

Reetta Viivi Johanna Koivisto

VARHAISTEN ALTISTEIDEN YHTEYS LASTEN LIHAVUUTEEN

Syventävien opintojen kirjallinen työ
Kevätlukukausi 2021

Reetta Viivi Johanna Koivisto

VARHAISTEN ALTISTEIDEN YHTEYS LASTEN LIHAVUUTEEN

Biolääketieteen laitos

Kevätlukukausi 2021

Vastuuhenkilöt: Kirsi Laitinen & Minna-Maija Grönlund

Turun yliopiston laatu järjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck -järjestelmällä.

TURUN YLIOPISTO
Lääketieteellinen tiedekunta

KOIVISTO, VIIVI: Varhaisten altisteiden yhteys lasten lihavuuteen

Syventävien opintojen kirjallinen työ, 10 s., 2 liites.

Lääketieteellinen ravitsemus

Maaliskuu 2021

Noin 60 % 1–2 vuotiaista lapsista saa vuodessa vähintään yhden antibioottikuurin. Näistä suurin osa määrätään ylähengitystieinfektioihin, joiden aiheuttajana on useimmiten virus, jolloin antibioottihoito ei edesauta infektion paranemista. Viime vuosina kertyneen tutkimusnäytön mukaan varhaisella antibioottialtistuksella on kuitenkin myös haittavaikutuksia, sillä antibioottien käyttö on liitetty suurempaan ylipainon kehittymisen riskiin. Varsinkin ensimmäisten elinkuukausien aikana saadut antibiootit voivat lisätä ylipainon riskiä myöhemmin lapsuudessa. Varhaislapsuuden kotieläinaltistuksen on taas ajateltu mahdollisesti ehkäisevän ylipainoisuutta. Toistaiseksi aihepiiristä tehtyjä tutkimuksia on vielä vähän.

Työni on osa Leikki-ikäisen lapsen ruokailu (LILA) – poikittaistutkimusta ja se käsittelee varhaisen antibiootti- ja kotieläinaltistuksen yhteyttä lapsen painon kehitykseen. Tutkimuksen tavoitteena on selvittää selittääkö varhainen antibioottialtistus sekä altistuminen karvaisille lemmikkieläimille varhaislapsuuden ylipainoisuutta.

Tutkimus toteutettiin kattavassa suomalaisten neuvoloiden otoksessa (65 neuvolaa 18 Manner-Suomen sairaanhoitopiiristä) sekä kyselytutkimuksena perheille että terveydenhoitajien suorittamina pituuden ja painon mittauksina. Tutkimusaineisto koostui yhteensä 766 lapsesta vanhempineen.

Antibiootti- ja kotieläinaltistusta tarkasteltiin kolmena ikäkautena 0–2 ikävuoden välillä. 0–6 kk iässä antibioottialtistuksen vaikutus ylipainon kehittymiseen oli lähellä tilastollista merkitsevyyttä (OR 1,62, 95 % CI 0,99–2,67, $p=0,055$). Muina ikäkausina vastaavaa tilastollista merkitsevyyttä ei havaittu. Karvaisille kotieläimille altistumisen ei havaittu millään ikäkaudella vaikuttavan painoon tilastollisesti merkitsevästi. Tutkittaessa sekä antibiootti- että kotieläinaltistuksen samanaikaista vaikutusta ylipainon kehittymiseen havaittiin tilastollisesti merkitsevä vaikutus 0–6 kuukauden iässä (OR 2,17, 95 % CI 1,15–4,09, $p=0,015$), mutta ei muina ikäkausina tai koko varhaislapsuuden aikana.

Tutkimustulokset 0–6 kuukauden iässä saatujen antibioottien vaikutuksesta ylipainon kehittymiseen ovat linjassa aiempien tutkimustulosten kanssa. Antibioottialtistuksen ja karvaisille kotieläimille altistumisen yhteisvaikutuksen liittyminen ylipainon lisääntymiseen on uusi löydös. Tämän yhteisvaikutuksen merkittävyyden arvioimiseksi tarvitaan jatkossa lisää tutkimuksia.

Avainsanat: antibioottialtistus, kotieläinaltistus, ylipaino, varhaislapsuus

Sisällys

1. Johdanto	1
2. Tutkimusasetelma ja -menetelmä	2
2.1 Tutkimusasetelma ja tutkittavien valinta	2
2.2 Kasvun mittarit	2
2.3 Kotieläimet ja antibiootit	2
2.4 D-vitamiinin käyttö	3
2.5 Vanhempien täyttämä kyselylomake	3
2.6 Statistiikka	3
3. Tulokset	3
3.1 Tutkimusaineiston kuvaus	3
3.2 Antibioottialtistuksen yhteys painon kehitykseen	4
3.3 Karvaisille kotieläimille altistumisen yhteys painon kehitykseen	4
3.4 Antibioottialtistuksen ja kotieläinaltistuksen yhteisvaikutus ylipainon kehittymiseen	4
3.5 D-vitamiinin käyttö	5
4. Pohdinta	5
4.1 Antibioottialtistuksen ja ylipainon kehittymisen yhteys	5
4.2 Karvaisille kotieläimille altistuminen ja painon kehitys	6
4.3 Altistusten yhteisvaikutuksen yhteys ylipainon kehittymiseen	6
4.4 Tutkimuksen vahvuudet ja rajoitukset	6
5. Johtopäätökset	7
Viitteet	8

