribution of the dietary scores among participants. (a) MEDAS (Mediterranean Diet Adherence Screener) score; (b) KIDMED (Mediterranean Diet Quality Index for children and adolescents) score; (c) HDI (Healthy Diet Indicator)-2018 score; (d) HEI (Healthy Eating Index)-2015 score; (e) E-DII (Energy-adjusted dietary Inflammatory Index) score; (f) FRAP (Ferric reducing ability of plasma) score; (g) contribution of ultra-processed foods according to the NOVA classification.

3.2. Association between Dietary Scores and Anthropometric and Metabolic Parameters

Our results show that a more inflammatory diet, estimated with the E-DII score, was positively associated with high HOMA-IR (tertile 2 vs. 1: OR: 2.667, $p = 0.03$) and low HDL-C (tertiles 2 and 3 vs. 1: OR: 2.359, $p = 0.02$) (Table 3). High consumption of ultra-processed foods was positively correlated with having low HDL-C (tertile 3 vs. 1: OR: 3.885, $p = 0.004$) and high TG

(tertile 2 and 3 vs. 1: OR: 4.021, $p = 0.03$) (Table 4). In adults, there were tendencies for a protective association between a higher MEDAS score and high WC (tertile 2 vs. 1: OR: 0.374, $p = 0.059$) and low HDL-C (tertile 2 vs. 1: OR: 0.401, $p = 0.063$); however, these results did not reach statistical significance (Supplementary Table S2). In children, a better adherence to the KIDMED was inversely associated with high SBP (tertiles 2 and 3 vs. 1: OR: 0.193, $p = 0.05$) (Supplementary Table S3). Finally, there was no association between adherence to the HDI-2018, HEI-2015 and FRAP scores and anthropometric and metabolic parameters (Supplementary Tables S4–S6).

Table 3. Associations between adherence to E-DII score and anthropometric and metabolic parameters.

Parameters	E-DII Score						
	Tertile 1	Tertile 2		Tertile 3			
	-2.67 (-4.80–-1.75) ¹	-1.05 (-1.71–-0.35) ¹		0.97 (-0.34–3.23) ¹			
	OR (95%CI)	OR (95%CI) ²	<i>p</i>	OR (95%CI) ²	<i>p</i>	OR (95%CI) ²	
		Tertile 2 vs. 1		Tertile 3 vs. 1		Tertiles 2 and 3 vs. 1	
High BMI	-	1.297 (0.50–3.34)	0.59	1.260 (0.47–3.41)	0.65	1.280 (0.55–3.01)	0.57
High WC	-	1.089 (0.54–2.18)	0.81	1.574 (0.76–3.26)	0.22	1.283 (0.69–2.37)	0.43
High BP	-	3.029 (1.01–9.11)	0.049	1.135 (0.35–3.71)	0.83	1.928 (0.68–5.44)	0.21
High HOMA-IR	-	2.667 (1.11–6.43)	0.03	1.349 (0.50–3.68)	0.56	2.047 (0.89–4.70)	0.09
Low HDL-C	-	2.318 (1.04–5.16)	0.04	2.414 (1.04–5.58)	0.04	2.359 (1.13–4.92)	0.02
High LDL-C	-	1.200 (0.50–2.89)	0.68	1.183 (0.48–2.93)	0.72	1.192 (0.54–2.62)	0.66
High TG	-	0.937 (0.34–2.59)	0.90	1.658 (0.62–4.41)	0.31	1.240 (0.52–2.94)	0.63

¹ Mean score (range); ² Model adjusted for gender and survival time. Cut-off values are described in Supplementary Table S1. OR, odds ratio; CI, confidence interval; BMI, body mass index; WC, waist circumference; BP, blood pressure; HOMA-IR, homeostasis model assessment-insulin resistance; HDL-C, high-density lipoprotein-cholesterol; LDL-C, low density lipoprotein-cholesterol; TG, triglycerides.

Table 4. Associations between ultra-processed foods and anthropometric and metabolic parameters.

Parameters	% Ultra-Processed Foods According to the NOVA Classification						
	Tertile 1	Tertile 2		Tertile 3			
	34.2% (6.9–43.0%) ¹	50.0% (43.7–56.5%) ¹		69.3% (56.6–93.4%) ¹			
	OR (95%CI)	OR (95%CI) ²	<i>p</i>	OR (95%CI) ²	<i>p</i>	OR (95%CI) ²	
		Tertile 2 vs. 1		Tertile 3 vs. 1		Tertiles 2 and 3 vs. 1	
High BMI	-	0.360 (0.10–1.24)	0.11	0.929 (0.34–2.58)	0.89	0.619 (0.25–1.54)	0.30

High WC	-	0.622 (0.28–1.37)	0.24	0.968 (0.44–2.13)	0.94	0.772 (0.39–1.51)	0.45
High BP	-	0.781 (0.24–2.57)	0.68	1.078 (0.36–3.33)	0.89	0.934 (0.35–2.53)	0.89
High HOMA-IR	-	0.341 (0.11–1.03)	0.06	0.763 (0.30–1.97)	0.58	0.533 (0.23–1.23)	0.14
Low HDL-C	-	1.410 (0.55–3.64)	0.48	3.885 (1.54–9.80)	0.004	2.323 (1.02–5.28)	0.04
High LDL-C	-	0.407 (0.15–1.13)	0.09	0.728 (0.29–1.84)	0.50	0.556 (0.25–1.26)	0.16
High TG	-	2.998 (0.74–12.1)	0.12	5.434 (1.38–21.4)	0.02	4.021 (1.12–14.5)	0.03

¹ Mean score (range); ² Model adjusted for gender, survival time and energy intake. Cut-off values are described in Supplementary Table S1. OR, odds ratio; CI, confidence interval; BMI, body mass index; WC, waist circumference; BP, blood pressure; HOMA-IR, homeostasis model assessment-insulin resistance; HDL-C, high-density lipoprotein-cholesterol; LDL-C, low density lipoprotein-cholesterol; TG, triglycerides.

Assessing the associations between diet and cardiometabolic complications revealed that a more pro-inflammatory diet was associated with an increased risk of having two or more risk factors (tertile 2 vs. 1: OR: 2.506, $p = 0.01$ and tertiles 2 and 3 vs. 1: OR: 2.076, $p = 0.03$) (Table 5). Similar results were observed when risk factors were analyzed individually: a more pro-inflammatory diet was positively associated with insulin resistance and hypertension and a higher consumption of ultra-processed foods was associated with dyslipidemia, but results were not statistically significant (Supplementary Tables S7–S10).

Table 5. Association between adherence to nutritional scores and having ≥ 2 cardiometabolic complications.

Scores	Presence of 2 or More Cardiometabolic Complications						
	OR (95%CI) Tertile 1	OR (95%CI) Tertile 2 vs. 1	p	OR (95%CI) Tertile 3 vs. 1	p	OR (95%CI) Tertiles 2 and 3 vs. 1	p
MEDAS ²	-	0.800 (0.33–1.97)	0.63	1.380 (0.54–3.50)	0.30	1.279 (0.58–2.80)	0.54
KIDMED ²	-	0.424 (0.12–1.57)	0.20	0.735 (0.23–2.40)	0.61	0.728 (0.25–2.13)	0.56
HDI-2018 ²	-	1.079 (0.52–2.23)	0.84	1.191 (0.58–2.43)	0.63	0.728 (0.25–2.13)	0.56
HEI-2015 ³	-	1.053 (0.52–2.12)	0.88	0.750 (0.36–1.55)	0.44	0.911 (0.49–1.68)	0.77
E-DII ³	-	2.506 (1.22–5.15)	0.01	1.613 (0.74–3.50)	0.23	2.076 (1.07–4.07)	0.03
FRAP ²	-	1.509 (0.73–3.13)	0.27	1.245 (0.57–2.73)	0.58	1.391 (0.71–2.71)	0.33
% UPF ^{2,4}	-	0.647 (0.29–1.47)	0.30	1.128 (0.51–2.49)	0.77	0.856 (0.43–1.70)	0.66

Presence of at least two of these four factors: obesity, pre-hypertension/hypertension, insulin resistance and dyslipidemia; ² Model adjusted for gender, survival time and energy intake; ³ Model adjusted for gender and

survival time; ⁴%UPF, percentage of contribution of ultra-processed foods to total dietary energy intake using NOVA classification. OR, odds ratio; CI, confidence interval.

3.3. Association between Dietary Scores and Inflammatory Biomarkers

Participants who had a better adherence to the HEI-2015 score had lower level of TNF- α (tertile 3: 1.99 pg/mL vs. tertile 1: 2.28 pg/mL, $p = 0.01$), while levels were higher in those having a more inflammatory diet (tertile 3: 2.89 pg/mL vs. tertile 1: 2.10 pg/mL, $p = 0.07$), without reaching statistical significance (Supplementary Table S11). Next, the group was stratified according to participants' obesity status (Figure 2). In non-obese participants, TNF- α levels were lower in those with higher HEI-2015 and KIDMED scores (tertile 3: 1.98 pg/mL vs. tertile 1: 2.23 pg/mL, $p = 0.049$ and tertile 2: 1.83 pg/mL vs. tertile 1: 2.52 pg/mL, $p = 0.049$, respectively). An inverse trend was observed with a greater proportion of ultra-processed foods (tertile 3: 2.36 pg/mL vs. tertile 1: 1.97 pg/mL, $p = 0.06$) (Figure 2). There was no effect of the scores in obese participants only.

Adults with a better adherence to the MD had higher levels of adiponectin (tertile 3: 19.41 ng/mL vs. tertile 1: 14.10 ng/mL, $p = 0.004$) (Supplementary Table S12). Similar differences according to the MEDAS score were found in both non-obese and obese adults but were not observed in children with the KIDMED score (Figure 2). In obese participants, adiponectin levels were lower with a pro-inflammatory diet (tertile 3: 11.44 ng/mL vs. tertile 1: 16.77 ng/mL, $p = 0.044$) and were higher with a better adherence to HDI-2018 scores (tertile 3: 15.76 ng/mL vs. tertile 1: 11.22 ng/mL, $p = 0.044$) (Figure 2).

Differences in IL-6 levels were observed only when obese and non-obese participants were analyzed separately (Supplementary Tables S13–S15). IL-6 levels were higher among obese and non-obese participants who consumed more ultra-processed foods (tertile 3: 0.83 pg/mL vs. tertile 2: 0.65 pg/mL, $p = 0.04$ and tertile 3: 0.77 pg/mL vs. tertile 2: 0.34 pg/mL, $p = 0.004$, respectively) (Supplementary Tables S14 and S15). Also, non-obese participants who had a better adherence to the HDI-2018 score had lower IL-6 levels (tertile 3: 0.35 pg/mL vs. tertile 1: 0.55 pg/mL, $p = 0.02$) (Supplementary Table S15). No statistical differences were found in the levels of CRP and leptin according to dietary scores (data not shown).

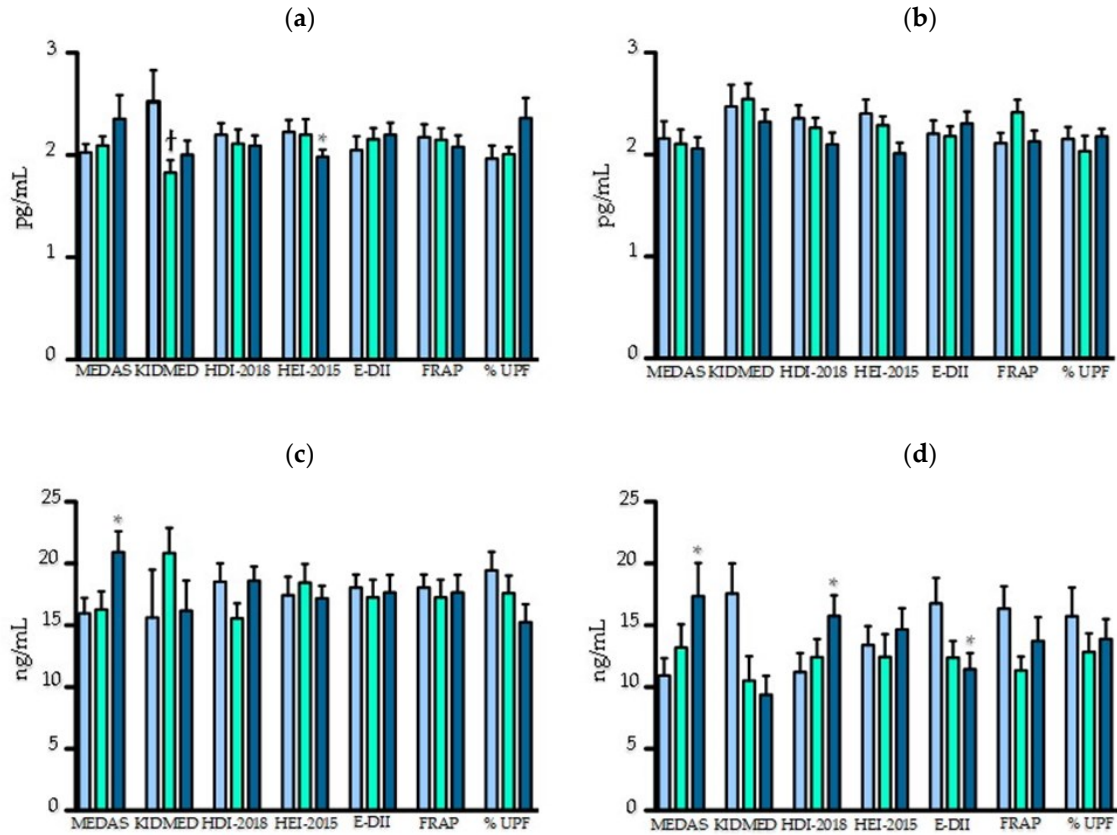


Figure 2. Inflammatory biomarker levels (y axis) according to nutritional scores (x axis). **(a)** TNF- α (pg/mL) in non-obese; **(b)** TNF- α in obese; **(c)** adiponectin (ng/mL) in non-obese; **(d)** adiponectin level in obese; * $p < 0.05$ tertile 3 vs. 1; † $p < 0.05$ tertile 2 vs. 1. MEDAS, Mediterranean Diet Adherence Screener; KIDMED, Mediterranean Diet Quality Index for children and adolescents; HDI-2018, Healthy Diet Indicator; HEI-2015, Healthy Eating Index; E-DII, Energy-adjusted dietary Inflammatory Index; FRAP, Ferric reducing ability of plasma; Ultra-processed foods.

4. Discussion

We found that survivors of cALL of the PETALE cohort adhered poorly to the MD, had a modest adherence to the WHO recommendations and, according to the HEI-2015 score, the quality of their diet had to be improved. On average, more than half of participants' daily energy intake was provided by ultra-processed foods. We also found that adherence to dietary scores was associated with several cardiometabolic outcomes, namely HDL-C, triglycerides, HOMA-IR, blood pressure and accumulating cardiometabolic risk factors. Diet quality also influenced circulating TNF- α and adiponectin levels.

It is well documented that, in the general population, the adherence to dietary guidelines and the quality of diet are sub-optimal [61]. It appears that survivors of childhood cancer are no exception. Several studies have demonstrated that cALL survivors adhere poorly to dietary recommendations [32–34]. By using 7 validated dietary scores, our study complements these observations. The use of dietary scores assesses, through a holistic approach, both quality and variety of diet. In our population, a large proportion of total caloric intake was provided by ultra-processed foods and adherence to the MD and the WHO recommendations was generally poor. Our results are consistent with data observed in previous studies, showing that survivors consume a high intake of free sugars, processed and refined foods, sodium and few fruits and vegetables [32,33]. Given that childhood cancer survivors are at high risk of metabolic and cardiovascular diseases [9,14] and of secondary cancer [62], adherence to healthy dietary patterns should be promoted in this population.

In our study, a better adherence to the MEDAS score was inversely associated with the risk of having low HDL-C, whereas positive associations were found with a more pro-inflammatory diet (E-DII score) and higher intake of ultra-processed foods. Previously, our group has highlighted the influence of nutrient and food group intakes on the risk of having low HDL-C in the PETALE cohort [39]. In Brazilian adults without cancer, a Traditional dietary pattern, characterized by a high consumption of rice and legumes and a low consumption of red meat, fat and sugar was associated with higher HDL-C [27]. An inverse association was found between the E-DII score and HDL-C levels in an American adult population [63]. HDL particles play a protective role in cardiovascular health by their involvement in reverse cholesterol transport [64] and their anti-inflammatory [65], antioxidant [66] and anti-thrombotic properties [67]. Several dietary components can improve HDL function. For example, the polyphenols contained in olive oil can increase reverse cholesterol transport and particle size, promote better stability by reducing triglycerides content and improve redox status [68]. Also, high doses of eicosapentaenoic acid increase reverse cholesterol transport and improve HDL anti-inflammatory and antioxidant functions [69]. Based on our results and considering that cALL survivors are more likely to present with low HDL-C [70,71], the improvement of diet quality should become an important aspect of long-term care management.

We found that a greater contribution of ultra-processed foods to total energy intake was associated with having high triglycerides. While data on the relationship between consumption of

ultra-processed foods and cardiometabolic outcomes are growing [72], their impact on triglyceride levels remains uncertain [73]. Nonetheless, circulating levels of triglycerides are an independent risk factor for cardiovascular disease [74]. Also, low HDL-C levels were associated with high levels of triglycerides in previous studies [75,76]. Compared with the general population, survivors are eight times more likely to die from cardiovascular-related disease [77], which argues for a reduction of ultra-processed food consumption.

Participants consuming a more pro-inflammatory diet, measured with the E-DII score, were at higher risk of having a high HOMA-IR, an indicator of insulin resistance. Diet is an important contributor in the development of type 2 diabetes and insulin resistance [78] and other inflammation-related diseases [79]. Dietary components can exert pro-inflammatory or anti-inflammatory effects, which may influence the risk of inflammatory diseases, among other atherosclerosis [79]. Previous studies have shown that the DII score is associated with increased inflammatory biomarkers [80], incidence of cardiovascular disease [81], some cancers [82,83] and adiposity measures [84]. In a cross-sectional study of 2975 Iranian adults, the association between the DII score and the risk of glucose intolerance disorders could not be demonstrated, although trends were found between a higher DII and fasting blood glucose and HOMA-IR [85]. Likewise, a Western diet typically rich in pro-inflammatory foods, has been associated with altered glucose metabolism, insulin resistance and cardiovascular diseases [86,87]. More studies are needed to clearly assess if and how a ‘‘pro-inflammatory diet’’ can contribute to the development of insulin resistance and type 2 diabetes, especially in populations of childhood cancer survivors who have been exposed to high levels of inflammation and oxidative stress during their treatments.

In our cohort, a better adherence to the KIDMED and HDI-2018 scores was negatively associated with the risk of having pre-hypertension/hypertension and a more inflammatory diet was associated with an increased risk. Similarly, in a cohort of Brazilian adults, there was an inverse association between a diet rich in fruits, vegetables, legumes, whole grains and fish and high systolic blood pressure [27]. However, no relation between blood pressure and the adherence to the MD was found in adolescents [88]. We previously demonstrated that participants of the PETALE cohort were at increased risk of pre-hypertension and hypertension compared to the general population (relative risk of 2.59) [9]. While the underlying mechanisms remain misunderstood, the exposure of the cardiovascular system at an early age to the toxic effects of

chemotherapeutic agents and to radiotherapy could cause endothelial damage [89]. Clearly, finding nutritional avenues to alleviate this side effect in the long term would benefit this population.

Although we found trends for associations between several dietary scores and indicators of adiposity (body mass index (BMI) and waist circumference), statistical significance was never achieved, perhaps owing to our limited sample size. In the literature, such associations are inconsistent. In a 6-year longitudinal study, better adherence to a MD was associated with lower waist circumference [90] but another study in adult women found no association [91]. In children, good adherence to the KIDMED score resulted in a 30% decreased odds of being overweight or obese [88]. In a cohort of 2967 adults, consumption of ultra-processed foods was associated with an increased risk of overweight and obesity [92]. However, in children, there was no association between the HEI-2015 score and BMI [93]. The causes of obesity are complex and multifactorial. Not only can the quantitative and qualitative aspects of diet have an impact, but other factors such as physical activity [94], sleeping habits [95] and genetics [96], contribute to maintaining body weight via the regulation of metabolic and endocrine processes. Although it appears intuitive, the contribution of diet quality in the maintenance of body weight and adiposity after childhood cancer remains to be confirmed.

Abdominal obesity is recognized as a risk factor for cardiovascular disease and type 2 diabetes [97]. It is characterized by increased adipose tissue surrounding the intra-abdominal organs. As a hormonally active tissue, visceral adipose tissue releases different bioactive molecules and hormones, such as adiponectin, leptin, TNF- α and IL-6. In our cohort of cALL survivors, we found associations between dietary scores and the inflammatory biomarkers TNF- α , IL-6 and adiponectin, while none was found for leptin and CRP. TNF- α is associated with low-grade inflammation, possibly leading to insulin resistance and diabetes [98] and contributes to the pathogenesis of atherosclerosis [99]. In non-obese participants of our cohort, greater adherence to the HEI-2015 and KIDMED scores was associated with lower TNF- α levels. Conversely, there was a positive trend observed with eating a more inflammatory diet or ultra-processed foods. In parallel, no statistically significant difference was found in obese participants, although a similar trend was found for HEI-2015 adherence. In the literature, a higher E-DII score has been associated with greater TNF- α levels in adolescents [80]. In adults with type 2 diabetes or at least 3 risk factors (hypertension, dyslipidemia or a family history coronary heart disease), a nutritional intervention based on the MD led to lower plasma concentrations of TNF receptors [100]. We also found higher

IL-6 levels in relation to ultra-processed foods in both obese and non-obese participants and lower IL-6 with higher HDI-2018 score in non-obese. IL-6 has been identified as a marker for metabolic disorders and cardiovascular disease, although its exact in vivo pathophysiological significance remains unknown [101]. Some literature also supports a link between circulating IL-6 and diet. In women, consumption of trans fatty acids was positively associated with IL-6 levels but only in participants with higher BMI [102]. In populations at high cardiometabolic risk, an MD supplemented with olive oil or nuts reduced IL-6 levels [103]. Additionally, adiponectin produced by the adipose tissue, is responsible for the modulation of several metabolic processes such as glucose hemostasis and fatty acid oxidation, in addition to having anti-inflammatory properties [104,105]. Circulating levels of adiponectin have been inversely associated with the metabolic syndrome [106,107]. In our cohort, participants with a better adherence to the MD had higher adiponectin levels and this was observed in both obese and non-obese adults. Additional differences were found only in obese participants, namely with the HDI-2018 and E-DII scores. Similarly, a literature review of 10 studies on dietary patterns and adiponectin levels concluded that adherents to healthy dietary patterns have higher levels of circulating adiponectin [108]. The reasons explaining why, in our study, different results were observed in obese and non-obese participants are unclear. One can speculate that, with greater adiposity, the contribution of diet to one's inflammatory state could be more or less important, depending on the pathway. Nonetheless, the small sample size of the sub-group might have precluded reaching statistical significance.

In our study, no associations between diet quality and the biomarkers leptin and CRP were found. Leptin is an important modulator of food intake and energy balance. Circulating leptin is strongly associated with BMI and the degree of adiposity [109]. Leptin levels were found higher in female cALL survivors compared to controls, which was not observed in male survivors [110]. However, leptin levels were not associated with dietary habits in another cohort [111]. CRP is a biomarker of the inflammatory status and a predictor of cardiovascular events [112]. CRP was associated with trans fatty acids in obese women [102] and was reduced following an MD intervention [103]. While the literature on diet quality and biomarkers of inflammation is divergent, further studies are needed to elucidate the role of diet on inflammatory processes in survivors of cALL.

The PETALE cohort is mostly comprised of AYA cALL survivors, a population that is understudied and that faces particular challenges in terms of compliance with treatment [113,114]

and ability to follow dietary recommendations. In particular, low consumption of fruits and vegetables [32,115], fiber [34] and high intakes of high-fat foods [115] have been reported in AYA cancer survivors. Besides, high intakes of refined grains [61,116], empty calories [116] fruit juice and food high in sugar and fat [61] were noted in children and adolescents from the general population. Therefore, it is of high interest to study dietary and lifestyle habits in the very specific population of AYA cancer survivors.

A strength of our study is the use of numerous dietary scores to evaluate the quality of diet and its association with cardiometabolic health in survivors of cALL. The use of a validated food frequency questionnaire tailored for our population and the thorough biochemical and clinical characterization of the PETALE cohort are other strengths. One important study limitation is the sample size, which reduce the likelihood of obtaining more statistically significant associations. Also, it is known that questionnaires are associated with social approval and desirability biases [117,118] and that self-assessment of diet makes measurement error inevitable. While the MD can be assessed by several scores and *a posteriori* analyses, only the MEDAS and KIDMED scores were used in our study. Moreover, given the exploratory nature of the study, *p* values were not adjusted for multiple testing. It is possible that other confounding variables were not measured or accounted for in the analysis. Validation of our findings in other cohorts of cALL survivors is necessary. The lack of a non-cancer control group is another study limitation that prevents comparison with the general population. Finally, our study findings identified associations and do not explain how the different components of diet can modulate cardiometabolic health outcomes.

