



L'impact du diabète gestationnel sur le profil de risque cardiométabolique des enfants exposés pendant leur période fœtale

Mémoire

Michèle Kearney

Maîtrise en nutrition
Maître ès sciences (M.Sc.)

Québec, Canada

© Michèle Kearney, 2018

L'impact du diabète gestationnel sur le profil de risque cardiométabolique des enfants exposés pendant leur période fœtale

Mémoire

Michèle Kearney

Sous la direction de :

Julie Robitaille, directrice de recherche

Isabelle Marc, codirectrice de recherche

RÉSUMÉ

Le diabète gestationnel est une condition pouvant augmenter le risque de certaines complications lors de la grossesse et de l'accouchement. De plus, la littérature actuelle suggère que les individus qui y ont été exposés *in utero* seraient plus à risque de développer certaines conditions de santé à plus long terme, telles que le diabète de type 2. Plusieurs études ont voulu déterminer si l'exposition au diabète gestationnel était associée à une adiposité plus importante pendant l'enfance, l'adolescence ou l'âge adulte. Toutefois, la majorité de ces études ont utilisé l'indice de masse corporelle comme mesure d'adiposité. L'utilisation d'autres méthodes offrant une estimation plus exacte de la quantité et de la distribution du tissu adipeux pourrait permettre d'obtenir des mesures qui sont davantage associées au risque cardiométabolique et ainsi, aider à mieux comprendre l'impact d'une exposition au diabète gestationnel sur la santé de l'enfant. Dans cet ordre d'idées, le présent projet avait pour but d'étudier l'association entre l'exposition prénatale au diabète gestationnel et le profil de risque cardiométabolique pendant l'enfance en comparant la composition corporelle et la distribution du tissu adipeux d'enfants exposés et non exposés au diabète gestationnel et en déterminant si ces mesures d'adiposité étaient associées à leur profil glycémique. Les résultats obtenus démontrent une plus grande proportion de masse grasse chez les enfants nés d'une grossesse compliquée par un diabète gestationnel ainsi qu'une distribution davantage centrale du tissu adipeux. En outre, ces altérations étaient associées à un profil glycémique défavorable. Plus d'études seront nécessaires pour mieux comprendre à quel moment et par quels mécanismes se développent ces altérations et aussi, pour déterminer s'il est possible de prévenir leur apparition et leur évolution vers le développement de l'obésité ou du diabète à plus long terme.

ABSTRACT

Gestational diabetes increases the risk of pregnancy and delivery adverse outcomes. Moreover, individuals exposed *in utero* may be at higher risk of developing health problems such as type 2 diabetes. Many studies aim to investigate the association between gestational diabetes exposure and increased adiposity during childhood, adolescence or adulthood. However, a majority of these studies used the body mass index as an adiposity measure. Other methods that estimate adipose tissue quantity and distribution with more accuracy could provide measures that are better associated with cardiometabolic risk and therefore, could help to better understand the impact of gestational diabetes exposure on health. In this context, this project aimed to study the association between prenatal exposure to gestational diabetes and cardiometabolic risk profile in children. More specifically, the aim of the study was to compare body composition and body fat distribution of children aged between three to twelve years old who had been exposed and non-exposed to gestational diabetes and to investigate if these adiposity measures were associated with glycemic profile. Results reveal an increased fat mass proportion and a more centralized body fat distribution in children born from a mother who experienced a diabetic pregnancy. Moreover, alterations observed in the body composition of children were associated with a detrimental glycemic profile. There is a need for more studies to understand when and how these cardiometabolic alterations are developing and to investigate if it is possible to prevent their emergence and later evolution into obesity or type 2 diabetes in the longer term.

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ.....	III
ABSTRACT	IV
TABLE DES MATIÈRES.....	V
LISTE DES TABLEAUX	VII
LISTE DES FIGURES	VIII
LISTE DES ABRÉVIATIONS ET SIGLES.....	IX
REMERCIEMENTS	XI
AVANT-PROPOS.....	XII
INTRODUCTION.....	1
CHAPITRE 1: PROBLÉMATIQUE.....	3
1. Le diabète gestationnel	3
1.1 Définition et pathophysiologie	3
1.2 Facteurs de risque.....	3
1.3 Critères diagnostiques	5
1.4 Prévalence	8
2. Impact de l'exposition <i>in utero</i> au DG sur la santé de l'enfant.....	8
2.1 Période périnatale.....	8
2.2 Enfance, adolescence et âge adulte	10
3. Adiposité et profil de risque cardiométabolique chez l'enfant.....	24
3.1 Les différentes mesures d'adiposité	25
3.2 Association entre les mesures d'adiposité et le profil de risque cardiométabolique	28
CHAPITRE 2 : OBJECTIFS ET HYPOTHÈSES.....	31
CHAPITRE 3 : POPULATION À L'ÉTUDE ET RECRUTEMENT	33
CHAPITRE 4 : ASSOCIATION ENTRE UNE EXPOSITION PRÉNATALE AU DIABÈTE GESTATIONNEL ET LA COMPOSITION CORPORELLE ET LA DISTRIBUTION DU TISSU ADIPEUX DES ENFANTS	34
RÉSUMÉ	35
WHAT IS ALREADY KNOWN ABOUT THIS SUBJECT.....	37
WHAT THIS STUDY ADDS	37
SUMMARY	38
INTRODUCTION	39
MATERIALS AND METHODS.....	39

RESULTS	43
DISCUSSION	44
CONFLICT OF INTEREST STATEMENT	47
ACKNOWLEDGEMENTS	47
AUTHOR CONTRIBUTION	47
REFERENCES	53
CHAPITRE 5 : DISCUSSION ET CONCLUSION	55
1. Retour sur les objectifs	55
1.1 Objectif spécifique 1	55
1.2 Objectif spécifique 2	57
2. Forces et limites	58
3. Perspectives et conclusion	59
BIBLIOGRAPHIE	61

LISTE DES TABLEAUX

CHAPITRE 1

Tableau 1. Résumé des études portant sur l'IMC ou le risque de surpoids ou d'obésité chez les enfants exposés au DG ou à un diabète préexistant.....	12
Tableau 2. Résumé des études portant sur la composition corporelle d'enfants exposés au DG.....	16
Tableau 3. Résumé des études portant sur la distribution du tissu adipeux d'enfants exposés au DG ou à un diabète préexistant.....	19

CHAPITRE 4

Tableau 1. Caractéristiques des participants selon leur statut d'exposition au DG.....	48
Tableau 2. Association entre le statut d'exposition au DG et les mesures d'adiposité.....	49
Tableau 3. Association entre le statut d'exposition au DG et le profil glycémique et insulinémique.....	50
Tableau 4. Association entre les mesures d'adiposité et le profil glycémique et insulinémique chez les enfants GDM+	51

LISTE DES FIGURES

CHAPITRE 1

Figure 1. Approche privilégiée pour le dépistage du DG au Canada.....	6
Figure 2. Approche alternative pour le dépistage du DG au Canada.....	7

LISTE DES ABRÉVIATIONS ET SIGLES

aHEI	: Indice de la qualité alimentaire alternatif (<i>Alternate Healthy Eating Index</i>)
aMED	: Régime méditerranéen alternatif (<i>Alternate Mediterranean Diet</i>)
CHUL	: Centre hospitalier de l'Université Laval
DASH	: Approche alimentaire pour la prévention et le traitement de l'hypertension (<i>Dietary Approaches to Stop Hypertension</i>)
DC	: Diabète Canada
DEXA	: Absorptiométrie biphotonique à rayons X (<i>Dual-energy X-ray absorptiometry</i>)
DG	: Diabète gestationnel
DOHaD	: Origines développementales de la santé et des maladies (<i>Developmental Origins of Health and Disease</i>)
DT1	: Diabète de type 1
DT2	: Diabète de type 2
ÉT	: Écart-type
GDM+	: Individus exposés au diabète gestationnel
GDM-	: Individus non exposés au diabète gestationnel
HbA1C	: Hémoglobine glyquée
HDL	: Lipoprotéines de haute densité (<i>High-density lipoproteins</i>)
HGPO	: Hyperglycémie provoquée par voie orale
IADPSG	: Association internationale des groupes d'étude sur le diabète et la grossesse (<i>International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups</i>)
IMC	: Indice de masse corporelle
INAF	: Institut sur la nutrition et les aliments fonctionnels
IOTF	: Groupes de travail internationaux sur l'obésité (<i>International Obesity Task Forces</i>)
HOMA-IR	: Modèle d'homéostasie de la résistance à l'insuline (<i>Homeostasis model assessment of insulin resistance</i>)
HAPO	: Hyperglycémie et effets indésirables pendant la grossesse (<i>Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes</i>)
LDL	: Lipoprotéines de faible densité (<i>Low-density lipoproteins</i>)
MEST	: Transcrit spécifique au mésoderme (<i>Mesoderm-specific transcript</i>)
NDSR	: Système de données nutritionnelles pour la recherche (<i>Nutrition Data System for Research</i>)
O-GDM	: Individus exposés au DG et dont la mère a une prédisposition génétique élevée pour le DT2
O-NoGDM	: Individus non exposés au DG mais dont la mère a une prédisposition génétique élevée pour le DT2
O-Type1	: Individus exposés au diabète de type 1
O-BP	: Individus ne répondant à aucune de ces caractéristiques
PG	: Post-glucose

RAMQ : Régie de l'assurance maladie du Québec
VCAM-1 : Molécule d'adhésion des cellules vasculaires-1
(*Vascular cell adhesion molecule-1*)

REMERCIEMENTS

Je dois d'abord et avant tout souligner que ce travail a été motivé par le soutien financier de la Fondation du CHU de Québec, des Instituts de recherche en santé du Canada et des Fonds de recherche en santé du Québec. Je me considère grandement privilégiée d'avoir pu bénéficier de telles bourses d'études et j'en suis très reconnaissante.

En plus de ces organismes, il va sans dire qu'une panoplie de gens ont contribué à ma motivation et à enrichir mon parcours scolaire. J'aimerais d'abord remercier tous les membres de mon équipe de recherche, en commençant par ma directrice. Merci, Julie, de m'avoir chaleureusement accueillie dans ton équipe et pour ta disponibilité, ton enthousiasme et la confiance que tu as eue envers moi. J'aimerais aussi remercier Julie Perron, premièrement pour le travail colossal que tu as accompli en lien avec le projet *GDM2*, mais aussi pour ta bonne humeur constante, ton calme et pour tout le temps que tu as pris pour m'aider au courant de ma maîtrise. Un merci spécial à Roxanne, Camille et Mélissa pour votre aide avec les participants du projet. Vous êtes maintenant pour moi bien plus que des voisines de bureau, mais bien des amies de voyage, de camping, d'entraînement, de musique et de sorties et j'espère continuer à vous voir pour longtemps. Au risque que ce texte devienne interminable, j'aimerais remercier l'ensemble des membres de l'INAF que j'ai côtoyés, puisque vous avez tous contribué à former un environnement des plus stimulants et agréables. Je pense qu'il sera bien difficile de trouver un milieu de travail aussi incroyable que celui-ci.

Finalement, j'aimerais terminer par des remerciements un peu plus personnels. Merci à ma grande sœur Marie, à mon copain Bastien, à Mélissa et Vanessa, à toutes mes amies du BAC, ainsi qu'à Gabrielle et Rébecca (mes deux amies de mon Saguenay adoré). Vous êtes toujours là pour moi, pour me faire rire et pour profiter de la vie. Enfin, un énorme merci à mes parents qui m'ont soutenue dans mes études et qui m'ont toujours encouragée à être positive, à me faire confiance et surtout, à faire ce que j'aime dans la vie. J'espère qu'ils sont contents, puisque j'ai effectivement fait ce que j'aimais tout au long de ma maîtrise!

AVANT-PROPOS

Au commencement de mes études au baccalauréat en nutrition, je n'aurais pu prédire que je me retrouverais aux études graduées quelques années plus tard. C'est plutôt par la rencontre de professeurs passionnés par leurs travaux et par mes expériences en tant qu'auxiliaire de recherche que mon désir s'est graduellement, mais fortement concrétisé. C'est d'ailleurs par le biais d'un emploi étudiant que j'ai fait mon entrée au sein de l'équipe du Dre Julie Robitaille. Ses travaux portant sur le diabète gestationnel m'ont tout de suite intéressée et, ayant grandement apprécié mon expérience de travail, j'ai décidé de poursuivre à la maîtrise sous sa direction. Maintenant à l'aube de terminer cette maîtrise, je peux dire que je ne regrette absolument pas mon choix. Cela m'aura permis d'acquérir une expérience hautement enrichissante comprenant le recrutement et la rencontre de participants, la saisie et l'analyse de données ainsi que la rédaction et la présentation de mes travaux dans différents congrès et rencontres scientifiques. Les résultats de mon projet se retrouvent dans l'article *Association of Prenatal Exposure to Gestational Diabetes with Offspring Body Composition and Regional Body Fat Distribution* qui sera présenté au chapitre 4 du présent mémoire (1). Cet article a été publié dans le journal *Clinical Obesity* le 13 décembre 2017, en ligne, et le 7 mars 2018 dans un numéro du journal. Il est à noter que l'article a été introduit dans ce mémoire dans sa version finale pour publication, à l'exception de la mise en page. En tant que premier auteur, mon rôle a été de contribuer à la collecte de données, de réaliser la majorité des analyses statistiques et de rédiger la première version du manuscrit. Je dois aussi souligner la contribution de Julie Perron, Isabelle Marc, S. John Weisnagel, André Tchernof et Julie Robitaille qui, en tant que co-auteurs, ont aussi collaboré au projet et ont tous révisé l'article.

INTRODUCTION

Au Canada, la prévalence d'obésité juvénile a presque triplé dans les 30 dernières années (2). Lors de l'Enquête canadienne sur les mesures de la santé en 2012-2013, 31,4 % des jeunes âgés de 6 à 17 ans souffraient d'embonpoint ou d'obésité (3). Cette réalité constitue un important problème de santé publique considérant que le surplus de poids pendant l'enfance a tendance à persister à l'âge adulte et qu'il est associé à un plus grand risque de développer de nombreux problèmes de santé tels que l'hypertension, les maladies cardiovasculaires et le diabète de type 2 (DT2) (2, 4). D'ailleurs, l'incidence de ce dernier serait aussi en progression chez les enfants (5). Devant cette problématique, il va sans dire que la recherche de solutions permettant la prévention de ces maladies chroniques pendant l'enfance et, par le fait même, à l'âge adulte, est prioritaire.

Plusieurs facteurs sont susceptibles de contribuer au développement de l'obésité et des maladies qui y sont associées incluant la génétique, les habitudes de vie ainsi que l'environnement physique et social (6). Par ailleurs, il semble que des facteurs environnementaux intervenant très tôt dans la vie, soit lors de la conception, du développement fœtal ou de la petite enfance, pourraient, eux aussi, avoir une influence sur la santé à plus long terme (6, 7). Ce concept, qui porte aujourd'hui le nom de *Developmental Origins of Health and Disease* (DOHaD), provient d'une première hypothèse formulée par David Barker (8). Ce dernier avait suggéré qu'une malnutrition pendant la période fœtale et dans les premiers moments de vie puisse nuire au développement et aux fonctions de certains organes et, à plus long terme, mener à l'apparition d'anomalies métaboliques telles que le diabète et l'hypertension (6, 9). Ses travaux ont d'ailleurs démontré que les enfants nés avec un plus faible poids étaient plus à risque de présenter un syndrome métabolique à l'âge adulte (6, 10). Cette observation a ainsi soulevé la possibilité qu'une condition de santé puisse être programmée par des facteurs qui influencent la croissance fœtale. Tel que proposé par Barker, la malnutrition pourrait faire partie de ces facteurs (10). L'étude de la *Dutch Famine Birth Cohort* a d'ailleurs démontré que les individus nés d'une grossesse s'étant déroulée pendant une période de famine étaient plus à risque d'intolérance au glucose et de maladies coronariennes à l'âge adulte (11).

À l'opposé, il semble qu'un poids trop élevé à la naissance serait aussi associé au développement de différentes conditions de santé à long terme telles que l'obésité et le DT2 (12), suggérant qu'une suralimentation pendant le développement fœtal pourrait aussi avoir son lot de conséquences. En ce sens, plusieurs se sont intéressés à savoir si le diabète gestationnel (DG), une condition où le fœtus se voit exposé à une quantité anormalement élevée de glucose, pourrait avoir un impact sur la santé de l'enfant à plus long terme (6). Bien que les résultats ne soient pas tous unanimes, plusieurs études suggèrent qu'une exposition au DG *in utero* serait associée à un plus grand risque d'obésité, de DT2 et de maladies cardiovasculaires pendant l'enfance, l'adolescence et l'âge adulte (13). Ainsi, l'identification d'altérations métaboliques précoces pouvant prédisposer au développement de ces maladies chez les enfants exposés au DG s'avère une avenue de recherche intéressante à des fins de prévention. C'est dans cette optique que notre équipe de recherche a développé le projet *GDM2* qui vise, entre autres, à étudier les altérations métaboliques d'enfants exposés au DG pouvant les prédisposer au DT2.

Le présent mémoire de maîtrise, qui porte plus précisément sur l'impact du DG sur le profil de risque cardiométabolique d'enfants y étant exposés pendant leur période fœtale, est constitué de cinq chapitres. Les trois premiers chapitres permettent de décrire la problématique, les objectifs et les hypothèses ainsi que la méthodologie du projet de recherche. Par la suite, les résultats de l'étude seront présentés via l'article se retrouvant au chapitre 4. Enfin, le dernier chapitre du mémoire permettra de faire une discussion des résultats obtenus.

CHAPITRE 1: PROBLÉMATIQUE

1. Le diabète gestationnel

1.1 Définition et pathophysiologie

Le DG est une hyperglycémie qui survient ou qui est diagnostiquée pour la première fois pendant la grossesse (14). Lorsqu'une femme est enceinte, une augmentation de la résistance à l'insuline s'installe normalement au cours du deuxième trimestre (15). Cette adaptation permet un meilleur transfert des nutriments au fœtus (12, 16). Une augmentation de la masse des cellules bêta du pancréas et de la sécrétion d'insuline survient généralement pour pallier à la plus grande résistance tissulaire à l'insuline (12, 17). Toutefois, chez les femmes qui développent un DG, le pancréas ne parvient pas à sécréter suffisamment d'insuline pour répondre à la demande, occasionnant ainsi des concentrations sanguines anormalement élevées de glucose (16, 18). Chez certaines d'entre-elles, ce défaut de sécrétion d'insuline se manifesterait uniquement en présence des changements physiologiques occasionnés par la grossesse (19). Cependant, dans la grande majorité des cas, il proviendrait plutôt d'altérations des cellules bêta qui seraient déjà présentes avant la grossesse et qui auraient tendance à se détériorer dans le temps (19). Chez une minorité de femmes, ces altérations proviendraient d'une dysfonction auto-immune pouvant progresser vers un diabète de type 1 (DT1) (19, 20). D'autres auraient un diabète de forme monogénique, tel que le diabète de type MODY (*Maturity onset diabetes of the young*), qui serait découvert seulement lors de la grossesse (19, 20). Toutefois, pour la majorité des femmes, l'altération des cellules bêta serait liée à la présence d'une insulino-résistance chronique et le DG serait alors considéré comme une manifestation précoce d'un DT2 (19-21). En effet, bien que les glycémies reviennent généralement à la normale dans les semaines suivant l'accouchement, les femmes avec un antécédent de DG auraient un risque sept fois plus élevé de développer un DT2 dans les années suivant la grossesse (21).

1.2 Facteurs de risque

Plusieurs facteurs ont été associés à une augmentation du risque de développer un DG. Parmi les plus connus, on retrouve le poids, l'âge, une histoire familiale de DT2, la macrosomie fœtale ou la présence d'un DG lors d'une grossesse antérieure ainsi que la parité (22).

L'adoption de certaines habitudes de vie avant et pendant la grossesse influencerait aussi le risque de DG (23-25).

