

<http://hdl.handle.net/1765/135550>

**Erasmus MC**

Universitair Medisch Centrum Rotterdam



# Summary

# Samenvatting



## SUMMARY

### Chapter 1

Chapter 1 gives a general introduction about the influence of early life growth on adult health and the importance of measuring body composition in infants. Different techniques for measuring body composition are discussed, as well as potential determinants of early body composition development. The studies described in this thesis are embedded in the Sophia Pluto Cohort and the study population is described in this chapter. Finally, the aims of the studies and the outline of this thesis are presented.

### Chapter 2

In chapter 2 we describe the difficulty of obtaining longitudinal measurements of body composition during infancy because of different measurement techniques and unsuccessful measurements due to infant movement. We investigated the reliability of the use of a vacuum cushion during Dual Energy X-ray Absorptiometry (DXA) scans and the comparability between body composition measurements by air-displacement plethysmography (ADP) and DXA. We showed that the use of a vacuum cushion limited movement artifacts and resulted in reliable measurements of fat mass percentage (FM%). In 278 infants, we showed that measurements of FM% by ADP and DXA with vacuum cushion are comparable, in contrast to the measurements of ADP and DXA without cushion. Using a combination of ADP until age 6 months and DXA with cushion from 6 months to 2 years allowed us for the first time to construct longitudinal body composition charts during the first 2 years of life. We showed that FM% increased between age 1 and 6 months and decreased thereafter until age 2 years and that girls had higher FM% than boys.

*In conclusion*, the use of a vacuum cushion to prevent infant movement during DXA scans provides reliable measurements of body composition, which are also comparable with ADP measurements. This allowed us to use both techniques in order to construct longitudinal body composition charts, which are essential for clinical and research use.

### Chapter 3

Chapter 3 describes that only a higher change in FM% during the first 6 months of life, and not the 6 months thereafter, was associated with a higher FM% at age 2 years. Infants with a higher gain in FM% in the first 6 months of life had higher trajectories of FM%, fat mass index (FMI) and abdominal subcutaneous FM until age 2 years, resulting in a higher FM%, FMI and more abdominal subcutaneous FM at age 2 years.

*In conclusion*, our study convincingly shows that the change in FM% during the first 6 months is associated with more adiposity at age 2 years and that infants with a rapid increase in FM% have higher FM% trajectories during early life, supporting a critical window for adiposity programming in early life.

## Chapter 4

In the study presented in chapter 4, we investigated longitudinal human milk macronutrient composition (fat, carbohydrate, protein and energy) from age 1 to 3 months in exclusively breastfed infants. Protein and energy content decreased, while fat and carbohydrate tended to decrease. Human milk macronutrient composition, particularly fat content, differed considerably between mothers. Fat and energy at infant's age 3 months associated with the gain in FM% from age 1 to 6 months, suggesting that higher fat and energy content associate with higher gain in FM% during the critical window for adiposity programming. Infants receiving higher caloric breastfeeding satiated earlier, which could be a self-regulatory mechanism to prevent the intake of excessive amounts of macronutrients.

*In conclusion*, we show that human milk fat and energy content at age 3 months associate with early body composition development and that exclusively breastfed infants receiving higher caloric human milk satiate earlier and finish feeding faster.

## Chapter 5

Leukocyte telomere length (LTL) is a marker of biological aging, because LTL shortening occurs over time. In chapter 5, longitudinal LTL values are presented from age 3 months until 2 years. We showed that LTL had already shortened considerably by 8.5% during the first 2 years of life. Boys tended to have a shorter LTL at age 2 years. More shortening in LTL during the first 2 years of life was associated with higher FM%, FMI and abdominal visceral fat mass at age 2 years.

*In conclusion*, we show a remarkable decline in LTL during the first 2 years of life and our findings suggest that adverse adiposity programming in early life could contribute to more LTL shortening.

