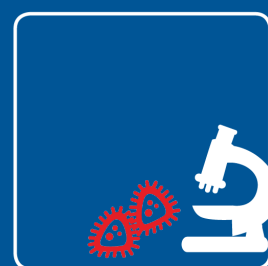


Christian Mølgaard:

Mejeriprodukter, B-vitaminer og kognition hos børn

Dairy products, B-vitamins and cognition



Slutrapport

for samarbejdsprojekter under Mejeribrugets ForskningsFond (MFF)

1. Projektets titel

Dansk: Mejeriprodukter, B-vitaminer og kognition hos børn

In English: Dairy products, B-vitamins and cognition

2. Projektleder

Christian Mølgaard, professor i børneernæring, Sektionsleder, Ernæring og Sundhed hos børn og voksne
Institut for Idræt og Ernæring
Københavns Universitet (KU)
Rølgårdsvej 26
DK-1958 Frederiksberg C
Tlf. +45 35 33 25 16
E.mail: cm@nexs.ku.dk

3. Øvrige medarbejdere

Anni Larnkjær, ph.d., Ernæring og sundhed hos børn og voksne, KU, tlf. +45 3533 3548, e-mail: ala@nexs.ku.dk

Sophie H Christensen, ph.d.-studerende, Ernæring og sundhed hos børn og voksne, KU, tlf. +45 3533 6691, e-mail: sch@nexs.ku.dk

Mads V Lind, ph.d., Ernæring og sundhed hos børn og voksne, KU

Kim F Michaelsen, Professor emeritus, Ernæring og sundhed hos børn og voksne, KU, tlf. +45 3533 2495, e-mail: kfm@nexs.ku.dk

4. Finansieringskilder

Mælkeafgiftsfonden

Arla Foods Amba

Københavns Universitet

5. Projektperiode

Projektperiode med MFF-finansiering: Januar 2019 – december 2019

Evt. revideret: Januar 2019- December 2021 (inklusive Arla Foods' anden finansiering)

6. Projektresumé

Dansk:

Vitamin B12 og folat i tilstrækkelige mængde er essentielle for den psykomotoriske udvikling i den tidlige barndom, men der er få studier blandt velernærede børn i højindkomstlande. Vi undersøgte sammenhængen mellem plasmakoncentrationen af enten vitamin B12 eller folat ved 9 og 36 mdr. og den psykomotoriske udvikling målt ved 36 mdr. blandt velernærede danske børn. 280 børn fra SKOT-I og SKOT-II (Småbørns Kost og Trivsel)-kohorterne med data for plasmavitamin B12 og psykomotorisk udvikling ved 36 mdr. blev inkluderet. Den psykomotoriske udvikling blev målt ved spørgeskema (Ages and Stages Questionnaire (ASQ)), der undersøgte kommunikation, grovmotorik, finmotorik, problemløsning og person-sociale færdigheder og en samlet ASQ-score blev også beregnet (total-ASQ). Desuden blev sammenhængen mellem kosten ved 9 og 36 mdr. og henholdsvis plasmakoncentrationen af vitamin B12 ved 9 og 36 mdr. samt den psykomotoriske udvikling ved 36 mdr. undersøgt. Vi fandt, at ingen børn ved 36 mdr. havde vitamin B12-mangel (< 148 pmol/l). Vitamin B12 ved 36 mdr. var positivt associeret med total-ASQ score svarende til en stigning på 100 pmol/l vitamin B12 per 1,5 stigning i total ASQ score. Sammenhængen forblev også efter justering for potentielle confoundere herunder også vitamin B12-koncentrationen ved 9 mdr. Der var også en positiv sammenhæng mellem vitamin B12 ved 36 mdr. og kommunikation og problemløsning-score. Der var ikke nogen sammenhæng mellem total ASQ score og vitamin B12 ved 9 mdr. eller folat på noget tidspunkt. Der var en positiv sammenhæng mellem vitamin B12 og indtaget af mejeriprodukter ved 36 mdr., mens der ved 9 mdr. var en trend. Der var ikke nogen sammenhæng mellem indtaget af kødprodukter og vitamin B12 eller mellem kosten og den psykomotoriske udvikling på noget tidspunkt. Sammenfattende fandt vi, at vitamin B12 var positivt relateret til den psykomotoriske udvikling ved 36 mdr. blandt velernærede danske børn. Det er derfor relevant videre at undersøge, hvilken betydning det har for den psykomotoriske udvikling at have marginalt lav vitamin B12-status blandt velernærede børn.