1.2.1 Poids

Il a été démontré que les femmes qui ont un surplus de poids ou qui souffrent d'obésité avant la grossesse ont un risque plus élevé de développer un DG (26, 27). Le fait que l'obésité soit liée à une plus grande résistance à l'insuline pourrait expliquer cette association (27). En effet, le tissu adipeux, plus particulièrement lorsqu'il est situé au niveau abdominal, est associé à une sécrétion accrue de substances affectant la sensibilité à l'insuline telles que les acides gras non estérifiés, le glycérol, certaines hormones, cytokines et substances pro-inflammatoires (28).

1.2.2 Âge

Des données ont montré que l'incidence ou la prévalence de DG augmente avec l'âge et ce, dès l'âge de 20 ans (29, 30). Cette augmentation serait toutefois plus marquée chez les femmes de plus de 35 ans (30). Le déclin de la fonction pancréatique et de la sensibilité à l'insuline avec l'âge pourrait être mis en cause (31).

1.2.3 Histoire familiale de diabète de type 2

Le fait d'avoir un proche parent (père, mère, frère, sœur) atteint d'un DT2 est associé à un risque plus important de DG (16, 32). Ceci pourrait être expliqué en partie par l'existence de plusieurs variations génétiques liées au DT2 qui sont aussi associées au DG (16). De plus, il est possible de croire que les membres d'une même famille peuvent partager certaines habitudes de vie (activité physique, alimentation) associées autant au DT2 qu'au DG (32).

1.2.4 Macrosomie ou DG lors d'une grossesse antérieure

Une femme avec un antécédent de DG est à risque de le développer de nouveau lors de la grossesse subséquente (22, 29). Dans une revue systématique effectuée par Kim *et al.* (33), le taux de récurrence chez des femmes avec un antécédent de DG était de 30 à 80% et variait selon l'origine ethnique. Le fait d'avoir donné naissance à un bébé macrosome (plus de 4 kg à la naissance) lors d'une grossesse non compliquée par un diabète a aussi été associé au risque de développer un DG lors de la grossesse suivante (34). Une explication possible est que, même en absence d'un diagnostic de diabète, certaines femmes pourraient avoir des

concentrations de glucose plus élevées pendant la grossesse qui favoriseraient tout de même une plus grande croissance fœtale (34). Un DG pourrait alors se déclarer de manière plus franche lors d'une grossesse subséquente (34).

1.2.5 Parité

La parité, ou le nombre d'accouchements précédant une grossesse, est aussi reconnue comme étant un facteur de risque de DG (22). Toutefois, certains auteurs ont montré que cette association proviendrait surtout du fait que la parité soit associée à un âge plus avancé et à un poids plus élevé chez la mère, deux facteurs qui, tel qu'énoncé plus haut, augmentent le risque de DG (29, 35).

1.2.6 Habitudes de vie

Plusieurs études ont démontré un lien entre l'alimentation et le risque de DG (25). Entre autres, les chercheurs de la *Nurse Health Study II* se sont intéressés à trois modèles alimentaires bien connus : le régime méditerranéen alternatif (*Alternate Mediterranean Diet*, aMED), l'approche alimentaire pour la prévention et le traitement de l'hypertension (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*, DASH) et l'indice de la qualité alimentaire alternatif (*Alternate Healthy Eating Index*, aHEI). Les résultats ont montré que les femmes adhérant à un score plus élevé de ces trois diètes avant la grossesse avaient un plus faible risque de développer un DG (24). Par ailleurs, il a été démontré qu'un niveau plus élevé d'activité physique avant et en début de grossesse diminuait également le risque de DG (23). Une récente revue de la littérature incluant 23 études randomisées contrôlées a aussi montré que des interventions axées à la fois sur des meilleures habitudes alimentaires et l'augmentation de la pratique d'activités physiques pendant la grossesse pourraient être efficaces pour prévenir le développement du DG (36).

1.3 Critères diagnostiques

Actuellement, il y a divergence de points de vue quant à la méthode optimale à utiliser pour le dépistage du DG (37). Certains organismes recommandent un dépistage systématique pour toutes les femmes enceintes, alors que d'autres suggèrent qu'il soit limité aux femmes à risque (37). Du côté de Diabète Canada (DC), on recommande un dépistage systématique entre la 24^e et la 28^e semaine de grossesse, ainsi qu'un dépistage à tous les stades de la

grossesse pour les femmes considérées à risque (37). Par ailleurs, deux approches différentes sont suggérées pour effectuer ce dépistage :

1.3.1 L'approche privilégiée

La première approche recommandée par DC se déroule en deux étapes (**Figure 1**) (37). Premièrement, une mesure de la glycémie une heure suite à l'ingestion d'une solution de 50 g de glucose est effectuée. Une glycémie post-glucose inférieure à 7,8 mmol/L est considérée comme normale alors qu'une valeur de 11,1 mmol/L et plus constitue un diagnostic de DG (37). Lorsque la glycémie post-glucose se situe entre 7,8 et 11 mmol/L, un deuxième test doit être effectué, soit un test d'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) de 75 g de glucose (37). Si au moins l'une des glycémies mesurées à jeun, une heure ou deux heures après l'ingestion de glucose est supérieure à la valeur seuil, un DG est diagnostiqué (37).

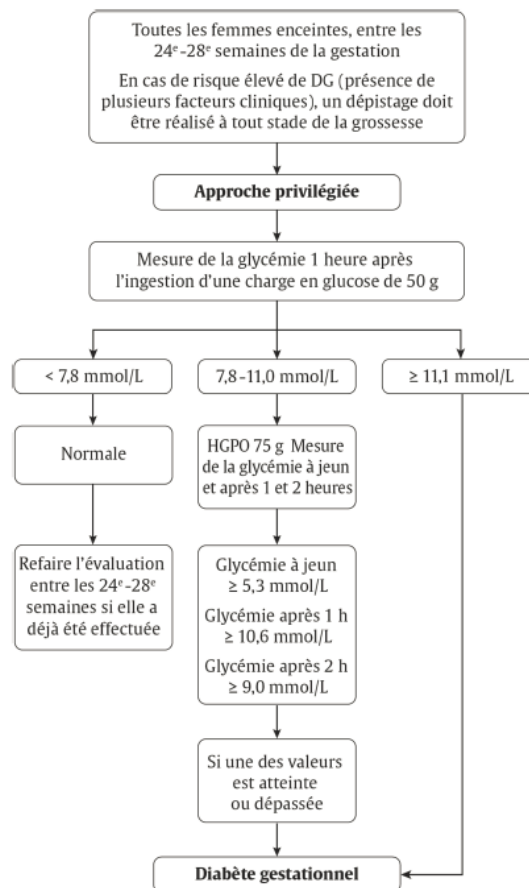


Figure 1. Approche privilégiée pour le dépistage du DG au Canada (37)

Reproduite du *Canadian Journal of Diabetes*, Vol. 37, Thompson D *et al.*, Diabète et grossesse, S556, Copyright (2013), avec la permission de Elsevier

1.3.2 L'approche alternative

Une deuxième approche en une seule étape est aussi suggérée par DC (**Figure 2**). Pour celle-ci, un seul test d'HGPO de 75 g de glucose est effectué. Les valeurs seuils sont toutefois moins élevées, donc plus sévères, que celles utilisées lors de la deuxième étape de l'approche privilégiée. Cette façon de procéder est celle qui a été recommandée par l'*International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups* (IADPSG) suite aux résultats de l'étude *Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes* (HAPO), une étude multicentrique effectuée dans neuf pays différents et ayant pour objectif de déterminer le risque de conséquences néfastes associées à différents degrés d'intolérance au glucose pendant la grossesse (37, 38). Les valeurs seuils suggérées sont celles qui ont été associées à un risque 75% plus élevé que l'enfant naisse avec certaines complications, soit un poids de naissance supérieur au 90^e percentile, un pourcentage de gras supérieur au 90^e percentile ou une concentration de C-peptide dans le sang de cordon ombilical supérieure au 90^e percentile (39).

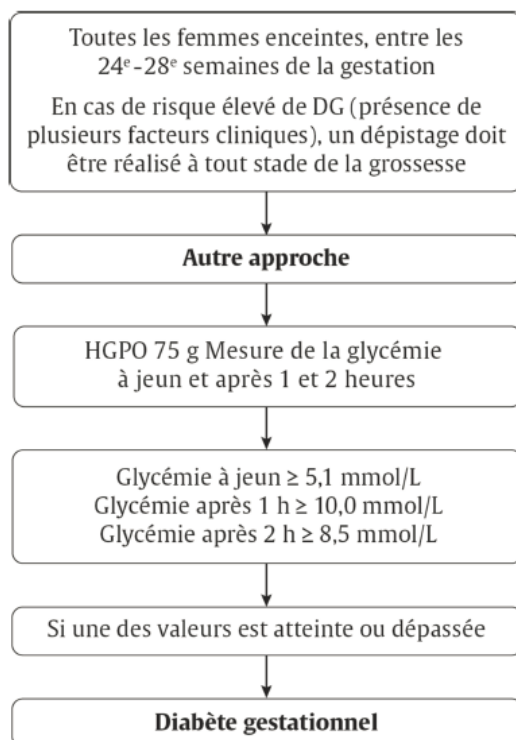


Figure 2. Approche alternative pour le dépistage du DG au Canada (37)

Reproduite du *Canadian Journal of Diabetes*, Vol. 37, Thompson D *et al.*, Diabète et grossesse, S557, Copyright (2013), avec la permission de Elsevier

1.4 Prévalence

À l'échelle mondiale, la prévalence du DG varie selon les méthodes de dépistage et les critères diagnostiques utilisés ainsi que selon l'origine ethnique de la population étudiée (40, 41). Une revue de la littérature effectuée par Zhu *et al.* (41) regroupant 77 études conduites dans 36 pays montre une prévalence allant de 2 à 25% des grossesses dans les différentes régions du monde étudiées. Par ailleurs, la prévalence de DG serait représentative de la prévalence de DT2 dans une population donnée (40). Les communautés de descendance autochtone, hispanique, sud-asiatique, asiatique ou africaine sont considérées à plus haut risque de DG et de DT2 (14). Selon des données de l'Institut canadien d'informations sur la santé, 54 naissances sur 1000 ont été compliquées par un DG lors des années 2010 et 2011 au Canada (42). Au Québec, la prévalence a triplé entre 1989 et 2012, passant de 24,7 à 75,5 naissances sur 1000 (43). Il est toutefois important de noter que des changements dans les méthodes de dépistage du DG au cours des années sont susceptibles d'avoir contribué à cette hausse (43). D'ailleurs, si la seule approche de dépistage utilisée actuellement était l'approche alternative, soit celle qui a été proposée par l'IADPSG, la prévalence de DG serait encore plus élevée (37).

2. Impact de l'exposition *in utero* au DG sur la santé de l'enfant

2.1 Période périnatale

Le DG est associé à différentes complications lors de la grossesse et de l'accouchement pouvant avoir un impact sur la santé du nouveau-né. Parmi celles-ci, on retrouve un poids et une adiposité du fœtus plus élevés, avec les complications qui y sont associées, ainsi que la prématurité et des altérations métaboliques et hématologiques (44).

2.1.1 Adiposité et poids fœtal

La macrosomie fœtale, définie comme étant un poids de naissance supérieur au 90^e percentile pour l'âge gestationnel ou de plus de 4000 g, serait trois fois plus fréquente lors des grossesses compliquées par un DG que lors des grossesses sans anomalie de la glycémie (15). Le fait de donner naissance à un bébé de poids trop élevé n'est pas souhaitable puisque cela augmente le risque de certaines complications telles que l'asphyxie et la dystocie de l'épaule (15, 44, 45). Afin de les éviter, une césarienne d'urgence peut être nécessaire dans certains

cas et cette dernière est elle-même associée à des risques pour le bébé tels que le syndrome de détresse respiratoire et la tachypnée transitoire du nouveau-né (15, 44, 46).

Afin d'expliquer pourquoi les nouveau-nés exposés au diabète lors de la période de grossesse sont plus susceptibles de naître avec un poids élevé, l'hypothèse de Pedersen (47) propose que l'hyperglycémie secondaire au diabète maternel pendant la grossesse occasionnerait, par le fait même, une hyperglycémie chez le fœtus qui amènerait ce dernier à sécréter davantage d'insuline (47, 48). La sécrétion excessive de cette hormone en association à un environnement utérin riche en glucose stimulerait la croissance fœtale et augmenterait ainsi le risque de macrosomie (15). Les résultats de l'étude HAPO permettent d'appuyer cette hypothèse (38, 44, 48). En effet, une augmentation des valeurs de glycémies mesurées chez la mère lors du test de tolérance au glucose à 24-32 semaines de grossesse était associée à une augmentation du risque que l'enfant ait un poids de naissance supérieur au 90^e percentile (38). L'augmentation des valeurs de glycémie était aussi associée au risque que la concentration de C-peptide dans le sang de cordon ombilical, une mesure représentant le niveau d'insulinémie fœtale, soit supérieure au 90^e percentile (38). Il est à noter que les femmes qui recevaient un diagnostic de DG étaient exclues de cette étude et que les analyses ont donc été effectuées chez des femmes présentant un degré moins sévère d'intolérance au glucose et ne recevant aucun traitement pour le diabète (38). En plus du glucose, les niveaux sanguins d'autres nutriments, dont les lipides, peuvent être augmentés lors d'un DG et seraient aussi susceptibles d'influencer la croissance fœtale (48-50).

Bien que le poids de naissance soit l'indicateur d'une croissance fœtale excessive le plus fréquemment utilisé dans la littérature, il ne s'agirait possiblement pas de la mesure la plus précise (48). En effet, le poids plus élevé observé chez les nouveau-nés exposés au DG proviendrait plus spécifiquement d'une augmentation de la masse adipeuse (48). Une récente méta-analyse regroupant 10 études effectuées chez des enfants nés d'une grossesse compliquée par un DG a montré que ces derniers présentaient une masse grasse et un pourcentage de gras plus élevés mesurés dans les premiers jours de vie, mais une masse maigre similaire aux enfants nés d'une grossesse non compliquée par un diabète (51). De plus, même chez des enfants exposés au DG qui avaient un poids de naissance considéré

comme normal et qui était similaire à des enfants non exposés, Catalano *et al.* (52) ont tout de même observé une masse et un pourcentage de gras plus élevés.

2.1.2 Prématurité

Les enfants exposés au DG seraient plus à risque de naître prématurément, en partie en raison de la présence concomitante d'autres conditions pouvant nécessiter un accouchement volontairement provoqué avant terme telles que la prééclampsie et la macrosomie (44-46). L'association entre le DG et le risque de naissance prématurée spontanée demeure toutefois moins claire (44, 46).

2.1.3 Altérations métaboliques et hématologiques

Tel qu'énoncé précédemment, l'hyperglycémie maternelle peut mener à l'hyperinsulinémie fœtale, augmentant ainsi le risque d'hypoglycémie néonatale (44). Cette hypoglycémie peut entraîner un manque de glucose au cerveau et occasionner des troubles neurologiques (44). Le risque de polycythémie, c'est-à-dire un taux d'hématocrite élevé, serait aussi plus important chez les enfants exposés au DG ce qui pourrait être expliqué par un moins bon transport et une plus grande consommation d'oxygène par le fœtus (44).

2.2 Enfance, adolescence et âge adulte

L'exposition au DG *in utero* pourrait aussi avoir un impact sur la santé des enfants à plus long terme, entre autres, sur le risque d'obésité, de DT2 et de maladies cardiovasculaires. Les études effectuées au sein de la communauté des Indiens Pima d'Arizona, chez qui la prévalence d'obésité, de DT2 et de DG est particulièrement élevée, sont parmi les premières à avoir vérifié cette hypothèse (53, 54). Elles ont permis de démontrer que la fréquence d'obésité et de DT2 était plus élevée chez les enfants nés d'une grossesse compliquée par le diabète et que ce phénomène ne pouvait pas être expliqué exclusivement par une plus grande susceptibilité génétique (55, 56). Depuis, plusieurs autres auteurs ont voulu voir si ces résultats étaient transposables à d'autres populations. Les prochaines sous-sections porteront sur les résultats de ces études.

2.2.1 Obésité et surpoids

Indice de masse corporelle

Tout d'abord, plusieurs auteurs se sont intéressés à l'indice de masse corporelle (IMC) ou au risque de surpoids ou d'obésité chez les enfants exposés au DG ou à un diabète préexistant (**Tableau 1**). Une revue systématique de Kim *et al.* (57) a regroupé les résultats de 12 études portant sur l'association entre l'exposition au DG et le risque de surpoids ou d'obésité (IMC > 85^e, 90^e ou 95^e percentile) pendant l'enfance. Parmi celles-ci, huit études ont montré un risque plus élevé chez les enfants exposés comparativement aux enfants non exposés (57). Toutefois, ces analyses n'étaient pas ajustées pour différents facteurs confondants (57). Seulement deux de ces huit études ont ajusté les résultats pour l'IMC maternel avant la grossesse et les associations devenaient alors non significatives (57). De leur côté, Philipps *et al.* (58) ont effectué une revue systématique et méta-analyse de neuf études portant sur l'association entre l'exposition au diabète maternel (DG, DT1 et DT2) et le score *z* de l'IMC des enfants. Ceux qui avaient été exposés au diabète avaient un score *z* de l'IMC plus élevé que ceux qui n'avaient pas été exposés (58). Encore une fois, en analysant seulement les études qui avaient ajusté pour l'IMC maternel avant la grossesse, l'association n'était plus significative (58). Plus récemment, une étude multinationale comprenant 4740 enfants de neuf à onze ans a mené à des résultats similaires, soit une association positive entre l'exposition au DG et le score *z* de l'IMC ou le risque d'obésité qui n'était plus significative après ajustement pour l'IMC de la mère (59). Enfin, une étude présentant les résultats d'un des centres faisant partie de l'étude HAPO n'a montré aucune association entre les valeurs de glycémies maternelles mesurées lors du test de dépistage du DG et le score *z* de l'IMC ou le risque de surpoids et d'obésité chez des enfants de cinq à sept ans, lorsque ajusté pour l'IMC maternel (60). Tous ces résultats portent à croire que le DG pourrait être associé à un IMC plus élevé ou à un plus grand risque d'obésité ou de surpoids chez les enfants exposés. Par contre, cette association ne semble pas indépendante de l'IMC de la mère. Il est pertinent de tenir compte de ce facteur confondant considérant que beaucoup de femmes qui développent un DG sont en surpoids (19) et qu'il est alors possible que leurs enfants soient plus susceptibles de développer un surpoids ou de l'obésité parce qu'ils ont des gènes ou des habitudes de vie qui les prédisposent à cette condition, et non pas seulement parce qu'ils ont été exposés à un environnement utérin altéré (53). De plus, même sans diagnostic de DG,

Tableau 1. Résumé des études portant sur l'IMC ou le risque de surpoids ou d'obésité chez les enfants exposés au DG ou à un diabète préexistant

Article	Devis de l'étude	Types de diabète inclus	Participants	Variables dépendantes mesurées	Résultats avant ajustement pour l'IMC de la mère	Résultats après ajustement pour l'IMC de la mère
Crume TL <i>et al.</i> (61)	Étude de cohorte rétrospective	DG	Enfants de 6 à 13 ans	IMC	IMC plus élevé chez les enfants exposés	Association non significative
Kim SY <i>et al.</i> (57)	Revue systématique de 12 études	DG	Enfants de 3 à 16 ans	Surpoids ou obésité (IMC > 85 ^e , 90 ^e ou 95 ^e percentile)	8/12 études : risque plus élevé chez les enfants exposés	2/2 études : association non significative
Lawlor DA <i>et al.</i> (62)	Étude de cohorte prospective	DG, DT1, DT2	Hommes de 18 ans (comprenant des frères)	IMC	IMC plus élevé chez les hommes ayant été exposés au diabète comparativement aux hommes non exposés (comparaison entre individus de familles différentes) IMC plus élevé chez les hommes ayant été exposés au diabète comparativement à leurs frères non exposés (comparaison entre individus de mêmes familles)	Association demeure significative Association demeure significative
Nehring I <i>et al.</i> (63)	Étude de cohorte rétrospective	DG	Enfants à l'âge d'entrée à l'école (5,8 ans en moyenne)	Surpoids ou obésité (définis selon les références de l'IOTF)	Risque de surpoids ou d'obésité plus élevé chez les enfants exposés	Association demeure significative
Philipps LH <i>et al.</i> (58)	Méta-analyse de 9 études	DG, DT1, DT2	Enfants de 3 à 16 ans	Score z de l'IMC	Score z de l'IMC plus élevé chez les enfants exposés	Analyse sur 3 études : association non significative
Tam WH <i>et al.</i> (64)	Étude de cohorte prospective	DG non sévère (non traité)	Enfants de 7 ans	Surpoids ou obésité (IMC > 85 ^e percentile)	Associations entre la glycémie maternelle 1h et 2h PG lors du test d'HGPO et le risque de surpoids ou d'obésité	Associations qui demeurent significatives

