



UvA-DARE (Digital Academic Repository)

A human milk perspective on the transmission of maternal factors to her child

Focus on stress, nutrition and immunity

Juncker, H.G.

Publication date

2024

[Link to publication](#)

Citation for published version (APA):

Juncker, H. G. (2024). *A human milk perspective on the transmission of maternal factors to her child: Focus on stress, nutrition and immunity*. [Thesis, fully internal, Universiteit van Amsterdam].

General rights

It is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), other than for strictly personal, individual use, unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

Disclaimer/Complaints regulations

If you believe that digital publication of certain material infringes any of your rights or (privacy) interests, please let the Library know, stating your reasons. In case of a legitimate complaint, the Library will make the material inaccessible and/or remove it from the website. Please Ask the Library: <https://uba.uva.nl/en/contact>, or a letter to: Library of the University of Amsterdam, Secretariat, Singel 425, 1012 WP Amsterdam, The Netherlands. You will be contacted as soon as possible.

S

Summaries



English summary

The early postpartum period is a critical time window of development during which maternal influences can lastingly affect the infant's development and health through complex, multi-dynamic, and not yet completely understood mechanisms (**Chapter 1**). In this thesis, we explore the hypothesis that human milk (HM) is one of these mechanisms by investigating three potential maternal impacts on HM composition, their interplay and their potential consequences for the infant, namely; maternal stress, nutrition and immunity.

PART I: The interplay between maternal stress and human milk composition

Maternal stress during the postpartum period is associated with later adverse infant outcomes (1-5). If and how maternal stress may impact the composition of HM and thereby may contribute to the adverse effects on the infant and its development remains largely unexplored. Therefore, aim 1 of this thesis was to investigate whether maternal stress is associated with a different HM composition. We demonstrated that maternal psychological and biological postpartum stress was indeed associated with a different HM fatty acid, amino acid, oligosaccharide and microbiome composition (**Chapter 2-5**).

PART II: The interplay between maternal stress, maternal dietary intake and human milk composition

It is well established that stress negatively impacts dietary intake and quality (6). Remarkably, only limited research exists on the association between maternal stress and dietary intake during lactation, despite the fact that stress in the postpartum period is common *and* that alterations in maternal dietary intake may significantly impact the composition of HM, thereby affecting the breastfed infant (7-13). Therefore, aim 2 of this thesis was to explore the association between stress during lactation and maternal dietary intake, as well as the association between maternal dietary intake and subsequently the composition of HM. We demonstrated that maternal postpartum stress was associated with a lower energy intake and lower diet quality (**Chapter 6**). However, even though for some nutrients it is known that they are associated with the composition of HM (8, 9, 14), the intake of maternal protein and specific amino acids was not associated with the protein or amino acid composition of HM (**Chapter 7**). Also, a maternal vegan diet during lactation, resulting in low maternal carnitine blood levels, did not affect the concentrations of vitamin B2 and carnitine, two nutrients mostly derived from animal products, in HM (**Chapter 8**).

PART III: The interplay between the maternal immune system, maternal stress and human milk composition during the COVID-19 pandemic

Breastfeeding by SARS-CoV-2 positive mothers has shown to protect their infants from COVID-19 (15). This prompted research into whether HM of SARS-CoV-2 infected, or vaccinated, mothers could contain antibodies against the virus, potentially protecting the infant against COVID-19. The COVID-19 pandemic may have further affected the wellbeing of lactating mothers due to limited support, hospital policy changes, mother-infant separation and (the stress of) COVID-19 exposure (16). Given the negative association between HM antibody levels and maternal stress (17-19), heightened stress during the pandemic could impact HM antibody levels and, consequently, the level of infant protection against COVID infection. Therefore, aim 3 of this thesis was to explore the impact of the COVID-19 pandemic on maternal stress during lactation, and the association between SARS-CoV-2 infection and vaccination with HM immunoglobulins. We demonstrated that maternal SARS-CoV-2 infection and vaccination both induced antibody concentrations in HM, possibly protecting the infant from infection (**Chapter 9 and 10**). And while maternal postpartum stress was not increased during the COVID-19 pandemic, compared to before the pandemic, we could demonstrate that maternal life-time stress, but not acute stress, negatively affected SARS-CoV-2 specific antibody concentrations in HM (**Chapter 11**).