5. Conclusions

Our study showed that adolescent and young adult survivors of cALL do not have good adherence to dietary guidelines. Our results support a beneficial role for a high-quality diet on survivors' cardiometabolic health, reflected by adherence to the MD, the WHO recommendations, the American Dietary Guidelines, as well as by a limited consumption of pro-inflammatory and ultra-processed foods. A better understanding of how diet and dietary components can affect the health of cALL survivors will allow the development of tailored recommendations and nutritional strategies for this high-risk population.

Supplementary Materials: The following are available online at www.mdpi.com/xxx/s1, Table S1: Cut-off values and definitions of cardiometabolic outcomes, Table S2: Associations between

adherence to the MEDAS score and anthropometric and metabolic parameters, Table S3: Associations between adherence to the KIDMED score and anthropometric and metabolic parameters, Table S4: Associations between adherence to the HDI-2018 score and anthropometric and metabolic parameters, Table S5: Associations between adherence to the HEI-2015 score and anthropometric and metabolic parameters, Table S6: Associations between adherence to the FRAP score and anthropometric and metabolic parameters, Table S7; Association between adherence to nutritional scores and insulin resistance; Table S8: Association between adherence to nutritional scores and dyslipidemia, Table S9: Association between adherence to nutritional scores and obesity. Table S10: Association between adherence to nutritional scores and hypertension, Table S11: Association between adherence to nutritional scores and TNF- α levels in all participants, Table S12: Association between adherence to nutritional scores and adiponectin levels in all participants, Table S13: Association between adherence to nutritional scores and IL-6 levels in all participants, Table S14: Association between adherence to nutritional scores and IL-6 levels in obese participants, Table S15: Association between adherence to nutritional scores and IL-6 levels in non-obese participants.

Author Contributions: conceptualization, C.L., D.S., E.L. and V.M.; methodology, V.M., E.L., S.M., N.S., J.R.H. and S.B.; formal analysis, S.B., S.M., N.S., J.R.H. and E.T.; investigation, S.M., V.M. and S.B.; writing—original draft preparation, S.B., S.M., E.T and V.M.; writing—review and editing, V.M., E.L., D.S., C.L., N.S., J.R.H. and E.T.; supervision, V.M.; project administration, D.S., C.L., E.L. and V.M.; funding acquisition, D.S., C.L., E.L and V.M. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research was funded by the Institute of Cancer Research (ICR) of the Canadian Institutes of Health Research (CIHR), in collaboration with C17 Council, Canadian Cancer Society (CCS), Cancer Research Society (CRS), Garron Family Cancer Centre at the Hospital for Sick Children, Ontario Institute for Cancer Research (OICR) and Pediatric Oncology Group of Ontario (POGO), grant number: TCF 118694, by the J.A. DeSève Research Chair in Nutrition, the Fonds de Recherche du Québec en Santé and by a Transition Grant from the Cole Foundation.

Acknowledgments: We wish to thank the cALL survivors that generously gave of their time to be part of the PETALE study.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

Disclosure: James R. Hébert owns controlling interest in Connecting Health Innovations LLC (CHI), a company that has licensed the right to his invention of the dietary inflammatory index (DII[®]) from the University of South Carolina in order to develop computer and smart phone applications for patient counseling and dietary intervention in clinical settings. Nitin Shivappa is an employee of CHI.

References

1. Canadian Vital Death Statistics Database (CVSD) linked to Discharge Abstract Database (DAD) and National Ambulatory Care Reporting System (NACRS). Available online: <https://www.statcan.gc.ca/eng/rdc/cvds-nacrs> (accessed on 4 September 2020).
2. Government of Canada. Cancer in Children in Canada (0–14 years). Available online: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/chronic-diseases/cancer/cancer-children-canada-0-14-years.html> (accessed on 3 March 2020).
3. Ness, K.K.; Armenian, S.H.; Kadan-Lottick, N.; Gurney, J.G. Adverse effects of treatment in childhood acute lymphoblastic leukemia: General overview and implications for long-term cardiac health. *Expert Rev. Hematol.* **2011**, *4*, 185–197, doi:10.1586/ehm.11.8.
4. Pui, C.H.; Evans, W.E. A 50-year journey to cure childhood acute lymphoblastic leukemia. *Semin. Hematol.* **2013**, *50*, 185–196, doi:10.1053/j.seminhematol.2013.06.007.
5. Mazzucco, W.; Cusimano, R.; Mazzola, S.; Rudisi, G.; Zarcone, M.; Marotta, C.; Graziano, G.; D’Angelo, P.; Vitale, F. Childhood and Adolescence Cancers in the Palermo Province (Southern Italy): Ten Years (2003–2012) of Epidemiological Surveillance. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2018**, *15*, 1344, doi:10.3390/ijerph15071344.
6. Phillips, S.M.; Padgett, L.S.; Leisenring, W.M.; Stratton, K.K.; Bishop, K.; Krull, K.R.; Alfano, C.M.; Gibson, T.M.; de Moor, J.S.; Hartigan, D.B.; et al. Survivors of childhood cancer in the United States: Prevalence and burden of morbidity. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* **2015**, *24*, 653–663, doi:10.1158/1055-9965.EPI-14-1418.
7. Oeffinger, K.C.; Mertens, A.C.; Sklar, C.A.; Kawashima, T.; Hudson, M.M.; Meadows, A.T. Chronic Health Conditions in Adult Survivors of Childhood Cancer. *N. Engl. J. Med.* **2006**, *355*, 1572–1582.
8. Mody, R.; Li, S.; Dover, D.C.; Sallan, S.; Leisenring, W.; Oeffinger, K.C.; Yasui, Y.; Robison, L.L.; Neglia, J.P. Twenty-five-year follow-up among survivors of childhood acute

- lymphoblastic leukemia: A report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Blood* **2008**, *111*, 5515–5523, doi:10.1182/blood-2007-10-117150.
9. Levy, E.; Samoilenko, M.; Morel, S.; England, J.; Amre, D.; Bertout, L.; Drouin, S.; Laverdiere, C.; Krajcinovic, M.; Sinnett, D.; et al. Cardiometabolic Risk Factors in Childhood, Adolescent and Young Adult Survivors of Acute Lymphoblastic Leukemia—A Petale Cohort. *Sci. Rep.* **2017**, *7*, 17684, doi:10.1038/s41598-017-17716-0.
 10. Janiszewski, P.M.; Oeffinger, K.C.; Church, T.S.; Dunn, A.L.; Eshelman, D.A.; Victor, R.G.; Brooks, S.; Turoff, A.J.; Sinclair, E.; Murray, J.C.; et al. Abdominal obesity, liver fat, and muscle composition in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2007**, *92*, 3816–3821, doi:10.1210/jc.2006-2178.
 11. Chueh, H.W.; Yoo, J.H. Metabolic syndrome induced by anticancer treatment in childhood cancer survivors. *Ann. Pediatr. Endocrinol. Metab.* **2017**, *22*, 82–89, doi:10.6065/apem.2017.22.2.82.
 12. Meacham, L.R.; Sklar, C.A.; Li, S.; Liu, Q.; Gimpel, N.; Yasui, Y.; Whitton, J.A.; Stovall, M.; Robison, L.L.; Oeffinger, K.C. Diabetes mellitus in long-term survivors of childhood cancer. Increased risk associated with radiation therapy: A report for the childhood cancer survivor study. *Arch Intern. Med.* **2009**, *169*, 1381–1388, doi:10.1001/archinternmed.2009.209.
 13. Meacham, L.R.; Chow, E.J.; Ness, K.K.; Kamdar, K.Y.; Chen, Y.; Yasui, Y.; Oeffinger, K.C.; Sklar, C.A.; Robison, L.L.; Mertens, A.C. Cardiovascular risk factors in adult survivors of pediatric cancer—A report from the childhood cancer survivor study. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* **2010**, *19*, 170–181, doi:10.1158/1055-9965.EPI-09-0555.
 14. Rosen, G.P.; Nguyen, H.T.; Shaibi, G.Q. Metabolic syndrome in pediatric cancer survivors: A mechanistic review. *Pediatr. Blood Cancer* **2013**, *60*, 1922–1928, doi:10.1002/pbc.24703.
 15. Westerink, N.L.; Nuver, J.; Lefrandt, J.D.; Vrieling, A.H.; Gietema, J.A.; Walenkamp, A.M. Cancer treatment induced metabolic syndrome: Improving outcome with lifestyle. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* **2016**, *108*, 128–136, doi:10.1016/j.critrevonc.2016.10.011.
 16. Toucheffeu, Y.; Montassier, E.; Nieman, K.; Gastinne, T.; Potel, G.; Bruley des Varannes, S.; Le Vacon, F.; de La Cochetiere, M.F. Systematic review: The role of the gut microbiota in chemotherapy- or radiation-induced gastrointestinal mucositis—Current evidence and potential clinical applications. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **2014**, *40*, 409–421, doi:10.1111/apt.12878.

17. van Vliet, M.J.; Tissing, W.J.; Dun, C.A.; Meessen, N.E.; Kamps, W.A.; de Bont, E.S.; Harmsen, H.J. Chemotherapy treatment in pediatric patients with acute myeloid leukemia receiving antimicrobial prophylaxis leads to a relative increase of colonization with potentially pathogenic bacteria in the gut. *Clin. Infect. Dis.* **2009**, *49*, 262–270, doi:10.1086/599346.
18. Zwielerhner, J.; Lassl, C.; Hippe, B.; Pointner, A.; Switzeny, O.J.; Remely, M.; Kitzweger, E.; Ruckser, R.; Haslberger, A.G. Changes in human fecal microbiota due to chemotherapy analyzed by TaqMan-PCR, 454 sequencing and PCR-DGGE fingerprinting. *PLoS ONE* **2011**, *6*, e28654, doi:10.1371/journal.pone.0028654.
19. Mozaffarian, D.; Benjamin, E.J.; Go, A.S.; Arnett, D.K.; Blaha, M.J.; Cushman, M.; Ferranti, S.D.; Després, J.P. Heart Disease and Stroke Statistics—2015 Update. A Report From the American Heart Association. *Circulation* **2015**, *131*, e29–e32.
20. Atkins, J.L.; Whincup, P.H.; Morris, R.W.; Lennon, L.T.; Papacosta, O.; Wannamethee, S.G. High diet quality is associated with a lower risk of cardiovascular disease and all-cause mortality in older men. *J. Nutr.* **2014**, *144*, 673–680, doi:10.3945/jn.113.186486.
21. Mora, S.; Lee, I.-M.; Buring, J.E.; Ridker, P.M. Association of Physical Activity and Body Mass Index with Novel and Traditional Cardiovascular Biomarkers in Women. *JAMA* **2006**, *295*, 1412–1419.
22. Kodama, S.; Saito, K.; Tanaka, S.; Maki, M.; Yachi, Y.; Asumi, M.; Sugawara, A.; Totsuka, K.; Shimano, H.; Ohashi, Y.; et al. Cardiorespiratory Fitness as a Quantitative Predictor of All-Cause Mortality and Cardiovascular Events in Healthy Men and Women. *JAMA* **2009**, *301*, 2024–2035.
23. Estruch, R.; Ros, E.; Salas-Salvado, J.; Covas, M.I.; Corella, D.; Aros, F.; Gomez-Gracia, E.; Ruiz-Gutierrez, V.; Fiol, M.; Lapetra, J.; et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N. Engl. J. Med.* **2013**, *368*, 1279–1290, doi:10.1056/NEJMoa1200303.
24. Mente, A.; de Koning, L.; Shannon, H.S.; Anand, S.S. A Systematic Review of the Evidence Supporting a Causal Link Between Dietary Factors and Coronary Heart Disease. *Arch. Intern. Med.* **2009**, *169*, 659–669.
25. Cunha, C.M.; Costa, P.R.F.; de Oliveira, L.P.M.; Queiroz, V.A.O.; Pitangueira, J.C.D.; Oliveira, A.M. Dietary patterns and cardiometabolic risk factors among adolescents:

- Systematic review and meta-analysis. *Br. J. Nutr.* **2018**, *119*, 859–879, doi:10.1017/S0007114518000533.
26. Shang, X.; Li, Y.; Xu, H.; Zhang, Q.; Liu, A.; Ma, G. The Clustering of Low Diet Quality, Low Physical Fitness, and Unhealthy Sleep Pattern and Its Association with Changes in Cardiometabolic Risk Factors in Children. *Nutrients* **2020**, *12*, 591, doi:10.3390/nu12020591.
 27. Castro, M.A.; Baltar, V.T.; Marchioni, D.M.; Fisberg, R.M. Examining associations between dietary patterns and metabolic CVD risk factors: A novel use of structural equation modelling. *Br. J. Nutr.* **2016**, *115*, 1586–1597, doi:10.1017/S0007114516000556.
 28. Papadaki, A.; Johnson, L.; Toumpakari, Z.; England, C.; Rai, M.; Toms, S.; Penfold, C.; Zazpe, I.; Martinez-Gonzalez, M.A.; Feder, G. Validation of the English Version of the 14-Item Mediterranean Diet Adherence Screener of the PREDIMED Study, in People at High Cardiovascular Risk in the UK. *Nutrients* **2018**, *10*, 138, doi:10.3390/nu10020138.
 29. Schroder, H.; Fito, M.; Estruch, R.; Martinez-Gonzalez, M.A.; Corella, D.; Salas-Salvado, J.; Lamuela-Raventos, R.; Ros, E.; Salaverria, I.; Fiol, M.; et al. A short screener is valid for assessing Mediterranean diet adherence among older Spanish men and women. *J. Nutr.* **2011**, *141*, 1140–1145, doi:10.3945/jn.110.135566.
 30. Marshall, S.; Burrows, T.; Collins, C.E. Systematic review of diet quality indices and their associations with health-related outcomes in children and adolescents. *J. Hum. Nutr. Diet* **2014**, *27*, 577–598, doi:10.1111/jhn.12208.
 31. Lazarou, C.; Newby, P.K. Use of dietary indexes among children in developed countries. *Adv. Nutr.* **2011**, *2*, 295–303, doi:10.3945/an.110.000166.
 32. Belle, F.; Wengenroth, L.; Weiss, A.; Sommer, G.; Beck Popovic, M.; Ansari, M.; Bochud, M.; Kuehni, C.; Swiss Paediatric Oncology Group. Low adherence to dietary recommendations in adult childhood cancer survivors. *Clin. Nutr.* **2017**, *36*, 1266–1274, doi:10.1016/j.clnu.2016.08.012.
 33. Robien, K.; Ness, K.K.; Klesges, L.M.; Baker, K.S.; Gurney, J.G. Poor adherence to dietary guidelines among adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* **2008**, *30*, 815–822, doi:10.1097/MPH.0b013e31817e4ad9.
 34. Berdan, C.A.; Tangney, C.C.; Scala, C.; Stolley, M. Childhood cancer survivors and adherence to the American Cancer Society Guidelines on Nutrition and Physical Activity. *J. Cancer Surviv.* **2014**, *8*, 671–679, doi:10.1007/s11764-014-0376-0.

35. Zhang, F.F.; Saltzman, E.; Kelly, M.J.; Liu, S.; Must, A.; Parsons, S.K.; Roberts, S.B. Comparison of childhood cancer survivors' nutritional intake with US dietary guidelines. *Pediatr. Blood Cancer* **2015**, *62*, 1461–1467, doi:10.1002/pbc.25521.
36. Landy, D.C.; Lipsitz, S.R.; Kurtz, J.M.; Hinkle, A.S.; Constine, L.S.; Adams, M.J.; Lipshultz, S.E.; Miller, T.L. Dietary quality, caloric intake, and adiposity of childhood cancer survivors and their siblings: An analysis from the cardiac risk factors in childhood cancer survivors study. *Nutr. Cancer* **2013**, *65*, 547–555, doi:10.1080/01635581.2013.770042.
37. Tylavsky, F.A.; Smith, K.; Surprise, H.; Garland, S.; Yan, X.; McCammon, E.; Hudson, M.M.; Pui, C.H.; Kaste, S.C. Nutritional intake of long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: Evidence for bone health interventional opportunities. *Pediatr. Blood Cancer* **2010**, *55*, 1362–1369, doi:10.1002/pbc.22737.
38. Marcoux, S.; Drouin, S.; Laverdiere, C.; Alos, N.; Andelfinger, G.U.; Bertout, L.; Curnier, D.; Friedrich, M.G.; Kritikou, E.A.; Lefebvre, G.; et al. The PETALE study: Late adverse effects and biomarkers in childhood acute lymphoblastic leukemia survivors. *Pediatr. Blood Cancer* **2017**, *64*, e26361, doi:10.1002/pbc.26361.
39. Morel, S.; Amre, D.; Teasdale, E.; Caru, M.; Laverdiere, C.; Krajcinovic, M.; Sinnett, D.; Curnier, D.; Levy, E.; Marcil, V. Dietary Intakes Are Associated with HDL-Cholesterol in Survivors of Childhood Acute Lymphoblastic Leukaemia. *Nutrients* **2019**, *11*, 2977, doi:10.3390/nu11122977.
40. Genest, J.; McPherson, R.; Frohlich, J.; Anderson, T.; Campbell, N.; Carpentier, A.; Couture, P.; Dufour, R.; Fodor, G.; Francis, G.A.; et al. 2009 Canadian Cardiovascular Society/Canadian guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease in the adult—2009 recommendations. *Can. J. Cardiol.* **2009**, *25*, 567–579.
41. Grundy, S.M.; Brewer, H.B., Jr.; Cleeman, J.I.; Smith, S.C., Jr.; Lenfant, C.; American Heart, A.; National Heart, L.; Blood, I. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation* **2004**, *109*, 433–438, doi:10.1161/01.CIR.0000111245.75752.C6.

42. De Jesus, J.M. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: Summary report. *Pediatrics* **2011**, *128*, S213–S256, doi:10.1542/peds.2009-2107C.
43. Morel, S.; Portolese, O.; Chertouk, Y.; Leahy, J.; Bertout, L.; Laverdiere, C.; Krajinovic, M.; Sinnott, D.; Levy, E.; Marcil, V. Development and relative validation of a food frequency questionnaire for French-Canadian adolescent and young adult survivors of acute lymphoblastic leukemia. *Nutr. J.* **2018**, *17*, 45, doi:10.1186/s12937-018-0355-9.
44. Martinez-Gonzalez, M.A.; Garcia-Arellano, A.; Toledo, E.; Salas-Salvado, J.; Buil-Cosiales, P.; Corella, D.; Covas, M.I.; Schroder, H.; Aros, F.; Gomez-Gracia, E.; et al. A 14-item Mediterranean diet assessment tool and obesity indexes among high-risk subjects: The PREDIMED trial. *PLoS ONE* **2012**, *7*, e43134, doi:10.1371/journal.pone.0043134.
45. Serra-Majem, L.; Ribas, L.; Ngo, J.; Ortega, R.M.; Garcia, A.; Perez-Rodrigo, C.; Aranceta, J. Food, youth and the Mediterranean diet in Spain. Development of KIDMED, Mediterranean Diet Quality Index in children and adolescents. *Public Health Nutr.* **2004**, *7*, 931–935, doi:10.1079/phn2004556.
46. Altavilla, C.; Caballero-Perez, P. An update of the KIDMED questionnaire, a Mediterranean Diet Quality Index in children and adolescents. *Public Health Nutr.* **2019**, *22*, 2543–2547, doi:10.1017/S1368980019001058.
47. Amine, E.K.; Baba, N.H.; Belhadj, M.; Deurenberg-Yap, M.; Djazayeri, A. *Diet, Nutrition and the Prevention of Chronic Diseases*; World Health Organization, Geneva, Switzerland: 2003.
48. World Health Organization. Healthy Diet. Available online: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/healthy-diet> (accessed on 4 March 2020).
49. Kanauchi, M.; Kanauchi, K. The World Health Organization’s Healthy Diet Indicator and its associated factors: A cross-sectional study in central Kinki, Japan. *Prev. Med. Rep.* **2018**, *12*, 198–202, doi:10.1016/j.pmedr.2018.09.011.
50. *2015–2020 Dietary Guidelines for Americans*, 8th eds.; U.S. Department of Health and Human Services, U.S. Department of Agriculture: Washington, D.C., USA: 2015.
51. Krebs-Smith, S.M.; Pannucci, T.E.; Subar, A.F.; Kirkpatrick, S.I.; Lerman, J.L.; Tooze, J.A.; Wilson, M.M.; Reedy, J. Update of the Healthy Eating Index: HEI-2015. *J. Acad. Nutr. Diet* **2018**, *118*, 1591–1602, doi:10.1016/j.jand.2018.05.021.

52. Kirkpatrick, S.I.; Reedy, J.; Krebs-Smith, S.M.; Pannucci, T.E.; Subar, A.F.; Wilson, M.M.; Lerman, J.L.; Toozé, J.A. Applications of the Healthy Eating Index for Surveillance, Epidemiology, and Intervention Research: Considerations and Caveats. *J. Acad. Nutr. Diet* **2018**, *118*, 1603–1621, doi:10.1016/j.jand.2018.05.020.
53. Basiotis, P.P.; Carlson, A.; Gerrior, S.A.; Juan, W.Y.; Lino, M. *The Healthy Eating Index: 1999–2000*; U.S. Department of Agriculture, Center for Nutrition Policy and Promotion, Washington, D.C., USA: 2002.
54. Shivappa, N.; Steck, S.E.; Hurley, T.G.; Hussey, J.R.; Hebert, J.R. Designing and developing a literature-derived, population-based dietary inflammatory index. *Public Health Nutr.* **2014**, *17*, 1689–1696, doi:10.1017/S1368980013002115.
55. Shivappa, N.; Steck, S.E.; Hurley, T.G.; Hussey, J.R.; Ma, Y.; Ockene, I.S.; Tabung, F.; Hebert, J.R. A population-based dietary inflammatory index predicts levels of C-reactive protein in the Seasonal Variation of Blood Cholesterol Study (SEASONS). *Public Health Nutr.* **2014**, *17*, 1825–1833, doi:10.1017/S1368980013002565.
56. Carlsen, M.H.; Halvorsen, B.L.; Holte, K.; Bohn, S.K.; Dragland, S.; Sampson, L.; Willey, C.; Senoo, H.; Umezono, Y.; Sanada, C.; et al. The total antioxidant content of more than 3100 foods, beverages, spices, herbs and supplements used worldwide. *Nutr. J.* **2010**, *9*, 3, doi:10.1186/1475-2891-9-3.
57. Benzie, I.F.F.; Strain, J.J. The Ferric Reducing Ability of Plasma (FRAP) as a Measure of “Antioxidant Power”: The FRAP Assay. *Anal. Biochem.* **1999**, *239*, 70–76.
58. Benzie, I.F.; Choi, S.W. Antioxidants in food: Content, measurement, significance, action, cautions, caveats, and research needs. *Adv. Food Nutr. Res.* **2014**, *71*, 1–53, doi:10.1016/B978-0-12-800270-4.00001-8.
59. Monteiro, C.; Cannon, G.; Levy, R.B.; Claro, R.; Moubarac, J.-C.; Martins, A.P.; Louzada, M.L.; Baraldi, L.; Canella, D. The Food System. Ultra-processing. The big issue for nutrition, disease, health, well-being. *World Nutr.* **2012**, *3*, 12: 527-569.
60. Moubarac, J.C.; Parra, D.C.; Cannon, G.; Monteiro, C.A. Food Classification Systems Based on Food Processing: Significance and Implications for Policies and Actions: A Systematic Literature Review and Assessment. *Curr. Obes. Rep.* **2014**, *3*, 256–272, doi:10.1007/s13679-014-0092-0.

61. Jessri, M.; Nishi, S.K.; L'Abbe, M.R. Assessing the nutritional quality of diets of Canadian children and adolescents using the 2014 Health Canada Surveillance Tool Tier System. *BMC Public Health* **2016**, *16*, 381, doi:10.1186/s12889-016-3038-5.
62. Turcotte, L.M.; Whitton, J.A.; Friedman, D.L.; Hammond, S.; Armstrong, G.T.; Leisenring, W.; Robison, L.L.; Neglia, J.P. Risk of Subsequent Neoplasms During the Fifth and Sixth Decades of Life in the Childhood Cancer Survivor Study Cohort. *J. Clin. Oncol.* **2015**, *33*, 3568–3575, doi:10.1200/JCO.2015.60.9487.
63. Mazidi, M.; Shivappa, N.; Wirth, M.D.; Hebert, J.R.; Mikhailidis, D.P.; Kengne, A.P.; Banach, M. Dietary inflammatory index and cardiometabolic risk in US adults. *Atherosclerosis* **2018**, *276*, 23–27, doi:10.1016/j.atherosclerosis.2018.02.020.
64. Marques, L.R.; Diniz, T.A.; Antunes, B.M.; Rossi, F.E.; Caperuto, E.C.; Lira, F.S.; Goncalves, D.C. Reverse Cholesterol Transport: Molecular Mechanisms and the Non-medical Approach to Enhance HDL Cholesterol. *Front. Physiol.* **2018**, *9*, 526, doi:10.3389/fphys.2018.00526.
65. Rye, K.A.; Barter, P.J. Cardioprotective functions of HDLs. *J. Lipid. Res.* **2014**, *55*, 168–179, doi:10.1194/jlr.R039297.
66. Soran, H.; Schofield, J.D.; Durrington, P.N. Antioxidant properties of HDL. *Front. Pharmacol.* **2015**, *6*, 222, doi:10.3389/fphar.2015.00222.
67. Camont, L.; Lhomme, M.; Rached, F.; Le Goff, W.; Negre-Salvayre, A.; Salvayre, R.; Calzada, C.; Lagarde, M.; Chapman, M.J.; Kontush, A. Small, dense high-density lipoprotein-3 particles are enriched in negatively charged phospholipids: Relevance to cellular cholesterol efflux, antioxidative, antithrombotic, anti-inflammatory, and antiapoptotic functionalities. *Arter. Thromb Vasc. Biol.* **2013**, *33*, 2715–2723, doi:10.1161/ATVBAHA.113.301468.
68. Hernaez, A.; Fernandez-Castillejo, S.; Farras, M.; Catalan, U.; Subirana, I.; Montes, R.; Sola, R.; Munoz-Aguayo, D.; Gelabert-Gorgues, A.; Diaz-Gil, O.; et al. Olive oil polyphenols enhance high-density lipoprotein function in humans: A randomized controlled trial. *Arter. Thromb Vasc. Biol.* **2014**, *34*, 2115–2119, doi:10.1161/ATVBAHA.114.303374.
69. Tanaka, N.; Ishida, T.; Nagao, M.; Mori, T.; Monguchi, T.; Sasaki, M.; Mori, K.; Kondo, K.; Nakajima, H.; Honjo, T.; et al. Administration of high dose eicosapentaenoic acid enhances anti-inflammatory properties of high-density lipoprotein in Japanese patients with dyslipidemia. *Atherosclerosis* **2014**, *237*, 577–583, doi:10.1016/j.atherosclerosis.2014.10.011.