					Risque de surpoids ou d'obésité plus élevé chez les enfants exposés au DG	Association non significative
Thaware PK <i>et al.</i> (60)	Étude de cohorte prospective	DG non sévère (non traité)	Enfants de 5 à 7 ans	Score <i>z</i> de l'IMC, surpoids, obésité et obésité sévère (IMC > 85 ^e , 90 ^e , 95 ^e percentile)	Association entre le score <i>z</i> de l'IMC ou le risque de surpoids/obésité et la glycémie maternelle à jeun lors du test d'HGPO. Associations non significatives avec la glycémie 1h et 2h PG.	Associations non significatives
					Risque de surpoids plus élevé chez les enfants exposés. Risque similaire pour l'obésité et l'obésité sévère.	Associations non significatives
West NA <i>et al.</i> (65)	Étude de cohorte rétrospective	DG et DT1	Enfants de 6 à 13 ans	Score <i>z</i> de l'IMC	Score <i>z</i> de l'IMC plus élevé chez les enfants exposés	Association non significative
Zhao P <i>et al.</i> (59)	Transversale	DG	Enfants de 9 à 11 ans	Score <i>z</i> de l'IMC et obésité (score <i>z</i> > +2 É-T)	Score <i>z</i> de l'IMC et risque d'obésité plus élevés chez les enfants exposés	Associations non significatives
Zhu Y <i>et al.</i> (66)	Étude de cohorte prospective	DG	Enfants de 7 ans	Score <i>z</i> de l'IMC et surpoids ou obésité (> 85 ^e percentile si moins de 5 ans et >2 É-T si 5 ans et plus)	Association entre chaque augmentation de 1 mmol/L de la glycémie maternelle à jeun lors du test d'HGPO et le score <i>z</i> de l'IMC ainsi qu'avec le risque de surpoids ou d'obésité	Associations demeurent significatives

DG : diabète gestationnel, DT1 : diabète de type 1, DT2 : diabète de type 2, HGPO : hyperglycémie provoquée par voie orale, IMC : indice de masse corporelle, IOTF : Groupes de travail internationaux sur l'obésité (*International Obesity Task Forces*), PG : post-glucose, É-T : écart-type

l'obésité maternelle est associée à une moins bonne sensibilité à l'insuline et conséquemment, à des niveaux de glucose, de lipides et de marqueurs inflammatoires plus élevés, ce qui pourrait aussi altérer l'environnement dans lequel se développe le fœtus (67).

Contrairement à ce qui a été énoncé précédemment, d'autres études tendent à montrer un effet du DG qui est indépendant de l'obésité maternelle. Entre autres, Lawlor *et al.* (62) ont comparé l'IMC d'hommes de 18 ans nés d'une grossesse compliquée par un DG ou par un diabète préexistant à celui de leur frère né d'une grossesse sans diabète. Les résultats montrent un IMC plus élevé chez les hommes qui avaient été exposés au diabète et ce, même après un ajustement pour l'IMC de la mère avant la grossesse (62). Une étude comprenant 7355 enfants âgés en moyenne de six ans a montré un risque de surpoids 1,81 fois plus élevé et un risque d'obésité 2,80 fois plus élevé chez ceux qui avaient été exposés au DG même en ajustant pour l'IMC de la mère avant la grossesse et pour les habitudes de vie de l'enfant (activité physique et temps d'écoute de la télévision) (63). De plus, Zhu *et al.* (66) ont montré que, chez les enfants exposés au DG, la glycémie à jeun de la mère mesurée lors du test de dépistage du DG était associée au score z de l'IMC et au risque de surpoids ou d'obésité de l'enfant à sept ans indépendamment de l'IMC maternel. Lors d'analyses effectuées dans un autre centre participant à l'étude HAPO, Tam *et al.* (64) ont observé des résultats similaires, mais avec la glycémie maternelle une heure et deux heures après la prise de 75g de glucose lors du test d'HGPO, alors que la glycémie à jeun montrait une association significative avec le risque de surpoids ou d'obésité chez les filles seulement.

En résumé, les résultats portant sur l'impact spécifique d'une exposition *in utero* au DG sur l'IMC ou le risque de surpoids ou d'obésité demeurent contradictoires. La variabilité dans les résultats présentés dans cette section pourrait être expliquée par certaines différences au niveau de la méthodologie. L'âge des enfants, les critères diagnostiques de diabète utilisés, l'inclusion de femmes ayant un DT1 ou un DT2, le type de traitement du diabète pendant la grossesse, le contrôle glycémique, le degré de surpoids des femmes qui ont été recrutées et les facteurs confondants considérés dans les analyses sont tous des facteurs qui pourraient influencer les résultats (53, 57-59).

Composition corporelle

Bien que moins nombreuses, d'autres études se sont intéressées plus précisément à la masse ou à la quantité de tissu adipeux et au pourcentage de gras des enfants exposés au DG (**Tableau 2**). Entre autres, Chandler-Laney *et al.* (68) ont observé un pourcentage de gras, mesuré par absorptiométrie biphotonique à rayons X (DEXA), plus élevé chez des enfants exposés au DG âgés de cinq à dix ans comparativement à ceux n'ayant pas été exposés. De plus, ils ont démontré une association positive entre la glycémie maternelle mesurée lors du dépistage du DG (une heure après la prise de 50 g de glucose) et la masse grasse des enfants (69). Toutefois, leurs résultats n'étaient pas ajustés pour l'IMC de la mère. Dans l'étude de Zhao *et al.* (59), les enfants exposés au DG avaient un score z du pourcentage de gras, mesuré par bioimpédance, plus élevé mais ce résultat n'était plus significatif après ajustement pour l'IMC maternel. Dans le même sens, les résultats de Thaware *et al.* (60), de l'étude HAPO, ont montré une association entre la glycémie à jeun mesurée lors du test de dépistage du DG et la somme des plis cutanés d'enfants âgés de cinq à sept ans qui n'était plus significative après ajustement pour l'IMC de la mère. La glycémie mesurée aux autres temps du test (une heure et deux heures après la prise de 75 g de glucose) n'était pas associée à la somme des plis cutanés (60). De leur côté, Catalano *et al.* (70) n'ont pas observé d'association significative entre la glycémie maternelle mesurée lors du dépistage du DG et le pourcentage de gras des enfants, mesuré par DEXA à l'âge de six à onze ans.

À l'inverse, les analyses effectuées au sein de la cohorte du projet *Viva* ont montré une association positive entre l'exposition au DG et la somme des plis cutanés à trois ans, cette fois-ci, indépendamment de l'IMC maternel (71). De plus, les résultats de l'étude HAPO rapportés par Tam *et al.* (64) montrent une association positive entre les valeurs de glycémies maternelles à jeun, une heure et deux heures après la prise de 75 g de glucose et le risque que l'enfant ait une somme des plis cutanés supérieure au 90^e percentile à l'âge de sept ans, indépendamment de l'IMC de la mère.

Tableau 2. Résumé des études portant sur la composition corporelle d'enfants exposés au DG

Article	Devis de l'étude	Type de diabète	Participants	Variables dépendantes mesurées	Résultats avant ajustement pour l'IMC de la mère	Résultats après ajustement pour l'IMC de la mère
Catalano PM <i>et al.</i> (70)	Étude de cohorte prospective	DG	Enfants de 6 à 11 ans.	Somme de 7 plis cutanés, masse grasse et pourcentage de gras mesuré par DEXA	Somme des plis cutanés, masse grasse et pourcentage de gras similaires entre les enfants exposés et non exposés Association non significative entre la glycémie maternelle 1h PG lors du test d'HGPO et le tertile du pourcentage de gras de l'enfant	N/A
Chandler-Laney PC <i>et al.</i> (68)	Étude de cohorte rétrospective	DG	Enfants de 5 à 10 ans	Pourcentage de gras total mesuré par DEXA	Pourcentage de gras plus élevé chez les enfants exposés	N/A
Chandler-Laney PC <i>et al.</i> (69)	Étude de cohorte rétrospective	DG	Enfants de 5 à 10 ans	Masse grasse mesurée par DEXA	Association entre la glycémie maternelle 1h PG lors du test d'HGPO et la masse grasse	N/A
Tam WH <i>et al.</i> (64)	Étude de cohorte prospective	DG non sévère (non traité)	Enfants de 7 ans	Adiposité élevée (somme des plis cutanés (4 plis) \geq 90 ^e percentile)	Association entre la glycémie maternelle à jeun et 1h PG lors du test d'HGPO et le risque d'avoir une adiposité élevée (association non significative avec la glycémie 2h PG) Risque d'adiposité élevée similaire entre les enfants exposés et non exposés	Associations demeurent significatives + association avec la glycémie 2h PG devient significative Association non significative
Thaware PK <i>et al.</i> (60)	Étude de cohorte prospective	DG non sévère (non traité)	Enfants de 5 à 7 ans	Somme des plis cutanés (tricipital, sous-scapulaire et supra-iliaque) et adiposité élevée	Association entre la somme des plis cutanés ou le risque d'adiposité élevée et la glycémie maternelle à jeun lors du test d'HGPO. Associations non significatives avec la glycémie 1h et 2h PG.	Associations non significatives

				(somme des plis \geq 90 ^e percentile)	Risque de surpoids plus élevé chez les enfants exposés. Risque similaire pour l'obésité et l'obésité sévère.	Associations non significatives
Wright CS <i>et al.</i> (71)	Étude de cohorte prospective	DG et intolérance au glucose	Enfants de 3 ans	Somme des plis cutanés (sous-scapulaire et tricéphalique)	Somme des plis cutanés statistiquement similaire entre les enfants exposés au DG ou à l'intolérance au glucose comparativement aux enfants non exposés	Somme des plis cutanés plus élevée chez les enfants exposés au DG
Zhao P <i>et al.</i> (59)	Étude transversale	DG	Enfants de 9 à 11 ans	Score z du pourcentage de gras mesuré par bioimpédance et présence d'un pourcentage de gras élevé (\geq 90 ^e percentile)	Score z du pourcentage de gras plus élevé chez les enfants exposés Risque d'avoir un pourcentage de gras élevé statistiquement similaire entre les enfants exposés et non exposés	Association non significative Association non significative

DEXA : Absorptiométrie biphotonique à rayons X (*Dual-energy X-ray absorptiometry*), DG : diabète gestationnel, HGPO : hyperglycémie provoquée par voie orale, IMC : indice de masse corporelle, PG : post-glucose

Distribution du tissu adipeux

Quelques études se sont intéressées plus spécifiquement à différents indicateurs de la distribution du tissu adipeux chez les enfants exposés au diabète (**Tableau 3**). Les travaux de Crume *et al.* (61), Zhao *et al.* (59) et West *et al.* (65) ont tous démontré une circonférence de la taille plus élevée chez les enfants exposés au DG ou à un diabète préexistant comparativement aux enfants non exposés. Toutefois, seuls les résultats de West *et al.* sont demeurés statistiquement significatifs après ajustement pour l'IMC maternel (65). Les études de Zhao *et al.* (59) et de Nehring *et al.* (63) montrent toutes les deux un risque d'obésité abdominale (circonférence de la taille $\geq 90^{\circ}$ percentile) plus élevé chez les enfants exposés au DG, indépendamment de l'IMC maternel (59, 63). À l'inverse, Catalano *et al.* (70) n'ont pas observé de différence de circonférence de la taille entre les enfants exposés et non exposés au DG. Deux études ont utilisé le ratio entre le pli cutané sous-scapulaire et le pli tricipital comme mesure d'adiposité centrale et n'ont pas observé d'association significative avec l'exposition au DG après ajustement pour l'IMC de la mère (61, 71). Celle de Crume *et al.* (61) présente aussi des résultats par rapport à la quantité de tissu adipeux viscéral et sous-cutané dans la région abdominale mesurée en imagerie par résonance magnétique. Les enfants exposés au DG avaient une plus grande quantité de tissu adipeux sous-cutané, mais cette différence n'était plus significative après ajustement pour l'IMC de la mère et il n'y avait pas de différence statistiquement significative pour ce qui est du tissu adipeux viscéral (61). Enfin, Chandler-Laney *et al.* (68) ont mesuré la masse grasse du tronc ajustée par la masse grasse de la jambe, un autre marqueur d'adiposité centrale, et ont observé une valeur plus élevée pour les enfants exposés au DG. Comme pour les autres résultats de cette étude, il n'y avait pas d'ajustement pour l'IMC maternel (68).

Encore une fois, les résultats des études évaluant la composition corporelle ou la distribution du tissu adipeux des enfants exposés au DG demeurent contradictoires, possiblement pour les mêmes raisons que celles énoncées à la section portant sur l'IMC. De plus, le fait que la quantité, la masse ou la distribution du tissu adipeux n'aient pas été mesurées de la même façon dans chacune des études pourrait expliquer les différences observées.

Tableau 3. Résumé des études portant sur la distribution du tissu adipeux d'enfants exposés au DG ou à un diabète préexistant

Article	Devis de l'étude	Type de diabète	Âge des enfants	Variables dépendantes	Résultats avant ajustement pour l'IMC de la mère	Résultats après ajustement pour l'IMC de la mère
Catalano PM <i>et al.</i> (70)	Étude de cohorte prospective	DG	Enfants de 6 à 11 ans	Circonférence de taille et rapport entre les plis cutanés	Circonférence de taille et rapports des plis cutanés similaires entre les enfants exposés et non exposés	N/A
Chandler-Laney PC <i>et al.</i> (68)	Étude de cohorte rétrospective	DG	Enfants de 5 à 10 ans	Masse grasse du tronc ajustée pour la masse grasse de la jambe, mesurée par DEXA	Masse grasse du tronc ajustée pour la masse grasse de la jambe plus élevée chez les enfants exposés Cette mesure était plus élevée chez les enfants exposés et en surpoids que chez les enfants présentant un seul ou aucun de ces deux facteurs.	N/A
Crume TL <i>et al.</i> (61)	Étude de cohorte rétrospective	DG	Enfants de 6 à 13 ans	Circonférence de taille, tissu adipeux abdominal sous-cutané et viscéral (mesuré par résonance magnétique), rapport entre le pli cutané sous-scapulaire et le pli cutané tricipital	Circonférence de taille, quantité de tissu adipeux abdominal sous-cutané et rapport des plis cutanés plus élevés chez les enfants exposés Quantité de tissu adipeux viscéral similaire entre les enfants exposés et non exposés	Associations non significatives Association non significative

Nehring I <i>et al.</i> (63)	Étude de cohorte rétrospective	DG	Enfants à l'âge d'entrée à l'école (5,8 ans en moyenne)	Obésité abdominale (circonférence de taille $\geq 90^{\text{e}}$ ou 95^{e} percentile)	Risque d'obésité abdominale (selon le 90^{e} ou le 95^{e} percentile) plus élevé chez les enfants exposés	Association demeure significative en utilisant le 90^{e} percentile, mais devient non significative en utilisant le 95^{e} percentile
West NA <i>et al.</i> (65)	Étude de cohorte rétrospective	DG et DT1	Enfants de 6 à 13 ans	Circonférence de taille	Circonférence de taille plus élevée chez les enfants exposés	Association demeure significative
Wright CS <i>et al.</i> (71)	Étude de cohorte prospective	DG et intolérance au glucose	Enfants de 3 ans	Rapport entre le pli cutané sous-scapulaire et le pli cutané tricipital	Rapport entre les plis cutanés similaire entre les enfants exposés au DG ou à l'intolérance au glucose comparativement aux enfants non exposés	Rapport des plis cutanés plus élevée chez les enfants exposés à l'intolérance au glucose (limite du niveau de signification).
Zhao P <i>et al.</i> (59)	Transversale	DG	Enfants de 9 à 11 ans	Score z de la circonférence de taille et obésité centrale (circonférence $\geq 90^{\text{e}}$ percentile)	Score z de la circonférence de taille plus élevé chez les enfants exposés Risque plus élevé d'obésité centrale chez les enfants exposés	Association non significative Association demeure significative

DEXA : Absorptiométrie biphotonique à rayons X (*Dual-energy X-ray absorptiometry*), DG : diabète gestationnel, DT1 : diabète de type 1, HGPO : hyperglycémie provoquée par voie orale, IMC : indice de masse corporelle, PG : post-glucose

2.2.3 Diabète de type 2

Une revue de la littérature effectuée par Burguet en 2010 (13) a permis de recenser les résultats de 15 études rétrospectives évaluant les antécédents familiaux d'individus atteints de DT2. Parmi celles-ci, 10 ont rapporté une transmission du DT2 plus importante du côté maternel que paternel suggérant un possible rôle de l'environnement intra-utérin dans le développement de la maladie (13). Cette même revue contient aussi un résumé des résultats de neuf études prospectives portant sur l'association entre l'exposition au DG ou à tout type de diabète et les perturbations du contrôle glycémique chez des participants âgés de 1 à 24 ans (13). Sept de ces études ont montré un risque plus élevé d'anomalies de la glycémie chez les individus ayant été exposés, bien qu'elles ne permettent pas toutes clairement d'isoler l'effet de l'environnement intra-utérin spécifique au DG par rapport à l'effet de la génétique (13) ou de l'obésité maternelle. L'étude de Clausen *et al.* (72) est parmi celles qui ont tenu compte de cette limite. Leur cohorte de 597 adultes âgés de 22 ans en moyenne, était divisée en quatre groupes : 1) les individus qui avaient été exposés au DG *in utero* et dont la mère était considérée comme ayant une prédisposition génétique élevée pour le DT2 (O-GDM); 2) ceux qui n'avaient pas été exposés au DG mais dont la mère avait une prédisposition génétique élevée pour le DT2 (O-NoGDM); 3) ceux qui avaient été exposés au DT1 (O-Type1) et 4) ceux qui ne répondaient à aucune de ces caractéristiques (O-BP) (72). Le risque d'être atteint de DT2 ou de pré-diabète était significativement plus élevé pour les groupes O-GDM, O-NoGDM et O-Type1 comparativement au groupe O-BP, même après ajustement pour la catégorie d'IMC de l'enfant et de la mère (surpoids ou poids normal) (72). De plus, le risque était plus élevé pour le groupe O-GDM comparativement au groupe O-NoGDM (rapport de cote : 1,74 [0.89–3.40]) (72). Bien que ce résultat ne soit pas statistiquement significatif, il suggère un possible effet de l'environnement intra-utérin en plus de la génétique sur le risque de DT2 ou de pré-diabète (72).

L'étude multi-ethnique *SEARCH Case-Control Study* a également permis de démontrer que les jeunes (âgés de 10 à 22 ans) qui souffraient de DT2 avaient plus de chance d'avoir été exposés au diabète *in utero* comparativement à ceux qui n'avaient pas la maladie et ce, indépendamment de la présence d'obésité maternelle (73). Tout comme pour l'étude de Clausen *et al.* (72), cette association entre le risque de DT2 et l'exposition intra-utérine au diabète était aussi indépendante de l'IMC actuel des jeunes (73). Les analyses effectuées dans

le cadre de l'étude HAPO par Tam *et al.* (64) ont montré une association entre les valeurs de glycémies à jeun, une heure et deux heures après la prise de 75 g de glucose pendant la grossesse et le risque d'anomalies de la glycémie de l'enfant à sept ans, indépendamment de l'IMC maternel.

