

Université de Montréal

**Les facteurs de risque maternels, la santé pondérale et cardiométabolique
des jeunes, et l'importance des habitudes de vie**

par
Soraya Saidj

Faculté de Médecine

Thèse présentée à la facultée des études supérieures et postdoctorales
en vue de l'obtention du grade de Doctorat
en Sciences de l'activité physique

© Soraya Saidj, janvier 2020

Université de Montréal
École de Kinésiologie et des Sciences de l'Activité Physique, Faculté de médecine

Cette thèse intitulée

**Les facteurs de risque maternels, la santé pondérale et cardiométabolique
des jeunes, et l'importance des habitudes de vie**

Présentée par
Soraya Saidj

A été évaluée par un jury composé des personnes suivantes

Julie Lavoie
Présidente-rapportrice

Marie-Ève Mathieu
Directrice de recherche

Stéphanie-May Ruchat
Co-directrice de recherche

Nathalie Auger
Membre du jury

Anne-Sophie Morisset
Examinatrice externe

Résumé

La santé maternelle et la santé pédiatrique font partie des priorités de santé publique mondiale. La présente thèse a pour objectif d'élargir les connaissances portant sur l'influence de la santé maternelle durant la grossesse sur la santé pondérale et cardiométabolique de la population pédiatrique. Une première étude a montré qu'une exposition intra-utérine à une ou plusieurs conditions gestationnelles sous-optimales (diabète gestationnel, désordres hypertensifs de la grossesse, tabagisme maternel durant la grossesse) avait un effet délétère sur la santé pondérale et cardiométabolique de la population pédiatrique et que cet effet était spécifique au sexe. Une seconde étude a montré que l'efficacité mécanique et l'oxydation des substrats énergétiques (lipides et glucides) au repos et durant l'exercice ne sont pas altérées dans cette population en comparaison avec les enfants non exposés. Ainsi, ce résultat suggère que d'autres mécanismes seraient à l'origine des effets délétères des conditions gestationnelles sous-optimales sur la santé pondérale et cardiométabolique de cette population. Enfin, la troisième étude a montré que seule l'activité physique d'intensité légère réduisait l'effet délétère d'une exposition intra-utérine à plus d'une condition gestationnelle sous-optimale sur le taux de cholestérol à lipoprotéine de haute densité chez les garçons. De plus, une durée de sommeil correspondant aux recommandations canadiennes actuelles n'avait pas d'effet protecteur vis-à-vis du risque d'obésité abdominale (enfants) et d'obésité (filles) dans le contexte d'une exposition au tabagisme maternel durant la grossesse. Par ailleurs, les autres saines habitudes de vie telles que l'activité physique d'intensité moyenne à élevée et une alimentation riche en fruits et légumes, en produits laitiers et en produits céréaliers n'ont pas contrecarré les effets délétères d'une exposition intra-utérine à une ou plusieurs conditions gestationnelles sous-optimales sur la santé pondérale et cardiométabolique des enfants. L'ensemble de ces résultats souligne l'importance de la santé maternelle durant la grossesse pour la santé pondérale et cardiométabolique de la population pédiatrique. Par ailleurs, étant donné que ces effets délétères ne sont que peu contrecarrés par les habitudes de vie durant l'enfance, il reste important de continuer les efforts de prévention et de prise en charge des conditions gestationnelles sous-optimales auprès des femmes enceintes qui les présentent. En terminant, il est important de continuer à explorer les mécanismes sous-jacents à ces effets délétères et à déterminer si des interventions en habitudes

de vie peuvent prévenir l'obésité et les facteurs de risque cardiométaboliques dans cette population.

Mots-clés : Grossesse, programmation fœtale, obésité pédiatrique, facteurs de risque cardiométaboliques, sommeil, activité physique, alimentation, physiologie de l'exercice.

Abstract

Maternal and children's health are major worldwide public health concerns. The current thesis aimed to explore the impact of maternal health during pregnancy on children's and adolescents' health and included three original research projects. The first study found that a prenatal exposure to independent or combined suboptimal gestational factors (SGF : gestational diabetes mellitus, hypertensive disorders during pregnancy, maternal smoking during pregnancy) was positively associated with obesity and cardiometabolic risk factors in children around puberty, and these associations were sex-dependent. The second study found that children exposed to one SGF display a similar physiological response in terms of mechanical efficiency and substrate oxidation at rest and during exercise (submaximal and maximal) in comparison with non-exposed children. The third study of the thesis found that light-intensity physical activity reduced the adverse impact of prenatal exposure to combined SGF on high density lipoprotein-cholesterol levels in boys. A sleep duration within the range of the current Canadian recommendations for sleep did not mitigate the risk of high waist circumference (children) and obesity (girls) in a context of exposure to maternal smoking during pregnancy. Furthermore, other lifestyle factors such as moderate-to-vigorous physical activity and a healthy diet (intakes of: fruits and vegetables, grains, and dairy products), did not mitigate the adverse impact of a prenatal exposure to independent or combined SGF on children's risk of obesity and cardiometabolic outcomes. Taken together, these results suggest that it is important to continue maternal SGF prevention and management programs to provide optimal health for children. Moreover, future studies should also develop and evaluate the impact of lifestyle habits interventions to design future prevention strategies during childhood and adolescence to reduce obesity and cardiometabolic risk factors in this population.

Keywords : Pregnancy, fetal programming, pediatric obesity, cardiometabolic risk factors, sleep, physical activity, diet, exercise physiology.

Table des matières

Résumé.....	ii
Abstract.....	iv
Table des matières	v
Liste des figures	ii
Liste des abréviations.....	iii
Remerciements.....	iv
1 Chapitre 1 : L'Obésité pédiatrique et les facteurs de risque cardiométaboliques en lien avec la santé maternelle.....	2
1.1 Définition de l'obésité	2
1.1.1 Prévalence de l'obésité pédiatrique.....	2
1.1.2 Déterminants de l'obésité	3
1.1.2.1 Poids de naissance.....	3
1.1.2.2 Allaitement maternel.....	4
1.1.2.3 Facteurs génétiques.....	5
1.1.2.4 Facteurs socio-économiques et communautaires.....	5
1.1.3 Conséquences de l'obésité pédiatrique	6
1.2 Syndrome métabolique pédiatrique.....	6
1.2.1 Définition du syndrome métabolique.....	7
1.2.2 Prévalence du syndrome métabolique pédiatrique dans le monde et au Canada.....	7
1.3 Déterminants de l'obésité et des facteurs de risque cardiométaboliques pédiatriques	7
1.3.1 Mécanismes de la programmation fœtale de l'obésité et des facteurs de risque cardiométabolique pédiatriques	10
1.3.1.1 Les mécanismes au niveau cellulaire.....	11
1.3.1.2 Les mécanismes au niveau des organes	12
1.4 Conditions de santé maternelle durant la grossesse et santé pédiatrique.....	14
1.4.1 Adaptations physiologiques durant la grossesse	14
1.4.2 Complications gestationnelles, habitudes de vie maternelles, obésité et risque cardiométabolique pédiatriques	17
1.4.2.1 Le diabète gestationnel et la santé pondérale et cardiométabolique pédiatrique	17

1.4.2.1.1 Les conséquences du diabète gestationnel sur la santé pondérale et cardiométabolique pédiatrique.....	18
1.4.2.2 Les désordres hypertensifs durant la grossesse et la santé pondérale et cardiométabolique pédiatriques.....	21
1.4.2.2.1 Les conséquences des désordres hypertensifs de la grossesse sur la santé pondérale et cardiométabolique pédiatrique.....	21
1.4.2.3 Le tabagisme maternel durant la grossesse et la santé pondérale et cardiométabolique pédiatriques.....	24
1.4.2.3.1 Les conséquences du tabagisme maternel durant la grossesse sur la santé pondérale et cardiométabolique pédiatrique.....	25
2 Chapitre 2 : Influence des habitudes de vie sur l'obésité et la santé cardiométabolique de la population pédiatrique.....	29
2.1 Habitudes alimentaires et santé pondérale et cardiométabolique pédiatriques	29
2.1.1 La consommation de fruits et légumes	30
2.1.2 La consommation de produits laitiers	33
2.1.3 La consommation de produits céréaliers.....	36
2.1.4 La pratique d'activité physique.....	37
2.1.5 La durée de sommeil	39
3 Chapitre 3 : Études.....	43
3.1 Problématique :	43
3.2 Objectifs et hypothèses de recherche.....	44
3.3 Étude 1	45
3.4 Étude 2	45
3.5 Étude 3	46
3.6 Article 1	47
3.7 Article 2	71
3.8 Article 3	89
4 Chapitre 4 : Discussion.....	115
4.1 L'effet des conditions gestationnelles sous-optimales sur la santé des enfants.....	116
4.2 L'effet des conditions gestationnelles sous-optimales sur la santé des enfants en fonction de l'âge	119

4.3	L'effet des conditions gestationnelles sous-optimales sur la santé des enfants en fonction du sexe	119
4.4	L'effet additif des conditions gestationnelles sous-optimales	121
4.5	Les mécanismes physiopathologiques sous-jacents aux conditions gestationnelles sous-optimales.....	122
4.6	L'impact des habitudes de vie sur les effets délétères des conditions gestationnelles sous-optimales sur la santé des enfants.....	124
4.7	Forces des travaux de recherche	128
4.8	Limites et perspectives de recherche	129
	Conclusion	131

Liste des tableaux

Table 1.	Study sample characteristics at 8-10 years (V1) and 10-12 years (V2).....	60
Table 2.	Adjusted multivariate logistic regression model assessing the association between anthropometric measures and suboptimal gestational factors in QUALITY cohort and in girls and boys at age 8-10 years (Visit1).....	63
Table 3.	Adjusted multivariate logistic regression model assessing the association between cardiometabolic risk factors and suboptimal gestational factors in QUALITY cohort and in girls and boys at age 8-10 years (Visit1).....	64
Table 4.	Adjusted multivariate logistic regression model assessing the association between anthropometric measures and suboptimal gestational factors in QUALITY cohort and in girls and boys at age 10-12 years (Visit 2).....	65
Table 5.	Adjusted multivariate logistic regression model assessing the association between cardiometabolic risk factors and suboptimal gestational factors in QUALITY cohort and in girls and boys at age 10-12 years (Visit2).....	66
Table 6.	Mechanical efficiency indices at submaximal and maximal effort according to prenatal exposure status	84
Table 7.	Oxygen consumption, energy consumption, respiratory exchange ratio and substrate contribution to total energy expenditure at rest and at submaximal effort	85
Table 8.	Study sample characteristics	106
Table 9.	Children's and girls' and boys' lifestyle habits by degree of exposure to suboptimal gestational factors	107
Table 10.	Lifestyle habits moderation of adverse health outcomes in children prenatally exposed to suboptimal gestational factors	108
Table 11.	Lifestyle habits moderation of adverse health outcomes in girls and boys prenatally exposed to suboptimal gestational factors	109

Liste des figures

Figure 1. Mécanismes sous-jacents à l'impact des conditions de santé maternelle sous-optimales sur la santé pondérale et cardiométabolique de l'enfant	28
Figure 2. Objectifs des trois projets de recherche de cette thèse.....	46
Figure 3. New insight on the impact of suboptimal gestational factors on adipose and cardiometabolic outcomes in children.	59
Figure 4. Flow diagram showing the number of children excluded and included in the study.....	79
Figure 5. Exposure to combined suboptimal gestational factors predictions of low levels of HDL cholesterol at each level of light -intensity physical activity in boys	104
Figure 6. Exposure to maternal smoking during pregnancy prediction of high waist circumference at each level of sleep duration in children.....	104
Figure 7. Exposure to maternal smoking during pregnancy prediction of obesity at each level of sleep duration in girls	105

Liste des abréviations

AP : Activité physique

CDC: Center for Disease Control

Cholestérol HDL: Cholestérol à lipoprotéine de haute densité

Cholestérol LDL : Cholestérol à lipoprotéine de basse densité

DG : Diabète gestationnel

DT2 : Diabète de type 2

ECMS : Enquête canadienne sur les mesures de santé

ELDEQ : Étude longitudinale du développement des enfants du Québec

IMC : Indice de masse corporelle

NHANES : Enquête nationale sur l'examen de la santé et de la nutrition

OMS : Organisation Mondiale de la santé

SGOC : la Société des Gynécologues et Obstétricien du Canada

Remerciements

C'est avec beaucoup d'émotion que je remercie ici toutes les personnes qui ont participé à mon aventure doctorale.

Merci à ma directrice de recherche, Marie-Ève Mathieu. Merci de m'avoir offert cette riche collaboration intellectuelle et humaine. Merci pour ta patience, ta disponibilité et ta passion pour la recherche. Je suis honorée et heureuse de t'avoir eu pour mentor.

Merci à ma co-directrice, Stephanie-May Ruchat. Merci de m'avoir prise sous ton aile et d'avoir su me pousser à donner le meilleur de moi-même. J'ai tant appris sous ta direction !

Merci à mes anciens professeurs. Vos efforts et votre passion pour votre métier m'accompagnent encore aujourd'hui.

Merci à tous mes collègues du laboratoire d'Activité physique et Santé, passés et présents. Merci d'avoir fait passer ces quatre années si vite, avec humour et humanité. Merci de m'avoir inspirée et de m'avoir toujours encouragée à persévérer. Vous êtes de merveilleuses personnes. Un merci particulier à Jo-Anne Gilbert. Merci du fond du cœur pour tes relectures consciencieuses, ton aide m'a été précieuse.

Merci au personnel des Bibliothèques de l'Université de Montréal pour ses formidables efforts et toutes les ressources mises à disposition de la recherche et des étudiants.

Merci à mes amis pour m'avoir écoutée et de toujours avoir répondu présents malgré la distance, le décalage horaire et les impératifs de la vie.

Merci aux familles ayant participé à l'étude QUALITY.

Merci à ma mère. Ton amour et ta patience ont été la source de ténacité et de passion qu'il me fallait pour arriver au bout de cette aventure. Je t'aime.

Merci à mes sœurs Asma et Lynda. Merci à vous deux pour vos encouragements et votre humour. Je vous aime.

Merci à ma tante Rahma. Merci de m'avoir soutenue tout au long de cette aventure et d'avoir été une source intarissable de bon conseils !

Merci à mes grands-parents, Ourda et Abdelkader Bousselham, d'avoir été des exemples pour moi. Vos deux incroyables destins faits d'insoumission, de courage et d'amour sont de puissants moteurs dans ma vie. Repose en paix Djadou.

1 Chapitre 1 : L'obésité pédiatrique et les facteurs de risque cardiométaboliques en lien avec la santé maternelle

1.1 Définition de l'obésité

L'obésité pédiatrique est reconnue comme étant un problème de santé publique majeur à l'échelle mondiale (OMS, 2018c). Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), l'obésité se définit par une accumulation anormale ou excessive de graisse pouvant nuire à la santé (OMS, 2018c). Son diagnostic pour l'enfant âgé d'au moins 2 ans et l'adolescent se fait en rapportant l'indice de masse corporelle (IMC) aux courbes de croissance présentant les percentiles selon l'âge et le sexe. Il existe différentes courbes de croissance permettant de suivre l'évolution du poids de l'enfant et de l'adolescent. Au Canada, le suivi de la croissance et le diagnostic de l'obésité pédiatrique se font à partir des courbes de croissance établies par l'OMS (2014) (Vogel et al., 2014). Selon ces courbes, la population pédiatrique âgée de 2 à 19 ans serait en situation d'obésité lorsque son score Z pour l'IMC (la déviation standard de l'IMC par rapport à la valeur moyenne de l'IMC dans la population) est supérieur au 97^e percentile.

1.1.1 Prévalence de l'obésité pédiatrique

Dans le monde, la prévalence de l'obésité a bondi dans toutes les tranches d'âges, y compris dans la population pédiatrique depuis les années 70 à aujourd'hui. En effet, le pourcentage mondial des enfants en situation d'excès pondéral est passé de moins de 1 % en 1975 à près de 14 % en 2016. Pour l'année 2016, ce pourcentage correspond à 124 millions d'enfants en situation d'excès pondéral, soit 74 millions de garçons et 50 millions de filles (OMS, 2017).

Au Canada et au Québec, l'obésité pédiatrique fait aussi partie des préoccupations de santé publique (Janssen et al., 2013) et touchait 1 jeune canadien sur 7 en 2016 (Rao et al., 2016). Bien que la tendance de l'excès pondéral chez les jeunes Canadiens semble s'être stabilisée depuis les dix dernières années, l'obésité concerne encore aujourd'hui 31,5 % des jeunes âgés de 5 à 17 ans (19,8 % en situation de surpoids et 14,3 % en situation d'obésité) (Rao et al., 2016). Tout comme au niveau mondial, les garçons canadiens semblent plus touchés par cette épidémie que les filles canadiennes, avec des pourcentages respectifs de 15,1 % pour les garçons

et de 8,0 % pour les filles. Au Québec, selon l'Institut National de Santé Publique du Québec, le taux d'obésité des jeunes est estimé à 9,4 % entre l'âge de 6 et 17 ans avec, encore une fois, une prévalence plus élevée pour les garçons (12,7 %) que pour les filles (5,8 %) (Lamontagne & Hamel., 2016).

1.1.2 Déterminants de l'obésité

L'obésité pédiatrique est un problème de santé complexe dont l'étiologie implique de nombreux facteurs. Ces derniers ont par ailleurs le potentiel d'interagir entre eux et leurs effets délétères peuvent s'additionner et venir aggraver l'obésité chez l'individu (Marti et al., 2008). Ces facteurs peuvent être d'origine héréditaire (Locke et al., 2015), socio-économique (Chung et al., 2016 ; Parrino et al., 2016) ou communautaire (Hilpert et al., 2017). Ils peuvent aussi être liés à l'hygiène de vie durant l'enfance, soit à l'alimentation, l'activité physique et au sommeil (Wilkie et al., 2016), décrite dans le Chapitre 2 de cette thèse. L'étiologie de l'obésité est aussi associée à d'autres facteurs comme l'état de santé et les habitudes de vie maternelles durant la grossesse (Chen et al., 2006; Nehring et al., 2013 ; Zheng et al., 2017), développés plus tard dans le présent chapitre. Enfin, les facteurs postnataux incluant le poids de naissance (Yu et al., 2011) et le mode d'alimentation durant la première année de vie (Yan et al., 2014) sont également impliqués dans le développement de l'obésité à long terme chez le nouveau-né. Ainsi, les facteurs qui affectent le risque d'obésité pédiatrique durant la période prénatale et postnatale et tout le long de la vie se voient ici détaillés.

1.1.2.1 Poids de naissance

La croissance fœtale durant la vie intra-utérine est reflétée par le poids de naissance. Ce dernier est déterminé par l'interaction entre l'environnement intra-utérin, la génétique maternelle et la génétique du fœtus (Engelbrechtsen et al., 2018). Il est considéré comme étant petit s'il est inférieur à 2 500 g (OECD., 2013), grand s'il est supérieur à 4 300 g (Doré et al., 2013) et normal s'il se situe entre ces deux valeurs (Doré et al., 2013). Au Canada, le poids de naissance du nouveau-né est également évalué par rapport à son âge gestationnel en percentiles. Ainsi, un poids de naissance inférieur au 10^e percentile est considéré comme étant un petit poids de

naissance par rapport à l'âge gestationnel tandis qu'un poids supérieur ou égal au 90^e percentile est considéré comme étant un gros poids de naissance par rapport à l'âge gestationnel (Kramer et al., 2001). Le poids de naissance est associé à la croissance de l'individu et à l'évolution de son poids au cours de l'enfance et de l'adolescence (Li., 2007) et à un risque plus élevé d'obésité lorsque l'individu a été exposé à une condition gestationnelle sous-optimale (Vehapoglu et al., 2017). En effet, les complications gestationnelles comme le diabète gestationnel (DG) et les désordres hypertensifs de la grossesse sont des conditions qui peuvent être à l'origine d'un petit ou d'un gros poids de naissance (Rahman et al., 2008 ; Schaefer-Graf et al., 2005). Par ailleurs, l'habitude de vie délétère qu'est le tabagisme maternel durant la grossesse est aussi associée à un risque plus élevé de petit poids de naissance (Miyake et al., 2013).

1.1.2.2 Allaitement maternel

Durant les six premiers mois de vie du bébé, trois modes d'alimentation existent : l'allaitement maternel exclusif, l'allaitement mixte et l'allaitement artificiel. L'allaitement maternel exclusif consiste à nourrir le nourrisson uniquement au lait maternel tandis que l'allaitement artificiel consiste à nourrir le bébé par le biais de préparations pour nourrisson. Enfin, l'allaitement mixte combine l'allaitement maternel et l'allaitement artificiel (Langley-Evans., 2013). L'objectif de chacun de ces modes d'alimentation est de satisfaire les besoins en micro et macronutriments du nourrisson et de garantir sa croissance optimale (Lokombé & Mullié., 2004). L'OMS recommande, quand cela est possible, une alimentation exclusive au lait maternel durant les six premiers mois de vie. Au-delà des six premiers mois, elle recommande l'introduction progressive d'une alimentation solide complémentaire à l'allaitement (OMS., 2011). Cette recommandation est fondée sur l'effet protecteur prouvé de l'allaitement maternel vis-à-vis de l'obésité chez l'enfant (OMS., 2018a). À cet égard, l'allaitement a fait l'objet d'un nombre important de travaux de recherche lors des deux dernières décennies. Ces travaux ont rapporté une association négative entre l'allaitement et le risque d'obésité durant l'enfance et à l'âge adulte chez l'humain (Horta et al., 2015 ; Yan, Liu et al., 2014). De même que ces études ont montré que cet effet protecteur dépendait aussi de la durée de l'allaitement puisque les enfants ayant été allaités au moins 7 mois étaient moins susceptibles d'être en situation d'obésité comparé à ceux ayant été allaités moins de 3 mois (Yan et al., 2014). Ajouté à cela, des

métanalyses ont rapporté un risque d'obésité diminué de 22 % durant l'enfance (Yan et al., 2014) et de 13 % à l'âge adulte (Horta et al., 2015) chez les individus ayant été allaités. La littérature propose plusieurs mécanismes sous-jacents à l'effet protecteur de l'allaitement sur la santé des individus. Un premier mécanisme impliquerait un effet protecteur de l'allaitement maternel sur le microbiome intestinal du nourrisson, ce qui diminuerait le risque d'obésité de ce dernier à long terme (Binns et al., 2016). Un autre mécanisme serait que l'allaitement maternel réduirait la vitesse de croissance et la prise de poids durant les deux premières années de vie de l'enfant (Weber et al., 2014). En effet, les substances bioactives contenues dans le lait maternel permettraient une meilleure régulation de la dépense énergétique du nourrisson (Bartok & Ventura, 2009) et augmenteraient sa capacité à autoréguler son apport énergétique (Li et al., 2010).

1.1.2.3 Facteurs génétiques

La contribution de l'hérédité au développement de l'obésité est reconnue (Dubois et al., 2012) et serait de l'ordre de 47 % à 80 % selon les mesures anthropométriques utilisées (Elks et al., 2012). Sur le plan génétique, on distingue trois types d'obésité. L'obésité monogénique qui n'implique qu'un seul gène (Mutch & Clément., 2006), l'obésité oligogénique qui se caractérise par une mutation du gène MCR4 (Vaisse et al., 1998) et l'obésité polygénique, qui est la forme la plus courante et implique plusieurs gènes qui interagissent avec les facteurs environnementaux obésogènes comme le niveau socio-économique et le milieu communautaire (Hinney et al., 2010) et l'alimentation (Payab et al., 2015). À ce jour, plus de 250 loci (positions de marqueurs génétiques) associés à l'obésité polygénique ont été identifiés sur les chromosomes humains (Turcot et al., 2018). Les gènes et les mutations génétiques associés à l'obésité influencent le poids des individus via des mécanismes impliquant, entre autres, des dérèglements de la sécrétion d'hormones régulant l'appétit comme la leptine (Clement et al., 1998), une diminution de la dépense énergétique et une augmentation de l'ingestion calorique (Farr et al., 2015 ; Turcot et al., 2018).

1.1.2.4 Facteurs socio-économiques et communautaires

Le niveau socio-économique familial des enfants fait également partie des facteurs influençant leur risque d'obésité. En effet, il a été montré que plus le niveau d'éducation et le revenu parental

augmentent, plus le risque d'excès pondéral diminue chez les enfants (Shrewsbury & Wardle., 2008). Par ailleurs, le milieu communautaire dans lequel les enfants évoluent a également une influence sur leur poids. Par exemple, ceux résidant en régions rurales seraient de 25 % plus à risque d'obésité que ceux résidant en régions métropolitaines (Lutfiyya et al., 2007). Dans les régions métropolitaines, les enfants résidant dans des quartiers défavorisés, quant à eux, présentent 2 fois plus de risque d'être en situation d'obésité que les enfants issus des quartiers aisés (Singh et al., 2010). Les mécanismes par lesquels les facteurs socio-économiques et communautaires augmentent le risque d'obésité impliquent entre autres, une influence sur les habitudes de vie adoptées par la population pédiatrique. En effet, ils font partie des facteurs qui déterminent l'accès de cette population à une alimentation équilibrée et aux espaces nécessaires pour la pratique d'activité physique (Janssen et al., 2006).

1.1.3 Conséquences de l'obésité pédiatrique

L'obésité pédiatrique représente un enjeu de santé publique important, particulièrement en raison du fait qu'elle peut persister jusqu'à l'âge adulte (Simmonds, et al. 2016) et être à l'origine de conséquences délétères à long terme sur la santé des individus (Ward et al., 2017). En effet, le fait de présenter une obésité durant l'enfance est associé à un risque plus élevé de développer, à l'âge adulte, des problèmes de santé chroniques tels que les maladies cardiovasculaires (Llewellyn et al., 2016) et le diabète de type 2 (DT2) (Bjerregaard et al., 2018). Par exemple, les enfants en situation d'obésité auraient, à l'âge adulte, un risque plus élevé de 2 % à 20 % de présenter un diabète de type 2 et un risque plus élevé de 70 % de présenter des maladies coronariennes (Llewellyn et al., 2016). De plus, les adultes qui présentent une hyperglycémie ou une obésité abdominale ont un risque de mortalité avant l'âge de 55 ans, respectivement plus élevé de 281 % et 139 % (Saydah et al., 2013). De ce fait, l'obésité pédiatrique, particulièrement lorsqu'elle persiste au cours de la vie, représente un problème de santé aux répercussions sérieuses sur la santé et l'espérance de vie des individus.

1.2 Syndrome métabolique pédiatrique

Depuis un peu plus d'une décennie, la littérature montre que l'environnement intra-utérin est associé à la santé métabolique, à court et à long terme, chez les individus (Boney et al., 2005 ;

Ryckman et al., 2013; Zheng et al., 2012). Ainsi, nous développerons dans la prochaine section, la définition du syndrome métabolique et sa prévalence dans le monde et au Canada.

1.2.1 Définition du syndrome métabolique

La plus récente définition du syndrome métabolique pour la population pédiatrique est celle de la Fédération Internationale du Diabète (FID) et s'applique aux enfants et adolescents âgés de 10 à 16 ans (Zimmet et al., 2007). Le syndrome métabolique est caractérisé par la présence d'obésité abdominale combinée à l'un ou plusieurs des facteurs suivants : un taux élevé de triglycérides ($\geq 1,7$ mmol/L), un faible taux de cholestérol à lipoprotéines de haute densité (HDL) ($< 1,03$ mmol/L), une pression artérielle élevée (≥ 130 mmHg systolique ou ≥ 80 mmHg diastolique), ou encore une hyperglycémie à jeun ($\geq 5,6$ mmol/L) (Zimmet et al., 2007).

1.2.2 Prévalence du syndrome métabolique pédiatrique dans le monde et au Canada

La prévalence mondiale du syndrome métabolique pédiatrique n'est pas connue, mais on compte, à ce jour, quelques études continentales et nationales. En Europe, une étude menée auprès d'enfants âgés de 2 à 11 ans a estimé que la prévalence de ce syndrome se situait entre 1,8 % et 5,5 %. Aux États-Unis, selon les données de l'Enquête Nationale sur la Santé et la Nutrition (NHANES) recueillies entre 2001 et 2006, sa prévalence auprès d'adolescents âgés de 12 à 19 ans était de 8,6 % (Johnson et al., 2009). Au Canada, les données de l'Enquête canadienne sur les mesures de la santé entre 2007 et 2009 auprès d'adolescents âgés de 12 à 19 ans ont révélé une prévalence du syndrome métabolique de 3,5 % (Setayeshgar et al., 2012). Les résultats de cette même enquête ont aussi montré qu'un peu plus du tiers (37,7 %) des Canadiens âgés de 10 à 18 ans présentaient au moins un facteur du syndrome métabolique (MacPherson, 2016).

1.3 Déterminants de l'obésité et des facteurs de risque cardiométaboliques pédiatriques

L'association entre l'environnement gestationnel, la santé pondérale et la santé cardiométabolique dans la population pédiatrique a été abondamment étudiée durant les deux

dernières décennies. Ces études reposent sur l'hypothèse de Barker (Barker., 1994) énoncée en 1994. Cette dernière suggère que des conditions gestationnelles sous-optimales (ex. la famine) induisent des perturbations du développement du fœtus (Barker., 1994). Ces perturbations seraient à l'origine d'adaptations et de modifications permanentes et délétères de la physiologie et du métabolisme de l'individu menant à des problèmes de santé à long terme. Cette hypothèse repose à la fois sur les travaux de Barker et son équipe et sur d'autres travaux antérieurs et postérieurs à 1994. Les premiers « pionniers » dans le domaine de la recherche de la programmation fœtale des maladies chroniques de l'adulte sont l'équipe de recherche de Karmack (1934) (Kermack et al., 1934) et le chercheur Fordshal (1977) (Forsdahl., 1977). En effet, ces chercheurs ont été les premiers à rapporter une corrélation positive entre une amélioration du niveau socio-économique entre l'enfance et l'âge adulte et une diminution du risque de maladie cardiovasculaire, suggérant que les conditions de vie durant l'enfance avaient un effet à long terme sur la santé à l'âge adulte.

Plus tard, dans les années 80, l'intérêt des chercheurs a commencé à se tourner vers l'effet du poids de naissance, un facteur considéré comme étant un « proxy » de la qualité de vie intra-utérine pour le fœtus, sur la santé des adultes. Dans le domaine, Barker et son équipe de recherche ont été les premiers à s'intéresser au lien entre le poids de naissance et le risque de maladies coronariennes à l'âge adulte. Ils ont observé un risque 3 fois plus élevé de maladies coronariennes chez les adultes dont le poids à la naissance était inférieur à 3 400 g (Barker et al., 1989). Dans le même contexte de recherche, d'autres chercheurs ont observé que le poids de naissance était non seulement associé aux maladies coronariennes à l'âge adulte, mais aussi au rythme de croissance et à l'IMC durant l'enfance et l'adolescence (Eriksson et al., 1999). Ces résultats venaient ainsi suggérer que le poids de naissance et possiblement les conditions de vie intra-utérines influencent aussi le rythme de prise de poids au cours de l'enfance en plus d'influencer la santé à l'âge adulte. D'autres travaux ultérieurs ont montré que les deux extrêmes de poids de naissance, c'est-à-dire le petit et le gros poids de naissance, étaient tous deux associés à un risque plus élevé de présenter un ou plusieurs facteurs du syndrome métabolique à l'âge adulte. En effet, le risque de syndrome métabolique était 10 fois plus élevé pour les individus dont le poids de naissance était égal ou inférieur à 2 950 g (petit poids de naissance)

en comparaison avec ceux dont le poids de naissance était supérieur à 4 310 g (gros poids de naissance), considérant que le poids normal se situe entre 2 500 g et 4 000 g (Barker et al., 1993).

À la fin des années 90 et dans les années 2000, l'intérêt des chercheurs quant à l'effet du poids de naissance sur la santé des adultes a continué de grandir, particulièrement en raison de la popularité de l'hypothèse de Barker et de la volonté de mieux comprendre les facteurs à l'origine de l'obésité (Barker., 1994; Ravelli et al., 1999; Roseboom et al., 2000a, 2000b). Ainsi, ils se sont intéressés aux conditions qui pouvaient être à l'origine d'un poids de naissance inadéquat pour l'âge gestationnel et leur intérêt s'est tourné vers l'effet de l'exposition intra-utérine à une condition délétère comme la famine maternelle et à son effet à long terme sur la santé des individus (Ravelli et al., 1999; Roseboom et al., 2000, de Rooij et al., 2006; Stanner et al., 1997; Stein et al., 2004). L'exemple le plus connu de ces travaux est sans doute celui des études menées sur l'effet de la famine néerlandaise de 1945 sur le risque de maladies chroniques chez les adultes y ayant été exposés durant la vie fœtale. Ces travaux menés auprès d'individus nés pendant cette période ont montré qu'ils présentaient non seulement des profils adipeux et métaboliques délétères, mais aussi que ces deux profils présentaient des altérations différentes selon le trimestre de gestation durant lequel les individus avaient été exposés à la famine maternelle. Par exemple, les sujets exposés à la famine au début de la grossesse présentaient un poids de naissance normal, mais étaient plus à risque d'être en situation d'obésité et de présenter un profil lipidique athérogénique à l'âge adulte que ceux exposés à d'autres périodes de la grossesse (Ravelli et al., 1999 ; Roseboom et al., 2000a, 2000b). De plus, ceux ayant été exposés à la famine maternelle à partir du deuxième trimestre de grossesse présentaient un poids plus faible à la naissance et une diminution de la tolérance au glucose à l'âge adulte (Ravelli et al., 1998). Ces travaux venaient donc confirmer l'hypothèse de Barker et y ajouter de nouvelles observations. En effet, ils venaient montrer qu'en plus de la condition socio-économique dans laquelle l'enfant avait grandi, le statut nutritionnel de sa mère pendant sa grossesse avait également un impact quant à son risque de maladies cardiovasculaires et métaboliques à l'âge adulte.

Pour expliquer ces phénomènes d'un point de vue mécanistique, Hales et Barker ont proposé l'hypothèse du phénotype d'épargne (*thrifty phenotype*) en 2001 (Hales & Barker., 2001). Selon

cette hypothèse, les tissus fœtaux adaptent leurs structures et leurs fonctions aux conditions intra-utérines afin de favoriser leur survie en situation de dénutrition. Cependant, ces changements ne sont pas toujours adaptés à l'environnement postnatal, mais restent permanents. Ceci aurait pour conséquence d'augmenter le risque chez le nouveau-né de développer des maladies chroniques à long terme (Hales & Barker., 2001). C'est entre autres le cas des enfants ayant été exposés à une hypertension gestationnelle, un environnement gestationnel où la disponibilité des nutriments est diminuée, mais ce n'est pas toujours le cas de l'environnement postnatal qui peut être caractérisé par une abondance alimentaire (Zheng et al., 2017). De façon générale, il semble que quel que soit leur type, les conditions gestationnelles sous-optimales sont à l'origine d'adaptations délétères chez le fœtus. Ces adaptations délétères auraient pour conséquences l'apparition de maladies chroniques durant l'enfance et l'âge adulte chez les individus. Bien que les chercheurs aient proposé plusieurs mécanismes sous-jacents à ces adaptations, ces derniers restent encore mal connus et demandent des travaux de recherche supplémentaires.

1.3.1 Mécanismes de la programmation fœtale de l'obésité et des facteurs de risque cardiométabolique pédiatriques

À ce jour, les travaux de recherche ont identifié plusieurs mécanismes sous-jacents à la programmation fœtale des maladies chroniques. Ces mécanismes impliquent des dommages à plusieurs niveaux chez l'individu. Le premier niveau comprend des altérations de la fonction cellulaire (Smith & Ryckman., 2015) tandis que le deuxième niveau comprend des dommages tissulaires et des altérations structurales et fonctionnelles au niveau d'organes tels que le pancréas et le muscle squelettique (Lee et al., 2019 ; Nazari et al., 2017 ; Shelley et al., 2009). Comme la recherche a identifié plusieurs mécanismes, seulement quelques-uns seront détaillés dans la présente section. Ce seront surtout les changements épigénétiques qui auraient lieu dans le cas d'une exposition à : un DG, à des désordres hypertensifs de la grossesse ou encore à un tabagisme maternel durant la grossesse, qui seront ici détaillés. Par ailleurs, deux exemples d'organes, soit le pancréas et le muscle squelettique, dans lesquels ont été retrouvées des

altérations structurales et fonctionnelles dues à une exposition à une condition gestationnelle sous-optimale, seront également détaillés dans cette section.

1.3.1.1 Les mécanismes au niveau cellulaire

Changements épigénétiques

Le terme épigénétique vient du grec « epigenesis ». Il désigne la science étudiant les effets des modifications transmissibles et réversibles de l'expression des gènes sans changement de la séquence d'ADN (Godfrey et al., 2007). Le phénomène des changements épigénétiques est naturel et est responsable de la spécialisation des cellules de l'organisme humain avant la fécondation et pendant la vie fœtale (Cantone & Fisher., 2013). Ces changements peuvent être modifiés par des facteurs comme la santé et les habitudes de vie maternelles durant la grossesse, et perdurer tout au long de la vie de l'individu avec des conséquences potentiellement délétères sur sa santé (Bird., 2002).

La méthylation altérée de certains gènes ou son absence durant la vie fœtale aurait des conséquences délétères à long terme sur la santé pondérale (Relton et al., 2012 ; Su et al., 2014) et cardiométabolique (Godfrey et al., 2011) de la population pédiatrique. À ce jour, trois mécanismes de régulation épigénétique sont connus, soit la méthylation de l'ADN (Lesseur et al., 2014), la méthylation des histones et la méthylation des micros ARN messagers (Bird., 2002). Le mécanisme le plus connu et le plus étudié est la méthylation de l'ADN. La méthylation de l'ADN consiste en l'ajout d'un groupe méthyle au 5^e carbone du nucléotide cytosine de la paire cytosine-guanine (Holliday & Pugh., 1975). Un niveau de méthylation altéré (hyperméthylation ou hypométhylation) de certains gènes régulant l'adiposité, le métabolisme et l'appétit conduirait à une dysrégulation de la sécrétion d'hormones comme la leptine et l'adiponectine, et de la satiété dans la population pédiatrique humaine et la population animale (Garcia-Cardona, et al., 2014). Ceci aurait pour conséquence d'augmenter le risque d'obésité, et de présenter des facteurs de risque cardiométaboliques dans la population pédiatrique chez l'humain (Bouchard et al., 2012 ; Huang et al., 2014 ; Jones et al., 1999 ; Lesseur et al., 2013).

Dans le cas d'une exposition intra-utérine aux conditions gestationnelles sous-optimales (DG, désordres hypertensifs de la grossesse, tabagisme maternel durant la grossesse), plusieurs changements épigénétiques délétères ont été identifiés au niveau de gènes impliqués autant dans

la santé pondérale que dans la santé cardiométabolique des individus (Carless et al., 2013 ; Chen et al., 2014 ; Ruchat et al., 2013). Un exemple de gène affecté par ces changements épigénétiques altérés chez les individus exposés au DG est le gène MEST (El Hajj et al., 2013). Ce dernier fait partie des gènes régulant l'adiponectine (Houshmand-Oeregaard et al., 2017), et sa faible méthylation serait associée à l'obésité morbide chez les souris (Shi et al., 2004). Dans le cas d'une exposition intra-utérine aux désordres hypertensifs de la grossesse, un récent consortium a conclu qu'elle était associée à une altération de la méthylation de gènes comme celui de l'arginine vasopressine qui régule la pression artérielle (Kazmi et al., 2019). Dans le cas d'une exposition intra-utérine au tabagisme maternel, des changements épigénétiques altérés pour des gènes impliqués dans le poids de naissance et le stress oxydatif ont été trouvés dans le placenta et le sang de cordon ombilical des nouveau-nés exposés (Nielsen et al., 2016). Bien que les chercheurs soient parvenus à mettre en évidence plusieurs changements épigénétiques au niveau de nombreux gènes chez l'humain exposé à une condition gestationnelle sous-optimale, les répercussions physiologiques de bon nombre de ces changements sur la santé des individus restent encore inconnues et nécessitent des recherches supplémentaires.

1.3.1.2 Les mécanismes au niveau des organes

Altérations de la morphologie et des fonctions du pancréas

La période de vie intra-utérine est importante pour le développement des cellules bêta et l'atteinte d'une masse appropriée du pancréas pour la régulation du métabolisme glucidique chez l'humain et l'animal (Pan & Brissova., 2014 ; Portha et al., 2011). Une exposition à des conditions gestationnelles sous-optimales altérerait le développement de cet organe chez le fœtus, avec des conséquences délétères à long terme sur sa santé cardiométabolique. La plupart des études ayant étudié ces altérations sont des études expérimentales animales. Elles révèlent qu'une exposition à la surnutrition maternelle (Yokomizo et al., 2014), au DG (Nazari et al., 2017) ou encore à la nicotine durant la grossesse (Bruin et al., 2007) est à l'origine d'une dysfonction des cellules pancréatiques et/ou de leur nombre. Chez l'humain, les quelques études à ce sujet ont surtout été menées dans des cohortes ayant été exposées au DG ou à la famine durant la vie intra-utérine. Ces dernières confirment les résultats des études animales et rapportent qu'une exposition au DG serait associée à un dérèglement du métabolisme glucidique

au cours de la vie, avec l'apparition d'une intolérance au glucose aussi tôt que l'enfance (Bush et al., 2011) et une déficience de la sécrétion d'insuline par les cellules bêta plus tard à l'âge adulte (Kelstrup et al., 2013). Ainsi, il est important de surveiller la fonction pancréatique chez les individus exposés au DG. De même qu'il est important de continuer les recherches afin d'en apprendre davantage quant aux autres altérations fonctionnelles et structurelles du pancréas dues à une exposition au DG ou à d'autres types de conditions gestationnelles sous-optimales.

Altérations de la morphologie et des fonctions du muscle squelettique

L'effet de l'environnement intra-utérin sur la structure et la fonction du muscle squelettique a été en majorité exploré dans des modèles animaux d'exposition intra-utérine à la famine, à l'obésité et au DG maternels (Bayol et al., 2005 ; Shelley et al., 2009 ; Tong et al., 2009). Les études sur les cohortes humaines se sont, quant à elles, indirectement intéressées au lien entre les conditions gestationnelles sous-optimales et la masse du muscle squelettique à l'âge adulte en investiguant l'effet du poids de naissance sur la structure du muscle squelettique (Jensen et al., 2007 ; Patel et al., 2011).

Les études rapportent qu'une exposition intra-utérine à une malnutrition maternelle (chez le rat et le mouton) est associée à une diminution du nombre et de la taille des fibres musculaires rapides (anaérobie) au profit des fibres musculaires lentes (oxydation lente) (Bayol et al., 2005 ; Fahey et al., 2005). Ces altérations structurales seraient par la suite à l'origine de perturbations de la fonction métabolique du muscle squelettique avec une accumulation de lipides intramusculaires et une résistance à l'insuline des cellules du muscle squelettique chez le mouton (Bayol et al., 2005).

Plusieurs études effectuées chez l'humain suggèrent aussi que la composition du muscle squelettique et le nombre de ses fibres musculaires à l'âge adulte seraient affectés par les conditions maternelles auxquelles l'individu aura été exposé durant la vie foetale, et ce, indépendamment du niveau d'activité physique (Jensen et al., 2007 ; Patel et al., 2011 ; Ylihärsilä et al., 2007). Une étude s'étant intéressée à une population d'aînés âgés de 68 à 76 ans a en effet révélé que ceux dont le poids à la naissance était petit (≤ 3 180 g) présentaient un nombre de fibres musculaires squelettiques significativement réduit comparé au groupe contrôle dont le poids de naissance était normal. Cette étude indiquait aussi que la composition du muscle

squelettique en myofibrilles et la surface de ses fibres lentes et rapides étaient réduites pour les personnes âgées au petit poids de naissance. Ces altérations seraient associées, selon des études menées hors du contexte de l'exposition intra-utérine à une condition gestationnelle sous-optimale, à un risque d'obésité plus élevé et à une hypertension artérielle chez les adultes (Fisher et al., 2017 ; Kriketos et al., 1997). Les dysfonctions mitochondriales (Holloway et al., 2009) et/ou le nombre moins élevé de fibres musculaires oxydatives (Kriketos et al., 1997) seraient associées à l'obésité via des facteurs tels qu'une diminution de l'utilisation des substrats énergétiques comme les lipides (Coen et al., 2013) au repos et durant l'activité physique chez l'individu. Par ailleurs, l'altération des fonctions du muscle squelettique affecterait également l'efficacité mécanique des individus (Layec et al., 2011). L'efficacité mécanique qui se définit comme étant la capacité d'un individu à transformer l'énergie consommée en travail externe (Weinstein et al., 2004) est associée, à la fois, à l'endurance (Coyle., 1999) et à l'initiation de l'activité physique (Layec et al., 2011). Les individus ayant une faible efficacité mécanique durant l'activité physique initieraient moins ce type d'activité et seraient donc plus susceptibles d'être en situation d'obésité (Lafortuna et al., 2004).

De façon générale, les études suggèrent que les conditions gestationnelles sous-optimales ont des effets délétères sur la structure et les fonctions métaboliques du muscle squelettique dès la naissance chez les animaux et à l'âge adulte chez l'humain. Comme chez l'humain, les études dans ce contexte ont surtout été menées sur des cohortes adultes, les futurs travaux de recherche devraient investiguer si les altérations de la fonction du muscle squelettique apparaissent plus tôt, soit durant l'enfance et l'adolescence. Pour ce faire, ces études pourraient par exemple investiguer l'efficacité mécanique et l'oxydation des substrats énergétiques à l'effort et au repos dans la population pédiatrique.

1.4 Conditions de santé maternelle durant la grossesse et santé pédiatrique

1.4.1 Adaptations physiologiques durant la grossesse

Du début à la fin de la grossesse, plusieurs changements physiologiques se mettent progressivement en place chez la mère (King., 2000). L'objectif de ces adaptations

physiologiques est de satisfaire les besoins materno-fœtaux en oxygène et en énergie jusqu'à la naissance et durant la période postpartum (allaitement) (King., 2000). Ces adaptations touchent tous les systèmes biologiques maternels, y compris les métabolismes glucidique et lipidique (King., 2000). Les adaptations de ces deux métabolismes s'opèrent en deux phases. La première phase de la grossesse qui comprend le 1^{er} et 2^e trimestre est caractérisée par un métabolisme anabolique qui permet l'accumulation des réserves adipeuses (Herrera & Ortega., 2008). La deuxième partie de la grossesse qui comprend le 3^e trimestre est caractérisée quant à elle, par un métabolisme catabolique et une insulino-résistance physiologique (Herrera & Ortega., 2008).

Adaptations du métabolisme glucidique

Le glucose est le substrat énergétique le plus utilisé pour le développement du fœtus (Baeyens, Hindi, Sorenson, & German, 2016). On estime d'ailleurs que les besoins du fœtus en glucose atteignent 150 grammes par jour vers la fin du 3^e trimestre de grossesse (Lain & Catalano., 2006), ce qui représente 50 % du glucose circulant maternel (Lain & Catalano., 2006). À compter de la 24^e de grossesse (2^e trimestre de grossesse), une résistance à l'insuline physiologique se met en place progressivement pour que le fœtus puisse bénéficier du glucose maternel dont il a besoin pour son développement. Cette résistance physiologique à l'insuline se met en place à cause de la sécrétion maternelle et placentaire de plusieurs hormones comme la progestérone, l'hormone lactogène placentaire ou encore le cortisol qui favoriseraient la résistance à l'insuline (Zeng et al., 2017). Le foie et le pancréas participent aussi à l'installation de la résistance à l'insuline physiologique maternelle. Ces deux organes augmentent pendant la grossesse, leur production respective de glucides de 30 % (Lain & Catalano., 2006) et d'insuline de 200 % à 250 % (Zavalza-Gómez et al., 2008). Comme nous l'avons précisé, ces adaptations sont normales et physiologiques, mais il arrive cependant qu'elles soient anormales en raison d'une adaptation sous-optimale de la fonction du pancréas au cours de certaines grossesses. C'est le cas par exemple du DG où les cellules bêta du pancréas ne parviennent pas à compenser la résistance à l'insuline physiologique (Nahavandi et al., 2019). Cette adaptation sous-optimale a pour conséquence une insulino-pénie et une dysglycémie maternelle à l'origine de cette complication de grossesse (Kaaja & Rönnemaa., 2008). D'autres conditions gestationnelles sous-optimales comme la prééclampsie, un désordre hypertensif de la grossesse, sont aussi

caractérisées par des changements du métabolisme glucidique sous-optimaux. En effet, il a été montré que dans le cas de ce type de complication de grossesse, une insulino-résistance plus élevée durant le second trimestre de grossesse était associée à un risque deux fois plus élevé de prééclampsie, particulièrement pour les femmes afro-américaines et hispaniques (Hauth et al., 2011). Les deux mécanismes sous-jacents proposés pour expliquer ce phénomène impliquent une augmentation de l'inflammation et une augmentation du taux de leptine chez la mère (Heazell et al., 2010).