1. Johdanto

Antibiootit toimivat tärkeänä hoitona bakteeritulehduksiin, mutta niitä määrätään edelleen myös vaivoihin, joissa niiden kliininen hyöty on hyvin vähäinen. 1–2-vuotiaista lapsista noin 60 % saa vuodessa vähintään yhden antibioottikuurin [29]. Näistä suurin osa määrätään ylempien hengitysteiden infektioiden aiheuttajana on kuitenkin useimmiten virus, eikä antibioottihoito sen vuoksi edesauta infektion paranemista. Ennen toista ikävuotta tapahtuvan antibioottien käytön oletetaan olevan yhteydessä lapsen pituuden ja painon lisääntymiseen. Myös käytettyjen antibioottikuurien määrä ja laatu sekä käytön ajoittuminen kahden ensimmäisen elinvuoden ajalle vaikuttanee painon ja pituuden kehitykseen. [1–2, 6, 18–20] Tutkimusten mukaan pituuskasvu kiihtyy antibioottien vaikutuksesta vain kroonisesti sairailta lapsilla. Terveillä lapsilla samanlaista pituuskasvun kiihtymistä antibioottialtistuksen seurauksena ei havaittu. [10–12] Toisaalta tuoreessa tutkimuksessa ja meta-analyysissä on osoitettu, ettei antibioottialtistuksen merkitys lasten ylipainon kehittymisessä olisikaan yhtä merkittävä kuin aiempien tutkimusten perusteella on oletettu [21–22, 24]. Lisäksi on pystytty osoittamaan, että antibioottien käytön taustalla olevat infektiot ja sairastettujen infektioiden määrä liittyvät antibiootteja enemmän ylipainon kehittymiseen [24]. Tutkimusten mukaan kotieläinten kanssa tekemisissä oleminen ennen kahden vuoden ikää ehkäisee ylipainoa ainakin keisarinleikkauksella syntyneillä lapsilla [7].

Useat tutkimukset ovat osoittaneet antibioottien haitalliset vaikutukset suoliston normaalimikrobistoon ja myötävaikuttavan siten lasten painon lisääntymiseen [1–6, 13–15]. Sama ilmiö on havaittu jo vuosikymmeniä sitten karjankasvatuksessa, jossa antibiootteja käytetään kasvattamaan karjan painoa. Tutkimusten mukaan karjan painon nousu on sitä suurempaa mitä nuorempana antibioottialtistus aloitetaan [16–17]. Lasten suolistomikrobiston tiedetään olevan tavallista herkempi häiriöille, joita varsinkin toistetut antibioottikuurit aiheuttavat [1, 5]. Kotieläinallistuksen vaikutusta lasten suolistomikrobistoon on myös tutkittu, mutta tutkimus on keskittynyt pääasiassa allergioiden ja astman sekä kotieläinten yhteyksiin [8–9]. Viime aikoina on kuitenkin kiinnostuttu kotieläinallistuksen yhteydestä suoliston mikrobiston kehittymiseen ja tämän myötä lasten lihavuuteen. Kotieläinallistuksen on ennen kahden vuoden ikää todettu lisäävän suolistomikrobiston monimuotoisuutta ja siten vaikuttavan ylipainoa ehkäisevästi [7, 23].

Syventävät opintoni ovat osa Leikki-ikäisen lapsen ruokailu (LILA) – poikittaistutkimusta, jossa kerättiin tietoa lapsen ruokavaliosta sekä perheeseen, kotitalouteen ja lapsen sairauksiin liittyvistä tekijöistä kyselylomakkeen avulla. Tutkielmassani käsittelen varhaisen antibiootti- ja kotieläinallistuksen vaikutusta lapsen painon kehitykseen. Aiempiin tutkimustuloksiin perustuen tutkimuksen tavoitteena on selvittää, onko varhaisen antibioottialtistuksen ja karvaisille kotieläimille altistumisen sekä 2–6 ikävuoden aikana kertyneen ylipainoisuuden välillä yhteyttä. Lisäksi tavoitteena on selvittää kotieläinallistuksen sekä antibioottien käytön yhteisvaikutuksen merkitystä ylipainon kehittymiseen. Varhaisen antibioottialtistuksen oletetaan lisäävän lapsuudessa kehittyvän ylipainon riskiä, kun taas karvaisille kotieläimille altistumisen ajatellaan ehkäisevän sitä.

2. Tutkimusasetelma ja -menetelmä

2.1 Tutkimusasetelma ja tutkittavien valinta

Tutkimus toteutettiin poikittaistutkimuksena kyselykaavakkeiden avulla. Vanhemmat täyttivät kaavakkeet ennen 2–6-vuotiaiden lasten neuvolakäyntejä ja terveydenhoitaja mittasi lasten pituuden ja painon. Kyselylomakkeisiin kerättiin tietoa mm. D-vitamiinin käytöstä sekä varhaislapsuudessa saaduista antibioottikuureista sekä kotieläinallistuksista eri ikäkausilla. Osallistuvia neuvoloita rekrytoitiin mukaan tutkimukseen kaikista kahdestakymmenestä manner-Suomen sairaanhoitopiiristä. Suurimmat kaupungit kustakin sairaanhoitopiiristä valittiin mukaan tutkimukseen automaattisesti ja loput kaupungit arvottiin mukaan numerogeneraattorilla. Kaiken kaikkiaan 118 neuvolaa 118 kaupungista kutsuttiin mukaan tutkimukseen. Terveydenhoitajia pyydettiin kutsumaan tutkimukseen jokaisesta osallistuvasta neuvolasta viisitoista perhettä siten, että osallistujia olisi jokaisesta ikäryhmästä kolme kappaletta. Ikäryhmät olivat 2-, 3-, 4-, 5- ja 6-vuotiaat. Terveydenhoitajat lähettivät tutkimuskaavakkeet tutkijoille kootusti, kun kaikki data oli kerätty kussakin neuvolassa.