D'autres auteurs ont étudié différents marqueurs du profil glycémique et insulinémique des enfants exposés au DG. Boerschmann *et al.* (74) ont observé une plus grande résistance à l'insuline, calculée selon le *Homeostasis model assesment for insulin resistance* (HOMA-IR) à 11 ans chez les enfants qui ont été exposés au DG comparativement à ceux qui avaient été exposés au DT1 ou qui n'avaient été exposés à aucun type de diabète. Bien que ces résultats n'aient pas été ajustés pour l'IMC de la mère, il a été démontré que l'HOMA-IR était associé à l'IMC de l'enfant, mais pas à la présence d'obésité maternelle pendant la grossesse (74). De leur côté, Holder *et al.* (75) ont observé que, parmi des adolescents obèses qui n'avaient pas d'intolérance au glucose au début de l'étude, ceux qui avaient été exposés au DG avaient une sensibilité à l'insuline similaire, mais un indice de disposition du glucose orale plus faible comparativement à ceux qui n'avaient pas été exposés, suggérant une moins bonne réponse des cellules bêta du pancréas relativement au niveau de sensibilité à l'insuline. Après un suivi moyen de 3 ans, la sensibilité à l'insuline était devenue plus faible du côté des enfants exposés au DG et un plus grand nombre d'entre eux avaient développé un DT2 ou une intolérance au glucose, malgré aucun changement au niveau de leur adiposité (75).

En résumé, certaines évidences suggèrent que les individus exposés au DG auraient un plus grand risque de développer un DT2, de l'intolérance au glucose ou du moins, de présenter certaines altérations associées à ces conditions. Plus d'études semblent nécessaires pour confirmer ces hypothèses et pour mieux distinguer la contribution respective de la génétique et de l'environnement intra-utérin dans le développement de ces altérations métaboliques.

2.2.4 Santé cardiovasculaire

Certains auteurs se sont intéressés à savoir si l'exposition au DG ou aux différents types de diabète était associée à d'autres facteurs de risque de maladies cardiovasculaires en plus de l'obésité et du diabète. L'article de Burguet cité précédemment (13) a regroupé les résultats de cinq études portant sur la pression artérielle des enfants exposés au DG. Bien que toutes ces études aient observé une pression systolique plus élevée par rapport aux enfants non

exposés, seulement deux d'entre elles (76, 77) ont rapporté une différence qui était statistiquement significative, dont l'une (77) pour laquelle la différence était significative chez les filles seulement (13). Une autre étude effectuée par West *et al.* (65) a montré une pression artérielle systolique plus élevée chez les enfants de six à treize ans exposés au diabète maternel, mais ce résultat n'était plus significatif après ajustement pour l'IMC de la mère. De leur côté, Wright *et al.* (71) ont observé une pression artérielle systolique plus élevée à trois ans chez les enfants exposés, même en tenant compte de plusieurs facteurs confondants tels l'IMC pré-grossesse et la pression artérielle de la mère en *post-partum*. Cette association semblait dépendre de l'adiposité de l'enfant, puisque la différence de pression artérielle n'était plus significative après ajustement pour la somme des plis cutanés (71). Enfin, les résultats de l'étude HAPO de Tam *et al.* (64) ont montré une association positive entre la glycémie maternelle une heure après la prise de 75 g de glucose pendant la grossesse et le risque que l'enfant ait une pression artérielle systolique supérieure au 90^e percentile à sept ans, indépendamment de l'IMC maternel. Il n'y avait pas d'association significative aux autres temps du test d'HGPO (64).

Outre la pression artérielle, Burguet (13) a aussi recensé les résultats de quatre études évaluant l'association entre l'exposition au DG et le syndrome métabolique, ce dernier regroupant un ensemble d'anomalies qui augmentent le risque de maladies cardiovasculaires (14). Chez l'adulte, le diagnostic du syndrome métabolique est posé lorsqu'un individu présente au moins trois anomalies par rapport aux mesures suivantes : 1) la circonférence de la taille, 2) les niveaux sanguins de triglycérides et 3) de cholestérol des lipoprotéines de haute densité (HDL), 4) la glycémie à jeun et 5) la pression artérielle (78). Il faut toutefois considérer que les études s'intéressant au syndrome métabolique dans une population pédiatrique, telles que celles qui ont été analysées dans la revue de Burguet (13), utilisent une adaptation de cette définition qui peut varier (13, 79). Pour ce qui est des résultats, deux des quatre études ont observé un risque de syndrome métabolique plus élevé chez les enfants exposés au DG, alors qu'une autre n'a observé aucune association significative avec le syndrome métabolique (13). La dernière étude recensée a montré une prévalence plus élevée de syndrome métabolique chez les enfants qui ont été exposés au DG et qui avaient un poids élevé pour leur âge gestationnel à la naissance comparativement aux enfants qui avaient une seule ou aucune de ces caractéristiques (80).

Des concentrations sanguines plus élevées d'E-sélectine et de molécule d'adhésion des cellules vasculaires-1 (*Vascular cell adhesion molecule-1*, VCAM1) ont été observées chez les enfants exposés au DG ou au DT1 indépendamment de l'IMC maternel et de celui de l'enfant (65). Ces deux molécules sont des marqueurs de la fonction endothéliale et seraient des prédicteurs précoces du risque cardiovasculaire (65). Des valeurs plus élevées de leptine et plus faibles d'adiponectine ont aussi été observées, mais ces différences étaient atténuées lorsque ajustées pour l'IMC de la mère (65). Bien que les résultats étaient près du seuil de significativité, aucune différence n'a été observée dans les concentrations de lipides sanguins (triglycérides, cholestérol HDL et LDL, acides gras non estérifiés) (65). Une autre étude s'est intéressée aux niveaux d'interleukine-6 et de protéine C-réactive et a rapporté que ces deux marqueurs inflammatoires n'étaient pas associés à l'exposition au DG, mais plutôt à l'exposition au surpoids maternel (81).

Bien que les études présentées dans cette section ne portent pas sur la prévalence ou le développement de maladies cardiovasculaires chez les enfants exposés au DG, elles suggèrent la présence de certains facteurs de risque de ces maladies au sein de cette population. Étant donné la grande variété des facteurs étudiés, plus d'études sont nécessaires pour confirmer les résultats.

3. Adiposité et profil de risque cardiometabolique chez l'enfant

Dans la section précédente, l'impact distinct de l'exposition *in utero* au DG sur le risque d'obésité, de DT2 et de maladies cardiovasculaires a été discuté. Il est toutefois important de considérer que ces trois conditions ne surviennent pas nécessairement de façon indépendante, mais sont bien souvent interreliées (82). Ainsi, le DT2 et les maladies cardiovasculaires ont plusieurs facteurs de risque en commun et l'ensemble de ceux-ci constitue le profil de risque cardiometabolique d'un individu (83). Le surplus de poids est connu comme étant un facteur de risque de diabète et de maladies cardiovasculaires, autant pendant l'enfance qu'à l'âge adulte (84, 85). De plus, un individu qui est en surpoids ou obèse pendant l'enfance a un risque plus élevé de l'être à l'âge adulte (85). L'IMC est une mesure couramment utilisée pour déterminer si un individu présente ou non un surpoids. Toutefois, il ne s'agit pas de la seule mesure existante pour évaluer l'adiposité (86).

3.1 Les différentes mesures d'adiposité

3.1.1 L'indice de masse corporelle

L'IMC, un rapport entre le poids (kg) et la grandeur au carré (m²) d'un individu, est une mesure indirecte de l'adiposité qui est couramment utilisée chez l'enfant (87). La mesure de l'IMC a pour avantage d'être simple et peu coûteuse, mais elle possède aussi certaines limites (87, 88). Bien que l'obésité soit définie par un excès de tissu adipeux (89), et non par un excès de poids, l'IMC ne permet pas réellement de distinguer la masse grasse de la masse maigre (85). Un excès de masse grasse est généralement accompagné d'un excès de poids et vice versa, mais ce n'est pas toujours le cas (89). Par exemple, une personne ayant une masse osseuse et/ou une masse musculaire plus importante pourrait être considérée comme étant en surpoids sur la base de l'IMC, sans toutefois avoir un excès de masse adipeuse (85). Cette capacité de l'IMC à prédire l'adiposité serait encore moins bonne chez l'enfant que chez l'adulte (86). Une méta-analyse de Javed *et al.* (90) a d'ailleurs démontré que plus du quart des enfants et des adolescents ayant une adiposité élevée selon leur pourcentage de gras avaient pourtant un IMC considéré comme étant normal. Ainsi, malgré une bonne spécificité, il semble que l'IMC ait une sensibilité plutôt faible chez l'enfant (90).

3.1.2 La composition corporelle

L'analyse de la composition corporelle permet de mesurer la quantité et la proportion des différents tissus qui composent le corps humain (87). Elle permet donc d'obtenir des mesures plus exactes de l'adiposité, soit la masse grasse et le pourcentage de gras (87, 88, 91). Parmi les méthodes qui sont les plus utilisées chez l'enfant, on retrouve la mesure des plis cutanés, l'analyse par bioimpédance, l'absorptiométrie biphotonique à rayons X (*Dual-energy x-ray absorptiometry*, DEXA) et la pléthysmographie du déplacement de l'air (92).

La mesure des plis cutanés

La mesure des plis cutanés permet d'obtenir l'épaisseur du tissu adipeux sous-cutané à différents endroits du corps, les plis sous-scapulaires et tricipitales étant les plus souvent utilisés (93). En considérant qu'il existe une relation entre la quantité de tissu adipeux au niveau de ces plis et la quantité de tissu adipeux totale, il est possible, à l'aide d'équations mathématiques, d'estimer la masse grasse totale du corps (94). Cette méthode a pour avantage d'être peu coûteuse (93). Toutefois, son utilisation n'est pas toujours possible chez

les individus présentant un surpoids important (93). De plus, elle ne considère pas la présence de tissu adipeux intra-abdominal dans l'estimation de la masse grasse, puisque la mesure s'effectue au niveau du tissu adipeux sous-cutané uniquement (95).

L'analyse par bioimpédance

La bioimpédance fonctionne en faisant circuler un faible courant électrique dans le corps. Il est alors possible d'obtenir une estimation de la masse hydrique, puisque celle-ci est proportionnelle à la résistance du corps au courant électrique (88). La masse non grasse peut ensuite être estimée en considérant que celle-ci contient une proportion constante d'eau (88). La masse grasse, elle, est obtenue par soustraction entre le poids total et la masse non grasse (88). Cette technique est avantageuse puisque elle est peu coûteuse, rapide et non invasive (88). Un de ses désavantages est que l'estimation de la composition corporelle obtenue est affectée par le niveau d'hydratation du sujet (88).

L'absorptiométrie biphotonique à rayons X (DEXA)

La DEXA est une technique d'imagerie qui fonctionne selon le principe que les tissus qui composent le corps (masse grasse, masse maigre et masse osseuse) ont des densités différentes (87). Ces tissus vont donc absorber différemment les rayons émis par l'appareil ce qui permet de les distinguer (87). Des algorithmes permettent ensuite d'obtenir la masse de ces différents tissus (96). La DEXA permet aussi d'obtenir la composition corporelle dans différentes régions du corps ce qui donne davantage d'information sur la distribution du tissu adipeux (96). Cet appareil est avantageux, car bien qu'il expose le sujet à de la radiation, la dose émise est très faible (88). Toutefois, il peut être plus difficile à utiliser chez les enfants puisque cela nécessite de demeurer immobile pendant la durée de l'examen (88).

La pléthysmographie du déplacement de l'air

Pour mesurer la composition corporelle par pléthysmographie du déplacement de l'air, le sujet doit entrer dans une chambre fermée où le volume de son corps est mesuré à partir de l'air déplacé par ce dernier (97). À partir du volume et du poids du corps, sa densité est calculée et la masse grasse et la masse non grasse sont ensuite obtenues à partir d'équations (88, 94). Cette méthode est relativement rapide et non invasive, toutefois, tout comme avec la DEXA, elle demande au sujet d'éviter de bouger lors de la mesure (98).

Ces quatre méthodes d'analyse de la composition corporelle ont donc des caractéristiques, des avantages et des inconvénients qui leur sont propres. Le choix de la méthode à utiliser dans le cadre d'une étude devrait dépendre du devis de celle-ci, de la population à l'étude, ainsi que des ressources disponibles (88). Il est important de considérer qu'il n'y a pas de méthode qui, à elle seule, soit considérée comme une méthode de référence (*gold standard*) chez les humains (87). En effet, les méthodes utilisées ne permettent pas de mesurer directement la quantité d'un tissu, mais plutôt de l'estimer en se basant sur certaines propriétés du tissu en question telles que sa densité ou son contenu en eau (94). Chez l'enfant, il semble que la méthode permettant une meilleure estimation de la composition corporelle pourrait être la DEXA (96, 99). Les méthodes qui regroupent les tissus en deux catégories (masse grasse et masse non grasse) telles que la bioimpédance et la pléthysmographie du déplacement de l'air ne seraient pas à privilégier (87, 100), puisqu'elles supposent une proportion constante d'eau et de tissu osseux dans la masse non grasse (87, 94, 100). En considérant que la croissance est susceptible d'affecter cette proportion, le risque de biais dans l'estimation de la composition corporelle chez l'enfant est plus que probable (87, 100). L'analyse par DEXA, pour sa part, permet de séparer la mesure de la masse osseuse de celle de la masse maigre, permettant de pallier, du moins en partie, à cette limite (87). De plus, son estimation de la composition corporelle serait moins affectée par les variations du contenu en eau de la masse maigre comparativement à d'autres méthodes (101).

3.1.3 La distribution du tissu adipeux

En plus de la quantité totale et relative de tissu adipeux, il est possible de caractériser la distribution de ce dernier dans le corps. Certains individus présentent une distribution de type androïde, soit une plus grande quantité de tissu adipeux localisé au niveau du tronc (102). Lorsque le tissu adipeux est davantage situé au niveau des cuisses et des hanches, on qualifie la distribution de gynoïde (102). Plusieurs méthodes permettent d'estimer la quantité de gras qui se trouve dans ces différentes régions du corps. Entre autres, la mesure de la circonférence de la taille est un indice qui permet d'estimer le degré d'obésité abdominale (102). De plus, les rapports entre la circonférence de la taille et celle des hanches ou encore la grandeur sont également utilisés comme mesure de la distribution régionale du tissu adipeux (93, 103). De façon similaire, les rapports entre les plis cutanés à différents sites (par exemple, membres inférieurs vs supérieurs) sont eux aussi utilisés (104). Les techniques d'imagerie telles la

DEXA, la tomодensitométrie (TDM) et la résonance magnétique (IRM) permettent d'obtenir une mesure plus précise de la quantité de tissu adipeux dans différentes régions du corps (105-107). Elles ont aussi l'avantage de pouvoir distinguer le gras se situant au niveau sous-cutané de celui que l'on retrouve à l'intérieur de la cavité abdominale communément appelé tissu adipeux viscéral (87, 105). Ce dernier est généralement estimé à partir d'une TDM ou d'une IRM. Plus récemment, l'arrivée de nouveaux logiciels d'analyse d'images ont rendu possible l'estimation du tissu adipeux viscéral à l'aide de la DEXA (108). Cette méthode a d'ailleurs été validée chez l'enfant (108).

3.2 Association entre les mesures d'adiposité et le profil de risque cardiometabolique

Chez l'adulte, la supériorité des mesures de la composition corporelle et de la distribution du tissu adipeux comme prédicteur du risque cardiometabolique est très bien documentée (86, 105, 109). Bien que l'association entre un IMC plus élevé et le risque de développer différents problèmes de santé soit sans équivoque, plusieurs individus considérés comme étant obèses sur la base de leur poids corporel ne présentent pourtant pas d'altération métabolique, alors que d'autres ayant un poids considéré comme normal ont de telles altérations (110). Le fait que pour un même IMC, la quantité et la distribution du tissu adipeux puissent être variables entre les individus pourrait, du moins, en partie, expliquer ce phénomène (110, 111). En effet, le pourcentage de gras serait un meilleur prédicteur du risque cardiometabolique que l'IMC (109). La distribution du tissu adipeux serait aussi déterminante, l'obésité de type androïde étant davantage associée à un profil cardiometabolique altéré (105). De plus, la quantité de tissu adipeux viscéral serait un meilleur indicateur que le tissu adipeux sous-cutané (110).

Chez l'enfant, l'association entre les différentes mesures d'adiposité et le profil de risque cardiometabolique semble moins claire, d'où l'intérêt de s'y attarder davantage (86). En ce sens, des études ont été effectuées dans le but de comparer différentes mesures d'adiposité quant à leur capacité à prédire certains paramètres dont la pression artérielle, les lipides sanguins, le profil glycémique et des marqueurs inflammatoires. Certaines d'entre elles ont montré que la circonférence de la taille, le rapport entre la circonférence de la taille et la grandeur ainsi que la masse grasse étaient bel et bien associés au risque cardiometabolique pendant l'enfance ou l'adolescence, mais qu'ils ne prédisaient pas nécessairement mieux ce

risque que l'IMC (112-115). Par ailleurs, deux études ont mené à la conclusion que les mesures directes de composition corporelle et de distribution du tissu adipeux obtenues par DEXA n'étaient pas plus fortement associées au risque cardiométabolique que les mesures indirectes comme l'IMC, la circonférence de la taille, le ratio de la circonférence de la taille et de la grandeur (116, 117).

D'autres études vont toutefois à l'encontre de ces résultats. Chez des enfants en surpoids ou obèses, il a été démontré que l'ajout d'une mesure de distribution de tissu adipeux à une mesure d'adiposité totale permettait une meilleure prédiction du risque cardiométabolique, autant en utilisant des mesures directes (DEXA) qu'indirectes (anthropométrie) (118). Une autre étude a montré que le ratio de gras androïde/gynoïde, mesuré à l'aide de la DEXA, était plus fortement associé à la résistance à l'insuline et aux lipides sanguins comparativement au pourcentage de gras et à l'IMC (119). Chez les garçons, ces associations demeuraient significatives même parmi ceux qui avaient un IMC faible (tertile inférieur), mettant ainsi en évidence l'importance de la distribution du tissu adipeux, même chez les enfants de poids normaux (119). Enfin, les résultats d'une récente étude ont montré que l'ajout d'une combinaison de mesures d'adiposité directes obtenues à l'aide de la DEXA (par exemple, le pourcentage de gras total, la masse grasse androïde et le rapport masse grasse/grandeur²) à une combinaison de mesures indirectes (catégorie d'IMC, circonférence de la taille et ratio de la circonférence de la taille/grandeur) permettait une meilleure prédiction du niveau de résistance à l'insuline (117).

Par ailleurs, certaines évidences montrent que le tissu adipeux viscéral serait associé à un profil cardiométabolique défavorable chez l'enfant et l'adolescent, tout comme chez l'adulte. En effet, certaines études ont démontré qu'il était associé à différents paramètres du profil lipidique, d'insulinémie, de résistance à l'insuline, de pression artérielle, du syndrome métabolique et de stéatose hépatique non alcoolique (108, 120, 121). Une étude a aussi montré une association négative avec la sensibilité à l'insuline (108), bien que deux autres n'aient pas observé d'association significative avec ce paramètre (120, 122). Quoique peu d'études aient comparé le tissu adipeux viscéral à d'autres mesures d'adiposité, il semble qu'il serait plus susceptible d'être impliqué dans le développement du syndrome métabolique et de la stéatose hépatique non alcoolique que le tissu adipeux sous-cutané au niveau

abdominal (121). De plus, une autre étude a montré des associations positives entre le tissu adipeux viscéral et les niveaux sanguins de triglycérides et d'insuline qui étaient indépendantes de la masse grasse totale et de la quantité de tissu adipeux abdominal sous-cutané (120).