Adaptations du métabolisme lipidique

Lors d'une grossesse normale, c'est-à-dire sans complication médicale avant et pendant la gestation, les deux premiers trimestres de grossesse sont caractérisés par une inhibition du catabolisme lipidique et une augmentation du stockage lipidique au niveau du tissu adipeux (Nahavandi et al., 2019). Cette activité anabolique résulte de l'augmentation de la sécrétion d'hormones comme la prolactine, la progestérone et le cortisol. Elle cause une augmentation normale du taux de cholestérol LDL de 50 % et du taux de triglycérides de 15 % à 20 % (King et al., 1994 ; Soma-Pillay et al., 2016) et s'arrête au cours du troisième trimestre (Nahavandi et al., 2019). Chez certaines femmes enceintes, il arrive qu'une maladaptation du métabolisme lipidique se produise et conduise à l'apparition de complications gestationnelles. C'est le cas par exemple du DG où la résistance maternelle physiologique à l'insuline est accentuée par une hypertriglycéridémie trop importante (Ryckman et al., 2015). Dans le cas de la prééclampsie, (une catégorie de désordre hypertensif de la grossesse), l'accentuation des changements du métabolisme lipidique au début de la grossesse (Enquobahrie et al., 2004 ; Lima et al., 2011) est aussi considérée comme étant des facteurs contribuant à cette pathologie (Keshavarz et al., 2017). De façon générale, chacune des complications gestationnelles (le DG et la prééclampsie) que nous venons d'aborder est caractérisée par un changement du profil lipidique plus important que chez les femmes enceintes en bonne santé. Ces changements sont caractérisés par une élévation du taux de triglycérides jusqu'à deux fois sa valeur normale ainsi qu'une diminution du taux de cholestérol HDL en comparaison avec les valeurs observées chez les femmes enceintes en bonne santé (Von Versen-Hoeynck & Powers., 2007).

1.4.2 Complications gestationnelles, habitudes de vie maternelles, obésité et risque cardiométabolique pédiatriques

Durant la grossesse, de nombreuses complications gestationnelles peuvent se manifester chez la mère et influencer à long terme la santé pondérale et cardiométabolique de son enfant. Dans la présente section, nous aborderons deux types de complications gestationnelles ayant fait l'objet de nos travaux de recherche, soit le DG et les désordres hypertensifs de la grossesse.

1.4.2.1 Le diabète gestationnel et la santé pondérale et cardiométabolique pédiatrique

Définition du diabète gestationnel, prévalence et facteurs de risque

L'association américaine du diabète définit le DG comme étant une intolérance au glucose se manifestant pour la première fois au cours de la grossesse (Diabetes Canada, 2004). Dans le monde, il a été estimé en 2013 que 21,4 millions de nouveau-nés avaient été exposés à cette complication gestationnelle (Guariguata et al., 2014). Au Canada, c'est entre 3 % et 20 % des femmes enceintes qui sont concernées (Diabetes Canada., 2018). Les principaux facteurs de risque de cette complication sont : l'histoire familiale de DT2, un âge égal ou supérieur à 35 ans, un antécédent de macrosomie fœtale défini par un poids de naissance du bébé égal ou supérieur à 4 000 g et un DG lors d'une précédente grossesse (Diabetes Canada., 2018). Au Canada, la Société des Gynécologues et Obstétricien du Canada (SGOC) recommande un test de diagnostic du DG entre la 24^{ème} et la 28^{ème} semaine de grossesse par le biais d'une épreuve de dépistage en deux étapes. La première étape de cette épreuve consiste à administrer une charge de glucose de 50 g (non à jeun) à la femme enceinte et à vérifier sa glycémie une heure plus tard. Dans le cas où le taux de glycémie de la mère se situe entre 7,8 et 11,0 mmol/L, la SGOC recommande une deuxième étape de dépistage. Cette deuxième étape consiste en une épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale par administration de 75 g de glucose deux heures après la première étape. Pendant cette épreuve, la glycémie est mesurée à jeun, une heure après l'ingestion et deux heures après l'ingestion chez la femme enceinte. Le DG est diagnostiqué dans le cas où la glycémie est supérieure ou égale à : 5,3 mmol/L à jeun, 10,6 mmol/L 1 heure après l'ingestion, 9,0 mmol/L 2 heure après l'ingestion. De plus, le DG est

également diagnostiqué lorsque la glycémie, suite à la première étape du dépistage, est égale ou supérieure à 11,1 mmol/L (Berger et al., 2019).

1.4.2.1.1 Les conséquences du diabète gestationnel sur la santé pondérale et cardiométabolique pédiatrique

L'obésité

Le DG est à l'origine de nombreux effets délétères sur la santé de l'enfant à court et à long terme (Wendland et al., 2012 ; Malcolm., 2012). À court terme chez le nouveau-né, la complication la plus associée au DG est la macrosomie fœtale (Mitanchez, 2010). À long terme, les études épidémiologiques mettent en évidence une association positive entre le DG et le risque de présenter une adiposité plus élevée et un surpoids à partir de la petite enfance (Logan et al., 2017, Nehring et al., 2013 ; Phillips et al., 2011 ; Wright et al., 2008) jusqu'à l'adolescence (Vaarasmäki et al., 2009). L'équipe de recherche de Väärasmäki et al (2009) a en effet montré que la prévalence du surpoids était plus importante chez les adolescents exposés au DG comparativement aux adolescents non exposés (Väärasmäki et al., 2009). Quelques mécanismes ont été proposés par les chercheurs pour expliquer le risque plus élevé d'obésité dans cette population. Ces derniers ont, en effet, proposé que le risque plus élevé d'obésité de cette population soit une conséquence à long terme de l'hyperinsulinémie fœtale en réaction à l'hyperglycémie maternelle durant la grossesse (Silverman et al., 1993). Ils ont également proposé que ce phénomène soit dû à une altération de l'appétit et de la satiété via des atteintes du système nerveux central chez les enfants (Oken & Gillman., 2003). Plus récemment, il a été proposé qu'une activation plus élevée de l'hypothalamus en réponse à l'ingestion du glucose serait aussi un mécanisme potentiel (Page et al., 2019). Un autre mécanisme récemment suggéré implique la survenue de changements épigénétiques au niveau de gènes impliqués dans les fonctions endocrines (Petropoulos et al., 2015), un facteur associé à l'obésité chez les humains (Slutsky et al., 2016).

Bien que l'association positive entre le DG et le surpoids des enfants ait été documentée par plusieurs travaux de recherche, certaines études rapportent des résultats contradictoires et suggèrent que le DG n'a aucune influence délétère sur la santé pondérale de la population pédiatrique. Par exemple, les équipes de Whitaker (1998) et Lawlor (2010) n'ont observé aucune

différence significative quant au risque d'obésité entre les enfants exposés au DG et enfants les non-exposés (Lawlor et al., 2010 ; Whitaker et al., 1998). De plus, d'autres travaux de recherche ont rapporté que les effets du DG seraient plus subtils et qu'ils altéreraient la distribution de la masse adipeuse plutôt que le poids chez les individus exposés (Kearney et al., 2018). La contradiction de ces résultats souligne ainsi l'importance de mener des études supplémentaires quant à l'impact du DG sur la santé pondérale des enfants exposés.

L'obésité abdominale

Les études épidémiologiques sont nombreuses à montrer que dès le plus jeune âge, les enfants exposés au DG présentent un risque d'obésité abdominale plus élevé comparé aux enfants non exposés (Nehring et al., 2013 ; Wright et al., 2008 ; Zhao et al., 2016). Ce risque est plus élevé de 42 % à 64 % (Nehring et al., 2013 ; Zhao et al., 2016) et ce, indépendamment du sexe et de l'ethnicité. Il persiste durant l'adolescence où il est significativement plus élevé de 171 % à l'âge de 16 ans (Pirkola et al., 2010). L'étude de Pirkola et al. (2010) rapporte également que le risque d'obésité abdominale est d'autant plus élevé lorsque ces adolescents ont été exposés à un DG combiné à une autre condition gestationnelle sous-optimale (Pirkola et al., 2010). En effet, les résultats de ces travaux montrent, après contrôle des analyses statistiques pour le sexe, le statut socioéconomique, l'exposition prénatale au tabagisme maternel et paternel, ainsi que pour le surpoids paternel avant la grossesse, que les adolescents ayant été exposés au DG combiné au surpoids maternel présentaient un risque d'obésité abdominale plus élevé. Les adolescents exposés aux deux conditions présentaient ainsi un risque plus élevé d'obésité abdominale de 283 % comparativement à un risque plus élevé de 160 % chez les adolescents n'ayant été exposés qu'au surpoids maternel (Pirkola et al., 2010).

Le taux de cholestérol HDL et de triglycérides

Le DG fait partie des complications gestationnelles ayant un effet délétère sur les taux de cholestérol et de triglycérides dans la population pédiatrique (Chandler-Laney et al., 2012). Des chercheurs s'étant intéressés à des populations pédiatriques âgées de 5 à 15 ans ont mis en évidence que les jeunes exposés au DG présentaient un taux de cholestérol-HDL plus faible en comparaison avec les jeunes non exposés (Chandler-Laney et al., 2012 ; Tam et al., 2010). En

ce qui concerne le taux de triglycérides, Chandler-Laney et al. (2012) ont trouvé qu'il était significativement plus élevé chez les enfants exposés au DG, et ce, indépendamment de leur statut pondéral.

La pression artérielle élevée

À ce jour, les études portant sur l'association entre le DG et la pression artérielle élevée dans la population pédiatrique rapportent des résultats contradictoires. Certains travaux rapportent qu'une exposition au DG est associée à une pression artérielle systolique plus élevée chez les enfants (Lu et al., 2019 ; Tam et al., 2010) et dépend du sexe puisque les garçons sont plus à risque de présenter une pression artérielle systolique élevée que les filles (Aceti et al., 2012 ; Krishnaveni et al., 2010). Selon les chercheurs, cette association serait partiellement médiée par l'IMC ou par une composante génétique partagée entre la mère et l'enfant.

D'autres travaux de recherche rapportent au contraire que l'exposition au DG ne serait pas associée à une pression artérielle plus élevée dans la population pédiatrique (Vohr et al., 1999 ; Wright et al., 2008). Ces travaux de recherche avancent deux hypothèses pour expliquer cette absence d'effet. La première serait que la puissance statistique de ces études était trop faible pour détecter un effet. La deuxième serait que le DG n'aurait qu'un petit effet sur la pression artérielle durant l'enfance, mais que cet effet augmenterait en intensité avec l'âge. Il est également possible que ces études n'aient pas pu contrôler leurs analyses statistiques pour chacun des nombreux facteurs confondants qui existent, rendant ainsi la détection des effets du DG sur la santé des enfants difficile à déceler. De cela, il ressort qu'étant donné la contradiction des recherches au sujet de ce lien, des études sur de plus grandes cohortes pédiatriques et un suivi longitudinal de ces dernières sont nécessaires afin de parvenir à établir une conclusion claire.

L'hyperglycémie

Depuis les années 90, les liens entre l'hyperglycémie maternelle, l'hyperglycémie pédiatrique et la sensibilité à l'insuline dans la population pédiatrique ont fait l'objet d'une littérature extensive (Boney et al., 2005 ; Tam et al., 2010 ; Väärasmäki et al., 2009 ; Vohr et al., 1999). Seulement quelques études ont trouvé une association positive entre l'exposition intra-utérine au DG, une glycémie à jeun altérée ou une résistance à l'insuline chez les enfants et adolescents

âgés de 6 à 15 ans (Kearney et al., 2018 ; Boney et al., 2005 ; Väärasmäki et al., 2009). En revanche, d'autres travaux montrent que, durant l'enfance et l'adolescence, la glycémie à jeun des individus exposés au DG est semblable à celle des individus non exposés (Tam et al., 2010 ; Vohr et al., 1999). L'explication possible à ces résultats non significatifs serait que l'impact du DG se déclarerait possiblement bien plus tard dans la vie, à l'âge adulte (Clausen et al., 2008).

1.4.2.2 Les désordres hypertensifs durant la grossesse et la santé pondérale et cardiométabolique pédiatriques

La définition des désordres hypertensifs de la grossesse et leur prévalence

Les désordres hypertensifs de la grossesse apparaissent généralement à partir de la 20^e semaine de gestation et comprennent l'hypertension gravidique, la pré-éclampsie et l'éclampsie (Magee et al., 2014). Les principaux facteurs à l'origine des désordres hypertensifs de la grossesse sont : l'âge, les facteurs familiaux, la multiparité, le tabagisme et l'existence d'une condition médicale antérieure à la grossesse comme le diabète et l'hypertension artérielle (Hutcheon et al., 2011). Leur diagnostic se fait par la mesure de la pression artérielle et de la protéinurie maternelles. Une pression systolique égale ou supérieure à 140 mmHg et une pression diastolique égale ou supérieure à 90 mmHg apparaissant pour la première fois au cours de la grossesse indiquent une hypertension artérielle gravidique (Magee et al., 2014). Lorsqu'elle est associée à une protéinurie de 0,3 g/j, l'hypertension artérielle caractérise la prééclampsie (Magee et al., 2014). Leur prévalence varie de 0,2 % à 9,2 % selon le type de désordre hypertensif (Umesawa & Kobashi, 2017). Dans les pays développés, ils sont à l'origine de 2,7 % des décès maternels (Vogel et al., 2014). Ils sont aussi une cause importante de mortalité maternelle et néonatale dans le monde (Vogel et al., 2014).

1.4.2.2.1 Les conséquences des désordres hypertensifs de la grossesse sur la santé pondérale et cardiométabolique pédiatrique

L'obésité

L'effet des désordres hypertensifs durant la grossesse sur l'adiposité des enfants et adolescents a fait l'objet de quelques études qui ont rapporté une association positive, entre une exposition

à ces complications gestationnelles, un IMC et un risque de surpoids élevés dans la population pédiatrique (Davis et al., 2012 ; Kvehaugen et al., 2010). Les résultats de ces études rapportent 1) une association positive entre ces complications gestationnelles et l'adiposité dans la population pédiatrique, 2) une différence dans la réponse à l'exposition aux désordres hypertensifs de la grossesse entre les garçons et les filles, 3) un risque de présenter un IMC plus élevé lorsque les désordres hypertensifs de la grossesse sont combinés à une autre condition gestationnelle sous-optimale telle que l'obésité maternelle (Sun et al., 2019).

La revue systématique de Davis et al. (2012) Et la méta-analyse de Thoullass (2015) rapportent toutes deux une association positive entre l'exposition à la prééclampsie maternelle et l'IMC dans des populations pédiatriques. Selon ces études, l'IMC des enfants exposés à la prééclampsie serait augmenté de 0,44 kg/m² à 0,62 kg/m² après ajustement pour l'IMC maternelle (Davis et al., 2012 ; Thoullass et al., 2016). Les auteurs ont expliqué ces résultats en proposant l'hypothèse que cette condition gestationnelle sous-optimale soit à l'origine de l'altération de la régulation de l'appétit, d'un petit poids de naissance ou encore d'une altération de la morphologie et du métabolisme du tissu adipeux (Zheng et al., 2017). De plus, cette association positive dépendrait du sexe. En effet, l'équipe de recherche de Washburn et al. (2013) a trouvé que les garçons âgés de 14 ans ayant été exposés à la prééclampsie étaient plus susceptibles de présenter un surpoids, avec un IMC plus élevé de 4 kg/m², comparativement aux garçons non exposés et aux filles exposées avant ajustement pour le poids de naissance (Washburn et al., 2013). En revanche, une autre étude a trouvé que c'était au contraire les filles exposées à la prééclampsie qui étaient les plus à risque de présenter un IMC élevé comparativement aux filles non exposées et aux garçons exposés (Ogland et al., 2009). Ces résultats contradictoires suggèrent l'intérêt de réaliser d'autres études sur le sujet. En effet, bien qu'il semble y avoir une indication de différence entre les deux sexes quant à l'effet d'une exposition à la prééclampsie, il n'est pour le moment pas possible de conclure qui des garçons ou des filles serait le plus affecté. Enfin, il a également été révélé par de récents travaux de recherche que le risque de surpoids était plus élevé chez les enfants ayant été exposés aux désordres hypertensifs de la grossesse combinés à l'obésité maternelle (Sun et al., 2019). Ces travaux rapportent, en effet, que les enfants exposés simultanément aux deux conditions gestationnelles sous-optimales présentent un risque plus élevé de 51 % d'être en surpoids en

comparaison avec les enfants ayant uniquement été exposés aux désordres hypertensifs de la grossesse (Sun et al., 2019). Ainsi, la santé pondérale de la population pédiatrique exposée aux désordres hypertensifs de la grossesse est à surveiller, particulièrement dans le cas où ces complications sont combinées à d'autres conditions gestationnelles sous-optimales.

L'obésité abdominale

Les études concernant l'association entre une exposition aux désordres hypertensifs de la grossesse et l'obésité abdominale dans la population pédiatrique sont, à notre connaissance, inexistantes et sont très limitées dans la population adulte. En effet, seule une étude a étudié cette association chez les adultes âgés de 29 ans (Alsnes et al., 2017). Elle rapporte que les adultes ayant été exposés aux désordres hypertensifs de la grossesse présentent un tour de taille plus élevé de 1,49 cm en comparaison avec les individus non exposés. En revanche, selon les auteurs de cette étude, cette association positive serait plutôt due à une composante génétique partagée entre la mère et l'adulte plutôt qu'à une influence délétère de ces complications gestationnelles. Néanmoins, étant donné que seulement une étude a étudié cette association, il est impossible de conclure à la présence ou non d'un effet délétère des désordres hypertensifs de la grossesse sur le tour de taille chez les individus exposés. Il est donc nécessaire que des travaux de recherche supplémentaires sur la question soient menés dans la population pédiatrique et adulte.

Le taux de cholestérol HDL et de triglycérides

La majorité des études ayant étudié l'association entre une exposition aux désordres hypertensifs de la grossesse et le profil lipidique dans la population pédiatrique rapportent que ce dernier ne semble pas être affecté par ces complications gestationnelles (Alsnes et al., 2014 ; Fraser et al., 2013 ; Tenhola et al., 2003). En effet, ces études ont montré qu'entre l'âge de 9 et 17 ans, les enfants et adolescents ayant été exposés aux désordres hypertensifs de la grossesse ne présentent aucune altération du taux de cholestérol HDL et de triglycérides en comparaison avec ceux n'y ayant pas été exposés. En revanche, une étude menée par Miettola et al. (2013) a trouvé une différence significative quant aux valeurs du cholestérol HDL sanguin à jeun et d'apolipoprotéines chez les garçons mais pas chez les filles exposés (Miettola et al., 2013), suggérant ainsi que les effets délétères des désordres hypertensifs étaient spécifiques au sexe de l'enfant. La disparité

des résultats des travaux de recherche évoqués précédemment ainsi que l'apparition d'effets délétères uniquement chez les garçons souligne la nécessité d'explorer ces deux aspects dans de futurs travaux de recherche.

La pression artérielle

L'association entre une exposition aux désordres hypertensifs de la grossesse et une pression artérielle élevée dans la population pédiatrique a été largement explorée dans la littérature et suggère un effet délétère. Dépendamment des études, le risque de présenter une valeur plus élevée de pression artérielle systolique se situe entre 130 % et 217 % (Geelhoed et al., 2010 ; Seidman et al., 1991), tandis que le risque de présenter une pression artérielle diastolique plus élevée se situe à 47 % (Seidman et al., 1991). Ainsi, les valeurs de la pression artérielle systolique seraient plus élevées de 2 à 3,2 mmHg tandis que la pression artérielle diastolique serait plus élevée de 1 à 3,6 mmHg chez les enfants exposés aux désordres hypertensifs de la grossesse (Geelhoed et al., 2010 ; Miettola et al., 2013 ; Tenhola et al., 2003 ; Vatten et al., 2003). Selon les auteurs des études évoquées plus tôt, les mécanismes sous-jacents proposés pour expliquer ce phénomène comptent : le poids de naissance, la génétique et l'hygiène de vie.

La glycémie à jeun

Un nombre important d'études ayant exploré le lien entre une exposition aux désordres hypertensifs de la grossesse et la glycémie durant l'enfance rapportent une concentration plasmatique d'insuline (Fraser et al., 2013 ; Seppä et al., 2015 ; Tenhola et al., 2003) et une glycémie (Alsnes et al., 2014 ; Fraser et al., 2013 ; Rice et al., 2018 ; Tenhola et al., 2003) similaires entre les enfants exposés et non exposés. Cependant, le contraire a été montré dans une population adulte ayant été exposée aux désordres hypertensifs de la grossesse, pour qui le risque de présenter des troubles du métabolisme glucidique comme le DT2 est augmenté de 13 % à 15 % à l'âge de 61 ans.

1.4.2.3 Le tabagisme maternel durant la grossesse et la santé pondérale et cardiométabolique pédiatrique

Le tabagisme maternel durant la grossesse

Au Canada, le tabagisme durant la grossesse représente un problème de santé publique inquiétant. En effet, il a été estimé qu'au Canada, près de 10,5 % des femmes enceintes fument durant leur grossesse (Cui et al., 2014 ; Al-Sahab et al., 2010). Pourtant, le tabagisme maternel durant la grossesse est associé à un grand nombre d'effets délétères sur la santé de la mère. Parmi ces effets délétères, on compte un risque plus élevé d'accouchement par césarienne (Lurie et al., 2014) ou prématuré (<37 semaines de grossesse) (Jaddo et al., 2008) ainsi qu'un risque plus élevé de faible poids de naissance chez le nouveau-né (<2500 g) (Horta et al., 1997 ; Voigt et al., 2009).

1.4.2.3.1 Les conséquences du tabagisme maternel durant la grossesse sur la santé pondérale et cardiométabolique pédiatrique

L'obésité

Les travaux ayant été menés sur les effets d'une exposition au tabagisme maternel durant la grossesse sur la santé pondérale de la population pédiatrique sont nombreux et rapportent en général, une association positive. En effet, entre l'âge de 5 et 12 ans, le risque d'obésité dans cette population est plus élevé de 60 % à 106 % (Magriplis et al., 2017 ; Von Kries et al., 2002). Plus tard, soit au cours de l'adolescence, cette association positive persiste, mais diminue à 42 % (Al Mamun et al., 2006). Il a également été rapporté que cette association est dose-dépendante avec un risque d'obésité qui augmente de 3 % à chaque cigarette supplémentaire, mais plafonne à 15 cigarettes par jour (Albers et al., 2018).

Plusieurs hypothèses concernant les mécanismes sous-jacents à l'association positive entre le tabagisme maternel durant la grossesse et l'obésité dans la population pédiatrique ont été avancées. La plus couramment suggérée est celle qui propose que le tabagisme maternel durant la grossesse soit associé à un retard de croissance intra-utérin et donc à un petit poids de naissance (Møller et al., 2014). Un petit poids de naissance serait à son tour associé à une croissance rapide de « rattrapage » après la naissance et à l'obésité durant l'enfance (Martin et al., 2017). Une autre hypothèse moins populaire suggère que ce serait plutôt le fait que le tabagisme maternel durant la grossesse soit associé à un plus faible niveau d'éducation et à de moins bonnes habitudes de vie chez les mères qui augmenterait le risque d'excès pondéral chez les enfants (Fingerhut et al., 1990 ; Oken et al., 2008a). Compte tenu de la disparité des résultats et des hypothèses proposées pour expliquer ces derniers, des recherches supplémentaires sont

nécessaires pour confirmer ou infirmer ces hypothèses et mieux comprendre les mécanismes d'action du tabagisme maternel durant la grossesse (ex. épigénétique) sur la santé pondérale de la population pédiatrique.

L'obésité abdominale

On dénombre peu d'études quant à l'impact de l'exposition au tabagisme maternel durant la grossesse sur le tour de taille et la distribution de l'adiposité dans la population pédiatrique. Les quelques travaux de recherche réalisés rapportent des résultats concordants. Ils révèlent que le tabagisme maternel durant la grossesse augmente le risque d'obésité abdominale de 50 % à 165 % dans la population pédiatrique âgée de 6 à 15 ans (Stevens et al., 2018 ; Timmermans et al., 2014). Une exposition au tabagisme maternel durant la grossesse favoriserait par ailleurs l'accumulation de tissus adipeux intra-abdominal entre l'âge de 9 et 18 ans (Leary et al., 2006 ; Syme et al., 2010). De plus, les conséquences d'une exposition au tabagisme maternel durant la grossesse différeraient pour les garçons et les filles, mais les résultats des études menées à cet égard restent contradictoires (Durmuş et al., 2014 ; Timmermans et al., 2014). À titre d'exemple, une étude rapporte qu'à l'âge de 6 et 7 ans, le risque d'obésité abdominale est plus élevé chez les garçons que chez les filles ayant été exposées au tabagisme maternel durant la grossesse (Timmermans et al., 2014). En revanche, une autre étude rapporte que ce sont plutôt les filles qui sont plus à risque de présenter une accumulation de tissu adipeux androïde que les garçons exposés (Durmuş et al., 2014). Étant donné l'hétérogénéité des résultats des diverses études quant à l'impact du tabagisme maternel durant la grossesse sur le risque d'obésité abdominale chez les garçons et les filles, et le peu d'information au sujet des mécanismes sous-jacents à ce phénomène, des travaux de recherche supplémentaires sont nécessaires. Ces derniers pourraient, en premier lieu, déterminer si des garçons ou des filles est le plus affecté par une exposition au tabagisme maternel durant la grossesse et en deuxième lieu, déterminer les mécanismes sous-jacents à cet effet délétère sur la distribution du tissu adipeux dans cette même population.

Le taux de cholestérol HDL et de triglycérides

Les travaux de recherche ont permis de comprendre que la population pédiatrique ayant été exposée au tabagisme maternel durant la grossesse était plus à risque de présenter un profil

lipidique altéré que la population pédiatrique non exposée dès l'enfance. Par exemple, les études ont trouvé qu'à l'âge de 8 ans, ces enfants présenteraient un taux de cholestérol HDL moins élevé et un taux de triglycérides plus élevé que les enfants non exposés (Ayer et al., 2011). De plus, le profil lipidique de cette population continuerait à s'altérer entre l'enfance et l'âge adulte. En effet, selon une étude longitudinale (de la naissance à l'âge de 27 ans), le taux de cholestérol total augmente progressivement de 0,12 mmol/L tous les 10 ans chez les individus ayant été exposés au tabagisme maternel durant la grossesse. Les études fournissent des hypothèses différentes quant aux mécanismes sous-jacents à ces résultats. Ayer et al. (2011) ont trouvé que le poids de naissance n'était pas un médiateur dans l'association significative et positive entre l'exposition au tabagisme maternel durant la grossesse et le profil lipidique altéré chez les enfants (Ayer et al., 2011). De leur côté, Jaddoe et al. (2008) ont proposé que le petit tour de taille à la naissance chez les enfants était un proxy du développement altéré du foie lors de la vie fœtale (Jaddoe et al., 2008). Cette altération serait à l'origine de l'altération du métabolisme lipidique durant l'enfance (Jaddoe et al., 2008).

La pression artérielle

L'association entre l'exposition au tabagisme maternel durant la grossesse et la pression artérielle élevée dans la population pédiatrique a fait l'objet d'une littérature substantielle au cours des deux dernières décennies. Les travaux de recherche rapportent que dans la population pédiatrique exposée, une pression artérielle systolique plus élevée de 0,26 mmHg à 2,4 mmHg se déclare durant l'enfance et persiste durant l'adolescence et l'âge adulte (Högberg et al., 2008 ; Wen et al., 2011). Les mécanismes proposés par les chercheurs pour expliquer cette élévation de la pression artérielle chez les individus exposés au tabagisme maternel durant la grossesse sont contradictoires. Néanmoins, c'est principalement l'hypothèse de l'implication du poids de naissance qui ressort le plus souvent dans ces travaux (Högberg et al., 2012 ; E. Oken et al., 2008 ; Wen et al., 2011).

La glycémie à jeun

La littérature concernant l'association entre l'exposition au tabagisme maternel durant la grossesse et le métabolisme glucidique dans la population pédiatrique est très réduite. À notre connaissance, la plupart des études menées sur cette question de recherche se sont surtout

intéressées à des populations d'adolescents et d'adultes âgés de 12 à 45 ans. Elles ont rapporté une association positive entre l'exposition au tabagisme maternel durant la grossesse, la glycémie à jeun et le risque de présenter un DT2 (Dior et al., 2014 ; Montgomery et al., 2002 ; Thomas et al., 2007). En effet, le risque de DT2 est respectivement plus élevé de 313 % et 394 % à l'adolescence et à l'âge adulte (Dior et al., 2014 ; Montgomery et al., 2002 ; Thomas et al., 2007) dans cette population. Ces études ont également souligné que cette association était influencée par la dose de cigarette consommée par la mère et par le sexe des enfants. Elles ont également suggéré que les mécanismes sous-jacents à ces altérations impliqueraient un retard de croissance intra-utérin, un gain de poids postnatal rapide ou encore un dérèglement du contrôle de l'appétit. En revanche, ces hypothèses restent à être confirmées ou infirmées et nécessitent donc des travaux de recherche plus approfondis.

De façon générale, le présent chapitre met en évidence une hétérogénéité des conclusions quant aux effets d'une exposition prénatale aux conditions gestationnelles sous-optimales telles que le DG, les désordres hypertensifs de la grossesse et le tabagisme maternel durant la grossesse sur la santé pondérale et cardiométabolique des jeunes. Par ailleurs, il met en évidence un vide dans la littérature quant à l'effet d'une exposition prénatale à plusieurs conditions gestationnelles combinées sur la santé pondérale et cardiométabolique des jeunes.

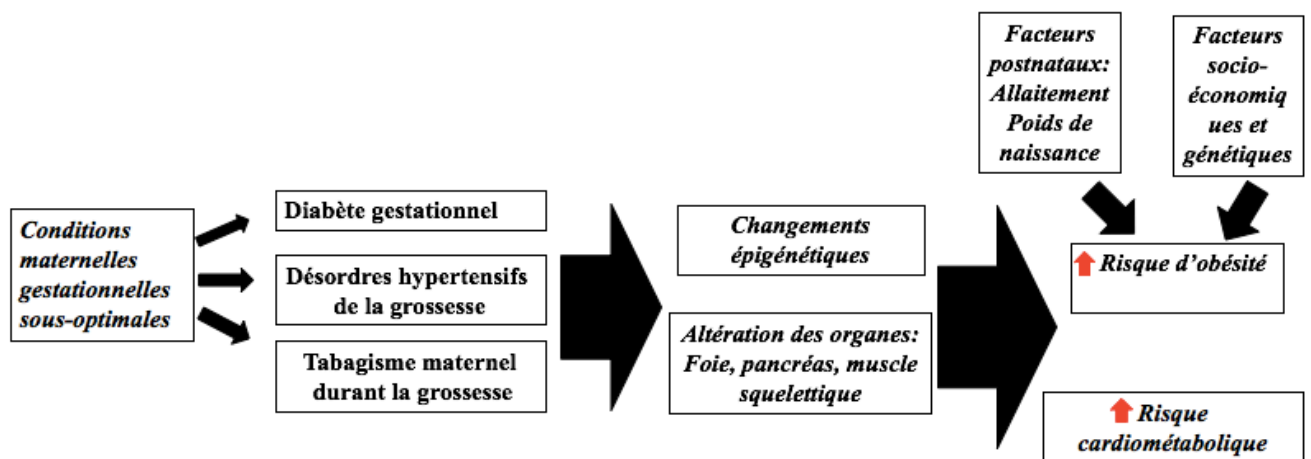


Figure 1. Mécanismes sous-jacents à l'impact des conditions de santé maternelle sous-optimales sur la santé pondérale et cardiométabolique de l'enfant

2 Chapitre 2 : Influence des habitudes de vie sur l'obésité et la santé cardiométabolique de la population pédiatrique

L'obésité et les facteurs de risque cardiométaboliques dans la population pédiatrique sont, à long terme, les pourvoyeurs de plusieurs des 10 plus importantes causes de mortalité au monde (ex. les cardiomyopathies ischémiques et le diabète) (Reilly & Kelly., 2011 ; Saydah et al., 2013). Pour cette raison, la communauté scientifique est activement à la recherche de stratégies de prévention et d'intervention depuis plusieurs décennies auprès de cette population. On compte l'amélioration des habitudes de vie parmi les stratégies identifiées comme étant efficaces à contrecarrer l'obésité (Brown et al., 2019 ; Mead et al., 2017) et les facteurs de risque cardiométaboliques pédiatriques (Blüher et al., 2014). Dans le présent chapitre, les bénéfices pour la santé pondérale et cardiométabolique liés à l'alimentation, l'activité physique (AP) et le sommeil dans la population pédiatrique seront abordés. On y rapportera aussi les rares travaux de recherche ayant étudié l'effet de saines habitudes de vie sur la santé pondérale et cardiométabolique de populations pédiatriques ayant été exposées à une condition gestationnelle sous-optimale.

2.1 Habitudes alimentaires et santé pondérale et cardiométabolique pédiatrique

Le concept de la saine alimentation a évolué selon les préoccupations de santé publique de chaque époque. Il est aujourd'hui défini par l'OMS comme étant une alimentation diversifiée donnant la priorité aux aliments de valeur nutritive élevée pour fournir un apport énergétique adéquat au maintien d'un poids santé (OMS., 2009). En alimentation, les plus récentes recommandations canadiennes quantifiables préconisent pour toutes catégories d'âges confondues une alimentation riche en fruits et légumes, en produits céréaliers à base de grains entiers et en aliments protéinés. Il est recommandé aux jeunes de consommer chaque jour : 6 portions de fruits et légumes, 3 à 4 portions de produits laitiers et 6 portions de produits céréaliers (Katamay et al., 2007). La présente section abordera les effets des fruits et légumes,

des produits laitiers et des produits céréaliers sur la santé pondérale et cardiométabolique de la population pédiatrique repris dans nos travaux. À noter qu'étant donné que le nouveau guide alimentaire canadien (Bernier., 2019) ne présente pas de portions spécifiques à chaque groupe alimentaire, cette section se référera aux recommandations quantifiables du guide alimentaire canadien de 2007 (Katamay et al., 2007) pour les jeunes âgés de 9 à 13 ans.

2.1.1 La consommation de fruits et légumes

L'effet sur la santé pondérale

Les fruits et les légumes sont une importante source de fibres alimentaires (Slavin & Lloyd., 2012), un élément connu pour ses effets bénéfiques sur la santé pondérale et métabolique des jeunes (Kranz et al., 2012). Les propriétés digestives des fibres alimentaires diminuent l'absorption des lipides et augmentent la sensation de satiété, ce qui réduit l'ingestion calorique et le risque d'obésité (Slavin., 2005).

La littérature a largement exploré l'effet de la consommation des fruits et légumes sur l'IMC et l'adiposité de la population pédiatrique générale. Le plus souvent, ces travaux ont étudié l'impact des fruits et légumes lorsqu'ils étaient associés à la consommation d'autres groupes alimentaires tels que les céréales et les produits laitiers (Wall et al., 2018 ; Matthews et al., 2011 ; Velázquez-López et al., 2014) (Miller et al., 2011). Ces travaux ont rapporté que ce type de diète était associée à un IMC et un tour de taille moins élevés chez les enfants et les adolescents (Bacopoulou et al., 2017 ; Schröder et al., 2010). De leur côté, les études ayant étudié le lien entre la quantité et la fréquence de consommation des fruits et légumes dans cette population ont rapporté qu'entre l'âge de 6 et 19 ans, la consommation de fruits et légumes diminuait de 35 % le risque de surpoids et de 7 % le risque d'obésité (Wall et al., 2018 ; Matthews., 2011 ; Mellendick et al., 2018 ; Miller et al., 2011). Bien que l'effet protecteur de la consommation des fruits et légumes soit largement documenté dans la population pédiatrique, peu de travaux ont exploré le mécanisme physiologique impliqué dans cet effet protecteur. En revanche, les études dans la population adulte générale montrent que la consommation de ce groupe alimentaire est associée à une sensation de satiété plus importante et à une diminution de la sensation de faim.

Ces deux facteurs seraient tous deux à l'origine d'une diminution des apports énergétiques des individus et donc du risque d'excès pondéral (Schröder., 2007).

En ce qui concerne l'effet de la consommation des fruits et légumes dans la population pédiatrique exposée à une ou plusieurs conditions gestationnelles sous-optimales, une seule étude a étudié cette habitude de vie dans une population d'enfants ayant été exposée au DG. Cette étude rapporte que la consommation de fruits et légumes réduit le risque d'embonpoint chez ces enfants (Dugas et al., 2019). De futures études sont nécessaires afin de confirmer ou infirmer les résultats de l'étude de Dugas et al (2019) et de comprendre si les mécanismes sous-jacents à l'effet des fruits et légumes sur la santé pondérale de cette population diffèrent de ceux mis en évidence dans la population générale. L'étude de l'effet de ces aliments dans des populations pédiatriques exposées à d'autres conditions gestationnelles sous- optimales est aussi requise. Ceci permettrait de mieux informer d'éventuelles futures stratégies de prévention et d'intervention en nutrition auprès de ces populations.

L'effet sur la santé cardiométabolique

Sur le risque d'obésité abdominale

Les fruits et légumes sont des aliments riches en fibres, en vitamines comme la β carotène, l' α tocophérol et en polyphénols, des composés associés à des bénéfices sur la santé cardiométabolique (Slavin & Lloyd., 2012). Ils ont un effet protecteur sur le risque d'obésité abdominale dans la population pédiatrique (Al-Hazzaa et al., 2012 ; Downs et al., 2008). Les études montrent d'ailleurs que durant l'enfance, entre l'âge de 9 et 12 ans, la consommation journalière de ces aliments à raison d'un minimum de 3 portions, diminue le risque d'obésité abdominale de 4,3 % (Downs et al., 2008). Durant l'adolescence, cet effet protecteur des fruits et légumes persiste et gagne même en importance puisque le risque d'obésité abdominale diminue de 26 % entre l'âge de 14 et 19 ans (Al-Hazzaa et al., 2012). Par ailleurs, la qualité de l'alimentation serait également un important facteur protecteur vis à vis du risque d'obésité abdominale chez les jeunes. En effet, les études qui se sont intéressées à la qualité de l'alimentation sur la santé des jeunes ont rapporté que les diètes riches en fruits et légumes, produits laitiers et en produits céréaliers entiers (ex.la diète méditerranéenne) ont un effet

protecteur vis-à-vis de l'obésité abdominale chez les jeunes (Linardakis et al., 2008 ; Schröder et al., 2010 ; Pan et al, 2008 ; Zhu et al., 2015). Par exemple, l'étude de Schröder et al (2011) a montré que chez les jeunes âgés de 10 à 24 ans, un score d'adhésion élevé à la diète méditerranéenne était associé à une réduction de tour de taille. En effet, ils ont observé une diminution du tour de taille de 1,54 cm chez les sujets de leur étude après avoir contrôlé leurs analyses statistiques pour le sexe, l'âge et la taille (Schröder et al., 2010).

Dans la population pédiatrique exposée à une condition gestationnelle sous-optimale, l'effet de la consommation des fruits et légumes sur le tour de taille n'a été exploré que dans une seule étude (Dugas et al., 2019). Cette étude a porté, entre autres, sur l'effet de la consommation de fruits et légumes sur la santé pondérale d'une population d'enfants âgés de 6-8 ans ayant été exposée au DG. Elle a rapporté un effet protecteur de ces aliments quant à l'obésité abdominale et au pourcentage d'adiposité. Des travaux de recherche supplémentaires restent néanmoins nécessaires afin de confirmer ou d'infirmer les résultats de cette étude. Ces futures études pourraient également examiner l'effet de la consommation de fruits et légumes sur la santé pondérale des jeunes ayant été exposés à d'autres conditions gestationnelles sous-optimales que le DG.

Sur le taux de cholestérol HDL et de triglycérides

La littérature scientifique révèle que, dans la population pédiatrique générale, la consommation de fruits et légumes sur le profil lipidique a des répercussions bénéfiques. En effet, Lloyd et al. (1998) et Chaves et al. (2013) rapportent qu'entre l'âge de 10 et 17 ans, les taux de cholestérol total, de triglycérides et de cholestérol HDL seraient respectivement abaissés et élevés chez les individus consommant des fruits et légumes (Chaves et al., 2013 ; Lloyd et al., 1998). Cet effet protecteur est attribué aux propriétés digestives des fibres alimentaires que comprennent ces aliments et qui ont la capacité de diminuer l'absorption des lipides (Theuwissen & Mensink., 2008). En ce qui concerne les effets d'une alimentation riche en fruits et légumes sur le profil lipidique dans la population pédiatrique ayant été exposée à une ou plusieurs conditions gestationnelles sous-optimales, aucune étude n'existe à ce jour, ce qui souligne l'importance de futurs travaux de recherche sur la question.

Sur la pression artérielle

Les propriétés antioxydantes, vasoprotectrices et diurétiques des fruits et légumes ont un effet protecteur sur la pression artérielle dans la population pédiatrique. En effet, il a été montré que chaque 100 g supplémentaire de fruits et légumes par jour diminuait la pression artérielle de 0,4 mmHg dans la population pédiatrique (Shi et al., 2014 ; Zheng et al., 2017). Durant l'adolescence, cet effet protecteur serait d'autant plus fort lorsque les fruits et légumes sont combinés à au moins 2 portions de produits laitiers (Damasceno et al., 2011 ; Moore et al., 2005), suggérant ainsi que l'effet bénéfique de ces aliments résulte aussi de leur interaction avec ceux des autres groupes alimentaires. En ce qui concerne les effets d'une alimentation riche en fruits et légumes sur la pression artérielle de la population pédiatrique ayant été exposée à une ou plusieurs conditions gestationnelles sous-optimales, aucune étude n'existe à ce jour selon nos connaissances.

Sur la glycémie

Les études s'étant intéressées à l'effet de la consommation de fruits et légumes sur le métabolisme glucidique de la population pédiatrique rapportent pour leur part des résultats mitigés. En effet, un effet protecteur de ces aliments sur l'insulinémie, un paramètre de santé associé à la glycémie, a été rapporté chez les enfants âgés de de 8 à 13 ans (Chaves et al., 2013 ; Van Hulst et al., 2018). En revanche, d'autres travaux de recherche rapportent que la consommation des fruits et légumes serait associée au DT2 entre l'âge de 10 et 13 ans dans la population pédiatrique (Perichart-Perera et al., 2010). En ce qui concerne les effets de la consommation de fruits et légumes sur la glycémie dans une population pédiatrique ayant été exposée à une ou plusieurs conditions gestationnelles sous-optimales, aucune étude n'existe à ce jour, ce qui souligne l'importance de mener de futurs travaux ayant pour objectif d'examiner l'effet de ces aliments sur la santé de ce type de population.

2.1.2 La consommation de produits laitiers

L'effet sur la santé pondérale

Les produits laitiers sont des aliments riches en calcium. Beaucoup d'attention a été portée à l'égard de l'effet de la consommation de produits laitiers sur la santé pondérale de la population

pédiatrique. Ces travaux rapportent des résultats contradictoires. En effet, d'un côté, certains travaux suggèrent que ces aliments auraient un effet protecteur quant au risque d'obésité infantile. Selon ces travaux, la consommation de produits laitiers ralentirait la prise de poids entre l'âge de 5 et 9 ans (Johnson et al., 2007 ; Moore et al., 2005) et diminuerait le risque d'obésité et de surpoids de 38 % entre l'âge de 5 et 13 ans (Lu et al., 2016). De plus, chaque portion additionnelle de ces aliments abaisserait le risque d'obésité de 13 % supplémentaires (Lu et al., 2016). Cet effet protecteur est attribué à l'effet satiétogène de ces aliments qui a pour effet de diminuer la consommation de glucides et de lipides (Villarroel, et al., 2014 ; Keast et al., 2015). Cette satiété plus élevée et cette absorption diminuée des lipides serait due au calcium contenu dans les produits laitiers et diminueraient tous deux l'ingestion calorique et donc, la prise de poids chez les individus (Villarroel, et al., 2014).

D'un autre côté, d'autres travaux de recherche rapportent au contraire, une absence d'effet protecteur de la consommation de produits laitiers sur l'IMC, la prise de poids au cours de la petite enfance (Newby et al., 2004) et sur le pourcentage de masse grasse entre l'âge de 2 et 12 ans (Phillips et al., 2003 ; Louie et al., 2011). Selon les auteurs, cette absence d'effet protecteur pourrait être due au type de produits laitiers consommés (haute teneur en gras contre faible teneur en gras) par les enfants, à leur âge ou encore à leur état de santé (Louie et al., 2011). Compte tenu de la contradiction des résultats de ces différents travaux, de futures études sont nécessaires afin de tirer des conclusions claires quant à l'effet des produits laitiers sur la santé pondérale de la population pédiatrique. De plus, comme les effets des produits laitiers sur la santé pondérale des populations pédiatriques exposées à une ou plusieurs conditions gestationnelles délétères n'ont pas été étudiés, il serait intéressant que les futurs travaux de recherche s'intéressent à la question.

L'effet sur la santé cardiométabolique

Sur le risque d'obésité abdominale

Les études sur l'effet de la consommation de produits laitiers sur l'obésité abdominale dans la population pédiatrique générale ont été nombreuses durant la dernière décennie. Elles rapportent de façon générale, une diminution de 2,1 % du risque d'obésité abdominale dans cette population (Keast et al., 2015 ; Abreu et al., 2012 ; Bel-Serrat et al., 2014 ; Hirschler et al., 2009). Dans une population pédiatrique exposée au DG, une étude par Dugas et al. (2019) rapporte que

la consommation d'un minimum de 2 portions de produits laitiers par jour est associée à une diminution du risque d'obésité abdominale et souligne que des études supplémentaires sont nécessaires afin de comprendre les mécanismes sous-jacents à cet effet protecteur. Dans la population pédiatrique générale, cet effet protecteur serait attribuable au fait que la consommation de produits laitiers favoriserait l'adhésion à une diète plus saine (Abreu et al., 2012).

Sur le taux de cholestérol HDL et de triglycérides et sur la glycémie

En ce qui concerne l'effet de la consommation de produits laitiers sur profil lipidique et la glycémie de la population pédiatrique générale, les études s'avèrent peu nombreuses et contradictoires. Certains travaux de recherche rapportent un effet protecteur sur l'insulinémie, mais pas sur la glycémie entre l'âge de 2 et 18 ans dans la population pédiatrique générale (Hirschler et al., 2009 ; Zhu et al., 2015). En ce qui concerne le profil lipidique de cette population, une seule étude s'est intéressée à l'effet des produits laitiers sur ce dernier et rapporte que la consommation de ces aliments aurait un effet délétère sur la triglycéridémie durant l'enfance (Hirschler et al., 2009). Par ailleurs, les études sur l'effet de la consommation des produits laitiers sur la santé cardiométabolique des enfants ayant été exposés à une ou plusieurs conditions gestationnelles sous-optimales sont inexistantes, ce qui montre la nécessité de mener des études à ce sujet.