70. Nottage, K.A.; Ness, K.K.; Li, C.; Srivastava, D.; Robison, L.L.; Hudson, M.M. Metabolic syndrome and cardiovascular risk among long-term survivors of acute lymphoblastic leukaemia—From the St. Jude Lifetime Cohort. *Br. J. Haematol.* **2014**, *165*, 364–374, doi:10.1111/bjh.12754.
71. Link, K.; Moell, C.; Garwicz, S.; Cavallin-Stahl, E.; Bjork, J.; Thilen, U.; Ahren, B.; Erfurth, E.M. Growth hormone deficiency predicts cardiovascular risk in young adults treated for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2004**, *89*, 5003–5012, doi:10.1210/jc.2004-0126.
72. Poti, J.M.; Braga, B.; Qin, B. Ultra-processed Food Intake and Obesity: What Really Matters for Health-Processing or Nutrient Content? *Curr. Obes. Rep.* **2017**, *6*, 420–431, doi:10.1007/s13679-017-0285-4.
73. Lavigne-Robichaud, M.; Moubarac, J.C.; Lantagne-Lopez, S.; Johnson-Down, L.; Batal, M.; Laouan Sidi, E.A.; Lucas, M. Diet quality indices in relation to metabolic syndrome in an Indigenous Cree (Eeyouch) population in northern Quebec, Canada. *Public Health Nutr.* **2018**, *21*, 172–180, doi:10.1017/S136898001700115X.
74. Kim, E.H.; Lee, J.B.; Kim, S.H.; Jo, M.-W.; Hwang, J.Y.; Bae, S.J.; Jung, C.H.; Lee, W.J.; Park, J.-Y.; Park, G.-M.; et al. Serum Triglyceride Levels and Cardiovascular Disease Events in Koreans. *Cardiology* **2015**, *131*, 228–235.
75. Chapman, M.J.; Ginsberg, H.N.; Amarenco, P.; Andreotti, F.; Boren, J.; Catapano, A.L.; Descamps, O.S.; Fisher, E.; Kovanen, P.T.; Kuivenhoven, J.A.; et al. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: Evidence and guidance for management. *Eur. Heart J.* **2011**, *32*, 1345–1361, doi:10.1093/eurheartj/ehr112.
76. Langsted, A.; Jensen, A.M.R.; Varbo, A.; Nordestgaard, B.G. Low High-Density Lipoprotein Cholesterol to Monitor Long-Term Average Increased Triglycerides. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2020**, *105*, doi:10.1210/clinem/dgz265.
77. Armstrong, G.T.; Liu, Q.; Yasui, Y.; Neglia, J.P.; Leisenring, W.; Robison, L.L.; Mertens, A.C. Late mortality among 5-year survivors of childhood cancer: A summary from the Childhood Cancer Survivor Study. *J. Clin. Oncol.* **2009**, *27*, 2328–2338, doi:10.1200/JCO.2008.21.1425.

78. Sami, W.; Ansari, T.; Butt, N.S.; Hamid, M.R.A. Effect of diet on type 2 diabetes mellitus: A review. *Int. J. Health Sci.* **2017**, *11*, 65–71.
79. Pahwa, R.; Goyal, A.; Bansal, P.; Jialal, I. *Chronic Inflammation*; StatPearls Publishing: Treasure Island, FL, USA, 2020; pp. 1–22.
80. Shivappa, N.; Hebert, J.R.; Marcos, A.; Diaz, L.E.; Gomez, S.; Nova, E.; Michels, N.; Arouca, A.; Gonzalez-Gil, E.; Frederic, G.; et al. Association between dietary inflammatory index and inflammatory markers in the HELENA study. *Mol. Nutr. Food Res.* **2017**, *61*, 1600707, doi:10.1002/mnfr.201600707.
81. Shivappa, N.; Godos, J.; Hebert, J.R.; Wirth, M.D.; Piuri, G.; Speciani, A.F.; Grosso, G. Dietary Inflammatory Index and Cardiovascular Risk and Mortality-A Meta-Analysis. *Nutrients* **2018**, *10*, 200, doi:10.3390/nu10020200.
82. Fowler, M.E.; Akinyemiju, T.F. Meta-analysis of the association between dietary inflammatory index (DII) and cancer outcomes. *Int. J. Cancer* **2017**, *141*, 2215–2227, doi:10.1002/ijc.30922.
83. Shivappa, N.; Miao, Q.; Walker, M.; Hebert, J.R.; Aronson, K.J. Association Between a Dietary Inflammatory Index and Prostate Cancer Risk in Ontario, Canada. *Nutr. Cancer* **2017**, *69*, 825–832, doi:10.1080/01635581.2017.1339095.
84. Mtintsilana, A.; Micklesfield, L.K.; Chorell, E.; Olsson, T.; Shivappa, N.; Hebert, J.R.; Kengne, A.P.; Goedecke, J.H. Adiposity Mediates the Association between the Dietary Inflammatory Index and Markers of Type 2 Diabetes Risk in Middle-Aged Black South African Women. *Nutrients* **2019**, *11*, 1246, doi:10.3390/nu11061246.
85. Moslehi, N.; Ehsani, B.; Mirmiran, P.; Shivappa, N.; Tohidi, M.; Hebert, J.R.; Azizi, F. Inflammatory Properties of Diet and Glucose-Insulin Homeostasis in a Cohort of Iranian Adults. *Nutrients* **2016**, *8*, 735, doi:10.3390/nu8110735.
86. Vlassara, H. Advanced glycation in health and disease: Role of the modern environment. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **2005**, *1043*, 452–460, doi:10.1196/annals.1333.051.
87. Vlassara, H.; Striker, G. Glycotoxins in the Diet Promote Diabetes and Diabetic Complications. *Diabet. Complicat.* **2007**, *7*, 235–241.
88. Mistretta, A.; Marventano, S.; Antoci, M.; Cagnetti, A.; Giogianni, G.; Nolfo, F.; Rametta, S.; Pecora, G.; Marranzano, M. Mediterranean diet adherence and body composition among

- Southern Italian adolescents. *Obes. Res. Clin. Pract.* **2017**, *11*, 215–226, doi:10.1016/j.orcp.2016.05.007.
89. Lipshultz, S.E.; Adams, M.J.; Colan, S.D.; Constine, L.S.; Herman, E.H.; Hsu, D.T.; Hudson, M.M.; Kremer, L.C.; Landy, D.C.; Miller, T.L.; et al. Long-term cardiovascular toxicity in children, adolescents, and young adults who receive cancer therapy: Pathophysiology, course, monitoring, management, prevention, and research directions: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* **2013**, *128*, 1927–1995, doi:10.1161/CIR.0b013e3182a88099.
90. Tortosa, A.; Bes-Rastrollo, M.; Sanchez-Villegas, A.; Basterra-Gortari, F.J.; Nunez-Cordoba, J.M.; Martinez-Gonzalez, M.A. Mediterranean diet inversely associated with the incidence of metabolic syndrome: The SUN prospective cohort. *Diabetes Care* **2007**, *30*, 2957–2959, doi:10.2337/dc07-1231.
91. Li, Y.; Roswall, N.; Strom, P.; Sandin, S.; Adami, H.O.; Weiderpass, E. Mediterranean and Nordic diet scores and long-term changes in body weight and waist circumference: Results from a large cohort study. *Br. J. Nutr.* **2015**, *114*, 2093–2102, doi:10.1017/S0007114515003840.
92. Mendonca, R.D.; Lopes, A.C.; Pimenta, A.M.; Gea, A.; Martinez-Gonzalez, M.A.; Bes-Rastrollo, M. Ultra-Processed Food Consumption and the Incidence of Hypertension in a Mediterranean Cohort: The Seguimiento Universidad de Navarra Project. *Am. J. Hypertens* **2017**, *30*, 358–366, doi:10.1093/ajh/hpw137.
93. Thomson, J.L.; Landry, A.S.; Tussing-Humphreys, L.M.; Goodman, M.H. Diet quality of children in the United States by body mass index and sociodemographic characteristics. *Obes. Sci. Pract.* **2020**, *6*, 84–98, doi:10.1002/osp4.388.
94. Jakicic, J.M. The Effect of Physical Activity on Body Weight. *Obes. J.* **2009**, *17*, S34–S38.
95. Beccuti, G.; Pannain, S. Sleep and obesity. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* **2011**, *14*, 402–412, doi:10.1097/MCO.0b013e3283479109.
96. Rampersaud, E.; Mitchell, B.D.; Pollin, T.I.; Fu, M.; Shen, H.; O’Connell, J.R.; Ducharme, J.L.; Hines, S.; Sack, P.; Naglieri, R.; et al. Physical activity and the association of common FTO gene variants with body mass index and obesity. *Arch. Intern. Med.* **2008**, *168*, 1791–1797, doi:10.1001/archinte.168.16.1791.

97. Pouliot, M.C.; Després, J.P.; Lemieux, S.; Moorjani, S.; Bouchard, C.; Tremblay, A.; Nadeau, A.; Lupien, P.J. Waist Circumference and Abdominal Sagittal Diameter: Best Simple Anthropometric Indexes of Abdominal Visceral Adipose Tissue Accumulation and Related Cardiovascular Risk in Men and Women. *Am. J. Cardiol.* **1994**, *73*, 460–468.
98. Akash, M.S.H.; Rehman, K.; Liaqat, A. Tumor Necrosis Factor-Alpha: Role in Development of Insulin Resistance and Pathogenesis of Type 2 Diabetes Mellitus. *J. Cell. Biochem.* **2018**, *119*, 105–110, doi:10.1002/jcb.26174.
99. Cicha, I.; Urschel, K. TNF- α in the cardiovascular system: From physiology to therapy. *Int. J. Interferon Cytokine Mediat. Res.* **2015**, *7*, 9–25, doi:10.2147/ijcmr.S64894.
100. Urpi-Sarda, M.; Casas, R.; Chiva-Blanch, G.; Romero-Mamani, E.S.; Valderas-Martinez, P.; Salas-Salvado, J.; Covas, M.I.; Toledo, E.; Andres-Lacueva, C.; Llorach, R.; et al. The Mediterranean diet pattern and its main components are associated with lower plasma concentrations of tumor necrosis factor receptor 60 in patients at high risk for cardiovascular disease. *J. Nutr.* **2012**, *142*, 1019–1025, doi:10.3945/jn.111.148726.
101. Qu, D.; Liu, J.; Lau, C.W.; Huang, Y. IL-6 in diabetes and cardiovascular complications. *Br. J. Pharmacol.* **2014**, *171*, 3595–3603, doi:10.1111/bph.12713.
102. Mozaffarian, D.; Pischon, T.; Hankinson, S.E.; Rifai, N.; Joshipura, K.; Willett, W.C.; Rimm, E.B. Dietary intake of trans fatty acids and systemic inflammation in women. *Am. J. Clin. Nutr.* **2004**, *79*, 606–612.
103. Estruch, R. Anti-inflammatory effects of the Mediterranean diet: The experience of the PREDIMED study. *Proc. Nutr. Soc.* **2010**, *69*, 333–340, doi:10.1017/S0029665110001539.
104. Sahin-Efe, A.; Katsikeris, F.; Mantzoros, C.S. Advances in adipokines. *Metabolism* **2012**, *61*, 1659–1665, doi:10.1016/j.metabol.2012.09.001.
105. Katsiki, N.; Mantzoros, C.; Mikhailidis, D.P. Adiponectin, lipids and atherosclerosis. *Curr. Opin. Lipidol.* **2017**, *28*, 347–354, doi:10.1097/MOL.0000000000000431.
106. Sparrenberger, K.; Sbaraini, M.; Cureau, F.V.; Telo, G.H.; Bahia, L.; Schaan, B.D. Higher adiponectin concentrations are associated with reduced metabolic syndrome risk independently of weight status in Brazilian adolescents. *Diabetol. Metab. Syndr.* **2019**, *11*, 40, doi:10.1186/s13098-019-0435-9.

107. Shafiee, G.; Ahadi, Z.; Qorbani, M.; Kelishadi, R.; Ziauddin, H.; Larijani, B.; Heshmat, R. Association of adiponectin and metabolic syndrome in adolescents: The caspian-III study. *J. Diabetes Metab. Disord.* **2015**, *14*, 89, doi:10.1186/s40200-015-0220-8.
108. Izadi, V.; Azadbakht, L. Specific dietary patterns and concentrations of adiponectin. *J. Res. Med. Sci.* **2015**, *20*, 178–184.
109. Berger, S.; Polotsky, V.Y. Leptin and Leptin Resistance in the Pathogenesis of Obstructive Sleep Apnea: A Possible Link to Oxidative Stress and Cardiovascular Complications. *Oxid. Med. Cell. Longev.* **2018**, *2018*, 5137947, doi:10.1155/2018/5137947.
110. Kohler, J.A.; Moon, R.J.; Wright, S.; Willows, E.; Davies, J.H. Increased adiposity and altered adipocyte function in female survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia treated without cranial radiation. *Horm. Res. Paediatr.* **2011**, *75*, 433–440, doi:10.1159/000324412.
111. Ganji, V.; Kafai, M.R.; McCarthy, E. Serum leptin concentrations are not related to dietary patterns but are related to sex, age, body mass index, serum triacylglycerol, serum insulin, and plasma glucose in the US population. *Nutr. Metab. (Lond.)* **2009**, *6*, 3, doi:10.1186/1743-7075-6-3.
112. Ridker, P.M.; Cook, N. Clinical usefulness of very high and very low levels of C-reactive protein across the full range of Framingham Risk Scores. *Circulation* **2004**, *109*, 1955–1959, doi:10.1161/01.CIR.0000125690.80303.A8.
113. Vander Morris, A.; Sampson, L.; Korenblum, C. Promoting adherence in adolescents and young adults with cancer to optimize outcomes: A developmentally oriented narrative review. *Pediatr. Blood Cancer* **2020**, *67*, e28128, doi:10.1002/pbc.28128.
114. Kleinke, A.M.; Classen, C.F. Adolescents and young adults with cancer: Aspects of adherence—A questionnaire study. *Adolesc. Health Med. Ther.* **2018**, *9*, 77–85, doi:10.2147/AHMT.S159623.
115. Demark-Wahnefried, W.; Werner, C.; Clipp, E.C.; Guill, A.B.; Bonner, M.; Jones, L.W.; Rosoff, P.M. Survivors of childhood cancer and their guardians. *Cancer* **2005**, *103*, 2171–2180, doi:10.1002/cncr.21009.
116. Banfield, E.C.; Liu, Y.; Davis, J.S.; Chang, S.; Frazier-Wood, A.C. Poor Adherence to US Dietary Guidelines for Children and Adolescents in the National Health and Nutrition Examination Survey Population. *J. Acad. Nutr. Diet* **2016**, *116*, 21–27, doi:10.1016/j.jand.2015.08.010.

117. Hebert, J.R.; Clemow, L.; Pbert, L.; Ockene, I.S.; Ockene, J.K. Social Desirability Bias in Dietary Self-Report May Compromise the Validity of Dietary Intake Measures. *Int. J. Epidemiol.* **1995**, *24*, 389–398.
118. Hebert, J.R.; Ma, Y.; Clemow, L.; Ockene, I.S.; Saperia, G.; Stanek, E.J.; Merriam, P.A.; Ockene, J.K. Gender Differences in Social Desirability and Social Approval Bias in Dietary Self-Report. *Am. J. Epidemiol.* **1997**, *146*, 1046–1055.



© 2020 by the authors. Submitted for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Supplementary Table 1. Cut-off values and definitions of cardiometabolic outcomes

Risk factor	Adults ≥ 18 years old	Children < 18 years old
Obesity		
Presenting at least one of two:		
High BMI	≥30 kg/m ²	≥97 th percentile
High WC	≥102 cm (men) and ≥88 cm (women)	≥95 th percentile
Insulin resistance		
Presenting at least one of three:		
High blood fasting glucose	≥6.1 mmol/L (109.8 mg/dL)	≥6.1 mmol/L (109.8 mg/dL)
High glycated hemoglobin	≥6% and <6.5%	≥6% and <6.5%
High HOMA-IR	≥2.86	≥95 th percentile of a French-Canadian population
Or		
Taking medication		
Hypertension		
Presenting at least one of three:		
Pre-hypertension	≥130/85 and <140/90 mmHg	≥90 th and <95 th percentile for age and height
Hypertension	≥140/90 mmHg	≥95 th percentile for age and height
Or		
Taking medication		
Dyslipidemia		
Presenting at least one of three:		
High TG or	≥1.7 mmol/L (150.6 mg/dL)	≥1.47 mmol/L (130.2 mg/dL)
High LDL-C or	≥3.4 mmol/L (131.5 mg/dL)	≥3.36 mmol/L (129.3 mg/dL)
Low HDL-C or	<1.03 (39.8 mg/dL) (men) and <1.3 mmol/L (50.3 mg/dL) (women)	<1.03 mmol/L (39.8 mg/dL)
Or		
Taking medication		

BMI body mass index; HDL-C high-density lipoprotein-cholesterol; HOMA-IR homeostasis model assessment; LDL-C low-density lipoprotein-cholesterol; WC waist circumference, TG triglycerides.

Supplementary Table 2. Associations between adherence to the MEDAS score and anthropometric & metabolic parameters

Parameters	MEDAS Score						
	Tertile 1 2.3 (1–3) ¹	Tertile 2 4.0 (3–5) ¹	Tertile 3 6.4 (5–10) ¹				
	OR (95%CI)	OR (95%CI) ² Tertile 2 vs. 1	P	OR (95%CI) ² Tertile 3 vs. 1	P	OR (95%CI) ² Tertiles 2&3 vs. 1	P
High BMI	-	1.114 (0.38–3.20)	0.84	0.990 (0.32–3.11)	0.99	1.004 (0.39–2.57)	0.99
High WC	-	0.374 (0.14–1.04)	0.06	0.671 (0.25–4.12)	0.44	0.470 (0.19–1.14)	0.09
High SBP	-	1.714 (0.55–5.38)	0.36	1.021 (0.25–4.12)	0.98	1.483 (0.52–4.26)	0.46
High HOMA-IR	-	1.621 (0.59–4.48)	0.35	0.760 (0.23–2.47)	0.65	0.741 (0.30–1.84)	0.50
Low HDL-C	-	0.401 (0.15–1.05)	0.06	0.636 (0.24–1.67)	0.36	0.500 (0.22–1.14)	0.10
High LDL-C	-	1.025 (0.41–2.60)	0.96	0.744 (0.26–2.10)	0.58	1.006 (0.44–2.30)	0.99
High TG	-	1.708 (0.55–5.30)	0.35	0.820 (0.22–3.13)	0.77	1.586 (0.54–4.52)	0.40

¹Mean score (range); ²Adjusted for gender, survival time and energy. Cut-off values are described in Supplementary Table 1. BMI, body mass index; WC, waist circumference; BP, blood pressure; HOMA-IR, homeostasis model assessment-insulin resistance; HDL-C, high-density lipoprotein-cholesterol; LDL-C, low density lipoprotein-cholesterol; TG, triglycerides.

Supplementary Table 3. Associations between adherence to the KIDMED score and anthropometric & metabolic parameters

Parameters	KIDMED Score						
	Tertile 1	Tertile 2		Tertile 3			
	0.8 (-2-3) ¹	3.6 (3-4) ¹		5.9 (4-9) ¹			
	OR (95%CI)	OR (95%CI) ² Tertile 2 vs. 1	P	OR (95%CI) ² Tertile 3 vs. 1	P	OR (95%CI) ² Tertiles 2&3 vs. 1	P
High BMI	-	1.147 (0.15-8.68)	0.90	1.010 (0.12-8.42)	0.89	1.056 (0.17-6.52)	0.95
High WC	-	0.429 (0.12-1.50)	0.18	0.638 (0.20-2.00)	0.44	0.646 (0.23-1.82)	0.41
High BP	-	0.117 (0.01-1.28)	0.08	0.275 (0.04-1.72)	0.17	0.193 (0.04-1.00)	0.050
High HOMA-IR	-	0.675 (0.14-3.37)	0.63	0.629 (0.12-3.28)	0.58	0.615 (0.15-2.51)	0.50
Low HDL-C	-	0.507 (0.09-2.89)	0.45	1.398 (0.31-6.35)	0.67	0.883 (0.22-3.53)	0.86
High LDL-C	-	0.379 (0.05-2.93)	0.35	0.571 (0.08-4.02)	0.57	0.448 (0.08-2.41)	0.35
High TG	-	0.628 (0.09-4.28)	0.64	0.701 (0.13-3.89)	0.68	1.150 (0.23-5.82)	0.87

¹Mean score (range); ²Adjusted for gender, survival time and energy. Cut-off values are described in Supplementary Table 1. BMI, body mass index; WC, waist circumference; BP, blood pressure; HOMA-IR, homeostasis model assessment-insulin resistance; HDL-C, high-density lipoprotein-cholesterol; LDL-C, low density lipoprotein-cholesterol; TG, triglycerides.

Supplementary Table 4. Associations between adherence to the HDI-2018 score and anthropometric & metabolic parameters

Parameters	HDI-2018 Score						
	Tertile 1 2.4 (0–3) ¹	Tertile 2 4.0 (3–5) ¹	Tertile 3 5.8 (5–9) ¹				
	OR (95%CI)	OR (95%CI) ² Tertile 2 vs. 1	P	OR (95%CI) ² Tertile 3 vs. 1	P	OR (95%CI) ² Tertiles 2&3 vs. 1	P
High BMI	-	1.259 (0.49–3.25)	0.63	0.811 (0.30–2.21)	0.63	0.949 (0.41–2.20)	0.90
High WC	-	0.983 (0.48–2.02)	0.96	1.161 (0.57–2.35)	0.68	1.002 (0.54–1.85)	1.00
High BP	-	0.945 (0.37–2.42)	0.91	0.425 (0.14–1.31)	0.14	0.589 (0.25–1.37)	0.22
High HOMA-IR	-	0.894 (0.35–2.26)	0.81	1.302 (0.55–3.11)	0.55	1.109 (0.51–2.41)	0.79
Low HDL-C	-	1.567 (0.73–3.38)	0.25	0.832 (0.37–1.89)	0.66	1.244 (0.63–2.47)	0.53
High LDL-C	-	1.087 (0.46–2.60)	0.85	0.726 (0.29–1.81)	0.49	0.749 (0.35–1.61)	0.46
High TG	-	1.198 (0.47–3.03)	0.70	0.607 (0.21–1.73)	0.35	0.890 (0.39–2.05)	0.78

¹Mean score (range); ²Adjusted for gender, survival time and energy. Cut-off values are described in Supplementary Table 1. BMI, body mass index; WC, waist circumference; BP, blood pressure; HOMA-IR, homeostasis model assessment-insulin resistance; HDL-C, high-density lipoprotein-cholesterol; LDL-C, low density lipoprotein-cholesterol; TG, triglycerides.

Supplementary Table 5. Associations between adherence to the HEI-2015 score and anthropometric & metabolic parameters

Parameters	HEI-2015 Score						
	Tertile 1	Tertile 2	Tertile 3				
	47.9 (35–55) ¹	60.0 (55–65) ¹	71.3 (65–85) ¹				
	OR (95%CI)	OR (95%CI) ² Tertile 2 vs. 1	P	OR (95%CI) ² Tertile 3 vs. 1	P	OR (95%CI) ² Tertiles 2&3 vs. 1	P
High BMI	-	1.225 (0.46–3.24)	0.68	1.162 (0.44–3.10)	0.76	1.295 (0.55–3.06)	0.56
High WC	-	0.859 (0.43–1.74)	0.67	0.770 (0.38–1.57)	0.47	0.774 (0.41–1.42)	0.41
High BP	-	0.500 (0.18–1.42)	0.19	0.821 (0.32–2.10)	0.68	0.696 (0.31–1.57)	0.38
High HOMA-IR	-	1.660 (0.69–3.98)	0.26	0.947 (0.37–2.44)	0.91	1.207 (0.55–2.64)	0.64
Low HDL-C	-	1.170 (0.56–2.45)	0.68	0.689 (0.31–1.53)	0.36	0.911 (0.47–1.76)	0.78
High LDL-C	-	0.729 (0.31–1.72)	0.47	0.705 (0.29–1.69)	0.43	0.675 (0.32–1.41)	0.30
High TG	-	0.705 (0.28–1.79)	0.46	0.459 (0.17–1.23)	0.14	0.644 (0.28–1.46)	0.29

¹Mean score (range); ²Adjusted for gender and survival time. Cut-off values are described in Supplementary Table 1. BMI, body mass index; WC, waist circumference; BP, blood pressure; HOMA-IR, homeostasis model assessment-insulin resistance; HDL-C, high-density lipoprotein-cholesterol; LDL-C, low density lipoprotein-cholesterol; TG, triglycerides.