PART IV: Clinical implications and future perspectives

After demonstrating that maternal postpartum stress was associated with the composition of HM, the question arose how such an altered composition might influence the breastfed infant and its development. Therefore, aim 4 of this thesis was to explore whether stress-related differences in HM composition mediate the association between maternal stress and infant (neuro)development. We demonstrated that maternal stress-associated changes in HM fatty acid composition (but not amino acid composition) mediates the positive association between maternal postpartum stress and the infant temperament domain of surgency/extraversion at three months of age (**Chapter 12**). In addition, as postpartum stress is common and its detrimental effects on the infant and its development are widely known, in **Chapter 13**, we reviewed the available scientific evidence for nutritional intervention to combat the adverse consequences of early-life/maternal stress. We found that preclinical evidence on this topic shows promising results, but clinical evidence is scarce and adequately designed clinical studies are needed.

In conclusion, this thesis demonstrates the complex interplay of maternal stress, nutrition and immune status in contributing to the breastfed infant's development through their effects on HM fatty acids, amino acids, oligosaccharides, microbiome and immunoglobulins. For an optimal understanding of how HM plays a role in the transmission of

maternal factors to the child, it is crucial to consider HM as a complex biological system within the mother-milk-infant triad.

References

1. Reemst K, Ruigrok SR, Bleker L, Naninck EFG, Ernst T, Kotah JM, et al. Sex-dependence and comorbidities of the early-life adversity induced mental and metabolic disease risks: Where are we at? *Neurosci Biobehav Rev.* 2022;138:104627.
2. Chan JC, Nugent BM, Bale TL. Parental Advisory: Maternal and Paternal Stress Can Impact Offspring Neurodevelopment. *Biol Psychiatry.* 2018;83(10):886-94.
3. Oyetunji A, Chandra P. Postpartum stress and infant outcome: A review of current literature. *Psychiatry Res.* 2020;284:112769.
4. Simons SSH, Zijlmans MAC, Cillessen AHN, de Weerth C. Maternal prenatal and early postnatal distress and child stress responses at age 6. *Stress.* 2019;22(6):654-63.
5. Kingston D, Tough S, Whitfield H. Prenatal and postpartum maternal psychological distress and infant development: a systematic review. *Child Psychiatry Hum Dev.* 2012;43(5):683-714.
6. Khaled K, Tsofliou F, Hundley V, Helmreich R, Almilaji O. Perceived stress and diet quality in women of reproductive age: a systematic review and meta-analysis. *Nutr J.* 2020;19(1).
7. Freitas RF, Macedo MS, Lessa ADC, Pinto N, Teixeira RA. Relationship between the Diet Quality Index in Nursing Mothers and the Fatty Acid Profile of Mature Breast Milk. *Rev Paul Pediatr.* 2021;39:e2019089.
8. Keikha M, Bahreynian M, Saleki M, Kelishadi R. Macro- and Micronutrients of Human Milk Composition: Are They Related to Maternal Diet? A Comprehensive Systematic Review. *Breastfeed Med.* 2017;12(9):517-27.
9. Bravi F, Wiens F, Decarli A, Dal Pont A, Agostoni C, Ferraroni M. Impact of maternal nutrition on breast-milk composition: a systematic review. *Am J Clin Nutr.* 2016;104(3):646-62.
10. Perrella S, Gridneva Z, Lai CT, Stinson L, George A, Bilston-John S, Geddes D. Human milk composition promotes optimal infant growth, development and health. *Semin Perinatol.* 2021;45(2):151380.
11. Belfort M, Cherkerzian S, Bell K, Soldateli B, Cordova Ramos E, Palmer C, et al. Macronutrient Intake from Human Milk, Infant Growth, and Body Composition at Term Equivalent Age: A Longitudinal Study of Hospitalized Very Preterm Infants. *Nutrients.* 2020;12(8).
12. Eriksen KG, Christensen SH, Lind MV, Michaelsen KF. Human milk composition and infant growth. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2018;21(3):200-6.
13. Innis SM. Impact of maternal diet on human milk composition and neurological development of infants. *Am J Clin Nutr.* 2014;99(3):734S-41S.
14. Juncker HG, van den Akker CHP, Meerdink PL, Korosi A, Vaz FM, van Goudoever JB, van Keulen BJ. The influence of a maternal vegan diet on carnitine and vitamin B2 concentrations in human milk. *Front Nutr.* 2023;10:1107768.
15. Dumitriu D, Emeruwa UN, Hanft E, Liao GV, Ludwig E, Walzer L, et al. Outcomes of Neonates Born to Mothers With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection at a Large Medical Center in New York City. *JAMA Pediatr.* 2021;175(2):157-67.
16. Molgora S, Accordini M. Motherhood in the Time of Coronavirus: The Impact of the Pandemic Emergency on Expectant and Postpartum Women's Psychological Well-Being. *Front Psychol.* 2020;11.
17. Moirasgenti M, Doulougeri K, Panagopoulou E, Theodoridis T. Psychological stress reduces the immunological benefits of breast milk. *Stress Health.* 2019;35(5):681-5.
18. Groer M, Davis M, Steele K. Associations between human milk SIgA and maternal immune, infectious, endocrine, and stress variables. *J Hum Lact.* 2004;20(2):153-8.