## Chapter 6

Appetite regulating hormones (ARH) are involved in food intake regulation and might therefore play a role in adiposity programming. Chapter 6 presents longitudinal serum ARH levels during the first 6 months of life, the critical window for adiposity programming. We showed that ghrelin levels and ghrelin/PYY ratio increased from 3 to 6 months, while PYY and leptin levels decreased. Leptin correlated with FM% at 3 and 6 months and the gain in FM% from 1 to 6 months in exclusively breastfed (BF) and formula fed (FF) infants. In exclusively BF infants only, ghrelin and ghrelin/PYY ratio correlated also with the gain in FM% from 1 to 6 months. Exclusively BF infants had lower ghrelin and higher PYY levels at age 3 months compared to FF infants, resulting in a lower ghrelin/PYY ratio which suggested more satiety. ARH levels did not correlate with human milk macronutrient composition. As for appetite, higher PYY levels in FF infants correlated with infants having more difficulty getting full up during a feed, while a higher ghrelin level and ghrelin/PYY ratio tended to correlate with less satiety.

*In conclusion*, our findings suggest an increasing orexigenic drive until the age of 6 months and ghrelin and leptin being involved in early FM development.

### **Chapter 7**

In chapter 7 we describe longitudinal serum appetite regulating hormone (ARH) levels during the first 2 years of life, at age 3, 6 months and 2 years, and their associations with body composition development during the same period. We showed that ghrelin levels and ghrelin/PYY ratio increased and PYY, adiponectin and leptin levels decreased during the first 2 years of life. Adiponectin levels at 3 and 6 months and a greater decline in adiponectin during the first 2 years, but also leptin levels at all ages correlated with higher FM% at 2 years. When investigating ARH trajectories, ghrelin and ghrelin/PYY ratio trajectories from 3 to 6 months did not associate with the FM% trajectory during the same period, but were associated with the visceral FM trajectory from 3 to 6 months. The leptin trajectory associated with the FM% trajectory until age 2 years.

*In conclusion*, early adiponectin levels might predict FM% at 2 years, suggesting that adiponectin is involved in early adiposity programming. Leptin levels also have some predictive value, be it to a lesser extent, and mainly associate with actual FM%. Early ghrelin levels and ghrelin/PYY ratio are not predictive for later FM%, but might be involved in visceral FM development.

### **Chapter 8**

In this chapter, the general discussion, the most important findings are discussed in a broader context. We describe the clinical implications and provide future research directions.



## SAMENVATTING

### Hoofdstuk 1

Hoofdstuk 1 beschrijft een algemene inleiding over de invloed van groei en gewichtsontwikkeling in het vroege leven op de gezondheid van volwassenen, alsmede over het belang van het longitudinaal meten van de lichaamssamenstelling van jonge kinderen. Verschillende methoden om de lichaamssamenstelling van jonge kinderen te meten worden besproken en er wordt uiteengezet welke factoren op zeer jonge leeftijd van invloed zouden kunnen zijn op de ontwikkeling van de lichaamssamenstelling. De studies die worden beschreven in dit proefschrift zijn onderdeel van het Sophia Pluto Cohort en de studiepopulatie wordt in dit hoofdstuk beschreven. Tot slot worden de doelstellingen van de studies en de opzet van dit proefschrift uiteengezet.

### Hoofdstuk 2

In hoofdstuk 2 wordt besproken dat longitudinale metingen van de lichaamssamenstelling vanaf de geboorte tot de leeftijd van 2 jaar belangrijk zijn voor de gezondheidszorg en voor onderzoeksdoeleinden. Het verkrijgen van deze gegevens is echter lastig door beperkte meettechnieken en doordat metingen onsuccesvol kunnen zijn doordat jonge kinderen vaak niet stil liggen.

We onderzochten of het gebruik van een vacuüm kussen tijdens een Dual Energy X-ray Absorptiometry (DXA) scan de bewegingen van jonge kinderen tijdens metingen kan verminderen en we op deze manier betrouwbaarder kunnen meten. Aanvullend onderzochten we of de uitslagen van metingen met een vacuüm kussen vergelijkbaar zijn aan de uitslagen van metingen middels air-displacement plethysmography (ADP). In 278 kinderen laten we zien dat de metingen van het vetpercentage tussen ADP en DXA scan met vacuüm kussen goed overeen komen, in tegenstelling tot de metingen tussen ADP en DXA scan zonder kussen. We tonen aan dat het vacuüm kussen inderdaad beweging tijdens DXA scan beperkt en dat het vetpercentage op deze manier betrouwbaar kan worden gemeten, en ook vergelijkbaar met ADP metingen. Daardoor hebben we voor het eerst longitudinale waarden van de lichaamssamenstelling gedurende de eerste twee levensjaren kunnen beschrijven. Het vetpercentage stijgt tussen de leeftijd van 1 en 6 maanden en daalt daarna in de leeftijd van 6 maanden tot 2 jaar. Meisjes hebben een hoger vetpercentage vergeleken met jongens.