In English:

Adequate vitamin B12 and folate concentrations are essential for neural development in early childhood, but studies in well-nourished children are lacking. We investigated the relation between plasma B12 and folate at 9 and 36 months and psychomotor development at 36 months in well-nourished Danish children. Subjects from the SKOT cohorts with data for B12 status and psychomotor development were included (n=280). The psychomotor development was assessed by Ages and Stages Questionnaire (ASQ) investigating communication, gross motor, fine motor, problem-solving, personal-social skills and a total ASQ-score was calculated as well. Associations between diet and B12 were also investigated. No children had insufficient B12 (<148 pmol/l) at 36 months. B12 at 36 months was positively associated with total ASQ-score corresponding to an increase of 100 pmol/l B12 per 1.5 increase in total ASQ-3 score which remained significant after adjustment for potential confounders including 9 months values. Vitamin B12 at 36 months was positively associated with communication and problem-solving scores. B12 at 9 months or folate at any time point was not associated with total ASQ. Intake of dairy products was associated with B12 at 36 months (P= 0.003) and showed a trend at 9 months. Intake of meat products was not associated with vitamin B12. In conclusion, vitamin B12 was positively related to psychomotor development at 3 years in well-nourished

children, indicating that the impact of having marginally low B12 status on psychomotor development in well-nourished children should be examined further.

7. Projektets formål

Dansk:

Formålet med projektet er at undersøge sammenhængen mellem børns B-vitamin status og udvikling af deres motorisk og kognitive egenskaber. Projektet vil belyse, hvordan kosten i perioden, hvor barnet går fra modermælk eller modermælkserstatning til familiens kost, overgangskost perioden, spiller ind på B- vitamin status. Denne periode markerer en stor ændring i kosten for børn og under denne periode er det også blevet foreslået, at behovet for specielt vitamin B12 er højt, da modermælken indhold og barnets depoter er sparsomme. Specielt mælk og mejeriprodukter er gode kilder til vitamin B12 og mælk har en særligt god biotilgængelighed. Derfor kan et fornuftigt indtag af mælk og mejeriprodukter have stor betydning for B-vitamin status og dermed muligvis også for kognitiv udvikling

In English:

The purpose of the project is to investigate the relationship between B-vitamin status in children and development of their motor and cognitive abilities. The project will explore how the diet in the period where the child transitions from breast milk or infant formula to the family diet, the complementary diet period, affects B-vitamin status. This period marks a major change in the diet for children and it has also been suggested that the need for especially vitamin B12 is high in this period, as the content of the human breast milk and the child's own depots are sparse. Especially milk and dairy products are good sources of vitamin B12 and are believed to have a particularly good bioavailability. Therefore, a balanced intake of milk and dairy products may have a significant impact on B-vitamin status and hence possibly also for cognitive development.

8. Projektets baggrund

Vitamin B12 og folat er særlig vigtige for den hurtige vækst og udvikling, der sker i løbet af barnets første leveår. Begge er vigtige faktorer for RNA- og DNA-syntese og er nødvendige for udvikling og opretholdelse af nervesystemet. Dog er sammenhængen mellem B12/folat og psykomotorisk udvikling endnu ikke klarlagt i detaljer. De indgår i dannelsen af myelin, der er en vigtig komponent i hjernens udvikling og modning. Vitamin B12-mangel kan derfor føre til ændret myelinstruktur og demyelinisering af det centrale nervesystem, hvilket kan påvirke indlæring og den motoriske udvikling.

Vitamin B12 findes i animalske produkter, mens folat findes i frugt og grøntsager. Lav vitamin B-12 status ses ofte i lav- og mellem-indkomstlande med lavt indtag af kød, mælk og fisk især blandt gravide og børn, mens det i lande med en typisk vestlig kost er mere sjældent, men her kan især vegetarer og specielt veganere være i risiko for lav vitamin B12-status. Med den stigende interesse for bæredygtig kost i de vestlige lande, kan indtaget af en plantebaserede kost stige, mens indtaget af animalske produkter modsat formodes at blive reduceret, hvilket hermed formodentligt kan udfordre vitamin B12-status. Endvidere er vitamin B12 særlig vigtig i perioden med overgangskost, hvor barnet gradvist går fra modermælk/modermælkserstatning til almindelig kost, og da barnet stadig udvikler sig, er behovet stort, mens indholdet i modermælk og barnets egne depoter er lavt. Mens flere studier har undersøgt betydning af vitamin B12-status og psykomotorisk udvikling i lav- og mellem-indkomst lande, er det meget sparsomt med studier blandt velernærede børn – specielt i de første leveår. Dette samt betydning af kosten for vitamin B12-status i den tidlige barndom ønskes belyst i dette studie.