2.2 Kasvun mittarit

Terveydenhoitajat mittasivat ja punnitsivat lapset neuvoloissa normaalien käytäntöjen mukaan 0,1 cm ja 0,1 kg tarkkuudella. BMI:n (BMI-SDS), pituuden, ikä-painon ja pituus-painon keskihajonnat sekä pituus-paino-prosentti määritettiin suomalaisten kasvuvertailuarvojen avulla [25]. ISO-BMI laskettiin Terveystieteen laskurilla, joka pohjautuu suomalaisiin kasvun vertailuarvoihin [25]. Pääasiallisena ylipainon mittarina käytettiin BMI SDS-arvoja ja muita suureita käytettiin tukemaan löydöksiä. Merkittävän alipainon rajana käytettiin tytöillä BMI SDS ≤ -2.2187 ja pojilla ≤ -2.3456 . Alipainon rajana käytettiin tytöillä BMI SDS -2.2186 – -1.6482 ja pojilla -2.3455 – -1.8344 , normaalipainon raja-arvoina tytöille BMI SDS -1.6481 – 1.1628 ja pojille BMI SDS -1.8343 – 0.7783 , ylipainon raja-arvoina tytöille BMI SDS 1.1629 – 2.1064 ja pojille BMI SDS 0.7784 – 1.7015 sekä lihavuuden rajana tytöille BMI SDS ≥ 2.1065 ja pojille BMI SDS ≥ 1.7016 . [25] Käytimme tässä tutkimuksessa kaksiluokkaista jaottelua lasten jakamiseksi osaryhmiin BMI SDS:n suhteen. BMI SDS jaoteltiin siten, että merkittävästi alipainoisia, alipainoisia ja normaalipainoisia analysoitiin yhdessä luokassa, samoin ylipainoisia ja lihavia, sillä tutkimukseen osallistuneista alipainoisia tai lihavia oli hyvin vähän.

2.3 Kotieläimet ja antibiootit

Kotieläinten suhteen tehtiin jaottelu karvaisiin ja karvattomiin kotieläimiin ja asumista samassa taloudessa kysyttiin Kyllä/Ei -asteikolla seuraavina ikäkausina: 0–6 kuukautta, 6–12 kuukautta ja 1–2 vuotta. Kysymykseen tuli vastata myöntävästi, mikäli lapsen kanssa samassa taloudessa oli asunut edellä mainituilla ikäkausilla karvaisia tai karvattomia kotieläimiä. Karvaisia kotieläimiä olivat esimerkiksi marsu, koira sekä kissa ja karvattomia puolestaan esimerkiksi liskot, käärmeet ja kalat.

Myös antibioottialtistusta selvitettiin Kyllä/Ei -asteikolla samoina ikäkausina kuin kotieläinaltistusta. Sekä kotieläin- että antibioottialtistuksen yhteydessä vastausvaihtoehtona annettiin myös ”en osaa sanoa”.

2.4 D-vitamiinin käyttö

D-vitamiinin käyttöä selvitettiin tutkimuksessa kysymällä, kuinka usein lapsi keskimäärin saa D-vitamiinia viikossa ja millaisella annoksella lapsi saa D-vitamiinivalmistetta. D-vitamiiniannoksen suhteen vaihtoehtoina annettiin 7,5 µg, 10 µg, 20 µg, en saa sanoa ja muu annos, jonka yhteydessä pyydettiin antamaan lapsen saama D-vitamiiniannos mikrogrammoissa.

2.5 Vanhempien täyttämä kyselylomake

Vanhemmat täyttivät neuvolakäynnillä puolistrukturoidun kyselylomakkeen, jossa kysyttiin perheen taustatietoja, kuten koulutusta, työllisyystilannetta, talouden tuloja, asumisjärjestelyitä, kotitalouden karvaisia ja karvattomia kotieläimiä, lapselle annettuja varhaislapsuuden antibioottikuureja sekä vanhempien tupakointia. Lisäksi kerättiin tiedot vanhempien taustasairauksista. Tällaisia tiloja olivat esimerkiksi diabetes, verenpainetauti, sydänsairaudet, allergiset sairaudet, kuten allerginen ekseema, astma ja allerginen nuha sekä ruoka-aineallergiat.

2.6 Statistiikka

Tutkimuksen statistiset analyysit suoritettiin IBM SPSS Statistics -ohjelmistolla, versio 27.0 Windowsille (IBM SPSS Inc., Chicago, IL). Aineiston jakautumista normaalijakauman mukaisesti tarkasteltiin visuaalisesti histogrammeista. Kategoriset muuttujat on esitetty tutkimuksessa lukumäärinä ja prosentteina. Normaalisti jakautuneiden jatkuvien muuttujien kohdalla taas tunnuslukuina käytettiin keskiarvoja ja keskihajontaa. Hypoteesien toteutumista tarkasteltiin riippumattomuustestin avulla (Pearson Chi-Square). Tällä tavalla tarkasteltuja suureita olivat antibioottienkäyttö ja kotieläinaltistus eri ikäkausilla sekä BMI:n SDS aiemmin määriteltujen rajojen mukaan kaksiluokkaisena muuttujana. Logistista regressioanalyysia käytettiin analysoitaessa muuttujien (BMI:n SDS, antibioottialtistus, kotieläinaltistus) välisiä yhteyksiä. P-arvoa <0,05 pidettiin tässä tutkimuksessa merkitseväenä.