Supplementary Table 6. Associations between adherence to the FRAP score and anthropometric & metabolic parameters

Parameters	FRAP Score						
	Tertile 1	Tertile 2		Tertile 3			
	5.7 (1.96–7.87) ¹	9.8 (7.9–12.4) ¹	20.1 (12.5–48.8) ¹				
	OR (95%CI)	OR (95%CI) ²	P	OR (95%CI) ²	P	OR (95%CI) ²	P
		Tertile 2 vs. 1		Tertile 3 vs. 1		Tertiles 2&3 vs. 1	
High BMI	-	1.372 (0.52–3.59)	0.51	0.556 (0.19–1.67)	0.52	0.946 (0.39–2.33)	0.90
High WC	-	1.259 (0.62–2.56)	0.53	0.994 (0.46–2.17)	0.99	1.144 (0.60–2.19)	0.69
High BP	-	0.723 (0.27–1.96)	0.52	0.518 (0.17–1.55)	0.24	0.625 (0.26–1.53)	0.31
High HOMA-IR	-	0.897 (0.38–2.13)	0.81	0.540 (0.20–1.45)	0.22	0.733 (0.33–1.64)	0.45
Low HDL-C	-	0.749 (0.34–1.64)	0.47	0.603 (0.26–1.41)	0.24	0.682 (0.34–1.39)	0.29
High LDL-C	-	1.615 (0.62–4.17)	0.32	1.247 (0.47–3.33)	0.66	1.429 (0.60–3.40)	0.42
High TG	-	2.460 (0.86–7.00)	0.09	1.870 (0.59–5.95)	0.29	2.217 (0.82–5.99)	0.12

¹Mean score (range); ²Adjusted for gender, survival time and energy. Cut-off values are described in Supplementary Table 1. BMI, body mass index; WC, waist circumference; BP, blood pressure; HOMA-IR, homeostasis model assessment-insulin resistance; HDL-C, high-density lipoprotein-cholesterol; LDL-C, low density lipoprotein-cholesterol; TG, triglycerides.

Supplementary Table 7. Association between adherence to nutritional scores and insulin resistance

Scores	Insulin resistance						
	OR (95%CI) Tertile 1	OR (95%CI) Tertile 2 vs. 1	P	OR (95%CI) Tertile 3 vs. 1	P	OR (95%CI) Tertiles 2 & 3 vs. 1	P
MEDAS ²	-	1.641 (0.59–4.55)	0.34	1.040 (0.34–3.21)	0.95	0.845 (0.35–2.07)	0.71
KIDMED ²	-	0.675 (0.14–3.37)	0.63	0.629 (0.12–3.28)	0.58	0.615 (0.15–2.51)	0.50
HDI-2018 ²	-	0.903 (0.36–2.28)	0.83	1.512 (0.64–3.56)	0.34	1.212 (0.56–2.61)	0.62
HEI-2015 ³	-	1.746 (0.73–4.16)	0.21	1.017 (0.40–2.58)	0.97	1.284 (0.59–2.79)	0.53
E-DII ³	-	2.144 (0.93–4.95)	0.07	1.095 (0.42–2.87)	0.85	1.650 (0.75–3.62)	0.21
FRAP ²	-	0.917 (0.39–2.17)	0.84	0.695 (0.27–1.80)	0.45	0.817 (0.37–1.81)	0.62
% UPF ^{2,4}	-	0.508 (0.19–1.39)	0.19	0.800 (0.31–2.06)	0.64	0.642 (0.28–1.46)	0.29

Insulin resistance was defined as having at least one of: blood fasting glucose ≥ 6.1 mmol/L (109.8 mg/dL), glycated hemoglobin $\geq 6\%$ and $< 6.5\%$ and homeostasis model assessment-insulin resistance ≥ 2.86 in adults and $\geq 95^{\text{th}}$ percentile in children; ²Adjusted for gender, survival time and energy intake; ³Adjusted for gender and survival time; ⁴%UPF, percentage of contribution of ultra-processed foods to total dietary energy intake using NOVA classification.

Supplementary Table 8. Association between adherence to nutritional scores and dyslipidemia

Scores	Dyslipidemia						
	OR (95%CI) Tertile 1	OR (95%CI) Tertile 2 vs. 1	P	OR (95%CI) Tertile 3 vs. 1	P	OR (95%CI) Tertiles 2 & 3 vs. 1	P
MEDAS ²	-	0.584 (0.26–1.31)	0.19	0.603 (0.25–1.44)	0.26	0.653 (0.32–1.33)	0.24
KIDMED ²	-	0.652 (0.18–2.37)	0.52	1.076 (0.33–3.55)	0.90	1.107 (0.37–3.31)	0.86
HDI-2018 ²	-	1.356 (0.69–2.65)	0.37	0.804 (0.41–1.59)	0.53	1.077 (0.62–1.89)	0.80
HEI-2015 ³	-	0.973 (0.50–1.88)	0.93	0.728 (0.37–1.42)	0.35	0.817 (0.46–1.44)	0.49
E-DII ³	-	1.445 (0.75–2.80)	0.28	1.572 (0.79–3.13)	0.20	1.502 (0.83–2.71)	0.18
FRAP ²	-	1.406 (0.71–2.78)	0.33	1.406 (0.68–2.90)	0.36	1.406 (0.76–2.61)	0.28
% UPF ^{2,4}	-	1.089 (0.52–2.30)	0.82	1.983 (0.93–4.21)	0.08	1.456 (0.76–2.79)	0.26

Dyslipidemia was defined as having at least one of: triglycerides ≥ 1.7 mmol/L (150.6 mg/dL) in adults and ≥ 1.47 mmol/L (130.2 mg/dL) in children, LDL-C ≥ 3.4 mmol/L (131.5 mg/dL) in adults and ≥ 3.36 mmol/L (129.9 mg/dL) in children, HDL-C <1.03 in men (39.8 mg/dL), and <1.3 mmol/L (50.3 mg/dL) in women and <1.03 mmol/L (39.8 mg/dL) in children; ²Adjusted for gender, survival time and energy intake; ³Adjusted for gender and survival time. ⁴%UPF: percentage of contribution of ultra-processed foods to total dietary energy intake using NOVA classification.

Supplementary Table 9. Association between adherence to nutritional scores and obesity

Scores	Obesity						
	OR (95%CI) Tertile 1	OR (95%CI) Tertile 2 vs. 1	P	OR (95%CI) Tertile 3 vs. 1	P	OR (95%CI) Tertiles 2 & 3 vs. 1	P
MEDAS ²	-	0.599 (0.23–1.53)	0.29	0.799 (0.30–2.10)	0.65	0.571 (0.25–1.31)	0.19
KIDMED ²	-	0.429 (0.12–1.49)	0.19	0.638 (0.20–2.00)	0.44	0.646 (0.23–1.82)	0.41
HDI-2018 ²	-	1.039 (0.51–2.10)	0.92	1.093 (0.54–2.20)	0.80	1.240 (0.70–2.21)	0.46
HEI-2015 ³	-	0.884 (0.44–1.77)	0.73	0.798 (0.40–1.61)	0.53	0.801 (0.44–1.46)	0.47
E-DII ³	-	1.137 (0.57–2.27)	0.72	1.686 (0.82–3.46)	0.16	1.356 (0.74–2.50)	0.33
FRAP ²	-	1.212 (0.60–2.44)	0.59	0.904 (0.42–1.95)	0.80	1.075 (0.57–2.04)	0.83
% UPF ^{2,4}	-	0.578 (0.26–1.27)	0.17	1.002 (0.46–2.17)	1.00	0.759 (0.39–1.47)	0.41

Obesity was defined as having at least one of: BMI $\geq 30\text{kg/m}^2$ in adults and $\geq 97^{\text{th}}$ percentile in children, waist circumference $\geq 102\text{cm}$ in men, $\geq 88\text{cm}$ in women and $\geq 95^{\text{th}}$ percentile in children; ²Adjusted for gender, survival time and energy intake; ³Adjusted for gender and survival time; ⁴%UPF: percentage of contribution of ultra-processed foods to total dietary energy intake using NOVA classification.

Supplementary Table 10. Association between adherence to nutritional scores and hypertension

Scores	Hypertension						
	OR (95%CI) Tertile 1	OR (95%CI) Tertile 2 vs. 1	P	OR (95%CI) Tertile 3 vs. 1	P	OR (95%CI) Tertiles 2 & 3 vs. 1	P
MEDAS ²	-	1.714 (0.55–5.38)	0.36	1.021 (0.25–4.12)	0.98	1.483 (0.52–4.26)	0.46
KIDMED ²	-	0.117 (0.01–1.28)	0.08	0.275 (0.04–1.72)	0.17	0.193 (0.04–1.00)	0.050
HDI-2018 ²	-	0.945 (0.37–2.42)	0.91	0.425 (0.14–1.31)	0.14	0.447 (0.20–1.00)	0.051
HEI-2015 ³	-	0.500 (0.18–1.42)	0.19	0.821 (0.32–2.10)	0.68	0.696 (0.31–1.57)	0.38
E-DII ³	-	3.029 (1.00–9.11)	0.049	1.135 (0.35–3.71)	0.83	1.928 (0.68–5.44)	0.21
FRAP ²	-	0.723 (0.27–1.96)	0.52	0.518 (0.17–1.55)	0.24	0.609 (0.27–1.39)	0.24
% UPF ^{2,4}	-	0.781 (0.24–2.57)	0.68	1.078 (0.36–3.24)	0.89	0.934 (0.35–2.53)	0.89

Pre-hypertension and hypertension were defined, respectively, as: blood pressure $\geq 130/85$ and $< 140/90$ mmHg in adults and ≥ 90 th and < 95 th percentile for age and height in children and $\geq 140/90$ mmHg or taking medication in adults and ≥ 95 th percentile for age and height or taking medication in children; ²Adjusted for gender, survival and energy intake; ³Adjusted for gender and survival time; ⁴%UPF: % contribution of ultra-processed foods to total dietary energy intake using NOVA classification.

Supplementary Table 11. Association between adherence to nutritional scores and TNF- α levels in all participants

Scores	Mean \pm SD	Mean \pm SD	Mean \pm SD	P	P	P
	Tertile 1	Tertile 2	Tertile 3	Tertile 3 vs.1	Tertile 3 vs. 2	Tertile 2 vs. 1
MEDAS	2.07 \pm 0.57	3.12 \pm 7.38	2.25 \pm 1.12	0.82	0.77	0.46
KIDMED	2.50 \pm 1.07	2.04 \pm 0.60	2.11 \pm 0.55	0.22	0.65	0.12
HDI-2018	2.24 \pm 0.78	2.16 \pm 0.90	2.76 \pm 5.97	0.24	0.98	0.27
HEI-2015	2.28 \pm 0.80	2.89 \pm 5.99	1.99 \pm 0.53	0.01	0.06	0.53
E-DII	2.10 \pm 0.89	2.16 \pm 0.70	2.89 \pm 5.93	0.07	0.38	0.32
FRAP	2.16 \pm 0.86	2.25 \pm 0.76	2.75 \pm 5.94	0.76	0.17	0.36
% UPF ¹	2.04 \pm 0.72	2.86 \pm 6.71	2.30 \pm 1.08	0.11	0.15	0.77

¹%UPC, percentage of contribution of ultra-processed foods to total dietary energy intake using NOVA classification.

Supplementary Table 12. Association between adherence to nutritional scores and adiponectin levels in all participants

Scores	Mean \pm SD	Mean \pm SD	Mean \pm SD	P	P	P
	Tertile 1	Tertile 2	Tertile 3	Tertile 3 vs. 1	Tertile 3 vs. 2	Tertile 2 vs. 1
MEDAS	14.10 \pm 6.86	15.81 \pm 7.55	19.41 \pm 8.65	0.004	0.004	0.32
KIDMED	16.66 \pm 8.98	18.17 \pm 8.81	13.47 \pm 6.89	0.27	0.06	0.54
HDI-2018	16.40 \pm 9.16	14.45 \pm 6.88	17.58 \pm 7.73	0.31	0.02	0.46
HEI-2015	15.92 \pm 8.45	16.44 \pm 8.94	16.37 \pm 6.84	0.51	0.62	0.93
E-DII	17.61 \pm 7.33	15.57 \pm 8.58	15.59 \pm 8.05	0.13	0.77	0.06
FRAP	17.45 \pm 7.95	15.13 \pm 8.12	16.32 \pm 7.98	0.36	0.26	0.05
% UPC ¹	18.11 \pm 9.08	16.61 \pm 7.28	14.74 \pm 7.32	0.09	0.30	0.55

¹%UPC, % contribution of ultra-processed foods to total dietary energy intake using NOVA classification.

Supplementary Table 13. Association between adherence to nutritional scores and IL-6 levels in all participants

Scores	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD	P	P	P
	Tertile 1	Tertile 2	Tertile 3	Tertile 3 vs. 1	Tertile 3 vs. 2	Tertile 2 vs. 1
MEDAS	0.70 ± 1.30	0.51 ± 0.58	0.56 ± 0.43	0.994	0.201	0.170
KIDMED	0.49 ± 0.57	0.44 ± 0.51	0.61 ± 0.94	0.820	0.568	0.398
HDI-2018	0.56 ± 0.59	0.72 ± 1.18	0.41 ± 0.33	0.059	0.117	0.865
HEI-2015	0.56 ± 0.59	0.66 ± 1.08	0.47 ± 0.59	0.164	0.184	0.997
E-DII	0.54 ± 0.64	0.57 ± 1.05	0.58 ± 0.65	0.795	0.765	0.994
FRAP	0.63 ± 1.18	0.53 ± 0.42	0.53 ± 0.57	0.148	0.714	0.117
% UPF ¹	0.51 ± 0.46	0.42 ± 0.33	0.79 ± 1.34	0.814	0.187	0.378

¹%UPC, % contribution of ultra-processed foods to total dietary energy intake using NOVA classification.

Supplementary Table 14. Association between adherence to nutritional scores and IL-6 levels in obese participants

Scores	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD	P	P	P
	Tertile 1	Tertile 2	Tertile 3	Tertile 3 vs. 1	Tertile 3 vs. 2	Tertile 2 vs. 1
MEDAS	1.13 ± 2.07	0.58 ± 0.55	0.52 ± 0.36	0.26	0.92	0.30
KIDMED	0.42 ± 0.27	0.56 ± 0.53	0.41 ± 0.26	0.97	0.83	0.97
HDI-2018	0.58 ± 0.50	0.83 ± 1.71	0.51 ± 0.35	0.64	0.85	0.76
HEI-2015	0.49 ± 0.37	0.96 ± 1.68	0.44 ± 0.29	0.85	0.10	0.21
E-DII	0.60 ± 0.39	0.85 ± 1.75	0.49 ± 0.41	0.32	0.85	0.37
FRAP	0.88 ± 1.85	0.58 ± 0.32	0.50 ± 0.38	0.88	0.27	0.23
% UPF ¹	0.56 ± 0.37	0.65 ± 0.42	0.83 ± 1.93	0.08	0.04	0.49

¹%UPC, % contribution of ultra-processed foods to total dietary energy intake using NOVA classification.

Supplementary Table 15. Association between adherence to nutritional scores and IL-6 levels in non-obese participants

Scores	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD	P	P	P
	Tertile 1	Tertile 2	Tertile 3	Tertile 3 vs. 1	Tertile 3 vs. 2	Tertile 2 vs. 1
MEDAS	0.47 ± 0.42	0.49 ± 0.60	0.58 ± 0.47	0.37	0.13	0.35
KIDMED	0.51 ± 0.71	0.39 ± 0.50	0.72 ± 1.15	0.67	0.74	0.35
HDI-2018	0.55 ± 0.63	0.66 ± 0.82	0.35 ± 0.31	0.02	0.05	0.92
HEI-2015	0.60 ± 0.67	0.50 ± 0.52	0.48 ± 0.70	0.10	0.52	0.31
E-DII	0.52 ± 0.73	0.43 ± 0.33	0.63 ± 0.75	0.29	0.64	0.60
FRAP	0.53 ± 0.75	0.50 ± 0.47	0.55 ± 0.64	0.12	0.53	0.40
% UPF ¹	0.47 ± 0.51	0.34 ± 0.26	0.77 ± 0.93	0.10	0.004	0.28

¹%UPC, % contribution of ultra-processed foods to total dietary energy intake using NOVA classification.

6 Discussion

Les principaux résultats de notre étude montrent que les survivants de la cohorte PETALE adhèrent faiblement à la diète méditerranéenne et modestement aux recommandations de l'OMS et que la qualité de leur alimentation doit être améliorée selon le score HEI-2015. Ces survivants consomment en moyenne plus de la moitié de leur apport énergétique quotidien sous forme d'aliments ultra-transformés. Nos données indiquent aussi que la qualité de leur alimentation a un impact sur leur santé cardiométabolique. En effet, le tour de taille, la pression artérielle, le HDL-C, les triglycérides, l'indice HOMA-IR et l'accumulation d'au moins deux complications cardiométaboliques étaient influencés par l'alimentation. La qualité de la diète était aussi associée au statut inflammatoire des participants, plus précisément les niveaux circulants de TNF- α , d'IL-6 et d'adiponectine.

Les apports nutritionnels des survivants de la cohorte PETALE ont été étudiés précédemment par notre équipe de recherche. D'une part, les apports en vitamine D et en calcium des 247 participants ont été mesurés à l'aide d'un questionnaire de fréquence, incluant la prise de suppléments [306]. Les résultats ont démontré que l'apport médian en vitamine D variait considérablement (44 à 2132 UI/jour) et était plus élevé chez les hommes (280 UI/jour) que chez les femmes (224 UI/jour). De plus, 74% des survivants ne rencontraient pas les apports recommandés en vitamine D de 400 UI par jour [74]. Dans une deuxième étude, les associations entre les aspects quantitatifs de la diète (portions des groupes alimentaires et apports en macro- et micronutriments) et les niveaux de HDL-C ont été évaluées [307]. Principalement, il a été montré que l'apport quotidien moyen en grains entiers des survivants était inférieur à une portion et que les apports journaliers moyens en fruits et légumes étaient respectivement de 2,1 et 3,6 portions. Il a aussi été montré que, en moyenne, les survivants consommaient plus d'une demi-portion de restauration rapide quotidiennement. Des associations inverses ont été identifiées entre un faible taux de HDL-C et une consommation élevée de certains micro- et macronutriments soit les protéines, le sélénium, le zinc, le cuivre et la riboflavine. Aussi, la consommation de viande (incluant la viande rouge et blanche) était associée à un taux de HDL-C normal, mais la consommation de restauration rapide était associée au HDL-C bas [307]. Notre projet s'insère dans la poursuite de ces analyses, en évaluant les aspects qualitatifs de l'alimentation des survivants et en étudiant leurs associations avec la santé cardiométabolique.

Dans notre étude, l'analyse du score MEDAS indique que 88% des adultes survivants de la cohorte PETALE adhèrent peu à une alimentation de type méditerranéenne, avec un score moyen de 4,26 sur une échelle de 14 points. 46% des enfants présentaient aussi une faible adhérence à la diète méditerranéenne, avec un score KIDMED moyen de 3,45 sur un maximum de 12 points. Aucun adulte et 4% des enfants présentaient une forte adhérence à l'alimentation méditerranéenne. 36.9% des survivants adhéraient faiblement aux recommandations de l'OMS de 2018 avec un score HDI moyen de 4,06 sur un maximum de 9 points. L'analyse du score HEI-2015 montre que chez 76.3% de la cohorte, l'alimentation pourrait être améliorée, avec un score de 59,8 sur une échelle allant jusqu'à 100. Le score E-DII moyen était de -0,92, avec un minimum de -4,80 (moins inflammatoire) à 3,23 (plus inflammatoire). À ce jour, il n'existe aucune recommandation sur les valeurs du E-DII à cibler et aucun seuil de référence, mise à part les valeurs minimale et maximale du score qui sont respectivement -8,87 et 7,98. Parallèlement, les valeurs au score FRAP de notre cohorte variaient de 1,96 et 48,8 mmol/L. Encore, il n'existe pas de valeurs de référence cibles pour ce score. Finalement, en moyenne, 51,3% des apports énergétiques quotidiens des participants étaient sous forme d'aliments ultra-transformés. Selon le Guide alimentaire canadien, les aliments ultra-transformés ne devraient pas être consommés sur une base régulière [308]. Ce type d'aliments prend assurément une place beaucoup trop importante dans l'alimentation de survivants de la cohorte PETALE.

De manière générale, ces résultats confirment ceux d'autres cohortes de survivants de cancer pédiatrique et s'apparentent à ceux de la population générale canadienne. Par contre, il demeure difficile de comparer nos résultats à ceux d'autres études vu les différences marquées dans les caractéristiques des populations, des scores nutritionnels ou des méthodes utilisées pour qualifier l'alimentation. La mise en parallèle des résultats nous permet toutefois de constater que les survivants de cancer pédiatrique, tout comme les enfants, adolescents et adultes canadiens adhèrent peu aux différentes recommandations nutritionnelles.

Quoique peu nombreuses, des études ont aussi mesuré la qualité de l'alimentation des survivants de cancers pédiatriques. D'abord, les apports alimentaires de 72 survivants de la LLA de l'enfant ont été évalués selon 3 types de recommandations nutritionnelles: la diète DASH, le *US Department of Agriculture Food Guide* et le *World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research Cancer Prevention guide*. Les résultats de cette étude ont montré une piètre adhérence aux recommandations, avec de faibles apports en fibres et des apports élevés en sodium,

en sucres ajoutés et en viandes [16]. Dans une autre étude comprenant 413 survivants de cancer pédiatrique et 361 sujets contrôles, aucune différence entre les groupes n'a été observée quant à l'adhérence aux recommandations nutritionnelles de la Société américaine du cancer [17]. Toutefois, les survivants avaient une consommation nettement plus faible de fibres alimentaires que les sujets contrôles (seulement 10% de la quantité recommandée, soit un apport de 14 g/1000 kcal par jour) [17]. Une autre étude a montré que les apports en sodium des survivants de cancer pédiatrique étaient presque deux fois supérieurs aux recommandations [309]. Aussi, 68% des survivants adultes de cancer pédiatrique consommaient de la viande rouge plus de 3-4 fois par semaine [168]. Une étude menée par notre équipe de recherche a montré que l'apport quotidien moyen en sodium des participants de PETALE s'élevait à 3428 mg, confirmant les observations des autres études [307].

L'adhérence aux recommandations nutritionnelles nationales suisses a été étudiée chez 1864 survivants de cancer pédiatrique, 698 membres de leur fratrie et 8258 participants de la population générale [11]. Les survivants avaient un modèle alimentaire similaire à celui de leur fratrie et de la population générale et ils présentaient tous une faible adhérence aux recommandations. Une autre étude portant sur 209 enfants et adultes survivants de cancer a révélé que 79% des survivants ne rencontraient pas les apports recommandés en fruits et en légumes, 68% n'atteignaient pas les besoins en calcium et que 84% consommaient plus de 30% de leur apport énergétique sous forme de lipides [310]. D'autre part, une étude menée chez des survivants de cancer de l'enfant a démontré que leur consommation de gras saturés était à la limite supérieure de recommandations, tandis que celles de gras monoinsaturés et polyinsaturés étaient basses, soit de 6.5% et 4% respectivement [311]. Les survivants consommaient en moyenne 11.5 g par jour de fibres alimentaires et leur apport énergétique total estimé était supérieur à leurs besoins dans plus de 44% des cas [311]. Ces résultats concordent avec les données d'autres études, lesquelles démontraient des apports énergétiques supérieurs aux besoins chez plus de 30% des survivants de cancer pédiatrique [18, 312].

Au Canada, les habitudes alimentaires de 13 749 enfants et adolescents ont été étudiées à l'aide de l'outil de surveillance développé par Santé Canada, le FCÉN-GAC (*Fichier canadien sur les éléments nutritifs - Guide alimentaire canadien*) pour évaluer l'alimentation selon le Guide alimentaire canadien (GAC) [308]. Les céréales non entières et enrichies représentaient 75% des calories provenant du groupe de produits céréaliers, alors que la consommation de jus de fruits

correspondait en moyenne à 26% des apports énergétiques. Les portions consommées dans chaque groupe alimentaire ne rencontraient pas les recommandations du GAC et cette observation était plus marquée pour le groupe des fruits et des légumes. En moyenne, de 23 à 31% des calories quotidiennes des enfants et des adolescents provenaient d'aliments et de breuvages appartenant à la catégorie « autres », laquelle se définit par des aliments riches en sucre et/ou en gras et par des boissons riches en calories [313]. Ainsi, on remarque qu'autant la population générale canadienne que les survivants ne respectent pas les recommandations nutritionnelles.