9. Projektets delaktiviteter i hele projektperioden

- A) Videnskabsetisk ansøgning og godkendelse af projekt
- B) Laboratorieanalyser af vitamin B12 og folat
- C) Statistiske analyser og sammenskrivning af resultater
- D) Publicering af resultater til artikel og poster

10. Afvigelser

Faglige afvigelser

Vitamin B12 og folat virker bl.a. gennem C-1 metabolismen, der er central for en række af kroppens processer, der kræver metylering af forskellige molekyler herunder dannelsen af fosfolipider som myelin. Til vurdering af C-1 metabolismen er homocystein traditionelt brugt som biomarkør. Det var derfor hensigten at måle homocystein og andre aminosyrer relateret til C-1 metabolismen, men dette var ikke muligt, da der ikke var nok biologisk materiale.

Resultaterne er blevet publiceret samlet til en længere artikel i British Journal of Nutrition og ikke delt på to mindre artikler om 'Sammenhæng mellem B-vitamin status og kognitiv udvikling hos børn' samt 'Mejeriprodukter i overgangskosten og B-vitamin status hos børn'. Det blev vurderet, at resultaterne hænger sammen og samlet kunne blive publiceret i et tidsskrift med højere impact factor end ved at dele resultaterne op i to mindre artikler.

Økonomiske afvigelser

Da der ikke i tide blev ansøgt om overførsel af budget fra 2019 til 2020 blev uforbrugte midler svarende til ca. kr. 110.000 ikke udbetalt fra MAF-bevillingen.

Bevillingen fra Arla Foods amba var uændret.

Tidsmæssige afvigelser

Projektet er blevet forlænget pga. at den oprindelige daglige projektleder Mads V Lind først var på barsel og der blev søgt om udsættelse til at kunne anvende en del af midlerne i efteråret 2020. Efterfølgende fik Mads V Lind en stilling andetsteds. Herefter blev arbejdet med færdiggørelse af analyseplaner og udførelse af de endelige statistiske analyser samt sammenskrivning og publicering af resultater overtaget af Anni Larnkjær.

11. Projektets resultater

Projektets resultater er publiceret i British Journal of Nutrition:

Larnkjær, A., Christensen, S., Lind, M., Michaelsen, K., & Mølgaard, C. (2022). Plasma vitamin B12 concentration is positively associated with cognitive development in healthy Danish 3-year-old children: The SKOT cohort studies. British Journal of Nutrition, 128(10), 1946-1954. <https://doi.org/10.1017/S0007114521004888>

Vitamin B12 og folat status

Studiepopulationen udgjorde 280 børn fra SKOT-I og SKOT-II (Småbørns Kost og Trivsel)-kohorterne med valide data for plasma-vitamin B12-koncentration og psykomotorisk udvikling ved 36 mdr. Af disse var der henholdsvis 278, 221, 226 børn med målinger for folat ved 36 mdr., vitamin B12 ved 9 mdr. og folat ved 9 mdr. Gennemsnitsværdier for vitamin B12 og folat er vist i nedenstående tabel 1. Vi fandt, at ingen børn ved 36 mdr. havde vitamin B12-mangel (< 148 pmol/l). Pga. meget lille prøvemængde blev prøver ved 9 mdr. fortyndet, hvilket gav en højere

detektionsgrænse på 221pmol/l. Der var 8 børn, der var under denne detektionsgrænse. Der var hhv. 6 (2%) og 37 (17%) børn, der havde lav vitamin B12-status defineret som <300pmol/l. Der var ingen børn ved 9 mdr. og 2 (1%) ved 36 mdr. der havde lav folat-status, dvs. <10 nmol/l.

