

Kan man påverka ersättningsuppfödda barns tillväxt och kognitiva utveckling?

De första resultaten från TUMME-studien

Niklas Timby, Barnläkare och doktorand
Institutionen för klinisk vetenskap, Pediatrik, Umeå Universitet

Från födseln fram till att man börjar med smakportioner, vanligen mellan 4-6 månaders ålder, får barn som helmas all sin näring via bröstmjölken vars sammansättning regleras i moderns bröstkörtel. Barn som inte ammas bör istället få modersmjölksersättning. Denna är oftast baserad på komjolk. Eftersom varje art har sin specifika sammansättning av mjölk, behöver komjölken ändras i sin sammansättning för att ge en tillfredsställande näringstillförsel under de första levnadsmånaderna då modersmjölksersättning är den enda näringskällan för barn som inte ammas. Design och produktion av modersmjölksersättning är därför en stor utmaning.

Förbättringar av modersmjölksersättningar ska baseras på uppmätta skillnader mellan ammade och ersättningsuppfödda barn¹. De skillnader man ser är små och på individnivå oftast betydelselösa men på gruppnivå finns klart mätbara skillnader som kan ha hälsoeffekter i befolkningen, såsom skillnader i tillväxt där ersättningsuppfödda barn har en snabbare tillväxt första året²⁻³, kognitiv utveckling⁴ och sjuklighet i infektioner⁵. Amning tycks också ha en skyddande effekt mot diabetes typ 1⁶ och celiaki⁷. Under de senaste decennierna har konceptet tidig metabol programmering fått uppmärksamhet där man kan koppla tidiga miljöfaktorers påverkan på metabola system i kroppen till långsiktiga hälsoeffekter. Tidig nutrition och tillväxt är några faktorer som har föreslagits kunna ha programmeringseffekter som kan påverka risk för fetma, det metabola syndromet och hjärt-kärlsjukdomar i vuxen ålder⁸.

Eftersom det är oetiskt att randomisera barn till amning eller modersmjölksersättning är alla studier som jämför skillnaderna observationsstudier. Det innebär att det alltid finns en möjlighet att de skillnader man ser beror på skillnader mellan grupperna som inte har med uppfödningssätt att göra. Mycket talar dock för att åtminstone en del av skillnaderna orsakas av skillnader i sammansättning mellan modersmjölksersättning och bröstmjolk, där bröstmjolk har lägre energi- och proteininnehåll och innehåller bioaktiva ämnen som saknas i modersmjölksersättning.

En bioaktiv fraktion i bröstmjolk är mjölkfettmembranet (MFGM) som innehåller glykoproteiner, sfingomyelin, kolesterol, gangliosider och fosfolipider, och har visat sig ha en rad biologiska effekter, inklusive en positiv påverkan på nervsystemet⁹. MFGM saknas i modersmjölksersättning eftersom vegetabiliskt fett, och inte mjölkfett, används som fettkälla. Nyligen har renade MFGM-fraktioner från komjolk börjat produceras kommersiellt och finns tillgängliga som tillsats till livsmedel.

TUMME-studien

Vår forskargrupp, där Magnus Domellöf, Olle Hernell och Erik Domellöf från Umeå Universitet samt Bo Lönnerdal från University of California, Davis, ingår, har genomfört en studie i Umeå där vi studerat en ny, experimentell modersmjölksersättning med sänkt energi- (60 jämfört med 66 kcal/100 ml) och protein- (1.20 jämfört med 1.27 g/100 ml) innehåll och med tillsats av en MFGM-fraktion från komjolk. Vi kallade studien TUMME (Tillväxt och Utveckling med ModersMjölksErsättning). Vår huvudhypotes var tvådelad: 1) att den nya modersmjölksersättningen skulle ge ett lägre energi- och proteinintag och därmed att barn som fått denna skulle ha ett tillväxtmönster närmare en ammad referensgrupp jämfört med barn som fått konventionell ersättning och 2) att barn som fått den nya ersättningen skulle få en förbättrad neurologisk utveckling. Vi rekryterade 160 barn som slutat ammas innan 2 månaders ålder och randomiserade (lottade) dem till att få den nya experimentella ersättningen eller konventionell ersättning fram till 6 månaders ålder. En ammad referensgrupp med 80 barn rekryterades parallellt. Föräldrarna kom med barnen till vår forskningsmottagning vid inklusionen (när barnen var under 2 mån), vid 4, 6 och 12 månaders ålder. De träffade vår

forskningssjuksköterska som mätte barnen, tog blodprover och vid de två första besöken mättes kroppssammansättning med en pletysmograf (PeaPod). Resultaten från 12-månadersuppföljningen har precis sammanställts och nyligen publicerats i the American Journal of Clinical Nutrition ¹⁰.

Resultaten

Vid mätning av kognitiv funktion med instrumentet Bayley-III vid 12 månaders ålder hade barnen som fått den nya ersättningen i medel 4,0 skalpoäng (95% konfidensintervall 1,1-7,0) högre resultat än barn som fått konventionell ersättning. Denna skillnad i kognitiv utveckling är lika stor som den i en metaanalys beräknade skillnaden i kognitiv utveckling mellan ersättningsuppfödda och ammade barn som skulle bero på okända faktorer i bröstmjolk nödvändiga för optimal utveckling av nervsystemet⁴. Barnen som fått den nya ersättningen ligger på samma nivå som den ammade referensgruppen.

