



Impact de l'alimentation du nourrisson sur les profils anthropométriques et métaboliques des enfants d'âge préscolaire et scolaire ayant été exposés au diabète gestationnel in utero

Mémoire

Camille Dugas

Maîtrise en nutrition

Maître ès sciences (M. Sc.)

Québec, Canada

© Camille Dugas, 2017

**Impact de l'alimentation du nourrisson sur les
profils anthropométriques et métaboliques des
enfants d'âge préscolaire et scolaire ayant été
exposés au diabète gestationnel *in utero***

Mémoire

Camille Dugas

Sous la direction de :

Julie Robitaille, directrice de recherche

S. John Weisnagel, codirecteur de recherche

Résumé

Les enfants ayant été exposés au diabète gestationnel (DG) *in utero* sont à risque de développer différentes complications de santé plus tard dans la vie telles que l'obésité, le diabète de type 2 et les maladies cardiovasculaires. Il devient donc nécessaire de déterminer de nouvelles stratégies de prévention des facteurs de risque de ces maladies chez cette population d'enfants. De plus en plus d'évidences scientifiques suggèrent que l'alimentation en bas âge serait impliquée dans des mécanismes de programmation de la santé à long terme. En ce sens, le but de ce projet était d'évaluer l'impact de l'alimentation du nourrisson, incluant la durée de l'allaitement maternel et le moment d'introduction des aliments solides, sur les profils anthropométriques et métaboliques des enfants d'âge préscolaire et scolaire ayant été exposés au DG *in utero*. Les résultats de ce projet de maîtrise ont permis de déterminer qu'une exposition prolongée à l'allaitement maternel permet une amélioration du profil cardiométabolique des enfants ayant été exposés au DG pendant la grossesse via une réduction de leurs niveaux d'hémoglobine glyquée et de leur pourcentage de masse grasse pendant l'enfance. La durée de l'allaitement maternel exclusif ainsi que le moment d'introduction des aliments solides ne sont cependant pas associés au profil cardiométabolique des enfants. Ces résultats suggèrent donc que la promotion d'une durée d'allaitement maternel plus longue devrait être accentuée chez les femmes ayant un antécédent de DG dans le but de prévenir les complications de santé associées chez leurs enfants.

Abstract

Children born from mothers with gestational diabetes mellitus (GDM) are at high risk of developing many health problems later in life such as obesity, type 2 diabetes and cardiovascular diseases. Thus, there is an urgent need to find new strategies to prevent risk factors associated with these diseases among this population of children. Increasing evidence suggests that nutrition during infancy could play a major role in long term health programming. Accordingly, this study aims to evaluate the association between early life nutrition, including breastfeeding duration and the timing of solid food introduction, on the anthropometric and metabolic profiles of children exposed to GDM *in utero*. Results of this study showed that prolonged exposure to breast milk was associated with a better cardiometabolic profile in childhood, demonstrated by a reduction in glycated hemoglobin levels and in fat mass percentage. However, exclusive breastfeeding duration and the timing of solid food introduction were not associated with the cardiometabolic profile of children. These results suggest that promoting breastfeeding among women with previous GDM could be a good strategy to prevent cardiometabolic alterations among this population of high-risk children.

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
Chapitre 1 : Introduction	1
Chapitre 2 : Problématique.....	3
1. Le diabète gestationnel	3
1.1 Définition	3
1.2 Facteurs de risque.....	3
1.3 Critères diagnostiques	4
1.4 Prévalence	6
1.5 Complications chez la mère	7
1.6 Complications chez l'enfant.....	8
1.6.1 À la naissance	8
1.6.2 Surplus de poids et obésité	8
1.6.3 Intolérance au glucose et diabète de type 2	9
1.6.4 Hypertension.....	10
1.7 Prévention des complications cardiométaboliques chez l'enfant.....	12
1.7.1 Prénatal	12
1.7.2 Postnatal	12
2. Alimentation du nourrisson	13
2.1 Allaitement maternel.....	13
2.1.1 Allaitement maternel et obésité	13
2.1.2 Allaitement maternel et diabète de type 2	16
2.1.3 Allaitement maternel et tension artérielle.....	18
2.1.4 Allaitement maternel et bilan lipidique	19
2.1.5 Composition du lait maternel des mères diabétiques	19

2.2 Introduction des aliments	20
2.2.1 Introduction des aliments et obésité	21
2.2.2 Introduction des aliments et diabète de type 2	22
2.2.3 Introduction des aliments et tension artérielle	23
2.2.4 Introduction des aliments et bilan lipidique	23
Chapitre 3 : Objectifs et hypothèses de recherche.....	25
Chapitre 4 : Description de la population à l'étude	27
Chapitre 5 : Impact de l'alimentation du nourrisson sur le profil cardiometabolique des enfants ayant été exposés au diabète gestationnel	28
Chapitre 6 : Discussion générale et conclusion	51
Annexe A: Prévention postnatale de l'obésité chez des enfants ayant été exposés pendant la période prénatale au diabète gestationnel : où en sommes-nous?	56
Bibliographie	80

Liste des tableaux

Chapitre 5

Tableau 1. Participants' characteristics	40
Tableau 2. Spearman correlations between early infant feeding and the cardiometabolic profile of children	42
Tableau 3. The cardiometabolic risk profile of children according to the timing of solid food introduction.....	44

Liste des figures

Chapitre 2

Figure 1. Approche privilégiée par l'ACD pour établir le diagnostic du DG (59)..... 5

Figure 2. Approche alternative utilisée par l'ACD pour établir le diagnostic de DG (59).... 6

Chapitre 5

Figure 1. A1C levels according to the median duration of total breastfeeding 43

Annexe A

Figure 1. Impact of early nutrition and physical activity during infancy and childhood on obesity prevention in children exposed to GDM in utero 70

Liste des abréviations et sigles

A1C: Hémoglobine glyquée/*glycated hemoglobin*

ACD: Association canadienne du diabète

ADH: Acide docosahexaénoïque

AGPI: Acides gras polyinsaturés

BBM: *Nondiabetic banked donor breast milk*

BM: *Breast milk*

CHU: Centre hospitalier universitaire

DBM: *Diabetic breast milk*

DG/GDM: Diabète gestationnel/*gestational diabetes mellitus*

GDMBM: *Breast milk of mother with a history of gestational diabetes mellitus*

HAPO: *Hyperglycemic Adverse Pregnancy Outcome*

HGPO: Hyperglycémie provoquée par voie orale

HOMA-IR: *Homeostasis model assessment for insulin resistance*

IADPSG: *International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups*

IDF: *International diabetes federation*

IGF-1: *Insulin-like growth factor 1*

IMC/BMI: Indice de masse corporelle/*body mass index*

INAF: Institut sur la nutrition et les aliments fonctionnels

OMS/WHO: Organisation mondiale de la Santé/*World Health Organization*

PA : *Physical activity*

PCN: Préparations commerciales pour nourrisson

«L'éducation est l'arme la plus puissante pour changer le monde»

Nelson Mandela

Remerciements

Mon parcours à la maîtrise aura été enrichissant, formateur et surtout très plaisant. Je n'aurais pu accomplir tout ce travail sans l'aide inestimable de mon équipe de recherche. Tout d'abord, j'aimerais remercier Julie Robitaille pour son grand support, son écoute et son positivisme qui auront facilité et rendu agréable mon passage à la maîtrise. C'est d'ailleurs grâce à la confiance qu'elle a su m'accorder dès le début de mon baccalauréat en nutrition que j'ai eu la chance de découvrir le merveilleux monde de la recherche et que j'ai ainsi trouvé ma vocation. Je lui serai donc éternellement reconnaissante de m'avoir pris sous son aile. J'aimerais aussi remercier Julie Perron, Michèle Kearney et Roxanne Mercier pour leur bon travail avec les participants du projet de recherche ainsi que pour le soutien qu'elles ont su m'apporter, tant au plan professionnel que personnel. Je ne vous remercierai jamais assez de l'aide que vous m'avez offert dans les périodes plus difficiles de ma maîtrise. Vous avez à cœur la réussite du projet et c'est tout à fait remarquable. Je suis chanceuse d'être atterri dans cette équipe de recherche, j'y ai trouvé des amies pour la vie!

Je tiens aussi à remercier mes collègues de l'INAF, tous aussi exceptionnels les uns que les autres. Je pense sincèrement qu'il n'existe aucun milieu de travail aussi stimulant et dynamique que l'INAF et c'est grâce à vous, je vous en remercie. J'aimerais aussi remercier les membres de ma famille qui m'ont toujours soutenu dans mes études et sans qui je n'aurais pu accomplir tout ce travail. Vos encouragements me permettent de persévérer sans relâche et de donner un sens à mes efforts déployés. Finalement, je tiens à remercier mes amis de l'extérieur de l'INAF qui m'ont permis de maintenir un équilibre de vie pendant mes études. Merci à tous!

Avant-propos

Le résultat de mes travaux au sein de l'équipe du Dre Julie Robitaille se retrouve dans ce mémoire. En effet, bien avant le début de ma maîtrise, j'ai eu la chance de rejoindre l'équipe du Dre Robitaille pour travailler sur une grande étude de cohorte visant à mieux comprendre l'impact du diabète gestationnel chez l'enfant ayant été exposé *in utero* ainsi que les facteurs de l'environnement prénatal et postnatal pouvant influencer le risque de développer certaines maladies, dont le diabète de type 2. Ainsi, dès ma deuxième année au baccalauréat en nutrition, j'ai pu travailler à titre d'auxiliaire à la recherche sur ce projet. Depuis l'été 2013 jusqu'à aujourd'hui, j'ai participé au recrutement des participants de l'étude, aux rencontres de ceux-ci, à la saisie et à l'analyse des données ainsi qu'à la présentation des résultats obtenus dans différents congrès. Lors de ma maîtrise, j'ai de plus rédigé deux articles scientifiques dont je suis la première auteure. L'article contenant les résultats de mon projet de maîtrise présenté au chapitre 5 sera soumis sous peu à la revue *Maternal and Child Nutrition*. Les co-auteurs ont tous révisé le manuscrit. Mon deuxième article est présenté en annexe A. Il s'agit d'une revue non systématique de la littérature portant sur la prévention postnatale de l'obésité chez les enfants ayant été exposés au diabète gestationnel *in utero*. Cette revue est présentement en révision au journal *Obesity Facts*. Les co-auteurs ont tous révisé le manuscrit et Julie Perron, deuxième auteure, a rédigé une section de la revue.

Chapitre 1 : Introduction

Le diabète gestationnel (DG), défini comme étant une hyperglycémie qui survient ou qui est diagnostiquée pour la première fois lors de la grossesse (1), est une pathologie affectant près de 18% des grossesses (2) et engendrant plusieurs complications de santé et ce, tant pour la mère que pour l'enfant à naître (3-5). Notamment, l'enfant exposé au DG *in utero* est à risque de développer de l'obésité (6), un diabète de type 2 (7) et des maladies cardiovasculaires plus tard dans la vie (8). Considérant l'augmentation dramatique de la prévalence de l'obésité infantile et de ses complications de santé associées, il est primordial de déterminer de nouvelles stratégies de prévention de ces complications chez les enfants à risque, tels que ceux ayant été exposés au DG *in utero*. Dans cette optique, des stratégies de prévention visant l'amélioration des paramètres du profil de risque cardiométabolique de ces enfants devraient être envisagées. En effet, le profil de risque cardiométabolique représente un ensemble de facteurs qui augmentent le risque de développer une maladie vasculaire ou le diabète de type 2 (9). Ces facteurs comprennent l'hypertension artérielle, la dyslipidémie, une anomalie de la glycémie, une résistance à l'insuline, l'obésité abdominale et d'autres facteurs, comme certaines habitudes de vie (9). L'amélioration de ces paramètres de la santé cardiovasculaire en bas âge pourrait donc permettre de prévenir l'apparition des complications de santé chez des enfants à risque.

De plus en plus d'évidences scientifiques suggèrent que la période de la petite enfance serait un moment crucial dans le développement de la santé à long terme de l'enfant et que l'alimentation lors de cette période serait impliquée dans différents mécanismes responsables de la programmation de la santé (10). L'alimentation en début de vie est principalement composée de lait maternel, l'aliment à privilégier pour assurer le développement optimal de la majorité des enfants (11). L'Organisation mondiale de la Santé (OMS) recommande l'allaitement exclusif pour les six premiers mois de vie ainsi que l'introduction des aliments solides à partir de cet âge (12). Cependant, selon Statistique Canada, bien que près de 90% des mères initient l'allaitement après l'accouchement, seulement 26% d'entre-elles rapportent avoir allaité exclusivement pendant six mois (13). De plus, une étude canadienne a démontré que seulement 19% des mères attendraient l'âge de six mois avant d'introduire les aliments solides à leur enfant (14). Considérant le rôle important de l'alimentation dans la programmation de la santé (10), il est possible de penser que le

non-respect des recommandations en termes d'alimentation du nourrisson puisse affecter la santé de l'enfant à long terme.

La composition unique du lait maternel confère à cette alimentation plusieurs effets bénéfiques sur la santé des enfants nés de grossesses non diabétiques, notamment une diminution du risque d'obésité (15, 16) et de diabète de type 2 (17). Bien que plusieurs études aient démontré un lien entre l'allaitement maternel et un meilleur profil anthropométrique chez des enfants ayant été exposés au diabète *in utero* (18-23), certaines études sont contradictoires (24, 25), et peu d'entre-elles ont évalué son effet sur le profil métabolique de ces enfants (26). L'impact de la durée de l'allaitement maternel sur les paramètres du profil cardiométabolique des enfants ayant été exposés au DG *in utero* est présenté au chapitre 5.

En plus de l'allaitement maternel, le moment d'introduction des aliments représente une période nutritionnelle importante dans la vie du nourrisson, caractérisée par une augmentation de l'apport en protéines et en calories (27, 28). Considérant les changements alimentaires impliqués par l'introduction des aliments, plusieurs études ont démontré un lien entre l'introduction précoce des aliments et le risque de surplus de poids ou d'obésité pendant l'enfance (28-36), alors que d'autres études n'ont démontré aucun lien entre ces deux facteurs (37-49). De plus, peu d'études ont évalué l'impact du moment d'introduction des aliments sur le profil métabolique des enfants (36). Finalement, à notre connaissance, aucune étude n'a évalué l'impact du moment d'introduction des aliments sur les profils anthropométriques et métaboliques des enfants ayant été exposés au DG *in utero*. Les résultats présentés au chapitre 5 de ce mémoire permettent de répondre à ces lacunes.

L'objectif principal de ce mémoire vise donc à évaluer l'impact de l'alimentation du nourrisson, incluant la durée de l'allaitement maternel et le moment d'introduction des aliments solides, sur les profils anthropométriques et métaboliques des enfants d'âge préscolaire et scolaire ayant été exposés au DG *in utero*. La section problématique (chapitre 2) de ce mémoire permettra de mieux comprendre la physiopathologie du DG de même que son impact sur la santé de l'enfant, ainsi que le rôle de l'alimentation du nourrisson sur la santé cardiométabolique de l'enfant.

Chapitre 2 : Problématique

1. Le diabète gestationnel

1.1 Définition

Lors de la grossesse, plusieurs changements métaboliques se produisent chez la femme afin d'assurer le développement adéquat du fœtus. Notamment, à partir du deuxième trimestre de grossesse, un état de résistance à l'insuline s'installe chez la femme enceinte (50). Les facteurs responsables de cet état de résistance à l'insuline comprennent l'augmentation du gras corporel de la femme de même que la sécrétion de différentes hormones placentaires antagonistes à l'insuline (51, 52). Cette résistance à l'insuline est normale et nécessaire afin d'assurer une croissance fœtale optimale en favorisant l'augmentation des niveaux de glucose et d'acides gras libres disponibles pour le fœtus (53). En réponse à cette résistance à l'insuline, un état d'hyperinsulinisme réactionnel s'installe chez la femme (53). En effet, celle-ci peut produire jusqu'à 30% plus d'insuline lors du troisième trimestre de grossesse que lors de la période précédant la grossesse (53). Par contre, lorsque les cellules bêta du pancréas ne parviennent pas à produire suffisamment d'insuline pour contrer cet état de résistance à cette hormone, un DG s'installe. En effet, le DG se définit comme étant une hyperglycémie qui survient ou qui est diagnostiquée pour la première fois lors de la grossesse (1). Bien que la physiopathologie du DG ne soit pas encore entièrement comprise, certains facteurs peuvent expliquer l'apparition de cette condition de la grossesse chez certaines femmes, notamment la présence de niveaux de tissus adipeux élevés, une sécrétion hormonale placentaire accrue ou encore certains facteurs environnementaux ou génétiques (54, 55).

1.2 Facteurs de risque

Différents facteurs, modifiables ou non, augmentent le risque de développer le DG. Les facteurs de risque les plus importants sont le fait d'avoir déjà eu un DG lors d'une grossesse précédente, d'avoir un âge avancé (>35 ans) lors de la grossesse, une histoire familiale de diabète de type 2, un indice de masse corporelle (IMC) élevé au moment de la grossesse ainsi que la présence du syndrome des ovaires polykystiques (56). De plus, une récente méta-analyse a permis de démontrer qu'un gain de poids gestationnel excessif dans la période précédant le test de tolérance au glucose serait associé à un risque accru de développer le DG (56). Il existe aussi d'autres facteurs ayant un impact modéré sur le risque de développer le DG, notamment l'origine ethnique, avoir eu plusieurs

grossesses, être une personne de petite taille et avoir un petit poids à la naissance (56). L'activité physique avant et pendant la grossesse pourrait jouer un rôle protecteur dans le développement du DG, probablement grâce à une meilleure sensibilité à l'insuline résultant d'un mode de vie actif (57). De plus, l'adhésion à un modèle alimentaire sain, par exemple une alimentation suivant les principes de la diète méditerranéenne, en période pré-grossesse, pourrait aussi aider à prévenir l'apparition du DG lors de la grossesse (58).

1.3 Critères diagnostiques

Deux approches sont utilisées par l'Association canadienne du diabète (ACD) pour établir le diagnostic de DG (59). L'approche privilégiée s'effectue en deux étapes et débute par un test d'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO), avec une dose de 50g de glucose, qui s'effectue entre la 24^e et la 28^e semaine de grossesse. Si la valeur de la glycémie se retrouve entre 7.8 et 11.0 mmol/L une heure après l'ingestion de la charge de glucose, un second test d'HGPO sera effectué. Cependant, si la glycémie excède 11.0 mmol/L, le diagnostic de DG est directement établi. Pour les femmes ayant une glycémie entre 7.8 et 11.0 mmol/L, la deuxième étape s'effectue avec une charge de glucose de 75g et un diagnostic de DG est établi lorsque l'une des trois valeurs suivantes est atteinte: glycémie à jeun ≥ 5.3 mmol/L, glycémie 1h post HGPO ≥ 10.6 mmol/L ou glycémie 2h post HGPO ≥ 9.0 mmol/L (Figure 1) (59).

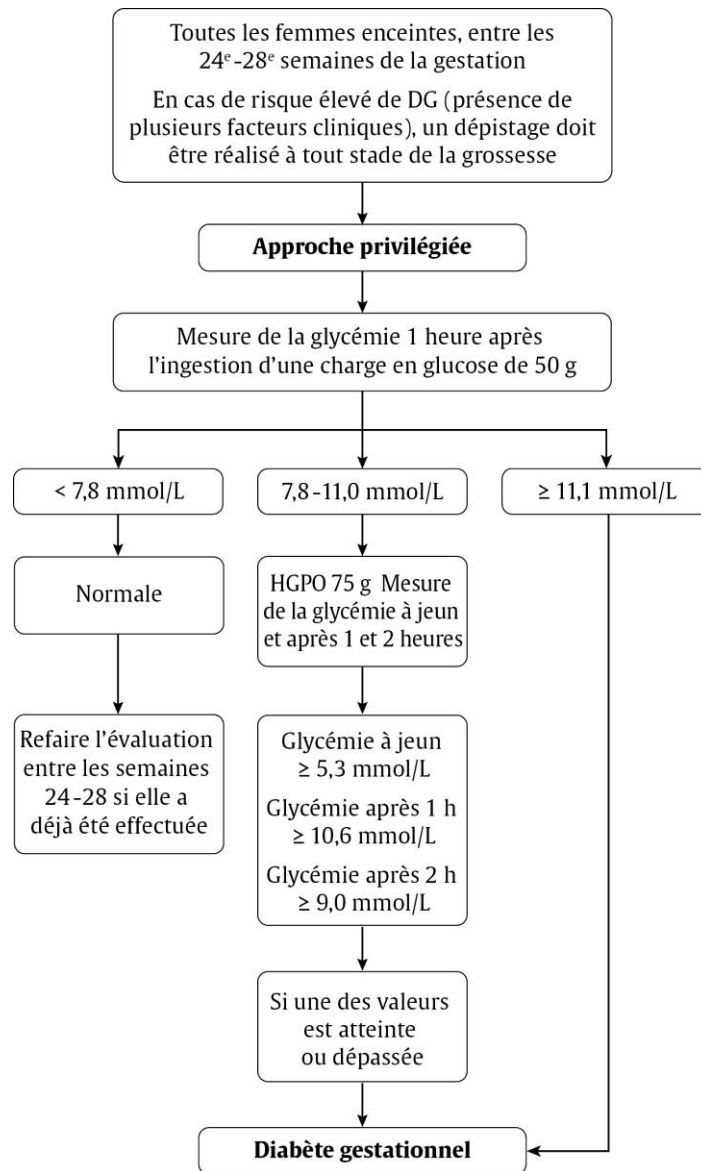


Figure 1. Approche privilégiée par l’ACD pour établir le diagnostic du DG (59).

L’approche alternative à celle privilégiée par l’ACD a été établie par l’*International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups* (IADPSG) et a récemment été adoptée par l’OMS (60). Selon cette méthode qui s’effectue en une seule étape, la femme doit effectuer un test d’HGPO avec une dose de 75g de glucose. Un DG est diagnostiqué lorsque l’une des trois valeurs suivantes est atteinte : glycémie à jeun $\geq 5,1$ mmol/L, glycémie 1h post 75g $\geq 10,0$ mmol/L ou une glycémie 2h post 75g $\geq 8,5$ mmol/L (Figure 2) (59, 60). Ces nouveaux critères sont basés sur les résultats de l’étude *Hyperglycemic Adverse Pregnancy Outcome* (HAPO), une étude qui visait à quantifier le

risque de complications néonatales liées au niveau d'hyperglycémie maternelle (5). Cette étude, menée auprès de plus de 23 000 femmes provenant de neuf pays différents, a permis de démontrer que des valeurs de glycémie initialement considérées comme étant normales au test d'HGPO étaient en fait associées à plusieurs complications néonatales et ce, même après avoir considéré plusieurs variables confondantes dans les analyses statistiques (IMC de la mère, tabac pendant la grossesse, histoire familiale de diabète de type 2, etc.). Les auteurs de cette étude ont aussi démontré qu'une augmentation relative de la glycémie aux trois temps de l'HGPO (à jeun, 1h et 2h post ingestion de glucose) était associée à des complications néonatales, d'où l'importance d'inclure ces trois variables dans les tests diagnostiques du DG. Cette étude a donc permis d'établir de nouveaux critères diagnostiques du DG qui permettent de cibler davantage de femmes à risque de présenter différentes complications à l'accouchement (5).

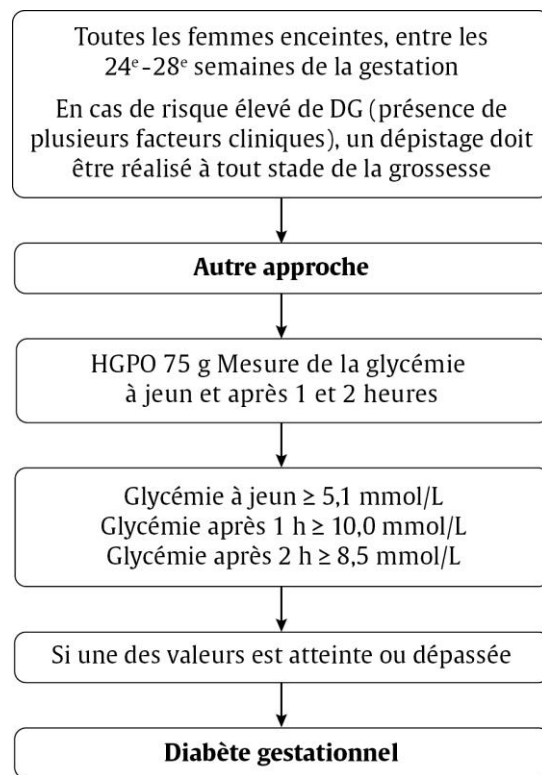


Figure 2. Approche alternative utilisée par l'ACD pour établir le diagnostic de DG (59).