En résumé, bien que l'IMC soit une mesure couramment utilisée, sa capacité à prédire l'adiposité chez l'enfant est limitée. L'utilisation de méthodes d'analyse de la composition corporelle permet d'obtenir des mesures plus exactes de l'adiposité. Certaines évidences suggèrent que les mesures de la composition corporelle et de la distribution du tissu adipeux seraient davantage associées au risque cardiométabolique chez l'enfant, quoique cela soit actuellement moins clair que chez l'adulte.

CHAPITRE 2 : OBJECTIFS ET HYPOTHÈSES

Tel que discuté à la section précédente, le DG est associé à différentes complications lors de la naissance du nouveau-né qui y a été exposé. De plus en plus d'études suggèrent aussi une association entre l'exposition au DG et la santé à plus long terme. Entre autres, il semble que les individus exposés pourraient être plus à risque de surpoids ou d'obésité, de DT2 et de maladies cardiovasculaires, bien que les études présentement disponibles demeurent contradictoires. En ce sens, il devient primordial d'identifier si les enfants nés d'une grossesse compliquée par un DG présentent des altérations métaboliques précoces pouvant prédisposer au développement de ces maladies chroniques dans le futur. Dans cette optique, l'objectif général de ce projet de maîtrise est d'étudier l'association entre l'exposition prénatale au DG et le profil de risque cardiométabolique des enfants exposés à ce DG pendant leur période fœtale.

L'une des hypothèses pouvant expliquer un risque plus élevé de DT2 et de maladies cardiovasculaires chez les individus ayant été exposés au DG durant la grossesse pourrait être la présence d'une plus grande adiposité. Ainsi, plusieurs études ont été effectuées dans le but de vérifier l'association entre l'exposition prénatale au DG ou à un diabète préexistant et l'adiposité pendant l'enfance, l'adolescence ou l'âge adulte. Toutefois, la majorité de celles-ci ont utilisé l'IMC en tant que mesure d'adiposité et ont mené à des résultats contradictoires. Tel que mentionné lors de la problématique, l'utilisation de l'IMC comme mesure d'adiposité comporte certaines limites. De surcroit, l'utilisation d'autres mesures pourrait permettre une meilleure prédiction du risque cardiométabolique. Actuellement, peu d'auteurs ont étudié un ensemble de mesures de composition corporelle et de distribution du tissu adipeux chez les enfants exposés au DG. Le premier objectif spécifique de ce projet de maîtrise est donc le suivant :

Objectif spécifique 1 : Comparer la composition corporelle et la distribution du tissu adipeux d'enfants exposés et non exposés au DG *in utero*.

Hypothèse 1 : Les enfants exposés au DG ont une plus grande quantité de tissu adipeux abdominal et viscéral que ceux qui ne l'ont pas été.

Afin de déterminer si de possibles altérations de la composition corporelle et de la distribution du tissu adipeux pourraient prédisposer les enfants exposés au DG à développer un DT2, le deuxième objectif spécifique de ce projet est le suivant :

Objectif spécifique 2 : Déterminer si les mesures de composition corporelle et de distribution du tissu adipeux sont associées au profil glycémique des enfants exposés au DG *in utero*.

Hypothèse 2 : Les mesures de composition corporelle et de distribution du tissu adipeux sont positivement associées à la glycémie et l'insulinémie à jeun, ainsi qu'à l'hémoglobine glyquée (HbA1C) et à l'HOMA-IR chez les enfants exposés au DG *in utero*.

CHAPITRE 3 : POPULATION À L'ÉTUDE ET RECRUTEMENT

L'étude de cohorte *GDM2* s'est déroulée entre les années 2012 et 2017 à l'Unité clinique de l'Institut sur la nutrition et les aliments fonctionnels (INAF), située sur le campus de l'Université Laval (Québec, Canada). Des enfants nés entre 2003 et 2013 suite à une grossesse compliquée ou non compliquée par un DG ont été recrutés, de même que leur mère. Afin de contacter ces familles, des lettres d'invitation ont d'abord été envoyées aux femmes ayant reçu un diagnostic de DG selon les dossiers médicaux de l'Hôpital Saint-François d'Assise et du Centre hospitalier universitaire de l'Université Laval (CHUL), à Québec, ainsi que selon les données de la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ). D'autres familles ont aussi été recrutées via des annonces publiées sur les réseaux sociaux (*Facebook*) et sur des sites internet liés à la santé. Enfin, des courriels ont été envoyés aux membres de la communauté universitaire. Les enfants nés d'une grossesse compliquée par un DT2 ou un DT1 n'étaient pas autorisés à participer. Au total, 169 enfants âgés de 2 à 16 ans ont consenti à participer au projet. Leur participation impliquait une seule visite à l'INAF, où l'ensemble des mesures d'intérêt étaient effectuées et les questionnaires étaient complétés. L'étude *GDM2* a été approuvée par le Comité d'éthique de l'Université Laval (2011-196-A-4 R-3) ainsi que par le Comité d'éthique du Centre hospitalier universitaire (CHU) de Québec – Université Laval (2015-2031).

CHAPITRE 4 : ASSOCIATION ENTRE UNE EXPOSITION PRÉNATALE AU DIABÈTE GESTATIONNEL ET LA COMPOSITION CORPORELLE ET LA DISTRIBUTION DU TISSU ADIPEUX DES ENFANTS

Association of Prenatal Exposure to Gestational Diabetes with Offspring Body Composition and Regional Body Fat Distribution

Michèle Kearney, Julie Perron, Isabelle Marc, S. John Weisnagel, André Tchernof et Julie Robitaille

Kearney M, Perron J, Marc I, Weisnagel SJ, Tchernof A, Robitaille J. Association of Prenatal Exposure to Gestational Diabetes with Offspring Body Composition and Regional Body Fat Distribution. *Clinical Obesity* 2018; 8(2): 81-87.

© 2017 World Obesity Federation (utilisation permise par John Wiley and Sons)

Cet article a été publié dans le journal *Clinical Obesity* le 13 décembre 2017, en ligne, et le 7 mars 2018 dans un numéro du journal (1). Les résultats présentés dans celui-ci ont été diffusés dans une présentation par affiche au congrès *American Diabetes Association 77th Scientific Sessions* en juin 2017. Le résumé soumis pour le congrès a été publié dans le supplément du journal *Diabetes*, en juin 2017.

RÉSUMÉ

Le but de cette étude était de comparer la composition corporelle et la distribution du tissu adipeux de 56 enfants ayant été exposés (GDM+) et de 30 enfants n'ayant pas été exposés (GDM-) au DG *in utero* et d'étudier l'association entre ces variables et le profil glycémique des enfants. La grandeur, le poids et la circonférence de taille ont été mesurés. La composition corporelle du corps entier et de certaines régions spécifiques a été mesurée par DEXA. Les concentrations plasmatiques d'insuline et de glucose à jeun ainsi que de HbA1C ont été mesurées et l'indice HOMA-IR a été calculé. La circonférence de la taille, le pourcentage de gras, la masse grasse androïde, le pourcentage de gras androïde et le rapport entre les pourcentages de gras androïde et gynoïde étaient plus élevés chez les enfants GDM+. Les mesures d'adiposité de ces derniers étaient également positivement corrélées à leur HbA1C.

Association of prenatal exposure to gestational diabetes with offspring body composition and regional body fat distribution

M. Kearney^{1,2}, J. Perron², I. Marc³, S. J. Weisnagel^{3,4}, A. Tchernof^{1,2,3} and J. Robitaille^{1,2,3}

¹*School of Nutrition, Laval University, Québec, Canada.*

²*Institute of Nutrition and Functional Foods (INAF), Laval University, Québec, Canada.*

³*Endocrinology and Nephrology Axis, CHU de Québec Research Center, Québec, Canada.*

⁴*Diabetes Research Unit, Laval University Medical Research Center, Québec, Canada.*

Keywords:

Body composition, children health, fat distribution, gestational diabetes.

Running title:

Gestational diabetes and children adiposity

Address for correspondence:

Professor J. Robitaille,
School of Nutrition,
Institute of Nutrition and Functional Foods (INAF),
Laval University,
Pavillon des services, Room 2729N,
2440 Boul. Hochelaga,
Quebec, Quebec, G1V 0A6, Canada.
Email: julie.robitaille@fsaa.ulaval.ca

These results have been presented to the American Diabetes Association 77th scientific sessions (June 9-13, 2017, San Diego, California).

WHAT IS ALREADY KNOWN ABOUT THIS SUBJECT

- Although body mass index (BMI) is frequently used to assess children adiposity, other anthropometric measures may be better indicators of cardiometabolic risk.
- Few studies investigated others adiposity measures in children exposed to gestational diabetes.

WHAT THIS STUDY ADDS

- In the current study, adiposity of children exposed to gestational diabetes is evaluated in a more complete and precise manner with assessment of body composition and fat distribution by dual-energy X-ray absorptiometry.
- This study also investigates the association of those adiposity measures with children glycaemic and insulin profile.

SUMMARY

The aim of this cohort study was to compare body composition and regional body fat distribution between children exposed (GDM+) or unexposed (GDM-) *in utero* to gestational diabetes mellitus (GDM) and to investigate the association with the glycaemic and the insulin profile. Data from 56 GDM+ and 30 GDM- were analysed. Height, weight and waist circumference were measured. Total and regional body composition was measured by dual-energy X-ray absorptiometry. Insulin, glucose and HbA1c were obtained from a fasting plasma sample, and the HOMA-IR index was calculated. ANOVA was performed to compare adiposity measures between GDM+ and GDM-. Associations between the glycaemic and insulin profile and adiposity measures were studied using partial Pearson correlations. Mean age was 6.6 ± 2.3 years. Waist circumference, fat mass percentage, android fat mass, android fat mass percentage and android-to-gynoid fat mass ratio were higher among GDM+, and lean mass percentage was lower ($P < 0.05$). Among GDM+ children, body mass index (BMI) z score, waist circumference, fat mass percentage, android fat mass percentage and android-to-gynoid fat mass ratio were all positively correlated with HbA1C ($r = 0.32-0.43$, $P < 0.05$). Prenatal exposure to GDM is associated with increased total and abdominal adiposity. This increased adiposity observed among GDM+ children is associated with an altered glycaemic profile. This study is registered in the Clinical Trials.gov registry (NCT01340924).

INTRODUCTION

Gestational diabetes mellitus (GDM) is a state of glucose intolerance that is first diagnosed during pregnancy (1). In addition to neonatal complications, such as macrosomia and hypoglycaemia at birth (2), growing evidence suggests that GDM is associated with long-term health risks in children exposed *in utero* (3). Results from a multi-ethnic case–control study comparing youth with and without a diagnosis of type 2 diabetes demonstrated an association between intrauterine exposure to maternal diabetes (including both GDM and pregestational diabetes) and type 2 diabetes in youth (4). In a recent multinational study, prenatal exposure to GDM was positively associated with obesity at 9–11 years of age (5). Accordingly, results from a cohort study of 7355 mothers and their children reported an increased risk of overweight and obesity in children exposed to GDM (6).

Although body mass index (BMI) is frequently used to assess children’s adiposity, other anthropometric measures may be better indicators of cardiometabolic risk (7). In order to improve our understanding of the relationship between GDM exposure and long-term health risk, there is a need for more studies investigating the adiposity of children born from a GDM pregnancy in a more precise manner (5, 8). As body composition and fat distribution may be predictive of cardiometabolic disease, their consideration would be of primary interest (7). Therefore, our study aims to compare body composition and regional body fat distribution between children who have been exposed or not exposed to GDM *in utero* and to investigate the association of adiposity measures with the glycaemic and insulin profile.

MATERIALS AND METHODS

Study population

Subjects were children aged between 3 and 12 years who participated in an ongoing cohort study that aims to evaluate the impact of GDM exposure during pregnancy and the influence of prenatal and postnatal lifestyle factors on offspring metabolic alterations predicting future risk of type 2 diabetes and obesity in childhood. This study started in 2012 and is taking place at the Institute of Nutrition and Functional Foods (INAF) at Laval University (Quebec City, Canada). Mothers who had a pregnancy complicated or not complicated by GDM between 2003 and 2013 were recruited, as well as their children. They were recruited through invitation letters sent to women with a diagnosis of GDM according to medical records of

the two major hospitals with a neonatal care unit in the metropolitan area of Quebec City (*Hôpital Saint-François d'Assise, Centre Hospitalier de l'Université Laval – CHUL*) or according to administrative data from the provincial health plan registry (*Régie de l'assurance maladie du Québec*) (9). Recruitment was also conducted by emails sent to Laval University community as well as posts on Facebook and healthcare websites. Children born from a pregnancy complicated by type 1 or type 2 diabetes were not eligible. The GDM status during pregnancy was obtained from medical records (53%) or from the provincial health plan registry (*Régie de l'assurance maladie du Québec*) databanks (39%). For the remaining participants (8%), GDM status was selfreported. Outcomes were measured during a 1 h visit that took place at the INAF clinical unit. Written consent was obtained from all participants. This project was approved by the Laval University Ethics Committee (2011–196-A-4 R-3) and the *Centre hospitalier universitaire de Québec - Université Laval* Ethics Committee (2015–2031) and is registered in the Clinical Trials.gov registry (NCT01340924).

Outcomes

Adiposity measures

Children's height was measured to the nearest millimetre with a stadiometer. Weight was measured to the nearest 0.1 kg with a calibrated balance (Tanita BC-418, Tanita Corporation of America Inc., Arlington Heights, IL, USA), and BMI was calculated (kg m^{-2}). Weight and BMI z scores were obtained from the WHO AnthroPlus software (version 1.0.4, World Health Organization, Geneva, Switzerland). As weight-for-age cannot distinguish between height and body mass during the pubertal growth spurt, weight z score was available for children under 10 years only (10). Waist circumference was measured twice to the nearest millimetre at the umbilical level (11). The average of the two measures was considered for the analysis. Total body composition was measured with a dual-energy X-ray absorptiometry scanner (DXA, GE Lunar Prodigy Bone Densitometer, GE Healthcare Lunar, Madison, WI, USA) by trained professionals using the Lunar enCORE software version 13.40. Thereafter, the first step was to exclude subjects with blurred images. To do so, two trained professionals (MK and JP) independently examined all scans to identify subjects with blurred image (i.e., when a deformation of body outlines was observed, probably caused by children movements during the exam). Disagreements were resolved by a third investigator (JR), and seven subjects were finally excluded. All scans were subsequently examined by a unique trained

professional (MK) to ensure that lines automatically positioned by the software were correctly aligned with specific anatomic points and to manually adjust these lines when needed. This procedure ensures that all body parts, including the android and gynoid regions, were correctly framed in the regions of interest. As such, the head line and the caudal limit of the android region were exactly placed at the base of the chin and at the top of the iliac crest, respectively. The upper limit of the android region was then automatically set to a height corresponding to 20% of the distance between the caudal limit and the head line. The upper limit of the gynoid region was automatically set below the android region, at a distance of 1.5 times the height of the android region. The caudal limit of the gynoid region was automatically set to a distance of 2 times the height of the android region. Thereafter, all scans were transferred to the Lunar enCORE software version 14.1 to create the report of all body fat measures because this version includes the CoreScan option, which enables the estimation of visceral fat. Total fat mass, lean mass and their proportion were obtained. Fat mass and fat mass percentage in the android and the gynoid regions were assessed, and the android-to-gynoid fat mass ratio was calculated (android fat mass percentage/gynoid fat mass percentage). Furthermore, we obtained the visceral fat mass and the visceral fat volume in the android region, a method that has been previously validated in the paediatric population (11).

Glycaemic and insulin profile

Blood samples were collected after a 12-h fasting period. Plasma glucose was measured enzymatically by hexokinase (12), and plasma insulin was measured by electrochemiluminescence (Roche Diagnostics, Indianapolis, IN, USA). The glycated haemoglobin (HbA1c) level was measured using the Cobas Integra 800 analyser standardized to the National Glycated Haemoglobin Standardization Program (Integra Inc., Roche, Switzerland). The homeostasis model assessment for insulin resistance (HOMA-IR) index was calculated (fasting insulinemia ($\mu\text{U L}^{-1}$)*fasting glycaemia (mmol L^{-1})/22.5) (13).

Other measurements

Information regarding pregnancy, breastfeeding and sociodemographic characteristics was obtained from the mother using self-administered questionnaires. Birth weight z score was calculated according to a population-based Canadian reference of birth weight for gestational

age (14). Pubertal status was assessed by a questionnaire based on the Marshall and Tanner method (15, 16). The questionnaire was filled by children or their mother, according to their age and their preference. Children who were at least at Tanner stage 2 for genital/breast development or for pubic hair development were considered to have reached puberty onset (17). Information about lifestyle habits was also collected. A first 24-h food recall was administered, in person, using the Automated Multiple Pass Method. The recall was administered to the mother if the children were younger than 10 years and to the children if they were older. In each case, both the mother and the child were present to add information, when needed. A second 24-h food recall was administered to the mother, by phone, within 7–10 days after the visit to the testing unit. Both recalls were analysed with the Nutrition Data System for Research software (NDSR version 2011, Nutrition Coordinating Center, University of Minnesota, Minneapolis, MN, USA), and the average caloric intake was obtained. Mother's current waist circumference was measured twice, to the nearest millimetre, at the midpoint between the iliac crest and the lateral lowest limb, and the average of the two measures was calculated (18). Mother's fat mass percentage was obtained by bioelectrical impedance analysis (Tanita BC-418). Height, weight and calculation of BMI were obtained by following the same method used for children.

Statistical analyses

Participants' characteristics were compared between children exposed (GDM+) and unexposed (GDM-) to GDM *in utero* using Chi-square tests for categorical variables and student t-tests for continuous variables. ANOVA was used to compare adiposity measures and glycaemic and insulin profile between groups with adjustments for age and gender. The HPGENSELECT procedure, which uses maximum likelihood techniques and a stepwise selection method, was used to determine for which additional covariables it was relevant to adjust among the following: pubertal onset status (yes/no), breastfeeding (yes/no), total duration of breastfeeding (months), birth weight z score, daily energy intake, annual family income and the mother's current BMI. Subsequently, pubertal status, birth weight z score and the mother's current BMI were added in the model for adiposity measures variables. Variables were transformed according to Box-Cox analysis, when needed, to meet basic assumptions of the model. Partial Pearson correlation coefficients were calculated to study the association between adiposity measures and the fasting glycaemic and insulin profile

among GDM+ children, with adjustments for age and gender. Participants who had missing data for a variable were excluded from specific analyses that required this variable. Statistical significance was fixed to $P < 0.05$, and the SAS software (version 9.4, SAS Institute Inc.; Cary, NC, USA) was used for analyses.

RESULTS

In total, 161 children participated in the study, but 86 of them (56 GDM+ children and 30 GDM-) were included in these analyses as they had complete measures of body composition and fat distribution. Participants' characteristics according to GDM exposure status are presented in Table 1. GDM+ children tended to be younger ($P = 0.091$). Birth weight was similar between groups. Although gestational age at birth was lower among GDM+ children ($P = 0.024$), birth weight for gestational age z score was also similar. Energy intake and the proportion of breastfed children tended to be lower among GDM+ children ($P = 0.077$ and 0.090 , respectively). Furthermore, current BMI, waist circumference and fat mass percentage were higher among mothers of GDM+ children ($P = 0.015$, 0.003 and 0.011 , respectively).

Associations between GDM exposure status and the various adiposity measures are shown in Table 2. Weight z score, BMI z score and total lean mass were similar between groups ($P = 0.508$, 0.224 and 0.959 , respectively). Nevertheless, GDM+ children tended to have increased total fat mass ($P = 0.098$), and they had a significantly higher fat mass percentage and lower lean mass percentage compared to GDM- children ($P = 0.022$ and 0.025 , respectively). GDM+ children also presented a higher total and relative amount of fat in the android region ($P = 0.048$ and 0.025 , respectively), a larger waist circumference ($P = 0.034$) and a higher android-to-gynoid fat mass ratio ($P = 0.019$). The total and relative amount of fat in the gynoid region tended to be higher among GDM+ children, although this difference did not reach statistical significance ($P = 0.062$ and 0.051 , respectively). The estimated volume of visceral adipose tissue in the android region was not associated with GDM exposure status. Adjustment for birth weight z score did not substantially change these results. On the other hand, additional adjustment for mother's BMI attenuated the associations in a more important manner as none of the outcomes remained significantly higher. Adjustment for the mother's waist circumference or fat mass percentage attenuated the associations in a similar manner (data not shown). Regarding the fasting glycaemic and

insulin profile, none of the four biochemical markers was associated with GDM exposure status (Table 3).