Sur la pression artérielle

L'effet de la consommation des produits laitiers sur la pression artérielle dans la population pédiatrique est bénéfique. En effet, les travaux de recherche à ce sujet rapportent que la consommation de produits laitiers à partir des 18 premiers mois de vie, et tout au long de l'enfance et de l'adolescence diminue la pression artérielle en comparaison avec les enfants qui n'en consomment que peu (une portion par jour) ou pas du tout (Gopinath et al., 2014 ; Rangan et al., 2012 ; Yuan et al., 2013). Yuan et al. (2013) proposent que cet effet protecteur des produits laitiers soit dû à leur haute teneur en calcium qui aurait des propriétés antihypertensives (Yuan et al., 2013). Ils soulignent néanmoins que des études supplémentaires sont nécessaires pour

déterminer lequel des composants des produits laitiers est impliqué dans cet effet protecteur (Yuan et al., 2013).

2.1.3 La consommation de produits céréaliers

L'effet sur la santé pondérale

Au cours des deux dernières décennies, l'attention des chercheurs s'est tournée vers l'effet de la consommation des produits céréaliers sur la santé pondérale de la population pédiatrique générale (Choumenkovitch et al., 2013 ; Zanovec et al., 2010 ; Steffen et al., 2003). La majorité de ces travaux se sont concentrés sur les produits céréaliers à base de grains entiers, connus pour leurs plus importants apports en fibres alimentaires et en nutriments (Slavin, 2004) Comparé aux produits céréaliers raffinés (Aune et al., 2013). Ces travaux rapportent, de façon générale, que la consommation d'au moins 1,5 portion de produits céréaliers complets diminuerait de 40 % le risque d'obésité entre l'âge de 8 et 12 ans (Choumenkovitch et al., 2013 ; Zanovec et al., 2010 ; Steffen et al., 2003). Dans une population pédiatrique ayant été exposée au DG et âgée de 6 ans, une étude a montré que la consommation de produits céréaliers était associée à un meilleur profil anthropométrique comparé aux enfants non exposés (Dugas et al., 2019). Cependant, les auteurs de cette étude n'ont pas discuté et proposé des mécanismes potentiels à cet effet protecteur dans cette population. En dehors du contexte de l'exposition prénatale à une complication de grossesse, il a été proposé que l'effet protecteur de la consommation de produits céréaliers sur la santé pondérale des enfants soit dû à son association à une diète de meilleure qualité (O'Neil et al., 2011).

L'effet sur la santé cardiométabolique

Parmi les études ayant exploré l'effet de la consommation de produits céréaliers sur la santé cardiométabolique de la population pédiatrique générale, celles portant sur l'obésité abdominale et la glycémie des enfants et adolescents sont peu nombreuses. Néanmoins, ces dernières rapportent un effet protecteur sur l'obésité abdominale et la sensibilité à l'insuline chez les adolescents (Steffen et al., 2003 ; Hur & Reicks., 2012). Toutefois, cet effet disparaissait lorsque les analyses statistiques étaient contrôlées pour la consommation de fibres ou pour la

consommation d'autres groupes alimentaires. Ce constat suggère que la teneur en fibre des produits céréaliers et leur interaction avec les aliments des autres groupes alimentaires joue un rôle important quant à leur potentiel effet protecteur (Hur & Reicks., 2012 ; Zanovec et al., 2010). Dans une population pédiatrique exposée au DG, une étude a permis d'identifier que la consommation de produits céréaliers avait un effet protecteur quant au risque d'obésité abdominale (Dugas et al., 2019). Les auteurs n'ont cependant pas avancé d'hypothèse quant aux mécanismes sous-jacents à cet effet protecteur. Les futurs travaux pourraient donc se pencher sur l'effet des produits céréaliers sur la santé cardiométabolique de la population pédiatrique générale, et celle des diverses populations pédiatriques exposées à une ou plusieurs conditions gestationnelles sous-optimales.

2.1.4 La pratique d'activité physique

L'activité physique (PA) tient un rôle important dans la croissance, le renforcement des systèmes cardiovasculaire et osseux des enfants et adolescents, tout comme elle est importante pour la santé pondérale et cardiométabolique de la population pédiatrique (Alves., 2019). Au Canada, les recommandations nationales encouragent la population pédiatrique à pratiquer au moins 60 minutes d'activité physique d'intensité moyenne à élevée à raison d'au moins trois fois par semaine entre l'âge de 5 et 17 ans (Tremblay et al., 2016). Aux 60 minutes d'activité physique d'intensité moyenne à élevée, ces mêmes recommandations ajoutent l'importance d'incorporer des exercices de musculation et de renforcement musculaire et osseux à raison d'au moins trois fois par semaine (Tremblay et al., 2016).

L'effet sur la santé pondérale

La pratique d'AP participe au maintien d'un poids approprié à l'âge et au sexe (Chaput et al., 2010). Elle diminue également le risque d'obésité et de surpoids dans la population pédiatrique (García-Hermoso et al., 2018). Les bénéfices de la pratique d'AP sur la santé pondérale de la population pédiatrique sont attribués à ses effets sur le contrôle de l'ingestion calorique (Blundell et al., 2011), de l'appétit et de la dépense énergétique (Blundell et al., 2011), ce qui favoriserait un statut pondéral approprié à l'âge et à son maintien entre l'enfance et l'adolescence (Chaput et al., 2010). Chez les enfants, la pratique d'AP et ses effets protecteurs sur le risque d'excès pondéral ont été largement étudiés (García-Hermoso et al., 2018 ; Janssen

& LeBlanc., 2010 ; Mei et al., 2016). Selon ces études, ce risque diminue de 33 % à 279 % selon l'âge et l'outil de mesure de l'AP utilisé (accélérométrie ou questionnaire auto-administré). Dans le contexte des interventions en AP dont l'objectif est de diminuer l'obésité dans la population pédiatrique, une revue systématique menée par Mead et al. (2017) a montré que ces interventions étaient efficaces, mais que les évidences restent de faible qualité (Mead et al., 2017). Les bénéfices de l'AP quant à l'obésité seraient d'autant plus importants lorsque les interventions combinent un entraînement aérobie à un entraînement musculaire chez les enfants. En effet, une méta-analyse a montré une diminution du score Z pour l'IMC de 28,8 % dans le cas d'une intervention comprenant seulement un entraînement aérobie contre une diminution de 31,5 % dans le cas d'interventions combinant l'entraînement aérobie à l'entraînement musculaire (Kelley et al., 2017).

Les études sont inexistantes en ce qui concerne l'effet de l'AP sur la santé de la population pédiatrique ayant été exposée au DG, aux désordres hypertensifs de la grossesse ou encore au tabagisme maternel durant la grossesse. Toutefois, une étude se rapproche de ce contexte (Labayen et al., 2013). Cette dernière a étudié dans une population pédiatrique, l'effet de l'AP sur l'association positive entre le poids de naissance et le taux de leptine (Labayen et al., 2013), une hormone associée au surpoids. Elle a rapporté que la pratique d'au moins 60 minutes d'AP par jour diminuait l'effet délétère du petit poids de naissance (soit un poids supérieur ou égal à 1 500 g et inférieur à 2 500 g) sur le taux de leptine, mais seulement chez les adolescentes. Les auteurs de cette étude n'ont pas clairement expliqué cette spécificité liée au sexe. En revanche, ils ont discuté l'effet protecteur de l'AP sur le taux de leptine. Ils ont suggéré que l'effet protecteur de l'AP sur le taux de leptine passait par une augmentation de la sensibilité à l'insuline. Dans le futur, il serait intéressant d'étudier les effets de l'AP dans ce type de population pédiatrique.

L'effet sur la santé cardiométabolique

L'effet de l'AP sur la santé cardiométabolique des enfants a fait l'objet de nombreux travaux (Carson et al., 2013 ; Chaput et al., 2013 ; Chinapaw et al., 2018, Cesa et al., 2014 ; Owen et al, 2010 ; Carson et al., 2014). Ces travaux rapportent, par exemple, que la pratique

d'AP d'intensité moyenne à vigoureuse diminue le risque d'obésité abdominale de 5,5 % à 12,2 % chez les enfants et adolescents âgés de 9 à 15 ans (Carson et al., 2013 ; Owen et al., 2011). Par ailleurs, la pratique d'AP d'intensité moyenne à vigoureuse est négativement associée à la résistance à l'insuline, au taux de triglycérides qui sont respectivement diminués de 10,2 % et 5,8 % et est positivement associée au taux de cholestérol-HDL dans la population pédiatrique scolarisée au primaire (Owen et al., 2010). Selon une méta-analyse ayant inclus un peu plus de 10 000 enfants âgés de 6 à 12 ans, la pratique d'AP diminue également la pression artérielle systolique de 1,2 mmHg et la pression artérielle diastolique de 1,3 mmHg (Cesa et al., 2014). De plus, l'importance de l'effet protecteur de l'AP dépendrait de sa durée et de son intensité ainsi que rapporté par les travaux de Carson et al (2014) qui ont montré que chaque heure additionnelle d'AP d'intensité moyenne à élevée par jour diminuait la pression artérielle systolique de 3,4 mmHg, le tour de taille de 5,5 % et le taux d'insuline de 25,8 % (Carson et al., 2014).

Aucune étude ne s'est intéressée spécifiquement à l'effet l'AP sur l'association entre les conditions gestationnelles sous-optimales que sont les désordres hypertensifs de la grossesse et le tabagisme maternel durant la grossesse, et les facteurs de risque cardiométaboliques dans la population pédiatrique. L'étude s'en rapprochant le plus a révélé dans une population d'enfants de petit poids de naissance, que l'AP n'avait aucun effet protecteur sur leur santé cardiométabolique. En effet, quelle que soit l'intensité de l'AP pratiquée par les participants de cette étude, aucun effet protecteur n'a été montré sur leur risque d'obésité abdominale et leur sensibilité à l'insuline (Ridgway et al., 2011). Les auteurs de ces travaux ont proposé que l'effet protecteur de l'AP puisse apparaître plus tard dans la vie dans cette population.

2.1.5 La durée de sommeil

L'effet sur la santé pondérale

Le sommeil joue un rôle important dans la croissance, le développement cognitif et le bien-être physique et psychologique des enfants (Gruber et al., 2014 ; Tham et al., 2017). Dans la population pédiatrique, un sommeil optimal implique : une durée de 8 heures à 11 heures par jour en fonction de l'âge, une bonne qualité de sommeil et une régularité dans les heures du coucher et du lever (Gruber et al., 2014). Au Canada, les recommandations préconisent une

durée de sommeil de 9 à 11 heures par jour pour les enfants âgés de 5 à 13 ans et de 8 à 10 heures par jour pour les adolescents âgés de 14 à 17 ans (Tremblay et al., 2016). Bien que les recommandations en sommeil soient similaires à travers le monde (Chaput et al., 2018), la définition d'une courte durée de sommeil est assez hétérogène dans la littérature scientifique. De façon générale, les études considèrent qu'un nombre d'heures de sommeil inférieur à 8 heures par jour chez les enfants et les adolescents comme étant une courte durée de sommeil (Fatima et al., 2018 ; Cappuccio et al., 2008).

De nos jours, la majorité des enfants et des adolescents présentent plus un manque de sommeil qu'un excès (Keyes et al., 2015). Ainsi, la plupart des travaux de recherche réalisés dans le domaine concernant le lien entre le sommeil et la santé pondérale de cette population sont limités à l'étude des effets de la courte durée de sommeil. Les récentes revues systématiques et métaanalyses ayant exploré ce lien à différentes périodes de l'enfance et de l'adolescence rapportent qu'une courte durée de sommeil est positivement associée au risque d'obésité. Ce risque se situe entre 89 % et 123 % chez les enfants, et entre 30 % et 78 % chez les adolescents (Fatima et al., 2015 ; Miller et al., 2018 ; Cappuccio et al., 2008 ; Seo & Shim., 2019).

Les mécanismes sous-jacents au lien entre le sommeil et l'obésité dans la population pédiatrique incluraient un impact du sommeil sur les hormones liées au poids comme la leptine, la ghréline, le cortisol et l'hormone de croissance (Chen et al., 2008). Les autres habitudes de vie telles que l'alimentation et l'AP seraient également affectées négativement par le manque de sommeil. En effet, le manque de sommeil serait associé à une hyperphagie due à l'effet du sommeil sur les hormones régulant l'appétit (Magee et al., 2009) et à une diminution de l'AP (Beebe et al., 2013 ; Garaulet et al., 2011 ; Kjeldsen et al., 2014). Dans la population pédiatrique ayant été exposée à des conditions gestationnelles sous-optimales telles que les désordres hypertensifs de la grossesse ou au tabagisme maternel durant la grossesse, aucune étude sur l'effet du sommeil et ses mécanismes sur la santé pondérale n'existe à ce jour. Ainsi des recherches supplémentaires quant à l'effet du sommeil sur la santé pondérale de ce type de population sont nécessaires.

L'effet sur la santé cardiométabolique

L'effet du sommeil sur la santé cardiométabolique de la population est un domaine de recherche relativement nouveau, mais en plein essor depuis ces dix dernières années. Globalement, dans la population pédiatrique, les études sur l'effet du sommeil sur sa santé cardiométabolique ont plus porté sur l'effet de ce dernier sur le risque d'obésité abdominale le profil lipidique et la pression artérielle. Par contre, le lien entre le sommeil et la glycémie reste largement inexploré dans cette population.

Sur le risque d'obésité abdominale

Les travaux au sujet du lien entre le sommeil et l'obésité abdominale dans la population pédiatrique rapportent que la durée de sommeil serait inversement associée à l'obésité abdominale (Carson et al., 2016 ; Li et al., 2017 ; Rodrigues et al., 2016). Les mécanismes impliqués dans cet effet protecteur vis-à-vis de l'obésité abdominale seraient similaires à ceux que nous avons brièvement cités un peu plus tôt dans la section ayant porté sur le lien entre le sommeil et l'obésité.

Sur le taux de cholestérol HDL et le taux de triglycérides

Bien que les résultats des études soient hétérogènes, plusieurs indications pointent vers un effet bénéfique d'un sommeil respectant les recommandations sur le taux de cholestérol HDL (Kruisbrink et al., 2017 ; Li et al., 2017 ; Rodrigues et al., 2016). En revanche, le taux de triglycérides ne serait pas affecté par le sommeil (Carson et al., 2016 ; Rodrigues et al., 2016 ; Sayin & Buyukinan., 2016). Les mécanismes sous-jacents à l'effet du sommeil sur le profil lipidique de la population pédiatrique sont encore mal connus. Quelques hypothèses sont cependant avancées. Ces dernières proposent que le sommeil influence le profil lipidique via un excès pondéral ou encore via une perturbation du rythme circadien qui est aussi associé au profil lipidique (Quist et al., 2016).

Sur la pression artérielle

Les résultats des études sur le lien entre la durée de sommeil et la pression artérielle dans la population pédiatrique sont hétérogènes (Fobian et al., 2018 ; Carson et al., 2016 ; Feliciano et al., 2018 ; Navarro-Solera et al., 2015 ; Morita et al., 2016 ; Paciência et al., 2016). Par exemple, plusieurs travaux rapportent que la pression artérielle systolique serait abaissée par une durée

de sommeil conforme aux recommandations selon l'âge (Carson et al., 2016 ; Feliciano et al., 2018 ; Navarro-Solera et al., 2015). *A contrario*, d'autres travaux rapportent soit un effet délétère soit une absence d'effet du sommeil sur la pression artérielle durant l'adolescence (Morita et al., 2016 ; Paciência, Araújo, & Ramos, 2016), mais il est possible que ces résultats soient dus à une mesure du sommeil via un questionnaire auto-administré, une méthode connue pour être moins fiable que d'autres méthodes comme l'accélérométrie ou la polysomnographie (Sadeh., 2015).

Sur la glycémie

Le lien entre le sommeil et la glycémie est très peu connu dans la population pédiatrique. Une seule étude a rapporté qu'une durée plus importante de sommeil et une meilleure qualité de ce dernier était négativement associée à la glycémie post-prandiale dans une population pédiatrique (Zhu et al., 2015). D'autres travaux rapportent, de leur côté, une absence d'effet protecteur du sommeil sur la glycémie de la population pédiatrique (Sayin & Buyukinan., 2016). Ceci suggère la nécessité que plus de travaux de recherche soient menés en ce qui concerne ce potentiel lien dans le futur. Par ailleurs, les futures recherches devraient aussi s'intéresser à ce lien dans diverses populations pédiatriques ayant été exposées à une ou plusieurs conditions gestationnelles sous-optimales puisque aucune étude à ce sujet n'est répertoriée dans la littérature.

De façon générale, bien que la littérature ait mis en évidence quelques contradictions concernant les effets protecteurs des habitudes de vie sur la santé de la population pédiatrique, ce chapitre montre que l'adoption de saines habitudes de vie peut être une stratégie intéressante pour préserver la santé pondérale et cardiométabolique de la population pédiatrique. Ce chapitre met également en évidence un quasi vide dans la littérature en ce qui concerne les effets des habitudes de vie sur la santé pondérale et cardiométabolique des enfants ayant été exposés à des conditions gestationnelles sous-optimales (indépendantes ou combinées).

3 Chapitre 3 : Études

3.1 Problématique :

L'obésité est reconnue depuis plusieurs décennies comme étant un problème de santé publique majeur (James et al., 2004). En effet, cette condition touche une importante partie de la population à travers le monde (Arroyo-Johnson et al., 2016) et il est bien établi aujourd'hui que ses conséquences sur la santé des individus sont majeures et délétères (Head., 2015). En effet, l'obésité est à l'origine de nombreuses maladies chroniques telles que le diabète, l'hypertension et les dyslipidémies, des pathologies responsables d'un raccourcissement de la durée et de la qualité de vie des individus (Head., 2015). À ce jour, selon les plus récentes statistiques, ce sont près de 1,9 milliard d'adultes qui sont touchés par l'obésité dans le monde (OMS., 2018b). De plus, les futures projections ne sont guère optimistes puisqu'elles prévoient que dans des pays comme le Canada, un adulte sur trois sera en situation de surpoids en 2031 (Bancej et al., 2015).

On sait, depuis l'hypothèse de Barker, qu'en plus des facteurs héréditaires, socio-économiques et environnementaux, l'environnement intra-utérin joue un rôle à court et à long terme sur la santé pondérale et cardiométabolique des individus (Barker., 2002). Comme nous l'avons vu dans le 1^{er} et le 2^e chapitre de cette thèse, la littérature montre des résultats contradictoires en ce qui concerne l'impact des conditions gestationnelles sous-optimales telles que le DG, les désordres hypertensifs de la grossesse et le tabagisme maternel durant la grossesse sur la santé pondérale et cardiométabolique des jeunes. De plus, malgré le fait qu'il soit fréquent que les femmes enceintes présentent plusieurs complications gestationnelles à la fois [(ex. il est fréquent que le DG se combine aux désordres hypertensifs de la grossesse) (Östlund et al., 2004 ; Yogev et al., 2004 ; Schneider et al., 2012)], l'impact de la combinaison des conditions gestationnelles sous-optimales sur la santé pondérale et cardiométabolique des enfants et adolescents n'a pas été étudié. Enfin, bien que quelques mécanismes sous-jacents aux effets délétères des conditions gestationnelles sous-optimales telles que le DG, les désordres hypertensifs de la grossesse et le tabagisme maternel durant la grossesse, sur la santé pondérale et cardiométabolique des jeunes aient été proposés dans la littérature (Toschke et al., 2015 ; Gluckman et al., 2004 ; Ruchat et

al., 2013), aucune étude n'a encore exploré si une réponse physiologique altérée au repos et durant l'activité physique pouvait faire partie de ces mécanismes.

Ainsi, l'étude de l'étiologie de l'obésité et des facteurs de risque cardiométabolique et de leurs mécanismes dans le contexte d'une exposition intra-utérine à une ou plusieurs conditions gestationnelles sous-optimales est nécessaire. Ces travaux contribueraient à informer de futures des stratégies de santé publique spécifiques à cette population.

3.2 Objectifs et hypothèses de recherche

L'objectif principal de cette thèse est de mieux comprendre l'impact d'un environnement intra-utérin délétère sur la santé pondérale et cardiométabolique des jeunes. Le premier sous-objectif de cette thèse est de mieux comprendre l'impact d'une ou plusieurs conditions gestationnelles sous-optimales (DG, désordres hypertensifs de la grossesse, tabagisme maternel durant la grossesse) sur le risque d'obésité et de facteurs de risque cardiométaboliques dans la population pédiatrique. Le deuxième sous-objectif de cette thèse est d'étudier les mécanismes sous-jacents à l'impact de la santé maternelle sur la santé des jeunes. Enfin, le dernier sous-objectif de cette thèse est d'étudier si de saines habitudes de vie durant l'enfance peuvent être protectrices vis-à-vis de l'obésité et des facteurs de risque cardiométaboliques chez les enfants ayant été exposés à une ou plusieurs conditions gestationnelles sous-optimales.

Pour répondre à ces objectifs, cette thèse a eu recours aux données du projet QUEbec Adipose and Lifestyle Investigation in Youth (QUALITY) (Lambert et al., 2012). L'étude QUALITY est une étude longitudinale ayant suivi, entre 2005 et 2015, une population de jeunes québécois de l'enfance à l'âge adulte. Les objectifs de cette étude étaient de mieux comprendre l'histoire naturelle du surpoids et ses conséquences cardiométaboliques associées (la dyslipidémie, l'hyperinsulinémie, la dysglycémie, l'inflammation et l'hypertension artérielle) chez les jeunes à risque de développer une obésité. Comme l'objectif principal de l'étude QUALITY n'était pas d'étudier l'impact de la santé maternelle sur la santé pondérale et cardiométabolique des jeunes, les seules données disponibles sur la santé et les habitudes de vie maternelles durant la grossesse que nous avons utilisées étaient en rapport avec : le DG, les désordres hypertensifs de la grossesse et le tabagisme maternel durant la grossesse.

Cette thèse comprend trois articles originaux. La première étude propose l'hypothèse qu'une exposition intra-utérine à une ou plusieurs conditions gestationnelles sous-optimales soit associée à un risque plus élevé d'obésité et/ou à des facteurs de risque cardiométaboliques durant l'enfance et le début de l'adolescence. La deuxième étude propose l'hypothèse que cette population présente une altération de l'oxydation de substrat énergétique au repos et durant l'AP ainsi qu'une efficacité mécanique altérée durant l'AP, ce qui pourrait expliquer son risque plus élevé de présenter une obésité. Enfin, la troisième étude propose l'hypothèse que la pratique d'AP, la consommation de fruits et légumes, de produits céréaliers et de produits laitiers et un sommeil optimal auraient un effet protecteur sur la santé pondérale et cardiométabolique de cette population.

3.3 Étude 1

Le premier projet de recherche de cette thèse s'est articulé autour de trois objectifs. Le premier objectif était de confirmer/infirmier l'existence d'une association entre des conditions gestationnelles sous optimales (DG, les désordres hypertensifs durant la grossesse et le tabagisme maternel durant la grossesse), l'obésité et les facteurs de risque cardiométaboliques (obésité abdominale, triglycérides élevés, faible taux de cholestérol HDL, hypertension, hyperglycémie à jeun) chez les enfants (8-10 ans) et si ces associations positives perduraient durant le début de l'adolescence (10-12 ans). En second lieu, l'objectif de ce projet était d'étudier si une exposition intra-utérine à plus d'une condition gestationnelle sous optimale avait un impact délétère sur la santé pondérale et/ou cardiométabolique des enfants et perdurait durant le début de l'adolescence. Enfin, le dernier objectif de ce projet était d'explorer si les conséquences d'une exposition intra-utérine à une ou plusieurs conditions gestationnelles sous optimales différaient entre les deux sexes durant l'enfance (8-10 ans) et le début de l'adolescence (10-12 ans).

3.4 Étude 2

Cette étude a eu pour objectif d'étudier auprès d'une cohorte d'enfants âgés de 8 à 10 ans si une exposition au DG, aux désordres hypertensifs de la grossesse et au tabagisme maternel durant la grossesse entraînait une altération de la réponse physiologique au repos (avant l'exercice) et

durant l'exercice et expliquerait le risque plus élevé de cette population de présenter une obésité. Pour ce faire, cette étude a comparé l'efficacité mécanique des enfants exposés (au DG, au désordres hypertensifs de la grossesse et au tabagisme maternel durant la grossesse) durant un effort progressif sur vélo (effort sous-maximal et maximal) et l'oxydation des substrats énergétiques (les glucides et les lipides) au repos (avant l'effort) et durant l'effort sous-maximal avec ceux des enfants non exposés.

3.5 Étude 3

Cette troisième étude a eu pour objectif d'examiner dans une population d'enfants âgés entre 8 et 10 ans, si les effets délétères d'une exposition à une ou plusieurs conditions gestationnelles sous optimales (DG, désordres hypertensifs de la grossesse, tabagisme maternel durant la grossesse) sur la santé pondérale et cardiométabolique pouvaient être contrecarrés par de saines habitudes de vie (alimentation, activité physique, sommeil). Pour ce faire, cette étude a utilisé les résultats de la première étude de cette thèse pour ensuite étudier l'effet de chaque habitude de vie (alimentation, activité physique, sommeil) sur les associations positives entre les conditions gestationnelles sous optimales (indépendantes ou combinées), l'obésité et les facteurs de risque cardiométaboliques chez les enfants et les garçons et filles.

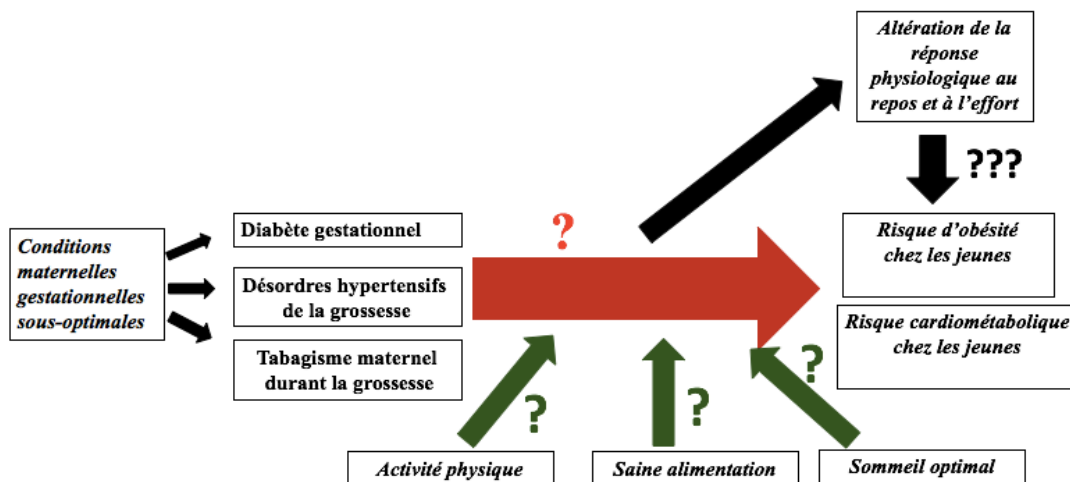


Figure 2. Objectifs des trois projets de recherche de cette thèse

3.6 Article 1

Are Suboptimal *in utero* Conditions Associated with Obesity and Cardiometabolic Risk Factors in Caucasian children?

Statut : En revue « Diabetes and metabolic syndrome Clinical Research and Review ».

Are Suboptimal *in utero* Conditions Associated with Obesity and Cardiometabolic Risk Factors in Caucasian children?

Running title : Pregnancy, childhood obesity and metabolic health

Soraya Saidj¹, Melanie Henderson^{2,3}, Stephanie-May Ruchat⁴, Gilles Paradis⁵, Andraea Van Hulst⁶, Michael Zappitelli⁷, Marie-Eve Mathieu^{1,2}

¹School of Kinesiology and Physical Activity Sciences, Université de Montréal, Montréal, QC, Canada; ² Research Center, Sainte-Justine University Hospital, Montréal, Qc, Canada; ³Department of Pediatrics, Université de Montréal, Montréal, Qc, Canada; ⁴Department of Human Kinetics, Université du Québec à Trois-Rivières, Trois-Rivières, QC, Canada ; ⁵Department of Epidemiology, Biostatistics, and Occupational Health, McGill University, Montréal, Qc, Canada; ⁶Ingram School of Nursing, McGill University, Montréal, Qc, Canada; ⁷Department of Pediatrics, Division of Nephrology, Hospital for Sick Children, University of Toronto, Toronto, ON, Canada.

Corresponding author:

Marie-Eve Mathieu

me.mathieu@umontreal.ca

École de kinésiologie et des sciences de l'activité physique, Université de Montréal,

CEPSUM 2100, boul. Édouard-Montpetit, Bureau 8202,

Montréal (Canada) H3T 1J4

Authors disclosure statement: No competing financial interests exist.

Abstract

Objective: To explore the association between *in utero* exposure to suboptimal gestational factors (SGF ; gestational diabetes mellitus, hypertensive disorders during pregnancy, maternal smoking during pregnancy), childhood obesity, and cardiometabolic risk factors. **Methods:** Data were obtained from the “Quebec Adiposity and Lifestyle Investigation in Youth” longitudinal study (QUALITY) composed of 630 Caucasian children recruited at age 8–10 (first visit V1; n=619) and followed-up 2 years later (V2; n=557). Multivariate logistic regression models were used. **Results:** In the cohort, maternal smoking during pregnancy was associated with higher odds of obesity (OR1=2.00, 95% CI 1.25-3.20, OR2=2.29, 95% CI 1.26-4.16) at both visit and with higher odds of high waist circumference (OR1=1.96, 95% CI 1.24-3.1) at V1. Hypertensive disorders during pregnancy were associated with higher odds of obesity (OR1=2.37, 95% CI 1.17-4.80) at visit 1. Joint exposure to SGF was associated with higher odds of: high waist circumference (OR1=1.42, 95% CI 1.06-1.91) at V1, obesity (OR2= 1.63, 95% CI 1.15-2.32) at V2 and low levels of HDL cholesterol (OR2=1.45, 95% CI 1.04-2.03) at V2. Analysis stratification by sex revealed that boys were more adversely affected by exposure to combined SGF while girls were more affected by exposure to maternal smoking during pregnancy. **Conclusion:** *In utero* exposure to an independent or combined SGF is associated with adverse adipose and cardiometabolic profiles in children, with sex specificities.

Keywords: children, obesity, pregnancy, cardiometabolic risk factors

Introduction

Childhood obesity has been attributed to an interaction of genetic and non-genetic factors such as a shift toward a less active lifestyle¹ and low-nutrient, energy-dense diets². Prenatal and possibly pre-conceptual factors may also play a role. According to Barker's theory of "Developmental Origins of Health and Disease" (DOHaD)³, an adverse environment early during development, particularly during intrauterine life, can result in permanent changes in fetus physiology and metabolism, with higher risks of later cardiometabolic diseases.

Offspring exposed to gestational diabetes mellitus (GDM) are more likely to be overweight or obese⁴ and to present components of the metabolic syndrome during childhood⁵ and early adolescence⁶. According to Clausen *et al.* (2009)⁷, the risk of metabolic syndrome in adulthood is four folds higher in a population exposed to GDM when compared with the general population. Similarly, offspring exposed to maternal hypertension during pregnancy are more likely to have high blood pressure during childhood⁸ and adolescence⁹ and to be overweight or obese in childhood¹⁰. A third factor of interest is maternal smoking during pregnancy. Offspring exposed to maternal smoking during pregnancy are more susceptible to be obese during childhood¹¹, adolescence and young adulthood¹², and to display higher levels of triglycerides and a lower level of high-density lipoprotein (HDL)¹³ compared to the non-exposed population. The association between suboptimal gestational factors (SGF) (GDM, hypertensive disorders of pregnancy, maternal smoking during pregnancy), obesity and cardiometabolic risk factors in children between age 8–10 and 10–12 years is to be confirmed. In addition, the association between joint exposure to SGF and obesity, as well as cardiometabolic risk factors during childhood remains to be established. This study aimed to explore, in a cohort of Caucasian children aged 8–10 (late childhood) at baseline and followed at 10–12 years of age (pubertal onset), the association between independent and joint exposure to SGF, obesity and cardiometabolic risk factors.

Methods

Population

This prospective study used data from the QUebec Adiposity and Lifestyle InvesTigation in Youth (QUALITY) study designed to increase understanding of the natural history of excess body weight and its associated cardiometabolic consequences in Caucasian youth at risk for the development of obesity (<http://www.etudequalitystudy.ca>)¹⁴. Data from a sample of 630 children aged 8–10 years at baseline [Visit 1 (V1); 2005–2008] of which 564 were followed 2 years later [Visit 2, 2007-2011 (V2)] were used. Inclusion criteria were for children to have at least one obese biological parent (i.e., body mass index [BMI] ≥ 30 kg/m² and/or a waist circumference of at least 88 cm for women or 102 cm for men). Exclusion criteria for children were to have type 1 or 2 diabetes; to have antihypertensive medications or steroids use; to follow a very strict diet (i.e. <600 kcal/day); to have a previous diagnosis of a serious illness, a psychological condition, or a cognitive disorder that precluded participation. The current analysis is restricted to children who were reported to be non-exposed to type 1 or 2 diabetes during pregnancy (pre-gestational diabetes) considering the differences in medical care, maternal and fetal outcomes with these two medical conditions¹⁵. The QUALITY study was approved by the Ethics Review Boards of the Sainte-Justine University Hospital Center and Québec Heart and Lung Institute. Written informed parental consent and child assent were obtained.

Suboptimal gestational factors

Data on maternal health conditions during pregnancy (i.e. GDM, hypertensive disorders during pregnancy, and maternal smoking during pregnancy) were collected using a self-administered questionnaire to parents, an approach known to be valid¹⁶. In the questionnaire, parents had to answer “yes” or “no” or “I don’t know” to the following questions, “Was the mother diagnosed with gestational diabetes during her pregnancy?”, “Was the mother diagnosed with hypertension during pregnancy?” and “Did the mother smoke during her pregnancy?”. Joint exposure to SGF was defined as the number of SGF to which the child was exposed to during pregnancy (0, 1, 2 or 3).

Anthropometric measures and obesity diagnosis

All anthropometric measures were obtained using standardized methods. Height was measured twice using a calibrated stadiometer (Ibiom, model 600, Ibiom Instruments Ltée, Sherbrooke, Quebec, Canada at Sainte-Justine Hospital and Medical Scales and Measuring Devices Seca Corp., Hanover, Maryland, USA at Quebec Heart and Lung Institute). Body weight was measured with a calibrated electronic balance at Sainte-Justine's hospital (Cardinal Detecto, 758C Series, Cardinal Scale Manufacturing Co., Webb City, Missouri, USA) and at the Laval hospital (Tanita, model TBF-300A, Arlington Heights, Illinois, USA). Waist circumference was measured twice to the closest 0.1cm at the midpoint between the lower margin of the least palpable rib and the top of the iliac crest using a calibrated length measuring tape. High waist circumference was determined at or above the 90th percentiles using the International Diabetes Federation (IDF) consensus statement¹⁷.

Obesity definition is based on BMI for age and sex. BMI percentile for age and sex is computed and interpreted using the Centers for Disease Control and Prevention age and sex-specific reference norms¹⁸. Obesity is defined as a BMI at or above the 95th percentile for children and teens of the same age and sex¹⁹.

Cardiometabolic risk factors

The current definition of metabolic syndrome in childhood by the International Diabetes Federation consensus statement of 2007 was used¹⁷. A definition still used as a reference today²⁰. It proposes that metabolic syndrome in children greater than 10 years of age can be diagnosed by the presence of central abdominal obesity and two or more clinical features: elevated triglycerides, low level of HDL, hypertension, and increased plasma glucose¹⁷. Blood pressure was measured on the right arm, using a size-appropriate cuff, after a 5-minute rest, in a seated position using an oscillometric instrument (Dinamap XL, model CR9340, Critikon Company, FL, USA). Five consecutive readings were recorded and the mean value of the last three readings was used to define systolic and diastolic blood pressure. Hypertension was diagnosed if systolic blood pressure was ≥ 130 mm Hg and/or diastolic blood pressure was ≥ 85 mm Hg¹⁷. Blood

samples were obtained by venipuncture after an overnight fast by a trained nurse. Analyses were performed in batches at Sainte-Justine hospital's clinical biochemistry laboratory twice a month. Fasting hyperglycemia was diagnosed if fasting glycemia was ≥ 5.6 mmol/L¹⁷. Adverse lipid profile was diagnosed if HDL cholesterol was < 1.03 mmol/L or if triglycerides were ≥ 1.7 mmol/L¹⁷.

Statistical analysis

The sample was described using means and percentages. Multivariate logistic regression was used to investigate the association between each dichotomous independent variable (GDM, hypertensive disorders during pregnancy and maternal smoking during pregnancy), obesity (dependent variable) as well as cardiometabolic risk factors (Waist circumference, levels of HDL cholesterol, fasting glycemia, triglycerides, and blood pressure; dependent variables). Multivariate logistic regression was used to investigate the association between the independent categorical variable "joint exposure to SGF" (0 factor, 1 factor, 2 factors and 3 factors), obesity as well as cardiometabolic risk factors (dependent variables). Analyses were adjusted for parental education, and models for systolic as well as diastolic blood pressure were adjusted for height at outcome measurement. Data were analyzed using SPSS version 24 (IBM Corp. 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Armonk, NY, USA), and covariate-adjusted associations are reported.

Adjusted variables

Parental education²¹ could be associated with obesity in children and was controlled for in the analysis. Data about parental education were collected using a self-administered questionnaire to parents, an approach known to be valid¹⁶.

Results

Age, sex, anthropometric measures, exposure to SGF and cardiometabolic risk factors for V1 and V2 are described in Table 1. From the initial sample of 630 (V1) and 564 (V2), 11 (V1) and 7 (V2) children were excluded from the study due to reported diabetes in the mother before pregnancy. The analytic samples of 619 for V1 and 557 for V2 were used. Age, gender, parent's

education level, did not differ between children who were present at both visits and children lost to follow up (data not presented).

Visit 1 and Visit 2

In the cohort (boys and girls combined) at age 8–10 (V1), maternal smoking during pregnancy was positively associated with 100% higher odds of obesity (OR=2.00, 95% CI 1.25-3.20) (Table 2) (Figure 3) and 96% higher odds of high waist circumference (OR=1.96, 95% CI 1.29-5.17) (Table 3) (Figure 3). Joint exposure to SGF was associated with 37% higher odds of high waist circumference (OR=1.37, 95% CI 1.01-1.86) at V1 (Table 3) (Figure 3). At age 10–12 years, maternal smoking during pregnancy was positively associated with 129% higher odds of obesity (OR=2.29, 95% CI 1.26-4.16) (Table 4) (Figure 3). Joint exposure to SGF was positively associated with 63% higher odds of obesity (OR=1.63, 95% CI 1.15-2.32) (Table 4) (Figure 3) and 45% higher odds of low levels of HDL (OR=1.45, 95% CI 1.04-2.03) (Table 5) (Figure 3). Comparison between odd ratios of significant associations which persisted between the age of 8–10 years (V1) and age of 10–12 years (V2), showed no significant difference.

Stratified analyses : Boys and girls

In boys, at age 8–10 years (V1), hypertensive disorders during pregnancy were positively associated with 137% higher odds of obesity (OR=2.37, 95% CI 1.17-4.80) (Table 2) (Figure 3) and 158% higher odds of high waist circumference (OR=2.58, 95% CI 1.29-5.17) (Table 3) (Figure 3). Joint exposure to SGF was positively associated with 51% higher odds of low levels of HDL cholesterol (OR=1.51, 95% CI 1.03-2.22) (Table 3) (Figure 3). At age 10–12 years (V2), joint exposure to SGF was positively associated with 73% higher odds of obesity (OR=1.73, 95% CI 1.11-2.71) (Table 4) (Figure 3).

In girls, at age 8–10 years (V1), maternal smoking during pregnancy was positively associated with 167% higher odds of obesity (OR=2.67, 95% CI 1.30-5.51) (Table 2) (Figure 3) and 187% higher odds of high waist circumference (OR=2.87, 95% CI 1.41-1.91) (Table 3) (Figure 3). At age 10–12 (V2), maternal smoking during pregnancy was positively associated with 187% higher odds of obesity (OR=2.87, 95% CI 1.17-7.03) (Table 4) (Figure 3).

Discussion

A deleterious in-utero environment is suspected of playing a role in cardiometabolic risk factors in childhood²² and cardiovascular events in adulthood²³. The results of the current study reveal that joint exposure to SGF during pregnancy is positively associated with obesity and an adverse cardiometabolic profile in Caucasian children. Moreover, independent SGF such as maternal smoking during pregnancy and hypertensive disorders during pregnancy are positively associated with an adverse adipose profile in children. Interestingly, some results appeared to be sex specific and associations persisting with increasing age.

Joint exposure to SGF

To the best of our knowledge, the present study is the first to consider joint exposure to SGF during pregnancy and their associations with childhood overweight, obesity and cardiometabolic risk factors. The pathophysiological mechanisms through which combined SGF of interest in the present study interact and influence offspring health are still not understood. The current study found that a joint exposure to SGF was positively associated with a higher odds of obesity, high waist circumference and low levels of HDL cholesterol in the cohort and in boys at age 8–10 years and 10–12 years but not in girls. Taken together, these results suggest that a joint exposure to SGF results in adverse effects which may be more important in boys than in girls and persist as children age. These findings are consistent with a recent study by Li et al (2017)²⁴. This study investigated the impact of GDM on children aged 9–14 years old, and found that boys were more likely to be obese than girls if exposed to GDM during pregnancy. It also suggested that girls display a delayed response to prenatal exposure to GDM, with adverse body weight occurring at the beginning of adulthood. The mechanisms underlying the sex difference in adipose and metabolic outcomes in children are not well understood. Nevertheless, it is possible that boys and girls have different development when exposed to combined SGF, with girls being more resilient than boys. Murphy and al.'s study on maternal asthma and offspring birth weight also highlighted sex differences. In their study, they showed that boys did not have a reduced birth weight when exposed to mild maternal asthma during pregnancy, while girls had a reduced birth weight²⁵. Boys showed signs of compromise

only when exposed to an acute maternal asthma exacerbation in utero²⁶. These results possibly suggest that boys, contrary to girls, are more sensitive to an adverse gestational environment and this, when the SGF is exacerbated or is combined with other SGF, and begin displaying adverse adipose and metabolic profiles during childhood.

Maternal smoking during pregnancy

Cigarette's smoking during pregnancy is suspected to cause alterations in the placental barriers structures²⁷ leading to later cardiovascular health issues in offspring²⁸. In the present study, maternal smoking during pregnancy was associated with an increasing risk of obesity in the cohort and in girls at age 8–10 years and 10–12 years. It was also associated with increasing risk of high waist circumference at age 8–10 years in the cohort. These results therefore suggest that girls are possibly more affected than boys by maternal smoking during pregnancy. Li *et al.* (2016) also found in a Portuguese cohort aged 3–10 years that exposure to maternal smoking during pregnancy increased BMI with age, but no sex specification was given²⁹. Shi *et al.* (2013) assessed the potential association of maternal smoking during pregnancy with obesity among Canadian children aged 6–11³⁰. They found that it was boys and not girls who were more likely to be obese but did not discuss this sex difference. A possible explanation to our results could be that girls' early adipose tissue development was more altered than boys', therefore leading to later obesity. This hypothesis is supported by studies on rats where nicotine altered lipolysis and lipogenesis by inducing a leptin resistance in adipose tissue and liver of female rats, leading to later overweight and metabolic consequences³¹. Another hypothesis justifying the sex difference in this finding could be that the sensitivity in girls and boys toward the cigarette's components is different. Further studies are yet to be done to investigate these hypotheses considering that in Canada, 10,5% of female smokers continue through pregnancy³².

Hypertensive disorders during pregnancy

Hypertensive disorders during pregnancy represent an important worldwide cause of maternal and neonatal mortality³³. In high-income countries, gestational hypertension and pre-eclampsia are respectively associated with a 30% and a 3% increased risk of newborn stillbirth³⁴. These pregnancy complications are also known to cause growth restriction³⁵, a risk factor for later

cardiovascular diseases, blood pressure disorders³⁶, and a higher BMI in children³⁷. In the current study, maternal hypertensive disorders during pregnancy were positively associated with a high waist circumference in boys at age 8–10 (V1). Similar results were found in a systematic review by Davis et al (2012) which included 45,249 children and adolescents and reported that a prenatal exposure to preeclampsia was positively associated with higher odds of higher BMI in both children and adolescents³⁸. According to the current literature, the association between hypertensive disorders during pregnancy and childhood obesity goes through a small birth weight for gestational age³⁹. Nevertheless, our findings support that the effects of hypertensive disorders during pregnancy potentially go beyond small birth weight for gestational age, given that our statistical analysis found that birthweight was not associated with obesity and cardiometabolic risk factors such as high waist circumference in children. It can be speculated that fetus's adaptive response to a preeclamptic intrauterine environment results in epigenetic changes that appear later in life, thereby leading to overweight⁴⁰. Another possibility is that heritable genetic factors that predispose to pregnancy hypertensive disorders such as maternal obesity⁴¹ are inherited by the offspring²².

Strengths and Limitations

This is the first study to examine cross-sectionally the association between adipose profile and cardiometabolic risk factors and three SGF individually and in combination. It is also reinforced by objective assessment of children's health. However, the current study was limited by a lack of data on maternal pre-pregnancy BMI and gestational weight gain, both known to have an impact on obesity risk in children⁴² and adolescents⁴³. Another limiting factor is that metabolic syndrome criteria are defined starting 10 years of age but we applied them starting at 8 years. The present study also lacked statistical power to analyse cardiometabolic risk factors such as fasting hyperglycemia, and triglycerides due to small sample size.

Conclusion

The results of this study suggest that intrauterine exposure to maternal smoking during pregnancy, hypertensive disorders during pregnancy and a joint exposure to SGF (GDM, hypertensive disorders during pregnancy, and maternal smoking during pregnancy) are associated with higher odds of deleterious adipose and cardiometabolic profiles in Caucasian children. A more marked association of the joint exposure to SGF was found for boys' obesity, waist circumference and lipid profile. Moreover, exposure to an independent factor (i.e. maternal smoking during pregnancy, hypertensive disorders during pregnancy) was associated with an adverse adipose profile in children with sex specificities. Consequently, these results suggest that there may be a sex difference in the fetal adaptive mechanisms to a deleterious gestational environment. More research is warranted to explore the key role of intrauterine life on children's health.

Funding/Support

The QUALITY cohort is funded by the Canadian Institutes of Health Research (#OHF -69,442, #NMD -94,067, #MOP -97,853, #MOP -119,512), the Heart and Stroke Foundation of Canada (#PG-040291) and Fonds de la Recherche en Santé du Québec. Mélanie Henderson and Marie-Ève Mathieu respectively hold Fonds de Recherche en Santé du Québec Junior 2 and 1 salary awards.

Acknowledgements

Dr. Marie Lambert (July 1952—February 2012), pediatric geneticist and researcher, initiated the QUALITY cohort. Her leadership and devotion to QUALITY will always be remembered and appreciated. The cohort integrates members of TEAM PRODIGY, an inter-university research team including Université de Montréal, Concordia University, Centre INRS—Institut Armand-Frappier, Université Laval, and McGill University. The research team is grateful to all the children and their families who took part in this study, as well as the technicians, research assistants, and coordinators involved in the QUALITY cohort project. We are also grateful to Miguel Chagnon for his help with statistical analyses.



Figure 3. New insight on the impact of suboptimal gestational factors on adipose and cardiometabolic outcomes in children.