1.4 Prévalence

Selon l'*International Diabetes Federation* (IDF), en 2013, 21,4 millions de femmes enceintes âgées entre 20 et 49 ans présentaient une grossesse compliquée par une anomalie de la glycémie

(incluant une anomalie de la glycémie reconnue pour la première fois lors de la grossesse ainsi qu'un diabète préexistant), représentant 16,9% des grossesses pour cette tranche d'âges (61). En 2015, l'IDF a évalué que 16,2% des grossesses étaient compliquées par un DG, la prévalence pour le Canada étant estimée à 15,5% (62, 63). Ces statistiques sont basées sur différentes techniques de dépistage du DG, variant d'un pays à l'autre et d'une étude à l'autre. Selon les critères de l'IADPSG présentés plus haut, ce serait plutôt 18% des grossesses qui seraient compliquées par un DG (2). Lorsque l'on compare la prévalence du DG en utilisant les critères de l'ACD à ceux de l'IADPSG, une différence de 15% peut être observée (64). En effet, dans une étude d'Agarwal et collaborateurs menée au Moyen-Orient, 30% des femmes étaient diagnostiquées avec un DG selon les critères de l'ACD alors que 45% étaient diagnostiquées selon les critères de l'IADPSG (64). Peu importe la technique utilisée, la forte prévalence du DG dans la population actuelle souligne l'importance de cette complication de grossesse chez la femme et démontre ainsi la nécessité d'effectuer des études visant à établir de nouvelles stratégies de prévention du DG et de ses complications associées chez la femme et l'enfant exposé *in utero*.

1.5 Complications chez la mère

De façon générale, une femme atteinte de DG verra sa glycémie retrouver des valeurs normales immédiatement après l'accouchement (56). Cependant, elle demeure à risque de développer le diabète de type 2 plus tard dans sa vie (3). En effet, une revue de la littérature et méta-analyse effectuée par Bellamy et collaborateurs a permis de déterminer que le risque de développer le diabète de type 2 était multiplié par sept lorsqu'une femme avait un antécédent de DG, comparativement à une femme ayant une glycémie normale pendant la grossesse (3). De plus, une étude menée dans une population canadienne de 23 363 femmes avec un antécédent de DG a démontré que 5 483 d'entre-elles (23,5%) avaient développé le diabète de type 2 en moyenne 5,5 ans après l'accouchement (65). Les femmes atteintes de DG sont aussi à risque de développer le syndrome métabolique, probablement dû au fait que ces deux conditions physiologiques partagent certaines caractéristiques, telles qu'une altération de la glycémie ainsi qu'un profil anthropométrique défavorable (66). À court terme, ces femmes sont aussi à risque de pré-éclampsie, d'hypertension de grossesse, d'accoucher prématurément et de donner naissance par césarienne (67).

1.6 Complications chez l'enfant

1.6.1 À la naissance

Comme le glucose possède la capacité de traverser le placenta, en présence d'hyperglycémie maternelle, le fœtus reçoit une charge importante de glucose entraînant une hyperstimulation de son pancréas (68). L'état d'hyperinsulinisme résultant provoque alors une exacerbation de la croissance fœtale ainsi qu'une augmentation de la déposition de tissu adipeux (69). L'exposition à un environnement intra-utérin riche en glucose peut donc entraîner plusieurs complications chez l'enfant, dont certaines survenant dès les premiers moments de vie (70). Notamment, l'enfant exposé au DG *in utero* est plus à risque de macrosomie, d'hypoglycémie néonatale, d'hypocalcémie, de détresse respiratoire, de malformations congénitales ou encore de mort subite (70). L'étude HAPO a permis de démontrer que le risque de certaines complications néonatales (poids élevé à la naissance, hypoglycémie néonatale, naissance par césarienne et niveaux élevés de peptide C dans le sérum du cordon ombilical) augmentait avec le niveau d'hyperglycémie de la mère (5).

1.6.2 Surplus de poids et obésité

L'hyperinsulinisme fœtal observé dans les cas de DG en réponse à l'environnement intra-utérin riche en glucose entraîne une augmentation de la croissance du fœtus et pourrait donc contribuer à une augmentation du risque de développer un surplus de poids ou de l'obésité plus tard dans la vie (70). Cependant, les études portant sur le risque de surplus de poids et d'obésité chez les enfants nés de mère avec DG sont contradictoires (6). En effet, une méta-analyse recensant les études portant sur l'impact d'une exposition fœtale au diabète sur le score Z de l'IMC pendant l'enfance (3 à 16 ans) a démontré que les enfants exposés au DG avaient un score Z de l'IMC plus élevé que ceux non exposés, mais que cette association n'était plus statistiquement significative après avoir contrôlé pour l'IMC pré-grossesse de la mère (71). Une étude effectuée chez les frères et sœurs exposés et non exposés au diabète *in utero* dans la communauté des Indiens Pima a quant à elle permis de constater que les enfants exposés au diabète avaient un IMC supérieur à celui de leur frère ou sœur né de la même mère mais n'ayant pas été exposé au diabète pendant la grossesse (72). Des résultats similaires ont été observés par Lawlor et collaborateurs dans une cohorte de frères nés avant et après le diagnostic de diabète de leur mère (73). En effet, à l'âge de 18 ans, les garçons nés d'une grossesse diabétique avaient un IMC moyen supérieur de 0,89 kg/m²

comparativement à leur frère né avant le diagnostic de diabète de leur mère (73). Ces résultats permettent donc de suggérer qu'en plus d'une prédisposition génétique à développer un surplus de poids, la période fœtale jouerait un rôle dans la programmation de l'obésité chez l'enfant né de mères diabétiques. D'ailleurs, une étude menée chez plus de 7 000 paires de mères-enfants avec ou sans DG souligne l'augmentation du risque de développer de l'obésité ou de l'obésité abdominale pendant l'enfance chez les enfants nés de mères avec DG et ce, indépendamment de l'IMC pré-grossesse de la mère (*odds ratio* 2,23, 95% IC 1,27-3,92 et *odds ratio* 1,45, 95% IC 1,03-2,04, respectivement) (74). Les associations demeuraient d'ailleurs significatives après l'ajout de plusieurs facteurs confondants dans le modèle tels que le gain de poids gestationnel, le statut socio-économique ou encore les habitudes de vie pendant l'enfance (74). Ces résultats suggèrent ainsi un impact significatif de l'environnement intra-utérin d'une grossesse compliquée par un DG sur la santé de l'enfant (74). De plus, l'état d'hyperinsulinisme présent chez le fœtus d'une mère diabétique serait associé à de plus grands apports alimentaires plus tard dans la vie et par conséquent, associé au niveau d'adiposité de l'enfant et ce, indépendamment de son poids à la naissance (75).

1.6.3 Intolérance au glucose et diabète de type 2

Tel que mentionné précédemment, l'excès de glucose auquel le fœtus est exposé lors d'une grossesse compliquée par un diabète mal contrôlé entraîne une hyperstimulation de son pancréas (68). L'hyperinsulinisme réactionnel à l'environnement riche en glucose peut avoir plusieurs conséquences pour l'enfant, possiblement via l'altération permanente de la fonction pancréatique ou encore de la sensibilité à l'insuline de certains tissus (76). D'ailleurs, dans une étude menée auprès d'enfants de cinq à dix ans, Nikki et collaborateurs ont démontré que le niveau de la glycémie maternelle pendant la grossesse était inversement associé à la sensibilité à l'insuline de l'enfant et positivement associé à la réponse des cellules bêta du pancréas de l'enfant et ce, indépendamment de la composition corporelle de ce dernier (77). La sécrétion d'insuline des enfants nés de mères diabétiques semblerait cependant diminuer avec l'âge, l'état d'hyperinsulinisme précédant donc le déclin de sa sécrétion (78, 79). Ces résultats suggèrent donc que la glycémie maternelle pourrait influencer la programmation tant du pancréas que des tissus sensibles à l'insuline de sa progéniture, ce qui pourrait expliquer le risque plus élevé de développer une intolérance au glucose ou le diabète de type 2 chez les enfants ayant été exposés au DG *in*

utero. En effet, plusieurs études ont établi un lien entre l'exposition intra-utérine au diabète et le risque de développer le diabète de type 2 (7). Par exemple, l'étude effectuée auprès de frères et sœurs de la communauté des Indiens Pima a permis de démontrer que la prévalence du diabète de type 2 chez les enfants ayant été exposés au diabète *in utero* était plus élevée que pour leurs frères ou sœurs n'ayant pas été exposés au diabète, démontrant donc l'importance de l'environnement intra-utérin dans le développement de cette maladie (72). Dans le même ordre d'idées, quelques études menées chez les enfants ayant été exposés au DG *in utero* ont démontré un risque accru de développer le diabète de type 2 plus tard dans la vie (80, 81). Le principal facteur responsable de l'association entre l'exposition au diabète *in utero* et le développement d'une anomalie de la glycémie plus tard dans la vie serait l'exposition intra-utérine à un environnement riche en glucose (80). Cela permet donc d'expliquer pourquoi tant les enfants nés de mères avec un diabète préexistant à la grossesse que celles ayant un DG soient à risque de développer une telle anomalie de la glycémie (80).

1.6.4 Hypertension

En plus des complications mentionnées précédemment, l'enfant ayant été exposé au diabète *in utero* à risque de développer de l'hypertension, en partie en raison de son risque élevé d'obésité, mais aussi probablement via certains mécanismes de programmation fœtale (82). En effet, l'hyperglycémie maternelle pendant la grossesse pourrait altérer la signalisation du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire de l'enfant, une protéine impliquée dans le développement des vaisseaux sanguins (8). Une méta-analyse effectuée par Aceti et collaborateurs a permis de conclure que les enfants nés de mères avec DG avaient une tension artérielle systolique significativement plus élevée à l'âge de 2 à 18 ans comparativement à ceux de mères contrôles (82). Cependant, aucune différence significative n'a été observée pour ce qui est de la tension artérielle diastolique des enfants (82). L'étude effectuée dans la communauté d'Indiens Pima a d'ailleurs démontré que les enfants ayant été exposés au diabète *in utero* avaient une tension artérielle systolique plus élevée à l'âge de 7 à 11 ans comparativement à ceux non exposés au diabète (83). Cette association demeurait significative après avoir ajusté pour l'âge, le sexe et le pourcentage de gras de l'enfant, démontrant encore une fois que l'exposition au diabète *in utero* serait un facteur de risque important du développement de maladies cardiovasculaires (83).

1.6.5 Syndrome métabolique

Le syndrome métabolique représente un ensemble de facteurs qui, lorsque combinés, augmentent le risque de développer certaines maladies cardiovasculaires et le diabète de type 2. Cet amalgame de facteurs comprend un tour de taille élevé, une hypertriglycéridémie, un faible niveau de cholestérol HDL, une tension artérielle élevée ainsi qu'une hyperglycémie (84). Selon l'IDF, les critères diagnostiques du syndrome métabolique chez l'enfant et l'adolescent diffèrent selon l'âge (85). En effet, le syndrome métabolique ne peut être diagnostiqué chez les enfants de moins de dix ans alors que pour les enfants de 16 ans et plus, les critères diagnostiques sont les mêmes que chez l'adulte (85). Pour les enfants âgés de 10 à 15 ans, le syndrome métabolique est diagnostiqué par la présence d'obésité abdominale (tour de taille >90^e percentile) ainsi que par la présence de deux facteurs ou plus parmi les suivants : triglycérides >1.7 mmol/L, cholestérol HDL <1.03 mmol/L, tensions artérielles systolique ≥ 130 mm Hg et diastolique ≥ 85 mm Hg ou une glycémie à jeun ≥ 5.6 mmol/L (85).

Bien que la majorité des études se soit généralement intéressées à l'évaluation d'un seul facteur de risque du syndrome métabolique chez les enfants exposés au DG, quelques études ont évalué le risque de développer cet amalgame de complications chez ces enfants. Premièrement, une étude menée par Boney et collaborateurs a démontré que les enfants nés de mères avec DG et ayant un poids élevé pour leur âge gestationnel étaient plus à risque de développer le syndrome métabolique, lorsque comparé à des enfants nés de grossesses en santé (4). La prévalence du syndrome métabolique dans ce groupe d'enfants âgés de 11 ans était de 15%, comparativement à 5.3% chez les enfants exposés au DG mais ayant un poids adéquat pour leur âge gestationnel lors de la grossesse ainsi que 4.2% pour le groupe contrôle (4). Ces résultats permettent de supposer que le poids de l'enfant serait un prédicteur important du risque de développer le syndrome métabolique. Cependant, une étude finlandaise menée chez des adolescents de 16 ans a permis de démontrer que l'exposition au DG *in utero* augmentait le risque de développer le syndrome métabolique à cet âge et ce, indépendamment du poids à la naissance, démontrant donc l'importance de l'environnement intra-utérin dans les mécanismes de programmation (8). Finalement, il a aussi été démontré que le risque de développer le syndrome métabolique était positivement corrélé au niveau de la glycémie maternelle pendant la grossesse (86). En effet, pour chaque augmentation de 1 mmol/L de la glycémie à jeun et de la glycémie 2h suivant l'ingestion de 75g de glucose, le risque de développer

le syndrome métabolique chez l'enfant serait augmenté de 64% et 15%, respectivement (86). Les études actuelles suggèrent donc que les enfants nés de mères avec DG sont à risque de développer le syndrome métabolique et ce, assez tôt dans la vie.

1.7 Prévention des complications cardiométaboliques chez l'enfant

1.7.1 Prénatal

Comme l'enfant ayant été exposé au DG *in utero* présente un risque élevé de développer différentes complications, tant à court qu'à long terme, il est essentiel de déterminer des stratégies de prévention de ces complications. Parmi les stratégies possibles, il est évident que de prévenir l'apparition du DG chez les femmes à risque représente une option intéressante, tant pour la mère que pour l'enfant. L'adoption de saines habitudes de vie, incluant une saine alimentation et la pratique d'activité physique, pourrait permettre de prévenir l'apparition du DG chez la femme enceinte (57, 87). De plus, le suivi des recommandations concernant le gain de poids gestationnel pourrait aussi permettre de prévenir l'apparition du DG (88). En effet, il a été démontré qu'un gain de poids gestationnel excessif en début de grossesse augmentait le risque de développer un DG (56, 89). Finalement, en présence d'un DG, le contrôle glycémique de la mère pourrait permettre de prévenir le risque de macrosomie et le risque de présenter un niveau d'adiposité élevé à la naissance, principalement en empêchant une croissance fœtale excessive (90). Les études actuelles ne permettent cependant pas de confirmer qu'un bon contrôle glycémique pendant la grossesse puisse permettre de prévenir complètement les complications à long terme chez l'enfant (90, 91).

Bien qu'il soit important de prévenir l'apparition du DG chez la femme en âge de procréer, il est inévitable que certaines développeront tout de même cette complication de grossesse. Il est donc primordial d'effectuer un suivi adéquat de ces femmes pendant la grossesse ainsi que de déterminer des stratégies de prévention des complications de santé associées à une exposition intra-utérine au DG.

1.7.2 Postnatal

Il semble bien établi que la période de la grossesse représente un moment critique dans le développement de l'enfant à naître (92). En plus de cette période importante du développement, de plus en plus d'évidences scientifiques suggèrent que la période de la petite enfance jouerait un rôle majeur dans la programmation de la santé future de l'enfant (93). En effet, la période de plasticité

du développement de la santé de l'enfant inclurait le début de la vie de celui-ci, et l'alimentation pendant cette période jouerait un rôle important dans les mécanismes de programmation de la santé à long terme (93). Plusieurs études se sont intéressées au rôle de l'alimentation du nourrisson, incluant l'allaitement maternel ainsi que l'alimentation complémentaire, sur la santé à long terme de l'enfant (15, 37). Cependant, peu d'études ont évalué ces composantes sur la santé cardiométabolique des enfants ayant été exposés au DG *in utero*.

2. Alimentation du nourrisson

2.1 Allaitement maternel

Le lait maternel constitue l'aliment idéal pour le nourrisson puisqu'il contient de l'énergie et des protéines en quantités adéquates, en plus d'être une source de plusieurs anticorps permettant le développement du système immunitaire de l'enfant (94, 95). De plus, l'allaitement est une technique d'alimentation sécuritaire, économique, écologique et permettant de réduire le risque d'infections postnatales dans certains pays en développement, ce qui a amené l'OMS à recommander l'allaitement exclusif pour les six premiers mois de vie de l'enfant et ce, partout à travers le monde (12).

2.1.1 Allaitement maternel et obésité

Plusieurs auteurs affirment que l'allaitement maternel permettrait de réduire le risque d'obésité chez les enfants nés d'une grossesse en santé lorsque comparé aux enfants nourris avec des préparations commerciales pour nourrissons (PCN) (15, 16). En effet, selon une récente méta-analyse menée par Yan et collaborateurs, l'allaitement maternel permettrait une diminution du risque de développer de l'obésité pendant l'enfance de 22%, lorsque comparé à des enfants non allaités (15). De plus, les résultats d'une seconde méta-analyse ont permis de démontrer que l'association entre l'allaitement maternel et la diminution du risque de surplus de poids serait de type dose-dépendante, où chaque mois additionnel d'allaitement serait associé à une diminution supplémentaire du risque de surplus de poids chez l'enfant de 4% (96). Bien que la majorité des études confèrent un effet bénéfique à l'allaitement maternel en ce qui concerne la prévention du risque de surplus de poids ou d'obésité, un essai randomisé et contrôlé évaluant l'effet d'une intervention visant la promotion de l'allaitement maternel n'a démontré aucun lien entre la pratique de l'allaitement (augmentée grâce à l'intervention) et les mesures anthropométriques pendant

l'enfance (97). Somme toute, la majorité des études sur le sujet démontrent plutôt un impact bénéfique de l'allaitement sur la composition corporelle de l'enfant (15, 16, 96).

Plusieurs hypothèses permettent d'expliquer l'effet bénéfique de l'allaitement maternel dans la prévention de l'obésité. Tout d'abord, bien que le contenu en protéines du colostrum soit élevé afin d'assurer un transfert adéquat d'immunoglobuline à l'enfant, le contenu en protéines du lait mature est plus faible que celui des PCN retrouvées sur le marché (95). Cela s'explique par le fait que les protéines bovines utilisées dans la fabrication des PCN soient plus difficilement digérées et métabolisées par le nourrisson que les protéines humaines du lait maternel, nécessitant donc de plus grandes quantités de protéines dans les PCN pour atteindre les apports nutritionnels recommandés en acides aminés essentiels du bébé (98). Comme un apport élevé en protéines en bas âge est associé à un IMC supérieur pendant l'enfance, cela pourrait permettre d'expliquer en partie le risque d'obésité diminué chez les enfants allaités, lorsque comparés à ceux nourris aux PCN (27). De plus, le contenu énergétique du lait maternel étant inférieur à celui des PCN, les enfants nourris par ces dernières ont généralement des apports énergétiques supérieurs à ceux allaités, principalement pendant des six premiers mois de vie (95). Les enfants nourris aux PCN reçoivent aussi généralement de plus grands volumes de lait à l'heure des boires (95). Cela pourrait en partie être expliqué par le fait que les mères aient tendance à vouloir donner la totalité du contenu du biberon au bébé et ce, sans écouter les signaux de faim et de satiété de ce dernier. Le lait maternel contient d'ailleurs des hormones impliquées dans la régulation de l'appétit qui pourraient jouer un rôle dans la prévention de l'obésité chez l'enfant allaité (99).

Cependant, malgré le lien établi entre l'allaitement maternel et la prévention du risque d'obésité dans la population générale, cette relation ne semble pas être aussi clairement établie chez les enfants ayant été exposés au DG *in utero* (100). En effet, une étude menée auprès de mères diabétiques (DG ou type 1) visait à évaluer l'impact de la consommation de lait maternel de mères diabétiques et de mères non diabétiques (provenant d'une banque de lait) sur le poids à deux ans des enfants ayant été exposés au diabète *in utero* (24). Tous les enfants de l'étude recevaient du lait de leur mère biologique. Selon le statut d'allaitement de la mère, certains nourrissons recevaient aussi du lait de mères non diabétiques provenant de la banque de lait. Cette étude a permis de démontrer que les enfants consommant le plus haut tertile de lait de mère diabétique, pendant les sept premiers jours de vie, avaient un IMC plus élevé à deux ans comparativement aux enfants

consommant le tertile le plus faible (24). À l’opposé, les enfants consommant le plus haut tertile de lait maternel de mères non diabétiques avaient un poids plus faible à deux ans (24). Des analyses subséquentes au sein de la même cohorte ont cependant permis de constater que la consommation de lait de mères diabétiques dans les semaines deux à quatre de vie de l’enfant n’affectait pas son IMC à deux ans lorsque les analyses étaient ajustées pour l’ingestion de lait de mères diabétiques dans la première semaine de vie (20). Ces résultats suggèrent donc que le début de la période postnatale pourrait être un moment crucial dans le développement de la santé de l’enfant. Dans le même ordre d’idées, les résultats d’une étude menée par Aris et collaborateurs démontrent que les enfants nés de mères avec DG et ayant l’apport le plus élevé en lait maternel présentaient une croissance plus élevée dans les six premiers mois de vie comparativement à ceux ayant des apports plus faibles en lait maternel (25).

Bien que ces quelques études soulèvent des questionnements concernant l’impact du lait maternel de mères diabétiques sur le risque d’obésité de leurs enfants, la majorité des études portant sur le sujet ont plutôt démontré un effet bénéfique de la durée de l’allaitement maternel sur l’anthropométrie de l’enfant. Par exemple, selon une étude hispanique menée chez des enfants nés de mères avec DG, les enfants allaités plus de 12 mois présentaient une diminution de la prévalence d’obésité de 72% à l’âge de deux à quatre ans lorsque comparés aux enfants n’ayant pas été allaités (18). Une durée d’allaitement inférieure à 12 mois ne semblait cependant pas suffisante pour réduire la prévalence d’obésité chez les enfants exposés au DG, alors que toutes durées d’allaitement avaient un effet protecteur face au risque d’obésité chez les enfants n’ayant pas été exposés au DG (18). De plus, des résultats de la *Nurse Health Study* ont permis de démontrer que l’allaitement maternel prédominant, c’est-à-dire une alimentation pour le nourrisson constituée majoritairement de lait maternel, pendant les six premiers mois de vie, était associée à une diminution du risque de surplus de poids pendant l’enfance, lorsque comparé aux enfants n’ayant pas été allaités (19). Il semblerait donc que la quantité de lait ingérée soit un facteur important dans l’association observée entre l’allaitement maternel et la diminution du risque d’obésité chez l’enfant, en plus de la durée de l’allaitement (19). En effet, l’allaitement maternel de tous types (incluant l’allaitement partiel et exclusif) pendant plus de neuf mois permettait de diminuer le risque de surplus de poids chez les enfants ayant été exposés au DG, comparativement à ceux non allaités (19). Dans le même ordre d’idées, dans une étude de cohorte incluant 324 enfants nés de mères avec DG, le risque de surplus de poids pendant l’enfance était réduit de 45% pour les enfants

ayant été allaités pendant plus de trois mois, lorsque comparé aux enfants allaités moins longtemps (21). Une autre étude effectuée chez des femmes ayant eu un DG ou un diabète avant la grossesse et chez des femmes non diabétiques visait à vérifier si l'allaitement maternel permettait de protéger l'enfant du risque élevé d'obésité relié à une exposition intra-utérine au diabète (22). Selon cette étude effectuée chez des enfants de six à treize ans, les enfants exposés et non exposés au DG et allaités pendant plus de six mois avaient des mesures anthropométriques (IMC, tour de taille, plis cutanés) inférieures aux enfants allaités pendant moins de six mois (22). Par contre, chez les enfants allaités moins de six mois, ceux ayant été exposés au diabète *in utero* présentaient un profil anthropométrique défavorable comparativement aux enfants n'ayant pas été exposés et ayant été allaités moins de six mois (22). Ces résultats suggèrent donc qu'une durée d'allaitement de plus de six mois serait efficace pour atténuer les altérations anthropométriques reliées à l'exposition intra-utérine au DG (22). Finalement, des analyses effectuées au sein de cette même cohorte ont permis d'évaluer la courbe de croissance pendant la petite enfance (0 à 26 mois) et l'enfance (27 mois à 13 ans) des enfants ayant été exposés et non exposés au DG *in utero* (23). Chez les enfants nés de mères avec DG, ceux allaités pendant plus de six mois présentaient une vitesse de croissance de la naissance à neuf mois inférieure à ceux ayant été allaités moins de six mois alors que pour les enfants non exposés au DG, la vitesse de croissance de l'IMC était inférieure de 12 à 26 mois chez ceux allaités plus de six mois, comparativement à ceux allaités moins longtemps (23). Pendant l'enfance, les enfants exposés et non exposés au DG et allaités pendant plus de six mois avaient une vitesse de croissance de l'IMC inférieure à ceux ayant été allaités moins longtemps et ce, à partir de l'âge de quatre ans (23).

Donc, malgré quelques études contradictoires, la majorité des études actuelles démontrent un impact potentiellement bénéfique de l'allaitement maternel sur le profil anthropométrique des enfants d'âge préscolaire et scolaire ayant été exposés au DG *in utero*.