3. Tulokset

3.1 Tutkimusaineiston kuvaus

Yhteensä 65 neuvola 60 kaupungista otti osaa tutkimukseen. Neuvolat sijaitsivat kahdeksantoista sairaanhoitopiiriin alueella. Tutkimusaineisto koostui yhteensä 766 lapsesta ja heidän vanhemmistaan. Lapsista 349 oli poikia ja 417 tyttöjä. Äidit täyttivät isiä useammin kyselylomakkeen (674 (88,0 %) vs. 62 (8,1 %)). Yhdessä kyselyyn vastasi 0.4 % vanhemmista (3/766) ja tieto vastaajasta puuttui 27 (3,5 %) lomakkeesta. Lasten painoa tarkastellessa 4.3 % (31/713) oli alipainoisia, 76.0 % (542/713) normaalipainoisia, 15.4 % (110/713) ylipainoisia ja 4.2 % (30/713) lihavia. Lasten ISO-BMI:n keskiarvo oli tutkimuksessa 22.3, mediaani 21.5, keskihajonta 4.1 ja minimi- ja maksimiarvot 10.5 ja 44.4. Pojat olivat tilastollisesti merkitsevästi lihavampia kuin tytöt (p=0,008). Lasten

painotietoja on esitetty tarkemmin Taulukossa 1. Vanhemmista 48,3 % (362/750) oli korkeasti koulutettuja.

3.2 Antibioottialtistuksen yhteys painon kehitykseen

Antibiootteja oli 0–6 kuukauden iässä käyttänyt 15,4 % (118/569) lapsista, 6–12 kuukauden iässä 34,3 % (263/569), 1–2 vuoden iässä 48,6 % (372/569) ja 9,3 % (71/569) vanhemmista ei osannut sanoa, oliko lapsi saanut varhaislapsuudessa antibiootteja. Kaiken kaikkiaan 498/569 lasta eli 87,5 % lapsista oli saanut ensimmäisen kahden elinvuoden aikana antibiootteja.

Varhaisen antibioottialtistuksen vaikutusta lapsen ylipainon kehittymiseen 2–6 vuoden iässä tarkasteltiin 0–6 kuukauden, 6–12 kuukauden sekä 1–2 vuoden luokissa erikseen, minkä lisäksi antibioottialtistuksen vaikutusta tarkasteltiin vielä koko 0–2 vuoden ajalta. 0–6 kuukauden iässä antibioottialtistuksen vaikutus ylipainon kehittymiseen oli lähes tilastollisesti merkitsevää (OR 1,62, 95 % CI 0,99–2,67, $p=0,055$). 0–6 kuukauden iässä antibiootteja saaneista lapsista 25,7 % (28/109) oli ylipainoisia tai lihavia ja 74,3 % (81/109) ali- tai normaalipainoisia. Lapsista, jotka eivät olleet saaneet antibiootteja, 0–6 kuukauden iässä oli 17,6 % (75/427) ylipainoisia tai lihavia 2–6 vuoden iässä. 6–12 ensimmäisen elinkuukauden aikana saatu antibioottialtistus ei ollut ylipainon kehittymisen kannalta tilastollisesti merkitsevä (OR 0,83, 95 % CI 0,54–1,28, $p=0,40$). Samanlainen tulos saatiin myös 1–2 ikävuoden aikana saatujen antibioottien ja ylipainon kehittymisen suhteesta (OR 0,83, 95 % CI 0,53–1,29, $p=0,40$). Ylipäänsä ensimmäisen kahden elinvuoden aikana saadut antibiootit eivät liittyneet ylipainon kehittymiseen (OR 1,52, 95 % CI 0,73–3,19, $p=0,27$).

3.3 Karvaisille kotieläimille altistumisen yhteys painon kehitykseen

Karvaisten kotieläinten kanssa samassa taloudessa oli asunut 0–6 kuukauden iässä 48,8 % (374/734) lapsista, 6–12 kuukauden iässä 48,0 % (368/731) lapsista ja 1–2 vuoden iässä 50,1 % (384/735) lapsista. Karvattomien kotieläinten kanssa samassa taloudessa puolestaan oli asunut 0–6 kuukauden iässä 5,6 % (43/639) lapsista, 6–12 kuukauden iässä 5,6 % (43/636) lapsista ja 1–2 vuoden iässä 5,7 % (44/639) lapsista. Karvaiset kotieläimet eivät näyttäneet liittyneet lasten ylipainoisuuteen missään ikävaiheessa (0–6 kk OR 1,10, 95 % CI 0,75–1,60, 6–12 kk OR 1,18, 95 % CI 0,81–1,73, 1–2 v OR 1,17, 95 % CI 0,80–1,71). Ylipäänsä 0–2 vuoden iässä karvaisille kotieläimille altistumisen ja painon kehityksen välillä ei havaittu tilastollista merkitsevyyttä (OR 1,14, 95 % CI 0,78–1,67).

3.4 Antibioottialtistuksen ja kotieläinaltistuksen yhteisvaikutus ylipainon kehittymiseen

Tutkittaessa karvaisille kotieläimille altistumisen ja antibioottialtistuksen yhteisvaikutusta ylipainon kehittymiseen havaittiin tilastollisesti merkitsevä yhteys, kun altistus oli tapahtunut 0–6 kuukauden iässä ($p=0,015$; OR 2,17, 95 % CI 1,15–4,09). 0–6 kk iässä sekä antibiooteille että karvaisille kotieläimille altistuneita lapsia oli 49, joista ylipainoisia tai lihavia oli 32,7 % (16/49). Kummallekaan altisteelle altistumattomia lapsia oli yhteensä 558, joista ylipainoisia tai lihavia oli 18,3 % (102/558). 6–12 kuukauden ja 1–2 vuoden

iässä vastaavanlaista tilastollista merkitsevyyttä ei havaittu (6–12 kk OR 0,89, 95 % CI 0,53–1,48, 1–2 v OR 0,97, 95 % CI 0,62–1,50). Edellä mainituissa ikäluokissa molemmille altisteille altistuneita oli huomattavasti suurempi määrä (6–12 kk 101 normaali/alipainoista ja 22 ylipainoista/lihavaa ja 1–2 v 150 ali/normaalipainoista ja 35 ylipainoista/lihavaa). Kun yhteisvaikutusta tarkasteltiin koko varhaislapsuuden ajalta, tilastollista merkitsevyyttä ei myöskään havaittu (OR 1,27, 95 % CI 0,84–1,91).