Table 1. Study sample characteristics at 8-10 years (V1) and 10-12 years (V2)

Variables	Normal weight n1=360 n2=336	Overweight n1=118 n2=96	Obese n1=141 n2=125	All n1=619 n2=557
Age (years); average (min-max)	9.5 (8.0-11.0)	9.6 (8.0-11.0)	9.6 (8.0-11.0)	9.6 (8.0-11.0)
V1	11.6 (9.9-13.5)	11.6 (10.0-13.1)	11.7 (9.9-13.5)	11.6 (9.9-13.5)
Boys				
V1	198 (31.9%)	69 (11.1%)	72 (11.6%)	339 (54.7%)
V2	188 (33.7%)	52 (9.3%)	71 (12.7%)	311 (55.6%)
Girls				
V1	162 (26.1%)	49 (8.0%)	69 (11.1%)	280 (45.2%)
V2	148 (26.5%)	44 (7.9%)	54 (9.7%)	246 (44.1%)
BMI percentile; average (min-max)	51.0 (5.5-85.0)	91.1 (85.04-94.9)	97.7 (95.0-99.6)	68.5
V1	50.8 (0.6-84.9)	90.9 (85.5-94.8)	97.7 (95.1-99.6)	79.6
Gestational diabetes mellitus				
V1	57 (9.2%)	20 (3.2%)	22 (3.5%)	99 (15.9%)
V2	46 (8.2%)	11 (1.9%)	9 (1.6%)	66 (11.8%)
Maternal smoking during pregnancy				
V1	39 (6.3%)	23 (3.7%)	37 (5.9%)	99 (15.9%)
V2	28 (5.0%)	13 (2.3%)	23 (4.1%)	64 (11.4%)
Hypertensive disorders during pregnancy				
V1	40 (6.4%)	10 (1.6%)	21 (3.3%)	71 (11.4%)
V2	26 (4.6%)	6 (1.0%)	8 (1.4%)	40 (7.1%)

Number of suboptimal gestational factors				
V1				
0	208 (33.6 %)	59 (9.5 %)	49 (7.9 %)	316 (51.0 %)
2-3	16 (2.5 %)	6 (0.9 %)	12 (1.9 %)	34 (5.5 %)
V2				
0	228 (40.9 %)	65 (10.5 %)	74 (11.9 %)	367 (59.2 %)
2-3	8 (1.4 %)	1 (0.1 %)	11 (1.9 %)	20 (3.6 %)
Parental education				
Both parents with no high school degree				
V1	5 (0.8 %)	1 (0.1 %)	2 (0.3 %)	8 (1.2 %)
V2	1 (0.1 %)	0 (0.0 %)	1 (0.1 %)	4 (0.7 %)
One or two parents with a high school degree				
V1	17 (2.7 %)	5 (0.8 %)	16 (2.5 %)	39 (6.3 %)
V2	21 (3.7 %)	6 (1.0 %)	11 (1.9 %)	34 (6.1 %)
One or two parents with a technical/vocational/trade school degree				
V1	114 (18.4 %)	49 (7.9 %)	63 (10.1 %)	233 (37.6 %)
V2	121 (21.7 %)	44 (7.8 %)	59 (10.5 %)	225 (40.3 %)
One or two parents with a university degree				
V1	213 (34.4 %)	62 (10.0 %)	60 (9.6 %)	338 (54.6 %)
V2	153 (27.4 %)	43 (7.7 %)	46 (8.2 %)	260 (46.6 %)
Children metabolic syndrome risk factors				
High waist circumference				
V1	1 (0.1 %)	32 (5.1 %)	126 (20.3 %)	159 (25.6 %)
V2	13 (2.3 %)	2 (0.3 %)	32 (5.7 %)	47 (8.4 %)
Fasting hyperglycemia				
V1	18 (2.9 %)	11 (1.7 %)	18 (2.9 %)	47 (7.6 %)

V2	17 (3.0 %)	9 (1.6 %)	10 (1.7 %)	36 (6.4 %)
Hypertension V1	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)
V2	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)
Low high density lipoprotein V1	62 (10.0 %)	40 (6.4 %)	67 (10.8 %)	169 (27.3 %)
V2	58 (10.4 %)	34 (6.1 %)	66 (11.8 %)	158 (28.3 %)
High triglycerides V1	2 (0.3 %)	6 (0.9 %)	17 (2.7 %)	25 (4.0 %)
V2	3 (0.5 %)	3 (0.5 %)	17 (3.0 %)	23 (4.1 %)

OR= Odds ratio, 95% CI= 95% confidence interval for odds ratio. Multivariate logistic regression models are adjusted for parental education. Significance set at $p < 0.05$.

Table 2. Adjusted multivariate logistic regression model assessing the association between anthropometric measures and suboptimal gestational factors in QUALITY cohort and in girls and boys at age 8-10 years (Visit1)

Suboptimal gestational condition	Population	Overweight		Obesity	
		OR	95 % CI	OR	95 % CI
Gestational diabetes mellitus	All	1.14	0.65-1.92	0.90	0.53-1.52
	Girls	1.21	0.75-1.93	0.55	0.49-2.62
	Boys	0.91	0.61-1.38	0.82	0.41-1.61
Hypertensive disorders during pregnancy	All	0.98	0.73-1.33	1.50	0.86-2.62
	Girls	0.48	0.14-1.67	0.77	0.29-2.00
	Boys	0.81	0.34-1.93	2.37	1.17-4.80
Maternal smoking during pregnancy	All	1.36	0.80-2.30	2.00	1.25-3.20
	Girls	1.12	0.45-2.78	2.67	1.30-5.51
	Boys	1.47	0.76-2.84	1.68	0.89-3.16
Joint exposure to suboptimal gestational factors	All	1.90	0.77-1.52	1.37	1.01-1.86
	Girls	0.88	0.48-1.6	1.41	0.85-2.34
	Boys	1.18	0.78-1.78	1.37	0.95-2.06

OR= Odds ratio, 95% CI= 95% confidence interval for odds ratio. Multivariate logistic regression models are adjusted for parental education. Significance set at $p < 0.05$.

Table 3. Adjusted multivariate logistic regression model assessing the association between cardiometabolic risk factors and suboptimal gestational factors in QUALITY cohort and in girls and boys at age 8-10 years (Visit1)

Suboptimal gestational condition	Population	Waist circumference > 90 th percentile		High density lipoprotein <1.03 mmol/L	
		OR	95 % CI	OR	95 % CI
Gestational diabetes mellitus	All	1.19	0.73-1.92	1.18	0.73-1.89
	Girls	1.34	0.62-2.90	0.89	0.40-1.96
	Boys	1.22	0.65-2.30	1.53	0.84-2.79
Hypertensive disorders during pregnancy	All	1.26	0.72-2.18	1.40	0.82-2.39
	Girls	0.44	0.16-1.21	1.42	0.65-3.11
	Boys	2.58	1.29-5.17	1.41	0.67-2.96
Maternal smoking during pregnancy	All	1.96	1.24-3.11	1.29	0.81-2.07
	Girls	2.87	1.41-5.83	1.26	0.61-2.59
	Boys	1.60	0.85-3.01	1.40	0.74-2.64
Joint exposure to suboptimal gestational factors	All	1.42	1.06-1.91	1.32	0.99-1.77
	Girls	1.33	0.82-2.14	1.21	0.75-1.93
	Boys	1.62	1.10-2.37	1.51	1.03-2.22

OR= Odds ratio, 95% CI= 95% confidence interval for odds ratio. Multivariate logistic regression models are adjusted for parental education. Significance set at p <0.05.

Table 4. Adjusted multivariate logistic regression model assessing the association between anthropometric measures and suboptimal gestational factors in QUALITY cohort and in girls and boys at age 10-12 years (Visit 2)

Suboptimal gestational condition	Population	Overweight		Obesity	
		OR	95 % CI	OR	95 % CI
Gestational diabetes mellitus	All	0.98	0.43-1.86	0.59	0.26-1.32
	Girls	1.15	0.38-3.47	1.74	0.36-3.15
	Boys	0.75	0.28-2.03	0.39	0.09-1.77
Hypertensive disorders of pregnancy	All	0.95	0.36-2.47	1.05	0.43-2.52
	Girls	0.20	0.02-1.65	0.53	0.11-2.46
	Boys	3.16	0.88-11.31	1.71	0.55-5.29
Maternal smoking during pregnancy	All	1.30	0.60-2.81	2.29	1.26-4.16
	Girls	1.54	0.48-4.90	2.87	1.17-7.03
	Boys	1.18	0.42-3.32	1.90	0.85-4.25
Joint exposure to suboptimal gestational factors	All	0.92	0.58-1.46	1.63	1.15-2.32
	Girls	0.97	0.48-1.95	1.52	0.84-2.75
	Boys	0.88	0.47-1.64	1.73	1.11-2.71

OR= Odds ratio, 95% CI= 95% confidence interval for odds ratio. Multivariate logistic regression models are adjusted for parental education. Significance set at $p < 0.05$.

Table 5. Adjusted multivariate logistic regression model assessing the association between cardiometabolic risk factors and suboptimal gestational factors in QUALITY cohort and in girls and boys at age 10-12 years (Visit2)

Suboptimal gestational condition	Population	Waist circumference > 90 th percentile		High density lipoprotein <1.03 mmol/L	
		OR	95 % CI	OR	95 % CI
Gestational diabetes mellitus	All	1.37	0.53-3.53	0.96	0.51-1.80
	Girls	1.46	0.38-5.55	1.24	0.49-3.09
	Boys	1.42	0.36-5.58	0.79	0.33-1.90
Hypertensive disorders during pregnancy	All	0.81	0.18-3.64	0.93	0.38-2.29
	Girls	0.54	0.06-4.6	0.45	0.09-2.12
	Boys	1.30	1.15-11.20	1.23	0.69-2.20
Maternal smoking during pregnancy	All	2.10	0.87-5.08	1.71	0.95-3.10
	Girls	2.78	0.86-8.90	2.12	0.87-5.15
	Boys	1.69	0.42-6.80	1.47	0.66-3.26
Joint exposure to suboptimal gestational factors	All	1.41	0.82-2.44	1.45	1.04-2.03
	Girls	1.24	0.55-2.76	0.71	0.42-1.21
	Boys	1.73	0.81-3.69	1.05	0.64-1.72

OR= Odds ratio, 95% CI= 95% confidence interval for odds ratio. Multivariate logistic regression models are adjusted for parental education. Significance set at p <0.05.

References

1. Janssen I, Katzmarzyk PT, Boyce WF, King MA, Pickett W. Overweight and obesity in Canadian adolescents and their associations with dietary habits and physical activity patterns. *J Adolesc Health* 2004; 35:360-7.
2. Braithwaite I, Stewart AW, Hancox RJ, et al. Fast-food consumption and body mass index in children and adolescents: an international cross-sectional study. *BMJ Open* 2014; 4:e005813.
3. Barker DJ. Sir Richard Doll Lecture. Developmental origins of chronic disease. *Public Health* 2012; 126:185-9.
4. Nilsson C, Carlsson A, Landin-Olsson M. Increased risk for overweight among Swedish children born to mothers with gestational diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes* 2014; 15:57–66.
5. Boney CM, Verma A, Tucker R, Vohr BR. Metabolic syndrome in childhood: association with birth weight, maternal obesity, and gestational diabetes mellitus. *Pediatrics* 2005; 115:e290-6.
6. Vaarasmaki M, Pouta A, Elliot P, et al. Adolescent manifestations of metabolic syndrome among children born to women with gestational diabetes in a general-population birth cohort. *Am J Epidemiol* 2009; 169:1209-15.
7. Clausen TD, Mathiesen ER, Hansen T, et al. Overweight and the metabolic syndrome in adult offspring of women with diet-treated gestational diabetes mellitus or type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:2464-70.
8. Wen X, Triche EW, Hogan JW, Shenassa ED, Buka SL. Prenatal factors for childhood blood pressure mediated by intrauterine and/or childhood growth? *Pediatrics* 2011; 127:e713-21.
9. Fraser A, Nelson SM, Macdonald-Wallis C, Sattar N, Lawlor DA. Hypertensive disorders of pregnancy and cardiometabolic health in adolescent offspring. *Hypertension* 2013 ; 62:614-20.
10. Zheng JS, Liu H, Ong KK, et al. Maternal Blood Pressure Rise During Pregnancy and Offspring Obesity Risk at 4 to 7 Years Old: The Jiaying Birth Cohort. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102:4315-22.
11. Koshy G, Delpisheh A, Brabin BJ. Dose response association of pregnancy cigarette smoke exposure, childhood stature, overweight and obesity. *Eur J Public Health* 2011; 21:286-91.

12. Dior UP, Lawrence GM, Sitlani C, et al. Parental smoking during pregnancy and offspring cardio-metabolic risk factors at ages 17 and 32. *Atherosclerosis* 2014; 235:430-7.
13. Ayer JG, Belousova E, Harmer JA, David C, Marks GB, Celermajer DS. Maternal cigarette smoking is associated with reduced high-density lipoprotein cholesterol in healthy 8-year-old children. *Eur Heart J* 2011; 32:2446-53.
14. Lambert M, Van Hulst A, O'Loughlin J, et al. Cohort profile: the Quebec adipose and lifestyle investigation in youth cohort. *Int J Epidemiol* 2012; 41:1533-44.
15. Shand AW, Bell JC, McElduff A, Morris J, Roberts CL. Outcomes of pregnancies in women with pre-gestational diabetes mellitus and gestational diabetes mellitus; a population-based study in New South Wales, Australia, 1998–2002. *Diabet Med* 2008; 25:708-15.
16. Tomeo, C. A., Rich-Edwards, J. W., Michels, K. B., Berkey, C. S., Hunter, D. J., Frazier, A. L., ... & Buka, S. L. (1999). Reproducibility and validity of maternal recall of pregnancy-related events. *Epidemiology*, 774-777.
17. International Diabetes Federation. Consensus definition of metabolic syndrome in children and adolescents. 2007. (<https://www.idf.org/e-library/consensus-statements/61-idf-consensus-definition-of-metabolic-syndrome-in-children-and-adolescents.html>).
18. Anthropometric Reference Data for Children and Adults: U United States, 2007–2010, 2012. (https://www.cdc.gov/nchs/data/series/sr_11/sr11_252.pdf).
19. Center for Disease Control. Defining Childhood Obesity, 2016. (<https://www.cdc.gov/obesity/childhood/defining.html>).
20. MacPherson M, de Groh M, Loukine L. Prevalence metabolic syndrome and its risk factors in Canadian children and adolescents: Canadian Health Measures Survey cycle 1 (2007–2009) and Cycle 2 (2009–2011). *Health Promotion and Chronic Disease Prevention in Canada* 2016.
21. Moraesus L, Lissner L, Yngve A, Poortvliet E, Al-Ansari U, Sjoberg A. Multi-level influences on childhood obesity in Sweden: societal factors, parental determinants and child's lifestyle. *Int J Obes (Lond)* 2012; 36:969-76.
22. Tam WH, Ma RC, Yang X, et al. Glucose intolerance and cardiometabolic risk in children exposed to maternal gestational diabetes mellitus in utero. *Pediatrics* 2008; 122:1229-34.
23. Davis EF, Lewandowski AJ, Aye C, et al. Clinical cardiovascular risk during young adulthood in offspring of hypertensive pregnancies: insights from a 20-year prospective follow-up birth cohort. *BMJ Open* 2015; 5:e008136.

24. Li S, Zhu Y, Yeung E, et al. Offspring risk of obesity in childhood, adolescence and adulthood in relation to gestational diabetes mellitus: a sex-specific association. *Int J Epidemiol* 2017; 46:1533-41.
25. Murphy VE, Gibson PG, Giles WB, et al. Maternal asthma is associated with reduced female fetal growth. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168:1317-23.
26. Murphy VEPG, Peter MBBS, FRACP; Talbot, Philippa I. GradCertAsthmaEd; Clifton, Vicki L. *Severe_Asthma_Exacerbations_During_Pregnancy*.
27. Huuskonen P, Amezaga MR, Bellingham M, I. The human placental proteome is affected by maternal smoking. *Reprod Toxicol* 2016; 63:22–31.
28. Power C, Atherton K, Thomas C. Maternal smoking in pregnancy, adult adiposity and other risk factors for cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 2010; 211:643-8.
29. Li L, Peters H, Gama A, et al. Maternal smoking in pregnancy association with childhood adiposity and blood pressure. *Pediatr Obes* 2016; 11:202-9.
30. Yipu Shi MdGaHM. Perinatal and Early Childhood Factors for Overweight and Obesity in Young Canadian Children.
31. Zhang WX, Li YP, Fan J, et al. Perinatal nicotine exposure increases obesity susceptibility by peripheral leptin resistance in adult female rat offspring. *Toxicol Lett* 2018; 283:91-9.
32. Health Canada. Pregnancy, 2007. (<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/health-concerns/tobacco/smoking-your-body/pregnancy.html>).
33. Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Semin Perinatol*. 2009;33(3):130-7.
34. Flenady V, Koopmans L, Middleton P, Frøen JF, Smith GC, Gibbons K, et al. Major risk factors for stillbirth in high-income countries: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*. 2011; 377 (9774):1331-40.
35. Flenady V, Middleton P, Smith GC, Duke W, Erwich JJ, Khong TY, et al. Stillbirths: the way forward in high-income countries. *The Lancet*. 2011; 377 (9778):1703-17.
36. Zetterstrom K, Lindeberg SN, Haglund B, Hanson U. Chronic hypertension as a risk factor for offspring to be born small for gestational age. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2006; 85 (9):1046-50.

37. Tenhola S, Rahiala E, Halonen P, Vanninen E, Voutilainen R. Maternal preeclampsia predicts elevated blood pressure in 12-year-old children: evaluation by ambulatory blood pressure monitoring. *Pediatr Res.* 2006; 59 (2):320-4.
38. Davis EF, Lazdam M, Lewandowski AJ, Worton SA, Kelly B, Kenworthy Y, et al. Cardiovascular risk factors in children and young adults born to preeclamptic pregnancies: a systematic review. *Pediatrics.* 2012; 129 (6): e1552-61.
39. Ibanez L, Ong K, Dunger DB, de Zegher F. Early development of adiposity and insulin resistance after catch-up weight gain in small-for-gestational-age children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91 (6):2153-8.
40. Gluckman, P. D., Hanson, M. A., Cooper, C., & Thornburg, K. L. (2008). Effect of in utero and early-life conditions on adult health and disease. *New Eng J Med*, 359 (1), 61–73.
41. Bodnar LM, Catov JM, Klebanoff MA, Ness RB, Roberts JM. Prepregnancy body mass index and the occurrence of severe hypertensive disorders of pregnancy. *Epidemiol.* 2007; 18 (2):234-9.
42. Sridhar SB, Darbinian J, Ehrlich SF, et al. Maternal gestational weight gain and offspring risk for childhood overweight or obesity. *Am J Obstet Gynecol* 2014; 211:259 e1-8.
43. Laitinen J, Jaaskelainen A, Hartikainen AL, et al. Maternal weight gain during the first half of pregnancy and offspring obesity at 16 years: a prospective cohort study. *BJOG* 2012; 119:716-23.

3.7 Article 2

Physiological response during exercise is unaltered in children exposed to a suboptimal gestational environment

Statut : En préparation.

Physiological response during exercise is unaltered in children exposed to a suboptimal gestational environment

Soraya Saidj¹, Stephanie-May Ruchat², Melanie Henderson^{3,4}, Angelo Tremblay⁵, Marie-Eve Mathieu^{1,3}

¹School of Kinesiology and Physical Activity Sciences, Université de Montréal, Montréal, QC, H3T 1J4, Canada; ²Department of Human Kinetics, Université du Québec à Trois-Rivières, Trois-Rivières, QC, G8Z 4M3, Canada ; ³Research Center, Sainte-Justine University Hospital Center, Montréal, QC, H3T 1C5, Canada; ⁴Department of Pediatrics, Université de Montréal, QC, Canada; ⁵Department of Physical Education, Faculty of Educational Sciences, Université de Laval, Québec, QC, G1V 0A6, Canada.

Corresponding author:

ME Mathieu, PhD

School of Kinesiology and Physical Activity Science, Faculty of Medicine, Université de Montréal

P.O. Box 6128, Downtown Station

Montreal, Quebec (Canada), H3C 3J7

Email: me.mathieu@umontreal.ca

Tel. 514-343-6737

Abstract

Background : Exposure to suboptimal gestational factors (SGFs), i.e., gestational diabetes mellitus (GDM), hypertensive disorders during pregnancy, and maternal smoking during pregnancy, is associated with childhood obesity. This study investigated whether exposure to these SGFs alters mechanical efficiency (ME) and substrate oxidation during rest and exercise in children as a mechanism influencing the contribution to obesity. **Methods** : Data from the Quebec Adiposity and Lifestyle Investigation in Youth (QUALITY) cohort were used. Children aged 8–10 years performed an incremental maximal cycling test with indirect calorimetry, and their ME was measured at submaximal and maximal effort. The substrate oxidation at rest and at submaximal effort was also computed. Univariate covariance analysis (ANCOVA) was used to compare ME and substrate oxidation results between children exposed to each SGF (GDM : n=72 ; hypertensive disorders during pregnancy : n=49 ; maternal smoking during pregnancy: n=80) and non-exposed children (n=357). **Results** : No differences were observed for ME at submaximal [$F(3,535) = 0.45, p=0.713$] and at maximal effort [$F(3,540) = 0.85, p=0.463$] between children exposed to one SGF and non-exposed children. Additionally, the percentage contributions of lipids and carbohydrates did not differ at rest [$F(3,509) = 1.68, p=0.169$] or at submaximal exercise [$F(3,535) = 0.31, p=0.534$] between exposed and non-exposed children. **Conclusion** : Children exposed to one SGF display a similar physiological response in terms of ME and substrate oxidation during rest and exercise compared with non-exposed children. Future studies should confirm these novel results and continue to investigate other research avenues to explain the higher risk of obesity in this population.

Keywords : Pregnancy, exercise physiology, children, obesity.

Introduction

Obesity is a major public health issue¹ with several comorbidities appearing as early as in childhood². In addition to genetic³ and socio-economical factors⁴, recent studies indicate that the gestational environment to which children are exposed during pregnancy plays an important role in the etiology of obesity. In the 1990s, the Barker hypothesis was published, proposing that permanent or long-term changes in the structure or function of an organism can result from a stimulus or insult occurring at a critical period during early and postnatal life⁵. Since then, researchers have confirmed that prenatal exposure to suboptimal gestational factors (SGFs) is associated with adverse health outcomes during childhood including obesity. For example, exposure to gestational diabetes mellitus (GDM) is associated with more than two-fold increased risk of obesity⁶, and exposure to hypertensive disorders during pregnancy is associated with a higher body mass index (BMI) in childhood. Maternal lifestyle habits also impact children's health. For instance, smoking during pregnancy has been found to be associated with a 50% higher risk of obesity in children and adults⁷.

The mechanisms underlying the impact of SGFs on the risk of childhood obesity remain unclear, but some evidences suggest that dysfunctions in skeletal muscle may play a role⁸. Current literature reveals that impairments in skeletal muscle structure (lower number of slow twitch fibers) or functions (lower mitochondrial lipid oxidation capacity) may be involved in the development of obesity in children⁹ and adults¹⁰ in the general population. Moreover, both altered muscle structure and metabolism reduce mechanical efficiency (ME)¹¹ and alter substrate oxidation (lower lipid oxidation and higher carbohydrate oxidation). These two factors may explain the observed weight gain¹² and lack of engagement in physical activity¹³.

Experimental studies performed on animals (mice, Japanese macaques, lambs) have found that offspring exposed to an adverse gestational environment have several physiological impairments, including damage to skeletal muscles¹⁴, and impairments in muscle substrate oxidation^{15,16}. For example, adverse gestational environments, such as hypoxic gestational environments or maternal malnutrition conditions, have been associated with a reduced number of total muscle fibers¹² and a change in fast twitch muscle fibers in favor of slow twitch fibers¹⁷,

corresponding to a profile associated with low lipid oxidation and obesity¹⁸. To our knowledge, the impact of SGFs on the respiratory exchange ratio (RER) of this population has not been studied. In the case of a prenatal exposure to maternal hyperglycemia, a study measured energy expenditure during rest in babies using and indirect calorimetry. Results have shown that energy expenditure and lipid oxidation were reduced at 35 days of age¹⁹. Such findings suggest 1) a lower capacity to switch to lipid oxidation during exercise, based on the study in mice¹⁴, and 2) a higher risk of obesity²⁰.

To our knowledge, it is unknown whether children prenatally exposed to SGFs such as GDM, hypertensive disorders during pregnancy and maternal smoking during pregnancy display an altered ME during exercise and/or altered substrate oxidation at rest and during exercise in comparison with non-exposed children. Therefore, in the current study, we postulated that children who were prenatally exposed to SGFs such as GDM, hypertensive disorders during pregnancy, or maternal smoking during pregnancy would display a lower mechanical efficiency. We also postulated that children could display an alteration of substrate (lipids or carbohydrates) oxidation at rest and during exercise. To test these hypotheses, we: 1) Investigated if children (8–10 years old) exposed to an SGF (i.e. GDM, hypertensive disorders during pregnancy, maternal smoking during pregnancy) display a different ME during a standardized submaximal or maximal effort test compared with non-exposed children. 2) We compared substrates oxidation at rest and during a submaximal effort between non-exposed children and exposed children to GDM, hypertensive disorders during pregnancy, or maternal smoking during pregnancy.

Methods

Population

The present research uses data from the Quebec Adiposity and Lifestyle Investigation in Youth (QUALITY) study, which aimed to clarify the natural history of excess body weight and its association with cardiometabolic consequences in children. The cohort includes 630 Caucasian children aged 8–10 years who were at risk for the development of obesity (<http://www.etudequalitystudy.ca>)²¹.

Inclusion and exclusion criteria

Having at least one biological parent presenting obesity [BMI \geq 30 kg/m² and/or a waist circumference of at least 88 cm for women or 102 cm for men] was the inclusion criterion for children in the QUALITY study. Exclusion criteria included : having type 1 or 2 diabetes, using antihypertensive medications or steroids, following a very strict diet (i.e. <600 kcal/day), and having a previous diagnosis of a serious illness, psychological disorder, or any cognitive disorder that hinders participation. Considering the differences in medical care and pregnancy issues between type 1 and 2 diabetes and GDM²², children exposed to type 1 or 2 diabetes during pregnancy were excluded from the current study. Children exposed to two (n=32) or three (n=2) SGFs were also excluded from the current study. This project received approval from the Ethics Review Boards of the Sainte-Justine University Hospital Center and the Québec Heart and Lung Institute. Written informed parental consent and child assent were obtained.

Suboptimal gestational factors

Information about maternal health during pregnancy (GDM and hypertensive disorders), and smoking habits were collected via a self-administered questionnaire, which is known to be a valid approach²³.

Anthropometric measures

Children's anthropometric measures were obtained using standardized methods^{24,25}. Height was measured twice using a calibrated stadiometer (Ibiom, model 600, Ibiom Instruments Ltée, Sherbrooke, Quebec, Canada at Sainte-Justine Hospital and Medical Scales and Measuring Devices Seca Corp., Hanover, Maryland, USA at Quebec Heart and Lung Institute). Body weight was measured using a calibrated electronic balance (Cardinal Detecto, 758C Series, Cardinal Scale Manufacturing Co., Webb City, Missouri, USA at Sainte-Justine Hospital and Tanita, model TBF-300A, Arlington Heights, Illinois, USA at Quebec Heart and Lung Institute).

Maximal cycling test

The protocol used for the cycling test has been detailed and described elsewhere²⁶. The standardized cycling test started at low intensity (initial power of 25 W) and was progressively increased by 25 W every 2 min until exhaustion, regardless of the child's height. The only exception was for the second stage (50 W) during which duration was set at 5 min. The peak oxygen uptake ($\text{VO}_{2\text{peak}}$) was considered to be achieved if the subject reached a heart rate above 195 beats/min (measured with an electrocardiogram) and a RER greater than 1.0²⁷. The RER was obtained from the ratio of the produced carbon dioxide to the consumed oxygen. Before each test, calibration was performed using standard gases of known oxygen and carbon dioxide concentration.

Mechanical efficiency calculations

The ME was measured during a submaximal effort, i.e., during the second stage of the test (50 W, 5 minutes), and at peak power output (at maximal effort). The crude ME was calculated using the following equation: ($[\text{work produced, in watts}]/[\text{total energy consumption, in watts}] \times 10.0$)²⁸. The energy consumption (E) in watts was calculated as follows: $(4.94 \times \text{RER} + 16.04) \times \text{VO}_2/60$ ²⁹.

Substrate oxidation

An oxygen-carbon analyzer connected to a spirometer was used to measure the amount of inspired oxygen and expired carbon during the cycling test (Oxycon pro; Jaeger, Bunnick, the Netherlands in Montreal; Cosmed, Quark B2, Italy, Rome in Quebec City). The percent contribution of lipids (%LO) and carbohydrates (%CHO) to the total energy oxidation was calculated based on gas exchange measurements following the non-protein respiratory quotient technique. The RER as well as the %LO and %CHO values were computed at rest (0 W, during the last 30 seconds of the 5th minute of rest on the bike) and during the second stage of the test (50 W, during the last 30 seconds of the 5th minute of the stage) as follows: %LO = $([1 - \text{RER}]/0.29) \times 100$, %CHO = $([\text{RER} - 0.71]/0.29) \times 10.0$ ³⁰.

Confounding variables

Because age, sex, weight, and Tanner stage are known to impact ME and substrate oxidation at rest and during exercise in children^{31,32,26} and were associated with ME and percentage of substrate oxidation (%LO and % CHO), these parameters were considered as confounding factors and were adjusted for. Information regarding age and sex were collected via a self-administered questionnaire completed by the parents, while the children's Tanner stage was determined by a certified nurse^{33,34}.

Statistical analyses

Descriptive values were reported as the mean, standard deviation and percentage (%). Analysis of covariance (ANCOVA) was used to compare ME values at submaximal and maximal effort (outcome variable) between children exposed to one SGF, i.e., GDM, hypertensive disorders, or maternal smoking during pregnancy and non-exposed children (independent variables). ANCOVA was also used to compare the %LO and %CHO to the total energy oxidation at rest and at submaximal effort (outcome variable) between children exposed to one SGF and non-exposed children (independent variables). The analyses were controlled for confounders such as age, sex, weight, and Tanner stage. The ANCOVA results are described by the F statistic (between-group degrees of freedom, within-group degrees of freedom) and p-value. Results were considered significant for p-values <0.05, and data were analyzed using SPSS version 25 (IBM Corp. 2012, IBM SPSS Statistics for Windows, Armonk, New York, USA).

Results

Eleven children were excluded from the initial study cohort of 630 due to reported type 1 or type 2 diabetes in the mother prior to pregnancy; additionally, 34 children were excluded due to exposure to two or more SGFs, and data were not available for 14 children. Therefore, a sample of 571 children (300 boys and 271 girls) with available data on ME and %LO and %CHO was used for this study (Figure 4).

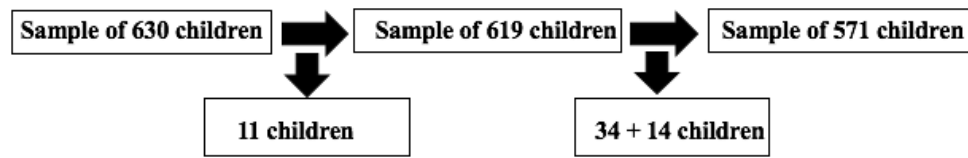


Figure 4. Flow diagram showing the number of children excluded and included in the study

The average age of the children was 9.6 (0.9) years, and the mean BMI percentile was 68.5 (5.4). The BMI percentile was on average 67.2 in the group exposed to GDM, 71.7 in children exposed to hypertensive disorders during pregnancy and 75.1 in the group exposed to maternal smoking during pregnancy while the average BMI percentile in the non-exposed group was 67.0. Seventy-two children were exposed to GDM (12.6%), 49 to hypertensive disorders during pregnancy (8.6%), and 80 (14.0%) to maternal smoking during pregnancy, while 370 (64.8%) were not exposed to any SGFs. The average daily duration of light-intensity physical activity in the non-exposed group was 407 minutes while it was 414 minutes in the group exposed to GDM, 407 minutes in the group exposed to hypertensive disorders during pregnancy and 404 minutes in the group exposed to maternal smoking during pregnancy. Furthermore, the average daily duration of moderate- to-vigorous- physical activity in the non-exposed group was 50 minutes while it was 51 minutes in the group exposed to GDM, 55 minutes in the group exposed to hypertensive disorders during pregnancy and 49 minutes in the group exposed to maternal smoking during pregnancy.

Mechanical efficiency

At submaximal effort, the ME did not differ between exposed and non-exposed children to GDM, hypertensive disorders during pregnancy, or maternal smoking during pregnancy [F (3,535) = 0.45, p=0.713]. Similar results were found at maximal effort [F (3,540) = 0.85, p=0.463] (Table 6).

Substrate oxidation

There was no difference in the %LO to total energy expenditure at rest between children exposed and non-exposed to GDM, hypertensive disorders during pregnancy, or maternal smoking during pregnancy [F (3,509) = 1.68, p=0.169] (Table 7).

Similarly, there was no difference in the %LO to total energy expenditure at submaximal effort between children exposed and non-exposed to one SGF [F (3,535) = 0.73, p=0.534] (Table 1). Similar findings were obtained for % CHO (Table 7).

Discussion

Since the publication of the Barker hypothesis, the long-term adverse health outcomes associated with exposure to a suboptimal gestational environment have drawn attention, especially regarding the risk of obesity during early childhood. Nonetheless, data regarding the underlying mechanisms linking exposure to SGFs such as GDM, hypertensive disorders during pregnancy, and maternal smoking during pregnancy with childhood obesity, are scarce^{35,36}. To our knowledge, this study is the first to explore whether ME and substrate oxidation differ between children exposed and non-exposed to one SGF during pregnancy, attempting to provide an explanation for the higher risk of obesity observed in this population. The current study revealed that children exposed to GDM, hypertensive disorders during pregnancy, or maternal smoking during pregnancy do not display a different ME at submaximal or maximal effort compared to non-exposed children. Furthermore, children exposed to one of the SGFs of interest showed similar %LO and %CHO values at rest and at submaximal effort compared with non-exposed children. Hence, prenatal exposure to an SGF does not seem to alter the RER at rest and during exercise at age 8–10 years.

Although no studies have been reported on ME during exercise in children exposed to SGFs, ME has been explored in pediatric populations at high risk for obesity (with parental history of obesity) which enables a comparison with our results. For instance, Weinstein et al. (2004) evaluated the ME and energy expenditure at rest and during exercise in children aged 9–12 years with a parental history of obesity and reported that children predisposed to obesity did not display a different ME in comparison with non-predisposed children. They also briefly

suggested that the predisposition to obesity in this cohort of children was not explained by their physiological response (lipids and carbohydrates oxidation) at rest and during exercise. Similar to the case of children exposed to SGFs, those born prematurely with a low birth weight present a higher risk of childhood obesity. In contrast to the current study's results, Baraldi et al. (1991) as well as Kiremler et al (2005) reported that children aged 5–7 years and born prematurely with a low birthweight, had a lower ME and a higher energy cost during exercise^{38,39}. The authors of both studies suggested that this observation was due to a lower muscle fiber recruitment during exercise, as well as a lower capacity of coordination during exercise, implying potential neurological alterations. Overall, the limited evidence available suggests that the higher risk of obesity observed in children exposed to SGFs is not explained by impaired ME during exercise. However, ME impairment may appear later in life in this population. Therefore, future studies should evaluate the evolution of ME during exercise from childhood to adulthood among those exposed and non-exposed to the SGFs explored in the current study.

In the current study, a comparison between exposed and non-exposed children to GDM, hypertensive disorders during pregnancy and maternal smoking during revealed no difference in the %LO or %CHO oxidation at rest or during a submaximal effort. These results suggest that the higher obesity risk in children exposed to an adverse gestational environment does not result from a lower lipid oxidation and higher carbohydrate oxidation at rest and during submaximal exercise. To date, lipid and carbohydrate oxidation at rest and at submaximal effort has not been studied in the context of the exposure to SGFs. Nonetheless, the RER has been studied in other populations. In the current study, the RER served as a proxy of substrate oxidation and was used to compute the percentages of LO and CHO oxidized at rest and during exercise. In school-aged children with a parental history of obesity the RER values at rest and during exercise have been reported to be similar to those of non-predisposed children⁴⁰. This result suggests that children with a parental history of obesity do not burn less fat than their control counterparts, leading to the conclusion that their lipid oxidation at rest and during exercise is not impaired. Other studies have also found similar RER and energy expenditure results during exercise in pediatric populations predisposed to obesity in comparison to control groups^{41,42}. The authors of these studies have suggested that the higher risk of obesity in predisposed children is not explained by low energy expenditure or impaired lipid oxidation

during exercise. Consequently, it appears that the underlying mechanisms linking SGF exposure and childhood obesity do not involve substrate oxidation impairment at rest or during exercise. However, such impairments may appear later in adolescence or adulthood as suggested by Jabbour et al (2013)⁴³. Therefore, future studies should focus on a longitudinal assessment of substrate oxidation in this population to observe the impact of SGFs throughout life and continue to investigate if other physiological mechanisms are involved.

Strengths and limitations

The current study is the first to examine whether children exposed to SGFs display a different ME during a submaximal or maximal effort or differential substrate oxidation at rest or during a standardized submaximal exercise test. The strengths of this study include its large sample and the use of an objective, standardized and validated assessment of children's physical fitness, as well as indirect calorimetry to assess lipids and carbohydrate oxidation during exercise. The standardized exercise test was administered by trained professionals which limited data collection bias. However, the current study presents several limitations. First, children's energy intake at the lunch prior to the test were not standardized. Second, the group of non-exposed children was larger than the groups of exposed children which may have led to an underestimation of the impact of a prenatal exposure to an SGF on ME during exercise and substrate oxidation such a lipid and carbohydrates at rest and during exercise. Moreover, the current study results cannot be extrapolated to non-Caucasian populations and is, therefore, not generalizable to other pediatric populations.

Conclusion

Children exposed to GDM, hypertensive disorders during pregnancy, or maternal smoking during pregnancy display a similar physiological response in terms of ME at submaximal and maximal effort compared with non-exposed children. Exposed children also display similar percentages of lipids and carbohydrates oxidation at rest and during submaximal effort compared with non-exposed children. Taken together, our results suggest that important physiological exercise parameters that may be associated with the risk of obesity are preserved in children exposed to an altered *in-utero* environment.

Acknowledgements

Dr. Marie Lambert (July 1952—February 2012), pediatric geneticist and researcher, initiated the QUALITY cohort. Her leadership and devotion to QUALITY will always be remembered and appreciated. The cohort comprises members of TEAM PRODIGY, an inter-university research team including Université de Montréal, Concordia University, Centre INRS—Institut Armand-Frappier, Université Laval, and McGill University. The research team is grateful to all of the children who took part in this study and their families, as well as the technicians, research assistants, and coordinators involved in the QUALITY cohort project. We are also grateful to Miguel Chagnon for his help with statistical analyses and to Jo-Anne Gilbert for her help with manuscript corrections.

Author disclosure statement

No competing financial interests exist.

Funding/Support

The QUALITY cohort is funded by the Canadian Institutes of Health Research (#OHF -69,442, #NMD -94,067, #MOP -97,853, #MOP -119,512), the Heart and Stroke Foundation of Canada (#PG-040291), and Fonds de la Recherche en Santé du Québec. Mélanie Henderson and Marie-Ève Mathieu hold Fonds de Recherche en Santé du Québec Junior 2 and 1 salary awards, respectively.

Table 6. Mechanical efficiency indices at submaximal and maximal effort according to prenatal exposure status

	No SGF	GDM	Hypertensive disorders during pregnancy	Maternal smoking during pregnancy	Group effect (df=3)	<i>p</i>
	<i>n</i> =370	<i>n</i> =72	<i>n</i> =49	<i>n</i> =80	F	
Submaximal effort (50W)	<i>n</i> =359	<i>n</i> =63	<i>n</i> =45	<i>n</i> =76		
ME (%)	14.5 (1.2)	14.6 (1.4)	14.6 (1.5)	14.1 (1.4)	0.45	0.456
Maximal effort (VO_{2Peak})	<i>n</i> =270	<i>n</i> =47	<i>n</i> =29	<i>n</i> =51		
ME (%)	20.3 (2.9)	20.0 (2.7)	19.3 (2.7)	19.7 (3.2)	0.85	0.463

Values are given as mean(sd)

GDM: gestational diabetes mellitus; ME: crude mechanical efficiency; SGF: suboptimal gestational factor. Analyses were controlled for age, sex, weight and Tanner stage.

Table 7. Oxygen consumption, energy consumption, respiratory exchange ratio and substrate contribution to total energy expenditure at rest and at submaximal effort

	No SGF	GDM	Hypertensive disorders during pregnancy	Maternal smoking during pregnancy	Group effect (df=3)	
	<i>n</i> =370	<i>n</i> =72	<i>n</i> =49	<i>n</i> =80	F	<i>p</i>
At rest	<i>n</i> =356	<i>n</i> =64	<i>n</i> =47	<i>n</i> =74		
VO ₂ (ml/min)	248.8 (99.1)	257.1 (114.6)	259.8 (107)	279.9 (107.0)	0.78	0.501
RER	0.84 (0.06)	0.84 (0.07)	0.83 (0.08)	0.86 (0.06)	1.30	0.274
LO (%)	57.1(32)	58.1 (25.5)	41.5 (29.6)	48.9 (21.9)	1.68	0.169
CHO (%)	42.8 (22.3)	41.8 (25.5)	58.4 (29.6)	51.03 (21.9)	1.68	0.169
Submaximal effort (50W)	<i>n</i> =359	<i>n</i> =62	<i>n</i> =45	<i>n</i> =76	F	<i>p</i>
VO ₂ (ml/min)	1006 (94.4)	1001 (104.01)	1005(108.79)	1037 (112.06)	0.30	0.825
RER	0.93 (0.04)	0.93 (0.05)	0.94 (0.05)	0.93 (0.05)	0.73	0.534
LO (%)	22.0 (17.1)	58.1 (25.5)	20.0 (19.5)	22.4 (17.8)	0.31	0.534
CHO (%)	77.9 (17.1)	41.8 (25.5)	80.0 (19.5)	77.5 (17.8)	0.73	0.534
E (W)	346 (31)	344 (36)	346 (36)	380 (37)	0.70	0.461

Values are mean(sd)

CHO: contribution of carbohydrates to energy expenditure; df: degree of freedom; E: energy consumption; GDM: gestational diabetes mellitus; LO: contribution of fat to energy expenditure; RER: respiratory exchange ratio; SGF: suboptimal gestational factors; VO₂: oxygen consumption. Analyses were controlled for age, sex, weight and Tanner stage.

References

1. Karnik S, & Kanekar, A. Childhood obesity: a global public health crisis. *Int J Prev Med* 2012; 3:1–7.
2. Pulgaron ER. Childhood obesity: a review of increased risk for physical and psychological comorbidities. *Clin Ther* 2013; 35:A18-32.
3. Moreno LA, Pigeot, I., & Ahrens, W. Childhood obesity: etiology-synthesis part II. In *Epidemiology of obesity in children and adolescents* In: Springer, ed. *Epidemiology of obesity in children and adolescents prevalence and etiology*. New York, NY.2011:483-92.
4. Gopinath B, Baur LA, Burlutsky G, Robaei D, Mitchell P. Socio-economic, familial and perinatal factors associated with obesity in Sydney schoolchildren. *J Paediatr Child Health* 2012; 48:44–51.
5. Barker DJ. The developmental origins of adult disease. *J Am Coll Nutr* 2004; 23:588S-95S.
6. Nehring I, Chmitorz A, Reulen H, von Kries R, Ensenauer R. Gestational diabetes predicts the risk of childhood overweight and abdominal circumference independent of maternal obesity. *Diabet Med* 2013; 30:1449-56.
7. Oken E, Levitan EB, Gillman MW. Maternal smoking during pregnancy and child overweight: systematic review and meta-analysis. *Int J Obes (Lond)* 2008; 32:201-10.
8. Huang, Y., Yan, X., Zhu, M. J., McCormick, R. J., Ford, S. P., Nathanielsz, P. W., & Du, M. (2010). Enhanced transforming growth factor- β signaling and fibrogenesis in ovine fetal skeletal muscle of obese dams at late gestation. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 298 (6), E1254-E1260.
9. Cali AM, Caprio S. Obesity in children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: S31-6.
10. Malenfant P, Joanisse, D. R., Theriault, R., Goodpaster, B. H., Kelley, D. E., & Simoneau, J. A.. Fat content in individual muscle fibers of lean and obese subjects. *International journal of obesity* 2001; 25:1316.
11. H.Perrault. Efficiency of movement in health and chronic disease. *Clin Invest Med* 2006; 29:117-21.
12. DeLany JP BG, Harsha DW, Volaufova J.. Energy expenditure and substrate oxidation predict changes in body fat in children. . *The American journal of clinical nutrition* 2006; 84:862-70.
13. Layec G, Haseler LJ, Hoff J, Richardson RS. Evidence that a higher ATP cost of muscular contraction contributes to the lower mechanical efficiency associated with COPD: preliminary findings. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2011; 300:R1142-7.
14. Dunlop K, Cedrone M, Staples JF, Regnault TR. Altered fetal skeletal muscle nutrient metabolism following an adverse in utero environment and the modulation of later life insulin sensitivity. *Nutrients* 2015; 7:1202-16.

15. Lau SM, Lin S, Stokes RA, et al. Synergistic effects of genetic beta cell dysfunction and maternal glucose intolerance on offspring metabolic phenotype in mice. *Diabetologia* 2011;54:910-21.
16. McCurdy CE, Schenk S, Hetrick B, et al. Maternal obesity reduces oxidative capacity in fetal skeletal muscle of Japanese macaques. *JCI Insight* 2016; 1:e86612.
17. A.J Fahey JMB, T. Parr, and P.J Buttery. The effect of maternal undernutrition before muscle differentiation on the muscle fiber development of the newborn lamb. 2005.
18. Tanner CJ, Barakat, H. A., Dohm, G. L., Pories, W. J., MacDonald, K. G., Cunningham, P. R.,... & Houmard, J. A.. Muscle fiber type is associated with obesity and weight loss. . *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism* 2002; 282:E1191-E6.
19. Short KR, Teague AM, Fields DA, Lyons T, Chernausk SD. Lower resting energy expenditure and fat oxidation in Native American and Hispanic infants born to mothers with diabetes. *The Journal of pediatrics* 2015; 166:884-9.
20. Storlien L, Oakes ND, Kelley DE. Metabolic flexibility. *Proc Nutr Soc* 2004 ; 63:363-8.
21. Lambert M, Van Hulst A, O'Loughlin J, et al. Cohort profile: the Quebec adipose and lifestyle investigation in youth cohort. *Int J Epidemiol* 2012; 41:1533-44.
22. Shand AW, Bell JC, McElduff A, Morris J, Roberts CL. Outcomes of pregnancies in women with pre-gestational diabetes mellitus and gestational diabetes mellitus; a population-based study in New South Wales, Australia, 1998–2002. *Diabet Med* 2008; 25:708-15.
23. B.P Yawn VJS, S.J Jacobsen. Maternal recall of distant pregnancy events. *J clin Epidemiol* 1998 ; 51:399-405.
24. Lambert M, Delvin EE, Levy E, et al. Prevalence of cardiometabolic risk factors by weight status in a population-based sample of Quebec children and adolescents. *Canadian Journal of Cardiology* 2008; 24:575-83.
25. Lohman TG RA MR. Anthropometric Standardization Reference Manual ILHuman Kinetics 1988.
26. Jabbour G, Lambert M, O'Loughlin J, Tremblay A, Mathieu M-E. Mechanical Efficiency During a Cycling Test Is Not Lower in Children With Excess Body Weight and Low Aerobic Fitness. *Obesity* 2012.
27. Docherty D. Measurement in pediatric exercise science: Human Kinetics Champaign, IL; 1996.
28. Lafortuna CL, Proietti M, Agosti F, Sartorio A. The energy cost of cycling in young obese women. *Eur J Appl Physiol* 2006; 97:16–25.
29. Garby L, & Astrup, A. The relationship between the respiratory quotient and the energy equivalent of oxygen during simultaneous glucose and lipid oxidation and lipogenesis. . *Acta Physiologica Scandinavica* 1987; 129:443-4.
30. McGilvery RW GG. Biochemistry: A function approach.. Philadelphia: Saunders 1983.
31. Isacco L, Duché, P., & Boisseau, N.. Influence of hormonal status on substrate utilization at rest and during exercise in the female population. *Sports Medicine* 2012; 42:327-42.