As shown in Table 4, among GDM+ children, BMI z score, waist circumference, fat mass percentage, android fat mass percentage and android-to-gynoid fat mass ratio were all positively correlated with HbA1C ($r = 0.32$ – 0.43 , $P < 0.05$). In addition, BMI z score and waist circumference tended to be positively correlated with fasting glycaemia ($r = 0.26$ and 0.25 , respectively, $P < 0.10$). None of the adiposity measures were correlated with fasting insulinemia and HOMA-IR.

DISCUSSION

In this cohort study, being born from a mother with a pregnancy complicated by GDM was associated with alterations in fat mass proportion and distribution. Indeed, *in utero* exposure to GDM was associated with a higher fat mass proportion and with indicators of abdominal fat deposition. Moreover, these alterations were associated with a less favourable glycaemic profile.

Results from this study showed that GDM+ children presented increased fat mass percentage compared to GDM– children. This is in agreement with results from a multinational cohort study conducted by Zhao *et al.*, where the body fat z score was also higher among children aged 9–11 years who have been exposed to GDM *in utero* compared to children who have not been exposed (5). However, this study also reported an increased BMI z score among children exposed to GDM, which was not observed in the current study (5). In contrast, Wright *et al.* observed an association between GDM exposure and children's adiposity measured by the sum of skinfolds, but not by BMI z score at 3 years old (19). Moreover, in a study including overweight and normal-weight children who had been exposed or not to GDM, a main effect of GDM exposure status on fat mass percentage was observed irrespective of weight status (20). Those results combined with results obtained in the current study suggest that there might be body composition alterations in GDM+ children even in the absence of apparent increased weight. BMI is a less precise marker of adiposity compared to fat mass, suggesting that subtle changes in body composition may not be reflected by measured weight (7, 19). Considering that our cohort includes a majority of young children

(57% are 6 years old or younger), we can hypothesize that current alterations in fat mass are subtle and that alterations in BMI may not be fully apparent before a certain age (8, 19).

We also observed that GDM+ offspring presented higher measures of waist circumference, android fat mass, android fat mass percentage and android-to-gynoid fat mass ratio compared to GDM- children. Other studies reported increased waist circumference among children exposed to GDM or pre-existing diabetes (5, 8). In addition, 82 children aged 6–13 years exposed to maternal GDM from the retrospective EPOCH cohort study presented an increased subscapular-to-triceps skinfold thickness ratio, another indicator of central fat deposition, and a larger quantity of subcutaneous fat in the abdominal area, measured by magnetic resonance imaging (8). Chandler-Laney also reported an increased trunk fat mass measured by DXA among 24 children aged 5–10 years who were exposed to maternal GDM (20). These results are consistent with results obtained in the current study and suggest that children born from a pregnancy complicated by GDM are predisposed to a more centralized fat pattern, which may influence the risk of cardiovascular disease (7). Similar to the EPOCH study, we did not observe a significant increased quantity of visceral adipose tissue in the abdominal area (8). Considering that the majority of children's abdominal fat is subcutaneous and that visceral fat deposition generally increases with age, we can hypothesize that it was too early to detect increased visceral adipose tissue (8, 21, 22).

Mechanisms explaining the association between GDM exposure and alterations in fat proportion and distribution are not fully understood. Existing, albeit limited, sibling studies suggest that the association between maternal GDM or pregestational diabetes and offspring's long-term health cannot be entirely explained by genetic inheritance (23, 24). It has been proposed that maternal hyperglycaemia creates an altered *in utero* environment, which leads to foetal hyperinsulinemia (2). This may result in increased foetal growth or, more specifically, in increased fat mass at birth that could persist in childhood (2, 25–27). However, in the current study and others, the association between GDM exposure and adiposity measures remained significant after adjustment for birth weight, suggesting that the association observed cannot completely be explained by foetal overgrowth (8). One possibility is that birth weight is probably not the most precise indicator of foetal overgrowth (25). Indeed, Catalano *et al.* observed that normal weight neonates of GDM pregnancies still

present increased fat mass (27). Another explanation is that the altered *in utero* environment associated with GDM may predispose to later body composition and fat distribution alterations through epigenetic mechanisms (2, 28). In the present report, as well as in other studies (5, 8), results were attenuated when adjustments for maternal BMI or other adiposity measures were performed. Indeed, obesity is a risk factor for GDM and is associated with insulin resistance (1, 25). This physiological state, in addition to, contributing to hyperglycaemia, is also associated with increased free fatty acids and triglyceride levels, which may possibly promote foetal growth (25). Thus, maternal adiposity may contribute to the altered *in utero* environment to which the foetus is exposed in GDM pregnancies (25).

This study has some limitations. Reliable information about mothers' blood glucose levels during pregnancy was unavailable. It has been previously shown that outcomes in children born from diabetic pregnancies may be dependent on the degree of hyperglycaemia to which they were exposed *in utero* (29). Consequently, the degree of GDM severity and the glycaemic control of the recruited mothers may have modulated the association that we have observed. For the same reason, an accurate value for mothers' pre-pregnancy BMI was not available, and current BMI was used in the present study. Nevertheless, other authors noted that current BMI strongly correlates with pre-pregnancy BMI, suggesting that it is a reliable estimate (5, 30). Finally, family income was relatively high in our cohort, which may limit the generalizability of our results. This study also has many strengths. Among those, various adiposity measures of body composition and body fat distribution were investigated, while most studies reported results on children's BMI only. Moreover, adiposity measures were obtained with a DXA scan, which is considered a precise and accurate method in the paediatric population (31). Finally, only exposure to maternal GDM (not other types of diabetes) was investigated, and GDM status was medically confirmed for the majority of the participants.

This study suggests that despite a normal BMI, children born from a pregnancy complicated by GDM may present alterations in body fat proportion and distribution that are associated with a less favourable glycaemic profile. These results highlight the importance of expanding anthropometric evaluation in this population to other measurements than BMI alone, both in

research and clinical settings. Future research is needed to identify how to prevent these alterations during the prenatal period or during infancy and childhood.

CONFLICT OF INTEREST STATEMENT

Dr. Tchernof reports grants from Johnson & Johnson Medical Companies, outside the submitted work. Other authors declared no conflicts of interest.

ACKNOWLEDGEMENTS

We thank Camille Dugas, M.Sc., Roxanne Mercier, R.D. and Mélissa Bélanger (INAF, Laval University) for their implication through the course of the project; Amélie Charest, M.Sc. (INAF, Laval University) for her help with DXA scans analyses; and Laurence Desbois-Bédard (Service de consultation statistique, Laval University) for her help with statistical analyses. Finally, we thank all mothers and children who participated in the study. This project was founded by the Danone Institute of Canada (to JR) and the Canadian Diabetes Association (grant number #OG-3-14-4543-JR; 2014–2017, to JR). MK received graduate student awards from the Fondation du CHU de Québec, the Fonds de recherche du Québec-Santé (FRQS) and the Canadian Institute for Health Research (CIHR).

AUTHOR CONTRIBUTION

IM, SJW, AT and JR participated in the conception and the design of the study. MK and JP made a substantial contribution to data acquisition. MK, JP and JR participated in data analysis and interpretation. The first draft of the manuscript was written by MK, and all authors revised it critically for important intellectual content and approved the final version. JR is responsible of the integrity of the study.

Table 1. Participants' characteristics according to GDM exposure status

	GDM+ n=56	GDM- n=30	<i>p</i>
Age (years)	6.3 ± 2.4	7.0 ± 2.1	0.091
3-6 years	35 (62.5)	14 (46.7)	0.313
7-9 years	14 (25.0)	12 (40.0)	
10-12 years	7 (12.5)	4 (13.3)	
Gender			
Boys	29 (51.8)	14 (46.7)	0.651
Pubertal status ^a			
Puberty onset	12 (22.2)	4 (13.3)	0.320
Gestational age ^b	38.8 ± 1.4	39.5 ± 1.2	0.024
Birth weight (g) ^c	3346 ± 442	3267 ± 558	0.479
Birth weight > 4000 g	1 (1.9)	2 (6.9)	0.284
Birth weight <i>z</i> score ^d	0.03 ± 0.85	-0.39 ± 1.18	0.102
Birth order ^a			
1 st	26 (48.1)	17 (56.7)	0.722
2 nd	18 (33.3)	9 (30.0)	
≥3 rd	10 (18.5)	4 (13.3)	
Breastfed children ^b	46 (83.6)	29 (96.7)	0.090
Energy intake (kcal/day)	1611 ± 339	1787 ± 473	0.077
<i>Maternal characteristics</i>			
GDM treatment			
Diet ^e	51 (94.4)	-	-
Insulin ^f	33 (62.3)		
Other medication ^f	1 (1.9)		
Annual family income (\$ CA) ^g			
0 – 39 999	8 (18.2)	6 (25.0)	0.768
40 000 – 79 999	10 (22.7)	7 (29.2)	
80 000 – 99 999	9 (20.4)	3 (12.5)	
≥ 100 000	17 (38.6)	8 (33.3)	
Current BMI (kg/m ²)	27.2 ± 7.2	23.6 ± 4.4	0.015
Current waist circumference (cm)	89.4 ± 16.8	79.9 ± 8.9	0.003
Current fat mass percentage	33.8 ± 8.9	28.8 ± 7.7	0.011

Table 2. Association between *in utero* GDM exposure and adiposity measures

	GDM+ n=56	GDM- n=30	Cohen's d	<i>P</i> ¹	<i>P</i> ²	<i>P</i> ³
Weight (kg)	25.2 ± 10.9	24.9 ± 6.9	0.03	0.395	0.807	0.629
Weight <i>z</i> score ^a	0.27 ± 0.86	0.08 ± 0.71	0.24	0.508	0.771	0.727
BMI (kg/m ²)	16.6 ± 2.9	16.0 ± 1.7	0.25	0.109	0.151	0.618
BMI <i>z</i> score	0.33 ± 1.02	0.03 ± 0.81	0.33	0.224	0.376	0.918
Waist circumference (cm)	56.8 ± 8.1	55.3 ± 5.8	0.21	0.034	0.040	0.255
Fat mass (g)	7182 ± 5273	6205 ± 2323	0.49	0.098	0.157	0.997
Fat mass percentage	27.0 ± 6.4	24.7 ± 4.0	0.43	0.022	0.023	0.381
Lean mass (g)	16 988 ± 5762	17 707 ± 4676	0.14	0.959	0.649	0.411
Lean mass percentage	69.3 ± 6.2	71.5 ± 3.9	0.42	0.025	0.025	0.401
Android fat mass (g)	355.8 ± 365.8	257.4 ± 152.2	0.35	0.048	0.055	0.571
Android fat mass percentage	20.3 ± 9.4	16.7 ± 6.0	0.46	0.025	0.023	0.359
Gynoid fat mass (g)	1157 ± 890	1005 ± 435	0.22	0.062	0.101	0.806
Gynoid fat mass percentage	32.1 ± 7.1	29.5 ± 4.8	0.43	0.051	0.048	0.519
Android-to-gynoid fat mass ratio	0.61 ± 0.17	0.56 ± 0.13	0.33	0.019	0.019	0.251
Android visceral adipose tissue mass (g)	82.6 ± 131.8	53.7 ± 42.8	0.29	0.191	0.224	0.599
Android visceral adipose tissue volume (cm ³)	87.6 ± 139.6	56.9 ± 45.4	0.30	0.193	0.228	0.605

Table 3. Association between *in utero* GDM exposure and glycaemic and insulin profile

	GDM+ n=52	GDM- n=26	Cohen's d	P[†]
Glycaemia ^a	5.09 ± 0.40	5.07 ± 0.40	0.05	0.528
Insulinemia ^a	59.2 ± 25.9	55.2 ± 17.4	0.18	0.204
HbA _{1c}	0.053 ± 0.003	0.052 ± 0.002	0.39	0.107
HOMA-IR ^b	1.97 ± 1.02	1.80 ± 0.66	0.20	0.155

Table 4. Association between adiposity measures and fasting glycaemic and insulin profile among GDM+ children

	Glycaemia ^a	Insulinemia ^a	HbA _{1c} ^a	HOMA-IR ^a
BMI z score	0.26*	0.14	0.37**	0.17
Waist circumference	0.25*	0.19	0.37**	0.21
Fat mass percentage	0.17	0.21	0.43**	0.22
Android fat mass percentage	0.21	0.08	0.41**	0.11
Android-to-gynoid fat mass ratio	0.22	0.01	0.32**	0.05

Table Legends

Table 1: Results are expressed as raw means \pm standard deviations or n (%). *P* values in bold are below 0.05. GDM: gestational diabetes mellitus, GDM+: exposed to gestational diabetes *in utero*, GDM-: unexposed to gestational diabetes *in utero*, ^an=84 ^bn=85 ^cn=82 ^dn=81 ^en=54 ^fn=53 ^gn=68

Table 2: Results are expressed as raw means \pm standard deviations. *P* values in bold are below 0.05. BMI: body mass index, GDM: gestational diabetes mellitus, GDM+: exposed to gestational diabetes *in utero*, GDM-: unexposed to gestational diabetes *in utero* ¹Adjusted for age and sex (except for *z* scores) and puberty onset (yes/no) ²Adjusted for age and sex (except for *z* scores), puberty onset (yes/no) and birthweight *z* score ³Adjusted for age and sex (except for *z* scores) puberty onset (yes/no), birthweight *z* score and actual maternal BMI, ^an=75

Table 3: Results are expressed as raw means \pm standard deviations. GDM+: exposed to gestational diabetes *in utero*, GDM-: unexposed to gestational diabetes *in utero*, HOMA-IR: Homeostasis model assessment for insulin resistance, ¹Adjusted for age and sex, ^an=25 for GDM- children, ^bn=24 for GDM- children

Table 4: Results are expressed as partial Pearson's correlation coefficients (*r*) with adjustments for age and sex. Coefficients in bold represent a significant correlation (*P* < 0.05). BMI: body mass index, GDM+: exposed to gestational diabetes *in utero*, HbA_{1c}: glycated hemoglobin, HOMA-IR: Homeostasis model assessment for insulin resistance, ^an=52, * *p*<0.10, ** *p*<0.05

REFERENCES

1. Comité d'experts des Lignes directrices de pratique clinique de l'Association canadienne du diabète. Lignes directrices de pratique clinique de l'Association canadienne du diabète pour la prévention et le traitement du diabète au Canada. *Can J Diabetes* 2013; 37: S361–S598.
2. Kc K, Shakya S, Zhang H. Gestational diabetes mellitus and macrosomia: a literature review. *Ann Nutr Metab* 2015; 66: 14–20.
3. Burlina S, Dalfrà MG, Lapolla A. Short- and long-term consequences for offspring exposed to maternal diabetes: a review. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2017; 16: 1–8.
4. Dabelea D, Mayer-Davis EJ, Lamichhane AP et al. Association of intrauterine exposure to maternal diabetes and obesity with type 2 diabetes in youth: the SEARCH case-control study. *Diabetes Care* 2008; 31: 1422–1426.
5. 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: 2339–2348.
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: 1449–1456.
7. Weber DR, Leonard MB, Zemel BS. Body composition analysis in the pediatric population. *Pediatr Endocrinol Rev* 2012; 10: 130–139.
8. Crume TL, Ogden L, West NA et al. Association of exposure to diabetes in utero with adiposity and fat distribution in a multiethnic population of youth: the exploring perinatal outcomes among children (EPOCH) study. *Diabetologia* 2011; 54: 87–92.
9. Vigneault J, Lemieux S, Garneau V et al. Association between metabolic deteriorations and prior gestational diabetes according to weight status. *Obesity (Silver Spring)* 2015; 23: 345–350.
10. World Health Organization. 2017. Growth reference 5–19 years [WWW document]. URL http://www.who.int/growthref/who2007_weight_for_age/en/.
11. Norris B, Wilson JR. *Childata: The Handbook of Child Measurements and Capabilities: Data for Design Safety*. Consumer Safety Unit, Department of Trade and Industry: London, 1995.
12. Richterich R, Dauwalder H. Determination of plasma glucose by hexokinase-glucose-6-phosphate dehydrogenase method. *Schweiz Med Wochenschr* 1971; 101: 615–618.
13. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412–419.
14. Kramer MS, Platt RW, Wen SW et al. A new and improved population-based Canadian reference for birth weight for gestational age. *Pediatrics* 2001; 108: E35.
15. Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child* 1970; 45: 13–23.
16. Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child* 1969; 44: 291–303.
17. Rasmussen AR, Wohlfahrt-Veje C, Tefre de Renzy-Martin K et al. Validity of self-assessment of pubertal maturation. *Pediatrics* 2015; 135: 86–93.
18. Lohman TRA, Martorel R. *Standardization of Anthropometric Measurements: The Airlie (VA) Consensus Conference*. Human Kinetics Publishers: Champaign, IL, 1988, pp. 39–80.

19. Wright CS, Rifas-Shiman SL, Rich-Edwards JW et al. Intrauterine exposure to gestational diabetes, child adiposity, and blood pressure. *Am J Hypertens* 2009; 22: 215–220.
20. Chandler-Laney PC, Bush NC, Granger WM et al. Overweight status and intrauterine exposure to gestational diabetes are associated with children's metabolic health. *Pediatr Obes* 2012; 7: 44–52.
21. Suliga E. Visceral adipose tissue in children and adolescents: a review. *Nutr Res Rev* 2009; 22: 137–147.
22. Benfield LL, Fox KR, Peters DM et al. Magnetic resonance imaging of abdominal adiposity in a large cohort of British children. *Int J Obes (Lond)* 2008; 32: 91–99.
23. Lawlor DA, Lichtenstein P, Langstrom N. Association of maternal diabetes mellitus in pregnancy with offspring adiposity into early adulthood: sibling study in a prospective cohort of 280,866 men from 248,293 families. *Circulation* 2011; 123: 258–265.
24. Dabelea D, Pettitt DJ. Intrauterine diabetic environment confers risks for type 2 diabetes mellitus and obesity in the offspring, in addition to genetic susceptibility. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001; 14: 1085–1091.
25. Catalano PM, Hauguel-De Mouzon S. Is it time to revisit the Pedersen hypothesis in the face of the obesity epidemic? *Am J Obstet Gynecol* 2011; 204: 479–487.
26. Logan KM, Gale C, Hyde MJ, Santhakumaran S, Modi N. Diabetes in pregnancy and infant adiposity: systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2016; 102: F65–F72.
27. Catalano PM, Thomas A, Huston-Presley L, Amini SB. Increased fetal adiposity: a very sensitive marker of abnormal in utero development. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189: 1698–1704.
28. Bouchard L. Epigenetics and fetal metabolic programming: a call for integrated research on larger cohorts. *Diabetes* 2013; 62: 1026–1028.
29. Zhu Y, Olsen SF, Mendola P et al. Growth and obesity through the first 7 y of life in association with levels of maternal glycemia during pregnancy: a prospective cohort study. *Am J Clin Nutr* 2016; 103: 794–800.
30. Hu G, Tian H, Zhang F et al. Tianjin gestational diabetes mellitus prevention program: study design, methods, and 1-year interim report on the feasibility of lifestyle intervention program. *Diabetes Res Clin Pract* 2012; 98: 508–517.
31. Helba M, Binkovitz LA. Pediatric body composition analysis with dual-energy X-ray absorptiometry. *Pediatr Radiol* 2009; 39: 647–656.