2.1.2 Allaitement maternel et diabète de type 2

Plusieurs études ont aussi démontré que l'allaitement maternel pourrait permettre de prévenir le développement du diabète de type 2 dans la population générale. En effet, une méta-analyse effectuée par l'OMS en 2013 a permis de quantifier la réduction du risque de développer le diabète de type 2 conférée par l'allaitement maternel à 34%, lorsque comparé à l'alimentation par PCN (17). Plusieurs hypothèses pourraient permettre d'expliquer cet effet protecteur de l'allaitement sur

le développement du diabète. Tout d'abord, dû à son contenu élevé en acides gras polyinsaturés (AGPI) à chaînes longues (incluant l'acide docosahexaénoïque (ADH)), le lait maternel permet l'augmentation de ces acides gras dans les membranes des muscles squelettiques (101). Un niveau élevé d'AGPI à chaînes longues et d'ADH dans les muscles squelettiques serait inversement associé à la glycémie à jeun, créant ainsi une certaine protection contre la dégradation des cellules bêta du pancréas de l'enfant allaité (101). De plus, il a été démontré que les enfants nourris avec des PCN sécrètent davantage d'insuline en période postprandiale que ceux nourris au sein (102). Cette augmentation de la sécrétion d'insuline pourrait donc avoir un impact négatif sur le bon fonctionnement du pancréas de l'enfant. Finalement, comme il a été démontré que l'allaitement maternel pourrait permettre de prévenir le développement d'obésité, il est possible de penser que son effet protecteur face au risque de diabète de type 2 soit en partie expliqué par la prévention de l'obésité, considérant que ces deux facteurs sont étroitement reliés (15). Cependant, une récente étude a permis de démontrer que l'allaitement maternel pourrait permettre une réduction de la prévalence du diabète de type 2 à l'âge de 21 ans et ce, même lorsque les analyses étaient ajustées pour l'IMC du sujet à cet âge (103).

Malgré ces évidences scientifiques, l'impact de l'allaitement maternel sur le risque de développer le diabète de type 2 chez les enfants nés de mères avec DG ou diabétiques n'est pas encore entièrement connu (26). Parmi les quelques études sur le sujet, une étude menée dans la population des Indiens Pima a démontré que l'allaitement maternel permettait de diminuer le risque de développer le diabète de type 2 à l'âge de 10 à 39 ans chez les enfants nés de mères diabétiques, mais cette réduction du risque n'était pas statistiquement significative (104). La prévalence du diabète de type 2 était de 30.1% chez les sujets allaités comparativement à 43.5% pour ceux non allaités (104). Ensuite, l'étude menée par Plagemann et collaborateurs décrite plus haut visait aussi à évaluer l'impact de la consommation de lait maternel de mères diabétiques et de lait de mères non diabétiques (provenant d'une banque de lait) sur la tolérance au glucose des enfants ayant été exposés au DG *in utero* (24). Dans cette étude, la consommation de lait de mères diabétiques dans la première semaine de vie n'influçait pas la prévalence d'intolérance au glucose chez les enfants à deux ans, alors que la consommation de lait de mères non diabétiques provenant d'une banque de lait entraînait une diminution de sa prévalence (24). Il semblerait cependant que le poids de l'enfant à deux ans soit le principal déterminant de sa glycémie à cet âge (24). Les analyses subséquentes effectuées au sein de cette cohorte ont démontré que la consommation de lait de

mères diabétiques dans les semaines deux à quatre de vie n'était pas non plus associée au statut glycémique de l'enfant à deux ans (20). Dans le même ordre d'idées, l'allaitement maternel ne semblerait pas avoir d'impact sur la glycémie et l'insulinémie pendant l'enfance chez des enfants ayant une histoire familiale de diabète de type 2 (105).

Considérant le peu d'études réalisées sur le sujet, il est actuellement difficile de déterminer si l'allaitement maternel permet réellement de prévenir le risque de diabète de type 2 chez les enfants à risque de le développer, tels que ceux ayant été exposés au DG *in utero*.

2.1.3 Allaitement maternel et tension artérielle

Selon la revue systématique et méta-analyse réalisée par l'OMS visant l'évaluation des effets à long terme de l'allaitement maternel sur la santé de l'enfant, cette méthode d'alimentation du nourrisson serait associée à une diminution de la tension artérielle systolique, principalement pendant l'enfance et l'adolescence (17). Cependant, la qualité des études recensées dans cette revue ne permet pas d'établir de lien de cause à effet entre ces deux facteurs; il est donc possible que cet impact soit dû à des facteurs résiduels (17). Somme toute, un lien entre l'allaitement maternel et la tension artérielle est probable. Bien qu'aucun mécanisme n'ait été clairement identifié, plusieurs hypothèses ont été émises pour expliquer le lien possible entre ces deux facteurs. Tout d'abord, tel que mentionné précédemment, le lait maternel représente une bonne source d'AGPI à chaîne longue, un type d'acide gras présent dans l'endothélium vasculaire et qui pourrait être associé à une diminution de la tension artérielle (106, 107). De plus, il a été démontré que le niveau d'insulin-like growth factor 1 (IGF-1) serait inversement associé à la pression artérielle chez les adultes (108) et que son niveau sanguin serait positivement corrélé à l'exposition au lait maternel en bas âge (109). Il serait donc possible de penser que l'allaitement maternel pourrait permettre de diminuer la tension artérielle via ce facteur. Finalement, comme pour le diabète de type 2, la tension artérielle est étroitement reliée au statut pondéral de l'individu, ce qui permet de supposer que la diminution de la tension artérielle via l'allaitement maternel pourrait être en partie expliquée par son impact bénéfique sur le poids corporel (15). Cependant, bien qu'il semble y avoir certaines évidences que l'allaitement maternel serait bénéfique sur le plan de la tension artérielle de l'enfant né d'une grossesse non compliquée par un diabète, à notre connaissance, aucune étude évaluant l'impact de l'allaitement maternel sur la tension artérielle des enfants ayant été exposés au DG ou au diabète de type 1 ou 2 *in utero* n'a été effectuée à ce jour.

2.1.4 Allaitement maternel et bilan lipidique

Finalement, l'impact de l'allaitement maternel sur le bilan lipidique des enfants allaités a aussi été évalué dans la revue et méta-analyse effectuée par l'OMS (17). Bien qu'une ancienne revue de la littérature effectuée en 2007 par l'OMS ait démontré que l'allaitement maternel permettait de diminuer le niveau plasmatique de cholestérol total chez l'enfant, la mise à jour de cette revue effectuée en 2013 ne permet plus de démontrer de lien significatif entre ces deux facteurs (17). Certaines études effectuées chez l'animal démontrent qu'un apport élevé en cholestérol alimentaire en bas âge pourrait entraîner une diminution de la synthèse endogène du cholestérol (110). Comme le lait maternel contient de grandes quantités de cholestérol, il serait possible de penser que l'enfant allaité présente un niveau de cholestérol plasmatique inférieur à celui n'ayant pas été allaité plus tard dans la vie, via une diminution de la synthèse endogène du cholestérol (111). Cependant, ce lien ne semble pas clairement établi chez l'humain. De plus, il ne semble pas y avoir à ce jour d'étude ayant évalué l'impact de l'allaitement maternel sur le profil lipidique des enfants ayant été exposés au DG ou au diabète *in utero*.

2.1.5 Composition du lait maternel des mères diabétiques

La composition unique du lait maternel permet à l'enfant allaité d'acquérir tous les éléments nécessaires à son bon développement (12). De plus, son contenu en certains macronutriments et micronutriments spécifiques, de même qu'en certaines hormones, pourrait permettre d'expliquer le lien entre l'allaitement maternel et la prévention de l'obésité et des maladies cardiovasculaires chez l'enfant. De ce fait, il est important d'évaluer la composition du lait maternel de mères avec un antécédent de DG pour pouvoir mieux comprendre les effets mécanistiques du lait maternel dans la prévention de ces pathologies chez l'enfant. Quelques études se sont d'ailleurs intéressées à ce sujet et ont démontré que le lait maternel de mères diabétiques ou ayant eu un DG serait altéré par cette pathologie (112-117), du moins temporairement, ce qui pourrait possiblement modifier l'effet de l'allaitement sur la santé de l'enfant.

Tout d'abord, Aydin et collaborateurs ont démontré que le colostrum de mères avec DG serait altéré en différentes hormones impliquées dans la régulation des apports alimentaires (ghréline et nesfatine-1) de même qu'en certaines hormones impliquées dans la régulation du métabolisme (andropine et irisine) (112-114). Cependant, le lait mature (15 jours postpartum) de ces femmes retrouverait des concentrations normales en ces hormones, probablement dû à une normalisation

de la glycémie maternelle dans la période suivant l'accouchement (112-114). Il est donc possible de penser qu'un apport inadéquat en ces différentes hormones par l'allaitement maternel puisse influencer la régulation des apports alimentaires de même que la régulation du métabolisme de l'enfant allaité. Dans le même ordre d'idées, certaines études effectuées chez des femmes diabétiques de type 1 et 2 ont permis de démontrer que le contenu en glucose de leur lait maternel serait plus élevé que celui des femmes non diabétiques (116, 118) et qu'il dépendrait du contrôle glycémique de la femme (119). Des résultats similaires ont été observés dans une cohorte de femmes diabétiques de type 1 où le contenu en AGPI était inférieur dans le lait maternel de ces femmes lorsque comparé à celui des femmes non diabétiques, et que cette altération pourrait être expliquée par un mauvais contrôle glycémique (119, 120). Bien qu'aucune étude ne semble avoir évalué le contenu en glucose et en AGPI du lait maternel de mères avec DG, il est probable qu'il dépende du contrôle glycémique de la femme, tout comme pour les femmes diabétiques de type 1 ou 2. Considérant que ces nutriments pourraient avoir un impact dans le développement du diabète de type 2 chez l'enfant allaité (101), il serait intéressant d'évaluer le contenu du lait maternel de mères avec DG en ces nutriments.

Ces résultats suggèrent donc que le contrôle glycémique de la mère pourrait influencer la composition de son lait maternel et donc possiblement, la santé de l'enfant allaité. Des études mettant en lien la composition du lait maternel de mères avec DG et la santé cardiovasculaire des enfants devraient être conduites pour mieux comprendre la relation entre l'allaitement et la santé de l'enfant allaité.

2.2 Introduction des aliments

Considérant l'impact bénéfique de l'allaitement maternel, autant pour la femme que pour l'enfant allaité, l'OMS recommande l'allaitement exclusif pendant les six premiers mois de vie (12). De façon générale, après cette période, le nourrisson est physiquement prêt à recevoir des aliments complémentaires, c'est-à-dire d'autres aliments que du lait maternel et des PCN (121). En effet, c'est à partir d'environ quatre à six mois que le bébé produit suffisamment de salive et d'enzymes digestives pour pouvoir recevoir des aliments solides, en plus d'avoir un système rénal suffisamment développé pour digérer une plus grande quantité de protéines (122). C'est aussi à cet âge qu'il est généralement capable de se tenir en position assise et de maintenir sa tête seul, un signe indiquant qu'il est prêt à manger des aliments solides (123). De plus, à partir de six mois, les

besoins nutritionnels de l'enfant ne sont plus entièrement satisfaits par le lait maternel, d'où l'importance de débiter l'alimentation complémentaire à partir de cet âge (124). Cependant, malgré cette recommandation, une étude menée au Canada démontre que seulement 19% des femmes attendraient l'âge de six mois avant d'introduire des aliments solides à leur enfant (14). Une exposition précoce aux aliments solides pourrait entraîner différentes conséquences sur le développement de l'enfant.

2.2.1 Introduction des aliments et obésité

La période d'introduction des aliments est généralement caractérisée par une augmentation de l'apport en protéines, principalement chez les enfants allaités (27). En effet, le lait maternel ne procure que 5% de son contenu énergétique sous forme de protéines alors que généralement, la nourriture familiale fournit de 15 à 20% de l'énergie sous forme de protéines (27). Comme il a été démontré qu'un apport élevé en protéines en bas âge était associé à une augmentation de l'IMC pendant l'enfance, il est possible de penser que l'introduction précoce des aliments pourrait augmenter le risque de développer un surplus de poids ou de l'obésité (125). De plus, il a été suggéré que l'introduction des aliments solides dans le régime alimentaire de l'enfant pouvait entraîner une augmentation de l'apport calorique, principalement chez les enfants nourris avec des PCN (28). En effet, les enfants allaités, contrairement à ceux nourris avec des PCN, seraient capable de réguler leurs apports alimentaires selon leurs niveaux de faim et de satiété (28). Certains chercheurs ont d'ailleurs démontré que, chez des enfants nourris aux PCN, ceux ayant été introduits aux aliments solides avant 13 semaines consommaient significativement plus de calories dans les huit premiers mois de vie que ceux ayant été introduits aux solides après 22 semaines (126). Donc, le moment d'introduction des aliments pourrait possiblement avoir un impact sur la croissance de l'enfant. Bien que plusieurs études se soient intéressées au lien entre le moment d'introduction des aliments solides et le risque de surplus de poids ou d'obésité chez l'enfant, à notre connaissance, aucune étude sur le sujet n'a été menée chez les enfants ayant été exposés au DG ou au diabète pendant la grossesse.

Chez les enfants nés d'une grossesse sans complication, deux revues de la littérature ont démontré qu'il n'existait aucun lien significatif entre le moment d'introduction des aliments et le risque d'obésité pendant l'enfance (37, 38). À l'opposé, une revue plus récente souligne qu'introduire les aliments solides avant quatre mois serait associé à un risque accru d'obésité pendant l'enfance

(127). Par contre, l'introduction des aliments entre quatre à six mois, plutôt qu'à six mois tel que recommandé par l'OMS, n'influencerait pas le risque d'obésité chez l'enfant (127). Cette étude souligne que la définition utilisée pour indiquer une introduction précoce des aliments solides pourrait influencer les résultats observés dans certaines études. D'autres facteurs peuvent aussi expliquer les résultats divergents dans la littérature actuelle. . Notamment, l'âge à laquelle les mesures anthropométriques ont été prises chez les enfants de même que la considération de certains facteurs confondants comme la durée de l'allaitement maternel pourraient influencer grandement les résultats. Les études menées à ce sujet devraient être conduites de façon plus uniforme, et certaines devraient être menées chez les enfants à risque d'obésité, tels que ceux ayant été exposés au DG *in utero*.

2.2.2 Introduction des aliments et diabète de type 2

À la lumière de la littérature actuelle, il semble y avoir peu d'études portant sur l'impact du moment d'introduction des aliments sur le risque de diabète de type 2 dans la population générale et à notre connaissance, aucune étude n'a été effectuée chez les enfants ayant été exposés au diabète *in utero*. Parmi le peu d'études effectuées dans la population non diabétique, une étude a été menée par Fall et collaborateurs dans le but d'évaluer l'effet de l'allaitement maternel de même que l'effet du moment d'introduction des aliments sur différents paramètres de la santé, dont le glucose sanguin, chez des adolescents et jeunes adultes âgés en moyenne de 15 ans à 32 ans (36). Les données de différentes études de cohortes et d'essais randomisés provenant de quatre pays différents (Inde, Afrique du Sud, Philippines et Brésil) ont été utilisées pour mettre en lien l'alimentation du nourrisson et la santé ultérieure des participants. Les résultats de cette grande étude ont permis de démontrer qu'il n'existait aucun lien entre le moment d'introduction des aliments, mesurés de façon prospective dans chacune des études incluses, et la glycémie des participants à l'âge adulte (>15 ans) (36). Malgré cette étude, il est cependant possible de supposer que le risque d'obésité possible relié à l'introduction précoce des aliments puisse entraîner éventuellement une augmentation du risque de diabète de type 2 chez ces individus, étant donné le lien étroit entre ces deux facteurs (128). En effet, tel que mentionné précédemment, il est possible qu'introduire les aliments avant l'âge de quatre mois augmente le risque de développer de l'obésité plus tard dans la vie (127). Comme l'obésité est un facteur de risque du diabète de type 2, les enfants introduits plus tôt aux aliments solides pourraient donc augmenter leur risque de développer le diabète par le

développement d'un surplus de poids. De plus, le type d'aliments de même que la quantité et la fréquence à laquelle ils sont présentés à l'enfant pendant la période d'introduction des aliments pourraient entraîner différents impacts sur la santé de ce dernier. Entre-autres, il a été démontré que le développement des préférences alimentaires puisse s'acquérir dès le plus jeune âge et perdurer pendant l'enfance et l'adolescence (129), d'où l'importance d'instaurer de saines habitudes alimentaires dès la période de la petite enfance.

2.2.3 Introduction des aliments et tension artérielle

Peu d'études ont mis en relation le moment d'introduction des aliments et la tension artérielle des enfants nés de mères non diabétiques et à notre connaissance, aucune n'a été effectuée chez les enfants nés de mères avec DG. Dans l'étude effectuée par Fall et collaborateurs présentée plus haut, le moment d'introduction des aliments a aussi été mis en relation avec la tension artérielle à l'âge adulte (36). Les résultats de cette étude ont permis de démontrer qu'il n'y avait aucun lien entre la tension artérielle des participants et l'âge d'introduction des aliments solides pendant la petite enfance (36). Dans le même ordre d'idées, Wilson et collaborateurs n'ont démontré aucune différence entre une introduction des aliments avant ou après 15 semaines et la tension artérielle pendant l'enfance (130). À l'opposé, une étude évaluant l'impact de l'alimentation du nourrisson sur les structures et fonctions cardiovasculaires pendant l'enfance souligne que l'introduction des aliments lors de la période de quatre à cinq mois, comparativement à une introduction après cinq mois, entraînait une augmentation significative des tensions artérielles systoliques et diastoliques et ce, malgré plusieurs ajustements pour des facteurs confondants tels que l'allaitement maternel, le poids à la naissance ou encore l'IMC de la mère (131). L'introduction des aliments à l'âge de quatre à cinq mois était aussi associée à une diminution du diamètre de l'oreillette gauche (131). Parmi les mécanismes pouvant expliquer le lien entre l'introduction des aliments et la tension artérielle, certains auteurs mentionnent que le contenu en sodium des aliments introduits pourrait influencer cette relation (132). En effet, une revue de la littérature souligne que les apports alimentaires en sodium pendant la petite enfance pourraient être impliqués dans la programmation de la tension artérielle à long terme (132).

2.2.4 Introduction des aliments et bilan lipidique

À la lumière de la littérature actuelle, il ne semble pas y avoir d'étude portant sur le moment d'introduction des aliments et les paramètres du profil lipidique des enfants nés de grossesses en

santé ou diabétiques. Par contre, tel que mentionné précédemment, l'introduction des aliments entraîne une augmentation de l'apport en protéines chez le nourrisson (27), ce qui pourrait influencer les niveaux de triglycérides plasmatiques pendant l'enfance (133). En effet, selon une étude effectuée dans la cohorte Generation R constituée de 2 965 enfants néerlandais, des apports élevés en protéines à l'âge d'un an étaient associés à des niveaux plus faibles de triglycérides, mais n'étaient pas associés aux niveaux de cholestérol total, de cholestérol HDL ou LDL (133). Plus d'études mettant en relation le moment d'introduction des aliments et le profil lipidique des enfants devraient être menées, particulièrement chez les enfants ayant été exposés au DG *in utero* qui sont à risque de présenter une altération du profil lipidique plus tard dans la vie.

Chapitre 3 : Objectifs et hypothèses de recherche

Tel que mentionné précédemment, les enfants ayant été exposés au DG pendant la période fœtale représentent une population à risque de développer plusieurs maladies chroniques, dont le diabète de type 2 et l'obésité, ou encore de présenter un profil lipidique altéré. Il a été suggéré que l'alimentation pendant la période de la petite enfance puisse avoir un impact sur la santé à long terme de l'enfant. Quelques études ont été effectuées chez des enfants ayant été exposés au DG *in utero* dans le but d'évaluer l'impact de l'allaitement maternel sur l'anthropométrie de ces enfants. Cependant, peu d'études ont évalué le lien entre l'allaitement maternel et les profils glycémiques et lipidiques de ces enfants et à notre connaissance, aucune étude n'a évalué le lien entre le moment d'introduction des aliments solides et les profils anthropométriques et métaboliques au sein de cette population d'enfants. L'objectif général de ce projet de maîtrise vise donc à évaluer l'impact de l'alimentation du nourrisson, incluant la durée de l'allaitement maternel et le moment d'introduction des aliments solides, sur les profils anthropométriques et métaboliques des enfants d'âge préscolaire et scolaire ayant été exposés au DG *in utero*, dans le but de déterminer des nouvelles stratégies de prévention des complications reliées à l'exposition *in utero* au DG. Pour atteindre cet objectif général, deux objectifs spécifiques ont été établis :

Objectif spécifique #1 : Évaluer l'association entre la durée de l'allaitement maternel et les profils anthropométriques et métaboliques des enfants ayant été exposés au DG *in utero*;

Hypothèse spécifique #1 : Considérant que les études effectuées chez les enfants nés de mères non diabétiques confèrent un rôle bénéfique à l'allaitement maternel sur les profils anthropométriques et métaboliques de leurs enfants, et que plusieurs études effectuées chez les enfants ayant été exposés au DG *in utero* semblent démontrer un impact bénéfique de l'allaitement maternel sur le risque d'obésité de ces enfants, il a été émis que la durée de l'allaitement maternel est associée à de meilleurs profils anthropométriques et métaboliques chez les enfants ayant été exposés au DG *in utero*.

Objectif spécifique #2 : Évaluer l'association entre le moment d'introduction des aliments et les profils anthropométriques et métaboliques des enfants ayant été exposés au DG *in utero*.

Hypothèse spécifique #2 : Comme l'introduction précoce des aliments dans la population générale pourrait être reliée à un risque accru de surplus de poids pendant l'enfance ou pendant la vie adulte,

il a été émis qu'une introduction précoce des aliments est associée à une altération des profils anthropométriques et métaboliques des enfants ayant été exposés au DG *in utero*.

Chapitre 4 : Description de la population à l'étude

Le projet de recherche dans lequel s'inscrit ce mémoire se déroule à l'Institut sur la nutrition et les aliments fonctionnels (INAF), un centre de recherche se consacrant à l'alimentation et affilié à l'Université Laval, situé dans la ville de Québec, au Canada. Ce projet dirigé par la Dre Julie Robitaille recrute des femmes ayant développé un DG entre 2003 et 2013 ainsi que leur enfant ayant été exposé *in utero* au DG. Les participantes de l'étude ont été recrutées à l'aide d'une liste fournie par la *Régie de l'assurance maladie du Québec* indiquant les coordonnées des femmes ayant eu une grossesse compliquée par un DG dans la région de Québec et de Chaudière-Appalaches. De plus, les coordonnées des femmes ayant été suivies pour une grossesse compliquée par un DG dans les deux principaux hôpitaux spécialisés en grossesses à risque de la région de Québec (*Centre Hospitalier de l'Université Laval* et *l'hôpital Saint-François d'Assise*) ont pu être répertoriées via la consultation de leurs dossiers médicaux. Des invitations à participer au projet de recherche ont été envoyées par courrier postal à toutes ces femmes. Des annonces de recrutement ont de plus été envoyées par courriel au personnel et aux étudiants de l'Université Laval et ont été affichées sur certains sites internet d'organismes en lien avec la grossesse et le diabète. Pour pouvoir participer au projet, les enfants devaient avoir été exposés au DG *in utero*, excluant donc une exposition au diabète de type 1 ou 2, ainsi qu'être nés entre 2003 et 2013. La rencontre des participants a eu lieu entre 2012 et 2016 à l'INAF. Le consentement écrit a été obtenu pour chacun des participants et ce projet a été approuvé par le comité d'éthique à la recherche de l'Université Laval (2011-196-A-4 R-3) et du Centre hospitalier universitaire (CHU) de Québec (2015-2031).

Chapitre 5 : Impact de l'alimentation du nourrisson sur le profil cardiométabolique des enfants ayant été exposés au diabète gestationnel

Early life nutrition and cardiometabolic profile of children exposed to gestational diabetes

Camille Dugas^{a,b}, Michèle Kearney^{a,b}, Roxanne Mercier^{a,b}, Julie Perron^b, André Tchernof^{a,b,c}, S. John Weisnagel^{c,d}, Julie Robitaille^{a,b,c}

^aSchool of Nutrition, Laval University. 2425 rue de l'Agriculture, Quebec City, Canada, G1V 0A6.

^bInstitute of Nutrition and Functional Foods (INAF), Laval University. 2440 Boulevard Hochelaga, Quebec City, Canada, G1V 0A6.

^cEndocrinology and Nephrology Axis, CHU de Québec Research Center. 2705 boulevard Laurier, Quebec City, Canada, G1V 4G2.

^dDiabetes Research Unit, Laval University Medical Research Center. 2705 boulevard Laurier, Quebec City, Canada, G1V 4G2.

Cet article sera soumis au journal *Maternal and Child Nutrition*.