32. Norman AC, Drinkard B, McDuffie JR, Ghorbani S, Yanoff LB, Yanovski JA. Influence of excess adiposity on exercise fitness and performance in overweight children and adolescents. *Pediatrics* 2005; 115:e690-6.
33. Marshall WA, & Tanner, J. M.. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Archives of disease in childhood* 1969.
34. Marshall WA, & Tanner, J. M.. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Archives of disease in childhood* 1970.
35. Kim SY, England JL, Sharma JA, Njoroge T. Gestational diabetes mellitus and risk of childhood overweight and obesity in offspring: a systematic review. *Exp Diabetes Res* 2011; 2011:541308.
36. McMillen CI, Rattanatrav, L., Duffield, J. A., Morrison, J. L., MacLaughlin, S. M., Gentili, S., & Muhlhausler, B. S. The early origins of later obesity: pathways and mechanisms. In *Early nutrition programming and health outcomes in later life*. Dordrecht: Springer; 2009.
37. Weinstein Y, Kamerman T, Berry E, Falk B. Mechanical efficiency of normal-weight prepubertal boys predisposed to obesity. *Med Sci Sports Exerc* 2004; 36:567-73.
38. Baraldi E, Zanconato, S., Zorzi, C., Santuz, P., Benini, F., & Zacchello, F.. Exercise performance in very low birth weight children at the age of 7–12 years. . *European journal of pediatrics* 1991; 150: 713-6.
39. Kriemler, S., Keller, H., Saigal, S., & Bar-Or, O. (2005). Aerobic and lung performance in premature children with and without chronic lung disease of prematurity. *Clinical journal of sport medicine*, 15 (5), 349–355.
40. DeLany JP, Bray, G. A., Harsha, D. W., & Volaufova, J. Energy expenditure and substrate oxidation predict changes in body fat in children. . *The American journal of clinical nutrition* 2006; 84: 862-70.
41. Treuth MS, Butte, N. F., & Wong, W. W. Effects of familial predisposition to obesity on energy expenditure in multiethnic prepubertal girls. . *The American journal of clinical nutrition* 2000; 71:893–900.
42. Goran MI, Carpenter, W. H., McGloin, A., Johnson, R., Hardin, J. M., & Weinsier, R. L. Energy expenditure in children of lean and obese parents. *American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism* 1995; 268:E917-E24.
43. Jabbour, G., Lambert, M., O'Loughlin, J., Tremblay, A., & Mathieu, M. E. (2013). Mechanical efficiency during a cycling test is not lower in children with excess body weight and low aerobic fitness. *Obesity*, 21 (1), 107-114.

3.8 Article 3

Which healthy lifestyle mitigate the risk of obesity and cardiometabolic risk factors in Caucasian children exposed to *in utero* adverse gestational factors ?

Statut : Accepté au « Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases ».

<https://doi.org/10.1016/j.numecd.2020.08.008>

Which healthy lifestyle mitigate the risk of obesity and cardiometabolic risk factors in Caucasian children exposed to *in utero* adverse gestational factors ?

Soraya Saidj¹, Stephanie-May Ruchat², Melanie Henderson^{3,4}, Vicky Drapeau⁵, Marie-Eve Mathieu^{1,3}

¹School of Kinesiology and Physical Activity Sciences, Université de Montréal, Montréal, QC, Canada ; ²Department of Human Kinetics, Université du Québec à Trois-Rivières, Trois-Rivières, QC, Canada ; ³Research Center, Sainte-Justine University Hospital Center, Montréal, QC, Canada ; ⁴Department of Pediatrics, Université de Montréal, QC, Canada; ⁵Department of Physical Education, Faculty of Educational Sciences, Université de Laval, Québec, QC, Canada.

Corresponding author :

Marie-Eve Mathieu, PhD

School of Kinesiology and Physical Activity Science, Faculty of medicine, Université de Montréal

P.O. Box 6128, Downtown Station

Montreal, Quebec (Canada), H3C 3J7

Email: me.mathieu@umontreal.ca

Tel. 514-343-6737

Abstract:

Background and aims : This study explored if lifestyle habits [physical activity (PA), sleep duration, intake of fruits and vegetables, grains, and dairy products] can moderate the positive associations between prenatal exposure to independent or combined suboptimal gestational factors (SGF : i.e. gestational diabetes mellitus, hypertensive disorders during pregnancy, maternal smoking during pregnancy) and obesity and cardiometabolic risk factors in children.

Methods : Data from the “Quebec Adiposity and Lifestyle Investigation in Youth” (QUALITY) study collected between 2005–2008 in Montreal and Quebec City, were used. Analyses included sample of 619 children aged 8–10 years. Children’s PA and sleep duration were obtained using an accelerometer and daily servings of food were assessed using three 24h diet recalls. Moderation analyses were performed to investigate if each lifestyle habit, in all children, and in boys and girls, could reduce the positive associations between SGF, obesity and cardiometabolic risk factors. **Results :** High LPA duration was protective against low levels of HDL cholesterol in boys who were exposed to more than one SGF ($p=0.005$). Sleep duration did not have a protective effect against high waist circumference in children and obesity in girls who were prenatally exposed to maternal smoking during pregnancy. Diet and moderate to vigorous PA did not moderate the positive associations between SGF, obesity and cardiometabolic risk factors in children. **Conclusion :** Among the three lifestyle habits, only LPA had a protective effect against low levels of HDL cholesterol in boys. More studies are needed to confirm or infirm these results to inform future lifestyle intervention in this population.

Keywords : Pregnancy, children, obesity, cardiometabolic risk factors, sleep, nutrition, physical activity.

Introduction

Childhood obesity is a worldwide public health concern resulting from a plethora of factors including children's lifestyle habits¹. In the pediatric population, a healthy lifestyle including regular physical activity (PA)², healthy diet³ and adequate sleep duration² is necessary to ensure a healthy weight and cardiometabolic profile⁴. For example, time spent in light-intensity physical activities (LPA) and moderate to vigorous-intensity physical activities (MVPA) during childhood appears to have a protective effect on obesity⁵ and cardiometabolic risk factors such as high waist circumference^{5,6} and low levels of high density lipoprotein cholesterol (HDL cholesterol)⁷. Studies also reveal that a diet rich in fruits and vegetables (F&V)⁸, grains⁹ and dairy products¹⁰ is protective against obesity and cardiometabolic risk factors such as high waist circumference and lipid profile. Likewise, adequate sleep duration significantly contributes to healthy body weight¹¹ and cardiometabolic profile¹².

The *in-utero* environment is also suggested to play a critical role in children's adipose and cardiometabolic profile¹³. In fact, studies have shown that *in utero* exposure to suboptimal gestational factors (SGF) such as gestational diabetes mellitus (GDM)¹⁴, hypertensive disorders during pregnancy¹⁵ and maternal smoking during pregnancy¹⁶ is associated with obesity and cardiometabolic risk factors in children. A previous study from our group also confirmed that a prenatal exposure to SGF, individually or in combination, was associated with a higher risk of high waist circumference, obesity and low levels of HDL-c in children, with sex specificities (Saidj et al. unpublished).

Adopting a healthy lifestyle early in life improve adverse metabolic and adipose outcomes¹⁷, but in the context of prenatal exposure to SGF, information remain scarce. Two human studies respectively revealed that in children exposed to GDM, a healthy diet improved fat distribution and attenuated insulin resistance¹⁸ and that following the recommendation for sleep, physical activity, diet and screen time was associated with a lower percentage of total fat mass and android fat mass¹⁹. Two animal studies found a potential protective effect of a dietary intervention²⁰ or a hormonal treatment (leptin)²¹ in mature rats who have been exposed to a maternal undernutrition during pregnancy. Nonetheless, information about the impact of most lifestyle habits in children who were prenatally exposed to SGF remains sparse. Therefore, this study aimed to document if lifestyle habits could moderate the positive associations between a

prenatal exposure to independent or combined SGF, obesity and cardiometabolic risk factors in children. It also proposed the hypothesis that healthy lifestyle habits could mitigate these adverse health outcomes in this population.

Methods

Population

The current study used data from the Quebec Adiposity and Lifestyle Investigation in Youth (QUALITY) cohort whose purpose was to increase the understanding of the natural history of excess body weight and its associated cardiometabolic consequences in children. It is composed of Caucasian children aged 8–10 years at risk for the development of obesity (<http://www.etudequalitystudy.ca>)²². The project received approval from the Ethics Review Boards of the Sainte-Justine University Hospital Center and Québec Heart and Lung Institute. Written informed parental consent and child assent were obtained.

Inclusion criterion in the QUALITY study was to have at least one biological parent with obesity [i.e., body mass index (BMI) ≥ 30 kg/m² and/or a waist circumference ≥ 88 cm for mothers or 102 cm for fathers]. Exclusion criteria were : having type 1 or 2 diabetes ; using antihypertensive medications or steroids ; following a very strict diet (i.e. <600 kcal/day); or having a previous diagnosis of a serious illness, a psychological condition, or a cognitive disorder that precluded participation. For the purpose of the current study, children who were exposed to maternal type 1 or 2 diabetes were excluded considering the differences in medical care and pregnancy issues between the two conditions and GDM²³.

Suboptimal gestational factors

Available maternal gestational variables in the QUALITY study included GDM, hypertensive disorders during pregnancy and maternal smoking during pregnancy. These data were collected using a self-administered questionnaire to parents designed for the QUALITY study, an approach known to be valid^{24,25}. In the questionnaire, parents had to answer “yes” or “no” or “I don’t know” to the following questions “was the mother diagnosed with gestational diabetes during her pregnancy?”, “was the mother diagnosed with hypertension during pregnancy?” and

“did the mother smoke during her pregnancy?”. Combined SGF variable was defined as the number of SGF to which the child was exposed to during pregnancy (0, 1, 2 or more) and included GDM, hypertensive disorders during pregnancy and maternal smoking during pregnancy.

Anthropometric measures

Anthropometric measures were all obtained using standardized methods^{26,27}. Height was measured twice using a calibrated stadiometer (Ibiom, model 600, Ibiom Instruments Ltée, Sherbrooke, Quebec, Canada at Sainte-Justine Hospital and Medical Scales and Measuring Devices Seca Corp., Hanover, Maryland, USA at Quebec Heart and Lung Institute). Body weight was measured using a calibrated electronic balance (Cardinal Detecto, 758C Series, Cardinal Scale Manufacturing Co., Webb City, Missouri, USA at Sainte-Justine Hospital and Tanita, model TBF-300A, Arlington Heights, Illinois, USA at Quebec Heart and Lung Institute).

Waist circumference was measured twice at the midpoint between the lower margin of the last rib and the top of the iliac crest using a calibrated length measuring tape. Obesity was defined as a BMI for age and sex \geq 95th percentile²⁸ and was interpreted according to the Centers for Disease Control and Prevention age and sex-specific reference norms²⁹.

Cardiometabolic risk factors

The latest definition of childhood metabolic syndrome proposed by the IDF³⁰ was used to define cardiometabolic risk factors in the current study. This definition propose that, in children aged 10 years, metabolic syndrome is diagnosed by the presence of high waist circumference (\geq the 90th percentile) and two or more of the following clinical features : elevated triglycerides (\geq 1.7 mmol/L), low levels of HDL-c ($<$ 1.03 mmol/L), hypertension (systolic blood pressure \geq 130 mm Hg and/or diastolic blood pressure \geq 85 mm Hg), high plasma glucose (\geq 5.6 mmol/L)³⁰.

Blood pressure was measured in a seated position after a 5-minute rest, on the right arm using a appropriate-sized cuff and an oscillometric instrument (Dinamap XL, model CR9340, Critikon

Company, FL, USA). Five consecutive readings were recorded and the mean value of the last three readings was used³¹. Blood samples were obtained by venipuncture after an overnight fast by a trained nurse.

Physical activity and sleep

Children's PA was assessed using accelerometry (Actigraph LS 7164 activity monitor, Actigraph LLC, Pensacola, Florida, USA). During the week following the evaluation visit, children were asked to wear the accelerometer for seven consecutive days on the right hip and to remove it when they bathed or practiced any other aquatic activity or slept. Accelerometry data were downloaded as 1-minute epochs and underwent standardized quality control and data reduction procedures³². Respondents with ≥ 4 valid days (≥ 10 hours) were retained for analyses and children with poor accelerometer wear were excluded from the analysis. LPA and MVPA of 525 subjects were included in the analyses³³. Physical activity intensity were defined as follows : $101-2295 \text{ counts}\cdot\text{min}^{-1}$ (LPA) ; $2296-\geq 4412 \text{ counts}\cdot\text{min}^{-1}$ (MVPA)³⁴.

Sleep duration was computed as the mean difference between the time at which the accelerometer was removed before bedtime and put back on the following morning. Sleep assessment with the use of actigraphy has been shown to provide valid estimates of total sleep time in children aged between 1 and 12 years^{35,36}.

Dietary assessment

Three 24h diet recalls were conducted on non-consecutive days, with one 24h diet recall conducted on a week-end. Each 24h diet recall was conducted over the phone with the child and validated with the parent in charge of the meals by a registered dietician using the validated 5 steps multiple pass method³⁷. Foods reported on the recalls were entered into CANDAT software (Godin London Inc., London, Ont., Canada) and converted to servings using the 2007b Canadian Nutrient File, 17. Daily servings were based on Canada's Food Guide of 2007³⁸.

Confounding variables

Parental education³⁹ is suggested to be positively associated with obesity and cardiometabolic risk factors in children and was considered as a potential confounding factor. Information about

parental education were collected via a self-administered questionnaire completed by both parents.

Statistical analysis

Descriptive values were reported as mean (standard deviation) and percentages. Dietary data (F&V, grains, dairy products intake) were log₁₀ transformed to achieve normal distribution. One-way Anova was used to compare lifestyle habits between exposed and non exposed children to independent or combined SGF. In our previous study, multivariate logistic regression analyses were used to examine the associations between prenatal exposure to independent or combined SGF (GDM, hypertensive disorders during pregnancy, maternal smoking during pregnancy ; independent variable), obesity (dependent variable) and cardiometabolic risk factors (high waist circumference, low levels of HDL cholesterol ; dependent variables) (Saidj et al., unpublished). A categorical variable of combined factors was created to avoid colinearity between GDM and hypertensive disorders during pregnancy to investigate the impact of combined SGF. In the current study, *Preacher's and Hayes' moderation analyses model*^{40,41} was used to investigate the moderating effect (decreasing or increasing effect) of childhood's lifestyle habits (LPA, MVPA, sleep duration, intake of F&V, grains, and dairy products) on the positive associations found in our previous work. Moderation analyses were adjusted for parental education (categorical variable). Moderation was considered statistically significant if the confidence interval included a zero and *p-value* <0.05 (95 % Confidence interval). If moderation was significant, three levels of the lifestyle factor (mean-1 standard deviation, mean, mean +1 standard deviation) were analyzed. The analyses were conducted on the entire cohort and for girls and boys separately. Data were analyzed using SPSS version 25 (IBM Corp. 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Armonk, USA).

Results

An analytic sample of 619 children (280 girls and 339 boys) was used given that 11 out of 630 children were excluded due to reported diabetes in the mother before pregnancy. Children characteristics' are detailed in Table 8. Children's lifestyle habits according to their exposure to SGF to are presented in Table 9.

Moderation by lifestyle habits

Physical activity

In boys, LPA moderated the positive association between a prenatal exposure to combined SGF and low levels of HDL cholesterol ($p=0.005$). In boys who were exposed to more than one SGF, the practice of less than 408 minutes per day of LPA was associated with a higher risk of low levels of HDL cholesterol ($p=0.009$) while in children who respectively practiced 408 minutes of LPA ($p=0.494$) (mean sleep duration) and 463 minutes ($p=0.164$) of LPA (mean+1 standard deviation), the risk of low HDL cholesterol levels was not significant (Table 10) (Figure 5). MVPA did not moderate the significant associations previously found between a prenatal exposure to independent or combined SGF, obesity and cardiometabolic risk factors in boys, girls and all children (Table 10, Table 11).

Dietary intake

The previously observed significant associations between prenatal exposure to independent or combined SGF and obesity/cardiometabolic risk factors were not moderated by the consumption of F&V, grains or dairy products in boys, girls and all children (Table 10, Table 11).

Sleep duration

In the cohort, the positive association between maternal smoking during pregnancy and high waist circumference was moderated by sleep duration ($p=0.018$). However, a sleep duration of 10.4 hours ($p=0.003$) (mean sleep duration) and a sleep duration of 11 hours per day ($p=0.001$) (mean+1 standard deviation) did not have a protective effect against high waist circumference in children exposed to maternal smoking during pregnancy (Table 10) (Figure 6).

In girls, the positive association previously found between maternal smoking during pregnancy and obesity was moderated by sleep duration ($p=0.039$) (Table 11) (Figure 7). Nonetheless, a sleep duration of 10.4 hours per day ($p=0.001$) (mean sleep duration) and 11 hours per day ($p<0.001$) (mean+1 standard deviation) was not protective against the risk of obesity in girls exposed to maternal smoking during pregnancy (Table 11) (Figure 7).

Discussion

A growing body of evidence suggests that the *in-utero* environment is an important factor in the development of obesity and cardiometabolic risk factors in children¹³. Studies also suggest that lifestyle habits such as PA⁴², diet³, and sleep duration⁴³ influence both obesity and cardiometabolic outcomes in children. To date, only one study explored the synergetic effect of combined SGF on children's adiposity and was restricted to the perinatal period⁴⁴. To our knowledge, the current study is the first to investigate if childhood lifestyle habits can moderate the positive and significant associations between prenatal exposure to SGF, obesity and cardiometabolic risk factors in children around puberty. Our study revealed that practice of at least 408 minutes of LPA was protective against low levels of HDL cholesterol in boys who were exposed to more than one SGF. Furthermore, in children and girls who were prenatally exposed to maternal smoking during pregnancy, a sleep duration of respectively 10.4 hours and 11 hours per day were not protective against high waist circumference and obesity.

Practice of PA has been suggested to help weight management⁴⁵ and improve cardiometabolic outcomes such as high waist circumference in children⁴⁶. In the QUALITY Cohort, compliance for accelerometer wear was 85% which is comparable to the average of compliance in a similar Canadian cohort where the compliance was 87.5%³³. Mean duration of LPA and MVPA were respectively of 408 and 51 minutes per day, which is slightly below the Canadian recommendation of 60 minutes or more of MVPA per day⁴⁷. The average duration of MVPA and LPA were close to the Canadian average of 50.9 minutes of MVPA per day⁴⁸ and 252–260 minutes of LPA per day in children³³. The current study revealed that the practice of at least 408 minutes of LPA was protective against low levels of HDL cholesterol in boys who were exposed to more than one SGF. The protective effect of LPA on children's cardiometabolic profile has been extensively studied but only outside of the context of a prenatal exposure to independent or combined SGF. Carson et al (2013) found similar results to ours in a cohort of adolescents aged 12–19 years. Indeed, they found that each additional hour of LPA per day was associated with 0.04 mmol/L higher HDL cholesterol⁷. Furthermore, Edward et al (2016) found that LPA was associated with lower levels of triglycerides in children aged 7 years and suggested that LPA may be a sufficient intensity to favorably affect lipid profile⁴⁹. On the contrary, other

studies found that LPA was not favorably associated with cardiometabolic risk factors such as high waist circumference and blood pressure in adolescents and children^{33,50,51}. These studies explained their results by suggesting that only higher intensities of PA were effective and should be encouraged to reduce cardiometabolic risk factors in youth. Although these studies support that practice of high levels of MVPA is a more effective strategy to reduce adverse cardiometabolic outcomes in children, our study suggest that in the context of prenatal exposure to combined SGF, high volumes of LPA should be considered as a potential strategy to mitigate adverse lipid profile in this population, besides high volumes of MVPA.

In the current study, the fact that higher intensities of PA (MVPA) did not moderate the association between the exposure to SGF (independent or combined), obesity and cardiometabolic risk factors in children and in girls and boys could be explained by several hypotheses. One hypothesis could be that children did not reach the volume of daily MVPA that could result in a protective effect against the risk of obesity and cardiometabolic risk factors in the context of prenatal exposure to SGF. Indeed, albeit that mean duration of MVPA in this cohort was of 51 minutes per day, a duration close to the 60 minutes recommended by the Canadian guidelines⁴⁷, it is possible that in the context of a prenatal exposure to SGF (independent or combined), this duration was insufficient to be protective against adverse outcomes such as obesity and cardiometabolic risk factors and a duration of at least 60 minutes could be required to achieve a protective effect. Although not confirmed in a context of a prenatal exposure to SGF, this hypothesis was supported by the systematic review of Poitras et al (2016)⁵². This study addressed the impact of objectively measured LPA and MVPA on health outcomes (i.e. adiposity, BMI, HDL cholesterol levels, insulin resistance, blood pressure) in children and youth. It found that higher intensities of PA (MVPA, as well as vigorous PA) revealed more consistent associations with health outcomes, such as adiposity, and had a larger effect size than lower intensities of PA. In addition, this study revealed that meeting the recommendations of the 60 minutes of MVPA per day was associated with a more favorable adipose profile. Another hypothesis was proposed by Ridgeway et al (2011)⁵³ when they examined whether MVPA and aerobic fitness modified the positive association between a low birth weight, a proxy of a suboptimal *in utero* environment, and cardiometabolic risk factors in European children and adolescents aged 9–15 years⁵³. As they found that MVPA did not

moderate the associations between low birth weight and increased fat mass, high waist circumference and insulin resistance, they proposed that this protective effect may appear later in life. Accordingly, further observational studies are needed to confirm or infirm the protective effect of high volumes of LPA against obesity and cardiometabolic risk factors in children exposed to combined SGF. In addition, future studies should also investigate if higher daily volumes of MVPA are needed to achieve a protective effect on adipose and cardiometabolic health in this population.

Inadequate sleep duration increases the risk of overweight or obesity⁵⁴ and high waist circumference in children¹². The current study revealed that in the context of a prenatal exposure to maternal smoking during pregnancy, a sleep duration between 10.4 hours and 11.0 hours per day was not protective against high waist circumference in children and obesity in girls. These results thus suggest that 1) the impact of sleep on the adipose profile (high waist circumference and obesity) in the context of prenatal exposure to maternal smoking during pregnancy is sex-dependent ; 2) a duration of sleep, even within the range of the current Canadian recommendation of 9 to 11 hours in children⁵⁵ is not protective respectively against high waist circumference in children and obesity in girls in the context of a prenatal exposure to maternal smoking during pregnancy.

To date, the impact of sleep duration on children's waist circumference in the context of prenatal exposure to maternal smoking during pregnancy has been understudied and focus was restricted to the relationship between maternal smoking during pregnancy and sleep quality in children^{56,57}. Children who were exposed to maternal smoking during pregnancy were more prone to display sleep disturbances which were associated with a 46% higher risk of obesity⁵⁸. Accordingly, one hypothesis supporting the current results could be that maternal smoking during pregnancy potentially decreased the quality of sleep in this cohort. Altogether these results suggest that in the context of a prenatal exposure to maternal smoking during pregnancy, a sleep duration within the ranges of the current Canadian recommendations for sleep in children is not sufficient to mitigate the adverse health outcomes related to SGF in children and in girls.

Future studies are needed to investigate if sleep quality is involved in the mechanisms underlying these results and inform future intervention in this population.

A diet high in F&V has been suggested to be protective against obesity⁵⁹ and cardiometabolic risk factors such as high waist circumference in children⁶⁰. In the context prenatal exposure to GDM, a higher consumption of F&V was associated with a healthier cardiometabolic profile in children aged 6¹⁸. In the current study, children consumed on average 4.3 portions of F&V per day, which is close to the Canadian average consumption of 4.7 serving per day⁶¹. Our study revealed that F&V consumption did not moderate the positive associations between prenatal exposure to independent (hypertensive disorders during pregnancy, maternal smoking during pregnancy and combined SGF (GDM, hypertensive disorders during pregnancy, maternal smoking during pregnancy), obesity and cardiometabolic risk factors in children as well as in girls and boys. These results could be due to the fact that children consumed on average only 4.3 servings/day of F&V, below the 6 servings/day recommended³⁸. Nevertheless, Dugas et al (2019) found that average daily servings of 4.7 F&V improved fat distribution in a cohort of children who were exposed to GDM. This discrepancy could be due to the fact that, in the current study, GDM was considered when combined to other SGF, and not alone. Consequently, it may involve different mechanisms. Therefore, adverse health outcomes linked to combined SGF may require a higher consumption of F&V to be mitigated.

Grains consumption is suggested to be protective against obesity in children⁶² and cardiometabolic risk factors such as low levels of HDL cholesterol in adolescents⁶³. In children who were exposed to GDM, a lower fat percentage at 6 years old was found in the ones with higher intake of grains and whole grains¹⁸. In our sample, grains consumption did not moderate the positive associations between SGF, obesity and cardiometabolic risk factors in children, and in girls and boys, although their consumption of 5 servings/day was close to the 6 servings/day recommended by the latest Canadian quantitative guidance³⁸. This suggests that the absence of a moderating effect of grains consumption on children's adipose and cardiometabolic profile could possibly be due the quality of consumed grains.

Dairy products consumption has also been suggested to be protective against obesity in children aged between 9 and 12 years⁶⁴, and cardiometabolic risk factors such as high waist circumference in adolescents⁶⁵. In children exposed to GDM, a daily consumption of 2 portion of milk and alternatives have been shown to be associated with a lower central adiposity at 6 years old¹⁸. In the current study, dairy product consumption was on average 2 servings per day, but did not moderate any previously reported positive association between prenatal exposure to SGF (independent or combined), obesity and cardiometabolic risk factors in children and in girls and boys. Our findings are in line with a meta-analysis that showed that dairy products consumption had a null effect on the risk of obesity in children while others report a moderate effect in adolescents⁶⁶. Therefore, the protective effect of dairy products on obesity could be age-dependent and benefits older children.

Strengths and Limits

The main strength of this study is its large sample size and its use of objective and valid assessment of children's cardiometabolic and anthropometric profiles as well as lifestyle habits. In this study, the strategy has been to investigate each of the SGF of interest independently and combined. Each SGF was considered an equal in term of impact on children's long-term adipose and cardiometabolic health. The relative contribution of specific SFG is undocumented and is to be considered in future studies. Furthermore, gestational weight gain⁶⁷ and maternal weight before pregnancy⁶⁸ were not collected and thus not controlled for in our analyses. Adding to that, our results cannot be extrapolated to non-Caucasian populations. Moreover, sleep duration was assessed using of a validated method (actigraphy) but did not include a sleep log. Therefore, current study's results related to sleep duration are to be carefully considered. Finally, parental recall of pregnancy-related events can be challenging 8 to 10 years after birth, but this approach was found valid to assess pregnancy related-events⁶⁹.

Conclusion

Among the three lifestyle habits of interest (physical activity, diet and sleep), only high levels of LPA had a protective effect against low levels of HDL cholesterol in boys. High sleep duration was not protective against high waist circumference in children and obesity in girls prenatally exposed to maternal smoking during pregnancy. More observational studies are needed to confirm these results before they can be used to inform future health promotion intervention in children exposed to SGF.

Conflicts of interest

The authors report no conflicts of interest.

Acknowledgements

Dr. Marie Lambert (July 1952—February 2012), pediatric geneticist and researcher, initiated the QUALITY cohort. Her leadership and devotion to QUALITY will always be remembered and appreciated. The cohort integrates members of TEAM PRODIGY, an inter-university research team including Université de Montréal, Concordia University, Centre INRS—Institut Armand-Frappier, Université Laval, and McGill University. The research team is grateful to all the children and their families who took part in this study, as well as the technicians, research assistants, and coordinators involved in the QUALITY cohort project. We are also grateful to Miguel Chagnon for his help with statistical analyses and interpretation.

Funding

The QUALITY cohort is funded by the Canadian Institutes of Health Research [#OHF -69,442, #NMD -94,067, #MOP -97,853, #MOP -119,512], the Heart and Stroke Foundation of Canada [#PG-040291] and Fonds de la Recherche en Santé du Québec. Mélanie Henderson and Marie-Ève Mathieu respectively hold a Fonds de Recherche en Santé du Québec Junior 2 and Junior 1 salary awards.

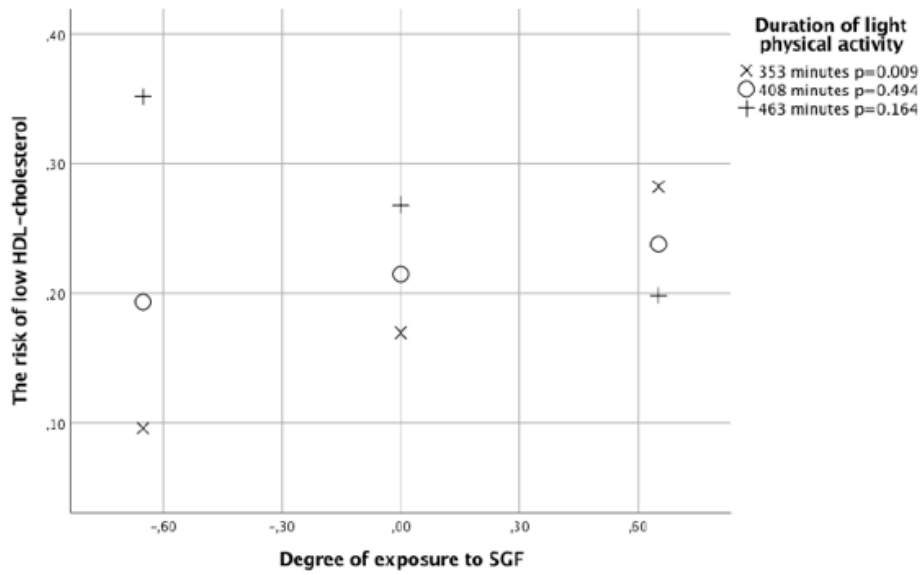


Figure 5. Exposure to combined suboptimal gestational factors predictions of low levels of HDL cholesterol at each level of light -intensity physical activity in boys

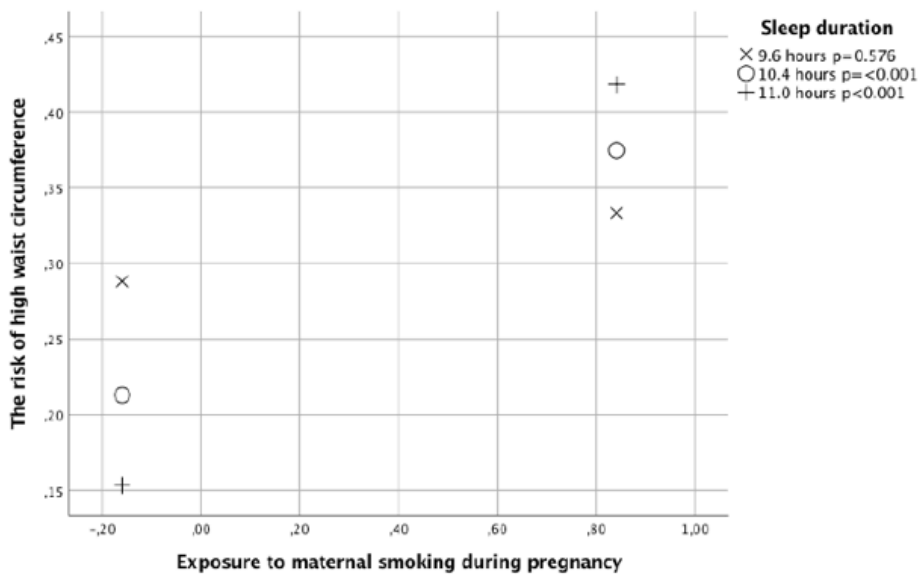


Figure 6. Exposure to maternal smoking during pregnancy prediction of high waist circumference at each level of sleep duration in children

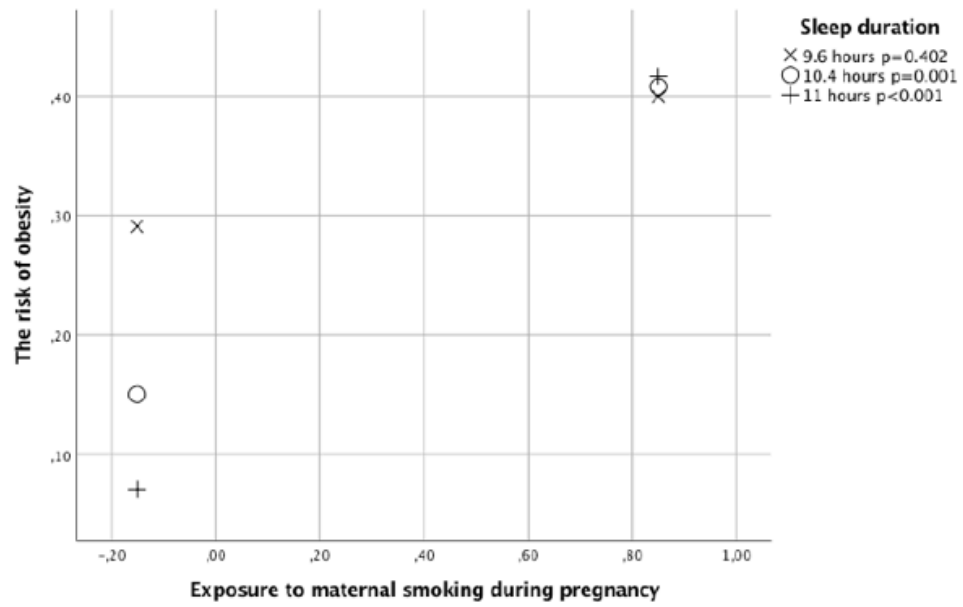


Figure 7. Exposure to maternal smoking during pregnancy prediction of obesity at each level of sleep duration in girls

Table 8. Study sample characteristics

Variables	Normal weight n=360	Overweight n=118	Obesity n=141	All n=619
Age, years; mean (sd)	9.5 (0.9)	9.6 (0.8)	9.6 (0.8)	9.6 (0.9)
Boys; n(%)	198 (31.9 %)	69 (11.1 %)	72 (11.6 %)	339 (54.7 %)
BMI, percentile; mean (sd)	51.0 (22.2)	91.1 (2.6)	97.7 (1.3)	68.5 (5.4)
BMI, Z-score; mean (sd)	0.6 (1.0)	0.7 (1.0)	0.9 (1.1)	0.7 (1.0)
Absence of suboptimal gestational factor	208 (33.6 %)	59 (9.5 %)	49 (7.9 %)	316 (51.0 %)
One suboptimal gestational factor				
<i>Gestational diabetes mellitus only</i>	57 (9.2%)	20 (3.2 %)	22 (3.5 %)	99 (15.9 %)
<i>Maternal smoking during pregnancy only</i>	39 (6.3 %)	23 (3.7 %)	37 (5.9 %)	99 (15.9 %)
<i>Hypertensive disorders during pregnancy only</i>	40 (6.4 %)	10 (1.6 %)	21 (3.3 %)	71 (11.4 %)
Two to three suboptimal gestational factors	16 (2.5 %)	6 (0.9 %)	12 (1.9 %)	34 (5.5 %)
Children metabolic syndrome risk factors				
High waist circumference (≥the 90 th percentile)	1 (0.1 %)	32 (5.1%)	126 (20.3%)	159 (25.6 %)
Fasting hyperglycemia (5.6 mmol/L)	18 (2.9 %)	11 (1.7 %)	18 (2.9%)	47 (7.6%)
Hypertension (systolic blood pressure ≥130 mm Hg and diastolic blood pressure ≥85 mm Hg)	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)
Low high density lipoprotein (<1.03 mmol/L)	62 (10.0 %)	40 (6.4 %)	67 (10.8 %)	169 (27.3 %)
High triglycerides (≥1.7 mmol/L)	2 (0.3 %)	6 (0.9 %)	17 (2.7 %)	25 (4.0 %)

Values are n (%), and standard deviation. sd= standard deviation. BMI= Body mass index.

Table 9. Children's and girls' and boys' lifestyle habits by degree of exposure to suboptimal gestational factors

Lifestyle habit	Non-exposed to suboptimal gestational factors	Exposed to gestational diabetes mellitus only	Exposed to hypertensive disorders during pregnancy only	Exposed to maternal smoking during pregnancy only	Exposed to 2-3 suboptimal gestational factors	ALL
Fruit and vegetable intake (portions/day)						
All	4.4 (2.0)	4.2 (2.0)	4.0 (2.0)	4.0 (2.1)	3.7 (1.8)	4.3 (2.0)
Girls	4.4 (2.1)	3.9 (1.5)	4.0 (2.0)	4.0 (1.7)	3.5 (1.8)	4.2 (2.0)
Boys	4.3 (1.9)	4.4 (2.1)	4.0 (2.1)	4.2 (2.3)	3.7 (1.8)	4.3 (2.1)
Dairy products intake (portions/day)						
All	1.9 (0.9)	1.8 (0.8)	1.9 (1.0)	4.6 (0.9)	1.8 (1.0)	1.9 (0.9)
Girls	1.8 (0.9)	1.9 (0.9)	1.6 (0.6)	1.5 (0.8)	2.2 (0.9)	1.7 (0.9)
Boys	2.0 (1.0)	1.7 (0.8)	2.9 (1.2)	1.7 (0.9)	1.7 (1.0)	1.9 (0.9)
Grains intake (portions/day)						
All	4.7 (1.6)	4.5 (1.8)	4.8 (1.7)	4.6 (1.7)	4.8 (1.9)	4.7 (1.6)
Girls	4.3 (1.4)	3.9 (1.3)	4.5 (1.5)	4.4 (1.7)	4.1 (1.3)	4.3 (1.4)
Boys	5.0 (1.7)	4.9 (1.9)	5.0 (1.9)	4.8 (1.8)	5.0 (2.0)	4.9 (1.7)
LPA (minutes/week)						
All	407 (54)	414 (63)	407 (58)	404 (48)	384 (63)	408 (54)
Girls	402 (54)	407 (67)	410 (58)	403 (36)	341 (29)	404 (53)
Boys	412 (54)	419 (61)	405 (59)	405 (55)	390 (66)	412 (55)
MVPA (minutes/week)						
All	50 (25)	51 (29)	55 (28)	49 (25)	50 (26)	51 (26)
Girls	47 (20)	52 (23)	50 (31)	46 (26)	45 (20)	47 (22)
Boys	54 (29)	52 (31)	58 (27)	52 (25)	48 (29)	54 (28)
Sleep duration (hours/day)						
All	10.4 (0.7)	10.4 (0.8)	10.4 (0.7)	10.5 (0.8)	10.6 (0.9)	10.4 (0.7)
Girls	10.5 (0.7)	10.4 (0.7)	10.5 (0.6)	10.6 (0.8)	10.3 (0.7)	10.5 (0.7)
Boys	10.3 (0.7)	10.4 (0.8)	10.3 (0.7)	10.4 (0.9)	10.7 (1.0)	10.3 (0.7)

LPA; light-intensity physical activities, MVPA; moderate-to-vigorous-intensity physical activities. Values are presented as mean (sd; standard deviation).

Table 10. Lifestyle habits moderation of adverse health outcomes in children prenatally exposed to suboptimal gestational factors

Associations	Moderators																	
	LPA			MVPA			FV			Grains			Milk			Sleep		
OR	p-value	95 % CI	OR	p-value	95 % CI	OR	p-value	95 % CI	OR	p-value	95 % CI	OR	p-value	95 % CI	OR	p-value	95 % CI	
Hypertensive disorders during pregnancy-Obesity	0.99	0.520	0.982-1.009	0.99	0.971	0.968-1.031	0.78	0.134	0.576-1.007	0.91	0.589	0.663-1.262	1.02	0.944	0.527-1.967	0.50	0.885	0.366-2.379
Maternal smoking during pregnancy-obesity	0.99	0.766	0.985-1.010	1.00	0.832	0.977-1.029	1.11	0.360	0.886-1.390	1.05	0.700	0.804-1.382	0.82	0.193	0.388-1.210	2.41	0.008	1.250-4.662
Maternal smoking during pregnancy-high waist circumference	0.99	0.976	0.987-1.011	1.01	0.365	0.987-1.035	1.05	0.643	0.846-1.309	1.10	0.202	0.909-1.567	0.73	0.273	0.429-0.786	2.13	0.018	1.134-4.006
Combined SGF-obesity	0.99	0.129	0.986-1.001	0.99	0.765	0.980-1.014	0.86	0.071	0.742-1.012	0.94	0.202	0.801-1.114	0.77	0.145	0.551-1.091	1.26	0.221	0.866-1.852
Combined SGF- high waist circumference	0.99	0.245	0.985-1.003	1.00	0.781	0.984-1.021	0.87	0.235	0.770-1.066	0.94	0.502	0.801-1.114	0.77	0.145	0.551-1.091	1.43	0.081	0.956-2.154

OR ; odds ratio, SGF; suboptimal gestational factors, LPA; light-intensity physical activity, MVPA; moderate-to-vigorous-intensity physical activity, HDL; high density lipoprotein; 95% CI; 95% confidence interval. Moderation analyses are adjusted for parental education.

Table 11. Lifestyle habits moderation of adverse health outcomes in girls and boys prenatally exposed to suboptimal gestational factors

	OR	LPA			MVPA			Moderators Fruits and vegetables			Grains			Milk			Sleep		
		p-value	95 % CI	OR	p-value	95 % CI	OR	p-value	95 % CI	OR	p-value	95 % CI	OR	p-value	95 % CI	OR	p-value	95 % CI	
GIRLS																			
Maternal smoking-Obesity	0.99	0.510	0.964-1.018	0.60	0.710	0.600-1.035	1.01	0.953	0.675-1.517	0.88	0.584	0.559-1.387	0.80	0.617	0.354-1.879	3.09	0.039	1.058-9.043	
Maternal smoking during pregnancy- high waist circumference	0.98	0.108	0.969-1.003	0.97	0.196	0.928-1.015	0.73	0.144	0.492-1.108	0.74	0.161	0.492-1.124	0.65	0.368	0.255-1.656	0.59	0.341	0.204-1.733	
BOYS																			
Hypertensive disorders during pregnancy- high waist circumference	1.00	0.854	0.977-1.028	1.02	0.333	0.979-1.063	1.02	0.399	0.565-1.254	1.21	0.432	0.746-1.979	0.92	0.851	0.403-2.117	0.27	0.109	0.831-6.240	
Combined SGF- low levels of HDL-cholesterol	0.98	0.005	0.975-1.004	0.99	0.570	0.975-1.013	0.96	0.760	0.798-1.179	0.97	0.806	0.792-0.834	0.94	0.792	0.642-1.402	0.99	0.962	0.633-1.545	

OR ; odds ratio, SGF; suboptimal gestational factors, LPA; light-intensity physical activity, MVPA; moderate-to-vigorous-intensity physical activity, HDL; high density lipoprotein; 95% CI; 95% confidence interval. Moderation analyses are adjusted for parental education.

References

1. Nagel G, Wabitsch M, Galm C, et al. Determinants of obesity in the Ulm Research on Metabolism, Exercise and Lifestyle in Children (URMEL-CIE). *Eur J Pediatr* 2009; 168:1259-67.
2. Laurson KR, Lee JA, Eisenmann JC. The cumulative impact of physical activity, sleep duration, and television time on adolescent obesity: 2011 Youth Risk Behavior Survey. *J Phys Act Health* 2015; 12:355-60.
3. Jennings A, Welch A, van Sluijs EM, Griffin SJ, Cassidy A. Diet quality is independently associated with weight status in children aged 9–10 years. *J Nutr* 2011; 141:453-9.
4. Pedrosa C, Oliveira BM, Albuquerque I, Simoes-Pereira C, Vaz-de-Almeida MD, Correia F. Markers of metabolic syndrome in obese children before and after 1-year lifestyle intervention program. *Eur J Nutr* 2011; 50:391–400.
5. Hay J, Maximova K, Durksen A, et al. Physical activity intensity and cardiometabolic risk in youth. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2012; 166:1022-9.
6. Ekelund U, Luan, J. A., Sherar, L. B., Esliger, D. W., Griew, P., Cooper, A.,. Moderate to vigorous physical activity and sedentary time and cardiometabolic risk factors in children and adolescents. *Jama* 2012.
7. Carson V, Ridgers ND, Howard BJ, et al. Light-intensity physical activity and cardiometabolic biomarkers in US adolescents. *PLoS One* 2013; 8:e71417.
8. Cook LT, O'Reilly GA, Goran MI, Weigensberg MJ, Spruijt-Metz D, Davis JN. Vegetable consumption is linked to decreased visceral and liver fat and improved insulin resistance in overweight Latino youth. *J Acad Nutr Diet* 2014; 114:1776-83.
9. Damsgaard CT, Biltoft-Jensen A, Tetens I, et al. Whole-Grain Intake, Reflected by Dietary Records and Biomarkers, Is Inversely Associated with Circulating Insulin and Other Cardiometabolic Markers in 8- to 11-Year-Old Children. *J Nutr* 2017; 147:816-24.
10. Bel-Serrat S, Mouratidou, T., Jiménez-Pavón, D., Huybrechts, I., Cuenca-García, M., Mistura, L., ... & Manios, Y. Is dairy consumption associated with low cardiovascular disease risk in European adolescents? Results from the HELENA Study. *Pediatric obesity* 2014.
11. Chen X, Beydoun MA, Wang Y. Is sleep duration associated with childhood obesity? A systematic review and meta-analysis. *Obesity (Silver Spring)* 2008; 16:265-74.
12. Chaput JP, Tremblay A. Does short sleep duration favor abdominal adiposity in children? *Int J Pediatr Obes* 2007; 2:188-91.
13. Barker DJP. The Developmental Origins of Adult Disease. *Journal of the American College of Nutrition* 2004; 23:588S-95S.
14. Zhao P, Liu E, Qiao Y, et al. Maternal gestational diabetes and childhood obesity at age 9–11: results of a multinational study. *Diabetologia* 2016; 59:2339-48.
15. Davis EF, Lazdam M, Lewandowski AJ, et al. Cardiovascular risk factors in children and young adults born to preeclamptic pregnancies: a systematic review. *Pediatrics* 2012; 129:e1552-61.
16. Kuhle S, Allen AC, Veugelers PJ. Perinatal and childhood risk factors for overweight in a provincial sample of Canadian Grade 5 students. *Int J Pediatr Obes* 2010; 5:88–96.
17. Reinehr T, Kleber M, Toschke AM. Lifestyle intervention in obese children is associated with a decrease of the metabolic syndrome prevalence. *Atherosclerosis* 2009; 207:174-80.

18. Dugas C, Belanger M, Perron J, et al. Is A Healthy Diet Associated with Lower Anthropometric and Glycemic Alterations in Predisposed Children Born from Mothers with Gestational Diabetes Mellitus? *Nutrients* 2019; 11.
19. Bélanger M, Dugas C, Perron J, et al. Association between lifestyle habits and adiposity values among children exposed and unexposed to gestational diabetes mellitus in utero. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews* 2019; 13:2947-52.
20. Bautista CJ, Guzman C, Rodriguez-Gonzalez GL, Zambrano E. Improvement in metabolic effects by dietary intervention is dependent on the precise nature of the developmental programming challenge. *J Dev Orig Health Dis* 2015; 6:327-34.
21. Vickers MH, Gluckman PD, Coveny AH, et al. Neonatal leptin treatment reverses developmental programming. *Endocrinology* 2005; 146:4211-6.
22. Lambert M, Van Hulst A, O'Loughlin J, et al. Cohort profile: the Quebec adipose and lifestyle investigation in youth cohort. *Int J Epidemiol* 2012; 41:1533-44.
23. Shand AW, Bell JC, McElduff A, Morris J, Roberts CL. Outcomes of pregnancies in women with pre-gestational diabetes mellitus and gestational diabetes mellitus; a population-based study in New South Wales, Australia, 1998–2002. *Diabet Med* 2008; 25:708-15.
24. Yawn BP, Suman, V. J., & Jacobsen, S. J.. Maternal recall of distant pregnancy events. *Journal of clinical epidemiology* 1998.
25. Jaspers M, de Meer G, Verhulst FC, Ormel J, Reijneveld SA. Limited validity of parental recall on pregnancy, birth, and early childhood at child age 10 years. *J Clin Epidemiol* 2010 ; 63:185-91.
26. Lambert M, Delvin EE, Levy E, et al. Prevalence of cardiometabolic risk factors by weight status in a population-based sample of Quebec children and adolescents. *Canadian Journal of Cardiology* 2008; 24:575-83.
27. Lohman TG RA, Martorell R.. *Anthropometric Standardization Reference Manual* ILHuman Kinetics 1988.
28. Defining Childhood Obesity. 2010. (Accessed 26 april, 2019, at <https://www.cdc.gov/obesity/childhood/defining.html>.)
29. Anthropometric Reference Data for Children and Adults: United States, 2007–2010. 2012. 26 april 2019, at https://www.cdc.gov/nchs/data/series/sr_11/sr11_252.pdf.)
30. Consensus definition of metabolic syndrome in children and adolescents. 2007. (Accessed 19 december 2017, 2017, at <https://www.idf.org/e-library/consensus-statements/61-idf-consensus-definition-of-metabolic-syndrome-in-children-and-adolescents.html>.)
31. Paradis G, Lambert M, O'Loughlin J, et al. Blood pressure and adiposity in children and adolescents. *Circulation* 2004; 110:1832-8.
32. Colley R, Gorber, S. C., & Tremblay, M. S.. Quality control and data reduction procedures for accelerometry-derived measures of physical activity. *Health reports* 2010.
33. Colley RC, Garriguet D, Janssen I, Craig CL, Clarke J, Tremblay MS. Physical activity of Canadian children and youth: accelerometer results from the 2007 to 2009 Canadian Health Measures Survey. *Health reports* 2011; 10:15 pm.
34. Trost SG, Loprinzi PD, Moore R, Pfeiffer KA. Comparison of accelerometer cut points for predicting activity intensity in youth. *Med Sci Sports Exerc* 2011; 43:1360-8.
35. Sadeh A. The role and validity of actigraphy in sleep medicine: an update. *Sleep Med Rev* 2011; 15:259-67.