CHAPITRE 5 : DISCUSSION ET CONCLUSION

Le DG est une complication qui affecte plusieurs grossesses au Canada (42). L'augmentation de sa prévalence dans les dernières années (43) renforce l'importance de s'attarder davantage à ses facteurs de risque et à ses impacts, tant sur la santé des mères que sur celle des enfants ayant été exposés pendant la grossesse. Bien que les complications périnatales pouvant affecter les enfants nés d'une grossesse compliquée par un DG soient relativement bien connues, plus d'études sont nécessaires pour mieux identifier les complications pouvant survenir à plus long terme et pour mieux comprendre comment et à quel moment elles se développent. En ce sens, ce projet de maîtrise visait à étudier l'association entre l'exposition prénatale au DG et le profil de risque cardiométabolique des enfants exposés.

1. Retour sur les objectifs

1.1 Objectif spécifique 1

Le premier objectif spécifique du présent projet était de comparer la composition corporelle et la distribution du tissu adipeux d'enfants exposés et non exposés au DG *in utero*. Les résultats de l'article présenté au chapitre 4 montrent que le fait d'avoir été exposé au DG pendant la grossesse est associé à une altération de la composition corporelle. En effet, dans cette cohorte de 86 enfants âgés de trois à douze ans, l'exposition au DG était associée à un pourcentage de gras corporel plus élevé, mais n'était pas associée au poids corporel, ni à l'IMC. Puisque la DEXA est une méthode qui mesure l'adiposité de manière plus directe que l'IMC (87, 91, 96), il est possible qu'elle permette de détecter les différences plus subtiles qui peuvent exister entre les enfants en bas âge ayant été exposés et non exposés au DG *in utero* (71).

Toujours en lien avec le premier objectif spécifique du projet, des altérations au niveau de la distribution du tissu adipeux ont aussi été observées. Les résultats montrent que les enfants exposés au DG ont une plus grande masse et une plus grande proportion de tissu adipeux dans la région abdominale en plus d'avoir un rapport du pourcentage de gras androïde sur gynoïde plus élevé comparativement aux enfants non exposés, ce qui confirme une partie de la première hypothèse de départ. Une plus grande quantité de tissu adipeux viscéral n'a toutefois pas été observée chez les enfants exposés au DG, venant ainsi infirmer l'autre partie de cette hypothèse. Puisque la majorité du tissu adipeux des enfants se situe dans la portion

sous-cutanée et que la quantité de tissu adipeux viscéral, elle, augmente avec l'âge, il est possible de croire que les enfants de la présente cohorte étaient trop jeunes pour pouvoir observer des altérations à ce niveau (61, 123, 124).

Plusieurs mécanismes peuvent expliquer les associations observées entre l'exposition au DG et les altérations de la composition corporelle et du tissu adipeux pendant l'enfance. Une explication possible serait le partage, entre la mère et l'enfant, de gènes et d'habitudes de vie qui prédisposent au DG et qui sont associés à l'obésité, à la composition corporelle ou à la distribution du tissu adipeux (53). La littérature actuelle suggère toutefois qu'il ne s'agirait pas de la seule explication (56, 62, 125, 126). Tel que discuté à la section 2.1 de ce mémoire, l'environnement utérin dans lequel se développe le fœtus est altéré lors des grossesses compliquées par un DG, notamment par la présence d'une concentration intra-utérine plus élevée de glucose, mais aussi d'autres nutriments comme les lipides (47-49). Cet environnement particulier est associé à une croissance fœtale augmentée et donc, à un poids et à une adiposité plus importante à la naissance (15, 48). Il est alors possible que cette plus grande adiposité persiste pendant l'enfance (52, 53). Dans les résultats présentés dans ce mémoire, un ajustement statistique pour le poids de naissance ne semblait pas atténuer les associations observées et cela est cohérent avec les résultats d'études similaires (61, 63, 71). Il n'a toutefois pas été possible d'effectuer un tel ajustement pour la masse grasse ou le pourcentage de gras à la naissance, ce qui aurait pu mener à des résultats différents. En outre, il est possible que les altérations de l'environnement utérin présentes lors des grossesses compliquées par un DG puissent entraîner des modifications épigénétiques pouvant influencer le poids, la composition corporelle ou la distribution du tissu adipeux de l'enfant à plus long terme (127-130). Enfin, les associations observées dans cet article ont été grandement atténuées par un ajustement statistique pour l'IMC, la circonférence de la taille ou le pourcentage de gras corporel de la mère, suggérant que l'adiposité maternelle contribue à ces associations de manière importante. Ce phénomène a été observé dans plusieurs autres études investiguant la présence d'altérations chez les enfants exposés au DG et est amplement discuté dans la littérature (57-60). Tel que présenté à la section 2.2 de la problématique, d'autres études ont toutefois observé des associations entre l'exposition *in utero* au diabète et des altérations de la santé des enfants qui demeuraient significatives même après un ajustement pour l'IMC de la mère (63, 64, 66, 71). Dans tous les cas, il est important de

considérer que l'obésité est un facteur de risque important du DG considérant son rôle dans la pathophysiologie de la résistance à l'insuline (27, 28). Ainsi, plusieurs auteurs suggèrent que d'inclure l'IMC de la mère comme co-variable constitue un sur-ajustement statistique et que les résultats qui en découlent doivent donc être interprétés avec une certaine prudence (13, 53, 59, 125). En ce sens, plus d'études seraient nécessaires pour mieux départager les effets distincts et synergiques d'une exposition *in utero* à l'obésité maternelle et au DG sur la santé de l'enfant. Une bonne stratégie pourrait être de comparer des enfants ayant été exposés à la fois au DG et à l'obésité maternelle, des enfants ayant été exposés à un seul de ces deux facteurs et des enfants exposés à aucun d'entre eux. Il serait aussi possible de comparer des enfants exposés et non exposés au DG en les appariant pour l'IMC pré-grossesse de leur mère.

1.2 Objectif spécifique 2

Afin d'étudier le lien possible entre l'exposition au DG, l'adiposité pendant l'enfance et la santé cardiométabolique, le second objectif spécifique était de déterminer si les mesures de composition corporelle et de distribution du tissu adipeux étaient associées au profil glycémique des enfants exposés au DG *in utero*. Les résultats de l'article présenté montrent une corrélation positive entre le score z de l'IMC, la circonférence de taille, le pourcentage de gras corporel total, le pourcentage de gras corporel dans la région androïde ainsi que le ratio du pourcentage de gras corporel androïde sur gynoïde et l'HbA1C des enfants exposés au DG. Le score z de l'IMC et la circonférence de la taille étaient aussi associés à la glycémie à jeun, cette association étant toutefois plus modeste et statistiquement non significative. Ces résultats montrent donc que l'adiposité des enfants exposés au DG est associée à un profil glycémique moins favorable, ce qui vient en quelque sorte renforcer l'importance des résultats du premier objectif spécifique énoncé plus haut. La force des associations observées était similaire pour chacune des mesures d'adiposité testées, pouvant laisser croire que les mesures de composition corporelle et de distribution du tissu adipeux ne seraient pas nécessairement de meilleurs prédicteurs du profil glycémique que le score z de l'IMC. L'objectif de ces analyses étant de voir si chacune de ces mesures d'adiposité étaient associées à un profil glycémique détérioré et non pas de comparer leur capacité à prédire les valeurs de ce profil glycémique, ces résultats doivent donc être interprétés avec prudence (108).

Considérant que l'un des mécanismes pouvant expliquer le lien entre une plus grande adiposité et un profil glycémique altéré soit la présence d'une plus grande résistance à l'insuline (28), il peut paraître surprenant d'avoir observé des corrélations significatives entre les mesures d'adiposité des enfants et l'HbA1C, mais pas avec l'HOMA-IR. Il est possible de penser que l'utilisation d'autres mesures de résistance à l'insuline aurait permis d'obtenir des résultats différents. En effet, il semble que l'HOMA-IR soit davantage un indice de la résistance à l'insuline hépatique alors que le clamp euglycémique hyperinsulinémique permettrait surtout de mesurer la résistance périphérique, soit dans les muscles squelettiques (131). La résistance hépatique aurait plus d'impact sur les valeurs de glycémie à jeun, alors que la résistance périphérique affecterait davantage les valeurs en postprandiale (131). L'HbA1C étant le reflet des glycémies en état de jeune, mais aussi en état postprandial (132), il semble possible d'avoir obtenu des associations significatives avec celui-ci, mais pas avec l'HOMA-IR.

2. Forces et limites

Pour faire suite aux résultats présentés, il est important de considérer que ce projet comporte certaines limites. Tout d'abord, il n'a pas été possible d'évaluer le contrôle glycémique des mères durant la grossesse alors qu'il aurait pu être intéressant de voir l'impact du niveau d'hyperglycémie auquel l'enfant a été exposé pendant la grossesse sur les altérations observées. En outre, l'IMC actuel des mères a été utilisé pour les ajustements statistiques, bien qu'il ait été préférable d'utiliser l'IMC pré-grossesse si ce dernier avait été disponible. Il aurait aussi été intéressant de suivre les mesures d'adiposité dans le temps plutôt que d'utiliser des mesures prises à un seul moment. Cela aurait permis de mieux déterminer à quel âge les altérations se développent, ou encore, si celles-ci persistent ou prennent de l'ampleur à l'adolescence ou à l'âge adulte. Enfin, les mères recrutées avaient un niveau socio-économique relativement élevé, pouvant ainsi limiter la généralisation des résultats obtenus à l'ensemble de la population.

Malgré ses limites, cette étude comporte aussi plusieurs forces. D'abord, elle s'intéressait spécifiquement aux enfants exposés au DG et non pas à ceux qui avaient été exposés au diabète, tous types confondus. De surcroît, plusieurs mesures de composition corporelle et de distribution du tissu adipeux ont été utilisées pour caractériser l'adiposité des enfants

contrairement à d'autres études similaires qui rapportent des mesures d'IMC uniquement. D'ailleurs, ces mesures ont été obtenues par DEXA, une méthode étant considérée comme fiable et précise pour évaluer l'adiposité des enfants (96).

3. Perspectives et conclusion

En termes d'impacts cliniques, les résultats présentés accentuent l'importance d'utiliser d'autres marqueurs conjointement à l'IMC pour évaluer l'adiposité des enfants. En effet, la circonférence de la taille ou le pourcentage de gras corporel seraient possiblement plus efficaces pour déceler la présence d'altérations métaboliques précoces chez des enfants à risque qui pourraient, pourtant, présenter un IMC normal. Si ces altérations persistent et s'amplifient à plus long terme, elles seraient susceptibles de prédisposer à l'obésité et au DT2. Dans une perspective de santé publique, il serait donc primordial de comprendre comment mieux les prévenir. Plusieurs pistes pourraient être explorées telles que la recherche de méthodes permettant un dépistage et une prise en charge plus précoce des femmes atteintes de DG, l'étude de nouveaux traitements nutritionnels pendant la grossesse ou encore, l'impact de l'adoption de certaines habitudes de vie à la naissance et lors de la petite enfance. Des analyses effectuées au sein de la cohorte *GDM2* ont d'ailleurs permis de démontrer qu'une durée d'allaitement prolongée aurait des effets possiblement bénéfiques sur le profil cardiométabolique des enfants exposés au DG, suggérant que l'environnement nutritionnel postnatal pourrait moduler la relation entre l'exposition au DG et la santé de l'enfant (133). D'autre part, il serait intéressant de voir si l'adoption de saines habitudes de vie, cette fois-ci, lors de l'enfance ou de l'adolescence, pourrait empêcher le développement ou l'aggravation des altérations métaboliques liées à une exposition prénatale au DG. Des données sur l'alimentation, l'activité physique et les habitudes de sommeil ont été recueillies chez les participants du projet *GDM2* et de futures analyses pourront aider à confirmer cette hypothèse.

En résumé, les résultats de ce projet de maîtrise ont démontré la présence d'altérations de la composition corporelle et de la distribution du tissu adipeux chez les enfants nés d'une grossesse compliquée par un diabète gestationnel ainsi qu'une association entre ces altérations et un profil glycémique défavorable. Un ensemble de plusieurs mécanismes sont susceptibles d'expliquer ce phénomène. Cependant, plus d'études sont nécessaires pour

mieux comprendre la contribution relative de chacun d'entre eux ainsi que l'interaction pouvant exister entre ceux-ci. Il sera aussi intéressant d'étudier comment prévenir le développement d'altérations métaboliques chez ces enfants ainsi que leur évolution vers le développement de maladies chroniques à long terme.

BIBLIOGRAPHIE

1. Kearney M, Perron J, Marc I, Weisnagel SJ, Tchernof A, Robitaille J. Association of prenatal exposure to gestational diabetes with offspring body composition and regional body fat distribution. *Clin Obes* 2018;8(2):81-7.
2. Gouvernement of Canada. Childhood obesity. Version current 12 september 2016. Internet: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/childhood-obesity/childhood-obesity.html> (accessed 15 january 2018).
3. Rao DP KE, Do MT, Roberts KC, Jayaraman GC. Tendances en matière d'embonpoint et d'obésité chez les enfants au Canada. *Recherche, politiques et pratiques* 2016; 36(9): 219-223.
4. Rao DP, Kropac, E, Do MT, Roberts KC, Jayaraman GC. Tendances en matière d'embonpoint et d'obésité chez les enfants au Canada. *PSPMC [serial online]* 2016; 36(9). Internet: <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/rapports-publications/promotion-sante-prevention-maladies-chroniques-canada-recherche-politiques-pratiques/vol-36-no-9-2016/tendances-matiere-embonpoint-obesite-chez-enfants-canada.html> (accessed 15 january 2018).
5. Diabète Québec. Le diabète de type 2 chez l'enfant et l'adolescent. Version current june 2014. Internet: <http://www.diabete.qc.ca/fr/comprendre-le-diabete/tout-sur-le-diabete/types-de-diabete/le-diabete-de-type-2-chez-lenfant-et-ladolescent> (accessed 15 january 2018).
6. Pereira TJ, Moyce BL, Kereliuk SM, Dolinsky VW. Influence of maternal overnutrition and gestational diabetes on the programming of metabolic health outcomes in the offspring: experimental evidence. *Biochem Cell Biol* 2015;93(5):438-51.
7. International Society for Developmental Origins of Health and Disease. A healthy start builds a bright future. Version current november 2015. Internet: <https://dohadsoc.org/wp-content/uploads/2015/11/DOHaD-Society-Manifesto-Nov-17-2015.pdf> (accessed 15 january 2018).
8. Heindel JJ, Vandenberg LN. Developmental origins of health and disease: a paradigm for understanding disease cause and prevention. *Curr Opin Pediatr* 2015;27(2):248-53.
9. Hales CN, Barker DJ. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia* 1992;35(7):595-601.
10. Barker DJ, Hales CN, Fall CH, Osmond C, Phipps K, Clark PM. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X): relation to reduced fetal growth. *Diabetologia* 1993;36(1):62-7.
11. Roseboom T, de Rooij S, Painter R. The Dutch famine and its long-term consequences for adult health. *Early Hum Dev* 2006;82(8):485-91.
12. Monteiro LJ, Norman JE, Rice GE, Illanes SE. Fetal programming and gestational diabetes mellitus. *Placenta* 2015;10.1016/j.placenta.2015.11.015.
13. Burguet A. Long-term outcome in children of mothers with gestational diabetes. *Diabetes Metab* 2010;36(6 Pt 2):682-94.
14. Comité d'experts des Lignes directrices de pratique clinique de l'Association canadienne du diabète. Lignes directrices de pratique clinique 2013 de l'Association

- canadienne du diabète pour la prévention et le traitement du diabète au Canada. *Can J Diabetes* 2013; 37 (Suppl 5): S361-S598.
15. Kc K, Shakya S, Zhang H. Gestational diabetes mellitus and macrosomia: a literature review. *Ann Nutr Metab* 2015;66 (Suppl 2):14-20.
 16. Robitaille J, Grant AM. The genetics of gestational diabetes mellitus: evidence for relationship with type 2 diabetes mellitus. *Genet Med* 2008;10(4):240-50.
 17. Lain KY, Catalano PM. Metabolic changes in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 2007;50(4):938-48.
 18. Buchanan TA. Pancreatic B-cell defects in gestational diabetes: implications for the pathogenesis and prevention of type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(3):989-93.
 19. Buchanan TA, Xiang AH, Page KA. Gestational diabetes mellitus: risks and management during and after pregnancy. *Nat Rev Endocrinol* 2012;8(11):639-49.
 20. Baz B, Riveline JP, Gautier JF. ENDOCRINOLOGY OF PREGNANCY: Gestational diabetes mellitus: definition, aetiological and clinical aspects. *Eur J Endocrinol* 2016;174(2):R43-51.
 21. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2009;373(9677):1773-9.
 22. Ben-Haroush A, Yogev Y, Hod M. Epidemiology of gestational diabetes mellitus and its association with Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2004;21(2):103-13.
 23. van Poppel MN, Ruchat SM, Mottola MF. Physical activity and gestational diabetes mellitus. *Med Sport Sci* 2014;60:104-12.
 24. Tobias DK, Zhang C, Chavarro J, Bowers K, Rich-Edwards J, Rosner B, Mozaffarian D, Hu FB. Prepregnancy adherence to dietary patterns and lower risk of gestational diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr* 2012;96(2):289-95.
 25. Chen X, Zhao D, Mao X, Xia Y, Baker PN, Zhang H. Maternal Dietary Patterns and Pregnancy Outcome. *Nutrients* 2016;8(6).
 26. Chu SY, Callaghan WM, Kim SY, Schmid CH, Lau J, England LJ, Dietz PM. Maternal obesity and risk of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2007;30(8):2070-6.
 27. Torloni MR, Betran AP, Horta BL, Nakamura MU, Atallah AN, Moron AF, Valente O. Prepregnancy BMI and the risk of gestational diabetes: a systematic review of the literature with meta-analysis. *Obes Rev* 2009;10(2):194-203.
 28. Al-Goblan AS, Al-Alfi MA, Khan MZ. Mechanism linking diabetes mellitus and obesity. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2014;7:587-91.
 29. Galtier F. Definition, epidemiology, risk factors. *Diabetes Metab* 2010;36(6 Pt 2):628-51.
 30. Carolan M, Davey MA, Biro MA, Kealy M. Maternal age, ethnicity and gestational diabetes mellitus. *Midwifery* 2012;28(6):778-83.
 31. Jolly M, Sebire N, Harris J, Robinson S, Regan L. The risks associated with pregnancy in women aged 35 years or older. *Hum Reprod* 2000;15(11):2433-7.
 32. Williams MA, Qiu C, Dempsey JC, Luthy DA. Familial aggregation of type 2 diabetes and chronic hypertension in women with gestational diabetes mellitus. *J Reprod Med* 2003;48(12):955-62.
 33. Kim C, Berger DK, Chamany S. Recurrence of gestational diabetes mellitus: a systematic review. *Diabetes Care* 2007;30(5):1314-9.