Résumé

L'objectif de cette étude était d'évaluer l'association entre l'alimentation du nourrisson, incluant la durée de l'allaitement maternel et le moment d'introduction des aliments solides, et le profil de risque cardiométabolique des enfants ayant été exposés au diabète gestationnel (DG) *in utero*. Au total, 104 enfants ayant été exposés au DG *in utero* entre 2003 et 2013 ont participé au projet. Les données d'allaitement maternel de même que celles concernant le moment d'introduction des aliments ont été recueillies de façon rétrospective par des questionnaires écrits complétés par les mères des enfants. Un prélèvement sanguin à jeun a été effectué pour mesurer les profils lipidique, glycémique et insulinémique des enfants. Le poids, la taille, la circonférence de la taille, la composition corporelle ainsi que les tensions artérielles systolique et diastolique des enfants ont été mesurés. L'âge moyen des enfants était de 6.1 ± 2.5 ans. La durée moyenne de l'allaitement maternel total (incluant l'allaitement maternel exclusif et non-exclusif) et exclusif était respectivement 8.7 ± 7.4 et 4.0 ± 2.0 mois. L'âge moyen d'introduction des aliments était de 5.0 ± 1.2 mois. La durée de l'allaitement maternel total a été associée à une réduction des niveaux sanguins d'hémoglobine glyquée ($r = -0.29$, $p = 0.01$) et du pourcentage de masse grasse ($r = -0.34$, $p = 0.047$). Les enfants allaités >8 mois avaient des niveaux plus faibles d'hémoglobine glyquée que ceux allaités ≤ 8 mois ($5.18 \pm 0.25\%$ et $5.34 \pm 0.27\%$, respectivement, $p = 0.01$). La durée de l'allaitement exclusif et le moment d'introduction des aliments solides n'étaient pas associés au profil cardiométabolique des enfants. Ces résultats suggèrent donc qu'une exposition prolongée au lait maternel est associée à un meilleur profil cardiométabolique pendant l'enfance chez des enfants ayant été exposés au DG *in utero*. Promouvoir l'allaitement maternel chez les femmes ayant un antécédent de DG pourrait être une stratégie efficace dans la prévention des complications cardiométaboliques chez leurs enfants.

Early life nutrition and cardiometabolic profile of children exposed to gestational diabetes

Camille Dugas^{a,b}, Michèle Kearney^{a,b}, Roxanne Mercier^{a,b}, Julie Perron^b, André Tchernof^{a,b,c}, S. John Weisnagel^{c,d}, Julie Robitaille^{a,b,c}

^aSchool of Nutrition, Laval University. 2425 rue de l'Agriculture, Quebec City, Canada, G1V 0A6. ^bInstitute of Nutrition and Functional Foods (INAF), Laval University. 2440 Boulevard Hochelaga, Quebec City, Canada, G1V 0A6. ^cEndocrinology and Nephrology Axis, CHU de Québec Research Center. 2705 boulevard Laurier, Quebec City, Canada, G1V 4G2. ^dDiabetes Research Unit, Laval University Medical Research Center. 2705 boulevard Laurier, Quebec City, Canada, G1V 4G2.

Address for correspondence:

**Julie Robitaille, RD, PhD, Associate Professor, School of Nutrition.
Institute of Nutrition and Functional Foods (INAF), Laval University.
Pavillon des services, Room 2729N, Quebec City, Qc, G1V0A6, Canada.
Email: Julie.robitaille@fsaa.ulaval.ca
T: 418.656.2131 ext: 4458**

Disclosures: Authors reported no potential conflict of interest relevant to this article.

Short title: Early life nutrition in GDM children

Acknowledgements: This work was supported by the Canadian Diabetes Association [Grant number: OG-3-14-4543-JR, 2014-2017] and the Danone Institute of Canada. Camille Dugas is recipient of a master research award from the Canadian Institutes of Health Research. All co-authors revised the final version of the paper. These results have been presented in a poster presentation session at the Canadian Diabetes Association Professional Conference and Annual Meeting in Ottawa, Canada (October 26-29, 2016). We would like to sincerely thank all participants for their dedicated time.

Abstract

Objective The aim of this study was to assess the association between early life nutrition, including breastfeeding duration and the timing of solid food introduction, and the cardiometabolic risk profile of children exposed to gestational diabetes mellitus (GDM) *in utero*.

Methods A total of 104 children exposed to GDM *in utero* between 2003 and 2013 participated in this ongoing cohort study. Data about breastfeeding duration and the timing of solid food introduction were retrospectively collected from the child's mother. Fasting lipid and glycemic profiles, weight, height, waist circumference, body composition and blood pressure were measured.

Results Mean age was 6.1 ± 2.5 years. The mean duration of total and exclusive breastfeeding were 8.7 ± 7.4 and 4.0 ± 2.0 months, respectively. Mean age of solid food introduction was 5.0 ± 1.2 months. Total breastfeeding duration was associated with a significant decrease in in A1C levels ($r = -0.29$, $p = 0.01$) and in fat mass percentage ($r = -0.34$, $p = 0.047$). Children breastfed >8 months had lower levels of glycated hemoglobin than those breastfed ≤ 8 months ($5.18 \pm 0.25\%$ and $5.34 \pm 0.27\%$, respectively, $p = 0.01$). Exclusive breastfeeding duration and the timing of solid food introduction were not associated with the cardiometabolic profile of children.

Conclusion These results suggest that prolonged infant feeding with breast milk is associated with a better cardiometabolic health profile among children exposed to GDM *in utero*. Promoting breastfeeding among women with GDM could be a good strategy to prevent cardiometabolic deteriorations among this population of high-risk children.

Introduction

Gestational diabetes mellitus (GDM), defined as hyperglycaemia with first onset or recognition during pregnancy (1), represents a model of fetal overfeeding by exposing the fetus to high glucose levels (2). This altered uterine environment has several effects on later health in children (3). Children exposed to GDM *in utero* have a high risk of developing obesity, type 2 diabetes and cardiovascular diseases later in life (4, 5).

Increasing evidence suggests that the early postnatal period may represent a critical window of opportunity to intervene among high-risk individuals such as those born from mothers with GDM since nutrition at this specific period may play a role in long-term health programming (6). During this early life period, breast milk represents the ideal food for a majority of infants as it contains adequate amounts of energy and nutrients for optimal development (7). Thus, the World Health Organization (WHO) recommends that infants should be exclusively breastfed for the first 6 months of life (8). It is also well established that breastfeeding could prevent obesity and cardiovascular disease development in children (9). However, the impact of such feeding type – including the duration of breastfeeding – on the cardiometabolic health profile of children born from mothers with GDM is still to be investigated.

At the age of 6 months, it is recommended to introduce solid foods to infants since breast milk is no longer sufficient to address their nutritional needs (10). The introduction of solid foods represents an important nutritional period during infancy, involving many changes in diet composition such as an increase in protein and caloric intakes (11, 12). Studies assessing the association between the timing of solid food introduction and obesity risk in childhood are conflicting (13), and not much is known regarding the impact of the timing of solid food introduction on glycemic and lipid profiles in children. Furthermore, to our knowledge, no study has been conducted among children exposed to GDM *in utero*, a population at particularly higher risk of chronic diseases such as obesity, cardiovascular disease and type 2 diabetes. Thus, the aim of this study was to investigate whether early life nutrition, including breastfeeding duration and timing of solid food introduction, is associated with the cardiometabolic risk profile of children exposed to GDM *in utero*.

Materials and methods

Population

All subjects were participants of a cohort study that aims to evaluate the impact of GDM exposure on offspring health and to better understand the role of prenatal and postnatal lifestyle factors on metabolic alterations predicting future type 2 diabetes and obesity in the offspring. This ongoing cohort study, which started in 2012, takes place at the Institute of Nutrition and Functional Foods (INAF), at Laval University (Quebec City, Canada), and recruits women with a history of GDM and their children. Mothers with a history of GDM were recruited from a previous project conducted by our research team on GDM risk factors and its impact on mother's health, which has been previously described (14). Participants were also recruited through access to medical records from the two major hospitals with a neonatal care unit in the metropolitan area of Quebec City (Hôpital Saint-François d'Assise and Centre Hospitalier de l'Université Laval-CHUL). Recruitment was also conducted by emails sent to Laval University community as well as posts on Facebook and on healthcare websites. Children with a history of exposure *in utero* to GDM between 2003 and 2013 were included in the study. Children exposed to type 1 or type 2 diabetes were excluded. GDM status of the mother during pregnancy was either obtained from medical records (53%), from the Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) databanks (39%), i.e. the provincial health plan registry, or self-reported (8%). Written consents were obtained from all participants and ethical approval was obtained from the Laval University Ethics Committee (2011-196-A-4 R-3) and from the Centre Hospitalier Universitaire Ethics Committee (2015-2031). This trial was registered in the Clinical Trials.gov registry (NCT01340924).

Outcomes

Children came to the INAF research center with their mother for a 1-hour visit. During this visit, data about breastfeeding and the timing of solid food introduction were retrospectively collected by self-administrated questionnaires completed by the mother of each child. Mothers were asked whether they breastfed their child or not. The proportion of children who were breastfed was then calculated. The duration (in months) of exclusive and total breastfeeding was obtained for breastfed children. Exclusive breastfeeding duration was defined as the period during which the infant received only breast milk, i.e. no other liquids or solids than breast milk (8). On the other hand, total

breastfeeding was defined as any type of breastfeeding, including exclusive and non-exclusive breastfeeding. Total breastfeeding duration was defined as the period between the first feeding with human milk and the end of the weaning process. This study did not distinguish between human milk fed by bottle from human milk fed directly from breasts. Finally, mothers were asked when their child ate solid food for the first time (infant age given in months and/or weeks).

The cardiometabolic risk profile of children was assessed (15). Children's weight was measured to the nearest 0.1 kilogram on a calibrated balance (Tanita BC-418), height was measured to the nearest millimeter with a stadiometer and body mass index (BMI) was calculated (kg/m²). WHO Anthroplus software (version 1.0.4, WHO, Switzerland) was used to calculate BMI z scores and weight z scores (16). Weight z scores were not available beyond 10 years of age because this indicator does not distinguish between height and body mass in a critical period of pubertal growth (17). Waist circumference measured at the umbilical level was measured twice to the nearest millimeter and the mean value of both measurements was used in analyses. For children of 7 years and older (n=40), body composition was measured by bioelectrical impedance analysis (Tanita BC-418) to determine body fat mass, body fat percentage and fat-free mass. Blood pressure measurements were performed in a sitting position using an appropriate cuff size according to children age with an automatic blood pressure monitor, after 10 minutes of rest. Phases I and V of Korotkoff sounds were used for systolic and diastolic blood pressures, respectively. Twelve-hour fasting blood samples were collected to evaluate lipid and glycemic profiles. Plasma glucose was measured enzymatically (18) and plasma insulin was measured by radioimmunoassays (19). Cobas Integra 800 standardized to the National Glycated Haemoglobin Standardization Program (Integra Inc., Roche, Switzerland) was used to measure the glycated hemoglobin (A1C) level. The homeostasis model assessment for insulin resistance (HOMA-IR) index was calculated using the following formula: $((\text{Fasting insulin (}\mu\text{mol/L)} / 6.945) * \text{Fasting glucose (mmol/L)}) / 22.5$ (20). The lipid profile, including total cholesterol, HDL cholesterol (HDL-C) and triglycerides (TG) levels, was measured and LDL cholesterol (LDL-C) was calculated with the Friedewald formula (21).

Statistical analyses

Descriptive statistics were calculated as mean \pm standard deviation (SD) or as percentage (%). Spearman correlations were performed to assess the association between breastfeeding duration (total and exclusive) and the cardiometabolic risk profile of children and for the association

between the timing of solid food introduction and the cardiometabolic risk profile of children. Children were also divided into groups according to the median duration of total breastfeeding (≤ 8 and > 8 months) and exclusive breastfeeding (≤ 4 and > 4 months) and according to the WHO recommendation for the timing of solid food introduction (< 6 and ≥ 6 months). The cardiometabolic risk profile of children was compared between groups using ANOVA. Adjustments for children's age, sex and BMI (when appropriate) were performed. Models looking at the association between the timing of solid food introduction and the cardiometabolic profile were also adjusted for the total breastfeeding duration. Given that maternal pre-pregnancy BMI was not available and that current maternal BMI was not associated with breastfeeding duration nor with the timing of solid food introduction, maternal BMI was not used as a covariate. Maternal education level and family incomes were not included as covariates in any model for the same reasons. Variables non-normally distributed were log transformed for ANOVA statistics for ANOVA analyses. The p value ≤ 0.05 was used to identify significant results. SAS software version 9.4, was used for analyses.

Results

A total of 104 children exposed to GDM *in utero* were recruited. Participants' characteristics, including the cardiometabolic profile, are presented in Table 1. The mean age was 6.1 ± 2.5 years. A total of 89% children were breastfed during infancy. The mean duration of total and exclusive breastfeeding was 8.7 ± 7.4 and 4.0 ± 2.0 months, respectively. Among breastfed children, 33% of them were breastfed exclusively for at least 6 months. Mean age of solid food introduction was 5.0 ± 1.2 months and 62.5% of children were introduced to solid foods before 6 months of age.

Breastfed children tended to have lower A1C levels than those who were not breastfed during infancy ($5.26 \pm 0.27\%$ and $5.40 \pm 0.19\%$, respectively, $p=0.08$). Furthermore, total breastfeeding duration was negatively associated with A1C levels ($r=-0.29$, $p=0.01$) and with fat mass percentage ($r=-0.34$, $p=0.047$), as shown in Table 2. There was no other significant correlation between total breastfeeding duration and the cardiometabolic risk profile of children. Furthermore, exclusive breastfeeding duration and the timing of solid food introduction were not correlated with any component of the cardiometabolic profile of children. Among breastfed children, those breastfed for ≤ 8 months, when compared to those breastfed for > 8 months, presented significantly higher levels of A1C ($5.34 \pm 0.27\%$ and $5.18 \pm 0.25\%$, respectively, $p=0.01$), as shown in Figure 1.

However, there was no difference in fat mass percentage between those two groups ($p=0.16$). There was also no difference between the cardiometabolic risk profile of children breastfed exclusively ≤ 4 months and those breastfed exclusively >4 months (data not shown). Finally, Table 3 shows the comparison of children introduced to solid foods <6 months with those introduced to solids ≥ 6 months. We observed that plasma apolipoprotein B and total cholesterol levels tended to be higher in children introduced to solid foods ≥ 6 months in comparison with children introduced to solids earlier, but those associations were not significant ($p=0.09$ and $p=0.07$, respectively).

Discussion

This study provides new evidence that prolonged infant feeding with breast milk is associated with a better cardiometabolic profile in children born from mothers with GDM. This beneficial impact seems to be mainly related to total breastfeeding duration. Indeed, longer duration of breastfeeding was associated with significantly lower A1C levels and lower fat mass percentage during childhood. This study also suggests that infant feeding with breast milk during more than 8 months is associated with significant lower levels of A1C compared to a shorter duration, highlighting the importance of promoting longer breastfeeding duration among mothers who have a history of GDM and who initiated breastfeeding. On the other hand, neither exclusive breastfeeding duration nor the timing of solid food introduction were associated with any component of the cardiometabolic profile of children measured in this study.

Results of this study suggest that prolonged infant feeding with breast milk is associated with lower A1C levels, an indicator of the average blood glucose levels over the last 3 months (22). To our knowledge, this is the first study to assess the association between prolonged infant feeding with breast milk and glycemic profile of children exposed to GDM *in utero*. Furthermore, only a few studies have tested the impact of shorter breastfeeding duration on the glycemic profile of children born from a diabetic pregnancy (23, 24). Among these studies, Plagemann et al. conducted a longitudinal study with children exposed to GDM or to type 1 diabetes *in utero* in order to evaluate the impact of diabetic breast milk intake during the first week of life on glucose tolerance of children at 2 years (23). They observed that diabetic breast milk intake during the first week of life was not associated with impaired glucose tolerance at 2 years, although nondiabetic banked donor breast milk intake was associated with a lower prevalence of impaired glucose tolerance at 2 years, highlighting that breast milk composition of mothers with diabetes or GDM could differ from that

of nondiabetic mothers in early lactation (23). On the other hand, a study conducted among the Pima Indian population showed that offspring of mothers with diabetes during pregnancy who were breastfed exclusively for ≥ 2 months were less likely to develop type 2 diabetes at the age of 10-39 years compared to those exposed to diabetes *in utero* that were not breastfed, although this difference did not reach statistical significance (24). The heterogeneity in study design and studied populations in the available literature highlights the need for more studies in order to better understand the role of breastfeeding duration on glycemic profile in children born from mothers with GDM.

Previous studies have shown that breastfeeding was associated with a better anthropometric profile in children born from mothers with diabetes or GDM (25-30). Particularly, the impact of breastfeeding duration on the fat mass percentage reduction observed in the present study is in agreement with results from a cohort study conducted by Crume et al. among children born from mothers with GDM or diabetes during pregnancy (29). That study showed that breastfeeding for ≥ 6 months was associated with a fat mass reduction in childhood measured with skinfold thickness when compared to a shorter breastfeeding duration (29). Although our study observed no association between breastfeeding duration and BMI z scores or weight z scores of children, as it has been previously observed by others (25, 28), the beneficial impact of this feeding type on fat mass percentage is of major importance since body composition is a better predictor of cardiovascular disease than BMI or body weight alone (31).

Finally, we observed that timing of solid food introduction was not associated with the cardiometabolic profile of children exposed *in utero* to GDM. Although the absence of any association between those factors can possibly be explained by a lack of statistical power, these results also highlight that the timing of solid food introduction is probably not a major contributor of the cardiometabolic health programming that occurs during infancy. Furthermore, in the current literature, the relationship between timing of solid food introduction and obesity risk in childhood is still matter of debate (13, 32) and there are only few studies that assessed the association between the timing of solid food introduction and other components of the cardiometabolic risk profile of children (33-35). Conflicting results observed in these studies can possibly be explained by several factors such as heterogeneity in the definition of early food introduction, the fact that outcomes are observed at different stages of childhood and lack of consideration of important confounding

factors such as breastfeeding duration. To our knowledge, our study is the first to assess the association between the timing of solid food introduction and the cardiometabolic profile of children born from mothers with GDM while taking into consideration breastfeeding duration.

Mechanisms explaining the association between breastfeeding duration and the cardiometabolic risk profile of children are currently unknown, although some authors suggest that it could be related to the unique composition of human milk (7, 9). Indeed, it has been previously suggested that the high content of polyunsaturated fatty acid of breast milk could promote development of insulin receptors in the brain, which may explain why breastfed infants present lower risk of developing type 2 diabetes later in life (9, 36). Furthermore, the lower protein content of breast milk compared to formulas may explain the association between prolonged infant feeding with breast milk and reduced fat mass percentage observed in this study (37). Indeed, high protein intakes during infancy has been associated with higher BMI in childhood (11), suggesting that children fed for a longer period with breast milk could present a better anthropometric profile during childhood than those breastfed for a shorter duration.

Our study presents some limitations. First, because of the retrospective design of the study, it was not possible to determine which specific foods were introduced first to infants neither the frequency nor the portion sizes offered to them. Given that different foods may have different effects on health, these data would have allowed us to better understand the relationship between complementary feeding practices and children's future cardiometabolic profile. This study design is also at risk of recall bias, although it has been demonstrated that mother's report of infant feeding, particularly for breastfeeding, is reliable up to 20 years after the feeding period (38). Another limitation of this study is the composition of the study population, which was constituted of Caucasian educated mothers with relatively high family incomes. Therefore, results of this study cannot be extrapolated to the general population. On the other hand, despite these limitations, this study presents several strengths. Firstly, this is the first study to evaluate the impact of early life nutrition as a whole, i.e. including breastfeeding duration and the timing of solid food introduction, on the cardiometabolic profile of children born from mothers with GDM. Second, contrary to other studies, analyses of the impact of solid food introduction has been adjusted for total breastfeeding duration since this later can influence children's cardiometabolic profile. Finally, only children exposed to GDM *in utero*, not those exposed to type 1 or type 2 diabetes *in utero*, were included

in this study. In fact, it is important because effect of diabetes exposure on children health may be mediated by various mechanisms according to diabetes type (39). However, more studies with a higher number of subjects are needed to better understand the association between infant feeding practices and the cardiometabolic profile of children exposed to GDM *in utero*.

In conclusion, this study provides new evidence that prolonged infant feeding with breast milk is associated with a better cardiometabolic profile in children exposed to GDM *in utero*. Considering that those children are at high risk of developing type 2 diabetes and other related metabolic complications later in life, this suggests that the impact of *in utero* exposure to diabetes can be attenuated by prolonged infant feeding with breast milk during early life, highlighting the importance of promoting prolonged breastfeeding among women with prior GDM.

Table 1. Participants' characteristics

Characteristics	Mean \pm SD or n (%)
Demographic	
Age (years) ^a	6.1 \pm 2.5
Sex ^a	
Boys	54 (51.9)
Girls	50 (48.1)
Family income (CAD\$/year) ^b	
0 – 39 000	11 (13.1)
40 000 – 79 000	25 (29.8)
80 000- 99 999	20 (23.8)
>100 000	28 (33.3)
Maternal education level ^c	
High school	18 (20.0)
College	18 (20.0)
University	54 (60.0)
Maternal BMI (kg/m ²)	26.9 \pm 6.7
Infant feeding practices	
Breastfed infants ^d	92 (89.3)
Total breastfeeding duration (months) ^e	8.7 \pm 7.4
Exclusive breastfeeding duration (months) ^f	4.0 \pm 2.0
Age of solid food introduction (months) ^g	5.0 \pm 1.2

Cardiometabolic profile

Weight z scores ^h	0.23±1.09
BMI z scores ^a	0.24±1.11
Waist circumference (cm) ^a	56.2±8.3
Fat mass (%) ⁱ	21.9±6.1
Fat mass (kg) ⁱ	7.5±4.9
Fat-free mass (kg) ⁱ	24.7±7.0
Fasting glucose (mmol/L) ^j	5.1±0.5
Fasting insulin (pmol/L) ^k	66.5±32.5
A1C (%) ^j	5.3±0.3
HOMA-IR ^j	2.25±1.34
Systolic blood pressure (mmHg) ^l	98±9
Diastolic blood pressure (mmHg) ^l	61±8
Apolipoprotein B (g/L) ^h	0.70±0.19
Total cholesterol (mmol/L) ^h	4.25±0.89
HDL-C (mmol/L) ^h	1.65±0.41
LDL-C (mmol/L) ^h	2.28±0.82
TG (mmol/L) ^h	0.70±0.33
Total cholesterol/HDL ^h	2.69±0.75

BMI: body mass index, A1C: glycated hemoglobin, HOMA-IR: homeostasis model assessment for insulin resistance, HDL-C: HDL cholesterol, LDL-C: LDL cholesterol, TG: triglycerides.

^a n=104, ^b n=84, ^c n=90, ^d n=103, ^e n=91, ^f n=77, ^g n=95, ^h n=94, ⁱ n=40, ^j n=93, ^k n=94, ^l n=100.

Table 2. Spearman correlations between early infant feeding and the cardiometabolic profile of children

	Total breastfeeding		Exclusive breastfeeding		Timing of solid food	
	duration		duration		introduction*	
	r	p	r	p	r	p
Weight z scores	0.13	0.24	0.15	0.21	-0.06	0.62
BMI z scores	-0.04	0.67	0.08	0.49	-0.03	0.81
Waist circumference †	0.09	0.40	0.14	0.22	-0.02	0.85
Fat mass % †	-0.34	0.047	-0.04	0.85	0.05	0.80
Fat mass †	-0.28	0.11	-0.03	0.88	-0.04	0.84
Fat-free mass †	-0.12	0.49	0.002	0.99	-0.07	0.70
Fasting glucose ‡	0.06	0.58	0.04	0.72	0.03	0.82
Fasting insulin ‡	-0.02	0.88	0.005	0.96	0.01	0.93
A1C ‡	-0.29	0.01	-0.02	0.89	0.10	0.40
HOMA-IR ‡	-0.006	0.96	-0.007	0.95	0.011	0.93
Systolic blood pressure ‡	-0.068	0.53	0.049	0.68	0.02	0.83
Diastolic blood pressure ‡	-0.03	0.80	0.13	0.28	0.03	0.81
Apolipoprotein B ‡	-0.02	0.86	-0.055	0.66	0.11	0.36
Total cholesterol ‡	-0.02	0.89	-0.05	0.69	0.15	0.21
HDL-C ‡	-0.12	0.27	-0.03	0.80	0.14	0.25
LDL-C ‡	0.004	0.97	-0.08	0.53	0.07	0.54
TG ‡	-0.009	0.94	-0.16	0.20	0.05	0.71
Total cholesterol/HDL ‡	0.06	0.61	-0.03	0.83	-0.08	0.51

BMI: body mass index (kg/m^2), A1C: glycated hemoglobin (%), HOMA-IR: homeostasis model assessment for insulin resistance, HDL-C: HDL cholesterol (mmol/L), LDL-C: LDL cholesterol (mmol/L), TG: triglycerides (mmol/L).

*All data about the timing of solid food introduction were adjusted for the total breastfeeding duration. †Adjustments for age and sex ‡Adjustments for age, sex and BMI.