36. Spruyt K, Gozal D, Dayyat E, Roman A, Molfese DL. Sleep assessments in healthy school-aged children using actigraphy: concordance with polysomnography. *Journal of sleep research* 2011; 20:223-32.
37. Tugault-Lafleur CN, Black JL, Barr SI. A Systematic Review of Methods to Assess Children's Diets in the School Context. *Adv Nutr* 2017; 8:63-79.
38. Eating Well with Canada's Food Guide 2007. 2007. (Accessed 26 april, 2019, at <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/canada-food-guide/about/history-food-guide/eating-well-with-canada-food-guide-2007.html>.)
39. Moraeus L, Lissner L, Yngve A, Poortvliet E, Al-Ansari U, Sjoberg A. Multi-level influences on childhood obesity in Sweden: societal factors, parental determinants and child's lifestyle. *Int J Obes (Lond)* 2012; 36:969-76.
40. Hayes AF. PROCESS: A versatile computational tool for observed variable mediation, moderation, and conditional process modeling. University of Kansas, KS; 2012.
41. Hayes AF, Rockwood NJ. Regression-based statistical mediation and moderation analysis in clinical research: Observations, recommendations, and implementation. *Behaviour research and therapy* 2017; 98:39-57.
42. Campbell K, Waters, E., O'Meara, S., Kelly, S., & Summerbell, C. Interventions for preventing obesity in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2002.
43. Feliciano EMC, Quante, M., Rifas-Shiman, S. L., Redline, S., Oken, E., & Taveras, E. M. Objective sleep characteristics and cardiometabolic health in young adolescents. *Pediatrics* 2018.
44. Stella CL OBJ FK, Barton JR, Istwan N, Rhea D, Sibai BM. T. The coexistence of gestational hypertension and diabetes: influence on pregnancy outcome... *American journal of perinatology* 2008; 25:325-9.
45. Janssen I, & LeBlanc, A. G.. Systematic review of the health benefits of physical activity and fitness in school-aged children and youth. *International journal of behavioral nutrition and physical activity* 2010.
46. Carson V, Rinaldi RL, Torrance B, et al. Vigorous physical activity and longitudinal associations with cardiometabolic risk factors in youth. *Int J Obes (Lond)* 2014; 38:16-21.
47. Tremblay MS, Carson V, Chaput JP, et al. Canadian 24-Hour Movement Guidelines for Children and Youth: An Integration of Physical Activity, Sedentary Behaviour, and Sleep. *Appl Physiol Nutr Metab* 2016; 41:S311-27.
48. Carson V, Chaput J-P, Janssen I, Tremblay MS. Health associations with meeting new 24-hour movement guidelines for Canadian children and youth. *Preventive Medicine* 2017; 95:7-13.
49. Edwards NM, Kalkwarf HJ, Woo JG, Khoury PR, Daniels SR, Urbina EM. Child physical activity associations with cardiovascular risk factors differ by race. *Pediatric exercise science* 2016; 28:397-406.
50. Hay J, Maximova K, Durksen A, et al. Physical Activity Intensity and Cardiometabolic Risk in Youth. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine* 2012; 166:1022-9.
51. DE LOS NIVELES EP, DE ACTIVIDAD FMM. Preliminary evidence of physical activity levels measured by accelerometer in Spanish adolescents. *The AFINOS Study. Nutr Hosp* 2009; 24:212-8.
52. Poitras VJ, Gray CE, Borghese MM, et al. Systematic review of the relationships between objectively measured physical activity and health indicators in school-aged children and youth. *Appl Physiol Nutr Metab* 2016; 41:S197-239.

53. Ridgway CL, Brage S, Anderssen SA, Sardinha LB, Andersen LB, Ekelund U. Do physical activity and aerobic fitness moderate the association between birth weight and metabolic risk in youth? : the European Youth Heart Study. *Diabetes Care* 2011; 34:187-92.
54. Miller MA, Kruisbrink M, Wallace J, Ji C, Cappuccio FP. Sleep duration and incidence of obesity in infants, children, and adolescents: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Sleep* 2018; 41.
55. Canadian 24 Hour Movement Guidelines. Canadian Society for Exercise Physiology 2016.
56. Pesonen AK, Räikkönen, K., Matthews, K., Heinonen, K., Paavonen, J. E., Lahti, J., ... & Strandberg, T. (2009). prenatal origins of poor sleep in children.pdf. *Sleep* 2008.
57. Stone KC, LaGasse, L. L., Lester, B. M., Shankaran, S., Bada, H. S., Bauer, C. R., & Hammond, J. A.. Sleep problems in children with prenatal substance exposure: the Maternal Lifestyle study. . *Archives of pediatrics & adolescent medicine* 2010; 164 (5):452-6.
58. Fatima Y, Doi SA, Mamun AA. Sleep quality and obesity in young subjects: a meta-analysis. *Obes Rev* 2016; 17:1154-66.
59. Wall CR, Stewart AW, Hancox RJ, et al. Association between Frequency of Consumption of Fruit, Vegetables, Nuts and Pulses and BMI: Analyses of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Nutrients* 2018; 10.
60. Funtikova AN, Navarro E, Bawaked RA, Fito M, Schroder H. Impact of diet on cardiometabolic health in children and adolescents. *Nutr J* 2015; 14:118.
61. Black JL, Billette J-M. Do Canadians meet Canada's Food Guide's recommendations for fruits and vegetables? *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism* 2013; 38:234-42.
62. Choumenkovitch SF, McKeown NM, Tovar A, et al. Whole grain consumption is inversely associated with BMI Z-score in rural school-aged children. *Public Health Nutr* 2013; 16:212-8.
63. Harland JI, Garton LE. Whole-grain intake as a marker of healthy body weight and adiposity. *Public Health Nutr* 2008; 11:554-63.
64. Wang W, Wu Y, Zhang D. Association of dairy products consumption with risk of obesity in children and adults: a meta-analysis of mainly cross-sectional studies. *Ann Epidemiol* 2016; 26:870-82 e2.
65. Bradlee ML, Singer MR, Qureshi MM, Moore LL. Food group intake and central obesity among children and adolescents in the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Public Health Nutr* 2010; 13:797–805.
66. Dror DK. Dairy consumption and pre-school, school-age and adolescent obesity in developed countries: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 2014; 15:516-27.
67. Olson, C. M., Strawderman, M. S., & Dennison, B. A. (2009). Maternal weight gain during pregnancy and child weight at age 3 years. *Maternal and child health journal*, 13 (6), 839.
68. Yu, Z., Han, S., Zhu, J., Sun, X., Ji, C., & Guo, X. (2013). Pre-pregnancy body mass index in relation to infant birth weight and offspring overweight/ obesity: a systematic review and meta-analysis. *PloS one*, 8 (4), e61627.
69. Tomeo CA, Rich-Edwards, J. W., Michels, K. B., Berkey, C. S., Hunter, D. J., Frazier, A. L., ... & Buka, S. L. Reproducibility and validity of maternal recall of pregnancy-related events. *Epidemiology* 1999.

This article was published in Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases, Saidj, S., Ruchat, S. M., Henderson, M., Drapeau, V., & Mathieu, M. E. (2020). Which healthy lifestyle habits mitigates the risk of obesity and cardiometabolic risk factors in Caucasian children exposed to in utero adverse gestational factors ? <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2020.08.008>
Copyright Elsevier (2020).

4 Chapitre 4 : Discussion

Les travaux de cette thèse doctorale confirment qu'une exposition intra-utérine à une ou plusieurs conditions gestationnelles sous-optimales (DG, désordres hypertensifs de la grossesse, tabagisme maternel durant la grossesse) est associée à des effets délétères sur la santé de la population pédiatrique. En effet, la première étude de cette thèse a montré que ces conditions gestationnelles sous-optimales sont positivement associées à l'obésité ainsi qu'à des facteurs de risque cardiométaboliques comme l'obésité abdominale et le faible taux de cholestérol HDL chez les jeunes. Ces conditions gestationnelles sous-optimales semblent avoir un effet additif qui persiste entre l'enfance et le début de l'adolescence, ce qui suggère une continuité de l'effet délétère pendant une partie de la vie de l'individu. Par ailleurs, ces effets délétères dépendent du sexe ainsi que du type et du nombre de conditions gestationnelles sous-optimales auxquelles l'enfant ou l'adolescent a été exposé. En effet, les filles sont plus à risque de présenter une obésité suite à une exposition au tabagisme maternel durant la grossesse contrairement aux garçons. De plus, les garçons semblent plus à risque de présenter une obésité et un facteur de risque cardiométabolique (ex. un faible taux de cholestérol HDL, un tour de taille élevé) lorsqu'ils ont été exposés à une combinaison de conditions gestationnelles sous-optimales contrairement aux filles. Parmi les mécanismes expliquant ces phénomènes, la littérature propose que des dommages structuraux et fonctionnels soient causés par ces conditions gestationnelles sous-optimales au niveau des organes participants à l'homéostasie glucidique et lipidique (ex. le muscle squelettique). Cette thèse révèle toutefois que la réponse physiologique des enfants exposés aux conditions gestationnelles sous-optimales, durant le repos et l'effort, n'est pas altérée, suggérant que ce sont d'autres mécanismes physiopathologiques sous-jacents aux conditions gestationnelles sous-optimales qui seraient impliqués. Enfin, parmi les trois saines habitudes de vie auxquelles nous nous sommes intéressés dans la troisième étude (activité physique, alimentation, sommeil), seule l'AP d'intensité légère a montré un effet modérateur et protecteur sur le taux de cholestérol HDL chez les garçons ayant été exposés à plusieurs conditions gestationnelles sous-optimales, montrant ainsi l'importance d'inclure l'AP d'intensité légère dans les futures stratégies visant à réduire les effets délétères des conditions gestationnelles sous-optimales sur la santé des enfants. Cette thèse a également trouvé que le sommeil dont la durée correspond aux recommandations canadiennes actuelles ne suffit pas

pour contrer l'effet délétère d'une exposition prénatale au tabagisme maternel durant la grossesse chez les filles et les enfants. Pour ce qui est de l'effet des autres habitudes de vie, il s'avère que ni l'AP d'intensité moyenne à élevée ni une alimentation comprenant des aliments sains tels que les fruits et légumes, les produits laitiers et les produits céréaliers ne semblent réduire les effets délétères d'une exposition à une ou plusieurs conditions gestationnelles sous-optimales sur la santé pondérale et cardiométabolique des enfants exposés.

4.1 L'effet des conditions gestationnelles sous-optimales sur la santé des enfants

Les résultats des travaux de la présente thèse rapportent deux résultats d'intérêt concernant les effets du DG sur la santé pondérale et cardiométabolique de la population pédiatrique. En premier lieu, il ressort que des trois conditions gestationnelles sous-optimales ayant fait l'objet de nos travaux, seul le DG n'a aucun effet délétère sur la santé pondérale et cardiométabolique de la population pédiatrique lorsqu'il n'est combiné à aucune autre condition gestationnelle sous-optimale. En deuxième lieu, il ressort que lorsque le DG est combiné à d'autres conditions gestationnelles sous-optimales, des conséquences délétères sur la santé pondérale et cardiométabolique se déclarent dans la population pédiatrique.

L'absence d'effets délétères du DG sur la santé pondérale et cardiométabolique des enfants et des adolescents exposés révélée par la première étude de cette thèse est un résultat similaire à celui rapporté dans la littérature. En effet, une étude ainsi qu'une méta-analyse ayant inclus 9 études ayant étudié l'association entre l'exposition au DG et l'IMC des enfants ont rapporté une absence d'effet délétère du DG sur le poids des enfants (Pettit et al., 2010 ; Phillips et al., 2011). Les auteurs de ces deux études ont expliqué leur résultat en proposant l'hypothèse que c'est plutôt le poids maternel pré-gestationnel qui est le facteur associé au surpoids chez les enfants et non le DG. Ils ont également proposé que l'effet délétère du DG a possiblement été atténué durant les deux premières années de vie chez ces enfants (Pettit et al., 2010 ; Phillips et al., 2011). Les autres travaux existant dans la littérature rapportent des résultats contradictoires aux nôtres (Tam et al., 2010a ; Tam et al., 2010b ; Ehrlich et al., 2010 ; Kearney et al., 2018 ; Nehring et al., 2009). Ces études rapportent, par exemple, que le risque de surpoids, d'obésité abdominale et de syndrome métabolique sont respectivement plus élevés de 10 fois, de 25 % et de 17 fois

entre l'enfance et l'adolescence dans cette population. Elles rapportent également que ces associations seraient indépendantes du poids maternel pré-gestationnel, ce qui contredit l'hypothèse de Pettit et al (2010) et Phillips et al (2011). Tout comme elles suggèrent que le poids de naissance serait le mécanisme impliqué dans cet effet délétère. Ce qui contredit également nos résultats.

Les résultats de notre étude peuvent être expliqués par plusieurs hypothèses. D'abord, il est possible que dans la cohorte d'enfants et d'adolescents que nous avons étudiée, les divers types d'altérations structurales et physiologiques attribuées au DG (mentionnées dans le premier chapitre de cette thèse) n'aient pas été assez prononcés pour causer des conséquences délétères détectables sur la santé des jeunes durant l'enfance et le début de l'adolescence. Une autre hypothèse serait que la prise en charge (alimentation, médication, activité physique) du DG chez les mères ait permis de diminuer ses effets délétères à long terme sur la santé des jeunes. Comme les données au sujet du traitement et de la gestion du DG (traitement nutritionnel, traitement insulinique, activité physique, contrôle de la glycémie) chez les mères des jeunes ayant participé à l'étude QUALITY ne sont pas disponibles, il est impossible de vérifier notre hypothèse. Cependant, quelques études ayant examiné l'effet à long terme de la prise en charge du DG (activité physique, alimentation) au cours de la grossesse sur la santé des enfants et des adolescents existent. Elles ont montré des résultats contradictoires. Par exemple, une étude a montré qu'une intervention en activité physique durant la grossesse avait un effet protecteur modéré sur l'IMC des enfants (Russo et al., 2015), tandis qu'une autre étude n'a trouvé aucun effet bénéfique résultant d'une prise en charge nutritionnelle du DG sur l'IMC des enfants âgés de 4 à 5 ans (Gillman et al., 2010). Ceci souligne l'importance de mener des travaux de recherche supplémentaires afin de connaître les effets à long terme de la prise en charge du DG sur la santé pondérale et cardiométabolique des enfants. Ensuite, il est possible de supposer que durant leur vie intra-utérine, l'organisme de ces enfants et adolescents ait mis en place des mécanismes compensatoires dont l'efficacité a permis de contrer les effets délétères de cette complication gestationnelle. Enfin, il est possible que le DG ait bel et bien altéré la santé des enfants, mais que ces altérations se soient corrigées entre l'âge de 0 et 8 ans grâce à de saines habitudes de vie, passant ainsi inaperçues. De surcroît, il reste possible que des répercussions délétères sur la santé pondérale et cardiométabolique se déclarent bien plus tard, à l'âge adulte dans cette

population (Clausen et al., 2009 ; Li et al., 2017). De futurs travaux de recherche sont ainsi nécessaires pour mieux comprendre les mécanismes sous-jacents au DG sur la santé des jeunes et surveiller l'évolution de ses effets sur la santé des individus de la naissance à l'âge adulte.

En ce qui concerne la possibilité que le DG ait des effets délétères sur la santé de la population pédiatrique uniquement lorsqu'il est combiné à une ou plusieurs conditions gestationnelles sous-optimales, la présente thèse ne peut fournir de réponse claire pour des raisons statistiques. En effet, chaque duo de conditions gestationnelles sous-optimales était trop petit (n entre 7 et 15), il a donc été impossible de les analyser individuellement. Il en allait de même pour le nombre d'enfants et d'adolescents ayant été exposés à trois conditions gestationnelles sous-optimales à la fois qui était négligeable (n entre 1 et 2). C'est pourquoi nous avons choisi d'augmenter la puissance statistique de nos analyses en combinant les duos et le trio de conditions gestationnelles sous-optimales pour les analyser ensemble. Ceci nous a permis d'explorer si les conditions gestationnelles avaient un effet délétère additif, mais pas permis d'isoler le duo responsable.

La littérature actuelle reste pauvre en ce qui a trait aux conséquences délétères d'une exposition intra-utérine au DG combiné à d'autres conditions gestationnelles sur la santé de la population pédiatrique. En effet, à ce jour, seules les conséquences néonatales de la combinaison du DG à l'obésité ou à l'hypertension gestationnelle ont été documentées (Whiteman et al., 2015). Ainsi une future avenue de recherche serait d'examiner dans de plus grandes populations d'enfants et d'adolescents, les conséquences sur la santé pondérale et cardiométabolique des différentes dyades de conditions gestationnelles sous-optimales auxquelles nous nous sommes intéressés dans la présente thèse. Il serait aussi intéressant de comparer l'importance de l'effet délétère de chaque combinaison. Sur le plan clinique, ces études permettraient d'améliorer la prise en charge materno-fœtale durant la grossesse et la vie des individus durant l'enfance et l'adolescence. Par ailleurs, elles permettraient également de repérer et de surveiller les populations les plus à risque de présenter une obésité et/ou un ou plusieurs facteurs de risque cardiométaboliques.

4.2 L'effet des conditions gestationnelles sous-optimales sur la santé des enfants en fonction de l'âge

Un autre résultat d'intérêt qui ressort de la première étude de cette thèse est que les conséquences délétères sur la santé pondérale et cardiométabolique des conditions gestationnelles sous-optimales changent entre l'enfance et l'adolescence. Par exemple, entre l'âge de 8 et 10 ans, le tabagisme maternel durant la grossesse augmente le risque d'obésité et d'obésité abdominale chez les enfants, alors que deux ans plus tard, c'est uniquement le risque d'obésité générale qui est augmenté. On peut donc raisonnablement supposer d'après ces résultats que les conséquences délétères d'une exposition intra-utérine à des conditions gestationnelles sous-optimales sur la santé ne sont pas stables dans le temps et changent au cours de la vie des individus exposés. Comme la majorité des travaux de recherche menés sur l'effet des conditions gestationnelles sous-optimales sur la santé des enfants sont soit des devis transversaux (Gillman et al., 2003 ; Andegiorgish et al., 2002 ; Von Kries et al., 2012 ; Geelhoed et al., 2010) soit des devis longitudinaux n'ayant pas exploré simultanément l'association entre les conditions gestationnelles sous-optimales, l'obésité et les facteurs de risque cardiométaboliques chez les enfants (Al Mamun et al., 2006 ; Plagemann et al., 1997 ; Dubois et al., 2006), il est difficile d'y comparer nos résultats. De plus, les mécanismes sous-jacents à ce phénomène et leur évolution au cours de la vie des individus n'ont pas été étudiés, ce qui ne nous permet pas d'expliquer nos résultats. Cependant, il est possible de supposer que les habitudes de vie durant la période 0-8 ans puissent influencer l'évolution des effets délétères des conditions gestationnelles sous-optimales sur la santé des individus exposés au cours de l'enfance. Ce constat renforce l'intérêt de mener des études longitudinales débutant dès les premiers jours de vie et se poursuivant à l'âge adulte dans cette population.

4.3 L'effet des conditions gestationnelles sous-optimales sur la santé des enfants en fonction du sexe

La première étude de cette thèse révèle que l'association entre les conditions gestationnelles, la santé pondérale et cardiométabolique des enfants est influencée par le sexe. En effet, les garçons

sembleraient être plus affectés par l'effet additif des conditions gestationnelles sous-optimales. Pour leur part, les filles semblent être affectées par une exposition à une seule condition gestationnelle sous-optimale comme c'est le cas du tabagisme maternel durant la grossesse. Par ailleurs, notre étude montre aussi que la prévalence de l'obésité dans l'échantillon QUALITY est plus importante chez les garçons que chez les filles. Notre étude n'est pas la première à mettre en évidence cette influence du sexe. Plusieurs autres travaux de recherche ont rapporté des divergences similaires (Chen et al., 2006 ; Landon et al., 2015 ; Washburn et al., 2013). De façon générale, ceux-ci suggèrent que ces résultats s'expliquent par l'adoption de stratégies d'adaptation différentes chez les garçons et les filles en réponse aux mêmes types et nombre de conditions gestationnelles sous-optimales (Clifton, 2010 ; Clifton et al., 2012 ; Dearden et al., 2018).

Pour en comprendre davantage sur le phénomène, il est important de savoir que les fœtus garçons et filles ont naturellement une stratégie de développement différente durant une grossesse normale. Les fœtus garçons se développeraient à un rythme plus rapide que les fœtus filles (Barker et al., 2010 ; Eriksson et al., 2010). Ces rythmes différents seraient dus aux différences structurales entre les placentas des garçons et les placentas des filles (Roseboom et al., 2001). Celui des filles serait moins efficace que celui des garçons, ce qui diminuerait sa capacité à capter les nutriments maternels tout en ayant une capacité de stockage supérieure à celle des garçons (Dearden et al., 2018 ; Eriksson et al., 2010). Ainsi, dans le cas, par exemple, d'une exposition au tabagisme maternel durant la grossesse, connue pour causer une perfusion plus faible du placenta (Müller et al., 2002), il est possible que la faible capacité du placenta des filles à capter les nutriments soit accentuée. Par conséquent, les filles seraient possiblement plus fragilisées et développeraient moins leurs organes (Anblagan et al., 2013). Les garçons de leur côté seraient moins résistants à une exposition à un stress accru durant la vie intra-utérine (ex. une combinaison de plusieurs conditions gestationnelles sous-optimales). En effet, dans ce cas, les propriétés de leur placenta combinées à leur stratégie de développement rapide nuiraient aux développements de leurs organes à court terme (Eriksson et al., 2010).

À long terme, ces différentes stratégies d'adaptation aux conditions gestationnelles sous-optimales durant la vie fœtale auraient des conséquences différentes sur la santé pondérale et cardiométabolique des deux sexes. En effet, selon les études expérimentales animales, entre

l'enfance et l'âge adulte, les femelles seraient plus susceptibles de développer des problèmes métaboliques tandis que les mâles seraient plus susceptibles de développer des problèmes de poids et une altération de la répartition de tissus adipeux (Dearden & Balthasar., 2014 ; Fuente-Martín et al., 2012 ; Pankey et al., 2017). Ceci expliquerait donc la prévalence plus importante de l'obésité chez les garçons ayant participé à l'étude QUALITY en comparaison avec les filles. En résumé, les stratégies d'adaptation aux conditions gestationnelles sous-optimales diffèreraient entre les garçons et les filles et auraient donc des répercussions à court et à long terme différentes sur le développement et la santé pondérale et métabolique des individus. Il convient donc de continuer à étudier ces mécanismes sous-jacents, particulièrement chez l'humain, dans un but de prévention de l'obésité et du syndrome métabolique.

4.4 L'effet additif des conditions gestationnelles sous-optimales

Les travaux de la première étude suggèrent un effet additif des conditions gestationnelles sous-optimales auxquelles ils se sont intéressés (DG, désordres hypertensifs de la grossesse, tabagisme maternel durant la grossesse). À ce jour, les mécanismes physiopathologiques sous-jacents à cet effet additif restent inconnus. Bien que la littérature ait mis en évidence ces quelques mécanismes sous-jacents (mentionné dans le 1^{er} chapitre de cette thèse), le portrait que nous avons actuellement de ces derniers, reste incomplet. De futurs travaux de recherche sont donc nécessaires pour à la fois, confirmer ou infirmer nos résultats et examiner si cet effet additif implique une addition de plusieurs types d'altérations sur le même organe, ou une addition de plusieurs types d'altérations au niveau de plusieurs organes. Ainsi, ces futurs travaux de recherche pourraient, par exemple, investiguer les mécanismes physiopathologiques sous-jacents à l'effet additif des conditions gestationnelles sous-optimales auxquelles nous nous sommes intéressés, au niveau cellulaire (épigénétique), et au niveau des organes (structures et fonctions du pancréas, du foie, du muscle, etc...) dans de plus grande cohortes humaines. Ils pourraient, également comparer les effets délétères de chaque duo des conditions gestationnelles sous-optimales auxquelles nous nous sommes intéressés. De plus, comme nos résultats semblent montrer que le tabagisme maternel durant la grossesse a un effet délétère plus important sur la santé des enfants, de futures recherches sont nécessaires pour étudier plus en détail ce résultat. Elles pourraient par exemple étudier, dans de plus grandes cohortes ayant été exposées à

plusieurs conditions gestationnelles sous-optimales, si c'est l'exposition tabagisme maternel durant la grossesse qui est associée au plus grand nombre d'altérations épigénétiques et physiologiques chez ces enfants. Ces travaux permettraient de mieux cerner les mécanismes d'interaction entre ces conditions gestationnelles sous-optimales. De plus, ils permettraient de mieux identifier et suivre les populations d'enfants à risque de présenter une obésité et des facteurs de risque cardiométaboliques. Enfin, le fruit de ces futurs travaux pourrait informer les futures stratégies de dépistage et d'interventions auprès de cette population.

4.5 Les mécanismes physiopathologiques sous-jacents aux conditions gestationnelles sous-optimales

Depuis les travaux de Barker, l'hypothèse principale quant aux mécanismes physiopathologiques sous-jacents à la programmation fœtale de l'obésité et des facteurs de risque cardiométabolique chez les individus, y compris la population pédiatrique, a placé au centre le poids de naissance (Oken., 2008 b ; Yu et al., 2011). Ce dernier a longtemps été suspecté d'être un médiateur de ces associations délétères. En effet, plusieurs travaux de recherche ont montré qu'il influencerait la trajectoire de croissance au cours de l'enfance ainsi que le gain de poids au cours de cette période de la vie (Perng et al., 2016 ; Yu et al., 2011 ; Zhao et al., 2012). La première étude de cette thèse rapporte cependant que le poids de naissance n'a pas d'influence sur l'association entre les conditions gestationnelles sous-optimales et la santé pondérale et cardiométabolique des enfants. En effet, dans la cohorte QUALITY, le poids de naissance n'était associé ni à l'obésité ni aux facteurs de risque cardiométabolique durant l'enfance et le début de l'adolescence. Notre étude vient ainsi confirmer les résultats de plusieurs travaux ayant rapporté que les conditions gestationnelles sous-optimales (ex. tabagisme maternel durant la grossesse, DG) affecteraient la santé pondérale et cardiométabolique des individus via d'autres mécanismes que le poids de naissance (Ayer et al., 2011 ; Jaddoe et al., 2008; Oken et al. 2008a ; Ou-Yang et al., 2020). Selon ces études, ce sont des facteurs comme un développement sous optimal des organes du fœtus comme le pancréas et le tissu adipeux (Somm et al., 2009), une altération du système récompense, une diminution du contrôle de la consommation alimentaire ou encore une diminution de l'activité physique qui seraient la cause d'une moins bonne santé pondérale et cardiométabolique chez les enfants (Ayer et al., 2011 ;

Jaddoe et al., 2008; Oken et al. 2008a ; Ou-Yang et al., 2020). Cependant, il est important de noter que la disparité des résultats concernant l'effet du poids de naissance dans la littérature peut possiblement être due à la disparité des facteurs confondants pour lesquels les études contrôlent leurs analyses ou encore à la taille de leurs échantillons. Ces limites auraient pour conséquence, soit une sous-estimation soit une surestimation de l'effet des conditions gestationnelles sous-optimales étudiées.

Étant donné que le poids de naissance n'expliquait pas les associations positives que nous avons trouvées dans la première étude de cette thèse, nous avons examiné dans notre seconde étude, si une altération de la réponse physiologique au repos et durant l'AP existait chez les enfants ayant été exposés à une condition gestationnelle sous-optimale. Les résultats de cette seconde étude ont montré que la réponse physiologique (efficacité mécanique et oxydation des substrats énergétiques) de cette population au repos et durant l'effort n'était pas altérée. En effet, les enfants exposés au DG ou aux désordres hypertensifs de la grossesse ou au tabagisme maternel durant la grossesse ne présentaient pas une efficacité mécanique altérée durant le test sur vélo en comparaison avec les enfants non exposés. Leur capacité d'oxydation des substrats énergétiques n'était pas non plus altérée au repos et durant l'effort sous-maximal en comparaison avec les enfants non exposés.

Les études ayant étudié le lien entre l'efficacité mécanique et l'oxydation des substrats au repos et durant l'activité physique chez les enfants ont surtout pris en considération des populations pédiatriques générales. Ainsi les seules études qui se rapprochent de la nôtre sont celles qui se sont intéressées à des cohortes d'enfants prédisposés à l'obésité (un de leur parent était en situation d'obésité). Ces dernières rapportent des résultats similaires aux nôtres. En effet, Weinstein et al (2004) ainsi que Jabbour et al (2013) ont rapporté que chez les enfants âgés de 8 à 12 ans, le fait d'être prédisposé à l'obésité n'était pas un facteur associé à une plus faible efficacité mécanique durant l'activité physique. Une première hypothèse expliquant ces résultats est qu'il est possible que les facteurs confondants durant les huit premières années de vie aient été trop nombreux pour que des différences soient détectées entre les enfants exposés et les enfants non exposés. Une deuxième hypothèse serait qu'il est possible que ces altérations puissent apparaître plus tard dans la vie, soit à l'âge adulte. C'est d'ailleurs cette hypothèse qui

a été avancée dans l'étude de Jabbour et al (2013) pour expliquer la préservation de l'efficacité mécanique chez les enfants en situation d'excès pondéral (Jabbour et al., 2013).

En ce qui concerne l'altération des substrats énergétiques au repos et durant l'effort, les études ayant pris en considération des enfants ayant été exposés à une condition gestationnelle sous-optimale sont inexistantes. Seules quelques études se sont intéressées au ratio d'échange respiratoire, un proxy de l'oxydation des substrats, au repos et à l'effort chez des enfants prédisposés à l'obésité (Baraldi et al., 1991 ; Treuth et al., 2000 ; Goran et al., 1995). Ces dernières ont rapporté des résultats similaires aux nôtres et ont suggéré qu'une faible oxydation des lipides au repos et durant l'effort n'était pas le mécanisme sous-jacent au risque plus élevé d'obésité chez les enfants de leur étude. Bien que ces études et la nôtre partagent un point commun qui est la prédisposition de leur cohorte à l'obésité, la cause de cette prédisposition reste différente. Ainsi, nos résultats doivent pouvoir être comparés à des travaux de recherche dans un contexte d'exposition intra-utérine à une condition gestationnelle sous-optimale pour tirer des conclusions plus claires. Les futurs travaux de recherche devraient aussi suivre l'évolution de la réponse physiologique de cette population durant l'effort et au repos, entre l'enfance, l'adolescence et l'âge adulte. Cette démarche permettrait de prescrire des interventions en activité physique spécifiques à cette population aux différents moments de la vie.

4.6 L'impact des habitudes de vie sur les effets délétères des conditions gestationnelles sous-optimales sur la santé des enfants

Actuellement, les stratégies de prévention des effets délétères des conditions gestationnelles sous-optimales (DG, désordres hypertensifs de la grossesse, tabagisme maternel durant la grossesse), sont surtout mises en place durant la période prénatale et la période du postpartum auprès de la mère et du bébé (Buchanan et al., 2012 ; Koivusalo et al., 2016 ; Magee et al., 2014). Ces stratégies comprennent, par exemple, un suivi médical (comprenant aussi une médication, selon les cas) et des interventions visant à améliorer les habitudes de vie maternelles (AP, alimentation) avant, pendant et après la grossesse. En revanche, aucune stratégie de prévention

ne concerne les enfants et très peu de travaux ont été menés afin de prospecter d'éventuelles stratégies en rapport avec les habitudes de vie chez la population pédiatrique ayant été exposée à une ou plusieurs conditions gestationnelles sous-optimales. À ce jour, seules deux études ont étudié l'effet de l'alimentation et des habitudes de vie sur la santé des enfants ayant été exposés à une condition gestationnelle sous-optimale comme le DG (Bélanger et al., 2019 ; Dugas et al., 2019).

Ainsi, dans le but d'adresser ce quasi vide dans la littérature, les travaux de la troisième étude de cette thèse ont étudié l'effet des habitudes de vie (l'AP, la saine alimentation, et le sommeil) sur la santé pondérale et cardiométabolique de la même population d'enfants que celle des deux premières études. Ils révèlent que pour les enfants âgés de 8 et 10 ans, l'alimentation (fruits et légumes, produits laitiers, produits céréaliers), l'AP d'intensité moyenne à élevée, et le sommeil ne sont pas protecteurs vis-à-vis des effets délétères d'une exposition à des conditions gestationnelles sous-optimales (indépendantes ou combinées). En revanche, ils montrent qu'un volume journalier d'au moins 408 minutes d'activité physique d'intensité légère réduit le risque de présenter un faible taux de cholestérol HDL chez les garçons exposés à des conditions gestationnelles sous-optimales combinées. Il semble aussi que cet effet protecteur soit proportionnel au nombre de conditions gestationnelles sous-optimales auxquelles les garçons ont été exposés. À ce jour, aucune étude n'a encore étudié l'effet de l'AP d'intensité légère sur le profil lipidique des enfants ayant été exposés à une ou plusieurs conditions gestationnelles sous-optimales. Seule l'étude de Bélanger et al (2019) s'est intéressée à l'effet des habitudes de vie sur le profil adipeux des enfants ayant été exposés au DG (Bélanger et al., 2019). Cette dernière a trouvé que c'était plutôt l'AP d'intensité moyenne à élevée qui avait un effet protecteur dans cette population. En effet, dans cette étude, les enfants ayant été exposés au DG et ayant eu de saines habitudes de vie qui incluaient l'AP d'intensité moyenne à élevée présentaient un taux de masse grasse moins élevé de 3,6 % comparé au groupe exposé n'ayant pas eu de bonnes habitudes de vie. En dehors du contexte d'une exposition prénatale à une ou plusieurs conditions gestationnelles sous-optimales, quelques études ont aussi montré un effet protecteur de l'activité physique d'intensité légère sur le profil lipidique des enfants sans toutefois en expliquer les mécanismes sous-jacents (Carson et al., 2013 ; Edwards et al., 2016). À l'opposé, d'autres études ont montré que l'activité physique d'intensité légère n'avait aucun

effet protecteur vis-à-vis du profil lipidique des enfants et ont suggéré de plutôt privilégier l'activité physique d'intensité élevée pour plus de bénéfices sur la santé cardiométabolique (Colley et al., 2011 ; 2009 ; Hay et al., 2012). Notre étude suggère, au contraire, que dans le contexte d'une exposition prénatale à une ou plusieurs conditions gestationnelles sous-optimales, un important volume d'activité physique d'intensité légère pourrait faire partie de la stratégie d'amélioration du profil lipidique de cette population. De futurs travaux sont néanmoins nécessaires pour confirmer l'effet bénéfique de l'activité physique d'intensité légère sur la santé de cette population, particulièrement dans le cas d'une exposition prénatale à plusieurs conditions gestationnelles sous-optimales combinées. Ces travaux pourraient ainsi informer de futures stratégies de santé publiques spécifiques à cette population.

Par ailleurs, notre étude a montré que dans le contexte d'une exposition au tabagisme maternel durant la grossesse, une durée de sommeil supérieure à 10 heures par jour, n'avait aucun effet protecteur sur le risque d'obésité chez les filles et d'obésité abdominale chez les enfants (filles et garçons combinés). Étant donné qu'une durée de 10 heures et plus de sommeil par jour correspond aux recommandations canadiennes de sommeil chez les enfants (la recommandation étant de dormir de 9 heures à 11 heures par nuit dans cette tranche d'âge) (Tremblay et al., 2016), ce résultat est contre-intuitif. Cependant, il est possible qu'il soit expliqué par une moins bonne qualité de sommeil chez les enfants. En effet, le sommeil affecterait aussi la santé pondérale et cardiométabolique des enfants via sa qualité en plus de sa durée (Dauvilliers et al., 2005). D'ailleurs, dans le contexte de la programmation fœtale du sommeil, une étude a mis en évidence un lien entre le tabagisme maternel durant la grossesse et une qualité de sommeil diminuée chez les enfants âgés d'un an (Scher et al., 2000). Par contre, la seule étude ayant été menée auprès une population d'enfants âgés de 8 ans, ne montre aucun effet du tabagisme maternel durant la grossesse sur la qualité de sommeil des enfants (Pesonen et al., 2009). Toutefois, comme aucune autre étude n'a confirmé ces résultats, de futures recherches sont nécessaires pour étudier l'influence de la qualité de sommeil sur la santé pondérale et cardiométabolique des enfants exposés à une ou plusieurs conditions gestationnelles sous-optimales et confirmer ou réfuter cette hypothèse.

Les travaux de cette troisième étude montrent aussi que la consommation de certains aliments, considérés comme faisant partie des indicateurs d'une saine alimentation (fruits et légumes, produits laitiers, produits céréaliers), n'a aucun effet protecteur sur la santé pondérale et cardiométabolique des enfants exposés à des conditions gestationnelles sous-optimales (indépendantes ou combinées). Cette absence d'effet protecteur peut être due soit aux quantités soit à la qualité des aliments consommés dans cette population. En effet, dans la cohorte d'enfants QUALITY, les moyennes de portions de fruits et légumes et de produits laitiers consommées chaque jour étaient respectivement de 4,3 portions et d'une portion, ce qui est inférieur aux recommandations quantifiables du guide alimentaire canadien de 2007 qui préconisaient au moins 6 portions de fruits et légumes et au moins 2 portions de produits laitiers par jour pour cette tranche d'âge (Katamay et al., 2007). Ainsi, ces quantités n'auraient peut-être pas suffi pour contrecarrer les effets délétères des conditions gestationnelles sous-optimales. C'est d'ailleurs ce que montre l'étude de Dugas et al (2019) qui a révélé qu'une consommation un peu plus élevée de fruits et légumes et de produits laitiers était bénéfique chez les enfants ayant été exposés au DG. En effet, la consommation journalière d'au moins 4,7 portions de fruits et légumes et 2 portions de produits laitiers était associée à un meilleur profil adipeux chez les enfants de cette étude. En ce qui concerne les produits céréaliers, l'absence d'effet protecteur montré par notre étude n'est pas conséquente à une faible consommation de ces aliments. En effet, la quantité de ces aliments consommée chaque jour par les enfants correspondait aux recommandations canadiennes de 6 portions par jour (Katamay et al., 2007). Ceci suggère donc que c'est possiblement la qualité des céréales consommées (ex. céréales à base de grains raffinés) qui explique l'absence d'effet protecteur. Cette hypothèse est d'autant plus plausible qu'une étude révèle que la consommation de produits céréaliers à base de grains entiers, même petite (1,5 portion/jour), a pour effet de diminuer le risque d'obésité de 40 % chez les enfants (Choumenkovitch et al., 2013). De plus, dans le contexte d'une exposition prénatale à une condition gestationnelle sous-optimale, une recherche menée par Dugas et al (2019) sur une cohorte d'enfants ayant été exposés au DG, a montré que les produits céréaliers entiers avaient un effet protecteur sur la santé pondérale des enfants (Dugas et al., 2019).

En résumé, des travaux supplémentaires sont nécessaires afin de confirmer ou d'infirmer les résultats de nos travaux par le biais d'études similaires à la nôtre, mais dans des populations

plus importantes (Ex. NHANES, ECMS, ELDEQ). Enfin, comme cette étude était de nature exploratoire et se basait sur de simples d'observations, il est possible qu'aucun effet protecteur des habitudes de vie (activité physique d'intensité moyenne à élevée, alimentation, sommeil) n'ait été détecté pour cette raison. En effet, les jeunes ayant participé à l'étude QUALITY présentaient des habitudes alimentaires et une activité physique d'intensité moyenne à élevée qui étaient en dessous des recommandations canadiennes actuelles (Tremblay et al., 2016 ; Katmay et al., 2007). Ainsi, il est possible que pour détecter un effet protecteur des saines habitudes de vie, une intervention visant à améliorer ces paramètres soit nécessaire. Par conséquent, de futurs travaux de recherche sous forme d'essais randomisés contrôlés ou encore des études prospectives dont le design serait spécifique à la question pourraient examiner l'effet d'interventions visant à améliorer les habitudes de vie de cette population. Cela permettrait la mise en place de stratégies de santé publique spécifiques auprès de ces individus dès leur jeune âge afin de prévenir chez eux, l'obésité et les facteurs de risque cardiométaboliques le plus tôt possible dans la vie.

4.7 Forces des travaux de recherche

L'un des principaux points forts de cette thèse est la nouveauté de ses travaux. Ces derniers sont les premiers à s'être intéressés à l'impact longitudinal d'une exposition intra-utérine à une combinaison de facteurs gestationnels sous-optimaux sur la santé pondérale et cardiométabolique d'une population pédiatrique. En effet, à ce jour, les seules études sur la question ne se sont intéressées qu'à l'effet à court terme d'une exposition à une combinaison de conditions gestationnelles sous-optimales comme le DG et les désordres hypertensifs de la grossesse sur la santé des nouveau-nés. Cette thèse présente aussi des travaux inédits quant à l'exploration de l'effet des habitudes de vie sur la santé des enfants exposés à une ou plusieurs conditions gestationnelles sous-optimales, ouvrant ainsi la voie à d'autres études sur la question. De plus, ces travaux explorent, pour la première fois, l'impact du DG, des désordres hypertensifs de la grossesse et du tabagisme maternel durant la grossesse sur l'utilisation des substrats énergétiques au repos et durant l'effort et sur l'efficacité mécanique durant l'exercice. Enfin, les données anthropométriques, biologiques et d'accélérométrie utilisées dans les travaux de cette

thèse ont été recueillies par le biais d'outils de mesures objectives minimisant ainsi le risque de biais dans nos analyses statistiques.

4.8 Limites et perspectives de recherche

Limites

L'une des principales limites de cette thèse est que le projet de recherche QUALITY, dont nous avons utilisé les données dans les trois études de cette thèse, n'était pas destiné, à priori, à étudier l'effet des conditions gestationnelles sous-optimales sur la santé des enfants et des adolescents. Autrement, il aurait été intéressant d'y ajouter des questionnaires sur l'IMC pré-gestationnel et sur la prise de poids gestationnelle à chaque trimestre de la grossesse. En effet, il a été mis en évidence que ces facteurs sont associés à l'obésité et aux facteurs de risques cardiométaboliques chez les enfants (Gilmore et al., 2015). Ainsi, il est possible que les associations positives et significatives entre les conditions gestationnelles sous-optimales, indépendantes ou combinées que nous avons trouvées aient été surestimées. Il aurait ainsi été pertinent de faire un ajustement statistique pour ces facteurs confondants dans nos analyses pour écarter cette possibilité. Toutefois, nous avons pu contrôler nos analyses statistiques pour l'éducation parentale, un autre facteur connu pour être associé à l'obésité et aux facteurs de risques cardiométaboliques chez les enfants (Muthuri et al., 2016).

Une autre limite potentielle est que, dans nos analyses, nous avons pris le parti de considérer que chacune des conditions gestationnelles sous-optimales était égale à l'autre quant à son effet sur la santé des enfants. À ce jour, aucune étude dans la littérature ne peut indiquer avec certitude si notre démarche représente un avantage ou une limite méthodologique puisque la pondération des conséquences délétères des différentes conditions gestationnelles sous-optimales d'intérêt n'a pas encore été faite. De plus, bien que nous ayons eu recours à des données d'accélérométrie pour mesurer le temps de sommeil chez les enfants [une méthode validée pour cette mesure (Meltzer et al., 2015)], le fait que les enfants n'aient pas rempli de journal de sommeil pourrait constituer une limite puisque cela ne nous a pas permis de vérifier la durée de leur sommeil.

Perspectives de recherche

Concernant la prise en charge des enfants exposés à une ou à plusieurs conditions gestationnelles sous-optimales, il semble pour l'instant que la meilleure stratégie soit de continuer les stratégies de dépistage et de prise en charge médicale des conditions gestationnelles sous-optimales avant et pendant la grossesse chez les femmes. Il est donc important que les futures études continuent à prospecter et à maximiser le potentiel des stratégies d'intervention et de prévention des facteurs de risque des conditions gestationnelles sous-optimales auprès des femmes. De plus, il est aussi important que ces études déterminent le moment le plus pertinent pour intervenir auprès des futures mamans et des enfants. Ceci pourrait être exploré par le biais d'études longitudinales auprès de populations de la naissance à l'âge adulte. Ces études pourraient porter sur l'impact d'interventions visant par exemple, à réduire l'obésité maternelle qui est un facteur de risque du DG et de la prééclampsie (Bautista-Castaño et al., 2013 ; Young et al., 2016). En outre, bien que la population pédiatrique exposée à une ou plusieurs conditions gestationnelles sous-optimales soit différente de la population pédiatrique générale, il semble raisonnable de la faire bénéficier des mêmes recommandations à l'adoption de saines habitudes de vie que la population pédiatrique générale.

Comme il n'est pas rare que les futures mères présentent plusieurs conditions gestationnelles sous-optimales en même temps (Berger et al., 2019), il est important d'étudier les mécanismes sous-jacents à l'effet additif, voire synergique de la combinaison de plusieurs conditions gestationnelles sous-optimales sur la santé de la population pédiatrique pour mieux informer les futures stratégies de prévention et d'interventions auprès de la dyade mère-enfant. Enfin, comme les complications gestationnelles comme le DG (Kwak et al., 2012) et les désordres hypertensifs de la grossesse (Williams & Pipkin., 2011) sont en partie dues à des prédispositions génétiques, il n'est malheureusement pas toujours possible d'éviter leur survenue. Ceci renforce l'importance de prospecter, dans de prochains travaux, des stratégies variées à mettre en place auprès de la population pédiatrique exposée.

Conclusion

Les travaux de cette thèse ont montré que les conditions gestationnelles sous-optimales, qu'elles soient indépendantes (ex. désordres hypertensifs de la grossesse, tabagisme maternel durant la grossesse) ou combinées (DG, désordres hypertensifs de la grossesse, tabagisme maternel durant la grossesse), peuvent avoir un effet délétère sur la santé pondérale et cardiométabolique de la population pédiatrique. Par ailleurs, ces effets délétères semblent varier selon le sexe et l'âge des enfants. De plus, il semble que ces effets délétères soient très peu ou pas du tout contrecarrés par l'adoption de saines habitudes de vie durant l'enfance. Aussi, les mécanismes physiopathologiques sous-jacents à ces effets délétères ne semblent pas inclure une réponse physiologique altérée au repos et durant l'activité physique chez les enfants. De ce fait, des recherches supplémentaires doivent être menées afin de confirmer ou infirmer nos résultats. Les futurs travaux pourraient par exemple s'intéresser aux mécanismes sous-jacents et aux stratégies de prévention de l'obésité et des facteurs de risque cardiométaboliques auprès de cette population. Il est aussi important que les prochains travaux de recherche examinent les raisons pour lesquelles les effets des conditions gestationnelles sous-optimales diffèrent selon l'âge et le sexe. En attendant, les moyens de prévention et de prise en charge des conditions gestationnelles sous-optimales auprès de la dyade mère-fœtus doivent continuer à être appliqués afin d'assurer au fœtus un environnement favorable à sa croissance et à sa santé à long terme.