19. Aparicio M, Browne PD, Hechler C, Beijers R, Rodríguez JM, de Weerth C, Fernández L. Human milk cortisol and immune factors over the first three postnatal months: Relations to maternal psychosocial distress. *Plos One*. 2020;15(5).

Nederlandse samenvatting

De eerste tijd na de geboorte is een belangrijke en gevoelige periode voor het pasgeboren kind. In deze periode kunnen maternale invloeden de ontwikkeling en gezondheid van het kind blijvend beïnvloeden via complexe, dynamische en nog niet volledig begrepen mechanismen (**Hoofdstuk 1**). In dit proefschrift onderzoeken wij de hypothese dat moedermelk een belangrijk mechanisme is om maternale factoren aan het kind over te dragen. Daarvoor onderzochten wij drie potentiële maternale invloeden op de samenstelling van moedermelk, hoe deze interacteren en hun effecten op het pasgeboren kind, namelijk; stress, voeding en immuniteit.

DEEL I: De interactie tussen maternale stress en de samenstelling van moedermelk

Maternale stress na de geboorte wordt geassocieerd met negatieve gevolgen voor de ontwikkeling en gezondheid (in het latere leven) van het kind (1-5). Of en hoe, maternale stress de samenstelling van moedermelk kan beïnvloeden en daarmee zou kunnen bijdragen aan deze nadelige effecten op het kind, is nog niet bekend. Daarom was het eerste doel van dit proefschrift om de invloed van maternale stress op de samenstelling van moedermelk te onderzoeken. Wij toonden aan dat er inderdaad een verband was tussen maternale stress in de eerste maand na de geboorte en veranderingen in de samenstelling van moedermelk op het gebied van de vetzuren, de aminozuren, de oligosachariden en de samenstelling van het microbioom (**Hoofdstuk 2-5**).

DEEL II: De interactie tussen maternale stress, voedselinname en de samenstelling van moedermelk

Het is algemeen bekend dat stress het dieet negatief kan beïnvloeden (6). Het valt op dat er nog maar weinig onderzoek bestaat naar de invloed van stress op het dieet tijdens de borstvoedingsperiode, ondanks dat stress in deze periode veel voorkomt en mogelijke veranderingen in het dieet de samenstelling van moedermelk kunnen beïnvloeden én daarmee weer van invloed kan zijn op het pasgeboren kind (7-13). Daarom was het tweede doel van dit proefschrift om de invloed van maternale stress op het dieet tijdens de borstvoedingsperiode te onderzoeken, en vervolgens hoe het maternale dieet de samenstelling van moedermelk kan beïnvloeden. We toonden aan dat maternale stress in de eerste maand na de geboorte geassocieerd was met een lagere energie inname en een lagere voedingskwaliteit (**Hoofdstuk 6**). Daarnaast werd duidelijk dat, hoewel bekend is dat de inname van sommige voedingsstoffen gerelateerd is aan hun concentraties in moedermelk, dit niet geldt voor de inname van maternale eiwitten en aminozuren (**Hoofdstuk 7**). Ook een veganistisch dieet van de moeder, waarin normaal gesproken lage concentraties vitamine B2 en carnitine aanwezig zijn, resulteerde wél in

lagere carnitine waarden in het bloed van de moeder, maar niet in lagere concentraties van carnitine en vitamine B2 in moedermelk (**Hoofdstuk 8**).

