

Resumé (Danish summary)

Baggrund: Fra adskillige meta-analyser er der overbevisende evidens for, at en stor vægtstigning i de første seks levemåneder er associeret med en øget risiko for overvægt, svær overvægt og metaboliske komplikationer senere i barndommen og i voksenalderen. Ammede spædbørn har overordnet en langsommere vækst end spædbørn, der får modermælksersstatning. Ammede spædbørn har hurtigere vækst de første 1-2 mdr, men derefter en langsommere vækst resten af det første leveår. Nogle eksklusivt ammede spædbørn oplever dog ekstrem vægtstigning i de første seks levemåneder. Amning ser ud til at reducere risikoen for overvægt og svær overvægt senere i livet, men ikke alle studier finder en beskyttende effekt. Modermælksens sammensætning varierer mellem mødre, og der er begyndende evidens for, at en række komponenter i mælken kan påvirke barnets vækst. Kun få studier har undersøgt ammede spædbørn med ekstrem vægtstigning. To case studier har undersøgt eksklusivt ammede spædbørn med ekstrem vægtstigning og fandt, at et højt proteinindhold i modermælken var en mulig årsag. Begge cases havde en langsommere vægtstigning i overgangskostperioden. Et kohorte studie har undersøgt 65 spædbørn med ekstrem vægtstigning i det første leveår. Væksthastigheden i denne kohorte fortsatte dog med at være høj, også efter påbegyndelse af overgangskost. Da litteratur omkring ekstrem vægtstigning hos eksklusivt ammede spædbørn, er begrænset, mangler sundhedspersonale evidens til brug i deres rådgivning af forældre til disse spædbørn.

Formål: Denne PhD afhandlings primære formål var at udforske faktorer som kan have indflydelse på ekstrem vægtstigning hos nogle ammede spædbørn, samt at beskrive disse børns vækst og kropssammensætning, og at diskutere potentielle konsekvenser.

Design og metoder: **Artikel I** præsenterer to cases af spædbørn med ekstrem vægtstigning under eksklusiv amning og har data om 24 timers indtag af modermælk, samt modermælksens makronæringsstofsammensætning målt ved 5,5 (Case 1) og 4 (Case 2) mdr. **Artikel II-III** er baseret på et kohorte studie, SKOT-III, med to grupper af eksklusivt ammede spædbørn. Spædbørn i gruppen med høj vægtstigning (HW) skulle være eksklusivt ammede med ekstrem vægtøgning målt som en tilvækst på mindst +1 i vægt-for-alder z-score (WAZ) i de første 5-6 mdr, samt ved 5 mdr en WAZ > 2,0 eller en BMI-for-alder z-score (BAZ) > 2,0 ifølge WHO's vækststandarder. Spædbørn, i alderen 4-6 mdr, med en WAZ mellem -1,0 og +1,0

blev rekrutteret til gruppen med normal vægtstigning (NW). Antropometri, kropssammensætning, mælke- og blodprøver, samt mælkeindtag blev målt ved 5 og 9 mdr i begge grupper, og i HW gruppen blev antropometri og kropssammensætning også målt ved 18 mdrs alderen. modernælksprøver blev analyseret for makronæringsstoffer, energi, hormoner, specifikke proteiner samt oligosakkarider, og blodprøver blev analyseret for appetit- og væksthormoner samt metaboliske parametre. Information om amme karakteristika, spædbarnets spiseadfærd, samt oplysninger om familien blev indhentet via interviews med forældrene.