Dans notre étude, en analysant les éléments constituant le score KIDMED, nous avons noté que 19% des enfants omettaient le petit déjeuner et que plus du tiers de ceux qui déjeunaient prenaient des produits de boulangerie ou des pâtisseries, en particulier des chocolatinnes. Par ailleurs, 92% des participants consommaient de la restauration rapide plus d'une fois par semaine et 96% des enfants consommaient des bonbons ou des sucreries régulièrement. L'étude des composantes du score HEI-2015 a révélé que les survivants consommaient en moyenne près de sept portions de produits à grains raffinés par jour, tels que les céréales raffinées, le pain et le riz blanc et que leur apport quotidien en sucres libres atteignait en moyenne 15% de l'énergie totale. En fait, 82% des adultes et 92% des enfants avaient un apport supérieur à 10% de l'apport énergétique total selon les données du score HDI-2018.

À la lumière de ces résultats, nous pouvons conclure qu'autant les enfants, adolescents et adultes de la cohorte PETALE survivants de cancer pédiatrique adhèrent peu aux recommandations nutritionnelles pour une meilleure santé cardiometabolique. Étant donné leur risque accru de développer des maladies cardiovasculaires et métaboliques à long terme et l'impact de la diète sur ces paramètres, les associations entre la qualité alimentaire et la santé cardiometabolique des survivants ont été évaluées. Notre étude a révélé des associations entre certains scores nutritionnels (MEDAS, KIDMED, HDI-2018, E-DII, contribution des aliments ultra-transformés) et des issues cardiometaboliques (précisément HDL-C, triglycérides, pression artérielle, index HOMA-IR et tour de taille). Aucune association n'a été trouvée entre les scores HEI-2015 et FRAP et les paramètres cardiometaboliques.

Tout d'abord, une alimentation de meilleure qualité s'est avérée inversement associée à la présence de HDL-C bas. Une étude de notre groupe avait déjà montré l'influence des apports nutritionnels sur le risque de HDL-C bas [307]. Ici, une plus forte adhérence au score MEDAS était inversement associée au risque d'avoir des HDL-C bas, alors que des associations contraires ont

été trouvées pour une alimentation plus inflammatoire (score E-DII) et un apport supérieur en aliments ultra-transformés. En ce sens, une étude menée chez des adultes brésiliens a montré qu'une alimentation plus riche en riz et en légumineuses et plus faible en viande rouge, gras et sucre était associée à des taux de HDL-C plus élevés [15], alors qu'aucune association n'a été trouvée entre le score E-DII et le HDL-C dans une population indonésienne adulte [314]. Cet impact de la diète est fort pertinent, considérant que les survivants de la LLA ont un risque accru de présenter un faible taux de HDL-C [92, 107]. Les particules de HDL ont un rôle bénéfique au niveau de la santé cardiovasculaire en participant au transport inverse du cholestérol qui permet à l'organisme d'éliminer l'excès de cholestérol des tissus périphériques en l'acheminant au foie où il est incorporé dans la synthèse d'autres lipoprotéines ou éliminé via son excrétion dans la bile [315]. Les particules de HDL possèdent également des propriétés antioxydantes [316], anti-inflammatoires [317] et antithrombotiques [318]. Dans la population générale, l'adhérence à une diète méditerranéenne, spécialement lorsqu'enrichie d'huile d'olive, améliore la capacité de transport inverse du cholestérol, le statut antioxydant et la capacité vasoprotectrice des particules de HDL [319]. Les polyphénols contenus dans l'huile d'olive ont démontré une efficacité dans le transport inverse du cholestérol. Ces derniers augmentent la taille des particules de HDL, favorisent une meilleure stabilité en réduisant le contenu en triglycérides et en améliorant le statut oxydatif [320]. Le lycopène, pour sa part, a permis d'améliorer les propriétés anti-athérogènes des HDL chez des sujets en surpoids modéré [321]. Des associations entre les taux de magnésium et de folates et le HDL-C, les sous-fractions HDL2 et HDL3 et l'ApoB ont aussi été observées [322]. Finalement, l'administration de hautes doses d'acide éicosapentaénoïque (EPA) a permis d'améliorer les fonctions anti-inflammatoires et antioxydantes des HDL et l'efflux de cholestérol des macrophages [323]. La consommation de EPA pourrait transformer un HDL dysfonctionnel en un HDL fonctionnel chez les patients à risque de maladies coronariennes [323]. La qualité de l'alimentation a donc un effet sur le taux de HDL-C et sur la composition et les propriétés des particules.

Nos résultats démontrent qu'une plus grande contribution des aliments ultra-transformés à l'apport énergétique total est associée à une augmentation du risque de présenter des triglycérides élevés. Ces résultats s'avèrent fort pertinents, car il a été démontré que les triglycérides représentent un facteur de risque indépendant pour les maladies cardiovasculaires [324]. Une étude brésilienne a trouvé des associations négatives entre un modèle alimentaire Traditionnel, qui se caractérise par

un apport élevé en riz et en légumineuses et un apport faible en viande rouge, beurre et sucre, et les ratios cholestérol total : HDL-C et triglycérides : HDL-C [15]. Aucune association n'a été observée pour le patron de diète Moderne, caractérisé par la consommation de boissons gazeuses, viande rouge, boissons alcoolisées, charcuteries, sandwichs, mayonnaise et collations salées [15]. Des associations ont également été trouvées entre le ratio triglycérides : HDL-C et une meilleure adhérence à une alimentation saine [325] ou à une diète de type méditerranéenne [326].

Par la suite, chez les enfants, une meilleure adhérence à la diète méditerranéenne (score KIDMED) était négativement associée au risque de présenter de l'hypertension et de la préhypertension. Une meilleure adhérence aux recommandations de l'OMS (score HDI-2018) était aussi associée à un risque réduit de pré- et hypertension, alors qu'une alimentation plus inflammatoire (score E-DII) a été associée à un risque accru. Ces liens avec la pression artérielle n'ont toutefois pas été trouvés avec le score KIDMED dans une cohorte de 1643 adolescents [327] ni avec le score E-DII des adultes [314]. Toutefois, une alimentation riche en fruits, légumes, grains entiers, légumineuses et poisson a été associée négativement à une pression artérielle systolique élevée dans une cohorte de 417 adultes brésiliens [15]. L'hypertension représentant un facteur de risque majeur pour les maladies cardiovasculaires [328], sa prévention par l'amélioration de la diète est à considérer pour les survivants de la LLA pédiatrique.

Une alimentation plus inflammatoire était associée au risque de présenter un indice HOMA-IR élevé (> 2.86) dans le cadre de notre étude. Dans une autre étude, des tendances non statistiquement significatives ont été trouvées entre une alimentation plus inflammatoire (score DII) et une glycémie à jeûn et un index HOMA-IR plus élevés [329]. Une association négative a été observée entre une alimentation riche en antioxydants (mesurée avec le score FRAP) et l'indice HOMA-IR chez 5796 sujets [330]. Une meilleure adhérence au score FRAP a été associée à un risque réduit de diabète de type 2 chez 64 223 femmes [331] et une consommation plus importante en aliments ultra-transformés a été associée à un risque plus élevé de développer un diabète de type 2 chez 104 707 sujets [283]. Une alimentation de type occidentale (Western), a été associée à une dérégulation du métabolisme du glucose, à la résistance à l'insuline et aux maladies cardiovasculaires [332, 333]. Ainsi plusieurs patrons alimentaires peuvent jouer un rôle préventif sur la glycémie, la résistance à l'insuline et le diabète de type 2.

Dans notre étude, une plus forte adhérence au score MEDAS était inversement associée, mais de façon non significative, au tour de taille. En ce sens, une étude longitudinale d'une durée

de 6 ans a démontré qu'une alimentation méditerranéenne était associée à une réduction du tour de taille [334], alors qu'une autre étude menée chez des femmes adultes n'a révélé aucune association [335]. Cette association a également été trouvée avec une plus forte adhérence au score KIDMED [327], une alimentation plus saine [10] et une alimentation riche en riz, légumineuses, faible en viande rouge, gras et sucre [15]. Cette tendance est encourageante, considérant que le tour de taille est un indicateur de gras viscéral et est associé au risque cardiométabolique [336, 337]. L'obésité abdominale est maintenant reconnue comme un facteur de risque de maladies cardiovasculaires et de diabète de type 2 [338]. Cette obésité se caractérise par la forte présence de tissu adipeux viscéral qui est métaboliquement très actif [339]. Le gras viscéral est considéré comme un dépôt de graisse ectopique accumulant des triglycérides lorsque les besoins de stockage de graisses dépassent la capacité du gras sous-cutané à le faire normalement [340]. Cette dysfonction du tissu adipeux sous-cutané mène à une libération excessive d'acides gras libres. Ceci, associé à une infiltration accrue de cellules inflammatoires dans le tissu adipeux, peut expliquer l'augmentation du risque de maladie cardiovasculaire [341]. L'adiposité viscérale a également été associée de façon indépendante à l'incidence de diabète chez des individus obèses [342] à l'incidence d'hypertension [343] et d'athérosclérose [344].

Dans notre cohorte, aucune association entre les indices de qualité de la diète et l'IMC n'a été trouvée. Les études antérieures parues sur le sujet ont obtenu des résultats divergents. Une étude menée chez 1643 adolescents a montré que la consommation de légumes était inversement associée au surpoids et à l'obésité, alors qu'une grande consommation de sucreries, boissons sucrées et de *fast-food* était positivement associée [327]. Une bonne adhérence au score KIDMED s'est traduite par un risque de 30% inférieur de surpoids ou d'obésité autant chez les filles que chez les garçons et une corrélation inverse a été observée entre le score KIDMED et l'IMC [327]. Une autre étude menée chez des adolescents a montré que les tendances alimentaires les moins saines étaient associées à des moyennes d'IMC plus élevées, comparativement aux modèles alimentaires plus équilibrés [10]. Inversement, les moyennes d'IMC et de tour de taille étaient inférieures chez les adolescents ayant une alimentation plus saine [10]. Dans une cohorte de 2967 adultes (âge moyen de 37,6 ans), la consommation d'aliments ultra-transformés, catégorisée avec la classification NOVA, a été associée à un risque plus élevé de surpoids et d'obésité [277]. Par contre, une étude publiée en 2020 n'a démontré aucune association entre le score HEI-2015 et l'IMC chez les enfants [228]. Aucune association entre le score E-DII et le poids corporel et l'IMC n'a été trouvée dans

le cadre d'une étude menée chez 503 adultes [314]. En plus de l'impact possible de la diète, plusieurs autres facteurs influencent le risque d'obésité. L'activité physique est une composante importante dans le maintien du poids corporel, laquelle a été associée à une réduction simultanée de l'adiposité abdominale et du poids [345]. Des effets anti-inflammatoires ont été attribués à la pratique régulière d'activité physique, apportant une protection contre la résistance à l'insuline induite par le TNF- α [346]. Il a aussi été suggéré que des myokines, facteurs induits par la contraction musculaire, pourraient être impliqués dans la modulation des effets bénéfiques reliés à l'exercice et pourraient jouer un rôle important de protection contre des maladies associées à l'inflammation de bas grade, tels que le diabète de type 2 et les maladies cardiovasculaires [346]. Des facteurs génétiques contribuent aussi vraisemblablement au risque de surpoids et d'obésité. Par exemple, des associations avec des variantes du gène *FTO* (fat mass and obesity associated gene) ont été révélées dans de nombreuses études [347]. Finalement, il est bien établi que le sommeil est un important modulateur de la fonction endocrine et du métabolisme du glucose. Un manque de sommeil est associé à des altérations métaboliques et endocrines, incluant une augmentation de la ghréline, une hormone digestive qui stimule l'appétit [348].

Dans notre étude, l'alimentation des survivants pourrait également avoir contribué à influencer certains biomarqueurs inflammatoires, soit l'adiponectine, le TNF- α et l'IL-6. Aucun résultat statistiquement significatif n'a été trouvé pour la leptine et la CRP. Des observations ont été notées avec le score MEDAS, KIDMED, HDI-2018, HEI-2015, E-DII et la contribution des aliments ultra-transformés, mais pas avec le score FRAP. Il est bien établi que l'obésité est associée à un état inflammatoire chronique [349] caractérisé par la sécrétion d'adipokines inflammatoires provenant du tissu adipeux, telles que le TNF- α , l'IL-6 et la leptine [350] et que l'augmentation de la graisse viscérale chez les sujets en surpoids ou obèses est associée à une diminution du taux d'adiponectine [351], laquelle est reconnue entre autres pour ses effets anti-inflammatoires [352, 353]. Ainsi, une stratification en fonction de l'obésité a été effectuée dans nos analyses afin d'étudier l'effet de l'alimentation sur ces différents biomarqueurs inflammatoires, en présence ou non d'obésité, pour mieux comprendre l'impact de la diète sur l'inflammation.

Les participants adultes ayant une meilleure adhérence à la diète méditerranéenne présentaient des taux supérieurs d'adiponectine et ce aussi lorsque la cohorte a été stratifiée en fonction de la présence ou non d'obésité. Par contre, les différences des niveaux d'adiponectine en

fonction des autres scores n'ont été observées que chez les participants obèses. Chez les obèses, les niveaux moyens d'adiponectine étaient plus élevés chez ceux qui adhéraient davantage aux recommandations de l'OMS et inférieurs avec une alimentation plus inflammatoire. Les participants non obèses avaient tendance à avoir un taux abaissé d'adiponectine avec une consommation plus élevée en aliments ultra-transformés, mais les résultats n'étaient pas statistiquement significatifs. En ce sens, une revue de littérature ayant recensé 10 articles sur l'effet de l'alimentation sur le taux d'adiponectine a conclu qu'une plus forte adhérence à des patrons nutritionnels sains était associée positivement au taux d'adiponectine [354]. Les auteurs ajoutent qu'il n'est pas clairement établi si ce sont les patrons nutritionnels, donc l'alimentation dans sa globalité, qui jouent un rôle bénéfique ou si seulement certaines composantes individuelles de la diète ont un impact [354]. Le lien entre la qualité de l'alimentation et le taux d'adiponectine révélé dans notre étude est intéressant, considérant qu'un taux élevé d'adiponectine a été inversement associé au risque de syndrome métabolique dans des études transversales réalisées chez 4546 adolescents âgés de 12 à 17 ans [355] et chez 180 adolescents âgés de 10 à 18 ans [356]. Il a aussi été montré que des niveaux plus élevés d'adiponectine sont prédicteurs de taux de triglycérides plus faibles et de HDL-C plus élevés [357] et que les taux d'adiponectine diminuent de façon progressive lorsque le nombre de composantes du syndrome métabolique augmente [358, 359]. L'adiponectine est produite par le tissu adipeux et est responsable de la modulation de plusieurs processus métaboliques tels que l'homéostasie du glucose et l'oxydation des acides gras [360]. Elle possède aussi des propriétés anti-inflammatoires [352, 353]. Il a été montré que les médiateurs inflammatoires altèrent la production et la libération d'adiponectine, ce qui se traduit par des taux inversement corrélés avec l'adiposité [360].

Parmi notre cohorte entière, les niveaux de TNF- α étaient inférieurs chez les participants qui avaient une meilleure adhérence au score HEI-2015, alors qu'une tendance inverse, mais non statistiquement significative a été observée avec une alimentation plus inflammatoire. Les niveaux circulants de TNF- α étaient plus élevés chez les participants non obèses qui adhéraient plus fortement au score HEI-2015 et chez les enfants non obèses qui avaient un score KIDMED supérieur. Toujours chez les participants non obèses, nous avons observé des tendances inverses, mais non statistiquement significatives, avec le score inflammatoire et la consommation d'aliments ultra-transformés. Aucune différence statistiquement significative n'a été trouvée chez les sujets obèses. Dans une étude menée chez des adultes atteints de diabète de type 2 ou ayant au moins 3

facteurs de risque (hypertension, dyslipidémie ou antécédents familiaux de maladies coronariennes) une intervention avec une diète méditerranéenne, enrichie d'huile d'olive vierge ou de noix mélangées, a permis de réduire les concentrations plasmatiques des récepteurs du TNF [361]. De plus, des taux de TNF- α plus élevés ont été observés en lien avec une alimentation plus inflammatoire chez un groupe d'adolescents [362]. Le TNF- α est une cytokine pro-inflammatoire dérivée du tissu adipeux qui peut mener à une résistance à l'insuline en favorisant la lipolyse des adipocytes et l'augmentation de la phosphorylation de la sérine/thréonine du récepteur IRS-1 (insulin receptor substrate-1) [204, 363]. Le TNF- α peut également favoriser le transport du glucose dans les adipocytes viscéraux et sous-cutanés en activant la voie de la protéine kinase activée par l'adénosine monophosphate (AMPK), ce qui rend les adipocytes viscéraux insulino-résistants [364]. De plus, le TNF- α contribue à la pathogénèse de l'athérosclérose en favorisant l'expression de molécules d'adhésion sur la paroi artérielle et la production de chimiokines, initiant le processus d'athérogenèse [365]. Considérant les impacts potentiels de l'alimentation sur ce biomarqueur inflammatoire, il serait intéressant d'explorer davantage les effets de la diète sur le TNF- α chez les survivants, lesquels sont plus à risque de développer des complications cardiométaboliques.

Suite à l'analyse de la cohorte dans son ensemble, aucune différence des niveaux d'IL-6 en fonction de l'adhérence aux différents scores nutritionnels n'a été trouvée. Toutefois, après stratification en fonction de l'obésité, des taux plus élevés d'IL-6 ont été observés chez les participants ayant des apports plus élevés en aliments ultra-transformés autant chez les sujets obèses que les sujets non obèses. Les niveaux moyens d'IL-6 étaient inférieurs chez les participants non obèses qui avaient un score HDI-2018 plus élevé. D'autres études ont mesuré l'effet de l'alimentation sur le taux d'IL-6 en fonction du poids corporel. Une étude effectuée chez des femmes en bonne santé a démontré que la consommation d'acides gras trans n'était pas associée aux taux d'IL-6 dans l'ensemble de la population, mais qu'elle était associée positivement chez les femmes avec les IMC les plus élevés [366]. Une diète méditerranéenne enrichie d'huile d'olive vierge ou de noix mélangées a mené à une réduction du taux d'IL-6 chez une population qui présentait un risque cardiovasculaire élevé [367]. L'IL-6 serait un médiateur des troubles métaboliques et des maladies cardiovasculaires, bien que son rôle exact dans leur physiopathologie demeure incertain [368].

Dans notre étude, aucune différence n'a été révélée lorsque la CRP et la leptine ont été analysés en fonction des scores nutritionnels. Chez des femmes en bonne santé, la consommation d'acides gras trans n'était pas associée aux taux de CRP dans l'ensemble de la cohorte, mais elle était associée positivement chez les femmes avec les IMC les plus élevés [366]. Une diète méditerranéenne enrichie d'huile d'olive vierge ou de noix mélangées a réduit les niveaux de CRP chez une population qui présentait un risque cardiovasculaire élevé [367]. Chez des adultes âgés de plus de 55 ans, le score FRAP n'a pas été associé à la CRP, mais une relation inverse avec la leptine a été trouvée [369]. Dans le cadre d'autres études, la leptine a été positivement associée au score DII chez les adultes, suggérant que les propriétés inflammatoires de l'alimentation jouent un rôle dans la régulation de l'inflammation du tissu adipeux [314], alors qu'elle n'a pas été associée aux habitudes alimentaires dans une autre cohorte d'adultes [370]. La CRP est un biomarqueur important du risque d'événements cardiovasculaires [371]. La leptine, hormone de satiété, est un important modulateur de la prise alimentaire et de la balance énergétique et ses taux plasmatiques sont hautement associés à l'IMC et au degré d'adiposité. L'obésité mène à une résistance à la leptine, ce qui mène à un contrôle de la satiété dysfonctionnel [372]. Les divergences des résultats observés dans les études peuvent s'expliquer en partie par le fait que ce ne sont pas toujours les mêmes variables confondantes, telles l'énergie et le poids corporel, qui sont utilisées dans les analyses, lesquelles peuvent influencer la relation entre le taux de leptine sérique et les patrons nutritionnels [370]. Le taux de leptine étant supérieurs chez les femmes que les hommes [373], ceci peut aussi expliquer les différences entre les cohortes. Ainsi, il serait intéressant de mener d'autres études en lien avec l'alimentation et la CRP et la leptine, afin de préciser les raisons de ces divergences.

Dans notre étude, des résultats différents ont été observés sur les taux d'adiponectine, de TNF- α et d'IL-6 après stratification en fonction de l'obésité. Les taux d'adiponectine ont été davantage influencés par l'alimentation chez les sujets obèses, alors que c'est parmi les non obèses que nous avons observé davantage d'effet pour le TNF- α et l'IL-6. Les raisons pour lesquelles des différences entre les sujets obèses et les non obèses ont été trouvées demeurent hypothétiques et plusieurs facteurs doivent être considérés. L'obésité est un trouble chronique complexe avec une étiologie multifactorielle impliquant des composantes génétiques, hormonales, alimentaires et environnementales [349]. Chez les personnes obèses, on retrouve une accumulation de tissu adipeux sous-cutané et/ou abdominal [349]. Ce dernier est métaboliquement actif et intervient dans

la régulation des processus physiologiques et pathologiques, dont l'inflammation [349]. Même s'il est bien établi qu'une surcharge calorique peut induire une obésité et ainsi un état inflammatoire chronique de bas grade [349] et qu'une saine alimentation de type prudente est associée à des effets bénéfiques [349], l'effet de l'alimentation sur l'inflammation sur les marqueurs inflammatoires nécessite davantage d'exploration [349, 374]. Ainsi, on peut supposer qu'avec une adiposité plus importante, la contribution de l'alimentation à l'état inflammatoire pourrait être plus ou moins importante, selon la voie métabolique empruntée. De plus, la petite taille de l'échantillon des sous-groupes peut avoir contribué à l'absence de différence statistiquement significative.

7 Forces, limites et perspectives

Une des grandes forces dans l'approche nutritionnelle du projet PETALE est la validation rigoureuse et la reproductibilité du questionnaire de fréquence qui a été administré aux participants. De plus, ce dernier a été développé spécifiquement pour la population cible d'adolescents et jeunes adultes. Une autre force de l'étude réside dans l'utilisation de plusieurs scores nutritionnels pour évaluer la qualité de l'alimentation des participants. L'analyse de l'alimentation par ces différents scores, lesquels ont été largement utilisés dans la littérature, a permis d'étudier l'effet de différentes combinaisons d'aliments et de nutriments, ce qui est plus représentatif de la consommation réelle en plus de tenir compte de la matrice alimentaire et de l'interaction entre les nutriments. De plus, la diversité des scores choisis a permis de mener une évaluation très exhaustive en incluant à la fois des aspects quantitatifs et qualitatifs et en étudiant le volet nutritionnel sous différents angles d'intérêt, tels que l'alimentation de type méditerranéenne, les recommandations mondiales de l'OMS, le GAC, le potentiel inflammatoire et oxydant des aliments et la contribution des aliments ultra-transformés. Une autre force de l'étude consiste en la caractérisation exhaustive des paramètres biochimiques et cliniques des participants de la cohorte PETALE. Ceci nous a permis de mettre en lumière les associations entre la qualité alimentaire et la présence d'issues de santé cardiométabolique. Bien que davantage d'études soient nécessaires pour confirmer de telles associations, nos résultats s'insèrent dans la poursuite des objectifs initiaux de PETALE.

Parmi les limites de notre étude, notons celles communes aux études observationnelles en nutrition, soient l'erreur dans l'estimation des apports nutritionnels et le manque de précision quant à la documentation de la qualité des aliments consommés. Bien que le questionnaire de fréquence ait été validé, il demeure que cet outil de collecte de données est susceptible à des biais d'approbation sociale et de désirabilité [375, 376]. Aussi, l'alimentation enregistrée à l'entrevue peut ne pas représenter l'alimentation habituelle des participants, ce qui peut fausser les résultats. Les approximations qui en découlent peuvent influencer les impacts observés. Une autre limite majeure est l'absence d'un groupe contrôle apparié pour l'âge et le sexe et sans antécédents de cancer. De plus, la taille de l'échantillon a possiblement empêché d'obtenir davantage d'associations statistiquement significatives. Étant donné la nature exploratoire de cette étude, les valeurs de p n'ont pas été ajustées pour les tests multiples. Ainsi, la validation de nos conclusions dans d'autres cohortes de survivants de la LLA pédiatrique est nécessaire. Finalement, bien que les résultats de notre étude aient identifié des associations, ils ne permettent pas d'expliquer les

mécanismes par lesquels les différentes composantes de l'alimentation peuvent moduler la santé cardiométabolique.

8 Conclusion

La survenue d'un cancer chez l'enfant représente une épreuve bouleversante pour toute la famille. Il est primordial de considérer tous ces aspects dans l'élaboration de stratégies nutritionnelles visant à mieux orienter ces patients. Les survivants de la LLA de l'enfant représentent une population grandissante à laquelle une attention spéciale doit être apportée. Bon nombre d'études ont démontré que cette population était à risque élevé de développer, au cours de leur vie, des complications de santé à long terme. Quelques études ont soulevé que les survivants adhèrent peu aux recommandations nutritionnelles. Ils ne font pas exception à la population générale, laquelle présente aussi une alimentation sous-optimale. Grâce à l'analyse par différents scores nutritionnels, notre projet de recherche a permis de mieux qualifier l'alimentation des adolescents et les jeunes adultes québécois survivants de la LLA pédiatrique et de montrer qu'ils adhèrent peu aux recommandations nutritionnelles visant à favoriser une meilleure santé cardiometabolique. Entre autres, ils consomment en moyenne plus de la moitié de leur apport énergétique sous forme d'aliments ultra-transformés.