Figure 1. A1C levels according to the median duration of total breastfeeding

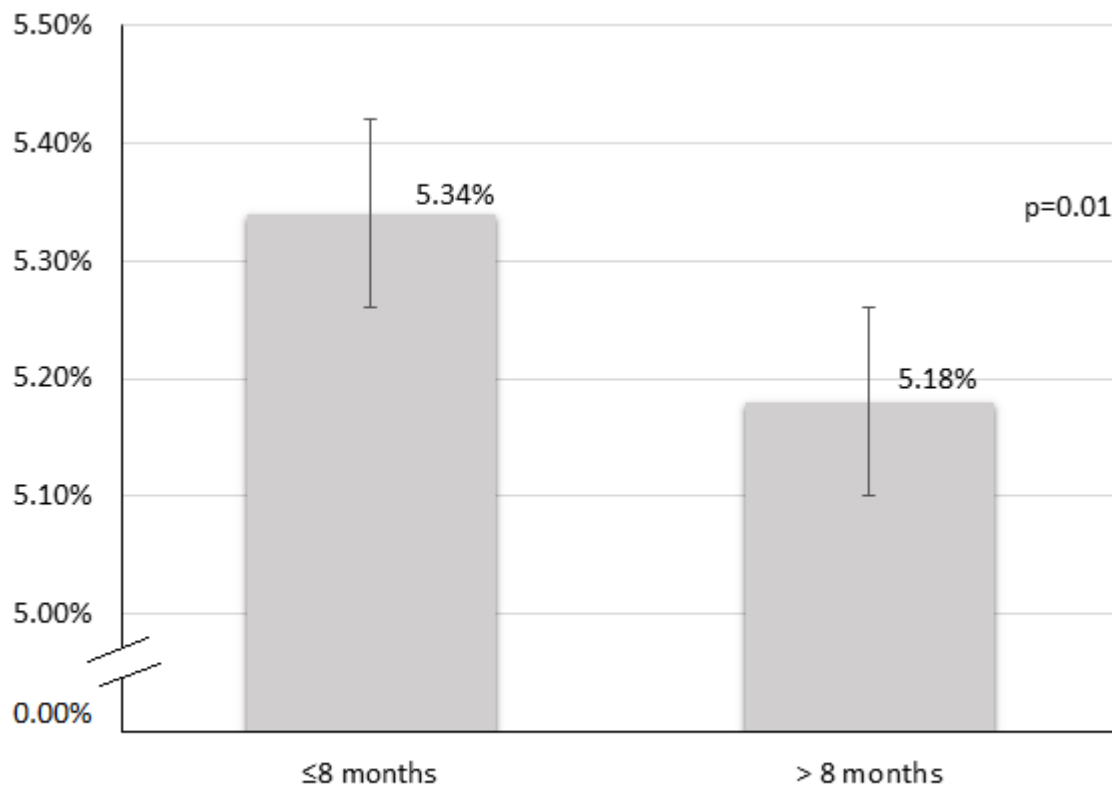


Table 3. The cardiometabolic risk profile of children according to the timing of solid food introduction

	Solid food introduction		p
	<6 months	≥6 months	
	n=56	n=39	
Weight z scores *	0.19±1.09	0.30±1.12	0.98
BMI z scores *	0.25±1.23	0.21±0.93	0.81
Waist circumference (cm) †	56.4±9.2	55.1±5.5	0.85
Fat mass (%) †	22.1±7.2	20.4±3.6	0.87
Fat mass (kg) †	7.9±5.8	6.1±2.1	0.90
Fat-free mass (kg) †	25.1±7.6	23.4±5.1	0.81
Fasting glucose (mmol/L) ‡	5.1±0.6	5.1±0.3	0.67
Fasting insulin (pmol/L) ‡	69.0±37.9	61.5±22.9	0.79
A1C (%) ‡	5.3±0.3	5.3±0.2	0.72
HOMA-IR ‡	2.36±1.63	2.02±0.83	0.72
Systolic blood pressure (mmHg) ‡	98±10	98±9	0.74
Diastolic blood pressure (mmHg) ‡	61±8	61±7	0.41
Apolipoprotein B (g/L) ‡	0.67±0.14	0.74±0.24	0.09
Total cholesterol (mmol/L) ‡	4.12±0.64	4.45±1.16	0.07
HDL-C (mmol/L) ‡	1.61±0.35	1.74±0.50	0.22
LDL-C (mmol/L) ‡	2.19±0.57	2.40±1.09	0.22
TG (mmol/L) ‡	0.69±0.35	0.68±0.33	0.44
Total cholesterol/HDL ‡	2.65±0.59	2.70±0.98	0.63

BMI: body mass index (kg/m^2), A1C: glycated hemoglobin (%), HOMA-IR: homeostasis model assessment for insulin resistance, HDL-C: HDL cholesterol (mmol/L), LDL-C: LDL cholesterol (mmol/L), TG: triglycerides (mmol/L).

Data are mean \pm standard deviation. *Adjustments for total breastfeeding duration †Adjustments for age, sex and total breastfeeding duration ‡ Adjustments for age, sex, BMI and total breastfeeding duration.

Figure legend

Figure 1. A1C: glycated hemoglobin (%). Results are presented as mean \pm standard error. Results are adjusted for age, sex and BMI. N=48 for children breastfed \leq 8 months and N=43 for children breastfed $>$ 8 months.

References

1. Coustan DR. Gestational diabetes mellitus. *Clin Chem* 2013;59:1310-21.
2. Dorner G, Plagemann A. Perinatal hyperinsulinism as possible predisposing factor for diabetes mellitus, obesity and enhanced cardiovascular risk in later life. *Horm Metab Res* 1994;26:213-21.
3. Desoye G, Nolan CJ. The fetal glucose steal: an underappreciated phenomenon in diabetic pregnancy. *Diabetologia* 2016;59:1089-94.
4. 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 : a journal of the British Diabetic Association* 2013;30:1449-56.
5. Burguet A. Long-term outcome in children of mothers with gestational diabetes. *Diabetes Metab* 2010;36:682-94.
6. Koletzko B, Brands B, Demmelmair H. The Early Nutrition Programming Project (EARNEST): 5 y of successful multidisciplinary collaborative research. *Am J Clin Nutr* 2011;94:1749s-53s.
7. Andreas NJ, Kampmann B, Mehring Le-Doare K. Human breast milk: A review on its composition and bioactivity. *Early Hum Dev* 2015;91:629-35.
8. World Health Organization. Report of the expert consultation on the optimal duration of exclusive breastfeeding. Geneva, Switzerland; 2001.
9. World Health Organization. Long-term effects of breastfeeding: a systematic review. Available at: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/79198/1/9789241505307_eng.pdf. Retrived November 23, 2016.
10. World Health Organization. Infant and young child feeding. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs342/en/>. Retrived November 23, 2016.
11. Michaelsen KF, Greer FR. Protein needs early in life and long-term health. *Am J Clin Nutr* 2014;99:718S-22S.

12. Grote V, Schiess SA, Closa-Monasterolo R, Escribano J, Giovannini M, Scaglioni S, et al. The introduction of solid food and growth in the first 2 y of life in formula-fed children: analysis of data from a European cohort study. *Am J Clin Nutr* 2011;94:1785S-93S.
13. Vail B, Prentice P, Dunger DB, Hughes IA, Acerini CL, Ong KK. Age at Weaning and Infant Growth: Primary Analysis and Systematic Review. *J Pediatr* 2015;167:317-24 e1.
14. Gingras V, Paradis AM, Tchernof A, Weisnagel SJ, Robitaille J. Relationship between the adoption of preventive practices and the metabolic profile of women with prior gestational diabetes mellitus. *Appl Physiol Nutr Metab* 2012;37:1232-8.
15. Despres JP, Lemieux I, Bergeron J, Pibarot P, Mathieu P, Larose E, et al. Abdominal obesity and the metabolic syndrome: Contribution to global cardiometabolic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28:1039-49.
16. World Health Organization. Application tools: WHO AnthroPlus software. Available at: <http://www.who.int/growthref/tools/en/>. Retrived December 14, 2016.
17. world Health Organization. Growth reference 5-19 years. Available at: http://www.who.int/growthref/who2007_weight_for_age/en/. Retrived December 13, 2016.
18. Richterich R, Dauwalder H. Determination of plasma glucose by hexokinase-glucose-6-phosphate dehydrogenase method. *Schweiz Med Wochenschr* 1971;101:615-8.
19. Desbuquois B, Aurbach GD. Use of polyethylene glycol to separate free and antibody-bound peptide hormones in radioimmunoassays. *J Clin Endocrinol Metab* 1971;33:732-8.
20. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28:412-9.
21. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972;18:499-502.

22. Braga F, Dolci A, Mosca A, Panteghini M. Biological variability of glycated hemoglobin. *Clinica Chimica Acta* 2010;411:1606-10.
23. Plagemann A, Harder T, Franke K, Kohlhoff R. Long-term impact of neonatal breast-feeding on body weight and glucose tolerance in children of diabetic mothers. *Diabetes Care* 2002;25:16-22.
24. Pettitt DJ, Knowler WC. Long-term effects of the intrauterine environment, birth weight, and breast-feeding in Pima Indians. *Diabetes Care* 1998;21 Suppl 2:B138-41.
25. Shearrer GE, Whaley SE, Miller SJ, House BT, Held T, Davis JN. Association of gestational diabetes and breastfeeding on obesity prevalence in predominately Hispanic low-income youth. *Pediatr Obes* 2015;10:165-71.
26. Mayer-Davis EJ, Rifas-Shiman SL, Zhou L, Hu FB, Colditz GA, Gillman MW. Breast-feeding and risk for childhood obesity: does maternal diabetes or obesity status matter? *Diabetes Care* 2006;29:2231-7.
27. Rodekamp E, Harder T, Kohlhoff R, Franke K, Dudenhausen JW, Plagemann A. Long-term impact of breast-feeding on body weight and glucose tolerance in children of diabetic mothers: role of the late neonatal period and early infancy. *Diabetes Care* 2005;28:1457-62.
28. Schaefer-Graf UM, Hartmann R, Pawliczak J, Passow D, Abou-Dakn M, Vetter K, et al. Association of breast-feeding and early childhood overweight in children from mothers with gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2006;29:1105-7.
29. Crume TL, Ogden L, Maligie M, Sheffield S, Bischoff KJ, McDuffie R, et al. Long-term impact of neonatal breastfeeding on childhood adiposity and fat distribution among children exposed to diabetes in utero. *Diabetes Care* 2011;34:641-5.
30. Crume TL, Ogden LG, Mayer-Davis EJ, Hamman RF, Norris JM, Bischoff KJ, et al. The impact of neonatal breast-feeding on growth trajectories of youth exposed and unexposed to diabetes in utero: the EPOCH Study. *Int J Obes (Lond)* 2012;36:529-34.
31. Weber DR, Leonard MB, Zemel BS. Body composition analysis in the pediatric population. *Pediatr Endocrinol Rev : PER* 2012;10:130-9.

32. Moorcroft KE, Marshall JL, McCormick FM. Association between timing of introducing solid foods and obesity in infancy and childhood: a systematic review. *Matern Child Nutr* 2011;7:3-26.
33. Fall CH, Borja JB, Osmond C, Richter L, Bhargava SK, Martorell R, et al. Infant-feeding patterns and cardiovascular risk factors in young adulthood: data from five cohorts in low- and middle-income countries. *Int J Epidemiol* 2011;40:47-62.
34. de Jonge LL, Langhout MA, Taal HR, Franco OH, Raat H, Hofman A, et al. Infant feeding patterns are associated with cardiovascular structures and function in childhood. *J Nutr* 2013;143:1959-65.
35. Wilson AC, Forsyth JS, Greene SA, Irvine L, Hau C, Howie PW. Relation of infant diet to childhood health: seven year follow up of cohort of children in Dundee infant feeding study. *BMJ* 1998;316:21.
36. Das UN. The lipids that matter from infant nutrition to insulin resistance. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2002;67:1-12.
37. Hester SN, Hustead DS, Mackey AD, Singhal A, Marriage BJ. Is the macronutrient intake of formula-fed infants greater than breast-fed infants in early infancy? *J Nutr Metab* 2012;2012:891201.
38. Kark JD, Troya G, Friedlander Y, Slater PE, Stein Y. Validity of maternal reporting of breast feeding history and the association with blood lipids in 17 year olds in Jerusalem. *J Epidemiol Community Health* 1984;38:218-25.
39. Boerschmann H, Pflüger M, Henneberger L, Ziegler A-G, Hummel S. Prevalence and predictors of overweight and insulin resistance in offspring of mothers with gestational diabetes mellitus. *Diabetes care* 2010;33:1845.

Chapitre 6 : Discussion générale et conclusion

Le DG représente une complication de la grossesse affectant de plus en plus de femmes et ayant d'importantes conséquences sur la santé de l'enfant à naître (5). Tel que discuté au chapitre 2, l'enfant exposé au DG *in utero* présente un risque élevé de développer différentes complications de santé au cours de sa vie telles que l'obésité, le diabète de type 2 et les maladies cardiovasculaires (7, 74). Considérant que l'obésité et ses complications de santé associées représentent un problème de santé publique majeur, il est urgent de déterminer de nouvelles stratégies de prévention des facteurs de risque de ces maladies chez les individus susceptibles de les développer, tels que les enfants ayant été exposés au DG *in utero*. Le fait d'agir tôt dans la vie des individus à risque semble être une avenue de prévention prometteuse. D'ailleurs, de plus en plus d'évidences scientifiques suggèrent que l'alimentation en début de vie pourrait être associée à la santé à long terme de l'enfant puisqu'elle serait impliquée dans différents mécanismes de programmation de la santé (10).

Dans cet ordre d'idées, l'objectif général de ce mémoire était d'évaluer l'association entre l'alimentation du nourrisson, incluant la durée de l'allaitement maternel et le moment d'introduction des aliments solides, et les profils anthropométriques et métaboliques des enfants d'âge préscolaire ou scolaire ayant été exposés au DG *in utero*. La première hypothèse émise, c'est-à-dire que la durée de l'allaitement maternel est associée à de meilleurs profils anthropométriques et métaboliques chez les enfants ayant été exposés au DG *in utero*, a été confirmée au chapitre 5. En effet, notre étude a permis de démontrer que la durée de l'allaitement maternel est associée à une réduction des niveaux d'A1C et du pourcentage de masse grasse pendant l'enfance. À l'opposé, la deuxième hypothèse émise, qui stipule qu'une introduction précoce des aliments est associée à une altération des profils anthropométriques et métaboliques des enfants ayant été exposés au DG *in utero*, a été infirmée au chapitre 5. En effet, aucune association significative n'a été observée entre le moment d'introduction des aliments et le profil cardiométabolique des enfants.

Les résultats présentés au chapitre 5 permettent de démontrer qu'une exposition prolongée à l'allaitement maternel est associée à une réduction des niveaux d'A1C et du pourcentage de masse grasse chez les enfants ayant été exposés au DG *in utero*. De plus, nous avons démontré qu'une durée d'allaitement de plus de huit mois, comparativement à moins de huit mois, est associée à des

niveaux d'A1C plus faibles pendant l'enfance. L'effet bénéfique de l'allaitement maternel observé dans notre étude semble être dû à la durée de l'allaitement total (incluant la période d'allaitement exclusif et non-exclusif) puisque la durée de l'allaitement exclusif n'a été associée à aucun facteur du profil cardiométabolique des enfants de notre cohorte. À notre connaissance, cette étude est la première à avoir évalué l'effet d'une exposition prolongée à l'allaitement maternel sur le profil glycémique des enfants ayant été exposés au DG *in utero*. Quelques études ont été effectuées chez des enfants ayant été exposés à différents types de diabète lors de la grossesse et ont plutôt évalué l'impact de l'allaitement maternel sur une plus courte période, et les résultats de ces études sont contradictoires (24, 104). Notre étude apporte donc de nouvelles évidences suggérant qu'une plus longue période d'exposition à l'allaitement maternel serait associée à un meilleur profil glycémique pendant l'enfance chez les enfants nés de mères avec DG. D'autre part, plusieurs études ont démontré une association positive entre l'allaitement maternel et un meilleur profil anthropométrique pendant l'enfance chez les enfants nés d'une grossesse diabétique (18-23). Plus précisément, nos résultats portant sur l'effet bénéfique de la durée de l'allaitement maternel sur le pourcentage de masse grasse des enfants sont en accord avec ceux de Crume et collaborateurs qui ont démontré qu'une durée d'allaitement de plus de six mois, comparativement à moins de six mois, était associée à une masse grasse plus faible pendant l'enfance (22). Tel que discuté dans l'article présenté au chapitre 5, les mécanismes permettant d'expliquer de telles associations ne sont pas clairement établis, bien qu'il ait été suggéré par certains auteurs que la composition unique du lait maternel, notamment en AGPI et en protéines, pourrait permettre d'expliquer l'effet protecteur de ce type d'alimentation face au risque d'obésité et de diabète de type 2 (11, 17).

Les résultats de l'article présenté au chapitre 5 ont également souligné l'absence d'association entre le moment d'introduction des aliments et le profil cardiométabolique des enfants ayant été exposés au DG *in utero*. Bien que ce soit la première étude qui ait évalué ce facteur de l'alimentation du nourrisson sur le profil cardiométabolique des enfants ayant été exposés au DG *in utero*, ces résultats sont en accord avec quelques études de la littérature n'ayant démontré aucun lien entre le moment d'introduction des aliments solides et le profil anthropométrique des enfants nés de grossesses non diabétiques (37-49). Des analyses subséquentes avec une plus grande taille d'échantillon permettant de comparer les enfants exposés au DG *in utero* et ayant reçu des aliments solides de façon plus précoce, par exemple avant quatre mois, à ceux respectant la recommandation de l'OMS pourrait peut-être permettre de tirer une conclusion différente.

Ce projet de maîtrise comporte plusieurs forces. Premièrement à notre connaissance, cette étude est la première à avoir évalué l'impact de l'alimentation du nourrisson dans son ensemble, c'est-à-dire en incluant la durée de l'allaitement maternel et le moment d'introduction des aliments, sur le profil cardiométabolique des enfants ayant été exposés au DG *in utero*. En effet, les études actuelles effectuées chez les enfants ayant été exposés au DG ne portent que sur l'impact de l'allaitement maternel et aucune, à notre connaissance, ne porte sur le moment d'introduction des aliments dans cette population d'enfants. De plus, les études portant sur le moment d'introduction des aliments et la santé des enfants n'ayant pas été exposés au diabète pendant la grossesse comportent généralement plusieurs limites, dont l'absence de contrôle pour la durée de l'allaitement maternel dans les analyses statistiques. En effet, une force de notre étude est d'avoir intégré ce facteur confondant dans nos analyses puisqu'il est susceptible d'influencer la santé cardiométabolique des enfants. Finalement, seuls les enfants ayant été exposés au DG *in utero* ont été inclus dans l'étude, ceux ayant été exposés au diabète de type 1 ou type 2 étant exclus. En effet, la majorité des études inclut généralement tous types d'exposition au diabète pendant la grossesse et ce, malgré le fait que différents types de diabète puissent agir différemment sur la santé de l'enfant via différents mécanismes de programmation (134).

Ce projet de maîtrise comporte aussi quelques limites. Premièrement, le devis de l'étude de type rétrospectif ne permettait pas d'obtenir de l'information sur les types d'aliments introduits aux nourrissons ni la fréquence à laquelle ils ont été donnés ou la quantité offerte à l'enfant. Considérant que différents aliments ont des impacts différents sur la santé, ces données auraient permis de mieux comprendre l'impact de l'alimentation complémentaire sur la santé future de l'enfant. De plus, les données d'une étude de type rétrospective sont susceptibles d'être affectées par le biais de mémoire des participants. Par contre, il a été démontré que les données d'allaitement auto-rapportées sont valides jusqu'à 20 ans suivant le comportement (135). De plus, les participantes avaient la possibilité de répondre «*ne sait pas*» aux questions concernant l'alimentation du nourrisson (autant pour l'allaitement maternel que pour l'introduction des aliments), ce qui suggère que les réponses obtenues devaient être assez fiables. Une autre faiblesse de ce projet est la faible taille d'échantillon de l'étude (n=104) qui pourrait peut-être expliquer l'absence de résultat significatif observé en ce qui concerne l'association entre le moment d'introduction des aliments ainsi que de la durée de l'allaitement exclusif et le profil cardiométabolique des enfants. Finalement, notre population étant constituée de femmes éduquées et à haut revenu, les résultats

de cette étude ne peuvent être généralisés à l'ensemble de la population. Cependant, l'homogénéité de notre population aura permis de minimiser l'impact du statut socioéconomique des participantes sur les résultats observés.

En résumé, les résultats de cette étude démontrent qu'une exposition prolongée à l'allaitement maternel pourrait permettre d'améliorer les profils glycémique et anthropométrique des enfants nés de mères avec DG. La promotion de l'allaitement maternel auprès de ces femmes semble donc être une stratégie de santé publique prometteuse afin de prévenir les complications liées à une exposition intra-utérine au diabète. En plus d'être bénéfique pour l'enfant, l'allaitement maternel procure aussi différents bénéfices pour la femme allaitante. Notamment, l'allaitement maternel pourrait faciliter la perte du gain de poids gestationnel (136), permettre de retarder le retour des menstruations (137) et pourrait aider à prévenir le développement de certains cancers (138, 139). De plus, les résultats d'une étude effectuée au sein de notre équipe de recherche auprès de femmes avec antécédent de DG démontrent que l'adoption de saines habitudes de vie, incluant la pratique de l'allaitement maternel selon les recommandations de l'OMS, i.e. allaitement exclusif pendant 6 mois, permet de diminuer la prévalence de désordres métaboliques chez ces femmes dans les années suivant la grossesse (140). Cependant, malgré tous ces bénéfices qui sont d'autant plus profitables pour les femmes à risque de différentes complications de santé telles que celles ayant eu une grossesse compliquée par un diabète, il a été démontré que la prévalence de l'allaitement maternel chez les femmes diabétiques est plus faible que dans la population générale (141). Selon une étude menée par Finkelstein et collaborateurs auprès de femmes canadiennes, les femmes ayant un DG sont moins susceptibles d'allaiter à la sortie de l'hôpital que les femmes non diabétiques (*odds ratio* 0,75, 95% IC 0,66-0,85) (141). Plusieurs phénomènes peuvent expliquer ce constat. Notamment, l'obésité maternelle souvent présente lors d'un DG peut entraîner un retard dans la lactogénèse II (142, 143), rendant plus difficile l'initiation et le maintien de l'allaitement pour ces femmes. De plus, la morphologie associée à l'obésité maternelle peut rendre la mise au sein plus ardue (143). Bien que ce ne soit pas ce que nous avons observé dans notre étude, avec près de 90% des femmes avec un antécédent de DG ayant allaité leur enfant, ces problématiques sont réelles. Il serait donc pertinent d'adapter les programmes de soutien à l'allaitement aux femmes ayant développé un DG lors de la grossesse puisqu'elles représentent un groupe spécifique de la population à risque de développer différentes complications de santé, en plus de présenter différentes problématiques pouvant affecter la pratique de l'allaitement.

Enfin, bien que l'allaitement maternel semble une avenue de prévention prometteuse des complications de santé associées à l'exposition *in utero* au DG, il serait intéressant de déterminer d'autres facteurs pouvant influencer le profil cardiométabolique des enfants nés de mères avec DG. D'ailleurs, une revue non-systématique de la littérature réalisée dans le cadre de ce projet de maîtrise et présentée en annexe A démontre le manque d'études portant sur la prévention postnatale de l'obésité chez cette population d'enfants. Une intervention visant l'amélioration des habitudes de vie chez la femme ayant un antécédent de DG et ses enfants pourrait permettre de déterminer les facteurs susceptibles d'influencer leur santé à long terme et donc, ultimement, minimiser l'impact du DG dans la population canadienne.

Annexe A: Prévention postnatale de l'obésité chez des enfants ayant été exposés pendant la période prénatale au diabète gestationnel : où en sommes-nous?

Postnatal prevention of childhood obesity in offspring prenatally exposed to gestational diabetes mellitus: where are we now?

Camille Dugas^{a,b}, Julie Perron^b, Michèle Kearney^{a,b}, Roxanne Mercier^{a,b}, André Tchernof^{a,b,c}, S. John Weisnagel^{c,d}, Julie Robitaille^{a,b,c}

^aSchool of Nutrition, Laval University. 2425 rue de l'Agriculture, Quebec City, Canada, G1V 0A6.

^bInstitute of Nutrition and Functional Foods (INAF), Laval University. 2440 Boulevard Hochelaga, Quebec City, Canada, G1V 0A6.

^cEndocrinology and Nephrology Axis, CHU de Québec Research Center. 2705 boulevard Laurier, Quebec City, Canada, G1V 4G2.

^dDiabetes Research Unit, Laval University Medical Research Center. 2705 boulevard Laurier, Quebec City, Canada, G1V 4G2.

Cet article est en révision au journal *Obesity Facts*.