*Concluderend*, het gebruik van een vacuüm kussen tijdens DXA scans bij jonge kinderen resulteert in betrouwbare metingen van de lichaamssamenstelling, vergelijkbaar met metingen middels ADP. We presenteren grafieken met data over de ontwikkeling van de lichaamssamenstelling, die van belang zijn voor de gezondheidszorg en voor onderzoek.

### Hoofdstuk 3

In hoofdstuk 3 wordt beschreven dat alleen de verandering in het vetpercentage in de eerste 6 maanden van het leven, en niet in de 6 maanden daarna, geassocieerd is met een hoger vetpercentage op de leeftijd van 2 jaar. Kinderen met een snelle toename van het vetpercentage in de eerste 6 maanden hadden een hogere curve van het vetpercentage, de vetmassa index (vet in kilogram gedeeld door lengte in het kwadraat) en het subcutane buikvet gedurende de eerste 2 levensjaren. Dit resulteerde in een hoger vetpercentage en vetmassa index alsmede meer subcutaan buikvet op de leeftijd van 2 jaar.

*Concluderend*, onze studie toont aan dat de veranderingen in het vetpercentage in de eerste 6 maanden geassocieerd zijn met meer vetmassa op de leeftijd van 2 jaar en dat kinderen met een snelle toename in vetpercentage in de eerste 6 maanden een hogere curve van het vetpercentage hebben in het vroege leven. Onze data laten zien dat de eerste 6 maanden van het leven een belangrijke periode is waarin de lichaamssamenstelling en (over)gewicht geprogrammeerd worden.

### Hoofdstuk 4

Hoofdstuk 4 beschrijft de samenstelling van macronutriënten (vet, koolhydraat, eiwit, energie) in borstvoeding op de leeftijd van 1 en 3 maanden, in kinderen die exclusief borst gevoed werden. Melk eiwit en energie daalden van leeftijd 1 tot 3 maanden en melk vet en koolhydraten lieten een trend van daling zien. De samenstelling van borstvoeding toonde grote verschillen tussen moeders, met name in melk vet. Hoger vet en energie in borstvoeding als kinderen 3 maanden oud waren, waren geassocieerd met een grotere stijging in het vetpercentage van het kind tussen de leeftijd van 1 en 6 maanden, hetgeen wordt gezien als een belangrijke periode voor de ontwikkeling en programmering van de lichaamssamenstelling en (over)gewicht. Kinderen die hoog-calorische borstvoeding kregen, dus met hoog vet en energie, waren eerder verzadigd en stopten eerder met drinken. Dit kan een zelfregulerend mechanisme zijn om te voorkomen dat kinderen te veel macronutriënten binnen krijgen.

*Concluderend*, vet en energie in borstmelk op de leeftijd van 3 maanden zijn geassocieerd met de ontwikkeling van de lichaamssamenstelling en kinderen die exclusief borstvoeding krijgen met hoger vet en energie zijn eerder verzadigd en drinken korter.

### Hoofdstuk 5

Telomeerlengte is een van de markers van biologische veroudering, omdat verkorting van telomeren optreedt als het individu ouder wordt. In hoofdstuk 5 worden longitudinale waarden van telomeerlengte gepresenteerd van de leeftijd van 3 maanden tot 2 jaar. We laten zien dat de telomeerlengte al met 8.5% afnam gedurende de eerste 2 levensjaren. Jongens hadden een trend voor een kortere telomeerlengte vergeleken met meisjes. Meer



verkorting van de telomeerlengte in de eerste 2 levensjaren was geassocieerd met een hoger vetpercentage, vetmassa index en meer visceraal vet op de leeftijd van 2 jaar.