Dans la littérature scientifique, certains patrons nutritionnels ont été associés à des paramètres de santé. Nos résultats confirment le rôle bénéfique d'une saine alimentation sur la santé cardiometabolique des survivants, reflétée par une adhérence à une diète de type méditerranéenne, aux recommandations de l'OMS, au GAC ainsi que par une alimentation anti-inflammatoire et limitée en aliments ultra-transformés. Nos résultats indiquent également que, dans cette population, une alimentation plus inflammatoire est associée au risque d'avoir un HOMA-IR élevé, des HDL-C bas et d'accumuler les complications cardiometaboliques. Une consommation plus importante en aliments ultra-transformés a pour sa part été associée au risque de présenter des TG élevés et des HDL-C bas. De plus, chez les enfants ayant une meilleure adhérence à la diète méditerranéenne, le risque de présenter une pression artérielle élevée était inférieur.

Nos analyses subséquentes ont mesuré l'effet de l'alimentation sur différents biomarqueurs inflammatoires, tels que le TNF- α , l'adiponectine, l'IL-6, la CRP et la leptine. Ces dernières ont été stratifiées en fonction de l'obésité et ont montré que chez les sujets non obèses ayant une meilleure adhérence aux recommandations du GAC et à la diète méditerranéenne, les niveaux moyens de TNF- α étaient inférieurs. Les niveaux moyens d'adiponectine étaient plus élevés chez les adultes obèses et non obèses ayant une meilleure adhérence à la diète méditerranéenne et chez

les participants obèses qui adhéraient davantage aux recommandations de l’OMS. Aussi, le taux d’adiponectine était plus faible chez ceux ayant une alimentation plus inflammatoire. Finalement, les niveaux d’IL-6 étaient supérieurs chez ceux qui consommaient davantage d’aliments ultra-transformés, mais plus bas chez les participants non obèses qui adhéraient davantage aux recommandations de l’OMS.

À la lumière de ces résultats, on peut affirmer que la qualité de l’alimentation a un impact sur les paramètres métaboliques et les biomarqueurs inflammatoires des survivants de la LLA pédiatrique de la cohorte PETALE. Vu leur risque accru de développer des désordres métaboliques et des maladies cardiovasculaires, il revêt d’une grande importance de travailler à mieux comprendre comment la diète et les composantes alimentaires agissent sur les paramètres de santé cardiométabolique des survivants. Ceci permettra d’élaborer des recommandations et des stratégies nutritionnelles adaptées à cette population à haut risque.

9 Références bibliographiques

1. Statistiques Canada. *Canadian Vital Statistics Death Database (CVSD)*. 2019 [Repéré le 9 avril 2020]; Récupéré de: <https://www.statcan.gc.ca/eng/rdc/cvsd-nacrs>.
2. Government of Canada. *Cancer in Children in Canada (0-14 years)*. 2012 [Repéré 2020-03-23]; Récupéré de: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/chronic-diseases/cancer/cancer-children-canada-0-14-years.html>.
3. Gouvernement du Canada. *Canadian Cancer Statistics*. 2019 [Repéré le 12 mars 2020]; Récupéré de: <https://www.cancer.ca/~media/cancer.ca/CW/cancer%20information/cancer%20101/Canadian%20cancer%20statistics/Canadian-Cancer-Statistics-2019-EN.pdf?la=en>.
4. Pui, C.H. and W.E. Evans, *A 50-year journey to cure childhood acute lymphoblastic leukemia*. *Semin Hematol*, 2013. **50**(3): p. 185-96.
5. Levy, E., et al., *Cardiometabolic Risk Factors in Childhood, Adolescent and Young Adult Survivors of Acute Lymphoblastic Leukemia - A Petale Cohort*. *Sci Rep*, 2017. **7**(1): p. 17684.
6. Marcoux, S., et al., *The PETALE study: Late adverse effects and biomarkers in childhood acute lymphoblastic leukemia survivors*. *Pediatr Blood Cancer*, 2017. **64**(6).
7. Robison, L.L. and M.M. Hudson, *Survivors of childhood and adolescent cancer: life-long risks and responsibilities*. *Nat Rev Cancer*, 2014. **14**(1): p. 61-70.
8. Maria Kourti, M., MSc, Athanassios Tragiannidis, MD, et al., *Metabolic Syndrome in Children and Adolescents With Acute Lymphoblastic Leukemia After the Completion of Chemotherapy*. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2005.
9. Oeffinger, K.C., et al., *Chronic Health Conditions in Adult Survivors of Childhood Cancer*. *The New England Journal of Medicine*, 2006.
10. Cunha, C.M., et al., *Dietary patterns and cardiometabolic risk factors among adolescents: systematic review and meta-analysis*. *Br J Nutr*, 2018. **119**(8): p. 859-879.
11. Belle, F., et al., *Low adherence to dietary recommendations in adult childhood cancer survivors*. *Clin Nutr*, 2017. **36**(5): p. 1266-1274.
12. Mentz A., P., et al., *A Systematic Review of the Evidence Supporting a Causal Link Between Dietary Factors and Coronary Heart Disease*. *Arch Intern Med*, 2009.

13. Estruch, R., et al., *Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet*. N Engl J Med, 2013. **368**(14): p. 1279-90.
14. Shang, X., et al., *The Clustering of Low Diet Quality, Low Physical Fitness, and Unhealthy Sleep Pattern and Its Association with Changes in Cardiometabolic Risk Factors in Children*. Nutrients, 2020. **12**(2).
15. Castro, M.A., et al., *Examining associations between dietary patterns and metabolic CVD risk factors: a novel use of structural equation modelling*. Br J Nutr, 2016. **115**(9): p. 1586-97.
16. Robien, K., et al., *Poor adherence to dietary guidelines among adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia*. J Pediatr Hematol Oncol, 2008. **30**(11): p. 815-22.
17. Berdan, C.A., et al., *Childhood cancer survivors and adherence to the American Cancer Society Guidelines on Nutrition and Physical Activity*. J Cancer Surviv, 2014. **8**(4): p. 671-9.
18. Cohen, J., et al., *Dietary intake after treatment in child cancer survivors*. Pediatr Blood Cancer, 2012. **58**(5): p. 752-7.
19. Phillips, C.M., et al., *Dietary Inflammatory Index and Non-Communicable Disease Risk: A Narrative Review*. Nutrients, 2019. **11**(8).
20. Minihane, A.M., et al., *Low-grade inflammation, diet composition and health: current research evidence and its translation*. Br J Nutr, 2015. **114**(7): p. 999-1012.
21. Gouvernement du Canada. *Canadian Cancer Statistics. Special topic: Predictions of the future burden of cancer in Canada*. 2015 [Repéré le 10 février 2020]; Récupéré de: <https://www.cancer.ca/~media/cancer.ca/CW/cancer%20information/cancer%20101/Canadian%20cancer%20statistics/Canadian-Cancer-Statistics-2015-EN.pdf?la=en>.
22. Société canadienne du cancer. *Qu'est-ce que la leucémie aiguë lymphoblastique?* [Repéré le 22 mars 2020]; Récupéré de: <https://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/leukemia-acute-lymphocytic-all/acute-lymphocytic-leukemia/?region=qc>.
23. The Childhood Cancer Foundation, C.C.T. *Overview: Childhood cancers are unique*. 2005 [Repéré le 30 mars 2020]; Récupéré de: <https://www.cancer.ca/en/reference/?region=nb&cceid=6722&lightbox=1>.

24. Xie, L., J. Onysko, and H. Morrison, *Childhood cancer incidence in Canada: demographic and geographic variation of temporal trends (1992-2010)*. Health Promot Chronic Dis Prev Can, 2018. **38**(3): p. 79-115.
25. Terrie, C., *Advances in the Treatment of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia*. Hematology, 2016. **41**(5): p. 3-7.
26. American Cancer Society. *Key Statistics for Childhood Leukemia*. 2019 [Repéré le 15 mars 2020]; Récupéré de: <https://www.cancer.org/cancer/leukemia-in-children/about/key-statistics.html>.
27. National Cancer Institute. *Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment (PDQ®)–Health Professional Version*. 2020 [Repéré le 16 mars 2020]; Récupéré de: <https://www.cancer.gov/types/leukemia/hp/child-all-treatment-pdq>.
28. Howlader N, et al. *SEER Cancer Statistics Review (CSR) 1975-2017*. 2020 [Repéré le 11 avril 2020]; Récupéré de: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2017/.
29. Pui, C.H., et al., *Pediatric acute lymphoblastic leukemia: where are we going and how do we get there?* Blood, 2012. **120**(6): p. 1165-74.
30. Zhang, Y. and J.D. Rowley, *Leukemias, Lymphomas, and Other Related Disorders*. Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics (Sixth Edition), 2013. **75**: p. 1-44.
31. Lichtman, M.A., *Battling the hematological malignancies: the 200 years' war*. Oncologist, 2008. **13**(2): p. 126-38.
32. Ng, A.P. and W.S. Alexander, *Haematopoietic stem cells: past, present and future*. Cell Death Discov, 2017. **3**: p. 17002.
33. Kondo, M., et al., *Biology of hematopoietic stem cells and progenitors: implications for clinical application*. Annu Rev Immunol, 2003. **21**: p. 759-806.
34. Weissman, I.L., *Translating Stem and Progenitor Cell Biology to the Clinic: Barriers and Opportunities*. Science, 2000: p. 1442-1446.
35. Kondo, M., *Lymphoid and myeloid lineage commitment in multipotent hematopoietic progenitors*. Immunol Rev, 2010. **238**(1): p. 37-46.
36. Nordlund, J., *Genome-wide single nucleotide polymorphism genotyping for identification of copy number variation and allelic imbalance affecting drug response in acute*

- childhood leukemia*, in *Biology Education Centre and Department of Medical Sciences*. 2007, Uppsala University. p. 1-32.
37. National Cancer Institute. *Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment (PDQ®)–Patient Version*. 2019 [Repéré le 22 mars 2020]; Récupéré de: <https://www.cancer.gov/types/leukemia/patient/child-all-treatment-pdq>.
 38. Terwilliger, T. and M. Abdul-Hay, *Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update*. *Blood Cancer J*, 2017. **7**(6): p. e577.
 39. Pui, C., M. Relling, and J. Downing, *Mechanisms of disease : Acute Lymphoblastic Leukemia* *N Engl J Med*, 2004. **350**: p. 1535-48.
 40. Société de leucémie et lymphome du Canada, *La leucémie lymphoblastique aiguë*. 2017. p. 1-57.
 41. Conter, V., et al., *Acute Lymphoblastic Leukemia*. Orphanet, 2004: p. 1-13.
 42. Sinnott, D., et al., *La leucémie de l'enfant, une maladie génétique !* *Med Sci (Paris)*, 2007. **23**(11): p. 968-74.
 43. Omura-Minamisawa, M., et al., *Universal Inactivation of Both p16 and p15 but not Downstream Components Is an Essential Event in the Pathogenesis of T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia*. *Clinical Cancer Research*, 2000. **6**: p. 1219-1228.
 44. Roman-Gomez, J., et al., *59 CpG island hypermethylation is associated with transcriptional silencing of the p21CIP1/WAF1/SDI1 gene and confers poor prognosis in acute lymphoblastic leukemia*. *Blood*, 2002. **99**(7): p. 2291-2296.
 45. Mi, S., et al., *MicroRNA expression signatures accurately discriminate acute lymphoblastic leukemia from acute myeloid leukemia*. 2007. **104**(50): p. 19971–19976.
 46. Teitell, M.A. and P.P. Pandolfi, *Molecular genetics of acute lymphoblastic leukemia*. *Annu Rev Pathol*, 2009. **4**: p. 175-98.
 47. Chessells, J., et al., *Down's syndrome and acute lymphoblastic leukaemia: clinical features and response to treatment*. *Arch Dis Child*, 2001. **85**: p. 321-325.
 48. Shah, A., B. John, and V. Sondhi, *Acute Lymphoblastic Leukemia with Treatment–Naïve Fanconi Anemia*. *Indian Pediatrics*, 2013. **50**: p. 508-510.
 49. German, J., *Bloom's Syndrome. XX. The First 100 Cancers*. *Cancer Genet Cytogenet*, 1997. **93**: p. 100-106.

50. Bielorai, B., et al., *Acute Lymphoblastic Leukemia in Early Childhood as the Presenting Sign of Ataxia-Telangiectasia Variant*. Pediatric Hematology Oncology Journal, 2012.
51. Bertrand Brill, A., M.D., Ph.D., M. Tomonaga, M.D., and R. Heyssel, M.D., *Leukemia in Man Following Exposure to Ionizing Radiation: A Summary of the Findings in Hiroshima and Nagasaki, and a Comparison with Other Human Experience*. Annals of Internal Medicine, 1962. **56**: p. 590-609.
52. Hernandez, A.F. and P. Menendez, *Linking Pesticide Exposure with Pediatric Leukemia: Potential Underlying Mechanisms*. Int J Mol Sci, 2016. **17**(4): p. 461.
53. Khalade, A., et al., *Exposure to benzene at work and the risk of leukemia: a systematic review and meta-analysis*. Environ Health, 2010. **9**: p. 31.
54. Sehgal, S., et al., *High incidence of Epstein Barr virus infection in childhood acute lymphocytic leukemia: A preliminary study*. Indian Journal of Pathology and Microbiology, 2010. **53**: p. 63-7.
55. Geriniere, L., et al., *Heterogeneity of acute lymphoblastic leukemia in HIV-seropositive patients*. Ann Oncol, 1994. **5**(5): p. 437-40.
56. Greaves, M., *Infection, immune responses and the aetiology of childhood leukaemia*. Nat Rev Cancer, 2006. **6**(3): p. 193-203.
57. Kinlen, L., *Infections and immune factors in cancer: the role of epidemiology*. Oncogene, 2004. **23**(38): p. 6341-8.
58. Barnea, D., M.D. , et al., *Obesity and Metabolic Disease After Childhood Cancer*. Oncology, 2015. **29**(11): p. 849-855.
59. Kadan-Lottick, N.S., et al., *Neurocognitive functioning in adult survivors of childhood non-central nervous system cancers*. J Natl Cancer Inst, 2010. **102**(12): p. 881-93.
60. Mody, R., et al., *Twenty-five-year follow-up among survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study*. Blood, 2008. **111**(12): p. 5515-23.
61. Kourtis, M., et al., *Metabolic Syndrome in Children and Adolescents With Acute Lymphoblastic Leukemia After the Completion of Chemotherapy*. J Pediatr Hematol Oncol, 2005.
62. Campbell, L.K., et al., *A meta-analysis of the neurocognitive sequelae of treatment for childhood acute lymphocytic leukemia*. Pediatr Blood Cancer, 2007. **49**(1): p. 65-73.

63. Waber, D.P., et al., *Neuropsychological outcomes from a randomized trial of triple intrathecal chemotherapy compared with 18 Gy cranial radiation as CNS treatment in acute lymphoblastic leukemia: findings from Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium Protocol 95-01*. J Clin Oncol, 2007. **25**(31): p. 4914-21.
64. Mulhern, R., J. Ochs, and D. Fairclough, *Deterioration of Intellect Among Children Surviving Leukemia: IQ Test Changes Modify Estimates of Treatment Toxicity*. Journal of Consulting and Clinical Psychology, 1992. **60**(3): p. 477-480.
65. Anderson, V., et al., *Cognitive and academic outcome following cranial irradiation and chemotherapy in children: a longitudinal study*. British Journal of Cancer, 2000. **82**(2): p. 255-262.
66. Hill, D.E., et al., *Visual and Verbal Short-Term Memory Deficits in Childhood Leukemia Survivors After Intrathecal Chemotherapy*. Journal of Pediatric Psychology, 1997. **22**(6): p. 861-870.
67. Lockwood, K.A., T.S. Bell, and R.W. Colegrove, *Long-Term Effects of Cranial Radiation Therapy on Attention Functioning in Survivors of Childhood Leukemia*. Journal of Pediatric Psychology, 1999. **24**(1): p. 55-66.
68. Cousens, P., et al., *Cognitive Effects of Childhood Leukemia Therapy: A Case for Four Specific Deficits*. 1991. **16**(4).
69. Kaleita, T.A., et al., *Neurodevelopmental Outcome of Infants with Acute Lymphoblastic Leukemia*. Cancer, 1999. **85**(8): p. 1859-1865.
70. Arikoski, P., et al., *Reduced bone density at completion of chemotherapy for a malignancy*. Arch Dis Child, 1999. **80**: p. 143-148.
71. Halton, J., et al., *Advanced vertebral fracture among newly diagnosed children with acute lymphoblastic leukemia: results of the Canadian Steroid-Associated Osteoporosis in the Pediatric Population (STOPP) research program*. J Bone Miner Res, 2009. **24**(7): p. 1326-34.
72. Salim, H., et al., *Osteoporosis resulting from acute lymphoblastic leukemia in a 7-year-old boy: a case report*. Journal of Medical Case Reports, 2014. **8**: p. 168.
73. Boot, A.M., et al., *Bone Mineral Density in Children with Acute Lymphoblastic Leukaemia*. 1999. **35**(12): p. 1693-1697.

74. Delvin, E., et al., *Vitamin D nutritional status and bone turnover markers in childhood acute lymphoblastic leukemia survivors: A PETALE study*. Clin Nutr, 2019. **38**(2): p. 912-919.
75. Jones, L.C. and D.S. Hungerford, *Osteonecrosis: etiology, diagnosis, and treatment*. Curr Opin Rheumatol, 2004. **16**: p. 443-449.
76. Sambrook, P.N., *Corticosteroid Osteoporosis: Practical Implications of Recent Trials*. Journal of Bone and Mineral Research, 2000. **15**(9).
77. Ward, L.M., *Osteoporosis due to glucocorticoid use in children with chronic illness*. Horm Res, 2005. **64**(5): p. 209-21.
78. Alikasifoglu, A., et al., *Bone mineral density and serum bone turnover markers in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: comparison of megadose methylprednisolone and conventional-dose prednisolone treatments*. Am J Hematol, 2005. **80**(2): p. 113-8.
79. Gunes, A.M., et al., *Assessment of Bone Mineral Density and Risk Factors in Children Completing Treatment for Acute Lymphoblastic Leukemia*. Journal of Pediatric Hematology/Oncology, 2010. **32**(3): p. e102-e107.
80. Gurney, J.G., et al., *Bone mineral density among long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: results from the St. Jude Lifetime Cohort Study*. Pediatr Blood Cancer, 2014. **61**(7): p. 1270-6.
81. Pagano-Therrien, J. and S.J. Santacrose, *Bone Mineral Density Decrements and Children Diagnosed With Cancer*. Journal of pediatric Oncology Nursing, 2005. **22**(6): p. 328-338.
82. Mostoufi-Moab, S., et al., *Longitudinal assessment of bone density and structure in childhood survivors of acute lymphoblastic leukemia without cranial radiation*. J Clin Endocrinol Metab, 2012. **97**(10): p. 3584-92.
83. Thomas, I.H., et al., *Bone mineral density in young adult survivors of acute lymphoblastic leukemia*. Cancer, 2008. **113**(11): p. 3248-56.
84. Wasilewski-Masker, K., et al., *Bone mineral density deficits in survivors of childhood cancer: long-term follow-up guidelines and review of the literature*. Pediatrics, 2008. **121**(3): p. e705-13.
85. Kaste, S.C., E.J. Karimova, and M.D. Neel, *Osteonecrosis in children after therapy for malignancy*. AJR Am J Roentgenol, 2011. **196**(5): p. 1011-8.

86. Rosen, G.P., H.T. Nguyen, and G.Q. Shaibi, *Metabolic syndrome in pediatric cancer survivors: a mechanistic review*. *Pediatr Blood Cancer*, 2013. **60**(12): p. 1922-8.
87. Moschonis, G., et al., *Conceptual framework of a simplified multi-dimensional model presenting the environmental and personal determinants of cardiometabolic risk behaviors in childhood*. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*, 2015. **13**(6): p. 673-692.
88. International Diabetes Federation, *The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome*. 2006.
89. Meacham, L.R., et al., *Cardiovascular risk factors in adult survivors of pediatric cancer--a report from the childhood cancer survivor study*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2010. **19**(1): p. 170-81.
90. Bayram, C., et al., *Evaluation of Endocrine Late Complications in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Survivors: A Report of a Single-Center Experience and Review of the Literature*. *Turk J Haematol*, 2017. **34**(1): p. 40-45.
91. AbdelHameid, D., et al., *Long term effects of therapy among childhood cancer survivors treated in the last two decades*. *Pediatric Hematology Oncology Journal*, 2019. **4**(1): p. 12-16.
92. Nottage, K.A., et al., *Metabolic syndrome and cardiovascular risk among long-term survivors of acute lymphoblastic leukaemia - From the St. Jude Lifetime Cohort*. *Br J Haematol*, 2014. **165**(3): p. 364-74.
93. Janiszewski, P.M., et al., *Abdominal obesity, liver fat, and muscle composition in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007. **92**(10): p. 3816-21.
94. Chueh, H.W. and J.H. Yoo, *Metabolic syndrome induced by anticancer treatment in childhood cancer survivors*. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*, 2017. **22**(2): p. 82-89.
95. Rogers, P.C., et al., *Obesity in pediatric oncology*. *Pediatr Blood Cancer*, 2005. **45**(7): p. 881-91.
96. Ann C. Mertens, Y.Y., et al., *Late Mortality Experience in Five-Year Survivors of Childhood and Adolescent Cancer: The Childhood Cancer Survivor Study*. *Journal of Clinical Oncology* 2001. **19**(13): p. 3163-3172.

97. Gurney, J.G., et al., *Abdominal aortic calcification in young adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: results from the St. Jude Lifetime Cohort study*. *Pediatr Blood Cancer*, 2012. **59**(7): p. 1307-9.
98. Williams, H.E., et al., *Diabetes mellitus among adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: A report from the St. Jude Lifetime Cohort Study*. *Cancer*, 2020. **126**(4): p. 870-878.
99. Meacham, L.R., et al., *Diabetes mellitus in long-term survivors of childhood cancer. Increased risk associated with radiation therapy: a report for the childhood cancer survivor study*. *Arch Intern Med*, 2009. **169**(15): p. 1381-8.
100. Gurney, J.G., et al., *Metabolic syndrome and growth hormone deficiency in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia*. *Cancer*, 2006. **107**(6): p. 1303-12.
101. Garmey, E.G., et al., *Longitudinal changes in obesity and body mass index among adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study*. *J Clin Oncol*, 2008. **26**(28): p. 4639-45.
102. Virmani, R., et al., *Comparative pathology: radiation-induced coronary artery disease in man and animals*. *Semin Interv Cardiol*, 1998. **3**(3-4): p. 163-72.
103. Cicognani, A., et al., *Abnormal insulin response to glucose following treatment for Wilms' tumor in childhood*. *Eur J Pediatr*, 1997. **156**: p. 371-375.
104. de Vathaire, F., et al., *Radiation dose to the pancreas and risk of diabetes mellitus in childhood cancer survivors: a retrospective cohort study*. *The Lancet Oncology*, 2012. **13**(10): p. 1002-1010.
105. van Nimwegen, F.A., et al., *Risk of diabetes mellitus in long-term survivors of Hodgkin lymphoma*. *J Clin Oncol*, 2014. **32**(29): p. 3257-63.
106. Gibson, T.M., M.J. Ehrhardt, and K.K. Ness, *Obesity and Metabolic Syndrome Among Adult Survivors of Childhood Leukemia*. *Curr Treat Options Oncol*, 2016. **17**(4): p. 17.
107. Link, K., et al., *Growth hormone deficiency predicts cardiovascular risk in young adults treated for acute lymphoblastic leukemia in childhood*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004. **89**(10): p. 5003-12.
108. Armenian, S.H., et al., *Cardiovascular risk factors in hematopoietic cell transplantation survivors: role in development of subsequent cardiovascular disease*. *Blood*, 2012. **120**(23): p. 4505-4512.

109. Mayer, E., et al., *Energy Expenditure, Energy Intake and Prevalence of Obesity after Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia during Childhood*. Hormone Research in Pediatrics, 2000. **53**(4): p. 193-9.
110. Littley, M.D., et al., *Hypopituitarism Following External Radiotherapy for Pituitary Tumours in Adults*. Quarterly Journal of Medicine, 1989. **70**(262).
111. Follin, C. and E.M. Erfurth, *Long-Term Effect of Cranial Radiotherapy on Pituitary-Hypothalamus Area in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Survivors*. Curr Treat Options Oncol, 2016. **17**(9): p. 50.
112. Ross, J.A., et al., *Genetic variation in the leptin receptor gene and obesity in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study*. J Clin Oncol, 2004. **22**(17): p. 3558-62.
113. Tonorezos, E.S., et al., *Adipokines, body fatness, and insulin resistance among survivors of childhood leukemia*. Pediatr Blood Cancer, 2012. **58**(1): p. 31-6.
114. Brennan, B.M., et al., *Hyperleptinaemia in young adults following cranial irradiation in childhood: growth hormone deficiency or leptin insensitivity?* Clinical Endocrinology, 1999. **50**: p. 163-169.
115. Strosberg, A.D. and T. Issad, *The involvement of leptin in humans revealed by mutations in leptin and leptin receptor genes*. TiPS, 1999. **20**: p. 227-230.
116. Hendry, J.H., et al., *Radiation-induced cardiovascular injury*. Radiat Environ Biophys, 2008. **47**(2): p. 189-93.
117. Vleet, J.V. and V. Ferrans, *Clinical and pathologic features of chronic adriamycin toxicosis in rabbits*. American Journal of Veterinary Research, 1980. **41**(9): p. 1462-1469.
118. Westerink, N.L., et al., *Cancer treatment induced metabolic syndrome: Improving outcome with lifestyle*. Crit Rev Oncol Hematol, 2016. **108**: p. 128-136.
119. Argüelles, B., et al., *Anthropometric parameters and their relationship to serum growth hormone-binding protein and leptin levels in children with acute lymphoblastic leukemia: a prospective study*. European Journal of Endocrinology, 2000. **143**: p. 243-250.
120. De Haas, E.C., et al., *The metabolic syndrome in cancer survivors*. Lancet Oncol, 2010. **11**: p. 193-203.
121. Franco, V.I., et al., *Cardiovascular effects in childhood cancer survivors treated with anthracyclines*. Cardiol Res Pract, 2011. **2011**: p. 134679.