DEEL III: De interactie tussen het maternale immuun systeem, maternale stress en de samenstelling van moedermelk tijdens de COVID-19 pandemie

Moedermelk van moeders die besmet waren met het coronavirus bleek hun kind te beschermen tegen COVID-19 (14). Dit leidde tot de vraag of moedermelk van deze moeders mogelijk antilichamen bevat die het kind kunnen beschermen tegen infectie. De COVID-19 pandemie heeft een grote invloed gehad op borstvoedende moeders vanwege de beperkingen in hulp, veranderingen in zorgbeleid en de zorg over blootstelling aan het coronavirus (15). Gegeven de negatieve gevolgen van een hoge mate van stress op de hoeveelheid antilichamen (in moedermelk) (16-18), zou verhoogde maternale stress tijdens de COVID-19 pandemie het antistofniveau in moedermelk, en daarmee de bescherming voor het kind tegen COVID-19, negatief kunnen beïnvloeden. Daarom hebben wij als derde doel in dit proefschrift onderzocht wat de impact was van de COVID-19 pandemie op maternale stressniveaus, evenals het verband tussen een corona infectie/vaccinatie, stress en de antistof niveaus in moedermelk. Het bleek dat maternale stressniveaus na de geboorte niet hoger waren tijdens de COVID-19 pandemie vergeleken met voor de pandemie (**Hoofdstuk 11**). Daarnaast toonden wij aan dat zowel een maternale corona infectie als vaccinatie voor antilichamen in moedermelk zorgt (**Hoofdstuk 9 en 10**) en dat de concentraties van de antilichamen geassocieerd waren met chronische maternale stress, maar niet met acute maternale stress (**Hoofdstuk 11**).

DEEL IV: Klinische implicaties en toekomstperspectieven

Nadat wij in Deel I van dit proefschrift hebben aangetoond dat stress na de geboorte geassocieerd was met de samenstelling van moedermelk, kwam de vraag op of dit ook consequenties heeft voor de ontwikkeling van het kind dat deze moedermelk drinkt. Daarom was het vierde doel van dit proefschrift om te onderzoeken of de relatie tussen maternale stress en de ontwikkeling van het kind (deels) verklaard zou kunnen worden door de stress-gerelateerde veranderingen in moedermelk. We toonden aan dat veranderingen in de vetzuur samenstelling van de moedermelk, maar niet de veranderde samenstelling van aminozuren, deels het positieve verband tussen maternale stress en het temperament van het kind op een leeftijd van drie maanden verklaart (**Hoofdstuk 12**). Aangezien stress na de geboorte veel voorkomt en de gevolgen voor het kind meermaals zijn aangetoond, onderzochten wij daarnaast de beschikbare wetenschappelijke literatuur over de toepassing van voedingsinterventies om de negatieve effecten van (maternale) stress op het kind te voorkomen of verminderen. Wij stelden vast dat er veelbelovend onderzoek is gedaan in preklinische studies, maar dat sterke,

goed opgezette klinische studies in dit onderzoeksgebied schaars en dus nodig zijn (**Hoofdstuk 13**).

Concluderend toont dit proefschrift aan dat er een complex samenspel bestaat tussen de invloeden van maternale stress, voeding en immuniteit op het pasgeboren kind door hun effecten op vetzuren, aminozuren, oligosachariden, het microbioom en antilichamen in moedermelk. Om dit samenspel, de transmissie van moeder op kind én de invloed op hun gezondheid goed te kunnen begrijpen, is het belangrijk dat we moedermelk beschouwen als een complex systeem dat zowel invloed heeft op, als wordt beïnvloed door, de moeder en het kind.