*Concluderend*, er vindt een opmerkelijke daling van de telomeerlengte plaats in de eerste twee levensjaren. Onze resultaten suggereren dat een ongunstige vetprogrammering in het vroege leeftijd kan bijdragen aan meer verkorting van de telomeerlengte.

## Hoofdstuk 6

In hoofdstuk 6 wordt beschreven dat eetlust regulerende hormonen betrokken zijn bij de regulatie van de voedselinname en daardoor mogelijk betrokken kunnen zijn bij de ontwikkeling van de lichaamssamenstelling in de eerste 6 levensmaanden. We laten zien dat serum ghrelin stijgt en peptide YY (PYY) daalt, wat leidt tot een stijging in de ghrelin/PYY ratio, en dat leptine daalt in de eerste 6 maanden van het leven. Leptine was gecorreleerd met het vetpercentage op de leeftijd van 3 en 6 maanden en ook met de stijging in het vetpercentage tussen de leeftijd van 1 en 6 maanden. In exclusief borst gevoede kinderen waren ook ghrelin en de ghrelin/PYY ratio gecorreleerd met de stijging in het vetpercentage tussen de leeftijd van 1 en 6 maanden. Eetlust regulerende hormonen waren verschillend tussen kinderen die borstvoeding versus flesvoeding kregen, waarbij borst gevoede kinderen lagere ghrelin en hogere PYY spiegels hadden in vergelijking met fles gevoede kinderen. Dit resulteerde in een lagere ghrelin/PYY ratio, hetgeen suggereerde dat borst gevoede kinderen meer verzadigd zijn. Er werden geen correlaties met de macronutriënten samenstelling in de borstvoeding gevonden. De hogere PYY levels in fles gevoede kinderen correleerde met het moeilijker verzadigd raken en hun hogere ghrelin spiegels en ghrelin/PYY ratio lieten een trend zien voor minder verzadiging.

*Concluderend*, onze bevindingen laten zien dat er een stijging in eetluststimulans is tot de leeftijd van 6 maanden en dat ghrelin en leptine, maar niet PYY, betrokken zijn bij de vroege ontwikkeling van het vetpercentage in de eerste 6 levensmaanden.

## Hoofdstuk 7

Hoofdstuk 7 beschrijft de longitudinale bloedspiegels van eetlust regulerende hormonen gedurende de eerste 2 jaar van het leven (leeftijd van 3, 6 maanden en 2 jaar), en de associaties met de ontwikkeling van de lichaamssamenstelling in dezelfde periode. We laten zien dat ghrelin spiegels en de ghrelin/PYY ratio stijgen en PYY, adiponectine en leptine spiegels dalen in de eerste 2 jaar. Hogere adiponectine spiegels op de leeftijd van 3 en 6 maanden en een grotere daling in adiponectine in de eerste 2 jaar, alsmede leptine spiegels op alle leeftijden waren gecorreleerd met een hoger vetpercentage op de leeftijd van 2 jaar. Het beloop van ghrelin en ghrelin/PYY ratio van 3 tot 6 maanden was niet geassocieerd met het beloop van het totale vetpercentage tot 2 jaar, maar wel met het beloop van het visceraal vet van 3 tot 6 maanden. Het beloop van leptine over de tijd liep gelijk aan het beloop van het vetpercentage tot de leeftijd van 2 jaar.

*Concluderend*, vroege adiponectine spiegels kunnen mogelijk het vetpercentage op de leeftijd van 2 jaar voorspellen, wat suggereert dat adiponectine betrokken is bij de vroege programmering van de lichaamssamenstelling. Leptine spiegels hebben in mindere mate ook een voorspellende waarde voor het vetpercentage op 2 jaar, maar zijn vooral geassocieerd met het actuele vetpercentage. Ghrelin en ghrelin/PYY ratio zijn niet predictief voor het totale vetpercentage na de leeftijd van 6 maanden, maar zijn mogelijk betrokken bij de ontwikkeling van het viscerale vet.

### **Hoofdstuk 8**

In hoofdstuk 8 worden de belangrijkste resultaten van alle studies, die gepresenteerd zijn in dit proefschrift, in een bredere context besproken. Afsluitend worden algemene overwegingen en suggesties voor toekomstig onderzoek beschreven.