122. Casco, S. and E. Soto-Vega, *Development of Metabolic Syndrome Associated to Cancer Therapy: Review*. *Horm Cancer*, 2016. **7**(5-6): p. 289-295.
123. Maldonado, R.F., I. Sa-Correia, and M.A. Valvano, *Lipopolysaccharide modification in Gram-negative bacteria during chronic infection*. *FEMS Microbiol Rev*, 2016. **40**(4): p. 480-93.
124. Burcelin, R., L. Garidou, and C. Pomie, *Immuno-microbiota cross and talk: the new paradigm of metabolic diseases*. *Semin Immunol*, 2012. **24**(1): p. 67-74.
125. Cani, P.D., et al., *Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance*. *Diabetes*, 2007. **56**(7): p. 1761-72.
126. Wu, G.D., et al., *Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes*. *Science*, 2011. **334**(6052): p. 105-8.
127. Soultati, A., et al., *Endothelial vascular toxicity from chemotherapeutic agents: preclinical evidence and clinical implications*. *Cancer Treat Rev*, 2012. **38**(5): p. 473-83.
128. Chaosuwannakit, N., et al., *Aortic stiffness increases upon receipt of anthracycline chemotherapy*. *J Clin Oncol*, 2010. **28**(1): p. 166-72.
129. Yen, H.-C., et al., *The Protective Role of Manganese Superoxide Dismutase Against Adriamycin-induced Acute Cardiac Toxicity in Transgenic Mice*. *J. Clin. Invest.*, 1996. **98**(5): p. 1253-1260.
130. Hoff, D.D.V., et al., *Risk Factors for Doxorubicin-Induced Congestive Heart Failure*. *Annals of Internal Medicine*, 1979. **91**(5): p. 710-7.
131. Y. James Kang, Y.C., and Paul N. Epstein., *Suppression of Doxorubicin Cardiotoxicity by Overexpression of Catalase in the Heart of Transgenic Mice*. *The Journal of Biological Chemistry*, 1996. **271**(21): p. 12610-12616.
132. Nguyen, M.T., et al., *A subpopulation of macrophages infiltrates hypertrophic adipose tissue and is activated by free fatty acids via Toll-like receptors 2 and 4 and JNK-dependent pathways*. *J Biol Chem*, 2007. **282**(48): p. 35279-92.
133. Cusi, K., *The role of adipose tissue and lipotoxicity in the pathogenesis of type 2 diabetes*. *Curr Diab Rep*, 2010. **10**(4): p. 306-15.
134. Schoonjans, K., et al., *PPAR α and PPAR γ activators direct a distinct tissue-specific transcriptional response via a PPRE in the lipoprotein lipase gene*. *The EMBO Journal*, 1996. **15**(19): p. 5336-5348.

135. Lim, H.J., et al., *PPARgamma activation induces CD36 expression and stimulates foam cell like changes in rVSMCs*. Prostaglandins Other Lipid Mediat, 2006. **80**(3-4): p. 165-74.
136. Lemberger, T., B. Desvergne, and W. Wahli, *Peroxisome Proliferator-activated receptors : A Nuclear Receptor Signaling Pathway in Lipid Physiology*. Cell Dev. Biol, 1996. **12**: p. 335-63.
137. Koti, B.C., et al., *Cardioprotective effect of lipistat against doxorubicin induced myocardial toxicity in albino rats*. Indian Journal of Experimental Biology, 2009. **47**: p. 41-46.
138. Iliskovic, N. and P.K. Singal, *Lipid Lowering: An Important Factor in Preventing Adriamycin-Induced Heart Failure*. American Journal of Pathology, 1997. **150**(2): p. 727-734.
139. Venkatesan, N., et al., *Protection by taurine against adriamycin-induced proteinuria and hyperlipidemia in rats*. Proc Soc Exp Biol Med, 1997. **215**(2): p. 158-64.
140. Jiang, G., et al., *Potentiation of Insulin Signaling in Tissues of Zucker Obese Rats After Acute and Long-Term Treatment With PPARgamma Agonists*. Diabetes, 2002. **51**: p. 2412-2419.
141. Laplante, M., et al., *PPARgamma Activation Mediates Adipose Depot-Specific Effects on Gene Expression and Lipoprotein Lipase Activity*. Diabetes, 2003. **52**: p. 291-9.
142. Arunachalam, S., et al., *Adriamycin inhibits adipogenesis through the modulation of PPARgamma and restoration of adriamycin-mediated inhibition of adipogenesis by PPARgamma over-expression*. Toxicol Mech Methods, 2012. **22**(7): p. 540-6.
143. Arunachalam, S., P.B. Tirupathi Pichiah, and S. Achiraman, *Doxorubicin treatment inhibits PPARgamma and may induce lipotoxicity by mimicking a type 2 diabetes-like condition in rodent models*. FEBS Lett, 2013. **587**(2): p. 105-10.
144. Hong Zhu, S.S., et al. , *Doxorubicin Redox Biology: Redox Cycling, Topoisomerase Inhibition, and Oxidative Stress*. React Oxyg Species, 2016. **1**(3): p. 189-198.
145. Singal, P.K., et al., *Adriamycin cardiomyopathy : pathophysiology and prevention*. FASEB Journal, 1997. **11**: p. 931-936.
146. Giri, S.N., et al., *Amelioration of doxorubicin-induced cardiac and renal toxicity by pirfenidone in rats*. Cancer Chemother Pharmacol, 2004. **53**(2): p. 141-50.

147. Tangpong, J., et al., *Adriamycin-mediated nitration of manganese superoxide dismutase in the central nervous system: insight into the mechanism of chemobrain*. J Neurochem, 2007. **100**(1): p. 191-201.
148. Octavia, Y., et al., *Doxorubicin-induced cardiomyopathy: from molecular mechanisms to therapeutic strategies*. J Mol Cell Cardiol, 2012. **52**(6): p. 1213-25.
149. Li, D.L., et al., *Doxorubicin Blocks Cardiomyocyte Autophagic Flux by Inhibiting Lysosome Acidification*. Circulation, 2016. **133**(17): p. 1668-87.
150. Ky, B., et al., *Emerging paradigms in cardiomyopathies associated with cancer therapies*. Circ Res, 2013. **113**(6): p. 754-64.
151. Sauter, K.A., et al., *Doxorubicin and daunorubicin induce processing and release of interleukin-1beta through activation of the NLRP3 inflammasome*. Cancer Biol Ther, 2011. **11**(12): p. 1008-16.
152. Collins, S.M. and P. Bercik, *The relationship between intestinal microbiota and the central nervous system in normal gastrointestinal function and disease*. Gastroenterology, 2009. **136**(6): p. 2003-14.
153. Tas, F., et al., *Serum Levels of Leptin and Proinflammatory Cytokines in Advanced-Stage Non-Small Cell Lung Cancer*. Medical Oncology, 2005. **22**(4): p. 353-358.
154. Logan, R.M., et al., *Serum levels of NF-kappaB and pro-inflammatory cytokines following administration of mucotoxic drugs*. Cancer Biol Ther, 2008. **7**(7): p. 1139-45.
155. Vilchis-Ordonez, A., et al., *Bone Marrow Cells in Acute Lymphoblastic Leukemia Create a Proinflammatory Microenvironment Influencing Normal Hematopoietic Differentiation Fates*. Biomed Res Int, 2015. **2015**: p. 386165.
156. Ariffin, H., et al., *Young adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia show evidence of chronic inflammation and cellular aging*. Cancer, 2017. **123**(21): p. 4207-4214.
157. Rask-Madsen, C. and G.L. King, *Proatherosclerotic mechanisms involving protein kinase C in diabetes and insulin resistance*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2005. **25**(3): p. 487-96.
158. Salmenniemi, U., et al., *Multiple abnormalities in glucose and energy metabolism and coordinated changes in levels of adiponectin, cytokines, and adhesion molecules in subjects with metabolic syndrome*. Circulation, 2004. **110**(25): p. 3842-8.

159. Kim, J.A., et al., *Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction: molecular and pathophysiological mechanisms*. *Circulation*, 2006. **113**(15): p. 1888-904.
160. Matsubara, M., S. Maruoka, and S. Katayose, *Decreased Plasma Adiponectin Concentrations in Women with Dyslipidemia*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2002. **87**(6): p. 2764-2769.
161. Yamamoto, Y., et al., *Correlation of the adipocyte-derived protein adiponectin with insulin resistance index and serum high-density lipoprotein-cholesterol, independent of body mass index, in the Japanese population*. *Clin Sci (Lond)*, 2002. **103**(2): p. 137-42.
162. Chen, H., et al., *Adiponectin stimulates production of nitric oxide in vascular endothelial cells*. *J Biol Chem*, 2003. **278**(45): p. 45021-6.
163. Okamoto, Y., et al., *Adiponectin reduces atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice*. *Circulation*, 2002. **106**(22): p. 2767-70.
164. Matsuda, M., et al., *Role of adiponectin in preventing vascular stenosis. The missing link of adipo-vascular axis*. *J Biol Chem*, 2002. **277**(40): p. 37487-91.
165. Yamauchi, T., et al., *Dual Roles of Adiponectin / Acrp30 In Vivo as an Anti-Diabetic and Anti- Atherogenic Adipokine*. *Curr Drug Targets Immune Endocr Metabol Disord*, 2003. **3**(4): p. 243-54.
166. Engeli, S., et al., *Association Between Adiponectin and Mediators of Inflammation in Obese Women*. *Diabetes*, 2003. **52**: p. 942-947.
167. Zhang, F.F., et al., *Do Childhood Cancer Survivors Meet the Diet and Physical Activity Guidelines? A Review of Guidelines and Literature*. *Int J Child Health Nutr*, 2012. **1**(1): p. 44-58.
168. Butterfield, R.M., et al., *Multiple risk behaviors among smokers in the childhood cancer survivors study cohort*. *Psychooncology*, 2004. **13**(9): p. 619-29.
169. Zhang, F.F., et al., *Comparison of childhood cancer survivors' nutritional intake with US dietary guidelines*. *Pediatr Blood Cancer*, 2015. **62**(8): p. 1461-7.
170. Landy, D.C., et al., *Dietary quality, caloric intake, and adiposity of childhood cancer survivors and their siblings: an analysis from the cardiac risk factors in childhood cancer survivors study*. *Nutr Cancer*, 2013. **65**(4): p. 547-55.

171. Tylavsky, F.A., et al., *Nutritional intake of long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: evidence for bone health interventional opportunities*. *Pediatr Blood Cancer*, 2010. **55**(7): p. 1362-9.
172. Stolley, M.R., J. Restrepo, and L.K. Sharp, *Diet and physical activity in childhood cancer survivors: a review of the literature*. *Ann Behav Med*, 2010. **39**(3): p. 232-49.
173. Hocking, M.C., et al., *Prospectively examining physical activity in young adult survivors of childhood cancer and healthy controls*. *Pediatr Blood Cancer*, 2013. **60**(2): p. 309-15.
174. Schindera, C., et al., *Physical activity and screen time in children who survived cancer: A report from the Swiss Childhood Cancer Survivor Study*. *Pediatr Blood Cancer*, 2020. **67**(2): p. e28046.
175. Ness, K.K., et al., *Predictors of inactive lifestyle among adult survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study*. *Cancer*, 2009. **115**(9): p. 1984-94.
176. Castellino, S.M., et al., *Minority adult survivors of childhood cancer: a comparison of long-term outcomes, health care utilization, and health-related behaviors from the childhood cancer survivor study*. *J Clin Oncol*, 2005. **23**(27): p. 6499-507.
177. Wilson, C.L., et al., *Decline in physical activity level in the Childhood Cancer Survivor Study cohort*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2014. **23**(8): p. 1619-27.
178. Ness, K.K., et al., *Body composition, muscle strength deficits and mobility limitations in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia*. *Pediatr Blood Cancer*, 2007. **49**(7): p. 975-81.
179. Fuemmeler, B.F., et al., *Diet, physical activity, and body composition changes during the first year of treatment for childhood acute leukemia and lymphoma*. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2013. **35**(6): p. 437-43.
180. Lehtinen, S.S., et al., *Motor nervous system impairment persists in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia*. *Cancer*, 2002. **94**(9): p. 2466-73.
181. Casey, E.B., et al., *Vincristine neuropathy clinical and electrophysiological observations*. *Brain*, 1973. **96**: p. 69-86.
182. Ness, K.K., et al., *Physical performance limitations among adult survivors of childhood brain tumors*. *Cancer*, 2010. **116**(12): p. 3034-44.

183. Warner, J.T., et al., *Relationship between cardiopulmonary response to exercise and adiposity in survivors of childhood malignancy*. Archives of Disease in Childhood, 1997. **76**: p. 298-303.
184. Tonorezos, E.S., et al., *Reduced cardiorespiratory fitness in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia*. Pediatr Blood Cancer, 2013. **60**(8): p. 1358-64.
185. Tremblay, M.S., et al., *New Canadian physical activity guidelines*. Appl Physiol Nutr Metab, 2011. **36**(1): p. 36-46; 47-58.
186. Lemay, V., et al., *Prevention of Long-term Adverse Health Outcomes With Cardiorespiratory Fitness and Physical Activity in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Survivors*. J Pediatr Hematol Oncol, 2019. **41**(7): p. e450-e458.
187. van Brussel, M., et al., *Is physical fitness decreased in survivors of childhood leukemia? A systematic review*. Leukemia, 2005. **19**(1): p. 13-7.
188. Wurz, A. and J. Brunet, *The Effects of Physical Activity on Health and Quality of Life in Adolescent Cancer Survivors: A Systematic Review*. JMIR Cancer, 2016. **2**(1): p. e6.
189. Courneya, K.S., *Exercise in cancer survivors: an overview of research*. Med Sci Sports Exerc, 2003. **35**(11): p. 1846-52.
190. Breslow, R.A., et al., *Long-term Recreational Physical Activity and Breast Cancer in them National Health and Nutrition Examination Survey I Epidemiologic Follow-up Study*. Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention, 2001. **10**: p. 805-808.
191. Slattery, M.L. and J.D. Potter, *Physical activity and colon cancer : confounding or interaction?* Medicine and Science in Sports and Exercice, 2001. **34**(6): p. 913-919.
192. Knowler, W.C., et al., *Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin*. N Engl J Med, 2002. **346**(6): p. 393-403.
193. Organisation mondiale de la Santé, *Global recommendations on physical activity for health*. 2010. p. 60.
194. Wing, R.R. and J.O. Hill, *Successful weight loss maintenance* Annu. Rev. Nutr., 2001. **21**: p. 323-41.
195. Thompson, P.D., et al., *Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease: a statement from the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention) and the Council*

- on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity)*. Circulation, 2003. **107**(24): p. 3109-16.
196. Devine, K.A., et al., *Factors associated with physical activity among adolescent and young adult survivors of early childhood cancer: A report from the childhood cancer survivor study (CCSS)*. Psycho-Oncology, 2018. **27**(2): p. 613-619.
197. Lipshultz, S.E., et al., *Long-term cardiovascular toxicity in children, adolescents, and young adults who receive cancer therapy: pathophysiology, course, monitoring, management, prevention, and research directions: a scientific statement from the American Heart Association*. Circulation, 2013. **128**(17): p. 1927-95.
198. Kang, D.-W. and K.S. Courneya, *Relationship between physical activity and cardiovascular disease risk factors in cancer survivors*. Journal Of Clinical Oncology, 2017. **34**(15): p. e13067.
199. Slater, M.E., et al., *Physical activity and cardiovascular risk factors in childhood cancer survivors*. Pediatr Blood Cancer, 2015. **62**(2): p. 305-310.
200. Hayes, S.C., et al., *Physical Activity and Mortality in Cancer Survivors: A Systematic Review and Meta-Analysis*. JNCI Cancer Spectrum, 2020. **4**(1).
201. Turnbaugh, P.J., et al., *An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest*. Nature, 2006. **444**(7122): p. 1027-31.
202. Amar, J., et al., *Energy intake is associated with endotoxemia in apparently healthy men*. Am J Clin Nutr, 2008. **87**: p. 1219-23.
203. Hotamisligil, G.S., *Inflammation and metabolic disorders*. Nature, 2006. **444**(7121): p. 860-7.
204. DeLuca, C. and J.M. Olefsky, *Inflammation and Insulin Resistance*. FEBS Lett., 2008. **582**(1): p. 97-105.
205. van Vliet, M.J., et al., *Chemotherapy treatment in pediatric patients with acute myeloid leukemia receiving antimicrobial prophylaxis leads to a relative increase of colonization with potentially pathogenic bacteria in the gut*. Clin Infect Dis, 2009. **49**(2): p. 262-70.
206. Touchefeu, Y., et al., *Systematic review: the role of the gut microbiota in chemotherapy- or radiation-induced gastrointestinal mucositis - current evidence and potential clinical applications*. Aliment Pharmacol Ther, 2014. **40**(5): p. 409-21.

207. Zwielehner, J., et al., *Changes in human fecal microbiota due to chemotherapy analyzed by TaqMan-PCR, 454 sequencing and PCR-DGGE fingerprinting*. PLoS One, 2011. **6**(12): p. e28654.
208. Perk, J., et al., *European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts)*. Eur Heart J, 2012. **33**(13): p. 1635-701.
209. Lloyd-Jones, D.M., et al., *Defining and setting national goals for cardiovascular health promotion and disease reduction: the American Heart Association's strategic Impact Goal through 2020 and beyond*. Circulation, 2010. **121**(4): p. 586-613.
210. Mozaffarian, D., et al., *Heart Disease and Stroke Statistics—2015 Update. A Report From the American Heart Association*. Circulation, 2015. **131**: p. e29-e322.
211. Atkins, J.L., et al., *High diet quality is associated with a lower risk of cardiovascular disease and all-cause mortality in older men*. J Nutr, 2014. **144**(5): p. 673-80.
212. Bloom, D.E., et al., *The Global Economic Burden of Non-communicable Diseases*. 2011, World Economic Forum and the Harvard School of Public Health.
213. Satija, A., et al., *Understanding nutritional epidemiology and its role in policy*. Adv Nutr, 2015. **6**(1): p. 5-18.
214. Blumberg, J., et al., *Evidence-based criteria in the nutritional context*. Nutr Rev, 2010. **68**(8): p. 478-84.
215. Kant, A.K., *Dietary patterns and health outcomes*. J Am Diet Assoc, 2004. **104**(4): p. 615-35.
216. Newby, P., et al., *Food patterns measured by factor analysis and anthropometric changes in adults*. Am J Clin Nutr, 2004. **80**: p. 504-13.
217. Rodriguez-Monforte, M., G. Flores-Mateo, and E. Sanchez, *Dietary patterns and CVD: a systematic review and meta-analysis of observational studies*. Br J Nutr, 2015. **114**(9): p. 1341-59.
218. Clar, C., et al., *Low glycaemic index diets for the prevention of cardiovascular disease*. Cochrane Database Syst Rev, 2017. **7**: p. CD004467.

219. Esposito, K., et al., *Mediterranean diet for type 2 diabetes: cardiometabolic benefits*. *Endocrine*, 2017. **56**(1): p. 27-32.
220. McGill, H.C., et al., *Origin of atherosclerosis in childhood and adolescence*. *Am J Clin Nutr*, 2000. **72**: p. 1307S-15S.
221. Non-communicable disease Risk Factor Collaboration (NCD-RisC), *Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants*. *The Lancet*, 2016. **387**(10026): p. 1377-1396.
222. Janghorbani, M., et al., *Risk of diabetes according to the metabolic health status and degree of obesity*. *Diabetes Metab Syndr*, 2017. **11 Suppl 1**: p. S439-S444.
223. Flatt, J.-P., *Use and storage of carbohydrate and fat*. *Am J Clin Nutr*, 1995. **61**: p. 952S-9S.
224. Abreu, A.P. and U.B. Kaiser, *Pubertal development and regulation*. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 2016. **4**(3): p. 254-264.
225. Agirbasli, M., A.M. Tanrikulu, and G.S. Berenson, *Metabolic Syndrome: Bridging the Gap from Childhood to Adulthood*. *Cardiovasc Ther*, 2016. **34**(1): p. 30-6.
226. Marshall, S., T. Burrows, and C.E. Collins, *Systematic review of diet quality indices and their associations with health-related outcomes in children and adolescents*. *J Hum Nutr Diet*, 2014. **27**(6): p. 577-98.
227. Lazarou, C. and P.K. Newby, *Use of dietary indexes among children in developed countries*. *Adv Nutr*, 2011. **2**(4): p. 295-303.
228. Thomson, J.L., et al., *Diet quality of children in the United States by body mass index and sociodemographic characteristics*. *Obes Sci Pract*, 2020. **6**(1): p. 84-98.
229. Gil, A., E. Martinez de Victoria, and J. Olza, *Indicators for the evaluation of diet quality*. *Nutr Hosp*, 2015. **31 Suppl 3**: p. 128-44.
230. Schulze, M.B. and K. Hoffmann, *Methodological approaches to study dietary patterns in relation to risk of coronary heart disease and stroke*. *Br J Nutr*, 2006. **95**(5): p. 860-9.
231. Cespedes, E.M. and F.B. Hu, *Dietary patterns: from nutritional epidemiologic analysis to national guidelines*. *Am J Clin Nutr*, 2015. **101**(5): p. 899-900.
232. Ocke, M.C., *Evaluation of methodologies for assessing the overall diet: dietary quality scores and dietary pattern analysis*. *Proc Nutr Soc*, 2013. **72**(2): p. 191-9.

233. Burggraf, C., et al., *Review of a priori dietary quality indices in relation to their construction criteria*. Nutr Rev, 2018. **76**(10): p. 747-764.
234. Jacobs, S., et al., *A priori-defined diet quality indexes and risk of type 2 diabetes: the Multiethnic Cohort*. Diabetologia, 2015. **58**(1): p. 98-112.
235. Fransen, H.P., et al., *A posteriori dietary patterns: how many patterns to retain?* J Nutr, 2014. **144**(8): p. 1274-82.
236. Trichopoulos, D. and P. Lagiou, *Dietary patterns and mortality*. Br J Nutr, 2001. **85**(2): p. 133-4.
237. Wright, M.E., et al., *Development of a comprehensive dietary antioxidant index and application to lung cancer risk in a cohort of male smokers*. Am J Epidemiol, 2004. **160**(1): p. 68-76.
238. Chiuve, S.E., et al., *Alternative dietary indices both strongly predict risk of chronic disease*. J Nutr, 2012. **142**(6): p. 1009-18.
239. Harmon, B.E., et al., *Associations of key diet-quality indexes with mortality in the Multiethnic Cohort: the Dietary Patterns Methods Project*. Am J Clin Nutr, 2015. **101**(3): p. 587-97.
240. Bach-Faig, A., et al., *Mediterranean diet pyramid today. Science and cultural updates*. Public Health Nutr, 2011. **14**(12A): p. 2274-84.
241. Wengreen, H., et al., *Prospective study of Dietary Approaches to Stop Hypertension- and Mediterranean-style dietary patterns and age-related cognitive change: the Cache County Study on Memory, Health and Aging*. Am J Clin Nutr, 2013. **98**(5): p. 1263-71.
242. *Le régime DASH pour une pression artérielle plus saine*. [Repéré le 26 mars 2020]; Récupéré de: <https://www.coeuretavc.ca/vivez-sainement/saine-alimentation/dash-diet>.
243. Georgousopoulou, E.N., et al., *The role of dietary patterns' assessment in the predictive ability of cardiovascular disease risk estimation models: a review*. Int J Food Sci Nutr, 2014. **65**(1): p. 3-8.
244. Belle, F.N., et al., *Nutritional Assessment of Childhood Cancer Survivors (the Swiss Childhood Cancer Survivor Study-Nutrition): Protocol for a Multicenter Observational Study*. JMIR Res Protoc, 2019. **8**(11): p. e14427.
245. Hoffman, K.E., et al., *Metabolic syndrome traits in long-term survivors of pediatric sarcoma*. Pediatr Blood Cancer, 2008. **50**(2): p. 341-6.