3.5 D-vitamiinin käyttö

Ali- ja normaalipainoisten ryhmän sekä ylipainoisten ja lihavien ryhmän välillä ei havaittu tilastollisesti merkitsevää eroa D-vitamiinin käytön suhteen ($p=0,378$). Myöskään antibiootteja 0–6 kuukauden iässä saaneiden ja niiden, jotka eivät olleet saaneet antibiootteja 0–6 kuukauden iässä, välillä ei havaittu tilastollisesti merkitsevää eroa D-vitamiinin käytön suhteen ($p=0,961$). D-vitamiinin käyttöä tutkittiin myös sekä karvaisille kotieläimille että antibiooteille altistuneiden ja kummallekaan altisteelle altistumattomien lasten välillä eikä näidenkään ryhmien välillä havaittu tilastollisesti merkitsevää eroa D-vitamiinin käytössä ($p=0,566$).

Kysymykseen D-vitamiiniannoksesta oli vastannut 696 vanhempaa, 70 tutkimukseen osallistuneelta vastaus puuttui. Valtaosa lapsista eli 59,4 % (455/696) sai 10 µg D-vitamiinia päivittäin. Suositusten mukaan päivittäinen D-vitamiinitarve 2–17-vuotiailla on 7,5 µg. Kysymykseen vastanneista 9,9 % (76/696) sai 20 µg, 5,1 % (39/696) 7,5 µg ja 12,0 % (92/696) ei vastaushetkellä osannut kertoa lapsen saamaa vitamiiniannosta. Lisäksi 4,4 % (34/696) sai jonkin muun kuin edellä mainitun määrän (12–50 µg) D-vitamiinia kerta-annoksena. Suurin osa edellä mainituista annoksista poikkeavan määrän D-vitamiinia lapselleen antavista (16/35) antoi 50 µg kerta-annoksia.

Suurin osa lapsista, eli 59,7 % (457/766), sai D-vitamiinia päivittäin. Keskimäärin tutkimukseen osallistuneet saivat D-vitamiinia 5,97 päivänä viikossa.

4. Pohdinta

Tutkimustulosten mukaan varhaislapsuuden antibioottialtistuksella ja ylipainon kehittymisellä ei todettu olevan selvää yhteyttä. 0–6 kuukauden iässä tapahtuneen antibioottialtistuksen ja ylipainon kehittymisen yhteys oli kuitenkin lähellä tilastollista merkitsevyyttä (OR 1,62, 95 % CI 0,99–2,67). Myöskään painon kehityksellä ja karvaisille kotieläimille altistumisella ei havaittu olevan yhteyttä toisiinsa varhaislapsuuden aikana. Yllättävää kuitenkin oli, että tutkittaessa antibioottien ja kotieläinaltistuksen yhteisvaikutusta lapsen painon kehitykseen havaittiin, että 0–6 kuukauden iässä samanaikainen antibiootti- ja kotieläinaltistus lisää ylipainon riskiä tilastollisesti merkitsevästi (OR 2,17, 95 % CI 1,15–4,09). Samanlaista yhteisvaikutusta ei kuitenkaan havaittu vanhemmissa ikäryhmissä eikä koko varhaislapsuutta tarkasteltaessa.

4.1 Antibioottialtistuksen ja ylipainon kehittymisen yhteys

Tutkimustulokset ovat linjassa aiemmin tehtyjen ja julkaistujen tutkimusten kanssa, joiden mukaan juuri 0–6 kuukauden iässä saadulla antibioottialtistuksella on merkitystä ylipainon kehittymiseen [1–2, 6, 18–20]. Li työryhmineen [24] tutki erikseen antibioottialtistuksen ja

ylipainon kehittymisen yhteyttä ottamalla huomioon myös antibioottien käytön taustalla olevien infektioiden vaikutuksen ylipainon kehittymiseen. Tutkimustulosten mukaan juuri varhaislapsuuden infektiolla ja varsinkin niiden lukumäärällä oli antibiootteja enemmän vaikutusta lasten ylipainon kehittymiseen. [20] Tutkimuksemme ei ottanut huomioon taustalla oleviin infektioiden liittyvää yhteyttä eikä tutkimuksessa ollut mahdollisuutta etsiä tietoja tai diagnosoikoodeja potilastietojärjestelmistä.

4.2 Karvaisille kotieläimille altistuminen ja painon kehitys

Tutkimustulosten mukaan painon kehityksellä ja karvaisille kotieläimille altistumisella ei havaittu olevan tilastollisesti merkitsevää yhteyttä. Aiemmissa tutkimuksissa kotieläinaltistuksen on todettu muuttavan suolistomikrobistoa ja mahdollisesti ehkäisevän ylipainoisuutta [7, 23]. Aihetta on tutkittava kuitenkin vielä tarkemmin ennen pitävien johtopäätösten tekemistä. Tutkimuksessamme ei ollut huomioitu altistuksen kestoä ikäkausien sisällä, mikä lienee merkityksellistä ylipainon kehittymisen ehkäisyssä. Jotta altistus katsottiin tutkimuksessamme merkitykselliseksi, oli kotieläimen asuttava kuitenkin lapsen kanssa samassa taloudessa. Jatkossa tutkittaessa karvaisten kotieläinten yhteyttä ylipainon ehkäisemiseen, olisi suositeltavaa tutkia myös lasten suolistomikrobiston koostumusta, jonka ajatellaan selittävän ylipainoa ehkäisevää vaikutusta [23].