Bibliographie

- Abreu, S., Santos, R., Moreira, C., Vale, S., Santos, P. C., Soares-Miranda, L., ... Moreira, P. (2012). Association between dairy product intake and abdominal obesity in Azorean adolescents. *European journal of clinical nutrition*, 66 (7), 830.
- Aceti, A., Santhakumaran, S., Logan, K., Philipps, L., Prior, E., Gale, C., ... Modi, N. (2012). The diabetic pregnancy and offspring blood pressure in childhood: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*, 55 (11), 3114–3127.
- activity in US adolescents. *Journal of the American Dietetic Association*, 108 (2), 276–286.
- Al Mamun, A., Lawlor, D. A., Alati, R., O’Callaghan, M. J., Williams, G. M., & Najman, J. M. (2006). Does maternal smoking during pregnancy have a direct effect on future offspring obesity? Evidence from a prospective birth cohort study. *American journal of epidemiology*, 164 (4), 317–325.
- Al-Hazzaa, H. M., Abahussain, N. A., Al-Sobayel, H. I., Qahwaji, D. M., & Musaiger, A. O. (2012). Lifestyle factors associated with overweight and obesity among Saudi adolescents. *BMC public health*, 12 (1), 354.
- Al-Sahab, B., Saqib, M., Hauser, G., & Tamim, H. (2010). Prevalence of smoking during pregnancy and associated risk factors among Canadian women: a national survey. *BMC pregnancy and childbirth*, 10 (1), 24.
- Albers, L., Sobotzki, C., Kuß, O., Ajslev, T., Batista, R. F., Bettiol, H., ... Clifton, V. L. (2018). Maternal smoking during pregnancy and offspring overweight: is there a dose—response relationship? An individual patient data meta-analysis. *International journal of obesity*, 42 (7), 1249.
- Alsnes, I. V., Janszky, I., Forman, M. R., Vatten, L. J., & Økland, I. (2014). A population-based study of associations between preeclampsia and later cardiovascular risk factors. *American journal of obstetrics and gynecology*, 211 (6), 657. e651-657. e657.
- Alsnes, I. V., Vatten, L. J., Fraser, A., Bjørngaard, J. H., Rich-Edwards, J., Romundstad, P. R., & Åsvold, B. O. (2017). Hypertension in pregnancy and offspring cardiovascular risk in young adulthood: prospective and sibling studies in the HUNT study (Nord-Trøndelag Health Study) in Norway. *Hypertension*, 69 (4), 591–598.
- Alves, J. G. B., & Alves, G. V. (2019). Effects of physical activity on children’s growth. *Jornal de Pediatria*, 95, S72-S78.
- Anblagan, D., Jones, N. W., Costigan, C., Parker, A. J., Allcock, K., Aleong, R., ... Bugg, G. (2013). Maternal smoking during pregnancy and fetal organ growth: a magnetic resonance imaging study. *PloS one*, 8 (7).
- Andegiorgish, A. K., Wang, J., Zhang, X., Liu, X., & Zhu, H. (2012). Prevalence of overweight, obesity, and associated risk factors among school children and adolescents in Tianjin, China. *European journal of pediatrics*, 171 (4), 697-703.
- Arroyo-Johnson, C., & Mincey, K. D. (2016). Obesity epidemiology worldwide. *Gastroenterology Clinics*, 45 (4), 571–579.
- Association, A. D. (2004). Gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 27 (suppl 1), s88-s90.

- Aune, D., Norat, T., Romundstad, P., & Vatten, L. J. (2013). Whole grain and refined grain consumption and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and dose—response meta-analysis of cohort studies. *European journal of epidemiology*, 28 (11), 845–858.
- Ayer, J. G., Belousova, E., Harmer, J. A., David, C., Marks, G. B., & Celermajer, D. S. (2011). Maternal cigarette smoking is associated with reduced high-density lipoprotein cholesterol in healthy 8-year-old children. *European heart journal*, 32 (19), 2446–2453.
- Bacopoulou, F., Landis, G., Rentoumis, A., Tsitsika, A., & Efthymiou, V. (2017). Mediterranean diet decreases adolescent waist circumference. *European journal of clinical investigation*, 47 (6), 447–455.
- Baeyens, L., Hindi, S., Sorenson, R. L., & German, M. S. (2016). β -Cell adaptation in pregnancy. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 18, 63–70.
- Bancej, C., Jayabalasingham, B., Wall, R., Rao, D., Do, M., De Groh, M., & Jayaraman, G. (2015). Trends and projections of obesity among Canadians. *Health promotion and chronic disease prevention in Canada: research, policy and practice*, 35 (7), 109.
- Baraldi E, Zanconato, S., Zorzi, C., Santuz, P., Benini, F., & Zacchello, F. Exercise performance in very low birth weight children at the age of 7–12 years. *European journal of pediatrics*, 150(10), 713-716.
- Barker, D. J. (1994). The fetal origins of adult disease. *Fetal and maternal medicine review*, 6 (2), 71–80.
- Barker, D. J. (2002). Fetal programming of coronary heart disease. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 13 (9), 364–368.
- Barker, D. J. P. (1994). Mothers, babies, and disease in later life. London. BMJ publishing group.
- Barker, D. J., Hales, C. N., Fall, C., Osmond, C., Phipps, K., & Clark, P. (1993). Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X): relation to reduced fetal growth. *Diabetologia*, 36(1), 62-67.
- Barker, D. J., Osmond, C., Winter, P., Margetts, B., & Simmonds, S. J. (1989). Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *The Lancet*, 334 (8663), 577–580.
- Barker, D., Thornburg, K., Osmond, C., Kajantie, E., & Eriksson, J. (2010). Beyond birthweight: the maternal and placental origins of chronic disease. *Journal of developmental origins of health and disease*, 1 (6), 360–364.
- Bartok, C. J., & Ventura, A. K. (2009). Mechanisms underlying the association between breastfeeding and obesity. *International Journal of Pediatric Obesity*, 4 (4), 196–204.
- Bautista-Castaño, I., Henriquez-Sanchez, P., Alemán-Pérez, N., Garcia-Salvador, J. J., Gonzalez-Quesada, A., García-Hernández, J. A., & Serra-Majem, L. (2013). Maternal obesity in early pregnancy and risk of adverse outcomes. *PloS one*, 8 (11), e80410.
- Bayol, S. A., Simbi, B. H., & Stickland, N. C. (2005). A maternal cafeteria diet during gestation and lactation promotes adiposity and impairs skeletal muscle development and metabolism in rat offspring at weaning. *J Physiol*, 567 (Pt 3), 951–961. doi:10.1113/jphysiol.2005.088989
- Beebe, D. W., Simon, S., Summer, S., Hemmer, S., Strotman, D., & Dolan, L. M. (2013). Dietary intake following experimentally restricted sleep in adolescents. *Sleep*, 36 (6), 827–834.
- Bel-Serrat, S., Mouratidou, T., Jiménez-Pavón, D., Huybrechts, I., Cuenca-García, M., Mistura, L., . . . Kafatos, A. (2014). Is dairy consumption associated with low cardiovascular

- disease risk in European adolescents? Results from the HELENA Study. *Pediatric obesity*, 9 (5), 401–410.
- Bélanger, M., Dugas, C., Perron, J., Ruchat, S.-M., Weisnagel, S. J., Marc, I., . . . Robitaille, J. (2019). Association between lifestyle habits and adiposity values among children exposed and unexposed to gestational diabetes mellitus in utero. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 13 (5), 2947–2952.
- Berger, H., Melamed, N., Murray-Davis, B., Hasan, H., Mawjee, K., Barrett, J., . . . Ray, J. G. (2019). Prevalence of Pre-Pregnancy Diabetes, Obesity, and Hypertension in Canada. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*.
- Bernier, P. (2019). Le nouveau Guide alimentaire canadien/Canada's new Food Guide. *Nutrition Science en évolution : la revue de l'Ordre professionnel des diététistes du Québec*, 16 (3), 7-8.
- Beyerlein, A., Rückinger, S., Toschke, A. M., Rosario, A. S., & von Kries, R. (2011). Is low birth weight in the causal pathway of the association between maternal smoking in pregnancy and higher BMI in the offspring? *European journal of epidemiology*, 26 (5), 413–420.
- Binns, C., Lee, M., & Low, W. Y. (2016). The Long-Term Public Health Benefits of Breastfeeding. *Asia Pac J Public Health*, 28 (1), 7–14. doi:10.1177/1010539515624964
- Bird, A. (2002). DNA methylation patterns and epigenetic memory. *Genes & development*, 16 (1), 6–21.
- Bjerregaard, L. G., Jensen, B. W., Angquist, L., Osler, M., Sorensen, T. I. A., & Baker, J. L. (2018). Change in Overweight from Childhood to Early Adulthood and Risk of Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*, 378 (14), 1302–1312. doi:10.1056/NEJMoa1713231
- Blüher, S., Petroff, D., Wagner, A., Warich, K., Gausche, R., Klemm, T., . . . & Keller, A. (2014). The one year exercise and lifestyle intervention program KLAKS: Effects on anthropometric parameters, cardiometabolic risk factors and glycemic control in childhood obesity. *Metabolism*, 63 (3), 422–430.
- Blundell, J. E. (2011). Physical activity and appetite control: can we close the energy gap?. *Nutrition Bulletin*, 36 (3), 356–366.
- Boney, C. M., Verma, A., Tucker, R., & Vohr, B. R. (2005). Metabolic syndrome in childhood: association with birth weight, maternal obesity, and gestational diabetes mellitus. *Pediatrics*, 115 (3), e290-e296.
- Bouchard, L., Hivert, M.-F., Guay, S.-P., St-Pierre, J., Perron, P., & Brisson, D. (2012). Placental adiponectin gene DNA methylation levels are associated with mothers' blood glucose concentration. *Diabetes*, 61 (5), 1272–1280.
- Bouchard, L., Thibault, S., Guay, S.-P., Santure, M., Monpetit, A., St-Pierre, J., . . . Brisson, D. (2010). Leptin gene epigenetic adaptation to impaired glucose metabolism during pregnancy. *Diabetes Care*, 33 (11), 2436–2441.
- Brown T, Moore THM, Hooper L, Gao Y, Zayegh A, Ijaz S, Elwenspoek M, Foxen SC, Magee L, O'Malley C, Waters E, Summerbell CD. Interventions for preventing obesity in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019, Issue 7. Art. No.: CD001871. DOI: 10.1002/14651858. CD001871.pub4.
- Bruin, J. E., Kellenberger, L. D., Gerstein, H. C., Morrison, K. M., & Holloway, A. C. (2007). Fetal and neonatal nicotine exposure and postnatal glucose homeostasis: identifying critical windows of exposure. *Journal of Endocrinology*, 194 (1), 171–178.

- Buchanan, T. A., Xiang, A. H., & Page, K. A. (2012). Gestational diabetes mellitus: risks and management during and after pregnancy. *Nature Reviews Endocrinology*, 8 (11), 639.
- Bush, N. C., Chandler-Laney, P. C., Rouse, D. J., Granger, W. M., Oster, R. A., & Gower, B. A. (2011). Higher Maternal Gestational Glucose Concentration Is Associated with Lower Offspring Insulin Sensitivity and Altered β -Cell Function. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 96 (5), E803-E809. doi:10.1210/jc.2010-2902
- Cantone, I., & Fisher, A. G. (2013). Epigenetic programming and reprogramming during development. *Nature Structural and Molecular Biology*, 20, 282+.
- Cappuccio, F. P., Taggart, F. M., Kandala, N.-B., Currie, A., Peile, E., Stranges, S., & Miller, M. A. (2008). Meta-analysis of short sleep duration and obesity in children and adults. *Sleep*, 31 (5), 619–626.
- Carless, M. A., Kulkarni, H., Kos, M. Z., Charlesworth, J., Peralta, J. M., Göring, H. H.,... Comuzzie, A. G. (2013). Genetic effects on DNA methylation and its potential relevance for obesity in Mexican Americans. *PloS one*, 8 (9), e73950.
- Carson, V., Ridgers, N. D., Howard, B. J., Winkler, E. A., Healy, G. N., Owen, N., ... Salmon, J. (2013). Light-intensity physical activity and cardiometabolic biomarkers in US adolescents. *PloS one*, 8 (8), e71417.
- Carson, V., Ridgers, N. D., Howard, B. J., Winkler, E. A., Healy, G. N., Owen, N., ... Salmon, J. (2013). Light-intensity physical activity and cardiometabolic biomarkers in US adolescents. *PloS one*, 8 (8), e71417.
- Carson, V., Rinaldi, R. L., Torrance, B., Maximova, K., Ball, G. D. C., Majumdar, S. R., ... & McCargar, L. (2014). Vigorous physical activity and longitudinal associations with cardiometabolic risk factors in youth. *International journal of obesity*, 38 (1), 16–21.
- Carson, V., Tremblay, M. S., Chaput, J.-P., & Chastin, S. F. (2016). Associations between sleep duration, sedentary time, physical activity, and health indicators among Canadian children and youth using compositional analyses. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*, 41 (6), S294-S302.
- Cesa, C. C., Sbruzzi, G., Ribeiro, R. A., Barbiero, S. M., de Oliveira Petkowicz, R., Eibel, B., dos Santos, T. J. (2014). Physical activity and cardiovascular risk factors in children: meta-analysis of randomized clinical trials. *Preventive medicine*, 69, 54–62.
- Chandler-Laney, P. C., Bush, N. C., Granger, W. M., Rouse, D. J., Mancuso, M. S., & Gower, B. A. (2012). Overweight status and intrauterine exposure to gestational diabetes are associated with children's metabolic health. *Pediatric obesity*, 7 (1), 44–52.
- Chaput, J.-P., Dutil, C., & Sampasa-Kanyinga, H. (2018). Sleeping hours: what is the ideal number and how does age impact this? *Nature and science of sleep*, 10, 421–430. doi:10.2147/NSS.S163071
- Chaput, J.-P., Klingenberg, L., Rosenkilde, M., Gilbert, J.-A., Tremblay, A., & Sjödén, A. (2010). Physical activity plays an important role in body weight regulation. *Journal of obesity*, 2011.
- Chaput, J.-P., Saunders, T. J., Mathieu, M.-È., Henderson, M., Tremblay, M. S., O'loughlin, J., & Tremblay, A. (2013). Combined associations between moderate to vigorous physical activity and sedentary behaviour with cardiometabolic risk factors in children. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*, 38 (5), 477–483.
- Chaves, O. C., Franceschini, S. d. C. C., Ribeiro, S. M. R., Ana, L. F. R. S., de Faria, C. G., & Priore, S. E. (2013). Anthropometric and biochemical parameters in adolescents and

- their relationship with eating habits and household food availability. *Nutricion hospitalaria*, 28 (4), 1352–1356.
- Chen, A., Pennell, M. L., Klebanoff, M. A., Rogan, W. J., & Longnecker, M. P. (2006). Maternal smoking during pregnancy in relation to child overweight: follow-up to age 8 years. *Int J Epidemiol*, 35 (1), 121–130. doi:10.1093/ije/dyi218
- Chen, D., Zhang, A., Fang, M., Fang, R., Ge, J., Jiang, Y., . . . Huang, H. (2014). Increased methylation at differentially methylated region of GNAS in infants born to gestational diabetes. *BMC medical genetics*, 15 (1), 108.
- Chen, H., & Morris, M. J. (2007). Maternal smoking—A contributor to the obesity epidemic? *Obesity research & clinical practice*, 1 (3), 155–163.
- Chen, X., Beydoun, M. A., & Wang, Y. (2008). Is sleep duration associated with childhood obesity? A systematic review and meta-analysis. *Obesity*, 16 (2), 265–274.
- Chinapaw, M., Klakk, H., Møller, N. C., Andersen, L. B., Altenburg, T., & Wedderkopp, N. (2018). Total volume versus bouts: prospective relationship of physical activity and sedentary time with cardiometabolic risk in children. *International journal of obesity*, 42 (10), 1733.
- Cho, W. K., & Suh, B.-K. (2016). Catch-up growth and catch-up fat in children born small for gestational age. *Korean journal of pediatrics*, 59 (1), 1.
- Choumenkovitch, S. F., McKeown, N. M., Tovar, A., Hyatt, R. R., Kraak, V. I., Hastings, A. V., . . . Economos, C. D. (2013). Whole grain consumption is inversely associated with BMI Z-score in rural school-aged children. *Public health nutrition*, 16 (2), 212–218.
- Chung, A., Backholer, K., Wong, E., Palermo, C., Keating, C., & Peeters, A. (2016). Trends in child and adolescent obesity prevalence in economically advanced countries according to socioeconomic position: a systematic review. *Obesity reviews*, 17 (3), 276–295.
- Clausen, T. D., Mathiesen, E. R., Hansen, T., Pedersen, O., Jensen, D. M., Lauenborg, J., & Damm, P. (2008). High prevalence of type 2 diabetes and pre-diabetes in adult offspring of women with gestational diabetes mellitus or type 1 diabetes: the role of intrauterine hyperglycemia. *Diabetes Care*, 31 (2), 340–346.
- Clausen, T. D., Mathiesen, E. R., Hansen, T., Pedersen, O., Jensen, D. M., Lauenborg, J., . . . Damm, P. (2009). Overweight and the metabolic syndrome in adult offspring of women with diet-treated gestational diabetes mellitus or type 1 diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 94 (7), 2464–2470.
- Clement, K., Vaisse, C., Lahlou, N., Cabrol, S., Pelloux, V., Cassuto, D., . . . Lacorte, J.-M. (1998). A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature*, 392 (6674), 398.
- Clifton, V. L. (2010). Review: Sex and the human placenta: mediating differential strategies of fetal growth and survival. *Placenta*, 31 Suppl, S33–39. doi:10.1016/j.placenta.2009.11.010
- Clifton, V. L., Davies, M., Moore, V., Wright, I. M., Ali, Z., & Hodyl, N. A. (2012). Developmental perturbation induced by maternal asthma during pregnancy: the short—and long-term impacts on offspring. *J Pregnancy*, 2012, 741,613. doi:10.1155/2012/741613
- Coen, P., Hames, K., Leachman, E., DeLany, J., Ritov, V., Menshikova, E., . . . Goodpaster, B. (2013). Reduced skeletal muscle oxidative capacity and elevated ceramide but not diacylglycerol content in severe obesity. *Obesity*, 21 (11), 2362–2371.

- Colley, R. C., Garriguet, D., Janssen, I., Craig, C. L., Clarke, J., & Tremblay, M. S. (2011). Physical activity of Canadian children and youth: accelerometer results from the 2007 to 2009 Canadian Health Measures Survey. *Health reports*, 22 (1), 15.
- Committee., D. C. C. P. G. E. (2018). Diabetes Canada 2018 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. . *Can J Diabetes*, 42 ([Suppl 1]), S1-S325.
- Coyle, E. F. (1999). Physiological determinants of endurance exercise performance. *Journal of science and medicine in sport*, 2 (3), 181–189.
- Cui, Y., Shoostari, S., Forget, E. L., Clara, I., & Cheung, K. F. (2014). Smoking during pregnancy: findings from the 2009–2010 Canadian Community Health Survey. *PloS one*, 9 (1).
- Damasceno, M. M., de Araújo, M. F., Freire de Freitas, R. W., de Almeida, P. C., & Zanetti, M. L. (2011). The association between blood pressure in adolescents and the consumption of fruits, vegetables and fruit juice—an exploratory study. *Journal of clinical nursing*, 20 (11- 12), 1553–1560.
- Dauvilliers, Y., Maret, S., & Tafti, M. (2005). Genetics of normal and pathological sleep in humans. *Sleep Med Rev*, 9 (2), 91–100. doi:10.1016/j.smrv.2004.06.001
- Davis, E. F., Lazdam, M., Lewandowski, A. J., Worton, S. A., Kelly, B., Kenworthy, Y., . . . Sargent, I. (2012). Cardiovascular risk factors in children and young adults born to preeclamptic pregnancies: a systematic review. *Pediatrics*, 129 (6), e1552-e1561.
- Dearden, L., & Balthasar, N. (2014). Sexual dimorphism in offspring glucose-sensitive hypothalamic gene expression and physiological responses to maternal high-fat diet feeding. *Endocrinology*, 155 (6), 2144–2154.
- Dearden, L., Bouret, S. G., & Ozanne, S. E. (2018). Sex and gender differences in developmental programming of metabolism. *Molecular metabolism*, 15, 8–19.
- Dearden, L., Bouret, S. G., & Ozanne, S. E. (2018). Sex and gender differences in developmental programming of metabolism. *Mol Metab*, 15, 8–19. doi:10.1016/j.molmet.2018.04.007
- Dior, U. P., Lawrence, G. M., Sitlani, C., Enquobahrie, D., Manor, O., Siscovick, D. S., . . . Hochner, H. (2014). Parental smoking during pregnancy and offspring cardio-metabolic risk factors at ages 17 and 32. *Atherosclerosis*, 235 (2), 430–437.
- Doré, N., April, N., Le Hénaff, D., Audet, C., Turcotte, P., & Bourret, A. (2013). Mieux vivre avec notre enfant de la grossesse à deux ans : guide pratique pour les mères et les pères : Institut national de santé publique du Québec.
- Downs, S. M., Marshall, D., Ng, C., & Willows, N. D. (2008). Central adiposity and associated lifestyle factors in Cree children. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*, 33 (3), 476–482.
- Dubois, L., & Girard, M. (2006). Early determinants of overweight at 4.5 years in a
- Dubois, L., Ohm Kyvik, K., Girard, M., Tatone-Tokuda, F., Pérusse, D., Hjelmborg, J., . . . Lichtenstein, P. (2012). Genetic and environmental contributions to weight, height, and BMI from birth to 19 years of age: an international study of over 12,000 twin pairs. *PloS one*, 7 (2), e30153.
- Dugas, C., Bélanger, M., Perron, J., Weisnagel, S. J., Tchernof, A., Marc, I., & Robitaille, J. (2019). Is A Healthy Diet Associated with Lower Anthropometric and Glycemic Alterations in Predisposed Children Born from Mothers with Gestational Diabetes Mellitus? *Nutrients*, 11 (3), 570.

- Durmuş, B., Heppe, D., Taal, H., Manniesing, R., Raat, H., Hofman, A., . . . Jaddoe, V. (2014). Parental smoking during pregnancy and total and abdominal fat distribution in school-age children: the Generation R Study. *International journal of obesity*, 38 (7), 966.
- Edwards, N. M., Kalkwarf, H. J., Woo, J. G., Khoury, P. R., Daniels, S. R., & Urbina, E. M. (2016). Child physical activity associations with cardiovascular risk factors differ by race. *Pediatric exercise science*, 28 (3), 397–406.
- Ehrlich, S. F., Rosas, L. G., Ferrara, A., King, J. C., Abrams, B., Harley, K. G., . . . & Eskenazi, B. (2012). Pregnancy glucose levels in women without diabetes or gestational diabetes and childhood cardiometabolic risk at 7 years of age. *The Journal of pediatrics*, 161 (6), 1016–1021.
- El Hajj, N., Pliushch, G., Schneider, E., Dittrich, M., Müller, T., Korenkov, M., . . . Haaf, T. (2013). Metabolic programming of MEST DNA methylation by intrauterine exposure to gestational diabetes mellitus. *Diabetes*, 62 (4), 1320–1328.
- Elks, C. E., Den Hoed, M., Zhao, J. H., Sharp, S. J., Wareham, N. J., Loos, R. J., & Ong, K. K. (2012). Variability in the heritability of body mass index: a systematic review and meta-regression. *Frontiers in endocrinology*, 3, 29.
- Engelbrechtsen, L., Gybel-Brask, D., Mahendran, Y., Crusell, M., Hansen, T. H., Schnurr, T. M., . . . Vestergaard, H. (2018). Birth weight variants are associated with variable fetal intrauterine growth from 20 weeks of gestation. *Sci Rep*, 8 (1), 8376. doi:10.1038/s41598-018-26752-3
- Enquobahrie, D. A., Williams, M. A., Butler, C. L., Frederick, I. O., Miller, R. S., & Luthy, D. A. (2004). Maternal plasma lipid concentrations in early pregnancy and risk of preeclampsia. *American journal of hypertension*, 17 (7), 574–581.
- Eriksson, J. G., Forsen, T., Tuomilehto, J., Winter, P. D., Osmond, C., & Barker, D. J. (1999). Catch-up growth in childhood and death from coronary heart disease: longitudinal study. *BMJ*, 318 (7181), 427–431.
- Eriksson, J. G., Kajantie, E., Osmond, C., Thornburg, K., & Barker, D. J. (2010). Boys live dangerously in the womb. *American Journal of Human Biology*, 22 (3), 330–335.
- expenditure in children of lean and obese parents. *American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism* 1995; 268:E917-E24.
- expenditure in multiethnic prepubertal girls. . *The American journal of clinical nutrition* 2000; 71:893-900.
- Fahey, A., Brameld, J., Parr, T., & Buttery, P. (2005). The effect of maternal undernutrition before muscle differentiation on the muscle fiber development of the newborn lamb. *Journal of Animal Science*, 83 (11), 2564–2571.
- Farr, O. M., Gavrieli, A., & Mantzoros, C. S. (2015). Leptin applications in 2015: what have we learned about leptin and obesity? *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity*, 22 (5), 353.
- Fatima, Y., Doi, S., & Mamun, A. (2015). Longitudinal impact of sleep on overweight and obesity in children and adolescents: a systematic review and bias-adjusted meta-analysis. *Obesity reviews*, 16 (2), 137–149.
- Feliciano, E. M. C., Quante, M., Rifas-Shiman, S. L., Redline, S., Oken, E., & Taveras, E. M. (2018). Objective sleep characteristics and cardiometabolic health in young adolescents. *Pediatrics*, 142 (1), e20174085.
- Fingerhut, L. A., Kleinman, J. C., & Kendrick, J. S. (1990). Smoking before, during, and after pregnancy. *American Journal of Public Health*, 80 (5), 541–544.

- Fisher, G., Windham, S. T., Griffin, P., Warren, J. L., Gower, B. A., & Hunter, G. R. (2017). Associations of human skeletal muscle fiber type and insulin sensitivity, blood lipids, and vascular hemodynamics in a cohort of premenopausal women. *European Journal of Applied Physiology*, 117 (7), 1413–1422. doi:10.1007/s00421-017-3634-9
- Fobian, A. D., Elliott, L., & Louie, T. (2018). A systematic review of sleep, hypertension, and cardiovascular risk in children and adolescents. *Current hypertension reports*, 20 (5), 42.
- Forsdahl, A. (1977). Are poor living conditions in childhood and adolescence an important risk factor for arteriosclerotic heart disease? *Journal of Epidemiology & Community Health*, 31 (2), 91–95.
- Fraser, A., Nelson, S. M., Macdonald-Wallis, C., Sattar, N., & Lawlor, D. A. (2013). Hypertensive disorders of pregnancy and cardiometabolic health in adolescent offspring. *Hypertension*, 62 (3), 614–620.
- Fuente-Martín, E., Granado, M., García-Cáceres, C., Sanchez-Garrido, M. A., Frago, L. M., Tena-Sempere, M., . . . Chowen, J. A. (2012). Early nutritional changes induce sexually dimorphic long-term effects on body weight gain and the response to sucrose intake in adult rats. *Metabolism*, 61 (6), 812–822.
- Garaulet, M., Ortega, F., Ruiz, J., Rey-Lopez, J., Beghin, L., Manios, Y., . . . Kafatos, A. (2011). Short sleep duration is associated with increased obesity markers in European adolescents: effect of physical activity and dietary habits. The HELENA study. *International journal of obesity*, 35 (10), 1308.
- Garcia-Cardona, M., Huang, F., García-Vivas, J. M., Lopez-Camarillo, C., Del Rio Navarro, B., Olivos, E. N., . . . Marchat, L. (2014). DNA methylation of leptin and adiponectin promoters in children is reduced by the combined presence of obesity and insulin resistance. *International journal of obesity*, 38 (11), 1457–1465.
- Garcia-Cardona, M., Huang, F., García-Vivas, J. M., Lopez-Camarillo, C., Del Rio Navarro, B., Olivos, E. N., . . . Marchat, L. (2014). DNA methylation of leptin and adiponectin promoters in children is reduced by the combined presence of obesity and insulin resistance. *International journal of obesity*, 38 (11), 1457.
- García-Hermoso, A., Ramírez-Vélez, R., Ramírez-Campillo, R., Peterson, M. D., & Martínez-Vizcaino, V. (2018). Concurrent aerobic plus resistance exercise versus aerobic exercise alone to improve health outcomes in paediatric obesity: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med*, 52 (3), 161–166.
- Geelhoed, J. M., Fraser, A., Tilling, K., Benfield, L., Davey Smith, G., Sattar, N., . . . Lawlor, D. A. (2010). Preeclampsia and gestational hypertension are associated with childhood blood pressure independently of family adiposity measures: the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. *Circulation*, 122 (12), 1192–1199.
- Gillman, M. W., Oakey, H., Baghurst, P. A., Volkmer, R. E., Robinson, J. S., & Crowther, C. A. (2010). Effect of Treatment of Gestational Diabetes Mellitus on Obesity in the Next Generation. *Diabetes Care*, 33 (5), 964–968. doi:10.2337/dc09-1810
- Gilmore, L. A., Klempel-Donchenko, M., & Redman, L. M. (2015). Pregnancy as a window to future health: Excessive gestational weight gain and obesity. *Semin Perinatol*, 39 (4), 296–303. doi:10.1053/j.semperi.2015.05.009
- Gluckman, P. D., & Hanson, M. A. (2004). The developmental origins of the metabolic syndrome. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 15 (4), 183–187.

- Godfrey, K. M., Lillycrop, K. A., Burdge, G. C., Gluckman, P. D., & Hanson, M. A. (2007). Epigenetic mechanisms and the mismatch concept of the developmental origins of health and disease. *Pediatric research*, 61 (5 Part 2), 5R.
- Godfrey, K. M., Sheppard, A., Gluckman, P. D., Lillycrop, K. A., Burdge, G. C., McLean, C., ... Crozier, S. R. (2011). Epigenetic gene promoter methylation at birth is associated with child's later adiposity. *Diabetes*, 60 (5), 1528–1534.
- Gopinath, B., Flood, V. M., Burlutsky, G., Louie, J. C. Y., Baur, L., & Mitchell, P. (2014). Dairy food consumption, blood pressure and retinal microcirculation in adolescents. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 24 (11), 1221–1227.
- Goran MI, Carpenter, W. H., McGloin, A., Johnson, R., Hardin, J. M., & Weinsier, R. L. Energy Gruber, R., Carrey, N., Weiss, S. K., Frappier, J. Y., Rourke, L., Brouillette, R. T., & Wise, M. S. (2014). Position statement on pediatric sleep for psychiatrists. *Journal of the Canadian academy of child and adolescent psychiatry*, 23 (3), 174.
- Guariguata, L., Linnenkamp, U., Beagley, J., Whiting, D., & Cho, N. (2014). Global estimates of the prevalence of hyperglycaemia in pregnancy. *Diabetes research and clinical practice*, 103 (2), 176–185.
- Hales, C. N., & Barker, D. J. (2001). The thrifty phenotype hypothesis: Type 2 diabetes. *British medical bulletin*, 60 (1), 5–20.
- Hauth, J. C., Clifton, R. G., Roberts, J. M., Myatt, L., Spong, C. Y., Leveno, K. J.,... Mercer, B. M. (2011). Maternal insulin resistance and preeclampsia. *American journal of obstetrics and gynecology*, 204 (4), 327. e321-327. e326.
- Hay, J., Maximova, K., Durksen, A., Carson, V., Rinaldi, R. L., Torrance, B., ... Veugelers, P. (2012). Physical activity intensity and cardiometabolic risk in youth. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*, 166 (11), 1022–1029.
- Head, G. A. (2015). Cardiovascular and metabolic consequences of obesity. *Frontiers in physiology*, 6, 32.
- Heazell, A., Norwitz, E. R., Kenny, L. C., & Baker, P. N. (2010). *Hypertension in Pregnancy*: Cambridge University Press.
- Herrera, E., & Ortega, H. (2008). Metabolism in normal pregnancy. *Textbook of Diabetes and Pregnancy*, 1, 25–34.
- Hilpert, M., Brockmeier, K., Dordel, S., Koch, B., Weiss, V., Ferrari, N., . . . Graf, C. (2017). Sociocultural Influence on Obesity and Lifestyle in Children: A Study of Daily Activities, Leisure Time Behavior, Motor Skills, and Weight Status. *Obes Facts*, 10 (3), 168–178. doi:10.1159/000464105
- Hinney, A., Vogel, C. I., & Hebebrand, J. (2010). From monogenic to polygenic obesity: recent advances. *European child & adolescent psychiatry*, 19 (3), 297–310.
- Hirschler, V., Oestreicher, K., Beccaria, M., Hidalgo, M., & Maccallini, G. (2009). Inverse Association between Insulin Resistance and Frequency of Milk Consumption in Low-Income Argentinean School Children. *The Journal of pediatrics*, 154 (1), 101–105. doi:https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2008.06.036
- Högberg, L., Cnattingius, S., D'Onofrio, B. M., Lundholm, C., & Iliadou, A. N. (2012). Effects of maternal smoking during pregnancy on offspring blood pressure in late adolescence. *Journal of hypertension*, 30 (4), 693.
- Holliday, R., & Pugh, J. E. (1975). DNA modification mechanisms and gene activity during development. *Science*, 187 (4173), 226–232.

- Holloway, G. P., Bonen, A., & Spriet, L. L. (2009). Regulation of skeletal muscle mitochondrial fatty acid metabolism in lean and obese individuals. *The American journal of clinical nutrition*, 89 (1), 455S-462S.
- Horta, B. L., Loret de Mola, C., & Victora, C. G. (2015). Long-term consequences of breastfeeding on cholesterol, obesity, systolic blood pressure and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr*, 104 (467), 30–37. doi:10.1111/apa.13133
- Horta, B. L., Victora, C. G., Menezes, A. M., Halpern, R., & Barros, F. C. (1997). Low birthweight, preterm births and intrauterine growth retardation in relation to maternal smoking. *Paediatric and perinatal epidemiology*, 11 (2), 140–151.
- Houshmand-Oeregaard, A., Hansen, N. S., Hjort, L., Kelstrup, L., Broholm, C., Mathiesen, E. R., . . . Vaag, A. (2017). Differential adipokine DNA methylation and gene expression in subcutaneous adipose tissue from adult offspring of women with diabetes in pregnancy. *Clinical epigenetics*, 9 (1), 37.
- Hur, I. Y., & Reicks, M. (2012). Relationship between whole-grain intake, chronic disease risk indicators, and weight status among adolescents in the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999–2004. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, 112 (1), 46–55.
- Hutcheon, J. A., Lisonkova, S., & Joseph, K. (2011). Epidemiology of pre-eclampsia and the other hypertensive disorders of pregnancy. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*, 25 (4), 391–403.
- in very low birth weight children at the age of 7–12 years. *European journal of pediatrics* 1991; 150: 713-6.
- Jabbour, G., Lambert, M., O’Loughlin, J., Tremblay, A., & Mathieu, M. E. (2013). Mechanical efficiency during a cycling test is not lower in children with excess body weight and low aerobic fitness. *Obesity*, 21 (1), 107–114.
- Jacota, M., Forhan, A., Saldanha-Gomes, C., Charles, M. A., & Heude, B. (2017). Maternal weight prior and during pregnancy and offspring’s BMI and adiposity at 5–6 years in the EDEN mother-child cohort. *Pediatr Obes*, 12 (4), 320–329. doi:10.1111/ijpo.12145
- Jaddoe, V. W., De Ridder, M. A., Van Den Elzen, A. P., Hofman, A., Uiterwaal, C. S., & Witteman, J. C. (2008). Maternal smoking in pregnancy is associated with cholesterol development in the offspring: a 27-years follow-up study. *Atherosclerosis*, 196 (1), 42–48.
- Jaddoe, V. W., Troe, E. J. W., Hofman, A., Mackenbach, J. P., Moll, H. A., Steegers, E. A., & Witteman, J. C. (2008). Active and passive maternal smoking during pregnancy and the risks of low birthweight and preterm birth: the Generation R Study. *Paediatric and perinatal epidemiology*, 22 (2), 162–171.
- James, P. T. (2004). Obesity: the worldwide epidemic. *Clinics in dermatology*, 22 (4), 276–280.
- Janssen, I. (2013). The public health burden of obesity in Canada. *Canadian journal of diabetes*, 37 (2), 90–96.
- Janssen, I., & LeBlanc, A. G. (2010). Systematic review of the health benefits of physical activity and fitness in school-aged children and youth. *International journal of behavioral nutrition and physical activity*, 7 (1), 40.
- Janssen, I., Boyce, W. F., Simpson, K., & Pickett, W.. (2006). Influence of individual-and area-level measures of socioeconomic status on obesity, unhealthy eating, and physical

- inactivity in Canadian adolescents. . *The American journal of clinical nutrition*, 83 (1), 139–145.
- Jensen, C. B., Storgaard, H., Madsbad, S., Richter, E. A., & Vaag, A. A. (2007). Altered skeletal muscle fiber composition and size precede whole-body insulin resistance in young men with low birth weight. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 92 (4), 1530–1534.
- Johnson, L., Mander, A. P., Jones, L. R., Emmett, P. M., & Jebb, S. A. (2007). Is sugar-sweetened beverage consumption associated with increased fatness in children? *Nutrition*, 23 (7–8), 557–563.
- Johnson, W. D., Kroon, J. J., Greenway, F. L., Bouchard, C., Ryan, D., & Katzmarzyk, P. T.. (2009). Prevalence of risk factors for metabolic syndrome in adolescents: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), 2001–2006. . *Archives of pediatrics & adolescent medicine*, 163 (4), 371–377.
- Jones, L., Hamilton, A. J., Voinnet, O., Thomas, C. L., Maule, A. J., & Baulcombe, D. C. (1999). RNA—DNA interactions and DNA methylation in post-transcriptional gene silencing. *The Plant Cell*, 11 (12), 2291–2301.
- Kaaja, R., & Rönnemaa, T. (2008). Gestational diabetes: pathogenesis and consequences to mother and offspring. *The review of diabetic studies: RDS*, 5 (4), 194.
- Karakosta, P., Roumeliotaki, T., Chalkiadaki, G., Sarri, K., Vassilaki, M., Venihaki, M., . . . Kogevas, M. (2016). Cord blood leptin levels in relation to child growth trajectories. *Metabolism*, 65 (6), 874–882.
- Katamay, S. W., Esslinger, K. A., Vigneault, M., Johnston, J. L., Junkins, B. A., Robbins, L. G., . . . Bush, M. A. (2007). Eating well with Canada’s Food Guide (2007): development of the food intake pattern. *Nutrition reviews*, 65 (4), 155–166.
- Katamay, S. W., Esslinger, K. A., Vigneault, M., Johnston, J. L., Junkins, B. A., Robbins, L. G., . . . Bush, M. A. (2007). Eating well with Canada’s Food Guide (2007): development of the food intake pattern. *Nutrition reviews*, 65 (4), 155–166.
- Kayemba-Kay’s, S., Geary, M. P., Pringle, J., Rodeck, C. H., Kingdom, J. C., & Hindmarsh, P. C. (2008). Gender, smoking during pregnancy and gestational age influence cord leptin concentrations in newborn infants. *European journal of endocrinology*, 159 (3), 217.
- Kazmi, N., Sharp, G. C., Reese, S. E., Vehmeijer, F. O., Lahti, J., Page, C. M., . . . Relton, C. L. (2019). Hypertensive Disorders of Pregnancy and DNA Methylation in Newborns. *Hypertension*, 74 (2), 375–383. doi:doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.12634
- Kearney, M., Perron, J., Marc, I., Weisnagel, S. J., Tchernof, A., & Robitaille, J. (2018). Association of prenatal exposure to gestational diabetes with offspring body composition and regional body fat distribution. *Clinical obesity*, 8 (2), 81–87.
- Kearney, M., Perron, J., Marc, I., Weisnagel, S. J., Tchernof, A., & Robitaille, J. (2018). Association of prenatal exposure to gestational diabetes with offspring body composition and regional body fat distribution. *Clinical obesity*, 8 (2), 81–87.
- Keast, D., Hill Gallant, K., Albertson, A., Gugger, C., & Holschuh, N. (2015). Associations between yogurt, dairy, calcium, and vitamin D intake and obesity among US children aged 8–18 years: NHANES, 2005–2008. *Nutrients*, 7 (3), 1577–1593.
- Kelley, G. A., Kelley, K. S., & Pate, R. R. (2017). Exercise and BMI z-score in Overweight and Obese Children and Adolescents: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Trials. *Journal of Evidence-Based Medicine*, 10 (2), 108–128.

- Kelstrup, L., Damm, P., Mathiesen, E. R., Hansen, T., Vaag, A. A., Pedersen, O., & Clausen, T. D. (2013). Insulin resistance and impaired pancreatic β -cell function in adult offspring of women with diabetes in pregnancy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 98 (9), 3793–3801.
- Kermack, W. O., McKendrick, A. G., & McKinlay, P. L. (1934). Death-Rates in Great Britain and Sweden. Some General Regularities and their Significance. *Lancet*, 698–703.
- Keshavarz, P., Gh, B. F. N. M., Mirhafez, S. R., Nematy, M., Azimi-Nezhad, M., Afin, S. A., . . . Soukhtanloo, M. (2017). Alterations in lipid profile, zinc and copper levels and superoxide dismutase activities in normal pregnancy and preeclampsia. *The American journal of the medical sciences*, 353 (6), 552–558.
- Keyes, K. M., Maslowsky, J., Hamilton, A., & Schulenberg, J. (2015). The great sleep recession : changes in sleep duration among US adolescents, 1991–2012. *Pediatrics*, 135 (3), 460–468.
- King, J. C. (2000). Physiology of pregnancy and nutrient metabolism. *The American journal of clinical nutrition*, 71 (5), 1218S-1225S.
- King, J. C., Butte, N. F., Bronstein, M. N., Kopp, L. E., & Lindquist, S. A. (1994). Energy metabolism during pregnancy: influence of maternal energy status. *The American journal of clinical nutrition*, 59 (2), 439S-445S.
- Kjeldsen, J. S., Hjorth, M. F., Andersen, R., Michaelsen, K. F., Tetens, I., Astrup, A., . . . Sjödin, A. (2014). Short sleep duration and large variability in sleep duration are independently associated with dietary risk factors for obesity in Danish school children. *International journal of obesity*, 38 (1), 32.
- Koivusalo, S. B., Rönö, K., Klemetti, M. M., Roine, R. P., Lindström, J., Erkkola, M., . . . Huvinen, E. (2016). Gestational diabetes mellitus can be prevented by lifestyle intervention: the Finnish Gestational Diabetes Prevention Study (RADIEL): a randomized controlled trial. *Diabetes Care*, 39 (1), 24–30.
- Kramer, M. S., Platt, R. W., Wen, S. W., Joseph, K., Allen, A., Abrahamowicz, M., . . . System, F. I. H. S. G. o. t. C. P. S. (2001). A new and improved population-based Canadian reference for birth weight for gestational age. *Pediatrics*, 108 (2), e35-e35.
- Kranz, S., Brauchla, M., Slavin, J. L., & Miller, K. B. (2012). What do we know about dietary fiber intake in children and health? The effects of fiber intake on constipation, obesity, and diabetes in children. *Advances in nutrition*, 3 (1), 47–53.
- Kriketos, A., Baur, L., O’connor, J., Carey, D., King, S., Caterson, I., & Storlien, L. (1997). Muscle fibre type composition in infant and adult populations and relationships with obesity. *International journal of obesity*, 21 (9), 796–801.
- Krishnaveni, G. V., Veena, S. R., Hill, J. C., Kehoe, S., Karat, S. C., & Fall, C. H. (2010). Intrauterine exposure to maternal diabetes is associated with higher adiposity and insulin resistance and clustering of cardiovascular risk markers in Indian children. *Diabetes Care*, 33 (2), 402–404.
- Kruisbrink, M., Robertson, W., Ji, C., Miller, M. A., Geleijnse, J. M., & Cappuccio, F. P. (2017). Association of sleep duration and quality with blood lipids: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *BMJ Open*, 7 (12), e018585.
- Kvehaugen, A. S., Andersen, L. F., & Staff, A. C. (2010). Anthropometry and cardiovascular risk factors in women and offspring after pregnancies complicated by preeclampsia or diabetes mellitus. *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica*, 89 (11), 1478-1485.
- Kwak, S. H., Jang, H. C., & Park, K. S. (2012). Finding genetic risk factors of gestational diabetes. *Genomics & informatics*, 10 (4), 239.

- Labayen, I., Ortega, F., Moreno, L., Gonzalez-Gross, M., Jimenez-Pavon, D., Martinez-Gomez, D., ... Manios, Y. (2013). Physical activity attenuates the negative effect of low birth weight on leptin levels in European adolescents; the HELENA study. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 23 (4), 344–349.
- Lafortuna, C. L., Agosti, F., Marazzi, N., & Sartorio, A. (2004). The relationship between body composition and muscle power output in men and women with obesity. *Journal of endocrinological investigation*, 27 (9), 854–861.
- Lain, K. Y., & Catalano, P. M. (2006). Factors that affect maternal insulin resistance and modify fetal growth and body composition. *Metabolic syndrome and related disorders*, 4 (2), 91–100.
- Lambert, M., Van Hulst, A., O’Loughlin, J., Tremblay, A., Barnett, T. A., Charron, H., ... Henderson, M. (2012). Cohort profile: the Quebec adipose and lifestyle investigation in youth cohort. *International journal of epidemiology*, 41 (6), 1533–1544.
- Lamontagne, P., & Hamel, D. (2016). Surveillance du statut pondéral mesuré chez les jeunes du Québec : État de situation jusqu’en 2013 : Institut national de santé publique du Québec.
- Landon, M. B., Rice, M. M., Varner, M. W., Casey, B. M., Reddy, U. M., Wapner, R. J., ... Chien, E. K. (2015). Mild gestational diabetes mellitus and long-term child health. *Diabetes Care*, 38 (3), 445–452.
- Langley-Evans, S. (2013). *Nutrition: a lifespan approach*: John Wiley & Sons.
- Lawlor, D., Fraser, A., Lindsay, R., Ness, A., Dabelea, D., Catalano, P., ... Nelson, S. (2010). Association of existing diabetes, gestational diabetes and glycosuria in pregnancy with macrosomia and offspring body mass index, waist and fat mass in later childhood: findings from a prospective pregnancy cohort. *Diabetologia*, 53 (1), 89–97.
- Layec, G., Haseler, L. J., Hoff, J., & Richardson, R. S. (2011). Evidence that a higher ATP cost of muscular contraction contributes to the lower mechanical efficiency associated with COPD: preliminary findings. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 300 (5), R1142-R1147.
- Leary, S. D., Smith, G. D., Rogers, I. S., Reilly, J. J., Wells, J. C., & Ness, A. R. (2006). Smoking during pregnancy and offspring fat and lean mass in childhood. *Obesity*, 14 (12), 2284–2293.
- Lee, Y., Collins, C., Gordon, A., Rae, K., & Pringle, K. (2019). The relationship between maternal obesity and diabetes during pregnancy on offspring kidney structure and function in humans: a systematic review. *Journal of developmental origins of health and disease*, 10 (4), 406–419.
- Lesueur, C., Armstrong, D. A., Paquette, A. G., Koestler, D. C., Padbury, J. F., & Marsit, C. J. (2013). Tissue-specific Leptin promoter DNA methylation is associated with maternal and infant perinatal factors. *Molecular and cellular endocrinology*, 381 (1–2), 160–167.
- Li, C., Goran, M. I., Kaur, H., Nollen, N., & Ahluwalia, J. S. . (2007). Developmental trajectories of overweight during childhood: role of early life factors. . *Obesity*, 15 ([3]), 760–771.
- Li, L., Fu, J., Yu, X. T., Li, G., Xu, L., Yin, J., ... Gao, S. (2017). Sleep duration and Cardiometabolic risk among Chinese school-aged children: do Adipokines play a mediating role? *Sleep*, 40 (5), zsx042.
- Li, R., Fein, S. B., & Grummer-Strawn, L. M. (2010). Do infants fed from bottles lack self-regulation of milk intake compared with directly breastfed infants? *Pediatrics*, 125 (6), e1386-e1393.