246. Tillmann, V., et al., *Male Sex and Low Physical Activity Are Associated With Reduced Spine Bone Mineral Density in Survivors of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia*. *J Bone Miner Res*, 2002. **17**(6): p. 1073-1080.
247. Tonorezos, E.S., et al., *Contribution of diet and physical activity to metabolic parameters among survivors of childhood leukemia*. *Cancer Causes Control*, 2013. **24**(2): p. 313-21.
248. Children's Oncology Group, *Staying Healthy through Diet and Physical Activity*. 2018. p. 1-4.
249. Waijers, P.M., E.J. Feskens, and M.C. Ocke, *A critical review of predefined diet quality scores*. *Br J Nutr*, 2007. **97**(2): p. 219-31.
250. Papadaki, A., et al., *Validation of the English Version of the 14-Item Mediterranean Diet Adherence Screener of the PREDIMED Study, in People at High Cardiovascular Risk in the UK*. *Nutrients*, 2018. **10**(2).
251. Iaccarino Idelson, P., L. Scalfi, and G. Valerio, *Adherence to the Mediterranean Diet in children and adolescents: A systematic review*. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2017. **27**(4): p. 283-299.
252. Stefan, L., et al., *The Reliability of the Mediterranean Diet Quality Index (KIDMED) Questionnaire*. *Nutrients*, 2017. **9**(4).
253. Carrillo, H.A. and R. Ramirez-Velez, *[Adherence to the Mediterranean diet in a sample of Colombian schoolchildren: an evaluation of the psychometric properties of the KIDMED questionnaire]*. *Nutr Hosp*, 2020. **37**(1): p. 73-79.
254. Altavilla, C. and P. Caballero-Perez, *An update of the KIDMED questionnaire, a Mediterranean Diet Quality Index in children and adolescents*. *Public Health Nutr*, 2019. **22**(14): p. 2543-2547.
255. Singh, G.M., et al., *Estimated Global, Regional, and National Disease Burdens Related to Sugar-Sweetened Beverage Consumption in 2010*. *Circulation*, 2015. **132**(8): p. 639-66.
256. Singh, G.M., et al., *Global, Regional, and National Consumption of Sugar-Sweetened Beverages, Fruit Juices, and Milk: A Systematic Assessment of Beverage Intake in 187 Countries*. *PLoS One*, 2015. **10**(8): p. e0124845.
257. Serra-Majem, L., et al., *Food, youth and the Mediterranean diet in Spain. Development of KIDMED, Mediterranean Diet Quality Index in children and adolescents*. *Public Health Nutr*, 2004. **7**(7): p. 931-5.

258. P, H., et al., *Dietary pattern and 20 year mortality in elderly men in Finland, Italy, and the Netherlands: longitudinal cohort study*. BMJ, 1997. **315**: p. 13-7.
259. Stefler, D., et al., *Healthy diet indicator and mortality in Eastern European populations: prospective evidence from the HAPIEE cohort*. Eur J Clin Nutr, 2014. **68**(12): p. 1346-1352.
260. Berentzen, N.E., et al., *Adherence to the WHO's healthy diet indicator and overall cancer risk in the EPIC-NL cohort*. PLoS One, 2013. **8**(8): p. e70535.
261. Mertens, E., et al., *Adherence to a healthy diet in relation to cardiovascular incidence and risk markers: evidence from the Caerphilly Prospective Study*. Eur J Nutr, 2018. **57**(3): p. 1245-1258.
262. Kanauchi, M. and K. Kanauchi, *The World Health Organization's Healthy Diet Indicator and its associated factors: A cross-sectional study in central Kinki, Japan*. Prev Med Rep, 2018. **12**: p. 198-202.
263. World Health Organization. *Healthy diet*. 2018 [Repéré 2020-03-04]; Récupéré de: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/healthy-diet>.
264. Kirkpatrick, S.I., et al., *Applications of the Healthy Eating Index for Surveillance, Epidemiology, and Intervention Research: Considerations and Caveats*. J Acad Nutr Diet, 2018. **118**(9): p. 1603-1621.
265. Krebs-Smith, S.M., et al., *Update of the Healthy Eating Index: HEI-2015*. J Acad Nutr Diet, 2018. **118**(9): p. 1591-1602.
266. Faught, E.L., et al., *Socioeconomic Disadvantage across the Life Course Is Associated with Diet Quality in Young Adulthood*. Nutrients, 2019. **11**(2).
267. National Cancer Institute. *Comparing the HEI-2015, HEI-2010 & HEI-2005*. 2020 [Repéré le 22 février 2020]; Récupéré de: <https://epi.grants.cancer.gov/hei/comparing.html>.
268. Tabas, I. and C.K. Glass, *Anti-inflammatory therapy in chronic disease: challenges and opportunities*. Science, 2013. **339**(6116): p. 166-72.
269. Ferreira, C.M., et al., *The central role of the gut microbiota in chronic inflammatory diseases*. J Immunol Res, 2014. **2014**: p. 689492.

270. Cui, X., et al., *Suppression of DNA damage in human peripheral blood lymphocytes by a juice concentrate: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. Mol Nutr Food Res, 2012. **56**(4): p. 666-70.
271. Cavicchia, P.P., et al., *A new dietary inflammatory index predicts interval changes in serum high-sensitivity C-reactive protein*. J Nutr, 2009. **139**(12): p. 2365-72.
272. Giugliano, D., A. Ceriello, and K. Esposito, *The effects of diet on inflammation: emphasis on the metabolic syndrome*. J Am Coll Cardiol, 2006. **48**(4): p. 677-85.
273. Neufcourt, L., et al., *Prospective association between the dietary inflammatory index and metabolic syndrome: findings from the SU.VI.MAX study*. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2015. **25**(11): p. 988-96.
274. Camargo-Ramos, C.M., et al., *Dietary Inflammatory Index and Cardiometabolic Risk Parameters in Overweight and Sedentary Subjects*. Int J Environ Res Public Health, 2017. **14**(10).
275. Vissers, L.E.T., et al., *A pro-inflammatory diet is associated with increased risk of developing hypertension among middle-aged women*. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2017. **27**(6): p. 564-570.
276. Shivappa, N., et al., *Designing and developing a literature-derived, population-based dietary inflammatory index*. Public Health Nutr, 2014. **17**(8): p. 1689-96.
277. Mendonca, R.D., et al., *Ultraprocessed food consumption and risk of overweight and obesity: the University of Navarra Follow-Up (SUN) cohort study*. Am J Clin Nutr, 2016. **104**(5): p. 1433-1440.
278. Schnabel, L., et al., *Association Between Ultraprocessed Food Consumption and Risk of Mortality Among Middle-aged Adults in France*. JAMA Intern Med, 2019. **179**(4): p. 490-498.
279. Foilet, T., et al., *Consumption of ultra-processed foods and cancer risk: results from NutriNet-Santé prospective cohort*. BMJ, 2018. **360**(k322).
280. Srour, B., et al., *Ultra-processed food intake and risk of cardiovascular disease: prospective cohort study (NutriNet-Sante)*. BMJ, 2019. **365**: p. 11451.
281. Mendonca, R.D., et al., *Ultra-Processed Food Consumption and the Incidence of Hypertension in a Mediterranean Cohort: The Seguimiento Universidad de Navarra Project*. Am J Hypertens, 2017. **30**(4): p. 358-366.

282. Rauber, F., et al., *Consumption of ultra-processed food products and its effects on children's lipid profiles: a longitudinal study*. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2015. **25**(1): p. 116-22.
283. Srour, B., et al., *Ultraprocessed Food Consumption and Risk of Type 2 Diabetes Among Participants of the NutriNet-Sante Prospective Cohort*. JAMA Intern Med, 2019.
284. Louzada, M.L., et al., *Impact of ultra-processed foods on micronutrient content in the Brazilian diet*. Rev Saude Publica, 2015. **49**: p. 45.
285. Bhattacharyya, S., et al., *Exposure to the common food additive carrageenan leads to glucose intolerance, insulin resistance and inhibition of insulin signalling in HepG2 cells and C57BL/6J mice*. Diabetologia, 2012. **55**(1): p. 194-203.
286. Azad, M.B., et al., *Nonnutritive sweeteners and cardiometabolic health: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and prospective cohort studies*. CMAJ, 2017. **189**(28): p. E929-E939.
287. Singh, K. and P. Ahluwalia, *Effect of monosodium glutamate on lipid peroxidation and certain antioxidant enzymes in cardiac tissue of alcoholic adult male mice*. J Cardiovasc Dis Res, 2012. **3**(1): p. 12-8.
288. Zhang, Y., et al., *Exposure to acrylamide and the risk of cardiovascular diseases in the National Health and Nutrition Examination Survey 2003-2006*. Environ Int, 2018. **117**: p. 154-163.
289. DeJarnett, N., et al., *Acrolein exposure is associated with increased cardiovascular disease risk*. J Am Heart Assoc, 2014. **3**(4).
290. Hwang, S., et al., *Bisphenol A exposure and type 2 diabetes mellitus risk: a meta-analysis*. BMC Endocr Disord, 2018. **18**(1): p. 81.
291. Cediel, G., et al., *Ultra-processed foods and added sugars in the Chilean diet (2010)*. Public Health Nutr, 2018. **21**(1): p. 125-133.
292. Martinez Steele, E., et al., *Ultra-processed foods and added sugars in the US diet: evidence from a nationally representative cross-sectional study*. BMJ Open, 2016. **6**(3): p. e009892.
293. Moubarac, J.C., et al., *Consumption of ultra-processed foods predicts diet quality in Canada*. Appetite, 2017. **108**: p. 512-520.

294. Moubarac, J.C., et al., *Consumption of ultra-processed foods and likely impact on human health. Evidence from Canada*. Public Health Nutr, 2013. **16**(12): p. 2240-8.
295. Monteiro, C.A., et al., *The UN Decade of Nutrition, the NOVA food classification and the trouble with ultra-processing*. Public Health Nutr, 2018. **21**(1): p. 5-17.
296. Lavigne-Robichaud, M., et al., *Diet quality indices in relation to metabolic syndrome in an Indigenous Cree (Eeyouch) population in northern Quebec, Canada*. Public Health Nutr, 2018. **21**(1): p. 172-180.
297. Maritim, A.C., R.A. Sanders, and J.B. Watkins, *Diabetes, oxidative stress, and antioxidants: a review*. J Biochem Mol Toxicol, 2003. **17**(1): p. 24-38.
298. Xu, X.J., et al., *What distinguishes adipose tissue of severely obese humans who are insulin sensitive and resistant?* Curr Opin Lipidol, 2013. **24**(1): p. 49-56.
299. de Lemos, E.T., et al., *Regular physical exercise as a strategy to improve antioxidant and anti-inflammatory status: benefits in type 2 diabetes mellitus*. Oxid Med Cell Longev, 2012. **2012**: p. 741545.
300. Benzie, I.F. and S.W. Choi, *Antioxidants in food: content, measurement, significance, action, cautions, caveats, and research needs*. Adv Food Nutr Res, 2014. **71**: p. 1-53.
301. Khan, F., et al., *Lowering of oxidative stress improves endothelial function in healthy subjects with habitually low intake of fruit and vegetables: a randomized controlled trial of antioxidant- and polyphenol-rich blackcurrant juice*. Free Radic Biol Med, 2014. **72**: p. 232-7.
302. Asemi, Z., et al., *Effects of DASH diet on lipid profiles and biomarkers of oxidative stress in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome: a randomized clinical trial*. Nutrition, 2014. **30**(11-12): p. 1287-93.
303. Carlsen, M.H., et al., *The total antioxidant content of more than 3100 foods, beverages, spices, herbs and supplements used worldwide*. Nutr J, 2010. **9**: p. 3.
304. Nascimento-Souza, M.A., et al., *Dietary total antioxidant capacity as a tool in health outcomes in middle-aged and older adults: A systematic review*. Crit Rev Food Sci Nutr, 2018. **58**(6): p. 905-912.
305. Harasym, J. and R. Oledzki, *Effect of fruit and vegetable antioxidants on total antioxidant capacity of blood plasma*. Nutrition, 2014. **30**(5): p. 511-7.

306. Morel, S., et al., *Development and relative validation of a food frequency questionnaire for French-Canadian adolescent and young adult survivors of acute lymphoblastic leukemia*. Nutr J, 2018. **17**(1): p. 45.
307. Morel, S., et al., *Dietary Intakes Are Associated with HDL-Cholesterol in Survivors of Childhood Acute Lymphoblastic Leukaemia*. Nutrients, 2019. **11**(12).
308. *Un outil de surveillance pour évaluer les régimes alimentaires selon Bien manger avec le Guide alimentaire canadien*.
309. Belle, F.N., et al., *Sodium and Potassium Intakes and Cardiovascular Risk Profiles in Childhood Cancer Survivors: The SCCSS-Nutrition Study*. Nutrients, 2019. **12**(1).
310. Demark-Wahnefried, W., et al., *Survivors of childhood cancer and their guardians*. Cancer, 2005. **103**(10): p. 2171-80.
311. Teixeira, J.F.C., P.D.S. Maia-Lemos, and L.P. Pisani, *Nutritional Characteristics of the Diets of Child and Adolescent Cancer Survivors*. J Adolesc Young Adult Oncol, 2018. **7**(2): p. 230-237.
312. Badr, H., et al., *Health-related quality of life, lifestyle behaviors, and intervention preferences of survivors of childhood cancer*. J Cancer Surviv, 2013. **7**(4): p. 523-34.
313. Jessri, M., S.K. Nishi, and M.R. L'Abbe, *Assessing the nutritional quality of diets of Canadian children and adolescents using the 2014 Health Canada Surveillance Tool Tier System*. BMC Public Health, 2016. **16**: p. 381.
314. Muhammad, H.F.L., et al., *Dietary Inflammatory Index Score and Its Association with Body Weight, Blood Pressure, Lipid Profile, and Leptin in Indonesian Adults*. Nutrients, 2019. **11**(1).
315. Marques, L.R., et al., *Reverse Cholesterol Transport: Molecular Mechanisms and the Non-medical Approach to Enhance HDL Cholesterol*. Front Physiol, 2018. **9**: p. 526.
316. Soran, H., J.D. Schofield, and P.N. Durrington, *Antioxidant properties of HDL*. Front Pharmacol, 2015. **6**: p. 222.
317. Rye, K.A. and P.J. Barter, *Cardioprotective functions of HDLs*. J Lipid Res, 2014. **55**(2): p. 168-79.
318. Camont, L., et al., *Small, dense high-density lipoprotein-3 particles are enriched in negatively charged phospholipids: relevance to cellular cholesterol efflux, antioxidative,*

- antithrombotic, anti-inflammatory, and antiapoptotic functionalities*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2013. **33**(12): p. 2715-23.
319. Hernaez, A., et al., *Mediterranean Diet Improves High-Density Lipoprotein Function in High-Cardiovascular-Risk Individuals: A Randomized Controlled Trial*. *Circulation*, 2017. **135**(7): p. 633-643.
320. Hernaez, A., et al., *Olive oil polyphenols enhance high-density lipoprotein function in humans: a randomized controlled trial*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2014. **34**(9): p. 2115-9.
321. McEneny, J., et al., *Lycopene intervention reduces inflammation and improves HDL functionality in moderately overweight middle-aged individuals*. *J Nutr Biochem*, 2013. **24**(1): p. 163-8.
322. Kim, D.S., et al., *Effects of dietary components on high-density lipoprotein measures in a cohort of 1,566 participants*. *Nutrition and Metabolism*, 2014. **11**(44): p. 1-9.
323. Tanaka, N., et al., *Administration of high dose eicosapentaenoic acid enhances anti-inflammatory properties of high-density lipoprotein in Japanese patients with dyslipidemia*. *Atherosclerosis*, 2014. **237**(2): p. 577-83.
324. Kim, E.H., et al., *Serum Triglyceride Levels and Cardiovascular Disease Events in Koreans*. *Cardiology*, 2015. **131**(4): p. 228-35.
325. Song, S. and J.E. Lee, *Dietary Patterns Related to Triglyceride and High-Density Lipoprotein Cholesterol and the Incidence of Type 2 Diabetes in Korean Men and Women*. *Nutrients*, 2018. **11**(1).
326. Penalvo, J.L., et al., *Greater adherence to a Mediterranean dietary pattern is associated with improved plasma lipid profile: the Aragon Health Workers Study cohort*. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, 2015. **68**(4): p. 290-7.
327. Mistretta, A., et al., *Mediterranean diet adherence and body composition among Southern Italian adolescents*. *Obes Res Clin Pract*, 2017. **11**(2): p. 215-226.
328. MacMahon, S., et al., *Blood pressure, stroke, and coronary heart disease*. *The Lancet*, 1990. **335**: p. 765-74.
329. Moslehi, N., et al., *Inflammatory Properties of Diet and Glucose-Insulin Homeostasis in a Cohort of Iranian Adults*. *Nutrients*, 2016. **8**(11).

330. van der Schaft, N., et al., *Dietary antioxidant capacity and risk of type 2 diabetes mellitus, prediabetes and insulin resistance: the Rotterdam Study*. Eur J Epidemiol, 2019. **34**(9): p. 853-861.
331. Mancini, F.R., et al., *Dietary antioxidant capacity and risk of type 2 diabetes in the large prospective E3N-EPIC cohort*. Diabetologia, 2018. **61**(2): p. 308-316.
332. Vlassara, H., *Advanced glycation in health and disease: role of the modern environment*. Ann N Y Acad Sci, 2005. **1043**: p. 452-60.
333. Vlassara, H. and G. Striker, *Glycotoxins in the Diet Promote Diabetes and Diabetic Complications*. Diabetic Complications, 2007. **7**: p. 235-41.
334. Tortosa, A., et al., *Mediterranean diet inversely associated with the incidence of metabolic syndrome: the SUN prospective cohort*. Diabetes Care, 2007. **30**(11): p. 2957-9.
335. Li, Y., et al., *Mediterranean and Nordic diet scores and long-term changes in body weight and waist circumference: results from a large cohort study*. Br J Nutr, 2015. **114**(12): p. 2093-102.
336. Vincent J. Carey, et al., *Body Fat Distribution and Risk of Non-Insulin-dependent Diabetes Mellitus in Women*. American Journal of Epidemiology, 1997. **145**(7): p. 614-619.
337. Klein, S., et al., *Waist circumference and cardiometabolic risk: a consensus statement from shaping America's health: Association for Weight Management and Obesity Prevention; NAASO, the Obesity Society; the American Society for Nutrition; and the American Diabetes Association*. Diabetes Care, 2007. **30**(6): p. 1647-52.
338. Marie-ChristinePouliot, et al., *Waist Circumference and Abdominal Sagittal Diameter: Best Simple Anthropometric Indexes of Abdominal Visceral Adipose Tissue Accumulation and Related Cardiovascular Risk in Men and Women*. Am J Cardiol, 1994. **73**: p. 460-468.
339. Despres, J.P. and I. Lemieux, *Abdominal obesity and metabolic syndrome*. Nature, 2006. **444**(7121): p. 881-7.
340. Jensen, M.D., *Role of Body Fat Distribution and the Metabolic Complications of Obesity*. J Clin Endocrinol Metab, 2008. **93**(11): p. S57-S63.
341. Ebbert, J.O. and M.D. Jensen, *Fat depots, free fatty acids, and dyslipidemia*. Nutrients, 2013. **5**(2): p. 498-508.

342. Neeland, I.J., et al., *Dysfunctional adiposity and the risk of prediabetes and type 2 diabetes in obese adults*. JAMA, 2012. **308**(11): p. 1150-9.
343. Chandra, A., et al., *The relationship of body mass and fat distribution with incident hypertension: observations from the Dallas Heart Study*. J Am Coll Cardiol, 2014. **64**(10): p. 997-1002.
344. Alexopoulos, N., D. Katritsis, and P. Raggi, *Visceral adipose tissue as a source of inflammation and promoter of atherosclerosis*. Atherosclerosis, 2014. **233**(1): p. 104-12.
345. Jakicic, J.M., *The Effect of Physical Activity on Body Weight*. Obesity Journal 2009. **17**(3): p. s34-s38.
346. Pedersen, B.K., *The anti-inflammatory effect of exercise: its role in diabetes and cardiovascular disease control*. Essays in Biochemistry, 2006. **42**: p. 105-117.
347. Rampersaud, E., et al., *Physical activity and the association of common FTO gene variants with body mass index and obesity*. Arch Intern Med, 2008. **168**(16): p. 1791-7.
348. Beccuti, G. and S. Pannain, *Sleep and obesity*. Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 2011. **14**(4): p. 402-12.
349. Lee, H., I.S. Lee, and R. Choue, *Obesity, inflammation and diet*. Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr, 2013. **16**(3): p. 143-52.
350. Ellulu, M.S., et al., *Obesity and inflammation: the linking mechanism and the complications*. Arch Med Sci, 2017. **13**(4): p. 851-863.
351. Gariballa, S., et al., *Total adiponectin in overweight and obese subjects and its response to visceral fat loss*. BMC Endocr Disord, 2019. **19**(1): p. 55.
352. Sahin-Efe, A., F. Katsikeris, and C.S. Mantzoros, *Advances in adipokines*. Metabolism, 2012. **61**(12): p. 1659-65.
353. Katsiki, N., C. Mantzoros, and D.P. Mikhailidis, *Adiponectin, lipids and atherosclerosis*. Curr Opin Lipidol, 2017. **28**(4): p. 347-354.
354. Izadi, V. and L. Azadbakht, *Specific dietary patterns and concentrations of adiponectin*. Journal of Research in Medical Sciences, 2015. **20**(2): p. 178-184.
355. Sparrenberger, K., et al., *Higher adiponectin concentrations are associated with reduced metabolic syndrome risk independently of weight status in Brazilian adolescents*. Diabetol Metab Syndr, 2019. **11**: p. 40.

356. Shafiee, G., et al., *Association of adiponectin and metabolic syndrome in adolescents: the caspian- III study*. J Diabetes Metab Disord, 2015. **14**: p. 89.
357. Ebert, T., et al., *Relationship Between 12 Adipocytokines and Distinct Components of the Metabolic Syndrome*. J Clin Endocrinol Metab, 2018. **103**(3): p. 1015-1023.
358. Xydakis, A.M., et al., *Adiponectin, inflammation, and the expression of the metabolic syndrome in obese individuals: the impact of rapid weight loss through caloric restriction*. J Clin Endocrinol Metab, 2004. **89**(6): p. 2697-703.
359. Ryo, M., et al., *Adiponectin as a Biomarker of the Metabolic Syndrome*. Circ J, 2004. **68**(11): p. 975-81.
360. Tao, C., A. Sifuentes, and W.L. Holland, *Regulation of glucose and lipid homeostasis by adiponectin: effects on hepatocytes, pancreatic beta cells and adipocytes*. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2014. **28**(1): p. 43-58.
361. Urpi-Sarda, M., et al., *The Mediterranean diet pattern and its main components are associated with lower plasma concentrations of tumor necrosis factor receptor 60 in patients at high risk for cardiovascular disease*. J Nutr, 2012. **142**(6): p. 1019-25.
362. Shivappa, N., et al., *Association between dietary inflammatory index and inflammatory markers in the HELENA study*. Mol Nutr Food Res, 2017. **61**(6).
363. Hotamisligil, G.S., *Molecular Mechanisms of Insulin Resistance and the Role of the Adipocyte*. Int J Obes Relat Metab Disord, 2000: p. S23-7.
364. Fernandez-Veledo, S., et al., *c-Jun N-terminal kinase 1/2 activation by tumor necrosis factor-alpha induces insulin resistance in human visceral but not subcutaneous adipocytes: reversal by liver X receptor agonists*. J Clin Endocrinol Metab, 2009. **94**(9): p. 3583-93.
365. Zhang, L., et al., *Expression of Tumor Necrosis Factor Receptor-1 in Arterial Wall Cells Promotes Atherosclerosis*. Arterioscler Thromb Vasc Biol., 2007. **27**(5): p. 1087-1094.
366. Mozaffarian, D., et al., *Dietary intake of trans fatty acids and systemic inflammation in women*. Am J Clin Nutr, 2004. **79**(4): p. 606-612.
367. Estruch, R., *Anti-inflammatory effects of the Mediterranean diet: the experience of the PREDIMED study*. Proc Nutr Soc, 2010. **69**(3): p. 333-40.
368. Qu, D., et al., *IL-6 in diabetes and cardiovascular complications*. Br J Pharmacol, 2014. **171**(15): p. 3595-603.

369. Stringa, N., et al., *Relation of antioxidant capacity of diet and markers of oxidative status with C-reactive protein and adipocytokines: a prospective study*. Metabolism, 2017. **71**: p. 171-181.
370. Ganji, V., M.R. Kafai, and E. McCarthy, *Serum leptin concentrations are not related to dietary patterns but are related to sex, age, body mass index, serum triacylglycerol, serum insulin, and plasma glucose in the US population*. Nutr Metab (Lond), 2009. **6**: p. 3.
371. Ridker, P.M. and N. Cook, *Clinical usefulness of very high and very low levels of C-reactive protein across the full range of Framingham Risk Scores*. Circulation, 2004. **109**(16): p. 1955-9.
372. Berger, S. and V.Y. Polotsky, *Leptin and Leptin Resistance in the Pathogenesis of Obstructive Sleep Apnea: A Possible Link to Oxidative Stress and Cardiovascular Complications*. Oxid Med Cell Longev, 2018. **2018**: p. 5137947.
373. Hellström, L., et al., *Mechanisms behind gender differences in circulating leptin levels*. Journal of Internal Medicine, 2000. **247**: p. 457-462.
374. Calder, P.C., et al., *Dietary factors and low-grade inflammation in relation to overweight and obesity*. Br J Nutr, 2011. **106 Suppl 3**: p. S5-78.
375. Hebert, J.R., et al., *Social Desirability Bias in Dietary Self-Report May Compromise the Validity of Dietary Intake Measures*. International Journal of Epidemiology, 1995. **24**(2): p. 389-398.
376. Hebert, J.R., et al., *Gender Differences in Social Desirability and Social Approval Bias in Dietary Self-Report*. Am J Epidemiol, 1997. **146**(12): p. 1046-55.