4.3 Altistusten yhteisvaikutuksen yhteys ylipainon kehittymiseen

Tutkimustulosten mukaan sekä karvaisille kotieläimille että antibiooteille altistuminen ensimmäisen kuuden elinkuukauden aikana näytti lisäävän riskiä ylipainon kehittymiselle (OR 2,17, 95 % CI 1,15–4,09). Hypoteettisesti näiden altisteiden olisi voinut olettaa kumoavan toistensa vaikutuksen. Tässä tutkimusaineistossa näytti kuitenkin siltä, että altisteet yhdessä lisäsivät riskiä ylipainon kehittymiselle, mutta erikseen tutkittaessa vastaavaa riskin lisääntymistä ei havaittu. On havaittu, että karvaisten kotieläinten kanssa tekemisissä olevien lasten suolistomikrobisto muuttuu kotieläinaltistuksen seurauksena altistumattomiin lapsiin verrattuna. Kotieläinten kanssa tekemisissä olemisen todettiin lisäävän *Ruminococcus*- ja *Oscillospira*-bakteerien runsautta. Nämä kaksi suolistomikrobia on liitetty vähentyneeseen atopia- ja ylipainoriskiin lapsuudessa. [23] Jatkossa olisi mielenkiintoista selvittää, onko tämä kotieläinaltistuksen myötä muuttunut suolistomikrobisto ensimmäisten kuuden elinkuukauden aikana alttiimpi antibioottien haitallisille vaikutuksille ja siten lisäisi riskiä ylipainon kehittymiseen.

Edellä mainitun yhteisvaikutuksen löytymisen luotettavuutta ja yleistettävyyttä heikentää kuitenkin se, että molemmille altisteille altistuneiden lasten lukumäärä oli pieni, 49 lasta, joista ylipainoisia lapsia oli kuusitoista. Jotta edellistä tutkimustulosta pystyttäisiin arvioimaan tarkemmin ja luotettavammin, pitäisi tutkimusaineiston kokoa kasvattaa.

4.4 Tutkimuksen vahvuudet ja rajoitukset

Tutkimuksen selvä vahvuus on tutkimusaineiston suuri koko, 766 lasta. Lisäksi tutkimukseen osallistuneet neuvolat kattoivat koko Manner-Suomen. Tutkimuksella on kuitenkin myös rajoitteita. Vanhemmat täyttivät kyselykaavakkeita oman arvionsa ja muistinsa varassa takautuvasti. Esimerkiksi antibioottialtistusta raportoitaessa on mahdollista, että jokin käytetyistä antimikrobilääkityksistä ei ole muistunut vanhemmalle

mieleen. Sama rajoite pätee myös kotieläinaltistuksen kirjaamiseen. Molempien altisteiden raportoimisessa myös oikean aikavälin muistamisella on merkitystä tutkimustulosten kannalta. Kyselylomakkeessa oli vastausvaihtoehtona myös ”en osaa sanoa”, jota vanhemmat pystyivät käyttämään, mikäli eivät olleet täysin varmoja altistumisen ajankohdasta. Imetystä ja sen kestoja sekä synnytystapaa olisi ollut hyvä kysyä kyselylomakkeessa. Rintaruokinnan ja synnytystavan on todettu vaikuttavan suolistomikrobiston koostumukseen ja ylipainon kehittymiseen [26–28]. Ylipainon kehittymisen syy-yhteyksien selvittämiseksi olisi ollut hyvä selvittää myös lasten fyysistä aktiivisuutta, joka alle kouluikäisillä koostuu kuitenkin pääasiassa leikkimisestä. Leikkimisen määrän arviointi on toisaalta hankalasti arvioitavissa. Tutkimukseen osallistuneet perheet olivat myös keskimäärin korkeammin koulutettuja kuin suomalaiset perheet yleensä.

5. Johtopäätökset

Tutkimustulosten mukaan ensimmäisten kahden ikävuoden aikana saadulla antibioottialtistuksella ja ylipainon kehittymisellä 2–6 ikävuoden välillä ei todettu olevan selvää yhteyttä. 0–6 kuukauden iässä tapahtuneen antibioottialtistuksen ja ylipainon kehittymisen yhteys oli kuitenkin lähellä tilastollista merkitsevyyttä. Painon kehityksellä ja karvaisille kotieläimille altistumisella ei havaittu olevan yhteyttä toisiinsa varhaislapsuuden aikana. Yllättävää kuitenkin oli, että tutkittaessa antibioottien ja kotieläinaltistuksen yhteisvaikutusta lapsen painon kehitykseen havaittiin, että 0–6 kuukauden iässä samanaikainen antibioottialtistus ja karvaisille kotieläimille altistuminen lisäsivät ylipainon riskiä tilastollisesti merkitsevästi.

Tutkimuslöydökset tukevat teoriaa siitä, että ensimmäisten kuuden elinkuukauden aikana saatujen antibioottien vaikutus 2–6 ikävuoden aikana ilmenevän ylipainon kehittymisessä on merkittävää. Havainto samanaikaisen antibioottialtistuksen ja karvaisille kotieläimille altistumisen vaikutuksesta painon kehitykseen tarvitsee vielä lisätutkimuksia. Esimerkiksi suolistomikrobiston analysointi olisi hyödyllistä asian tarkemmaksi selvittelyksi.