Referenties

1. Reemst K, Ruigrok SR, Bleker L, Naninck EFG, Ernst T, Kotah JM, et al. Sex-dependence and comorbidities of the early-life adversity induced mental and metabolic disease risks: Where are we at? *Neurosci Biobehav Rev.* 2022;138:104627.
2. Chan JC, Nugent BM, Bale TL. Parental Advisory: Maternal and Paternal Stress Can Impact Offspring Neurodevelopment. *Biol Psychiatry.* 2018;83(10):886-94.
3. Oyetunji A, Chandra P. Postpartum stress and infant outcome: A review of current literature. *Psychiatry Res.* 2020;284:112769.
4. Simons SSH, Zijlmans MAC, Cillessen AHN, de Weerth C. Maternal prenatal and early postnatal distress and child stress responses at age 6. *Stress.* 2019;22(6):654-63.
5. Kingston D, Tough S, Whitfield H. Prenatal and postpartum maternal psychological distress and infant development: a systematic review. *Child Psychiatry Hum Dev.* 2012;43(5):683-714.
6. Khaled K, Tsofliou F, Hundley V, Helmreich R, Almilaji O. Perceived stress and diet quality in women of reproductive age: a systematic review and meta-analysis. *Nutr J.* 2020;19(1).
7. Freitas RF, Macedo MS, Lessa ADC, Pinto N, Teixeira RA. Relationship between the Diet Quality Index in Nursing Mothers and the Fatty Acid Profile of Mature Breast Milk. *Rev Paul Pediatr.* 2021;39:e2019089.
8. Keikha M, Bahreynian M, Saleki M, Kelishadi R. Macro- and Micronutrients of Human Milk Composition: Are They Related to Maternal Diet? A Comprehensive Systematic Review. *Breastfeed Med.* 2017;12(9):517-27.
9. Bravi F, Wiens F, Decarli A, Dal Pont A, Agostoni C, Ferraroni M. Impact of maternal nutrition on breast-milk composition: a systematic review. *Am J Clin Nutr.* 2016;104(3):646-62.
10. Perrella S, Gridneva Z, Lai CT, Stinson L, George A, Bilston-John S, Geddes D. Human milk composition promotes optimal infant growth, development and health. *Semin Perinatol.* 2021;45(2):151380.
11. Belfort M, Cherkerzian S, Bell K, Soldateli B, Cordova Ramos E, Palmer C, et al. Macronutrient Intake from Human Milk, Infant Growth, and Body Composition at Term Equivalent Age: A Longitudinal Study of Hospitalized Very Preterm Infants. *Nutrients.* 2020;12(8).
12. Eriksen KG, Christensen SH, Lind MV, Michaelsen KF. Human milk composition and infant growth. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2018;21(3):200-6.
13. Innis SM. Impact of maternal diet on human milk composition and neurological development of infants. *Am J Clin Nutr.* 2014;99(3):734S-41S.
14. Dumitriu D, Emeruwa UN, Hanft E, Liao GV, Ludwig E, Walzer L, et al. Outcomes of Neonates Born to Mothers With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection at a Large Medical Center in New York City. *JAMA Pediatr.* 2021;175(2):157-67.
15. Molgora S, Accordini M. Motherhood in the Time of Coronavirus: The Impact of the Pandemic Emergency on Expectant and Postpartum Women's Psychological Well-Being. *Front Psychol.* 2020;11.
16. Moirasgenti M, Doulougeri K, Panagopoulou E, Theodoridis T. Psychological stress reduces the immunological benefits of breast milk. *Stress Health.* 2019;35(5):681-5.
17. Groer M, Davis M, Steele K. Associations between human milk SIgA and maternal immune, infectious, endocrine, and stress variables. *J Hum Lact.* 2004;20(2):153-8.
18. Aparicio M, Browne PD, Hechler C, Beijers R, Rodríguez JM, de Weerth C, Fernández L. Human milk cortisol and immune factors over the first three postnatal months: Relations to maternal psychosocial distress. *Plos One.* 2020;15(5).