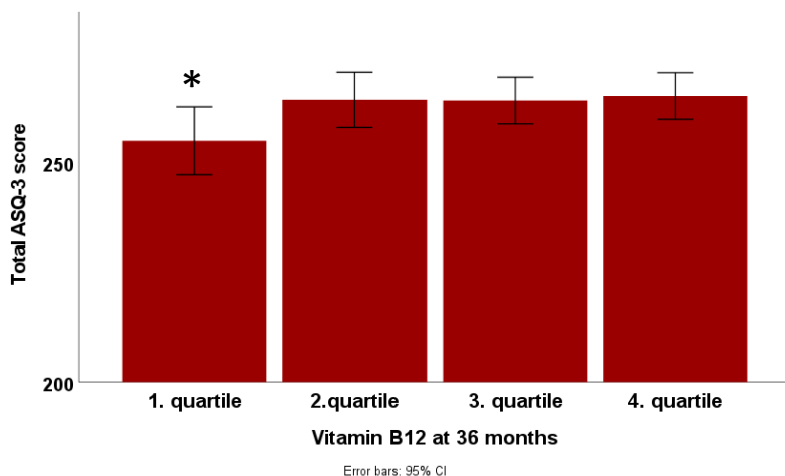
Tabel 1. Gennemsnitsværdier for vitamin B12 og folat

SKOT 1 & II	9 måneder	36 måneder
Plasma-vitamin B12 (pmol/L)	414 ± 174	653 ± 240
Plasma-folat (nmol/L)	41,2 ± 20,0	28,0 ± 12,4

Der var en positiv korrelation mellem vitamin B12 ved 9 og 36 mdr. ($r=0.40$, $P\leq 0.001$), men ikke for folat.

Vitamin B12 og ASQ

Lineære regressionsanalyser viste, at vitamin B12 ved 36 mdr. var positivt associeret med total-ASQ score svarende til en stigning på 100 pmol/l vitamin B12 per 1,5 stigning i total ASQ score ($p=0,02$). Sammenhængen forblev signifikant efter justering for potentielle confoundere, herunder også vitamin B12-koncentrationen ved 9 mdr. Der var også en positiv sammenhæng mellem vitamin B12 ved 36 mdr. og kommunikation og problemløsning-score. For yderligere at undersøge betydningen af en lav vitamin B12-status blev vitamin B12 ved 36 mdr. inddelt i kvartiler. Den laveste vitamin B12-kvartil havde lavere total ASQ score sammenlignet med de øvrige kvartiler (Figur 1).



Figur 1. Total ASQ-score angivet for vitamin B12-kvartiler ved 36 mdr. (gennemsnit, 95% konfidensintervaller). * Signifikant forskellig fra andre kvartiler.

Logistisk regressionsanalyser med total ASQ under eller over laveste kvartil viste, at odds ratio for ikke at være i den laveste total ASQ-kvartil var 1,24 for hver 100 pmol/l stigning i vitamin B12-koncentrationen, hvilket er konsistent med resultater for de lineære regressionsanalyser.

Der var ikke nogen sammenhæng mellem ASQ-score og vitamin B12 ved 9 mdr. undtagen en positiv association med person-social score, men denne sammenhæng var ikke længere signifikant efter justering for confoundere (køn, alder ved 36 mdr. undersøgelse, kohorte, moderens uddannelse, ferritin ved 9 mdr.).

Folat og ASQ

Der var ikke nogen association mellem total ASQ og folat, hverken ved 9 eller 36 mdr.

Kostindtag

Ved 9 og 36 mdr. var der data for kostindtaget for hhv. 272 og 262 børn. Energiindtaget og indtaget af mejeriprodukter og kødprodukter inklusiv fisk er vist i Tabel 2. Mælk og kød var hovedkomponenterne i hhv. mejeri- og kød produkter, mens indtaget af ost, fisk og fjerkræ var lavt. Der var få børn med et meget lavt mælkeindtag; ved 36 mdr. var der 4 børn (1,5%) der havde et mælkeindtag på under 100 g/dag og 25 (9,5%) under 200g/dag. Ved 9 mdr. var der 47%, der fortsat blev ammet, men ingen blev eksklusivt ammet. Et barn (0,4%) ved 9 mdr. og 226 børn (81%) ved 36 mdr. fik multivitamin supplement. Plasma-vitamin B12 var højere for børn, der fik multivitamin supplement sammenlignet med børn, der ikke fik supplement (680 ± 250 pmol/l versus 540 ± 141 pmol/l, $p \leq 0.001$) ved 36 mdr.