Viitteet

1. Saari A, Virta LJ, Sankilampi U, Dunkel L, Saxen H. Antibiotic exposure in infancy and risk of being overweight in the first 24 months of life. *Pediatrics*. 2015;135(4):617-26.
2. Mbakwa CA, Scheres L, Penders J, Mommers L, Thijs C, Arts IC. Early Life Antibiotic Exposure and Weight Development in Children. *J Pediatr*. 2016;176:105-113.
3. Trasande L, Blustein J, Liu M, Corwin E, Cox LM, Blaser MJ. Infant antibiotic exposures and early-life body mass. *Int J Obes (Lond)*. 2013;37:16-23
4. Murphy R, Stewart AW, Braithwaite I, Beasley R, Hancox RJ, Mitchell EA. Antibiotic treatment during infancy and increased body mass index in boys: an international cross-sectional study. *Int J Obes (Lond)*. 2014;38:1115-9.
5. Ajslev TA, Andersen CS, Gamborg M, Sorensen TI, Jess T. Childhood overweight after establishment of the gut microbiota: the role of delivery mode, pre-pregnancy weight and early administration of antibiotics. *Int J Obes (Lond)*. 2011;35:522-9.
6. Azad MB, Bridgman SL, Becker AB, Kozyrskyj AL. Infant antibiotic exposure and the development of childhood overweight and central adiposity. *Int J Obes (Lond)*. 2014;38:1290-8.
7. Cassidy-Bushrow AE, Wegienka G, Havstad S, Levin AM, Lynch SV, Ownby DR, Rundle AG, Woodcroft KJ, Zoratti EM, Johnson CC. Does pet-keeping modify the association of delivery mode with offspring body size? *Matern Child Health J*. 2015;19(6):1426-33.
8. Wegienka G, Johnson CC, Havstad S, et al. Lifetime dog and cat exposure and dog- and cat specific sensitization at age 18 years. *Clin Exp Allergy*. 2011; 41(7):979–86.
9. Azad MB, Konya T, Maughan H, et al. Infant gut microbiota and the hygiene hypothesis of allergic disease: impact of household pets and siblings on microbiota composition and diversity. *Allergy, asthma, and clinical immunology*. 2013; 9(1):15.
10. Gough EK, Moodie EE, Prendergast AJ, et al. The impact of antibiotics on growth in children in low and middle income countries: systematic review and metaanalysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2014;348:g2267
11. Trehan I, Goldbach HS, LaGrone LN, et al. Antibiotics as part of the management of severe acute malnutrition. *N Engl J Med*. 2013;368(5):425–435
12. Trehan I, Shulman RJ, Ou CN, Maleta K, Manary MJ. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of rifaximin, a nonabsorbable antibiotic, in the treatment of tropical enteropathy. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(9):2326–2333
13. Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunencko T, et al. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature*. 2009;457(7228):480–484

14. Tremaroli V, Bäckhed F. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. *Nature*. 2012; 489(7415):242–249
15. Vael C, Verhulst SL, Nelen V, Goossens H, Desager KN. Intestinal microflora and body mass index during the first three years of life: an observational study. *Gut Pathog*. 2011;3(1):8
16. Coates ME, Fuller R, Harrison GF, Lev M, Suffolk SF. A comparison of the growth of chicks in the Gustafsson germ-free apparatus and in a conventional environment, with and without dietary supplements of penicillin. *The British journal of nutrition*. 1963; 17:141–150. [PubMed: 14021819]
17. Lassiter CA. Antibiotics as Growth Stimulants for Dairy Cattle: A Review¹. *Journal of dairy science*. 1955; 38(10):1102–1138.
18. Scott FI, Horton DB, Mamtani R, Haynes K, Goldberg DS, Lee DY, Lewis JD. Administration of Antibiotics to Children Before Age 2 Years Increases Risk for Childhood Obesity. *Gastroenterology*. 2016 July; 151(1): 120–129.
19. Kamphorst K, Oosterloo BC, Vlieger AM, Rutten NB, Bunkers CM, Wit EC, van Elburg RM. Antibiotic Treatment in the First Week of Life Impacts the Growth Trajectory in the First Year of Life in Term Infants. *JPGN* 2019;69: 131–136
20. Rasmussen SH, Shrestha S, Bjerregaard LG, et al. Antibiotic exposure in early life and childhood overweight and obesity: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20:1508–1514. <https://doi.org/10.1111/dom.13230>
21. Leong KSW, McLay J, Derraik JGB, Gibb S, Shackleton N, Taylor RW, Glover M, Audas R, Taylor B, Milne BJ, Cutfield WS. Associations of Prenatal and Childhood Antibiotic Exposure With Obesity at Age 4 Years. *JAMA Network Open*. 2020;3(1):e1919681
22. Srivastava A, Chau K, Kwon H *et al*. Early and frequent exposure to antibiotics in children and the risk of obesity: systematic review and meta-analysis of observational studies [version 1; peer review: 2 approved, 1 approved with reservations]. *F1000Research* 2020, 9:711 (<https://doi.org/10.12688/f1000research.24553.1>)
23. Tun HM, Konya T, Takaro TK, Brook JR, Chari R, Field CJ, Guttman DS, Becker AB, Mandhane PJ, Turvey SE, Subbarao P, Sears MR, Scott JA, Kozyrskyj AL et al. Exposure to household furry pets influences the gut microbiota of infants at 3–4 months following various birth scenarios. *Microbiome* (2017) 5:40

24. Li D-K, Chen H, Ferber J, Odouli R. Infection and antibiotic use in infancy and risk of childhood obesity: a longitudinal birth cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5: 18–25
25. Saari A, Sankilampi U, Hannila M-L, Kiviniemi V, Kesseli K, Dunkel L (2010) New Finnish growth references for children and adolescents aged 0 to 20 years: Length/height-for-age, weight-for-length/height, and body mass index-for-age. *Annals of Medicine* 43:235-248. <https://doi.org/10.3109/07853890.2010.515603>
26. Forbes JD, Azad MB, Vehling L, et al. Association of Exposure to Formula in the Hospital and Subsequent Infant Feeding Practices With Gut Microbiota and Risk of Overweight in the First Year of Life. *JAMA Pediatr.* 2018;172(7):e181161. doi:10.1001/jamapediatrics.2018.1161
27. Mueller NT, Whyatt R, Hoepner L, Oberfield S, Dominguez-Bello MG, Widen EM, Hassoun A, Perera F, Rundle A. Prenatal exposure to antibiotics, cesarean section and risk of childhood obesity. *Int J Obes (Lond)*. 2015 Apr;39(4):665-70. doi: 10.1038/ijo.2014.180. Epub 2014 Oct 9. PMID: 25298276; PMCID: PMC4390478.
28. Darmasseelane K, Hyde MJ, Santhakumaran S, Gale C, Modi N. Mode of delivery and offspring body mass index, overweight and obesity in adult life: a systematic review and meta-analysis. *PloS one*. 2014; 9(2):e87896. Epub 2014/03/04. doi: [10.1371/journal.pone.0087896](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0087896) PMID: [24586295](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24586295/)
29. Rautakorpi UM et al., MIKSTRA-ohjelman loppuraportti. Terveysten ja hyvinvoinnin laitos. Raportti 35/2009.