Vår hypotes när det gällde intag och tillväxt var att barnen som fått ersättning med sänkt energi- och proteininnehåll skulle få ett lägre energi- och proteinintag och på så vis en lägre tillväxthastighet. Det visade sig att det inte stämde, utan barnen som fick modersmjölkersättning reglerade sitt intag väldigt exakt genom att justera måltidsvolymerna. Detta fynd talar mot den tidigare föreställningen att barn som äter ur nappflaska inte kan reglera sitt intag på samma sätt som ammade barn¹¹. Barnen som fick den nya ersättningen åt större volym per måltid (**Figur 1**) vilket ledde till att energi- och proteinintag för de två ersättningsuppfödda grupperna inte skilde sig åt, och inte heller tillväxt (**Figur 2 och 3**) eller kroppssammansättning. Markörer för proteinintag (urea och insulin) var också lika i de två ersättningsgrupperna. Med moderna modersmjölkersättningar med låg protein: energi-kvot, som båda ersättningarna i studien hade, är skillnaden i tillväxt mellan ammade och ersättningsuppfödda barn inte lika stor som den varit tidigare. I vår studie hade de ammade barnen lägre urea- och insulinnivåer och något lägre vikt- och längdökning (tillväxthastighet) från inklusionen till 6 månaders ålder, men skiljde sig inte signifikant från de ersättningsuppfödda barnen i längd, vikt eller BMI vid tvärsnittsanalys vid 4, 6 eller 12 månaders ålder.

Slutsatser

Tillsats med MFGM till modersmjölkersättning gav en positiv effekt på den kognitiva utvecklingen hos ersättningsuppfödda barn och skulle kunna förklara hela skillnaden mellan ammade och ersättningsuppfödda barn som beräknats bero på skillnad i sammansättning. Fyndet är mycket intressant men behöver konfirmeras av fler studier innan man kan rekommendera att MFGM ska tillsättas till alla modersmjölkersättningar. Det behövs också längre uppföljningstid för att se om skillnaden kvarstår i högre åldrar. Vi planerar att följa barnen i TUMME-studien med en ny mätning strax innan skolstart.

Det sänkta energi- och proteininnehållet i EF komparerades fullständigt av de ersättningsuppfödda barnens egenreglering. Detta lär oss att graden av egenreglering varierar i olika populationer. En samtidig minskning av energi- och proteininnehåll i modersmjölkersättning kan helt kompenseras. Eftersom proteinintaget anses särskilt viktigt för den tidiga tillväxten skulle istället en sänkt protein: energi-kvot vara en möjlig väg att påverka tillväxten via ett lägre totalt proteinintag.

De nu publicerade resultaten är de första från TUMME-studien. Vi jobbar vidare med analys och sammanställning av andra utfallsvariabler och kommer att kunna presentera dessa inom kort. Så småningom kommer vi också att kunna presentera resultat från en långtidsuppföljning.

Referenser

1. Aggett PJ, Agostini C, Goulet O, Hernell O, Koletzko B, Lafeber HL, et al. The nutritional and safety assessment of breast milk substitutes and other dietary products for infants: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2001;32(3):256-258.

2. Heinig MJ, Nommsen LA, Peerson JM, Lonnerdal B, Dewey KG. Energy and protein intakes of breast-fed and formula-fed infants during the first year of life and their association with growth velocity: the DARLING Study. *Am J Clin Nutr.* 1993;58(2):152-161.
3. Koletzko B, von Kries R, Closa R, Escribano J, Scaglioni S, Giovannini M, et al. Lower protein in infant formula is associated with lower weight up to age 2 y: a randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr.* 2009;89(6):1836-1845.
4. Anderson JW, Johnstone BM, Remley DT. Breast-feeding and cognitive development: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 1999;70(4):525-535.
5. Dewey KG, Heinig MJ, Nommsen-Rivers LA. Differences in morbidity between breast-fed and formula-fed infants. *J Pediatr.* 1995;126(5 Pt 1):696-702.
6. Knip M, Virtanen SM, Akerblom HK. Infant feeding and the risk of type 1 diabetes. *Am J Clin Nutr.* 91(5):1506S-1513S.
7. Ivarsson A, Hernell O, Stenlund H, Persson LA. Breast-feeding protects against celiac disease. *Am J Clin Nutr.* 2002;75(5):914-921.
8. Barker DJ. The developmental origins of insulin resistance. *Horm Res.* 2005;64 Suppl 3:2-7.
9. Spitsberg VL. Invited review: Bovine milk fat globule membrane as a potential nutraceutical. *J Dairy Sci.* 2005;88(7):2289-2294.
10. Timby N, Domellof E, Hernell O, Lonnerdal B, Domellof M. Neurodevelopment, nutrition, and growth until 12 mo of age in infants fed a low-energy, low-protein formula supplemented with bovine milk fat globule membranes: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2014;99(4):860-868.
11. Li R, Fein SB, Grummer-Strawn LM. Do infants fed from bottles lack self-regulation of milk intake compared with directly breastfed infants? *Pediatrics.* 2010;125(6):e1386-1393.

Bildtext

Forskningssjuksköterska Carina Forslund mäter kroppssammansättning på ett studiebarn i PeaPod under överinseende av storasyster.

Figur 1

Medelvolym för varje mål för barn som fick experimentell ersättning med lägre protein- och energiinnehåll respektive barn som fick konventionell ersättning.

Figur 2

Längd (standarddeviationer enligt WHO:s referens) för barnen som fick experimentell respektive konventionell ersättning och den ammade referensgruppen.

Figur 3

Vikt (standarddeviationer enligt WHO:s referens) för barnen som fick experimentell respektive konventionell ersättning och den ammade referensgruppen.