Résumé :

Le diabète gestationnel (DG) se définit comme étant une hyperglycémie qui survient ou qui est diagnostiquée pour la première fois lors de la grossesse. Cette condition entraîne un environnement intra-utérin altéré et l'enfant qui y est exposé est à risque de développer plusieurs problèmes de santé plus tard dans la vie, comme l'obésité. Puisque l'obésité infantile représente un problème de santé publique majeur, il est urgent de déterminer de nouvelles stratégies afin de prévenir son développement chez les populations à risque, comme les enfants ayant été exposés au DG *in utero*. Le but de cet article est donc de recenser les connaissances actuelles sur la prévention postnatale de l'obésité chez les enfants nés de mères avec DG. Plus précisément, cette revue résume les connaissances actuelles sur l'impact de l'allaitement maternel, de l'alimentation complémentaire ainsi que des habitudes de vie pendant l'enfance (incluant l'alimentation et la pratique d'activité physique) sur le risque d'obésité pendant l'enfance chez les enfants ayant été exposés au DG pendant la grossesse. De plus, la composition du lait maternel de mères avec DG et ses impacts possibles sur la santé font l'objet d'une discussion dans cet article. À la lumière de la littérature actuelle, l'allaitement maternel pourrait permettre de diminuer le risque d'obésité chez les enfants ayant été exposés au diabète *in utero*, mais de plus longues durées d'allaitement semblent nécessaires pour permettre cette protection. Une analyse détaillée de la composition du lait maternel de mères avec DG serait nécessaire pour permettre de bien comprendre la relation entre l'allaitement maternel et le risque d'obésité chez cette population spécifique d'enfants. Finalement, cette revue souligne la nécessité d'effectuer davantage d'études concernant l'impact de l'alimentation complémentaire et des habitudes de vie pendant l'enfance sur le risque d'obésité chez les enfants ayant été exposés au DG pendant la période prénatale.

Postnatal prevention of childhood obesity in offspring prenatally exposed to gestational diabetes mellitus: where are we now?

Camille Dugas^{a,b}, Julie Perron^b, Michèle Kearney^{a,b}, Roxanne Mercier^{a,b}, André Tchernof^{a,b,c}, S. John Weisnagel^{c,d}, Julie Robitaille^{a,b,c}

^aSchool of Nutrition, Laval University. 2425 rue de l'Agriculture, Quebec City, Canada, G1V 0A6.

^bInstitute of Nutrition and Functional Foods (INAF), Laval University. 2440 Boulevard Hochelaga, Quebec City, Canada, G1V 0A6.

^cEndocrinology and Nephrology Axis, CHU de Québec Research Center. 2705 boulevard Laurier, Quebec City, Canada, G1V 4G2.

^dDiabetes Research Unit, Laval University Medical Research Center. 2705 boulevard Laurier, Quebec City, Canada, G1V 4G2.

Address for correspondence:

Julie Robitaille, RD, PhD
Associate Professor
School of Nutrition
Institute of Nutrition and Functional Foods (INAF)
Laval University
Pavillon des services, Room 2729N
Quebec City, Qc
G1V0A6
Canada
Email: Julie.Robitaille@fsaa.ulaval.ca
T: 418.656.2131 ext: 4458

Abstract

Children exposed to gestational diabetes mellitus (GDM) *in utero* are at high-risk of developing many health problems such as obesity. There is an urgent need to find new strategies to prevent obesity development among high-risk populations such as those children. Accordingly, the aim of this review was to summarize current knowledge on the postnatal prevention of childhood obesity in offspring born from mothers with GDM. Specifically, this review addresses the impact of breastfeeding, complementary feeding practices and dietary intake and physical activity during childhood on obesity risk of children exposed to GDM *in utero*. Furthermore, breast milk composition of diabetic mothers and its potential impact on growth is discussed. According to the available literature, breastfeeding may reduce obesity risk in children exposed to GDM *in utero* but a longer duration seems necessary to achieve its protective effect against obesity. Detailed analysis of breast milk composition of mothers with GDM will be necessary to fully understand the relationship between breastfeeding and obesity in this specific population. This review highlights the need for more studies addressing the impact of complementary feeding practices and lifestyle habits during childhood on obesity risk of children exposed to GDM *in utero*.

Key words: Gestational diabetes mellitus, childhood obesity, breastfeeding, nutrition, physical activity.

Introduction

Gestational diabetes mellitus (GDM) is defined as hyperglycaemia with first onset or recognition during pregnancy [1]. Its prevalence range from 1.2 to 22.3% depending on population studied or diagnostic criteria used [2]. According to the International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Group, almost 18% of pregnancies are complicated by GDM [3]. This condition leads to an altered foetal environment and children exposed are at high-risk of developing many health problems, such as obesity [4]. Childhood obesity is a growing health concern and there is an urgent need to find new strategies to prevent its development among high risk populations such as children exposed to GDM *in utero*. Causes of obesity are multiple, but increasing evidence suggests that infancy could be a critical period during which nutrition would have a programming effect for later health [5]. Furthermore, it is well known that lifestyle habits established during childhood, including physical activity (PA) and nutrition, are also important predictors of childhood obesity risk [6]. This review summarizes the current knowledge regarding the impact of early life nutrition, including breastfeeding and complementary feeding as well as lifestyle habits during childhood on obesity risk of children born from mothers with GDM.

Breastfeeding

Breast milk (BM) is the ideal food for infants as it contains adequate amounts of energy and nutrients to meet infant's needs [7,8]. Accordingly, the World Health Organization (WHO) recommends that infants should be exclusively breastfed for the first 6 months of life [9]. Moreover, a recent meta-analysis showed that breastfed infants, when compared to those who have never been breastfed, had a 22% risk reduction of developing childhood obesity [10]. Results from another meta-analysis suggested that the association between breastfeeding duration and overweight risk was a dose-dependent association where each additional month of breastfeeding was associated with a decrease in the risk of childhood overweight of 4% [11]. Thereby, while the association between breastfeeding and obesity seems well established among children, impact of breastfeeding on obesity risk among children exposed to GDM *in utero* is still misunderstood [12]. Indeed, only few studies have been conducted among this population and the majority of these studies include women with any type of diabetes, not only GDM.

Among these studies, a longitudinal study has been conducted with children exposed to GDM and to type 1 diabetes *in utero* in order to compare the impact of diabetic BM (DBM) and nondiabetic banked donor BM (BBM) intake during the early postnatal period (1-7 days) on relative bodyweight at 2 years [13]. All infants in this study received BM from their biological diabetic mother. According to the lactation status of their mother, some of them also received different amounts of BBM. Results showed that infants consuming the highest tertile of DBM had higher relative bodyweight at 2 years compared to those in the first tertile. On the other hand, consuming the highest amount of BBM was associated with lower bodyweight at 2 years [13]. However, further investigations within this cohort showed that ingestion of DBM during the 2nd to 4th weeks of life was no longer associated with higher bodyweight at 2 years, when controlling for intake of DBM in the first week of life [14]. These results suggest that the first week of life could be a critical period for nutritional programming of children born from GDM mothers.

On the other hand, results from cohort studies differ depending on the breastfeeding duration and the age at which outcomes were measured. Firstly, in a prospective cohort study conducted among 324 children exposed to GDM *in utero*, infants breastfed >3 months had a 45% risk reduction of being overweight at 2-8 years, compared to those breastfed ≤ 3 months [15]. Moreover, Aris et al. demonstrated that children exposed to GDM *in utero* with the greatest DBM intake (during ≥ 4 months) had accelerated gain in weight and body mass index (BMI) in the first 6 months of life, whereas this was not observed for the next 30 months [16]. Another study including women with preexisting diabetes, GDM and nondiabetic women evaluated if breastfeeding was protective against childhood obesity and whether it attenuated the impact of *in utero* exposure to diabetes on adiposity at 6 to 13 years [17]. Among both children born from mothers with and without diabetes, those breastfed ≥ 6 months had lower BMI, waist circumference, and visceral and subcutaneous abdominal fat than those who were breastfed <6 months. Furthermore, among children breastfed >6 months, there was no difference for all anthropometric measurements between children exposed and unexposed to diabetes *in utero* [17]. On the other hand, among children breastfed <6 months, those exposed to diabetes *in utero* had higher BMI, waist circumference, visceral and subcutaneous abdominal fat and subscapular-to-triceps skinfold ratio compared to those unexposed to diabetes [17]. These results suggest that breastfeeding for at least 6 months could attenuate the impact of *in utero* exposure to diabetes on adiposity in childhood [17]. Furthermore, data from the same cohort were used to evaluate the impact of breastfeeding on BMI growth trajectory from birth to 13 years

among children exposed and unexposed to diabetes *in utero* [18]. Children exposed to diabetes *in utero* and breastfed ≥ 6 months tended to have a slower BMI growth velocity from birth to 9 months and from 4 to 13 years compared to those breastfed for a shorter duration [18]. Similar results were seen in children unexposed to diabetes *in utero* [18]. Moreover, results from the Nurse's Health Study II showed that offspring of mothers with GDM or preexisting diabetes that were breastfed predominantly, i.e. more BM than formulas, during the first 6 months of life had lower risk of being overweight at 9-14 years when compared to those that had never been breastfed [19]. Any type of breastfeeding for >9 months also decreased overweight risk during childhood when compared to those that had never been breastfed [19]. Finally, a study conducted among Hispanic low-income youth exposed to GDM *in utero* showed that breastfeeding duration of 12 months seemed necessary to reduce obesity prevalence [20]. Indeed, while children breastfed for ≥ 12 months had a 72% reduction in obesity prevalence at 2-4 years compared to those who were never breastfed, breastfeeding for a shorter duration (<12 months) was not significantly associated with a decreased prevalence of obesity [20].

Overall, although the majority of studies seems to confer a positive impact of breastfeeding on BMI and adiposity measures (waist circumference, visceral and subcutaneous abdominal fat and subscapular-to-triceps skinfold ratio) in children exposed to diabetes *in utero*, the impact of such feeding type on childhood obesity in this population is not known well enough. While any duration of breastfeeding has a positive impact on obesity risk in children born from a nondiabetic mother, longer duration seems necessary to show an effect among children born from diabetic mothers [14,19,20]. This difference could possibly be explained by BM composition that is altered by diabetes status, but which tends to normalize through time among mothers with GDM, as glycaemia returns to normal ranges after delivery [21]. Detailed analysis of BM composition will be necessary to fully understand the relationship between breastfeeding and obesity in children exposed to GDM *in utero*. Furthermore, more studies targeting this specific population, i.e. children exposed to GDM *in utero*, are needed. Indeed, further studies should include only children exposed to this specific type of diabetes, not type 1 or type 2 diabetes, because effect of diabetes exposure on children health may be mediated by various mechanisms according to diabetes type [22]. Furthermore, although RCT with children receiving either BM or formula is not feasible for ethical reasons, prospective studies where BM intake is quantitatively measured and data on complementary feeding practices and other lifestyle behaviours of children are collected should be conducted.

In addition, several meta-analyses demonstrated that obesity risk among children exposed to GDM *in utero* is attenuated when maternal BMI is taken into account in analyses [23,24]. However, it has been demonstrated that being born from a mother with both GDM and overweight had the strongest effect on childhood obesity risk, when compared to mothers with only GDM or overweight [25]. The majority of studies in this section adjusted their results for maternal BMI, but some have not, which could lead to divergent conclusions [17,18,20]. Finally, birth weight is also considered as a significant predictor of childhood obesity risk [26]. In GDM pregnancy, maternal hyperglycemia leads to fetal hyperinsulinemia, which increases fetal growth and then the risk of being born with a high birth weight [27]. Some authors suggested that the association between exposure to GDM and obesity risk in childhood would be partially explained by elevated birth weight, highlighting the importance to consider this cofactor in analyses [28]. The majority of studies presented in this section adjusted their results for birth weight [13-15,19,20].

Gestational diabetes mellitus and breast milk composition

Benefits of breastfeeding on children's health are likely due to the unique composition of BM, a particular food that cannot be entirely replicated in formulas. As mentioned above, breastfed infants present a lower risk of developing obesity when compared to formula-fed infants and this could be explained in part by protein and energy content that is lower in BM than in formulas [8,29]. Furthermore, BM contains growth factors and hormones involved in appetite regulation [30]. However, DBM composition differs from BM of healthy mothers, suggesting that this altered BM composition could possibly affect children's growth and health.

Some studies showed that DBM contains higher glucose and lower lipid levels than BM of nondiabetic women, although protein and calorie content does not seem to be altered by maternal diabetes status [31-33]. Women with a pregnancy complicated by type 1 diabetes but with a good glycemic control during lactation would have similar concentration of cholesterol, triglycerides, lactose, protein, glucose and a similar fatty acid profile in their BM than women without diabetes [34]. We can speculate that composition of BM of women with GDM (GDMBM) would also depend on glycaemic control, much like in type 1 diabetic mothers. Moreover, considering that glycaemia of women with GDM generally returns to normal ranges progressively after delivery [35], the timing of GDMBM collection is likely to influence its composition.

Among the few studies that have been conducted among women with GDM, one of them showed that colostrum of GDM mothers presented an altered whey proteome [36]. Another study showed no major difference regarding amino acid content of GDMBM when compared to BM of nondiabetic women [37]. Further studies are needed to understand the impact of these findings on children's health.

Some studies also evaluated hormone content of GDMBM in the past few years. Firstly, Ley et al. showed that metabolic abnormalities during pregnancy, including insulin resistance, lower insulin sensitivity or glucose intolerance – but not GDM diagnosis – was associated with high insulin content in BM collected at 3 months postpartum [38]. Furthermore, Aydin et al. studied ghrelin levels in GDMBM, a peptide hormone involved in energy balance and known for increasing appetite [39]. Authors found that colostrum of mothers with GDM had lower levels of ghrelin than did mothers without GDM [21,40]. However, in mature milk (15 days post-partum), ghrelin levels were similar in both GDMBM and BM of nondiabetic mothers, but remained lower in women with pre-existing diabetes included in that study [21]. Considering that GDM mothers were normoglycaemic at day 15 and that participants with pre-existing diabetes had high glycaemic values at day 15, this suggests that ghrelin levels in BM may depend on the glycaemic control of these mothers. Besides being involved in energy homeostasis, ghrelin level has been negatively associated with weight gain in infancy, suggesting that children exposed to lower levels of ghrelin from colostrum of mothers with GDM could possibly have a lower weight gain in early life [41].

Aydin et al. also evaluated nesfatin-1 concentration in GDMBM, a peptide derived from the precursor peptide nucleobindin 2 which has anorexigenic effects and reduced weight gain in rats [42]. Authors found that colostrum of GDM mothers contains significantly less nesfatin-1 than did colostrum of non-GDM mothers, and that nesfatin-1 concentration in mature BM was lower in GDM mothers but the difference did not reach statistical significance, possibly due to a normalization of their glycaemia through time [40]. Thus, infants exposed to BM containing a lower nesfatin-1 concentration in the first week of life could be hungrier and therefore drink more BM than infants fed with normoglycaemic BM. In fact, it has been demonstrated that plasma nesfatin-1 concentration was negatively correlated to caloric intake in newborns and that caloric and carbohydrate intakes tend to be higher in obese patients with lower circulating nesfatin-1 levels [43,44].

The same group of investigators evaluated adipon and irisin concentrations in GDMBM. Adipon is a peptide hormone, encoded by the Energy Homeostasis Associated gene (Enho) that is involved in the regulation of metabolic homeostasis in mice [45,46]. Aydin et al. found that women with GDM had lower adipon concentrations in their colostrum than women without GDM, but that adipon levels were not different in transitional (7 days post-partum) and mature milk between groups [47]. It has been demonstrated that adipon deficiency is associated with higher body fat mass in mice, suggesting that being exposed to lower levels of adipon from GDMBM may also lead to an increased body fat mass in children, as in mice [46]. Furthermore, irisin is a myokine involved in thermogenesis by inducing conversion of white adipose tissue into brown adipose tissue [48]. Aydin et al. found that colostrum and transitional milk of GDM mothers had a lower irisin concentration than did control mothers, but irisin levels were similar between groups in mature milk [47]. Exposing infants to lower irisin levels at the very beginning of life could result in less thermogenesis and therefore to a higher body fat mass. Finally, microRNAs are post-transcriptional regulators of gene expression that are involved in many biological phenomena, such as insulin secretion [49,50]. Altered microRNAs expression has been detected in some pathologies, including GDM in which the altered microRNAs signature may contribute to macrosomia in the offspring [51]. Given that BM is rich in microRNAs and that those components are transmitted to the breastfed infant via the digestive tract [52,53], it would be interesting to characterize microRNAs content of GDMBM in order to better understand the effect of breastfeeding on growth of children born from mothers with GDM.

In conclusion, GDMBM presents several alterations that could possibly affect offspring growth but seems to be normalized after only a few weeks, probably, in part, due to normalization of glycaemia. These findings provide potential mechanisms regarding the beneficial effect, on obesity risk, of longer duration of breastfeeding for children exposed to GDM. Nevertheless, these suggested mechanisms still need to be investigated and more studies are needed to fully understand their impact on children's health.

Complementary feeding

As mentioned earlier, WHO recommends that infants should be exclusively breastfed for the first 6 months of life [9]. After this period, infants are physically ready to receive complementary foods, i.e. solid foods and liquids other than BM and formulas [54]. Despite this recommendation, a recent

study conducted in Canada showed that only 19% of mothers waited until 6 months to introduce complementary foods [55]. The complementary feeding period is characterized by an increase in protein intakes, especially in breastfed infants [56]. Indeed, 5% of BM energy content is provided by proteins, while protein content of family foods is generally 3 to 4 times higher [56]. Given that high protein intake in early life is associated with higher BMI at 2 years, introducing complementary foods rich in protein at young ages could possibly affect the growth trajectory of children [57]. On the other hand, less is known about the impact of early introduction of sugar on obesity risk [58]. However, it has been suggested that added sugar intake during infancy enhances taste preference for sweet foods and may therefore affect diet quality later in life [59], an important determinant of obesity development. Finally, it has been suggested that introducing solid foods in the infant's diet increases caloric intake, especially in formula-fed infants [60]. Indeed, breastfed infants self-regulate their intakes when solid foods are introduced, a notion that was not observed among formula-fed infants who were consuming significantly more calories per day in the first 8 months of life when solid foods were introduced before 13 weeks, compared to those introduced to solids after 22 weeks [60,61]. Thus, the complementary feeding period is a time of transition and could have a significant impact on children's later health.

Whether the timing of complementary food introduction influences obesity risk is still a matter of debate and to our knowledge, no study has been conducted specifically among children exposed to GDM *in utero*, neither among children exposed to diabetes *in utero*. Two recent systematic reviews showed no evidence that timing of introduction of solid foods influences growth in children [62,63]. On the other hand, another literature review showed that introducing solid food before 4 months was associated with higher risk of developing childhood obesity, although introducing solids between 4 to 6 months instead of waiting until 6 months does not seem to be associated with obesity development [64]. Conflicting results can possibly be explained by many factors such as heterogeneity in the definition of early food introduction, the fact that outcomes are observed at different stages of childhood and lack of consideration of important confounding factors such as breastfeeding, maternal BMI and birth weight. Further studies should be conducted and especially among children exposed to GDM *in utero* who are at high risk of developing obesity later in life [4]. Studies should take into account quantity and quality of foods introduced to children as different food components may have different effects on obesity development [57,59,65].

Dietary intake and physical activity during childhood

After infancy, childhood is an important period during which lifestyle shaping can track into adulthood [66]. Among lifestyle behaviors, it is well established that both healthy diet and PA have a strong impact on obesity prevention in children [6], but little is known on the impact of those behaviors on the health of children born from mothers with GDM.

We know that food intake, energy expenditure and resting metabolic rate are similar among children exposed vs. those unexposed to GDM or diabetes *in utero* [67-70]. Indeed, in a study conducted among Pima Indian children, those born from diabetic mothers consumed the same amount of calories per day than those born from mothers who developed diabetes after pregnancy [70]. Furthermore, according to results from the CHASE-study, children born from women with GDM or type 1 diabetes had the same dietary pattern than children unexposed to diabetes *in utero*, except for orange juice consumption which was slightly lower in children born from diabetic mothers [69]. To our knowledge, only one study has specifically measured the impact of lifestyle behaviors on obesity risk in children exposed to GDM *in utero*. In that study, Zhang and collaborators showed that TV watching time >1 hour per day was associated with increased risk of obesity and central obesity in a population of children aged 1-5 years born from mothers with GDM in China [71]. However, they found no association of indoor activity, outdoor activity and sleeping time with the risk of obesity or central obesity [71].

Furthermore, few studies conducted secondary analyses on this topic and showed conflicting results. First, Crume et al. showed that BMI and waist circumference were higher in children exposed to GDM *in utero* compared to children unexposed even when adjusting for current behavioral confounders such as daily energy intake or PA level [72]. Another study also demonstrated that exposure to high maternal glucose levels during pregnancy was correlated to current adiposity of children aged between 5-10 years old independently of current energy intake and PA level of children [73]. Gillman et al. found that the relative risk for overweight in adolescence remained unchanged when adjusting for PA, energy intake and television watching of children exposed to GDM [28]. Finally, Zhao et al. showed that BMI z score, waist circumference z score and body fat z score were higher in children born from mothers with GDM than those unexposed to GDM *in utero*, even after adjusting for lifestyle habits such as unhealthy diet pattern scores, physical activity level, sleeping time and sedentary time [74]. However, associations were

no longer significant after adjusting for current maternal BMI [74]. On the other hand, a sibling study where exposure to the environment - such as lifestyle - was similar showed that there was no difference in BMI between siblings exposed vs those unexposed to GDM *in utero* [75]. These results suggest that the environmental influence of lifestyle habits has a stronger influence than intrauterine exposure to GDM in the development of obesity in children, because siblings generally have similar lifestyle habits [75-77].

Overall, results suggest that food intake and PA levels are similar among children exposed vs those unexposed to GDM, but the impact of such behaviors among these high-risk children are still unknown. Further research addressing directly the question is needed.

Conclusion

Considering that children exposed to GDM *in utero* represent a subgroup at high risk of developing obesity, prevention strategies targeting modifiable factors among this specific population are needed. This review highlights the lack of studies conducted among children exposed to GDM *in utero*, as the majority of the studies presented include children born from mothers with any type of diabetes. As different type of diabetes can have different impacts on children's health [22], more studies targeting this specific population are needed.

Overall, this review showed that breastfeeding may reduce childhood obesity risk in children exposed to diabetes *in utero*, but longer duration is needed to achieve the protective effects of BM against obesity. More studies are required to examine GDMBM composition and its effects on obesity risk in their offspring. In addition, more studies are needed on the association between timing of solid food introduction and obesity risk as well as on the effect of childhood lifestyle habits on obesity risk among children exposed to GDM *in utero*. Studies should also take into account maternal and paternal BMI, in addition to birth weight when assessing the association between early nutrition or lifestyle habits with obesity risk in childhood, because of their impact on this outcome.

As shown in figure 1, this review highlighted the gap in the current literature regarding the effectiveness of postnatal prevention strategies for childhood obesity in offspring prenatally exposed to GDM. Although evidence suggests that the prenatal period is a critical phase in child development and later health, mounting evidence point toward early postnatal life in the plastic

phase of development [78]. Further studies targeting this specific period are needed to enhance childhood obesity prevention programs in high-risk children such as those exposed to GDM *in utero*.

Acknowledgments

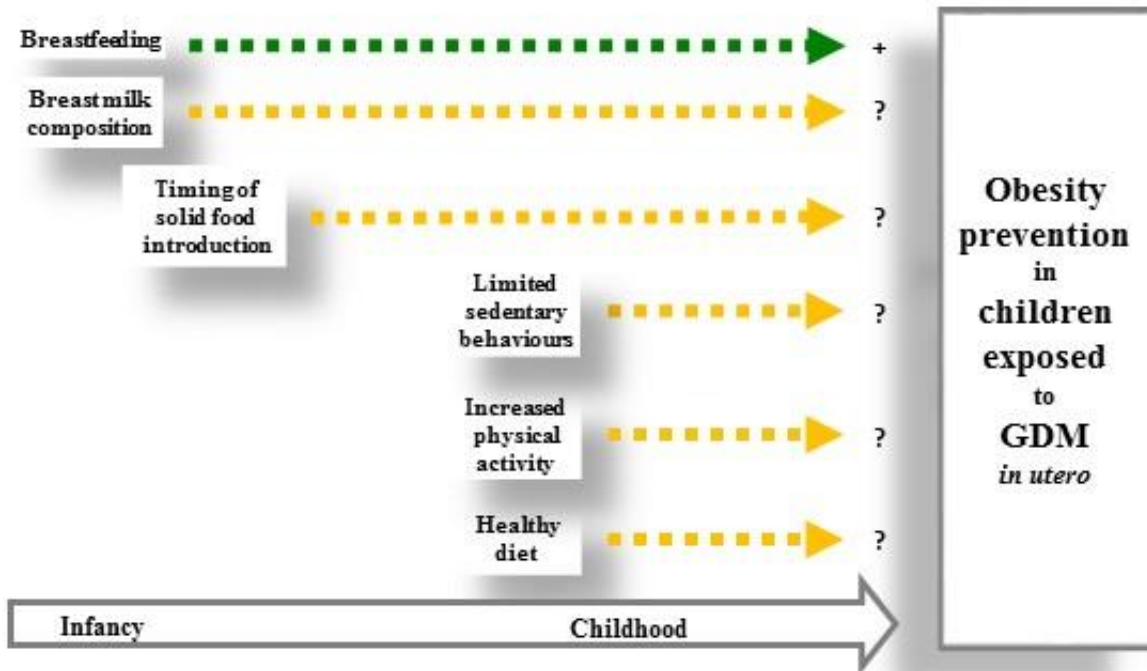
This work was supported by the Canadian Diabetes Association [Grand number: OG-3-14-4543-JR, 2014-2017]. Camille Dugas is recipient of a master research award from the Canadian Institutes of Health Research. All co-authors revised the final version of the paper.