34. McGuire V, Rauh MJ, Mueller BA, Hickock D. The risk of diabetes in a subsequent pregnancy associated with prior history of gestational diabetes or macrosomic infant. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1996;10(1):64-72.
35. Dode MA, dos Santos IS. Non classical risk factors for gestational diabetes mellitus: a systematic review of the literature. *Cad Saude Publica* 2009;25 Suppl 3:S341-59.
36. Shepherd E, Gomersall JC, Tieu J, Han S, Crowther CA, Middleton P. Combined diet and exercise interventions for preventing gestational diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;11:CD010443.
37. Thompson D, Berger H, Feig D, Gagnon R, Kader T, Keely E, Kozak S, Ryan E, Sermer M, Vinokuroff C. Diabète et grossesse. *Can J Diabetes* 2013;37 (suppl. 5):S548-66.
38. Group HSCR, Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, Coustan DR, Hadden DR, McCance DR, Hod M, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2008;358(19):1991-2002.
39. International Association of D, Pregnancy Study Groups Consensus P, Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, Buchanan TA, Catalano PA, Damm P, Dyer AR, Leiva A, et al. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care* 2010;33(3):676-82.
40. Hunt KJ, Schuller KL. The increasing prevalence of diabetes in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2007;34(2):173-99, vii.
41. Zhu Y, Zhang C. Prevalence of Gestational Diabetes and Risk of Progression to Type 2 Diabetes: a Global Perspective. *Curr Diab Rep* 2016;16(1):7.
42. Public Health Agency of Canada. Maternal diabetes in Canada. Version current 17 may 2016. Internet: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/maternal-diabetes-canada.html> (accessed 15 january 2018).
43. Chun L, Healy-Profitos J, Tu MT, Blaser C, Auger N. Évolution du diabète gestationnel au Québec de 1989 à 2012. *Bibliothèque et Archives nationales du Québec*, 2017.
44. Mitanchez D, Zyzdorzcyk C, Simeoni U. What neonatal complications should the pediatrician be aware of in case of maternal gestational diabetes? *World J Diabetes* 2015;6(5):734-43.
45. Rossi AC, Mullin P, Prefumo F. Prevention, management, and outcomes of macrosomia: a systematic review of literature and meta-analysis. *Obstet Gynecol Surv* 2013;68(10):702-9.
46. Kim C. Gestational diabetes: risks, management, and treatment options. *Int J Womens Health* 2010;2:339-51.
47. Pedersen, J. The pregnant diabetic and her newborn: Problems and management. Baltimore: William and Wilkins, 1967.
48. Catalano PM, Hauguel-De Mouzon S. Is it time to revisit the Pedersen hypothesis in the face of the obesity epidemic? *Am J Obstet Gynecol* 2011;204(6):479-87.
49. Freinkel N. Banting Lecture 1980. Of pregnancy and progeny. *Diabetes* 1980;29(12):1023-35.

50. Ryckman KK, Spracklen CN, Dagle JM, Murray JC. Maternal factors and complications of preterm birth associated with neonatal thyroid stimulating hormone. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2014;27(9-10):929-38.
51. Logan KM, Gale C, Hyde MJ, Santhakumaran S, Modi N. Diabetes in pregnancy and infant adiposity: systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2016;10.1136/archdischild-2015-309750.
52. Catalano PM, Thomas A, Huston-Presley L, Amini SB. Increased fetal adiposity: a very sensitive marker of abnormal in utero development. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189(6):1698-704.
53. Lawlor DA. The Society for Social Medicine John Pemberton Lecture 2011. Developmental overnutrition--an old hypothesis with new importance? *Int J Epidemiol* 2013;42(1):7-29.
54. Herring SJ, Oken E. Obesity and diabetes in mothers and their children: can we stop the intergenerational cycle? *Curr Diab Rep* 2011;11(1):20-7.
55. Dabelea D. The predisposition to obesity and diabetes in offspring of diabetic mothers. *Diabetes Care* 2007;30 (Suppl 2):S169-74.
56. Dabelea D, Pettitt DJ. Intrauterine diabetic environment confers risks for type 2 diabetes mellitus and obesity in the offspring, in addition to genetic susceptibility. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001;14(8):1085-91.
57. 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.
58. Philipps LH, Santhakumaran S, Gale C, Prior E, Logan KM, Hyde MJ, Modi N. The diabetic pregnancy and offspring BMI in childhood: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* 2011;54(8):1957-66.
59. Zhao P, Liu E, Qiao Y, Katzmarzyk PT, Chaput JP, Fogelholm M, Johnson WD, Kuriyan R, Kurpad A, Lambert EV, et al. Maternal gestational diabetes and childhood obesity at age 9-11: results of a multinational study. *Diabetologia* 2016;59(11):2339-48.
60. Thaware PK, McKenna S, Patterson CC, Hadden DR, Pettitt DJ, McCance DR. Untreated Mild Hyperglycemia During Pregnancy and Anthropometric Measures of Obesity in Offspring at Age 5-7 Years. *Diabetes Care* 2015;38(9):1701-6.
61. Crume TL, Ogden L, West NA, Vehik KS, Scherzinger A, Daniels S, McDuffie R, Bischoff K, Hamman RF, Norris JM, et al. Association of exposure to diabetes in utero with adiposity and fat distribution in a multiethnic population of youth: the Exploring Perinatal Outcomes among Children (EPOCH) Study. *Diabetologia* 2011;54(1):87-92.
62. Lawlor DA, Lichtenstein P, Langstrom N. Association of maternal diabetes mellitus in pregnancy with offspring adiposity into early adulthood: sibling study in a prospective cohort of 280,866 men from 248,293 families. *Circulation* 2011;123(3):258-65.
63. 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(12):1449-56.
64. Tam WH, Ma RCW, Ozaki R, Li AM, Chan MHM, Yuen LY, Lao TTH, Yang X, Ho CS, Tutino GE, et al. In Utero Exposure to Maternal Hyperglycemia Increases Childhood Cardiometabolic Risk in Offspring. *Diabetes Care* 2017;40(5):679-86.

65. West NA, Crume TL, Maligie MA, Dabelea D. Cardiovascular risk factors in children exposed to maternal diabetes in utero. *Diabetologia* 2011;54(3):504-7.
66. Zhu Y, Olsen SF, Mendola P, Yeung EH, Vaag A, Bowers K, Liu A, Bao W, Li S, Madsen C, et al. Growth and obesity through the first 7 y of life in association with levels of maternal glycemia during pregnancy: a prospective cohort study. *Am J Clin Nutr* 2016;103(3):794-800.
67. Catalano PM. The impact of gestational diabetes and maternal obesity on the mother and her offspring. *J Dev Orig Health Dis* 2010;1(4):208-15.
68. Chandler-Laney PC, Bush NC, Granger WM, Rouse DJ, Mancuso MS, Gower BA. Overweight status and intrauterine exposure to gestational diabetes are associated with children's metabolic health. *Pediatr Obes* 2012;7(1):44-52.
69. Chandler-Laney PC, Bush NC, Rouse DJ, Mancuso MS, Gower BA. Maternal glucose concentration during pregnancy predicts fat and lean mass of prepubertal offspring. *Diabetes Care* 2011;34(3):741-5.
70. Catalano PM, Farrell K, Thomas A, Huston-Presley L, Mencin P, de Mouzon SH, Amini SB. Perinatal risk factors for childhood obesity and metabolic dysregulation. *Am J Clin Nutr* 2009;90(5):1303-13.
71. Wright CS, Rifas-Shiman SL, Rich-Edwards JW, Taveras EM, Gillman MW, Oken E. Intrauterine exposure to gestational diabetes, child adiposity, and blood pressure. *Am J Hypertens* 2009;22(2):215-20.
72. Clausen TD, Mathiesen ER, Hansen T, Pedersen O, Jensen DM, Lauenborg J, Damm P. 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* 2008;31(2):340-6.
73. Dabelea D, Mayer-Davis EJ, Lamichhane AP, D'Agostino RB, Jr., Liese AD, Vehik KS, Narayan KM, Zeitler P, Hamman RF. Association of intrauterine exposure to maternal diabetes and obesity with type 2 diabetes in youth: the SEARCH Case-Control Study. *Diabetes Care* 2008;31(7):1422-6.
74. Boerschmann H, Pfluger M, Henneberger L, Ziegler AG, Hummel S. Prevalence and predictors of overweight and insulin resistance in offspring of mothers with gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2010;33(8):1845-9.
75. Holder T, Giannini C, Santoro N, Pierpont B, Shaw M, Duran E, Caprio S, Weiss R. A low disposition index in adolescent offspring of mothers with gestational diabetes: a risk marker for the development of impaired glucose tolerance in youth. *Diabetologia* 2014;57(11):2413-20.
76. Clausen TD, Mathiesen ER, Hansen T, Pedersen O, Jensen DM, Lauenborg J, Schmidt L, Damm P. 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(7):2464-70.
77. Krishnaveni GV, Veena SR, Hill JC, Kehoe S, Karat SC, Fall CH. Intrauterine exposure to maternal diabetes is associated with higher adiposity and insulin resistance and clustering of cardiovascular risk markers in Indian children. *Diabetes Care* 2010;33(2):402-4.
78. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, Fruchart JC, James WP, Loria CM, Smith SC, Jr., et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute;

- American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009;120(16):1640-5.
79. Weiss R, Bremer AA, Lustig RH. What is metabolic syndrome, and why are children getting it? *Ann N Y Acad Sci* 2013;1281:123-40.
 80. 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(3):e290-6.
 81. Kelstrup L, Clausen TD, Mathiesen ER, Hansen T, Damm P. Low-grade inflammation in young adults exposed to intrauterine hyperglycemia. *Diabetes Res Clin Pract* 2012;97(2):322-30.
 82. Despres JP, Cartier A, Cote M, Arsenault BJ. The concept of cardiometabolic risk: Bridging the fields of diabetology and cardiology. *Ann Med* 2008;40(7):514-23.
 83. Chatterjee Prise en charge des risques cardiometaboliques en soins primaires.
 84. Lambert M, Delvin EE, Levy E, O'Loughlin J, Paradis G, Barnett T, McGrath JJ. Prevalence of cardiometabolic risk factors by weight status in a population-based sample of Quebec children and adolescents. *Can J Cardiol* 2008;24(7):575-83.
 85. Simmonds M, Burch J, Llewellyn A, Griffiths C, Yang H, Owen C, Duffy S, Woolacott N. The use of measures of obesity in childhood for predicting obesity and the development of obesity-related diseases in adulthood: a systematic review and meta-analysis. *Health Technol Assess* 2015;19(43):1-336.
 86. Huang RC, Prescott SL, Godfrey KM, Davis EA. Assessment of cardiometabolic risk in children in population studies: underpinning developmental origins of health and disease mother-offspring cohort studies. *J Nutr Sci* 2015;4:e12.
 87. Weber DR, Leonard MB, Zemel BS. Body composition analysis in the pediatric population. *Pediatr Endocrinol Rev* 2012;10(1):130-9.
 88. Ward LC, Poston L, Godfrey KM, Koletzko B. Assessing early growth and adiposity: report from an EarlyNutrition Academy workshop. *Ann Nutr Metab* 2013;63(1-2):120-30.
 89. Del Parigi A. Definitions and Classification of Obesity. Edtion ed. In: De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, Feingold KR, Grossman A, Hershman JM, Koch C, Korbonits M, McLachlan R, New M, et al., eds. *Endotext*. South Dartmouth (MA), 2000.
 90. Javed A, Jumean M, Murad MH, Okorodudu D, Kumar S, Somers VK, Sochor O, Lopez-Jimenez F. Diagnostic performance of body mass index to identify obesity as defined by body adiposity in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Obes* 2015;10(3):234-44.
 91. Vanderwall C, Randall Clark R, Eickhoff J, Carrel AL. BMI is a poor predictor of adiposity in young overweight and obese children. *BMC Pediatr* 2017;17(1):135.
 92. Jensen NS, Camargo TF, Bergamaschi DP. Comparison of methods to measure body fat in 7-to-10-year-old children: a systematic review. *Public Health* 2016;133:3-13.
 93. Duren DL, Sherwood RJ, Czerwinski SA, Lee M, Choh AC, Siervogel RM, Cameron Chumlea W. Body composition methods: comparisons and interpretation. *J Diabetes Sci Technol* 2008;2(6):1139-46.
 94. Fosbol MO, Zerahn B. Contemporary methods of body composition measurement. *Clin Physiol Funct Imaging* 2015;35(2):81-97.

95. Horan M, Gibney E, Molloy E, McAuliffe F. Methodologies to assess paediatric adiposity. *Ir J Med Sci* 2015;184(1):53-68.
96. Helba M, Binkovitz LA. Pediatric body composition analysis with dual-energy X-ray absorptiometry. *Pediatr Radiol* 2009;39(7):647-56.
97. Fields DA, Goran MI, McCrory MA. Body-composition assessment via air-displacement plethysmography in adults and children: a review. *Am J Clin Nutr* 2002;75(3):453-67.
98. Chen LW, Tint MT, Fortier MV, Aris IM, Shek LP, Tan KH, Rajadurai VS, Gluckman PD, Chong YS, Godfrey KM, et al. Body composition measurement in young children using quantitative magnetic resonance: a comparison with air displacement plethysmography. *Pediatr Obes* 2017;10.1111/ijpo.12250.
99. Wells JC, Williams JE, Chomtho S, Darch T, Grijalva-Eternod C, Kennedy K, Haroun D, Wilson C, Cole TJ, Fewtrell MS. Body-composition reference data for simple and reference techniques and a 4-component model: a new UK reference child. *Am J Clin Nutr* 2012;96(6):1316-26.
100. Lee SY, Gallagher D. Assessment methods in human body composition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2008;11(5):566-72.
101. Norgan NG. Laboratory and field measurements of body composition. *Public Health Nutr* 2005;8(7A):1108-22.
102. Lemieux I, Poirier P, Bergeron J, Almeras N, Lamarche B, Cantin B, Dagenais GR, Despres JP. Hypertriglyceridemic waist: a useful screening phenotype in preventive cardiology? *Can J Cardiol* 2007;23 Suppl B:23B-31B.
103. Ashwell M, Gibson S. A proposal for a primary screening tool: 'Keep your waist circumference to less than half your height'. *BMC Med* 2014;12:207.
104. Rogers I, Group E-BS. The influence of birthweight and intrauterine environment on adiposity and fat distribution in later life. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003;27(7):755-77.
105. Despres JP. Body fat distribution and risk of cardiovascular disease: an update. *Circulation* 2012;126(10):1301-13.
106. Daniels SR, Morrison JA, Sprecher DL, Khoury P, Kimball TR. Association of body fat distribution and cardiovascular risk factors in children and adolescents. *Circulation* 1999;99(4):541-5.
107. Shepherd JA, Fan B, Lu Y, Wu XP, Wacker WK, Ergun DL, Levine MA. A multinational study to develop universal standardization of whole-body bone density and composition using GE Healthcare Lunar and Hologic DXA systems. *J Bone Miner Res* 2012;27(10):2208-16.
108. Bosch TA, Dengel DR, Kelly AS, Sinaiko AR, Moran A, Steinberger J. Visceral adipose tissue measured by DXA correlates with measurement by CT and is associated with cardiometabolic risk factors in children. *Pediatr Obes* 2015;10(3):172-9.
109. Gomez-Ambrosi J, Silva C, Galofre JC, Escalada J, Santos S, Millan D, Vila N, Ibanez P, Gil MJ, Valenti V, et al. Body mass index classification misses subjects with increased cardiometabolic risk factors related to elevated adiposity. *Int J Obes (Lond)* 2012;36(2):286-94.
110. Tchernof A, Despres JP. Pathophysiology of human visceral obesity: an update. *Physiol Rev* 2013;93(1):359-404.

111. Karelis AD, St-Pierre DH, Conus F, Rabasa-Lhoret R, Poehlman ET. Metabolic and body composition factors in subgroups of obesity: what do we know? *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(6):2569-75.
112. Kuba VM, Leone C, Damiani D. Is waist-to-height ratio a useful indicator of cardio-metabolic risk in 6-10-year-old children? *BMC Pediatr* 2013;13:91.
113. Lawlor DA, Benfield L, Logue J, Tilling K, Howe LD, Fraser A, Cherry L, Watt P, Ness AR, Davey Smith G, et al. Association between general and central adiposity in childhood, and change in these, with cardiovascular risk factors in adolescence: prospective cohort study. *BMJ* 2010;341:c6224.
114. Freedman DS, Kahn HS, Mei Z, Grummer-Strawn LM, Dietz WH, Srinivasan SR, Berenson GS. Relation of body mass index and waist-to-height ratio to cardiovascular disease risk factors in children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. *Am J Clin Nutr* 2007;86(1):33-40.
115. Lo K, Wong M, Khalechelvam P, Tam W. Waist-to-height ratio, body mass index and waist circumference for screening paediatric cardio-metabolic risk factors: a meta-analysis. *Obes Rev* 2016;17(12):1258-75.
116. Cui Z, Truesdale KP, Cai J, Koontz MB, Stevens J. Anthropometric indices as measures of body fat assessed by DXA in relation to cardiovascular risk factors in children and adolescents: NHANES 1999-2004. *Int J Body Compos Res* 2013;11(3-4):85-96.
117. Hetherington-Rauth M, Bea JW, Lee VR, Blew RM, Funk J, Lohman TG, Going SB. Comparison of direct measures of adiposity with indirect measures for assessing cardiometabolic risk factors in preadolescent girls. *Nutr J* 2017;16(1):15.
118. Samouda H, de Beaufort C, Stranges S, Guinhouya BC, Gilson G, Hirsch M, Jacobs J, Leite S, Vaillant M, Dadoun F. Adding anthropometric measures of regional adiposity to BMI improves prediction of cardiometabolic, inflammatory and adipokines profiles in youths: a cross-sectional study. *BMC Pediatr* 2015;15:168.
119. Samsell L, Regier M, Walton C, Cottrell L. Importance of android/gynoid fat ratio in predicting metabolic and cardiovascular disease risk in normal weight as well as overweight and obese children. *J Obes* 2014;2014:846578.
120. Gower BA, Nagy TR, Goran MI. Visceral fat, insulin sensitivity, and lipids in prepubertal children. *Diabetes* 1999;48(8):1515-21.
121. Silveira LS, Monteiro PA, Antunes Bde M, Seraphim PM, Fernandes RA, Christofaro DG, Freitas Junior IF. Intra-abdominal fat is related to metabolic syndrome and non-alcoholic fat liver disease in obese youth. *BMC Pediatr* 2013;13:115.
122. Maffei C, Manfredi R, Trombetta M, Sordelli S, Storti M, Benuzzi T, Bonadonna RC. Insulin sensitivity is correlated with subcutaneous but not visceral body fat in overweight and obese prepubertal children. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(6):2122-8.
123. Suliga E. Visceral adipose tissue in children and adolescents: a review. *Nutr Res Rev* 2009;22(2):137-47.
124. Benfield LL, Fox KR, Peters DM, Blake H, Rogers I, Grant C, Ness A. Magnetic resonance imaging of abdominal adiposity in a large cohort of British children. *Int J Obes (Lond)* 2008;32(1):91-9.
125. Fraser A, Lawlor DA. Long-term health outcomes in offspring born to women with diabetes in pregnancy. *Curr Diab Rep* 2014;14(5):489.

126. Raghavan S, Zhang W, Yang IV, Lange LA, Lange EM, Fingerlin TE, Dabelea D. Association between gestational diabetes mellitus exposure and childhood adiposity is not substantially explained by offspring genetic risk of obesity. *Diabet Med* 2017;34(12):1696-700.
127. Bouchard L, Thibault S, Guay SP, Santure M, Monpetit A, St-Pierre J, Perron P, Brisson D. Leptin gene epigenetic adaptation to impaired glucose metabolism during pregnancy. *Diabetes Care* 2010;33(11):2436-41.
128. El Hajj N, Pliushch G, Schneider E, Dittrich M, Muller T, Korenkov M, Aretz M, Zechner U, Lehnen H, Haaf T. Metabolic programming of MEST DNA methylation by intrauterine exposure to gestational diabetes mellitus. *Diabetes* 2013;62(4):1320-8.
129. Bouchard L. Epigenetics and fetal metabolic programming: a call for integrated research on larger cohorts. *Diabetes* 2013;62(4):1026-8.
130. Yang IV, Zhang W, Davidson EJ, Fingerlin TE, Kechris K, Dabelea D. GeneticsEpigenetic marks of in utero exposure to gestational diabetes and childhood adiposity outcomes: the EPOCH study. *Diabet Med* 2018;10.1111/dme.13604.
131. Faerch K, Borch-Johnsen K, Holst JJ, Vaag A. Pathophysiology and aetiology of impaired fasting glycaemia and impaired glucose tolerance: does it matter for prevention and treatment of type 2 diabetes? *Diabetologia* 2009;52(9):1714-23.
132. Ketema EB, Kibret KT. Correlation of fasting and postprandial plasma glucose with HbA1c in assessing glycemic control; systematic review and meta-analysis. *Arch Public Health* 2015;73:43.
133. Dugas C, Kearney M, Mercier R, Perron J, Tchernof A, Marc I, Weisnagel SJ, Robitaille J. Early life nutrition, glycemic and anthropometric profiles of children exposed to gestational diabetes mellitus in utero. *Early Hum Dev* 2018;118:37-41.