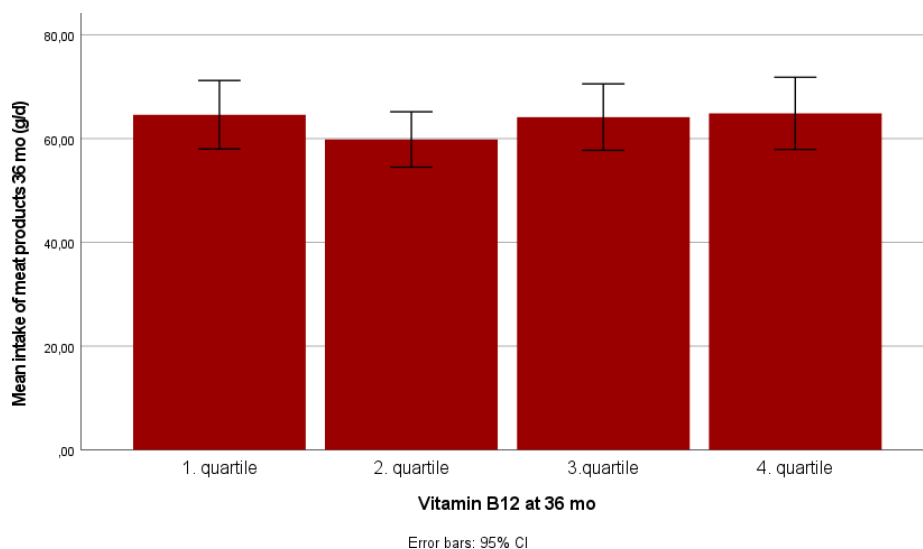
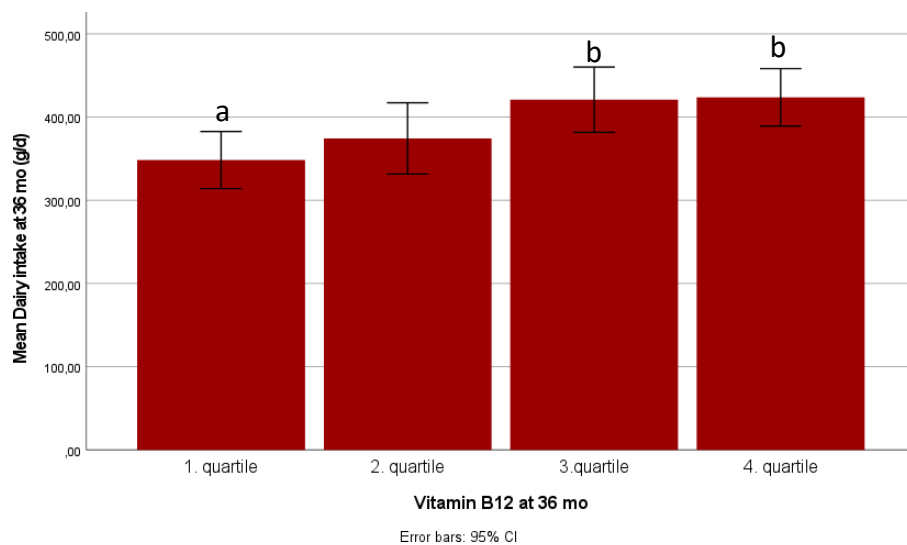
Tabel 2. Indtag af energi, mejeri- og kødprodukter blandt børn ved 9 og 36 mdr.

	Indtag	
	Gennemsnit/median	SD/IQR
<i>9 mdr. (n=272)</i>		
Energi (KJ/dag)	3326	1041
Mælk (g/dag)	122	44; 221
Ost (g/dag)	2,9	0,3; 8,2
Kød (g/dag)	17,7	15,4
Fisk (g/dag)	6,7	7,2
Fjerkræ (g/dag)	3,50	5,1
<i>36 mdr. (n=262)</i>		
Energi (KJ/dag)	5161	1032
Mælk (g/dag)	378	155
Ost (g/dag)	13,2	12,0
Kød (g/dag)	44,0	22,8
Fisk (g/dag)	12,2	11,9
Fjerkræ (g/dag)	7,2	9,9

Indtaget er gennemsnit og standardafvigelse (SD) eller median og interquatile-range (IQR)

Kostindtag og vitamin B12

Der var en positiv sammenhæng mellem indtaget af mejeriprodukter og plasma-vitamin B12-koncentrationen, så en stigning på 100 g mejeriprodukt/dag var associeret med 30 pmol/l højere plasma-vitamin B12-niveau svarende til 5% stigning ($p=0,002$). Efter justering for køn, alder, indtag af multivitamin og kohorte var association stadig signifikant ($p=0,003$). Ved 9 mdr. var der en trend for en positiv association mellem indtag af mejeriprodukter og vitamin B12 ($p=0,082$), men den forsvandt efter justering for confoundere ($p=0,13$), også når ammestatus ved 9 mdr. blev medtaget i modellen ($p=0,18$). Indtaget af kødprodukter var ikke associeret med vitamin B12 på noget tidspunkt. Opdeling af vitamin B12 i kvartiler viste, at indtaget af mejeriprodukter i lavest vitamin B12 kvartil var lavere end for tredje og fjerde kvartil ((gennemsnit (SD); p) 348 (141) g/d versus 421 (156) g/d, $p = 0.007$ og 348 (141) g/d versus 424 (140) g/d, $p = 0,005$, respektivt), mens der ikke var nogen forskel i indtaget af kødprodukter (Figur 2).