Disclosure statement

Authors reported no potential conflict of interest relevant to this article.

Figure legend

Figure 1. Impact of early nutrition and physical activity during infancy and childhood on obesity prevention in children exposed to GDM in utero



Postnatal factors taking place in infancy and childhood that could play a role in obesity prevention and discussed in this review are represented in small boxes. Yellow arrows indicate a lack of scientific evidence regarding the impact of those factors on obesity prevention in children exposed *in utero* to GDM. The green arrow indicates a potential beneficial association between breastfeeding and obesity prevention in children exposed *in utero* to GDM.

References

1. Coustan DR: Gestational diabetes mellitus. *Clinical chemistry* 2013;59:1310-1321.
2. Chen L, Mayo R, Chatry A, Hu G: Gestational Diabetes Mellitus: Its Epidemiology and Implication beyond Pregnancy. *Current Epidemiology Reports* 2016;3:1-11.
3. Metzger B, Gabbe SG, Persson B, Buchanan TA, Catalano P, Damm P, Dyer A, de Leiva A, Hod M, Kitzmiller J, Lowe L, McIntyre HD, Oats J, Omori Y, Schmidt M, Balaji V, Callaghan W, Chen R, Conway D, Corcoy R, Coustan D, Dabelea D, Fagen C, Feig D, Ferrara A, Geil P, Hadden D, Hillier TA, Hiramatsu Y, Houde G, Inturissi M, Jang HC, Jovanovic L, Kautsky-Willer A, Kirkman MS, Kjos S, Landon MB, Lapolla A, Lowe J, Mathiesen H, Mello G, Meltzer SJ, Moore T, Nolan CJ, Ovesen P, Pettitt P, Reader DM, Rowan J, Sacks D, Schaefer-Graf U, Seshiah V, Simmons D, Sugiyama T, Trimble E, Varma S, Yang H, Yasuhi I: International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Recommendations on the Diagnosis and Classification of Hyperglycemia in Pregnancy. *Diabetes care* 2010;33:676-682.
4. 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;7:44-52.
5. Hanson MA, Gluckman PD: Early developmental conditioning of later health and disease: physiology or pathophysiology? *Physiol Rev* 2014;94:1027-1076.
6. World Health Organization: Childhood obesity prevention. Geneva, WHO, 2012.
7. Lonnerdal B: Nutritional and physiologic significance of human milk proteins. *The American journal of clinical nutrition* 2003;77:1537S-1543S.
8. Hester SN, Husted DS, Mackey AD, Singhal A, Marriage BJ: Is the macronutrient intake of formula-fed infants greater than breast-fed infants in early infancy? *Journal of nutrition and metabolism* 2012;2012:891201.
9. World Health Organization: Report of the expert consultation on the optimal duration of exclusive breastfeeding. Geneva, WHO, 2001.

10. Yan J, Liu L, Zhu Y, Huang G, Wang PP: The association between breastfeeding and childhood obesity: a meta-analysis. *BMC Public Health* 2014;14:1267.
11. Harder T, Bergmann R, Kallischnigg G, Plagemann A: Duration of breastfeeding and risk of overweight: a meta-analysis. *American journal of epidemiology* 2005;162:397-403.
12. Gunderson EP: Breastfeeding after gestational diabetes pregnancy: subsequent obesity and type 2 diabetes in women and their offspring. *Diabetes Care* 2007;30 Suppl 2:S161-168.
13. Plagemann A, Harder T, Franke K, Kohlhoff R: Long-term impact of neonatal breast-feeding on body weight and glucose tolerance in children of diabetic mothers. *Diabetes Care* 2002;25:16-22.
14. Rodekamp E, Harder T, Kohlhoff R, Franke K, Dudenhausen JW, Plagemann A: Long-term impact of breast-feeding on body weight and glucose tolerance in children of diabetic mothers: role of the late neonatal period and early infancy. *Diabetes Care* 2005;28:1457-1462.
15. Schaefer-Graf UM, Hartmann R, Pawliczak J, Passow D, Abou-Dakn M, Vetter K, Kordonouri O: Association of breast-feeding and early childhood overweight in children from mothers with gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2006;29:1105-1107.
16. Aris IM, Soh SE, Tint MT, Saw SM, Rajadurai VS, Godfrey KM, Gluckman PD, Yap F, Chong YS, Lee YS: Associations of infant milk feed type on early postnatal growth of offspring exposed and unexposed to gestational diabetes in utero. *European journal of nutrition* 2015
17. Crume TL, Ogden L, Maligie M, Sheffield S, Bischoff KJ, McDuffie R, Daniels S, Hamman RF, Norris JM, Dabelea D: Long-term impact of neonatal breastfeeding on childhood adiposity and fat distribution among children exposed to diabetes in utero. *Diabetes Care* 2011;34:641-645.
18. Crume TL, Ogden LG, Mayer-Davis EJ, Hamman RF, Norris JM, Bischoff KJ, McDuffie R, Dabelea D: The impact of neonatal breast-feeding on growth trajectories of youth exposed and unexposed to diabetes in utero: the EPOCH Study. *International journal of obesity (2005)* 2012;36:529-534.

19. Mayer-Davis EJ, Rifas-Shiman SL, Zhou L, Hu FB, Colditz GA, Gillman MW: Breast-feeding and risk for childhood obesity: does maternal diabetes or obesity status matter? *Diabetes Care* 2006;29:2231-2237.
20. Shearrer GE, Whaley SE, Miller SJ, House BT, Held T, Davis JN: Association of gestational diabetes and breastfeeding on obesity prevalence in predominately Hispanic low-income youth. *Pediatric obesity* 2015;10:165-171.
21. Aydin S, Geckil H, Karatas F, Donder E, Kumru S, Kavak EC, Colak R, Ozkan Y, Sahin I: Milk and blood ghrelin level in diabetics. *Nutrition* 2007;23:807-811.
22. Boerschmann H, Pflüger M, Henneberger L, Ziegler A-G, Hummel S: Prevalence and predictors of overweight and insulin resistance in offspring of mothers with gestational diabetes mellitus. *Diabetes care* 2010;33:1845.
23. Kim SY, Sharma AJ, Callaghan WM: Gestational diabetes and childhood obesity: what is the link? *Current opinion in obstetrics & gynecology* 2012;24:376-381.
24. 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;54:1957-1966.
25. Pirkola J, Pouta A, Bloigu A, Hartikainen AL, Laitinen J, Jarvelin MR, Vaarasmaki M: Risks of overweight and abdominal obesity at age 16 years associated with prenatal exposures to maternal prepregnancy overweight and gestational diabetes mellitus. *Diabetes care* 2010;33:1115-1121.
26. Yu ZB, Han SP, Zhu GZ, Zhu C, Wang XJ, Cao XG, Guo XR: Birth weight and subsequent risk of obesity: a systematic review and meta-analysis. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity* 2011;12:525-542.
27. Kc K, Shakya S, Zhang H: Gestational diabetes mellitus and macrosomia: a literature review. *Annals of nutrition & metabolism* 2015;66 Suppl 2:14-20.
28. Gillman MW, Rifas-Shiman S, Berkey CS, Field AE, Colditz GA: Maternal gestational diabetes, birth weight, and adolescent obesity. *Pediatrics* 2003;111:e221-226.

29. Owen CG, Martin RM, Whincup PH, Smith GD, Cook DG: Effect of infant feeding on the risk of obesity across the life course: a quantitative review of published evidence. *Pediatrics* 2005;115:1367-1377.
30. Savino F, Benetti S, Liguori SA, Sorrenti M, Cordero Di Montezemolo L: Advances on human milk hormones and protection against obesity. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* 2013;59:89-98.
31. Whitmore TJ, Trengove NJ, Graham DF, Hartmann PE: Analysis of insulin in human breast milk in mothers with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *International journal of endocrinology* 2012;2012:296368.
32. Butte NF, Garza C, Burr R, Goldman AS, Kennedy K, Kitzmiller JL: Milk composition of insulin-dependent diabetic women. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1987;6:936-941.
33. Morceli G, Franca EL, Magalhaes VB, Damasceno DC, Calderon IM, Honorio-Franca AC: Diabetes induced immunological and biochemical changes in human colostrum. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)* 2011;100:550-556.
34. van Beusekom CM, Zeegers TA, Martini IA, Velvis HJ, Visser GH, van Doormaal JJ, Muskiet FA: Milk of patients with tightly controlled insulin-dependent diabetes mellitus has normal macronutrient and fatty acid composition. *The American journal of clinical nutrition* 1993;57:938-943.
35. Buchanan TA, Xiang AH, Page KA: Gestational diabetes mellitus: risks and management during and after pregnancy. *Nature reviews Endocrinology* 2012;8:639-649.
36. Grapov D, Lemay DG, Weber D, Phinney BS, Azulay Chertok IR, Gho DS, German JB, Smilowitz JT: The human colostrum whey proteome is altered in gestational diabetes mellitus. *J Proteome Res* 2015;14:512-520.
37. Klein K, Bancher-Todesca D, Graf T, Garo F, Roth E, Kautzky-Willer A, Worda C: Concentration of free amino acids in human milk of women with gestational diabetes mellitus and healthy women. *Breastfeed Med* 2013;8:111-115.

38. Ley SH, Hanley AJ, Sermer M, Zinman B, O'Connor DL: Associations of prenatal metabolic abnormalities with insulin and adiponectin concentrations in human milk. *The American journal of clinical nutrition* 2012;95:867-874.
39. Kojima M, Kangawa K: Ghrelin: structure and function. *Physiological reviews* 2005;85:495-522.
40. Aydin S: The presence of the peptides apelin, ghrelin and nesfatin-1 in the human breast milk, and the lowering of their levels in patients with gestational diabetes mellitus. *Peptides* 2010;31:2236-2240.
41. Savino F, Liguori SA, Fissore MF, Oggero R, Silvestro L, Miniero R: Serum ghrelin concentration and weight gain in healthy term infants in the first year of life. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;41:653-659.
42. Stengel A, Goebel M, Tache Y: Nesfatin-1: a novel inhibitory regulator of food intake and body weight. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity* 2011;12:261-271.
43. Cheng YY, Zhao XM, Cai BP, Ma LN, Yin JY, Song GY: Nesfatin-1 in newborns: relationship with endocrine and metabolic and anthropometric measures. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism : JPEM* 2012;25:727-732.
44. Mirzaei K, Hossein-nezhad A, Keshavarz SA, Koohdani F, Eshraghian MR, Saboor-Yaraghi AA, Hosseini S, Chamari M, Zareei M, Djalali M: Association of nesfatin-1 level with body composition, dietary intake and resting metabolic rate in obese and morbid obese subjects. *Diabetes & metabolic syndrome* 2015;9:292-298.
45. Kumar KG, Trevaskis JL, Lam DD, Sutton GM, Koza RA, Chouljenko VN, Kousoulas KG, Rogers PM, Kesterson RA, Thearle M, Ferrante AW, Jr., Mynatt RL, Burris TP, Dong JZ, Halem HA, Culler MD, Heisler LK, Stephens JM, Butler AA: Identification of adropin as a secreted factor linking dietary macronutrient intake with energy homeostasis and lipid metabolism. *Cell metabolism* 2008;8:468-481.

46. Ganesh Kumar K, Zhang J, Gao S, Rossi J, McGuinness OP, Halem HH, Culler MD, Mynatt RL, Butler AA: Adropin deficiency is associated with increased adiposity and insulin resistance. *Obesity (Silver Spring)* 2012;20:1394-1402.
47. Aydin S, Kuloglu T, Aydin S: Copeptin, adropin and irisin concentrations in breast milk and plasma of healthy women and those with gestational diabetes mellitus. *Peptides* 2013;47:66-70.
48. Bostrom P, Wu J, Jedrychowski MP, Korde A, Ye L, Lo JC, Rasbach KA, Bostrom EA, Choi JH, Long JZ, Kajimura S, Zingaretti MC, Vind BF, Tu H, Cinti S, Hojlund K, Gygi SP, Spiegelman BM: A PGC1-alpha-dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature* 2012;481:463-468.
49. Bartel DP: MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell* 2004;116:281-297.
50. Melnik BC, John SM, Schmitz G: Milk is not just food but most likely a genetic transfection system activating mTORC1 signaling for postnatal growth. *Nutrition journal* 2013;12:103.
51. Li J, Song L, Zhou L, Wu J, Sheng C, Chen H, Liu Y, Gao S, Huang W: A MicroRNA Signature in Gestational Diabetes Mellitus Associated with Risk of Macrosomia. *Cell Physiol Biochem* 2015;37:243-252.
52. Kosaka N, Izumi H, Sekine K, Ochiya T: microRNA as a new immune-regulatory agent in breast milk. *Silence* 2010;1:7.
53. Zhou Q, Li M, Wang X, Li Q, Wang T, Zhu Q, Zhou X, Wang X, Gao X, Li X: Immune-related microRNAs are abundant in breast milk exosomes. *International journal of biological sciences* 2012;8:118-123.
54. Canada PHAo: Breastfeeding & Infant Nutrition. 2014
55. Fegan S, Bassett E, Peng Y, Steel O'Connor K: Adherence to complementary feeding recommendations for infants and implications for public health. *Public health nutrition* 2015:1-12.
56. Michaelsen KF, Greer FR: Protein needs early in life and long-term health. *Am J Clin Nutr* 2014;99:718S-722S.

57. Putet G, Labaune JM, Mace K, Steenhout P, Grathwohl D, Raverot V, Morel Y, Picaud JC: Effect of dietary protein on plasma insulin-like growth factor-1, growth, and body composition in healthy term infants: a randomised, double-blind, controlled trial (Early Protein and Obesity in Childhood (EPOCH) study). *Br J Nutr* 2016;115:271-284.
58. Poskitt EM, Breda J: Complementary feeding and non communicable diseases: current knowledge and future research needs. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD* 2012;22:819-822.
59. Foterek K, Buyken AE, Bolzenius K, Hilbig A, Nothlings U, Alexy U: Commercial complementary food consumption is prospectively associated with added sugar intake in childhood. *Br J Nutr* 2016;115:2067-2074.
60. Grote V, Schiess SA, Closa-Monasterolo R, Escribano J, Giovannini M, Scaglioni S, Stolarczyk A, Gruszfeld D, Hoyos J, Poncelet P, Xhonneux A, Langhendries JP, Koletzko B: The introduction of solid food and growth in the first 2 y of life in formula-fed children: analysis of data from a European cohort study. *The American journal of clinical nutrition* 2011;94:1785S-1793S.
61. Heinig MJ, Nommsen LA, Peerson JM, Lonnerdal B, Dewey KG: Intake and growth of breast-fed and formula-fed infants in relation to the timing of introduction of complementary foods: the DARLING study. *Davis Area Research on Lactation, Infant Nutrition and Growth. Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)* 1993;82:999-1006.
62. Vail B, Prentice P, Dunger DB, Hughes IA, Acerini CL, Ong KK: Age at Weaning and Infant Growth: Primary Analysis and Systematic Review. *The Journal of pediatrics* 2015;167:317-324 e311.
63. Moorcroft KE, Marshall JL, McCormick FM: Association between timing of introducing solid foods and obesity in infancy and childhood: a systematic review. *Maternal & child nutrition* 2011;7:3-26.
64. Daniels L, Mallan KM, Fildes A, Wilson J: The timing of solid introduction in an 'obesogenic' environment: a narrative review of the evidence and methodological issues. *Australian and New Zealand journal of public health* 2015;39:366-373.

65. Agostoni C, Baselli L, Mazzoni MB: Early nutrition patterns and diseases of adulthood: a plausible link? *European journal of internal medicine* 2013;24:5-10.
66. Telama R: Tracking of physical activity from childhood to adulthood: a review. *Obesity facts* 2009;2:187-195.
67. Egeland GM, Meltzer SJ: Following in mother's footsteps? Mother-daughter risks for insulin resistance and cardiovascular disease 15 years after gestational diabetes. *Diabet Med* 2010;27:257-265.
68. Salbe AD, Fontvieille AM, Pettitt DJ, Ravussin E: Maternal diabetes status does not influence energy expenditure or physical activity in 5-year-old Pima Indian children. *Diabetologia* 1998;41:1157-1162.
69. Kvehaugen AS, Andersen LF, Staff AC: Dietary intake and physical activity in women and offspring after pregnancies complicated by preeclampsia or diabetes mellitus. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica* 2010;89:1486-1490.
70. Gluck ME, Venti CA, Lindsay RS, Knowler WC, Salbe AD, Krakoff J: Maternal influence, not diabetic intrauterine environment, predicts children's energy intake. *Obesity (Silver Spring)* 2009;17:772-777.
71. Zhang T, Wang P, Liu H, Wang L, Li W, Leng J, Li N, Zhang S, Qi L, Tuomilehto J, Yu Z, Yang X, Hu G: Physical Activity, TV Watching Time, Sleeping, and Risk of Obesity and Hyperglycemia in the Offspring of Mothers with Gestational Diabetes Mellitus. *Scientific reports* 2017;7:41115.
72. Crume TL, Ogden L, West NA, Vehik KS, Scherzinger A, Daniels S, McDuffie R, Bischoff K, Hamman RF, Norris JM, Dabelea D: 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.
73. 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;34:741-745.

74. Zhao P, Liu E, Qiao Y, Katzmarzyk PT, Chaput JP, Fogelholm M, Johnson WD, Kuriyan R, Kurpad A, Lambert EV, Maher C, Maia JA, Matsudo V, Olds T, Onywera V, Sarmiento OL, Standage M, Tremblay MS, Tudor-Locke C, Hu G: Maternal gestational diabetes and childhood obesity at age 9-11: results of a multinational study. *Diabetologia* 2016;59:2339-2348.
75. Nilsson C, Carlsson A, Landin-Olsson M: Increased risk for overweight among Swedish children born to mothers with gestational diabetes mellitus. *Pediatric diabetes* 2014;15:57-66.
76. Simonen RL, Perusse L, Rankinen T, Rice T, Rao DC, Bouchard C: Familial aggregation of physical activity levels in the Quebec Family Study. *Med Sci Sports Exerc* 2002;34:1137-1142.
77. Wolnicka K, Taraszewska AM, Jaczewska-Schuetz J, Jarosz M: Factors within the family environment such as parents' dietary habits and fruit and vegetable availability have the greatest influence on fruit and vegetable consumption by Polish children. *Public health nutrition* 2015;18:2705-2711.
78. Gillman MW, Ludwig DS: How early should obesity prevention start? *The New England journal of medicine* 2013;369:2173-2175.

Bibliographie

1. Metzger B, Gabbe SG, Persson B, Buchanan TA, Catalano P, Damm P, 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.
2. Coustan DR. Gestational diabetes mellitus. *Clinical chemistry* 2013;59(9):1310.
3. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2009 May 23;373(9677):1773-9.
4. Boney CM, Verma A, Tucker R, Vohr BR. Metabolic syndrome in childhood: association with birth weight, maternal obesity, and gestational diabetes mellitus. *Pediatrics* 2005 Mar;115(3):e290-6.
5. Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, Coustan DR, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2008 May 8;358(19):1991-2002.
6. Kim SY, England JL, Sharma JA, Njoroge T. Gestational diabetes mellitus and risk of childhood overweight and obesity in offspring: a systematic review. *Experimental diabetes research* 2011;2011:541308.
7. Burguet A. Long-term outcome in children of mothers with gestational diabetes. *Diabetes Metab* 2010 Dec;36(6 Pt 2):682-94.
8. Vaarasmaki M, Pouta A, Elliot P, Tapanainen P, Sovio U, Ruukonen A, et al. Adolescent manifestations of metabolic syndrome among children born to women with gestational diabetes in a general-population birth cohort. *American journal of epidemiology* 2009 May 15;169(10):1209-15.
9. Despres JP, Lemieux I, Bergeron J, Pibarot P, Mathieu P, Larose E, et al. Abdominal obesity and the metabolic syndrome: Contribution to global cardiometabolic risk. *ARTERIOSCLEROSIS THROMBOSIS AND VASCULAR BIOLOGY* 2008;28(6):1039-49.
10. Koletzko B, Brands B, Demmelmair H. The Early Nutrition Programming Project (EARNEST): 5 y of successful multidisciplinary collaborative research. *The American journal of clinical nutrition* 2011 Dec;94(6 Suppl):1749s-53s.
11. Andreas NJ, Kampmann B, Mehring Le-Doare K. Human breast milk: A review on its composition and bioactivity. *Early human development* 2015 Nov;91(11):629-35.
12. World Health Organization. Report of the expert consultation on the optimal duration of exclusive breastfeeding. 2001.
13. Statistique Canada. Coup d'oeil sur la santé: tendances de l'allaitement au Canada. 2015 [cited; Available from: <http://www.statcan.gc.ca/pub/82-624-x/2013001/article/11879-fra.htm>

14. Fegan S, Bassett E, Peng Y, Steel O'Connor K. Adherence to complementary feeding recommendations for infants and implications for public health. *Public health nutrition* 2015 May 20:1-12.
15. Yan J, Liu L, Zhu Y, Huang G, Wang PP. The association between breastfeeding and childhood obesity: a meta-analysis. *BMC public health* 2014;14:1267.
16. Hansstein FV. The Impact of Breastfeeding on Early Childhood Obesity: Evidence From the National Survey of Children's Health. *American journal of health promotion : AJHP* 2016 Mar;30(4):250-8.
17. World Health Organization. Long-term effects of breastfeeding: a systematic review. 2013 [cited; Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/79198/1/9789241505307_eng.pdf
18. Shearrer GE, Whaley SE, Miller SJ, House BT, Held T, Davis JN. Association of gestational diabetes and breastfeeding on obesity prevalence in predominately Hispanic low-income youth. *Pediatric obesity* 2015 Jun;10(3):165-71.
19. Mayer-Davis EJ, Rifas-Shiman SL, Zhou L, Hu FB, Colditz GA, Gillman MW. Breast-feeding and risk for childhood obesity: does maternal diabetes or obesity status matter? *Diabetes Care* 2006 Oct;29(10):2231-7.
20. Rodekamp E, Harder T, Kohlhoff R, Franke K, Dudenhausen JW, Plagemann A. Long-term impact of breast-feeding on body weight and glucose tolerance in children of diabetic mothers: role of the late neonatal period and early infancy. *Diabetes Care* 2005 Jun;28(6):1457-62.
21. Schaefer-Graf UM, Hartmann R, Pawliczak J, Passow D, Abou-Dakn M, Vetter K, et al. Association of breast-feeding and early childhood overweight in children from mothers with gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2006 May;29(5):1105-7.
22. Crume TL, Ogden L, Maligie M, Sheffield S, Bischoff KJ, McDuffie R, et al. Long-term impact of neonatal breastfeeding on childhood adiposity and fat distribution among children exposed to diabetes in utero. *Diabetes Care* 2011 Mar;34(3):641-5.
23. Crume TL, Ogden LG, Mayer-Davis EJ, Hamman RF, Norris JM, Bischoff KJ, et al. The impact of neonatal breast-feeding on growth trajectories of youth exposed and unexposed to diabetes in utero: the EPOCH Study. *International journal of obesity (2005)* 2012 Apr;36(4):529-34.
24. Plagemann A, Harder T, Franke K, Kohlhoff R. Long-term impact of neonatal breast-feeding on body weight and glucose tolerance in children of diabetic mothers. *Diabetes Care* 2002 Jan;25(1):16-22.
25. Aris IM, Soh SE, Tint MT, Saw SM, Rajadurai VS, Godfrey KM, et al. Associations of infant milk feed type on early postnatal growth of offspring exposed and unexposed to gestational diabetes in utero. *European journal of nutrition* 2015 Sep 28.