- Li, S., Zhu, Y., Yeung, E., Chavarro, J. E., Yuan, C., Field, A. E., ... Zhang, C. (2017). Offspring risk of obesity in childhood, adolescence and adulthood in relation to gestational diabetes mellitus: a sex-specific association. *International journal of epidemiology*, 46 (5), 1533–1541.
- Lima, V. J. d., Andrade, C. R. d., Ruschi, G. E., & Sass, N. (2011). Serum lipid levels in pregnancies complicated by preeclampsia. *Sao Paulo Medical Journal*, 129 (2), 73–76.
- Linardakis, M., Bertsiadis, G., Sarri, K., Papadaki, A., & Kafatos, A. (2008). Metabolic syndrome in children and adolescents in Crete, Greece, and association with diet quality and physical fitness. *Journal of public health*, 16 (6), 421–428.
- Llewellyn, A., Simmonds, M., Owen, C. G., & Woolacott, N. (2016). Childhood obesity as a predictor of morbidity in adulthood: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*, 17 (1), 56–67. doi:10.1111/obr.12316
- Lloyd, T., Chinchilli, V. M., Rollings, N., Kieselhorst, K., Tregoe, D. F., Henderson, N. A., & Sinoway, L. I. (1998). Fruit consumption, fitness, and cardiovascular health in female adolescents: the Penn State Young Women's Health Study. *The American journal of clinical nutrition*, 67 (4), 624–630.
- Locke, A. E., Kahali, B., Berndt, S. I., Justice, A. E., Pers, T. H., Day, F. R., ... Yang, J. (2015). Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology. *Nature*, 518 (7538), 197–206.
- Logan, K. M., Gale, C., Hyde, M. J., Santhakumaran, S., & Modi, N. (2017). Diabetes in pregnancy and infant adiposity: systematic review and meta-analysis. *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition*, 102 (1), F65–F72. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2015-309750>.
- Lokombé léké, A., & mullié, C. (2004). Nutrition du nourrisson et diversification alimentaire. *Cahiers de Nutrition et de Diététique*, 39 (5), 349-359. doi :10.1016/s0007-9960 (04)94473-2
- Louie, J. C. Y., Flood, V., Hector, D., Rangan, A., & Gill, T. (2011). Dairy consumption and overweight and obesity: a systematic review of prospective cohort studies. *Obesity reviews*, 12 (7), e582-e592.
- Lu, J., Zhang, S., Li, W., Leng, J., Wang, L., Liu, H., ... Tuomilehto, J. (2019). Maternal gestational diabetes is associated with offspring's hypertension. *American journal of hypertension*, 32 (4), 335–342.
- Lu, L., Xun, P., Wan, Y., He, K., & Cai, W. (2016). Long-term association between dairy consumption and risk of childhood obesity: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *European journal of clinical nutrition*, 70 (4), 414.
- Lurie, S., Ribenzaft, S., Boaz, M., Golan, A., & Sadan, O. (2014). The effect of cigarette smoking during pregnancy on mode of delivery in uncomplicated term singleton pregnancies. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 27 (8), 812–815.
- Lutfiyya, M. N., Lipsky, M. S., Wisdom-Behounek, J., & Inpanbutr-Martinkus, M. (2007). Is rural residency a risk factor for overweight and obesity for US children? *Obesity*, 15 (9), 2348–2356.
- M., & Maher, C. (2016). Relationships between parental education and overweight with childhood overweight and physical activity in 9–11 year old children: Results from a 12-country study. *PloS one*, 11 (8), e0147746.
- MacPherson, M., de Groh, M., Loukine, L., Prud'homme, D., & Dubois, L. (2016). Prevalence of metabolic syndrome and its risk factors in Canadian children and adolescents:

- Canadian Health Measures Survey Cycle 1 (2007–2009) and Cycle 2 (2009–2011). . Health promotion and chronic disease prevention in Canada: research, policy and practice, 36 (2), 32.
- Magee, L. A., Pels, A., Helewa, M., Rey, E., von Dadelszen, P., Audibert, F., . . . Eastabrook, G. (2014). Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy: executive summary. *Journal of Obstetrics and H Canada*, 36 (5), 416–438.
- Magriplis, E., Farajian, P., Panagiotakos, D. B., Risvas, G., & Zampelas, A. (2017). Maternal smoking and risk of obesity in school children: Investigating early life theory from the GRECO study. *Preventive medicine reports*, 8, 177–182.
- Malcolm, J. (2012). Through the looking glass: gestational diabetes as a predictor of maternal and offspring long-term health. *Diabetes/metabolism research and reviews*, 28 (4), 307–311.
- Marti, A., Martinez-Gonzalez, M. A., & Martinez, J. A. (2008). Interaction between genes and lifestyle factors on obesity. *Proc Nutr Soc*, 67 (1), 1–8. doi:10.1017/S002966510800596X
- Martin, A., Connelly, A., Bland, R. M., & Reilly, J. J. (2017). Health impact of catch-up growth in low-birth weight infants: Systematic review, evidence appraisal, and meta-analysis. *Maternal & child nutrition*, 13 (1).
Maternal smoking during pregnancy and childhood obesity. *American journal of epidemiology*, 156 (10), 954-961.
- Martínez-Gómez, D., Welk, G. J., Calle, M. E., Marcos, A., Veiga, O. L., & AFINOS Study Group. (2009). Preliminary evidence of physical activity levels measured by accelerometer in Spanish adolescents; The AFINOS Study. *Nutricion hospitalaria*, 24(2), 226-232.
- Matthews, V. L., Wien, M., & Sabaté, J. (2011). The risk of child and adolescent overweight is related to types of food consumed. *Nutrition Journal*, 10 (1), 71.
- Mead, E., Brown, T., Rees, K., Azevedo, L. B., Whittaker, V., Jones, D., . . . O'Malley, C. (2017). Diet, physical activity and behavioural interventions for the treatment of overweight or obese children from the age of 6 to 11 years. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (6).
- Mei, H., Xiong, Y., Xie, S., Guo, S., Li, Y., Guo, B., & Zhang, J. (2016). The impact of long-term school-based physical activity interventions on body mass index of primary school children—a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC public health*, 16 (1), 205.
- Mellendick, K., Shanahan, L., Wideman, L., Calkins, S., Keane, S., & Lovelady, C. (2018). Diets rich in fruits and vegetables are associated with lower cardiovascular disease risk in adolescents. *Nutrients*, 10 (2), 136.
- Mellendick, K., Shanahan, L., Wideman, L., Calkins, S., Keane, S., & Lovelady, C. (2018). Diets rich in fruits and vegetables are associated with lower cardiovascular disease risk in adolescents. *Nutrients*, 10 (2), 136.
- Meltzer, L. J., Hiruma, L. S., Avis, K., Montgomery-Downs, H., & Valentin, J. (2015). Comparison of a commercial accelerometer with polysomnography and actigraphy in children and adolescents. *Sleep*, 38 (8), 1323-1330.

- Miettola, S., Hartikainen, A.-L., Väärasmäki, M., Bloigu, A., Ruukonen, A., Järvelin, M.-R., & Pouta, A. (2013). Offspring's blood pressure and metabolic phenotype after exposure to gestational hypertension in utero. *European journal of epidemiology*, 28 (1), 87–98.
- Miller, M. A., Kruisbrink, M., Wallace, J., Ji, C., & Cappuccio, F. P. (2018). Sleep duration and incidence of obesity in infants, children, and adolescents: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Sleep*, 41 (4), zsy018.
- Miller, P., Moore, R. H., & Kral, T. V. (2011). Children's daily fruit and vegetable intake: associations with maternal intake and child weight status. *Journal of nutrition education and behavior*, 43 (5), 396–400.
- Mitanchez, D. (2010). Foetal and neonatal complications in gestational diabetes: perinatal mortality, congenital malformations, macrosomia, shoulder dystocia, birth injuries, neonatal complications. *Diabetes & metabolism*, 36 (6 Pt 2), 617–627.
- Miyake, Y., Tanaka, K., & Arakawa, M. (2013). Active and passive maternal smoking during pregnancy and birth outcomes: the Kyushu Okinawa Maternal and Child Health Study. *BMC pregnancy and childbirth*, 13 (1), 157.
- Møller, S. E., Ajslev, T. A., Andersen, C. S., Dalgård, C., & Sørensen, T. I. (2014). Risk of childhood overweight after exposure to tobacco smoking in prenatal and early postnatal life. *PLoS one*, 9 (10).
- Montgomery, S. M., & Ekblom, A. (2002). Smoking during pregnancy and diabetes mellitus in a British longitudinal birth cohort. *BMJ*, 324 (7328), 26–27.
- Moore, L. L., Singer, M. R., Bradlee, M. L., Djoussé, L., Proctor, M. H., Cupples, L. A., & Ellison, R. C. (2005). Intake of fruits, vegetables, and dairy products in early childhood and subsequent blood pressure change. *Epidemiology*, 4–11.
- Morita, N., Kambayashi, I., Okuda, T., Oda, S., Takada, S., Nakajima, T., . . . Okita, K. (2016). Inverse relationship between sleep duration and cardio-ankle vascular index in children. *Journal of atherosclerosis and thrombosis*, 36, 517.
- Müller, J. S., Antunes, M., Behle, I., Teixeira, L., & Zielinsky, P. (2002). Acute effects of maternal smoking on fetal-placental-maternal system hemodynamics. *Arquivos brasileiros de cardiologia*, 78(2), 152-155.
- Mutch, D. M., & Clément, K. (2006). Unraveling the genetics of human obesity. *PLoS genetics*, 2 (12).
- Muthuri, S. K., Onywera, V. O., Tremblay, M. S., Broyles, S. T., Chaput, J. P., Fogelholm, Nahavandi, S., Price, S., Sumithran, P., & Ekinici, E. I. (2019). Exploration of the shared pathophysiological mechanisms of gestational diabetes and large for gestational age offspring. *World journal of diabetes*, 10 (6), 333.
- Navarro-Solera, M., Carrasco-Luna, J., Pin-Arboledas, G., González-Carrascosa, R., Soriano, J. M., & Codoñer-Franch, P. (2015). Short sleep duration is related to emerging cardiovascular risk factors in obese children. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 61 (5), 571–576.
- Nazari, Z., Nabiuni, M., Ghaffari, S., Saeidi, M., Shahriyari, A., & Jafar Golalipour, M. (2017). Gestational Diabetes Induces Pancreatic Beta-Cells Apoptosis in Adult Rat Offspring. *International Journal of Morphology*, 35 (1).
- Nehring, I., Chmitorz, A., Reulen, H., Von Kries, R., & Ensenauer, R. (2013). Gestational diabetes predicts the risk of childhood overweight and abdominal circumference independent of maternal obesity. *Diabetic medicine*, 30 (12), 1449–1456.

- Newby, P., Peterson, K. E., Berkey, C. S., Leppert, J., Willett, W. C., & Colditz, G. A. (2004). Beverage consumption is not associated with changes in weight and body mass index among low-income preschool children in North Dakota. *Journal of the American Dietetic Association*, 104 (7), 1086–1094.
- Nielsen, C. H., Larsen, A., & Nielsen, A. L. (2016). DNA methylation alterations in response to prenatal exposure of maternal cigarette smoking: a persistent epigenetic impact on health from maternal lifestyle? *Archives of toxicology*, 90 (2), 231–245.
- O’Neil, C. E., Nicklas, T. A., Zhanovec, M., Cho, S. S., & Kleinman, R. (2011). Consumption of whole grains is associated with improved diet quality and nutrient intake in children and adolescents: the National Health and Nutrition Examination Survey 1999–2004. *Public health nutrition*, 14 (2), 347–355.
- OECD. (2013). *Panorama de la santé 2013*.
- Ogland, B., Vatten, L. J., Romundstad, P. R., Nilsen, S. T., & Forman, M. R. (2009). Pubertal anthropometry in sons and daughters of women with preeclamptic or normotensive pregnancies. *Archives of disease in childhood*, 94 (11), 855–859.
- Oken, E., & Gillman, M. W. (2003). Fetal origins of obesity. *Obesity research*, 11 (4), 496–506.
- Oken, E., Levitan, E., & Gillman, M. (2008a). Maternal smoking during pregnancy and child overweight: systematic review and meta-analysis. *International journal of obesity*, 32 (2), 201.
- Organization, W. H. (2009). *Stratégie mondiale de l’OMS pour l’alimentation, l’exercice physique et la santé : cadre de suivi et d’évaluation de la mise en œuvre*.
- Organization, W. H. (2011, 15 January 2011). Exclusive breastfeeding for six months best for babies everywhere. Retrieved from https://www.who.int/mediacentre/news/statements/2011/breastfeeding_20110115/en/
- Organization, W. H. (2017). Tenfold increase in childhood and adolescent obesity in four decades: new study by Imperial College London and WHO. *Saudi Medical Journal*, 38 (11), 1162–1163.
- Organization, W. H. (2018a). Infant and young child feeding. Retrieved from <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/infant-and-young-child-feeding>
- Organization, W. H. (2018b). Obésité et Surpoids. Retrieved from <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
- Organization, W. H. (2018c). Taking action on childhood obesity. Retrieved from <https://www.who.int/end-childhood-obesity/publications/taking-action-childhood-obesity-report/en/>
- Östlund, I., Haglund, B., & Hanson, U. (2004). Gestational diabetes and preeclampsia. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 113 (1), 12–16.
- Ou-Yang, M.-C., Sun, Y., Liebowitz, M., Chen, C.-C., Fang, M.-L., Dai, W., ... Chen, J.-L. (2020). Accelerated weight gain, prematurity, and the risk of childhood obesity: A meta-analysis and systematic review. *PloS one*, 15 (5), e0232238.
- Overweight and obesity in infants of mothers with long-term insulin-dependent diabetes or gestational diabetes. *International journal of obesity*, 21 (6), 451–456.
- Owen, C. G., Nightingale, C. M., Rudnicka, A. R., Sattar, N., Cook, D. G., Ekelund, U., & Whincup, P. H. (2010). Physical activity, obesity and cardiometabolic risk factors in 9-to 10-

year-old UK children of white European, South Asian and black African-Caribbean origin: the Child Heart And health Study in England (CHASE). *Diabetologia*, 53 (8), 1620–1630.

- Paciência, I., Araújo, J., & Ramos, E. (2016). Sleep duration and blood pressure: a longitudinal analysis from early to late adolescence. *Journal of sleep research*, 25 (6), 702–708.
- Page, K. A., Luo, S., Wang, X., Chow, T., Alves, J., Buchanan, T. A., & Xiang, A. H. (2019). Children Exposed to Maternal Obesity or Gestational Diabetes During Early Fetal Development Have Hypothalamic Alterations That Predict Future Weight Gain. *Diabetes Care*, dc182581.
- Pan, F. C., & Brissova, M. (2014). Pancreas development in humans. *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity*, 21 (2), 77.
- Pan, Y., & Pratt, C. A. (2008). Metabolic syndrome and its association with diet and physical activity. *Journal of endocrinology*, 197 (2), 103–110.
- Pankey, C., Walton, M., Odhiambo, J., Smith, A., Ghnenis, A., Nathanielsz, P., & Ford, S. (2017). Intergenerational impact of maternal overnutrition and obesity throughout pregnancy in sheep on metabolic syndrome in grandsons and granddaughters. *Domestic animal endocrinology*, 60, 67–74.
- Parrino, C., Vinciguerra, F., La Spina, N., Romeo, L., Tumminia, A., Baratta, R., . . . Frittitta, L. (2016). Influence of early-life and parental factors on childhood overweight and obesity. *Journal of endocrinological investigation*, 39 (11), 1315–1321.
- Patel, H., Jameson, K., Syddall, H., Martin, H., Stewart, C., Cooper, C., & Sayer, A. (2011). Developmental influences, muscle morphology, and sarcopenia in community-dwelling older men. *Journals of Gerontology Series A: Biomedical Sciences and Medical Sciences*, 67 (1), 82–87.
- Payab, M., Kelishadi, R., Qorbani, M., Motlagh, M. E., Ranjbar, S. H., Ardalan, G., ... & Heshmat, R. (2015). Association of junk food consumption with high blood pressure and obesity in Iranian children and adolescents: the Caspian-IV Study. *Jornal de Pediatria (Versão em Português)*, 91 (2), 196-205.
- Perichart-Perera, O., Balas-Nakash, M., Rodríguez-Cano, A., Muñoz-Manrique, C., Monge-Urrea, A., & Vadillo-Ortega, F. (2010). Correlates of dietary energy sources with cardiovascular disease risk markers in Mexican school-age children. *Journal of the American Dietetic Association*, 110 (2), 253–260.
- Perng, W., Hajj, H., Belfort, M. B., Rifas-Shiman, S. L., Kramer, M. S., Gillman, M. W., & Oken, E. (2016). Birth size, early life weight gain, and midchildhood cardiometabolic health. *The Journal of pediatrics*, 173, 122–130. e121.
- Pesonen, A.-K., Räikkönen, K., Matthews, K., Heinonen, K., Paavonen, J. E., Lahti, J., Kajantie, E. (2009). Prenatal origins of poor sleep in children. *Sleep*, 32 (8), 1086–1092.
- Petropoulos, S., Guillemin, C., Ergaz, Z., Dimov, S., Suderman, M., Weinstein-Fudim, L.,... & Szyf, M. (2015). Gestational diabetes alters offspring DNA methylation profiles in human and rat: identification of key pathways involved in endocrine system disorders, insulin signaling, diabetes signaling, and ILK signaling. *Endocrinology*, 156 (6), 2222-2238.
- Phillips, S., Bandini, L., Cyr, H., Colclough-Douglas, S., Naumova, E., & Must, A. (2003). Dairy food consumption and body weight and fatness studied longitudinally over the adolescent period. *International journal of obesity*, 27 (9), 1106.
- Philipps, L. H., Santhakumaran, S., Gale, C., Prior, E., Logan, K. M., Hyde, M. J., & Modi, N.

- (2011). The diabetic pregnancy and offspring BMI in childhood: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*, 54 (8), 1957–1966.
- Pirkola, J., Pouta, A., Bloigu, A., Hartikainen, A.-L., Laitinen, J., Järvelin, M.-R., & Väärasmäki, M. (2010). Risks of overweight and abdominal obesity at age 16 years associated with prenatal exposures to maternal prepregnancy overweight and gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 33 (5), 1115–1121.
- Plagemann, A., Harder, T., Kohlhoff, R., Rohde, W., & Dörner, G. (1997). population-based longitudinal study. *International journal of obesity*, 30 (4), 610-617.
- Portha, B., Chavey, A., & Movassat, J. (2011). Early-life origins of type 2 diabetes: fetal programming of the beta-cell mass. *Experimental diabetes research*, 2011. Prevalence of overweight, obesity, and associated risk factors among school children and adolescents in Tianjin, China. *European journal of pediatrics*, 171 (4), 697-703.
- Quist, J. S., Sjödin, A., Chaput, J.-P., & Hjorth, M. F. (2016). Sleep and cardiometabolic risk in children and adolescents. *Sleep medicine reviews*, 29, 76–100.
- Rahman, L. A., Noran N. Hairi, and Nooriah Salleh. . (2008). Association between pregnancy induced hypertension and low birth weight; a population based case-control study. *Asia Pacific Journal of Public Health*, 20 (2), 152–158.
- Rangan, A., Flood, V., Denyer, G., Ayer, J., Webb, K., Marks, G., ... Gill, T. (2012). The effect of dairy consumption on blood pressure in mid-childhood: CAPS cohort study. *European journal of clinical nutrition*, 66 (6), 652.
- Rao, D., Kropac, E., Do, M., Roberts, K., & Jayaraman, G. (2016). Childhood overweight and obesity trends in Canada. *Health promotion and chronic disease prevention in Canada: research, policy and practice*, 36 (9), 194.
- Ravelli, A. C. J., van der Meulen, J. H. P., Michels, R. P. J., Osmond, C., Barker, D. J. P., Hales, C. N., & Bleker, O. P. (1998). Glucose tolerance in adults after prenatal exposure to famine. *The Lancet*, 351 (9097), 173–177. doi:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(97\)07244-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(97)07244-9)
- Ravelli, A. C., van der Meulen, J. H., Osmond, C., Barker, D. J., & Bleker, O. P. (1999). Obesity at the age of 50 y in men and women exposed to famine prenatally. *The American journal of clinical nutrition*, 70 (5), 811–816. doi:10.1093/ajcn/70.5.811
- Reilly, J. J., & Kelly, J. (2011). Long-term impact of overweight and obesity in childhood and adolescence on morbidity and premature mortality in adulthood: systematic review. *International journal of obesity*, 35 (7), 891–898.
- Relton, C. L., Groom, A., Pourcain, B. S., Sayers, A. E., Swan, D. C., Embleton, N. D., . . . Tobias, J. H. (2012). DNA methylation patterns in cord blood DNA and body size in childhood. *PloS one*, 7 (3), e31821.
- Rice, M. M., Landon, M. B., Varner, M. W., Casey, B. M., Reddy, U. M., Wapner, R. J., ... Chien, E. K. (2018). Pregnancy-associated hypertension and offspring cardiometabolic health. *Obstetrics and gynecology*, 131 (2), 313.
- Ridgway, C. L., Brage, S., Anderssen, S. A., Sardinha, L. B., Andersen, L. B., & Ekelund, U. (2011). Do physical activity and aerobic fitness moderate the association between birth weight and metabolic risk in youth? : the European Youth Heart Study. *Diabetes Care*, 34 (1), 187–192.
- Ridgway, C. L., Brage, S., Anderssen, S. A., Sardinha, L. B., Andersen, L. B., & Ekelund, U. (2011). Do physical activity and aerobic fitness moderate the association between birth

- weight and metabolic risk in youth? : the European Youth Heart Study. *Diabetes Care*, 34 (1), 187–192. doi:10.2333/7/dc10-1178
- Rodrigues, A. M. D. B., da Silva, C. d. C., Vasques, A. C. J., Camilo, D. F., Barreiro, F., Cassani, R. S. L.,... Geloneze, B. (2016). Association of sleep deprivation with reduction in insulin sensitivity as assessed by the hyperglycemic clamp technique in adolescents. *JAMA pediatrics*, 170 (5), 487–494.
- Roseboom, T. J., van der Meulen, J. H., Osmond, C., Barker, D. J., Ravelli, A. C., & Bleker, O. P. (2000). Plasma lipid profiles in adults after prenatal exposure to the Dutch famine. *Am J Clin Nutr*, 72 (5), 1101–1106. doi:10.1093/ajcn/72.5.1101
- Roseboom, T. J., van der Meulen, J. H., Osmond, C., Barker, D. J., Ravelli, A. C., Schroeder-Tanka, J. M., . . . Bleker, O. P. (2000). Coronary heart disease after prenatal exposure to the Dutch famine, 1944-45. *Heart*, 84 (6), 595–598.
- Roseboom, T. J., van der Meulen, J. H., Ravelli, A. C., Osmond, C., Barker, D. J., & Bleker, O. P. (2001). Effects of prenatal exposure to the Dutch famine on adult disease in later life: an overview. *Twin Res*, 4 (5), 293–298. doi:10.1375/1369052012605
- Roseboom, T., de Rooij, S., & Painter, R. (2006). The Dutch famine and its long-term consequences for adult health. *Early human development*, 82 (8), 485–491.
- Ruchat, S. M., Hivert, M. F., & Bouchard, L. (2013). Epigenetic programming of obesity and diabetes by in utero exposure to gestational diabetes mellitus. *Nutrition reviews*, 71 (suppl_1), S88-S94.
- Ruchat, S.-M., Houde, A.-A., Voisin, G., St-Pierre, J., Perron, P., Baillargeon, J.-P.,... Bouchard, L. (2013). Gestational diabetes mellitus epigenetically affects genes predominantly involved in metabolic diseases. *Epigenetics*, 8 (9), 935–943.
- Russo, L. M., Nobles, C., Ertel, K. A., Chasan-Taber, L., & Whitcomb, B. W. (2015). Physical activity interventions in pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Obstetrics & Gynecology*, 125 (3), 576–582.
- Ryckman, K., Spracklen, C., Smith, C., Robinson, J., & Saftlas, A. (2015). Maternal lipid levels during pregnancy and gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 122 (5), 643–651.
- Sadeh, A. (2015). III. Sleep assessment methods. *Monographs of the Society for Research in Child Development*, 80 (1), 33–48.
- Saydah, S., Bullard, K. M., Imperatore, G., Geiss, L., & Gregg, E. W. (2013). Cardiometabolic risk factors among US adolescents and young adults and risk of early mortality. *Pediatrics*, 131 (3), e679-e686.
- Sayin, F. K., & Buyukinan, M. (2016). Sleep duration and media time have a major impact on insulin resistance and metabolic risk factors in obese children and adolescents. *Childhood obesity*, 12 (4), 272–278.
- Schaefer-Graf, U. M., Pawliczak, J., Passow, D., Hartmann, R., Rossi, R., Bühner, C., ... & Kordonouri, O.. (2005). Birth weight and parental BMI predict overweight in children from mothers with gestational diabetes. *Diabetes Care*, 28 (7), 1745–1750.
- Scher, M. S., Richardson, G. A., & Day, N. L. (2000). Effects of prenatal cocaine/crack and other drug exposure on electroencephalographic sleep studies at birth and one year. *Pediatrics*, 105 (1), 39–48.
- Schneider S, Freerksen N, Rohrig S, Hoefl B, Maul H. Gestational diabetes and preeclampsia—

similar risk factor profiles? *Early Hum Dev.* 2012; 88 (3):179–84. doi:[10.1016/j.earlhumdev.2011.08.004](https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2011.08.004).

- Schröder, H. (2007). Protective mechanisms of the Mediterranean diet in obesity and type 2 diabetes. *The Journal of nutritional biochemistry*, 18 (3), 149–160.
- Schröder, H., Mendez, M. A., Ribas-Barba, L., Covas, M.-I., & Serra-Majem, L. (2010). Mediterranean diet and waist circumference in a representative national sample of young Spaniards. *International Journal of Pediatric Obesity*, 5 (6), 516–519.
- Seidman DS, Laor A, Gale R, Stevenson DK, Danon YL. A longitudinal study of birth weight and being overweight in late adolescence. *Am J Dis Child.* 1991; 145 (7):782-785.
- Seo, S. H., & Shim, Y. S. (2019). Association of sleep Duration with obesity and Cardiometabolic Risk Factors in Children and Adolescents: A population-Based study. *Scientific reports*, 9 (1), 1–10.
- Seppä, S., Voutilainen, R., & Tenhola, S. (2015). Markers of insulin sensitivity in 12-year-old children born from preeclamptic pregnancies. *The Journal of pediatrics*, 167 (1), 125–130.
- Setayeshgar, S., Whiting, S. J., & Vatanparast, H. (2012). Metabolic syndrome in Canadian adults and adolescents: prevalence and associated dietary intake. *ISRN Obes*, 2012, 816,846. doi:10.5402/2012/816846
- Shelley, P., Martin-Gronert, M. S., Rowleron, A., Poston, L., Heales, S. J., Hargreaves, I. P., ... Fernandez-Twinn, D. S. (2009). Altered skeletal muscle insulin signaling and mitochondrial complex II-III linked activity in adult offspring of obese mice. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 297 (3), R675-681. doi:10.1152/ajpregu.00146.2009
- Shi, L., Krupp, D., & Remer, T. (2014). Salt, fruit and vegetable consumption and blood pressure development: a longitudinal investigation in healthy children. *British Journal of Nutrition*, 111 (4), 662–671.
- Shi, W., Lefebvre, L., Yu, Y., Otto, S., Krella, A., Orth, A., & Fundele, R. (2004). Loss-of-imprinting of *Peg1* in mouse interspecies hybrids is correlated with altered growth. *genesis*, 39 (1), 65–72.
- Shi, Y., de Groh, M., & Morrison, H. (2013). Perinatal and early childhood factors for overweight and obesity in young Canadian children. *Canadian Journal of Public Health*, 104 (1), e69-e74.
- Shrewsbury, V., & Wardle, J. (2008). Socioeconomic status and adiposity in childhood: a systematic review of cross-sectional studies 1990–2005. *Obesity (Silver Spring)*, 16 (2), 275–284. doi:10.1038/oby.2007.35
- Silverman, B. L., Landsberg, L., & Metzger, B. E. (1993). Fetal Hyperinsulinism in Offspring of Diabetic Mothers: Association with the Subsequent Development of Childhood Obesity a. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 699 (1), 36–45.
- Simmonds, M., Llewellyn, A., Owen, C. G., & Woolacott, N. (2016). Predicting adult obesity from childhood obesity: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*, 17 (2), 95–107. doi:10.1111/obr.12334
- Singh, G. K., Siahpush, M., & Kogan, M. D. (2010). Neighborhood socioeconomic conditions, built environments, and childhood obesity. *Health Aff (Millwood)*, 29 (3), 503–512. doi:10.1377/hlthaff.2009.0730
- Slavin, J. L. (2005). Dietary fiber and body weight. *Nutrition*, 21 (3), 411–418.

- Slavin, J. L., & Lloyd, B. (2012). Health benefits of fruits and vegetables. *Advances in nutrition*, 3 (4), 506–516.
- Slutsky, N., Vatarescu, M., Haim, Y., Goldstein, N., Kirshtein, B., Harman-Boehm, I., ... & Rudich, A. (2016). Decreased adiponectin links elevated adipose tissue autophagy with adipocyte endocrine dysfunction in obesity. *International Journal of Obesity*, 40 (6), 912–920.
- Smith, C. J., & Ryckman, K. K. (2015). Epigenetic and developmental influences on the risk of obesity, diabetes, and metabolic syndrome. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 8, 295-302. doi:10.2147/DMSO.S61296
- Soma-Pillay, P., Catherine, N.-P., Tolppanen, H., Mebazaa, A., Tolppanen, H., & Mebazaa, A. (2016). Physiological changes in pregnancy. *Cardiovascular journal of Africa*, 27 (2), 89.
- Somm, E., Schwitzgebel, V. M., Vauthay, D. M., Aubert, M. L., & Hüppi, P. S. (2009). Prenatal nicotine exposure and the programming of metabolic and cardiovascular disorders. *Molecular and cellular endocrinology*, 304 (1–2), 69–77.
- Stanner, S. A., Bulmer, K., Andres, C., Lantseva, O. E., Borodina, V., Poteen, V. V., & Yudkin, J. S. (1997). Does malnutrition in utero determine diabetes and coronary heart disease in adulthood? Results from the Leningrad siege study, a cross sectional study. *BMJ*, 315 (7119), 1342–1348.
- Steffen, L. M., Jacobs Jr, D. R., Murtaugh, M. A., Moran, A., Steinberger, J., Hong, C.-P., & Sinaiko, A. R. (2003). Whole grain intake is associated with lower body mass and greater insulin sensitivity among adolescents. *American journal of epidemiology*, 158 (3), 243–250.
- Stein, A. D., Zybert, P. A., Van de Bor, M., & Lumey, L. (2004). Intrauterine famine exposure and body proportions at birth: the Dutch Hunger Winter. *International journal of epidemiology*, 33 (4), 831–836.
- Stevens, D. R., Malek, A. M., Laggis, C., & Hunt, K. J. (2018). In utero exposure to tobacco smoke, subsequent cardiometabolic risks, and metabolic syndrome among US adolescents. *Annals of epidemiology*, 28 (9), 619–624. e611.
- Su, S., Zhu, H., Xu, X., Wang, X., Dong, Y., Kapuku, G., ... Snieder, H. (2014). DNA methylation of the LY86 gene is associated with obesity, insulin resistance, and inflammation. *Twin Research and Human Genetics*, 17 (3), 183–191.
- Sun, J., Mei, H., Xie, S., Wu, L., Wang, Y., Mei, W., & Zhang, J. (2019). The interactive effect of pre-pregnancy overweight and obesity and hypertensive disorders of pregnancy on the weight status in infancy. *Scientific reports*, 9 (1), 1–9.
- Syme, C., Abrahamowicz, M., Mahboubi, A., Leonard, G. T., Perron, M., Richer, L., ... Pausova, Z. (2010). Prenatal exposure to maternal cigarette smoking and accumulation of intra-abdominal fat during adolescence. *Obesity*, 18 (5), 1021–1025.
- Petropoulos, S., Guillemin, C., Ergaz, Z., Dimov, S., Suderman, M., Weinstein-Fudim, L., ... & Szyf, M. (2015). Gestational diabetes alters offspring DNA methylation profiles in human and rat: identification of key pathways involved in endocrine system disorders, insulin signaling, diabetes signaling, and ILK signaling. *Endocrinology*, 156(6), 2222-2238.
- Tam, W. H., Ma, R. C. W., Ozaki, R., Li, A. M., Chan, M. H. M., Yuen, L. Y., ... Tutino, G. E. (2017). In utero exposure to maternal hyperglycemia increases childhood cardiometabolic risk in offspring. *Diabetes Care*, 40 (5), 679–686.

- Tam, W. H., Ma, R. C. W., Yang, X., Ko, G. T. C., Tong, P. C. Y., Cockram, C. S., ... & Chan, J. C. N. (2008). Glucose intolerance and cardiometabolic risk in children exposed to maternal gestational diabetes mellitus in utero. *Pediatrics*, 122 (6), 1229–1234.
- Tam, W. H., Ma, R. C. W., Yang, X., Li, A. M., Ko, G. T. C., Kong, A. P. S., ... Chan, J. C. N. (2010). Glucose intolerance and cardiometabolic risk in adolescents exposed to maternal gestational diabetes: a 15-year follow-up study. *Diabetes Care*, 33 (6), 1382–1384.
- Tenhola, S., Rahiala, E., Martikainen, A., Halonen, P., & Voutilainen, R. (2003). Blood pressure, serum lipids, fasting insulin, and adrenal hormones in 12-year-old children born with maternal preeclampsia. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 88 (3), 1217–1222.
- Tham, E. K., Schneider, N., & Broekman, B. F. (2017). Infant sleep and its relation with cognition and growth: a narrative review. *Nature and science of sleep*, 9, 135.
- Theuwissen, E., & Mensink, R. P. (2008). Water-soluble dietary fibers and cardiovascular disease. *Physiology & behavior*, 94 (2), 285–292.
- Thomas, C., Hyppönen, E., & Power, C. (2007). Prenatal exposures and glucose metabolism in adulthood: are effects mediated through birth weight and adiposity? *Diabetes Care*, 30 (4), 918–924.
- Thoulass, J. C., Robertson, L., Denadai, L., Black, C., Crilly, M., Iversen, L., ... Hannaford, P. C. (2016). Hypertensive disorders of pregnancy and adult offspring cardiometabolic outcomes: a systematic review of the literature and meta-analysis. *J Epidemiol Community Health*, 70 (4), 414–422.
- Timmermans, S., Mommers, M., Gubbels, J., Kremers, S., Stafleu, A., Stehouwer, C., ... Thijs, C. (2014). Maternal smoking during pregnancy and childhood overweight and fat distribution: the KOALA Birth Cohort Study. *Pediatric obesity*, 9 (1), e14–e25.
- Tomeo, C. A., Rich-Edwards, J. W., Michels, K. B., Berkey, C. S., Hunter, D. J., Frazier, A. L., ... Buka, S. L. (1999). Reproducibility and validity of maternal recall of pregnancy-related events. *Epidemiology*, 774–777.
- Tong, J. F., Yan, X., Zhu, M. J., Ford, S. P., Nathanielsz, P. W., & Du, M. (2009). Maternal obesity downregulates myogenesis and beta-catenin signaling in fetal skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 296 (4), E917–924. doi:10.1152/ajpendo.90924.2008
- Toschke, A. M., Ehlin, A. G., von Kries, R., Ekblom, A., & Montgomery, S. M. (2003). Maternal smoking during pregnancy and appetite control in offspring. *Journal of perinatal medicine*, 31 (3), 251–256.
- Tremblay, M. S., Carson, V., Chaput, J.-P., Connor Gorber, S., Dinh, T., Duggan, M., ... Janson, K. (2016). Canadian 24-hour movement guidelines for children and youth: an integration of physical activity, sedentary behaviour, and sleep. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*, 41 (6), S311–S327.
- Treuth MS, Butte, N. F., & Wong, W. W. Effects of familial predisposition to obesity on energy Turcot, V., Lu, Y., Highland, H. M., Schurmann, C., Justice, A. E., Fine, R. S., ... Graff, M. (2018). Protein-altering variants associated with body mass index implicate pathways that control energy intake and expenditure in obesity. *Nature genetics*, 50 (1), 26.
- Umesawa, M., & Kobashi, G. (2017). Epidemiology of hypertensive disorders in pregnancy: prevalence, risk factors, predictors and prognosis. *Hypertension Research*, 40 (3), 213.

- Väärasmäki, M., Pouta, A., Elliot, P., Tapanainen, P., Sovio, U., Ruukonen, A., . . . Järvelin, M.-R. (2009). Adolescent manifestations of metabolic syndrome among children born to women with gestational diabetes in a general-population birth cohort. *American journal of epidemiology*, 169 (10), 1209–1215.
- Vaisse, C., Clement, K., Guy-Grand, B., & Froguel, P. (1998). A frameshift mutation in human MC4R is associated with a dominant form of obesity. *Nature genetics*, 20 (2), 113–114.
- Van Hulst, A., Paradis, G., Harnois-Leblanc, S., Benedetti, A., Drapeau, V., & Henderson, M. (2018). Lowering Saturated Fat and Increasing Vegetable and Fruit Intake May Increase Insulin Sensitivity 2 Years Later in Children with a Family History of Obesity. *The Journal of nutrition*, 148 (11), 1838–1844.
- Vatten, L. J., Holmen, T. L., Hsieh, C.-c., Imitrios Trichopoulos, D., & Stuver, S. O. (2003). Intrauterine exposure to preeclampsia and adolescent blood pressure, body size, and age at menarche in female offspring. *Obstetrics & Gynecology*, 101 (3), 529–533.
- Vehapoglu, A., Goknar, N., Turel, O., Torun, E., & Ozgurhan, G. (2017). Risk factors for childhood obesity: Do the birth weight, type of delivery, and mother's overweight have an implication on current weight status? *World J Pediatr*, 13 (5), 457–464. doi:10.1007/s12519-017-0030-9
- Velázquez-López, L., Santiago-Díaz, G., Nava-Hernández, J., Muñoz-Torres, A. V., Medina-Bravo, P., & Torres-Tamayo, M. (2014). Mediterranean-style diet reduces metabolic syndrome components in obese children and adolescents with obesity. *BMC pediatrics*, 14 (1), 175.
- Villarreal, P., Villalobos, E., Reyes, M., & Cifuentes, M. (2014). Calcium, obesity, and the role of the calcium-sensing receptor. *Nutrition reviews*, 72 (10), 627–637.
- Vogel, J., Souza, J., Mori, R., Morisaki, N., Lumbiganon, P., Laopaiboon, M., . . . Roy, M. (2014). Maternal complications and perinatal mortality: findings of the World Health Organization Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 121, 76–88.
- Vohr, B. R., McGarvey, S. T., & Tucker, R. (1999). Effects of maternal gestational diabetes on offspring adiposity at 4–7 years of age. *Diabetes Care*, 22 (8), 1284–1291.
- Voigt, M., Briese, V., Jorch, G., Henrich, W., Schneider, K., & Straube, S. (2009). The influence of smoking during pregnancy on fetal growth. *Zeitschrift für Geburtshilfe und Neonatologie*, 213(05), 194-200.
- Von Kries, R., Toschke, A. M., Koletzko, B., & Slikker Jr, W. (2002). Maternal smoking during pregnancy and childhood obesity. *American journal of epidemiology*, 156 (10), 954–961.
- Von Kries, R., Toschke, A. M., Koletzko, B., & Slikker Jr, W. (2002).
- von Versen-Hoeynck, F. M., & Powers, R. W. (2007). Maternal-fetal metabolism in normal pregnancy and preeclampsia. *Front Biosci*, 12 (1), 2457–2470.
- Wall, C., Stewart, A., Hancox, R., Murphy, R., Braithwaite, I., Beasley, R., . . . Group, I. P. T. S. (2018). Association between frequency of consumption of fruit, vegetables, nuts and pulses and BMI: analyses of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Nutrients*, 10 (3), 316.
- Ward, Z. J., Long, M. W., Resch, S. C., Giles, C. M., Craddock, A. L., & Gortmaker, S. L. (2017). Simulation of Growth Trajectories of Childhood Obesity into Adulthood. *N Engl J Med*, 377 (22), 2145–2153. doi:10.1056/NEJMoa1703860

- Washburn, L., Nixon, P., Russell, G., Snively, B. M., & O’Shea, T. M. (2013). Adiposity in adolescent offspring born prematurely to mothers with preeclampsia. *The Journal of pediatrics*, 162 (5), 912–917. e911.
- Weber, M., Grote, V., Closa-Monasterolo, R., Escribano, J., Langhendries, J. P., Dain, E., . . . European Childhood Obesity Trial Study, G. (2014). Lower protein content in infant formula reduces BMI and obesity risk at school age: follow-up of a randomized trial. *Am J Clin Nutr*, 99 (5), 1041–1051. doi:10.3945/ajcn.113.064071
- Weinstein, Y., Kamerman, T., Berry, E., & Falk B. (2004). Mechanical efficiency of normal-weight prepubertal boys predisposed to obesity. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 36 (4), 567–573.
- Wen, X., Triche, E. W., Hogan, J. W., Shenassa, E. D., & Buka, S. L. (2011). Prenatal factors for childhood blood pressure mediated by intrauterine and/or childhood growth? *Pediatrics*, 127 (3), e713-e721.
- Wendland, E. M., Torloni, M. R., Falavigna, M., Trujillo, J., Dode, M. A., Campos, M. A.,... Schmidt, M. I. (2012). Gestational diabetes and pregnancy outcomes-a systematic review of the World Health Organization (WHO) and the International Association of Diabetes in Pregnancy Study Groups (IADPSG) diagnostic criteria. *BMC pregnancy and childbirth*, 12 (1), 23.
- Whitaker, R. C., Pepe, M. S., Seidel, K. D., Wright, J. A., & Knopp, R. H. (1998). Gestational diabetes and the risk of offspring obesity. *Pediatrics*, 101 (2), e9-e9.
- Whiteman, V. E., Salemi, J. L., Mejia De Grubb, M. C., Ashley Cain, M., Mogos, M. F., Zoorob, R. J., & Salihu, H. M. (2015). Additive effects of Pre-pregnancy body mass index and gestational diabetes on health outcomes and costs. *Obesity (Silver Spring)*, 23 (11), 2299–2308. doi:10.1002/oby.21222
- Wilkie, H. J., Standage, M., Gillison, F. B., Cumming, S. P., & Katzmarzyk, P. T. (2016). Multiple lifestyle behaviours and overweight and obesity among children aged 9–11 years: results from the UK site of the International Study of Childhood Obesity, Lifestyle and the Environment. *BMJ Open*, 6 (2), e010677. doi:10.1136/bmjopen-2015-010677
- Williams, P. J., & Pipkin, F. B. (2011). The genetics of pre-eclampsia and other hypertensive disorders of pregnancy. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*, 25 (4), 405–417.
- Wright, C. S., Rifas-Shiman, S. L., Rich-Edwards, J. W., Taveras, E. M., Gillman, M. W., & Oken, E. (2008). Intrauterine exposure to gestational diabetes, child adiposity, and blood pressure. *American journal of hypertension*, 22 (2), 215–220.
- Yan, J., Liu, L., Zhu, Y., Huang, G., & Wang, P. P. . (2014). The association between breastfeeding and childhood obesity: a meta-analysis. . *BMC public health*, 14 (1), 1267.
- Ylihärsilä, H., Kajantie, E., Osmond, C., Forsen, T., Barker, D. J., & Eriksson, J. G. (2007). Birth size, adult body composition and muscle strength in later life. *International journal of obesity*, 31 (9), 1392–1399.
- Yogev, Y., Xenakis, E. M., & Langer, O. (2004). The association between preeclampsia and the severity of gestational diabetes: the impact of glycemic control. *American journal of obstetrics and gynecology*, 191 (5), 1655–1660.
- Yokomizo, H., Inoguchi, T., Sonoda, N., Sakaki, Y., Maeda, Y., Inoue, T., . . . Fujii, M. (2014). Maternal high-fat diet induces insulin resistance and deterioration of pancreatic β -cell function in adult offspring with sex differences in mice. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 306 (10), E1163-E1175.

- Young, O. M., Twedt, R., & Catov, J. M. (2016). Pre-pregnancy maternal obesity and the risk of preterm preeclampsia in the American primigravida. *Obesity*, 24 (6), 1226–1229.
- Yu, Z., Han, S., Zhu, G., Zhu, C., Wang, X., Cao, X., & Guo, X. (2011). Birth weight and subsequent risk of obesity: a systematic review and meta-analysis. *Obesity reviews*, 12 (7), 525–542.
- Yuan, W. L., Kakinami, L., Gray-Donald, K., Czernichow, S., Lambert, M., & Paradis, G. (2013). Influence of dairy product consumption on children's blood pressure: results from the QUALITY cohort. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, 113 (7), 936–941.
- Zanovec, M., O'Neil, C. E., Cho, S. S., Kleinman, R. E., & Nicklas, T. A. (2010). Relationship between whole grain and fiber consumption and body weight measures among 6-to 18-year-olds. *The Journal of pediatrics*, 157 (4), 578–583.
- Zavalza-Gómez, A. B., Anaya-Prado, R., Rincón-Sánchez, A. R., & Mora-Martínez, J. M. (2008). Adipokines and insulin resistance during pregnancy. *Diabetes research and clinical practice*, 80 (1), 8–15.
- Zeng, Z., Liu, F., & Li, S. (2017). Metabolic adaptations in pregnancy: a review. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 70 (1), 59–65.
- Zhao, P., Liu, E., Qiao, Y., Katzmarzyk, P. T., Chaput, J.-P., Fogelholm, M., . . . Lambert, E. V. (2016). Maternal gestational diabetes and childhood obesity at age 9–11: results of a multinational study. *Diabetologia*, 59 (11), 2339–2348.
- Zhao, Y., Wang, S.-F., Mu, M., & Sheng, J. (2012). Birth weight and overweight/obesity in adults: a meta-analysis. *European journal of pediatrics*, 171 (12), 1737–1746.
- Zheng, J. S., Liu, H., Ong, K. K., Huang, T., Guan, Y., Huang, Y., . . . Li, D. (2017). Maternal Blood Pressure Rise During Pregnancy and Offspring Obesity Risk at 4 to 7 Years Old: The Jiaxing Birth Cohort. *J Clin Endocrinol Metab*, 102 (11), 4315–4322. doi:10.1210/jc.2017-01500
- Zheng, J., Zhou, Y., Li, S., Zhang, P., Zhou, T., Xu, D.-P., & Li, H.-B. (2017). Effects and mechanisms of fruit and vegetable juices on cardiovascular diseases. *International journal of molecular sciences*, 18 (3), 555.
- Zheng, X., Wang, Y., Ren, W., Luo, R., Zhang, S., Zhang, J. H., & Zeng, Q. (2012). Risk of metabolic syndrome in adults exposed to the great Chinese famine during the fetal life and early childhood. *European journal of clinical nutrition*, 66 (2), 231–236.
- Zhu, Y., Li, A. M., Au, C. T., Kong, A. P. S., Zhang, J., Wong, C. K., . . . Wing, Y. K. (2015). Association between sleep architecture and glucose tolerance in children and adolescents 儿童及青少年的睡眠结构与糖耐量的关系. *Journal of diabetes*, 7 (1), 10–15.
- Zhu, Y., Wang, H., Hollis, J. H., & Jacques, P. F. (2015). The associations between yogurt consumption, diet quality, and metabolic profiles in children in the USA. *European journal of nutrition*, 54 (4), 543–550.
- Zimmet, P., Alberti, G., Kaufman, F., Tajima, N., Silink, M., Arslanian, S., Caprio, S. (2007). The metabolic syndrome in children and adolescents. *The Lancet*, 369 (9579), 2059–2061.