Figur 2. Indtag af mejeriprodukter (øverst) og kødprodukter (nederst) angivet for vitamin B12-kvartiler ved 36 mdr. (gennemsnit, 95% konfidensinterval). a,b indikerer signifikant forskel mellem kvartiler.

Kostindtag og ASQ

Hverken kød- eller mejeriprodukter ved 9 eller 36 mdr. var associeret med total ASQ-score. Varigheden af fuld amning og ammestatus ved 9 mdr. var positivt associeret med total ASQ score (henholdsvis $p=0,021$, og $p=0,033$), men forsvandt efter justering for køn, alder, kohorte og moderens uddannelse ($\geq 0,11$)

Konklusion

Vi fandt, at blandt raske børn uden vitamin B12-mangel var plasma-vitamin B12-koncentrationen positivt associeret med psykomotorisk udvikling ved 36 mdr. For børnene i den laveste vitamin B12-kvartil var total ASQ score omkring 10 score lavere end i de øvrige kvartiler. Indtaget af mejeriprodukter men ikke kødprodukter var positivt associeret med plasma-vitamin B12-koncentrationen. Betydningen af marginalt lav vitamin B12-status på den kognitive udvikling i velernærede børn bør undersøges nærmere.

12. Resultaternes betydning, herunder for mejeribruget

Projektet har belyst, hvilken rolle mejeriprodukter spiller for vitamin B12 status og den kognitive udvikling hos børn. Mælk og mejeriprodukter er en god kilde til vitamin B12 og forsøget viste, at ved 3-års alderen har indtaget af mejeriprodukter betydning for vitamin B12-status mens indtaget af kødprodukter ikke var relateret til vitamin B12-status. Samtidig var vitamin B12-status relateret til den kognitive udvikling. Selvom ingen af børnene havde vitamin B12-mangel tydede resultaterne på, at de børn med lavest vitamin B12-status (laveste kvartil) adskilte sig fra de andre mht. til kognitiv udvikling og indtag af mejeriprodukter. Med den stigende interesse for plantebaserede fødevarer er det derfor vigtigt hos især mindre børn at være opmærksom på indtaget af vitamin B12 fra animalske kilder eller alternativt som supplement, så vitamin B12-status ikke bliver lavt. For at sikre den optimale ernæring mht. vitamin B12-status og kognitiv udvikling i den tidlige barndom bør kostens betydning undersøges yderligere, helst i interventionsstudier.

13. Formidling og vidensdeling vedr. projektet

Artikler i internationale tidsskrifter: Larnkjær, A., Christensen, S., Lind, M., Michaelsen, K., & Mølgaard, C. (2022). Plasma vitamin B12 concentration is positively associated with cognitive development in healthy Danish 3-year-old children: The SKOT cohort studies. *British Journal of Nutrition*, 128(10), 1946-1954.

<https://doi.org/10.1017/S0007114521004888>

Populærvidenskabelige artikler:

Anni Larnkjær, Sophie H. Christensen, Mads V. Lind, Kim F. Michaelsen & Christian Mølgaard. Mejeriprodukter, B-vitaminer og kognition hos 3-årige børn. *Mælkeritidende* 2022(8): 18-19.

https://maelkeritidende.dk/sites/default/files/udgivelser/Forskningsartikler/sider_fra_mt_8_2022_hoej_opl_forskning_b12.pdf

Studenteropgaver: Speciale af Christina Founta, The role of folate and vitamin B status in obesity and dyslipidemia in infancy and toddlerhood. A programming perspective. Københavns Universitet

Indlæg ved faglige kongresser, symposier etc.: Nutrition & Growth international conference 2021, poster: Plasma vitamin B12 concentration is positively associated with motor and cognitive development in healthy Danish 3-year-old children.

14. Bidrag til kandidat- og forskeruddannelse

Kandidatspeciale Christina Founta. The role of folate and vitamin B status in obesity and dyslipidemia in infancy and toddlerhood. A programming perspective. Københavns Universitet, september 2019.

15. Nye kontakter/projekter

Ingen nye kontakter eller projekter