Taulukko 1. Lasten kuvailutiedot.

	Lkm n^a	Mediaani (IQR) tai n (%)	p-arvo
Sukupuoli	766		
Tytöt		417 (54.4)	
Ikä (vuosina)	766	4.0 (3.0 – 5.0)	
2		170 (22.2)	
3		137 (17.9)	
4		157 (20.5)	
5		156 (20.4)	
6		146 (19.1)	
Pituuden SDS	735	-0.3 (-1.0 – 0.5)	
Ikä-paino SDS	735	-0.1 (-0.8 – 0.6)	
Pituus-paino SDS	735	0.2 (-0.5 – 0.8)	
Pituus-paino prosentti	735	1.3 (-3.8 – 7.5)	
BMI-SDS	713		
Alipaino		31 (4.3)	
Normaalipaino		542 (76.0)	
Ylipaino		110 (15.4)	
Obesiteetti		30 (4.2)	
BMI-SDS tytöt	387		
Alipaino		22 (2.8)	
Normaalipaino		305 (39.8)	
Ylipaino		47 (6.1)	
Obesiteetti		13 (1.7)	
BMI-SDS pojat	326		0.008
Alipaino		9 (1.2)	
Normaalipaino		237 (30.9)	
Ylipaino		63 (8.2)	
Obesiteetti		17 (2.2)	
ISO-BMI	735		
Alipaino		31 (4.3)	
Normaalipaino		560 (76.2)	
Ylipaino		115 (15.6)	
Obesiteetti		29 (3.9)	
Poikkeavuuksia terveydentilassa^b	740	65 (8.8)	
Laktoosi-intoleranssi		5 (0.7)	
Yksittäinen ruoka-aineallergia (esim. maitoallergia)		2 (0.3)	
Muut allergiat		10 (1.4)	
Astma tai atooppinen ekseema		32 (4.3)	
Gastroesofageaalinen refluksi		4 (0.5)	
Muu ^c		17 (2.3)	

^a Niiden osallistujien lukumäärä, joiden kohdalla tiedot olivat saatavana.

^b 12 lapsella oli enemmän kuin yksi poikkeavuus terveydentilassa

^c Kaikista lapsista kahdella (0,3 %) oli Legg-Calvé-Perthesin tauti, kahdella (0,3 %) supraventrikulaarinen takykardia, kahdella (0,3 %) kuulovika ja 11 osallistujalla oli jokin seuraavista sairauksista tai tiloista: Tyypin 1 diabetes, lastenreuma, epilepsia, ADHD/ADD, alopecia areata, borrelioosi, CP-vamma, suulakihalkio, kielenkehityksen erityisvaikeus, pieni syntymäpaino tai vain yksi munuainen.

Taulukko 2. Lasten altistustiedot.

	Lkm n ^a	Mediaani (IQR) tai n (%)	p-arvo	OR (95% CI)
Antibioottien käyttö				
0 – 6 kuukauden iässä	569	118 (15.4)	0.055	1.62 (0.99 – 2.67)
6 – 12 kuukauden iässä		263 (34.3)	0.40	0.83 (0.54 – 1.28)
1 – 2 kuukauden iässä		372 (48.6)	0.40	0.83 (0.53 – 1.29)
0 – 2 kuukauden iässä		498 (87.5)	0.27	1.52 (0.73 – 3.19)
En osaa sanoa		71 (9.3)		
Asuminen samassa taloudessa karvaisen kotieläimen kanssa				
0 – 6 kuukauden iässä	734	374 (48.8)	0.70	1.10 (0.75 – 1.60)
6 – 12 kuukauden iässä	731	368 (48.0)	0.54	1.18 (0.81 – 1.73)
1 – 2 kuukauden iässä	735	384 (50.1)	0.56	1.17 (0.80 – 1.71)
0 – 2 kuukauden iässä	694	401 (57.8)	0.51	1.14 (0.78 – 1.67)
En osaa sanoa	2			
Asuminen samassa taloudessa karvattoman kotieläimen kanssa				
0 – 6 kuukauden iässä	639	43 (5.6)		
6 – 12 kuukauden iässä	636	43 (5.6)		
1 – 2 kuukauden iässä	639	44 (5.7)		
0 – 2 kuukauden iässä				
En osaa sanoa	2			
Antibioottien käyttö ja asuminen samassa taloudessa karvaisen kotieläimen kanssa samalla ikäkaudella				
0 – 6 kuukauden iässä	607	49 (8.1)	0.015	2.17 (1.15 – 4.09)
6 – 12 kuukauden iässä	609	123 (20.2)	0.64	0.89 (0.53 – 1.48)
1 – 2 kuukauden iässä	606	185 (30.5)	0.87	0.97 (0.62 – 1.50)
0 – 2 kuukauden iässä	597	245 (41.0)	0.26	1.27 (0.84 – 1.91)

^a Niiden osallistujien lukumäärä, joiden kohdalla tiedot olivat saatavana.