Resultater: I **Artikel I** rapporterer vi, at de to eksklusivt ammede spædbørn havde en øgning i WAZ indtil et stykke ind i perioden med overgangskost (henholdsvis 7 og 9 mdr), hvorefter begge havde et kraftigt fald i WAZ. Case 1 vejede 13,0 kg ved 7 mdr (WAZ +4,2) og Case 2 vejede 18,4 kg ved 9 mdr (WAZ +7,5). Mælkeindtaget over 24 timer var højt på henholdsvis 1132 og 1421 g. Fedt- og laktosekoncentrationen i mælken var indenfor normalområdet hos begge mødre, hvorimod proteinkoncentrationen i mælken var under referenceværdierne. I **Artikel II** var 13 spædbørn inkluderet i HW gruppen med en gennemsnits WAZ på +3,02 ved 5 mdrs undersøgelsen, og 17 spædbørn var inkluderet i NW gruppen med en gennemsnits WAZ på +0,39 ved 5 mdrs undersøgelsen. Alle antropometriske målinger og målinger af kropssammensætning var signifikant forskellig mellem de to grupper ved 5 mdr. HW gruppen havde en gennemsnitlig vægtstigning på 6,6 kg og en gennemsnitlig stigning i WAZ på 1,71 fra fødsel til 5 mdr, sammenlignet med 4.4 kg og 0.15 stigning i NW gruppen. I forhold til NW gruppen havde HW gruppen 70% mere fedtmasse ved 5 mdr. Efter introduktion til overgangskost skete et fald i hastigheden af vægtstigningen i HW gruppen, og de havde et markant *catch-down* i WAZ på 1.1 fra 5-18 mdr. Hverken indtaget af modernælk eller ammemønsteret ved 5-6 mdr adskilte sig mellem grupperne. Modernælkens indhold af leptin var lavere i HW gruppen ved 5 måneder og serum leptin var markant højere ved 5 og 9 mdr sammenlignet med NW gruppen. I **Artikel III** fandt vi forskelle i flere af modernælkens oligosakkarider (HMO's) mellem HW og NW gruppen ved 5 og 9 mdr. Lacto-N-neotetraose (LNnT) var lav i HW gruppen i forhold til NW gruppen, ved 5 mdr, samt ved 9 mdr. I analyse af grupperne kombineret var total HMO koncentration, total HMO-bundet fukose og 2'-fucosyllactose ved 5 mdr positivt associeret med både kropfedtmasse indeks og væksthastighed fra fødsel til 5 mdr. LNnT var negativt associeret med længde-for-alder z-score, væksthastighed fra fødsel til 5 mdr og kropfedtmasse indeks.

Diskussion og konklusion: Alle spædbørnene med ekstrem vægtstigning fra case studiet samt SKOT-III kohorten havde en markant *catch-up* vækst under eksklusiv amning sammenlignet med NW gruppen og WHO vækststandarder. Ved introduktion til overgangskost oplevede de alle *catch-down* vækst og størstedelen af dem opnåede normal WAZ og BAZ det følgende år, hvilket tyder på at den ekstreme vægtstigning skyldes modermælksindtag – og sammensætning. Lavt indhold af leptin i modermælken i HW gruppen kan have stimuleret appetitten og mælkeindtaget, imens vægtstigningen var høj. Desværre blev indtaget af modermælk målt på et tidspunkt, hvor de fleste af spædbørnene var introduceret til overgangskost, og væksthastigheden var faldende, og selvom indtaget var 130 g højere i HM gruppen, var indtaget i de to grupper ikke signifikant forskellige. Høj serum leptin i HW gruppen afspejler sandsynligvis den høje kropsfedtmasse og da energi indtaget sandsynligvis havde været højt tidligere, kunne det tyde på tidlig leptin resistens, hvilket kan have en indvirkning på den cerebrale regulering af energibalancen, men dette er spekulativt. Vores fund af lavere værdier af HMO'en LNnT i HW gruppen i forhold til NW gruppen, og negativ association mellem LNnT og kropsfedtmasse indeks, er i tråd med et tidligere studie, som fandt en negativ association mellem LNnT og kropsfedtmasse procent. Forskellene i HMO sammensætningen mellem de to grupper og associationerne med vægt stigning og kropssammensætning tyder på at HMO sammensætningen muligvis har betydning for den ekstreme vægtstigning. Koncentrationen af makronæringsstoffer i modermælken adskilte sig ikke mellem HW og NW gruppen, hvilket derfor er i modstrid med de to tidligere publicerede case studier, hvori det var foreslået, at en høj proteinkoncentration var en mulig årsag til den kraftige vægtstigning. Desværre blev mælke indtag, modermælks sammensætning og blod parametre ikke målt i perioden med *catch-up* vækst, hvilket kunne have givet os en bedre forståelse for dette specielle vækstmønster. Der er yderligere behov for at udforske disse fund i større studier med længere opfølgning. På trods af at nyere data fra en stor dansk fødselskohorte viser, at en stor andel af spædbørn med høj WAZ ved 5 mdr ikke bliver overvægtige eller svært overvægtige senere i barndommen, er der stærk evidens for, at en tidlig kraftig vægtstigning er associeret med overvægt senere i livet. Det er derfor vigtigt, at sundhedspersonale er opmærksomme på denne mulige forhøjede risiko. Vi anbefaler ikke at intervenere i ammestøtten hos børn med ekstrem vægtstigning under eksklusiv amning, men det er vigtigt at disse børns vækst følges tæt og når overgangskost introduceres skal det ske i overensstemmelse med gældende anbefalinger.