26. Gunderson EP. Breast-feeding and diabetes: long-term impact on mothers and their infants. *Curr Diab Rep* 2008 Aug;8(4):279-86.
27. Michaelsen KF, Greer FR. Protein needs early in life and long-term health. *Am J Clin Nutr* 2014 Mar;99(3):718S-22S.
28. Grote V, Schiess SA, Closa-Monasterolo R, Escribano J, Giovannini M, Scaglioni S, et al. The introduction of solid food and growth in the first 2 y of life in formula-fed children: analysis of data from a European cohort study. *The American journal of clinical nutrition* 2011 Dec;94(6 Suppl):1785S-93S.
29. Skledar MT, Milosevic M. Breastfeeding and time of complementary food introduction as predictors of obesity in children. *Central European journal of public health* 2015 Mar;23(1):26-31.
30. Zheng JS, Liu H, Zhao YM, Li J, Chen Y, Zhu S, et al. Complementary feeding and childhood adiposity in preschool-aged children in a large Chinese cohort. *The Journal of pediatrics* 2015 Feb;166(2):326-31 e2.
31. Seach KA, Dharmage SC, Lowe AJ, Dixon JB. Delayed introduction of solid feeding reduces child overweight and obesity at 10 years. *International journal of obesity (2005)* 2010 Oct;34(10):1475-9.
32. Moss BG, Yeaton WH. Early childhood healthy and obese weight status: potentially protective benefits of breastfeeding and delaying solid foods. *Maternal and child health journal* 2014 Jul;18(5):1224-32.
33. Baker JL, Michaelsen KF, Rasmussen KM, Sorensen TI. Maternal prepregnant body mass index, duration of breastfeeding, and timing of complementary food introduction are associated with infant weight gain. *The American journal of clinical nutrition* 2004 Dec;80(6):1579-88.
34. Johnson L, van Jaarsveld CH, Llewellyn CH, Cole TJ, Wardle J. Associations between infant feeding and the size, tempo and velocity of infant weight gain: SITAR analysis of the Gemini twin birth cohort. *International journal of obesity (2005)* 2014 Jul;38(7):980-7.
35. Huh SY, Rifas-Shiman SL, Taveras EM, Oken E, Gillman MW. Timing of solid food introduction and risk of obesity in preschool-aged children. *Pediatrics* 2011 Mar;127(3):e544-51.
36. Fall CH, Borja JB, Osmond C, Richter L, Bhargava SK, Martorell R, et al. Infant-feeding patterns and cardiovascular risk factors in young adulthood: data from five cohorts in low- and middle-income countries. *International journal of epidemiology* 2011 Feb;40(1):47-62.
37. Vail B, Prentice P, Dunger DB, Hughes IA, Acerini CL, Ong KK. Age at Weaning and Infant Growth: Primary Analysis and Systematic Review. *The Journal of pediatrics* 2015 Aug;167(2):317-24 e1.
38. Moorcroft KE, Marshall JL, McCormick FM. Association between timing of introducing solid foods and obesity in infancy and childhood: a systematic review. *Maternal & child nutrition* 2011 Jan;7(1):3-26.
39. Garden FL, Marks GB, Simpson JM, Webb KL. Body mass index (BMI) trajectories from birth to 11.5 years: relation to early life food intake. *Nutrients* 2012 Oct;4(10):1382-98.

40. Caleyachetty A, Krishnaveni GV, Veena SR, Hill J, Karat SC, Fall CH, et al. Breastfeeding duration, age of starting solids and high BMI risk and adiposity in Indian children. *Maternal & child nutrition* 2013 Apr;9(2):199-216.
41. Burdette HL, Whitaker RC, Hall WC, Daniels SR. Breastfeeding, introduction of complementary foods, and adiposity at 5 y of age. *The American journal of clinical nutrition* 2006 Mar;83(3):550-8.
42. Vehapoglu A, Yazici M, Demir AD, Turkmen S, Nursoy M, Ozkaya E. Early infant feeding practice and childhood obesity: the relation of breast-feeding and timing of solid food introduction with childhood obesity. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism : JPEM* 2014 Nov;27(11-12):1181-7.
43. Agostoni C, Baselli L, Mazzoni MB. Early nutrition patterns and diseases of adulthood: a plausible link? *European journal of internal medicine* 2013 Jan;24(1):5-10.
44. Growth of healthy infants and the timing, type, and frequency of complementary foods. *The American journal of clinical nutrition* 2002 Sep;76(3):620-7.
45. Lin SL, Leung GM, Lam TH, Schooling CM. Timing of solid food introduction and obesity: Hong Kong's "children of 1997" birth cohort. *Pediatrics* 2013 May;131(5):e1459-67.
46. Yang Z, Huffman SL. Nutrition in pregnancy and early childhood and associations with obesity in developing countries. *Maternal & child nutrition* 2013 Jan;9 Suppl 1:105-19.
47. Woo JG, Guerrero ML, Ruiz-Palacios GM, Peng YM, Herbers PM, Yao W, et al. Specific infant feeding practices do not consistently explain variation in anthropometry at age 1 year in urban United States, Mexico, and China cohorts. *The Journal of nutrition* 2013 Feb;143(2):166-74.
48. Jonsdottir OH, Thorsdottir I, Hibberd PL, Fewtrell MS, Wells JC, Palsson GI, et al. Timing of the introduction of complementary foods in infancy: a randomized controlled trial. *Pediatrics* 2012 Dec;130(6):1038-45.
49. Zive MM, McKay H, Frank-Spohrer GC, Broyles SL, Nelson JA, Nader PR. Infant-feeding practices and adiposity in 4-y-old Anglo- and Mexican-Americans. *The American journal of clinical nutrition* 1992 Jun;55(6):1104-8.
50. Ryan EA, O'Sullivan MJ, Skyler JS. Insulin action during pregnancy. Studies with the euglycemic clamp technique. *Diabetes* 1985 Apr;34(4):380-9.
51. Ryan EA, Enns L. Role of gestational hormones in the induction of insulin resistance. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1988 Aug;67(2):341-7.
52. Svensson H, Wetterling L, Bosaeus M, Oden B, Oden A, Jennische E, et al. Body fat mass and the proportion of very large adipocytes in pregnant women are associated with gestational insulin resistance. *International journal of obesity (2005)* 2016 Apr;40(4):646-53.

53. Homko CJ, Sivan EA, Reece EA, Boden GA. Fuel Metabolism During Pregnancy. *Seminars In Reproductive Medicine* 1999;17(2):119-25.
54. Landon BM, Gabbe GS. Gestational Diabetes Mellitus. *Obstetrics & Gynecology* 2011;118(6):1379-93.
55. Gomes JS, Minasi LB, da Cruz AD, Rodrigues FM. Identification of trends in scientific publications related to genetic polymorphisms in gestational diabetes mellitus. *Genetics and molecular research : GMR* 2016 May 09;15(2).
56. Buchanan TA, Xiang AH, Page KA. Gestational diabetes mellitus: risks and management during and after pregnancy. *Nature reviews Endocrinology* 2012 Nov;8(11):639-49.
57. Galtier F. Definition, epidemiology, risk factors. *Diabetes Metab* 2010 Dec;36(6 Pt 2):628-51.
58. Santangelo C, Zicari A, Mandosi E, Scazzocchio B, Mari E, Morano S, et al. Could gestational diabetes mellitus be managed through dietary bioactive compounds? Current knowledge and future perspectives. *The British journal of nutrition* 2016 Apr 14;115(7):1129-44.
59. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Canadian Diabetes Association 2013 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. *Can J Diabetes* 2013;37(suppl 1):S1-S212.
60. Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy: a World Health Organization Guideline. *Diabetes research and clinical practice* 2014 Mar;103(3):341-63.
61. Linnenkamp U. IDF diabetes atlas reveals high burden of hyperglycaemia in pregnancy. 2014 [cited 59; Available from: <http://www.idf.org/diabetesvoice/issue-1-2014/idf-diabetes-atlas>
62. International diabetes federation. IDF diabetes atlas - 7th edition. 2015 [cited; Available from: <http://www.diabetesatlas.org/across-the-globe.html>
63. Linnenkamp U, Guariguata L, Beagley J, Whiting DR, Cho NH. The IDF Diabetes Atlas methodology for estimating global prevalence of hyperglycaemia in pregnancy. *Diabetes research and clinical practice* 2014 Feb;103(2):186-96.
64. Agarwal MM, Dhatt GS, Othman Y. Gestational diabetes: differences between the current international diagnostic criteria and implications of switching to IADPSG. *Journal of Diabetes and Its Complications* 2015;29(4):544-9.
65. Retnakaran R, Shah BR. Sex of the baby and future maternal risk of Type 2 diabetes in women who had gestational diabetes. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association* 2016 Jul;33(7):956-60.
66. Xu Y, Shen S, Sun L, Yang H, Jin B, Cao X. Metabolic syndrome risk after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *PloS one* 2014;9(1):e87863.

67. Reece EA. The fetal and maternal consequences of gestational diabetes mellitus. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet* 2010 Mar;23(3):199-203.
68. Desoye G, Nolan CJ. The fetal glucose steal: an underappreciated phenomenon in diabetic pregnancy. *Diabetologia* 2016 Jun;59(6):1089-94.
69. Kc K, Shakya S, Zhang H. Gestational diabetes mellitus and macrosomia: a literature review. *Annals of nutrition & metabolism* 2015;66 Suppl 2:14-20.
70. Baz B, Riveline JP, Gautier JF. ENDOCRINOLOGY OF PREGNANCY: Gestational diabetes mellitus: definition, aetiological and clinical aspects. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies* 2016 Feb;174(2):R43-51.
71. Philipps LH, Santhakumaran S, Gale C, Prior E, Logan KM, Hyde MJ, et al. The diabetic pregnancy and offspring BMI in childhood: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* 2011 Aug;54(8):1957-66.
72. Dabelea D, Hanson RL, Lindsay RS, Pettitt DJ, Imperatore G, Gabir MM, et al. Intrauterine exposure to diabetes conveys risks for type 2 diabetes and obesity: a study of discordant sibships. *Diabetes* 2000 Dec;49(12):2208-11.
73. 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 Jan 25;123(3):258-65.
74. 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. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association* 2013 Dec;30(12):1449-56.
75. Hauguel-de Mouzon S, Lepercq J, Catalano P. The known and unknown of leptin in pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology* 2006 Jun;194(6):1537-45.
76. Aerts L, Holemans K, Van Assche FA. Maternal diabetes during pregnancy: Consequences for the offspring. *Diabetes/Metabolism Reviews* 1990;6(3):147-67.
77. Bush NC, Chandler-Laney PC, Rouse DJ, Granger WM, Oster RA, Gower BA. Higher maternal gestational glucose concentration is associated with lower offspring insulin sensitivity and altered beta-cell function. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2011 May;96(5):E803-9.
78. Salbe AD, Lindsay RS, Collins CB, Tataranni PA, Krakoff J, Bunt JC. Comparison of plasma insulin levels after a mixed-meal challenge in children with and without intrauterine exposure to diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2007 Feb;92(2):624-8.

79. Sobngwi E, Boudou P, Mauvais-Jarvis F, Leblanc H, Velho G, Vexiau P, et al. Effect of a diabetic environment in utero on predisposition to type 2 diabetes. *Lancet* 2003 May 31;361(9372):1861-5.
80. Clausen T, Mathiesen E, Hansen T, Pedersen O, Jensen DM, Lauenborg J, et al. 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.
81. Plagemann A, Harder T, Kohlhoff R, Rohde W, Dörner G. Glucose tolerance and insulin secretion in children of mothers with pregestational IDDM or gestational diabetes. *Diabetologia* 1997;40(9):1094-100.
82. Aceti A, Santhakumaran S, Logan KM, Philipps LH, Prior E, Gale C, et al. The diabetic pregnancy and offspring blood pressure in childhood: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* 2012 Nov;55(11):3114-27.
83. Bunt JC, Tataranni PA, Salbe AD. Intrauterine exposure to diabetes is a determinant of hemoglobin A(1)c and systolic blood pressure in pima Indian children. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2005 Jun;90(6):3225-9.
84. Lam DW, LeRoith D. Metabolic Syndrome. In: De Groot LJ, Beck-Peccoz P, Chrousos G, Dungan K, Grossman A, Hershman JM, et al., editors. *Endotext*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000.
85. International diabetes federation. The IDF consensus definition of the metabolic syndrome in Children and adolescents. 2007 [cited; Available from: http://www.idf.org/webdata/docs/Mets_definition_children.pdf
86. Clausen TD, Mathiesen ER, Hansen T, Pedersen O, Jensen DM, Lauenborg J, et al. Overweight and the metabolic syndrome in adult offspring of women with diet-treated gestational diabetes mellitus or type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2009 Jul;94(7):2464-70.
87. Ruiz-Gracia T, Duran A, Fuentes M, Rubio MA, Runkle I, Carrera EF, et al. Lifestyle patterns in early pregnancy linked to gestational diabetes mellitus diagnoses when using IADPSG criteria. The St Carlos gestational study. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)* 2016 Jun;35(3):699-705.
88. Brunner S, Stecher L, Ziebarth S, Nehring I, Rifas-Shiman SL, Sommer C, et al. Excessive gestational weight gain prior to glucose screening and the risk of gestational diabetes: a meta-analysis. *Diabetologia* 2015 Oct;58(10):2229-37.
89. Morisset AS, Tchernof A, Dube MC, Veillette J, Weisnagel SJ, Robitaille J. Weight gain measures in women with gestational diabetes mellitus. *J Womens Health (Larchmt)* 2011 Mar;20(3):375-80.
90. Landon MB, Rice MM, Varner MW, Casey BM, Reddy UM, Wapner RJ, et al. Mild Gestational Diabetes Mellitus and Long-Term Child Health. *Diabetes Care* 2015;38(3):445-52.

91. Gillman MW, Oakey H, Baghurst PA, Volkmer RE, Robinson JS, Crowther CA. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on obesity in the next generation. *Diabetes Care* 2010 May;33(5):964-8.
92. Barker DJP, Godfrey KM, Gluckman PD, Harding JE, Owens JA, Robinson JS. Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life. *The Lancet* 1993;341(8850):938-41.
93. Wells JC. Adaptive variability in the duration of critical windows of plasticity: Implications for the programming of obesity. *Evolution, medicine, and public health* 2014 Aug 05;2014(1):109-21.
94. Lonnerdal B. Nutritional and physiologic significance of human milk proteins. *The American journal of clinical nutrition* 2003 Jun;77(6):1537S-43S.
95. Hester SN, Hustead DS, Mackey AD, Singhal A, Marriage BJ. Is the macronutrient intake of formula-fed infants greater than breast-fed infants in early infancy? *Journal of nutrition and metabolism* 2012;2012:891201.
96. Harder T, Bergmann R, Kallischnigg G, Plagemann A. Duration of breastfeeding and risk of overweight: a meta-analysis. *American journal of epidemiology* 2005 Sep 1;162(5):397-403.
97. Kramer MS, Matush L, Vanilovich I, Platt RW, Bogdanovich N, Sevkovskaya Z, et al. A randomized breast-feeding promotion intervention did not reduce child obesity in Belarus. *The Journal of nutrition* 2009 Feb;139(2):417s-21s.
98. Lönnerdal B. Infant formula and infant nutrition: bioactive proteins of human milk and implications for composition of infant formulas. *The American journal of clinical nutrition* 2014;99(3):712S.
99. Savino F, Benetti S, Liguori SA, Sorrenti M, Cordero Di Montezemolo L. Advances on human milk hormones and protection against obesity. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* 2013;59(1):89-98.
100. Gunderson EP. Breastfeeding after gestational diabetes pregnancy: subsequent obesity and type 2 diabetes in women and their offspring. *Diabetes Care* 2007 Jul;30 Suppl 2:S161-8.
101. Baur LA, O'Connor J, Pan DA, Kriketos AD, Storlien LH. The fatty acid composition of skeletal muscle membrane phospholipid: its relationship with the type of feeding and plasma glucose levels in young children. *Metabolism: clinical and experimental* 1998 Jan;47(1):106-12.
102. Salmenpera L, Perheentupa J, Siimes MA, Adrian TE, Bloom SR, Aynsley-Green A. Effects of feeding regimen on blood glucose levels and plasma concentrations of pancreatic hormones and gut regulatory peptides at 9 months of age: comparison between infants fed with milk formula and infants exclusively breast-fed from birth. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 1988 Sep-Oct;7(5):651-6.
103. Al Mamun A, O'Callaghan MJ, Williams GM, Najman JM, Callaway L, McIntyre HD. Breastfeeding is protective to diabetes risk in young adults: a longitudinal study. *Acta diabetologica* 2015 Oct;52(5):837-44.

104. Pettitt DJ, Knowler WC. Long-term effects of the intrauterine environment, birth weight, and breast-feeding in Pima Indians. *Diabetes Care* 1998 Aug;21 Suppl 2:B138-41.
105. Davis JN, Weigensberg MJ, Shaibi GQ, Crespo NC, Kelly LA, Lane CJ, et al. Influence of breastfeeding on obesity and type 2 diabetes risk factors in Latino youth with a family history of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007 Apr;30(4):784-9.
106. Koletzko B, Agostoni C, Carlson SE, Clandinin T, Hornstra G, Neuringer M, et al. Long chain polyunsaturated fatty acids (LC-PUFA) and perinatal development. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)* 2001 Apr;90(4):460-4.
107. Morris MC, Sacks F, Rosner B. Does fish oil lower blood pressure? A meta-analysis of controlled trials. *Circulation* 1993 Aug;88(2):523-33.
108. Colao A, Di Somma C, Cascella T, Pivonello R, Vitale G, Grasso LF, et al. Relationships between serum IGF1 levels, blood pressure, and glucose tolerance: an observational, exploratory study in 404 subjects. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies* 2008 Oct;159(4):389-97.
109. Martin RM, Holly JM, Smith GD, Ness AR, Emmett P, Rogers I, et al. Could associations between breastfeeding and insulin-like growth factors underlie associations of breastfeeding with adult chronic disease? The Avon Longitudinal Study of Parents and Children. *Clinical endocrinology* 2005 Jun;62(6):728-37.
110. Devlin AM, Innis SM, Shukin R, Rioux MF. Early diet influences hepatic hydroxymethyl glutaryl coenzyme A reductase and 7 α -hydroxylase mRNA but not low-density lipoprotein receptor mRNA during development. *Metabolism: clinical and experimental* 1998;47(1):20-6.
111. Wong WW, Hachey DL, Insull W, Opekun AR, Klein PD. Effect of dietary cholesterol on cholesterol synthesis in breast-fed and formula-fed infants. *Journal of lipid research* 1993;34(8):1403.
112. Aydin S. The presence of the peptides apelin, ghrelin and nesfatin-1 in the human breast milk, and the lowering of their levels in patients with gestational diabetes mellitus. *Peptides* 2010 Dec;31(12):2236-40.
113. Aydin S, Geckil H, Karatas F, Donder E, Kumru S, Kavak EC, et al. Milk and blood ghrelin level in diabetics. *Nutrition* 2007 Nov-Dec;23(11-12):807-11.
114. Aydin S, Kuloglu T, Aydin S. Copeptin, adropin and irisin concentrations in breast milk and plasma of healthy women and those with gestational diabetes mellitus. *Peptides* 2013 Sep;47:66-70.
115. Mohsen AH, Sallam S, Ramzy MM, Hamed EK. Investigating the Relationship between Insulin-like Growth Factor-1 (IGF-1) in diabetic mother's breast milk and the blood serum of their babies. *Electronic physician* 2016 Jun;8(6):2546-50.

116. Whitmore TJ, Trengove NJ, Graham DF, Hartmann PE. Analysis of insulin in human breast milk in mothers with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *International journal of endocrinology* 2012;2012:296368.
117. Jackson MB, Lammi-Keefe CJ, Jensen RG, Couch SC, Ferris AM. Total lipid and fatty acid composition of milk from women with and without insulin-dependent diabetes mellitus. *The American journal of clinical nutrition* 1994 Sep;60(3):353-61.
118. Butte NF, Garza C, Burr R, Goldman AS, Kennedy K, Kitzmiller JL. Milk composition of insulin-dependent diabetic women. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1987 Nov-Dec;6(6):936-41.
119. van Beusekom CM, Zeegers TA, Martini IA, Velvis HJ, Visser GH, van Doormaal JJ, et al. Milk of patients with tightly controlled insulin-dependent diabetes mellitus has normal macronutrient and fatty acid composition. *The American journal of clinical nutrition* 1993 Jun;57(6):938-43.
120. Jackson MB, Lammi-Keefe CJ, Jensen RG, Couch SC, Ferris AM. Total lipid and fatty acid composition of milk from women with and without insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr* 1994 Sep;60(3):353-61.
121. Canada PHAo. *Breastfeeding & Infant Nutrition*. 2014.
122. Lebenthal E. Impact of digestion and absorption in the weaning period on infant feeding practices. *Pediatrics* 1985 Jan;75(1 Pt 2):207-13.
123. Arden MA, Abbott RL. Experiences of baby-led weaning: trust, control and renegotiation. *Matern Child Nutr* 2015 Oct;11(4):829-44.
124. World Health Organization. *Infant and young child feeding*. 2016 [cited 3 novembre 2016]; Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs342/en/>
125. Putet G, Labaune JM, Mace K, Steenhout P, Grathwohl D, Raverot V, et al. Effect of dietary protein on plasma insulin-like growth factor-1, growth, and body composition in healthy term infants: a randomised, double-blind, controlled trial (Early Protein and Obesity in Childhood (EPOCH) study). *Br J Nutr* 2016 Jan 28;115(2):271-84.
126. Heinig MJ, Nommsen LA, Peerson JM, Lonnerdal B, Dewey KG. Intake and growth of breast-fed and formula-fed infants in relation to the timing of introduction of complementary foods: the DARLING study. *Davis Area Research on Lactation, Infant Nutrition and Growth. Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)* 1993 Dec;82(12):999-1006.
127. Daniels L, Mallan KM, Fildes A, Wilson J. The timing of solid introduction in an 'obesogenic' environment: a narrative review of the evidence and methodological issues. *Australian and New Zealand journal of public health* 2015 Aug;39(4):366-73.

128. Agostoni C, Przyrembel H. The timing of introduction of complementary foods and later health. *World review of nutrition and dietetics* 2013;108:63-70.
129. Beauchamp GK, Mennella JA. Early flavor learning and its impact on later feeding behavior. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 2009 Mar;48 Suppl 1:S25-30.
130. Wilson AC, Forsyth JS, Greene SA, Irvine L, Hau C, Howie PW. Relation of infant diet to childhood health: seven year follow up of cohort of children in Dundee infant feeding study. *BMJ* 1998;316(7124):21.
131. de Jonge LL, Langhout MA, Taal HR, Franco OH, Raat H, Hofman A, et al. Infant feeding patterns are associated with cardiovascular structures and function in childhood. *The Journal of nutrition* 2013 Dec;143(12):1959-65.
132. Wu TC, Chen PH. Health consequences of nutrition in childhood and early infancy. *Pediatrics and neonatology* 2009 Aug;50(4):135-42.
133. Voortman T, van den Hooven EH, Tielemans MJ, Hofman A, Kiefte-de Jong JC, Jaddoe VVW, et al. Protein intake in early childhood and cardiometabolic health at school age: the Generation R Study. *European Journal of Nutrition* 2016;55(6):2117-27.
134. Boerschmann H, Pflüger M, Henneberger L, Ziegler A-G, Hummel S. Prevalence and predictors of overweight and insulin resistance in offspring of mothers with gestational diabetes mellitus. *Diabetes care* 2010;33(8):1845.
135. Kark JD, Troya G, Friedlander Y, Slater PE, Stein Y. Validity of maternal reporting of breast feeding history and the association with blood lipids in 17 year olds in Jerusalem. *Journal of epidemiology and community health* 1984 Sep;38(3):218-25.
136. Neville CE, McKinley MC, Holmes VA, Spence D, Woodside JV. The relationship between breastfeeding and postpartum weight change--a systematic review and critical evaluation. *International journal of obesity (2005)* 2014 Apr;38(4):577-90.
137. Suparmi S, Dwi Hapsari T, Milla H. Exclusive breastfeeding but not selected contraceptives use delayed resumption of menstruation. *Health Science Journal of Indonesia* 2012;1(1 Des):3-7.
138. Wang L, Li J, Shi Z. Association between Breastfeeding and Endometrial Cancer Risk: Evidence from a Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients* 2015;7(7):5697.
139. Nkondjock A, Ghadirian P. Risk factors and risk reduction of breast cancer. *M S-MEDECINE SCIENCES* 2005;21(2):175-80.
140. Gingras V, Paradis AM, Tchernof A, Weisnagel SJ, Robitaille J. Relationship between the adoption of preventive practices and the metabolic profile of women with prior gestational diabetes mellitus. *Applied*

physiology, nutrition, and metabolism = *Physiologie appliquee, nutrition et metabolisme* 2012 Dec;37(6):1232-8.

141. Finkelstein SA, Keely E, Feig DS, Tu X, Yasseen AS, Walker M. Breastfeeding in women with diabetes: lower rates despite greater rewards. A population-based study. *Diabetic Medicine* 2013;30(9):1094-101.

142. Nommsen-Rivers LA, Chantry CJ, Peerson JM, Cohen RJ, Dewey KG. Delayed onset of lactogenesis among first-time mothers is related to maternal obesity and factors associated with ineffective breastfeeding. *The American journal of clinical nutrition* 2010;92(3):574.

143. Chapman DJ, Pérez-Escamilla R. Identification of Risk Factors for Delayed Onset of Lactation. *Journal of the American Dietetic Association* 1999;99(4):450-4.