

TUMMIE-STUDIEN

Nya upptäckter minskar skillnaden mellan ammade och ersättningsuppfödda barn

Författare: **NIKLAS TIMBY**, Barnläkare och Ph D
Institutionen för klinisk vetenskap, Pediatrik, Umeå Universitet

Bakgrund

Från födseln fram till att man börjar med smakportioner, vanligen mellan 4–6 månaders ålder, får barn som helammas 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 ersättnings-

uppfödda 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 året^{2,3}. Orsaken till den ökade tillväxten kan dels bero på skillnader i sammansättning mellan modersmjölksersättning och bröstmjolk där ersättning framför allt innehåller mer protein². Tidigare studier har visat att tillväxttakten också kan bero på att barn som äter ur nappflaska kan ha svårare att själva reglera sitt intag eftersom matningen har varit mer "föräldrastyrd"⁴. Skillnader har även visats i kognitiv utveckling⁵ och i sjuklighet i infektioner⁶. Amning tycks också ha en skyddande effekt mot diabetes typ 1⁷ och celiaki⁸.



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 programmerings-effekter som kan påverka risk för fetma, det metabola syndromet och hjärt-kärlsjukdomar i vuxen ålder⁹.

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 uppfostringsätt 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 mjölkfettkulemembranet (MFGM) som innehåller glykoproteiner, sfingomyelin, kolesterol, gangliosider och fosfolipider, och har visat sig ha en rad biologiska effekter, inklusive en positiv påverkan på nervsystemet¹⁰. MFGM saknas i modersmjölksersättning eftersom vegetabiliskt fett, och inte mjölkfett, används som fettkälla. Nyligen har MFGM-råvara från komjolk börjat produceras kommersiellt och finns tillgängligt för berikning av livsmedel.

TUMME-studien

Vår forskargrupp, där Magnus Domellöf, Olle Hernell, Erik Domellöf och jag själv 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- och proteininnehåll (60 jämfört med 66 kcal/100 ml respektive 1,20 jämfört med 1,27 g/100 ml) och med berikning 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 modersmjölksersättningen skulle få en förbättrad neurologisk utveckling. Vi rekryterade 160 barn som slutat

ammats 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 publicerats i the American Journal of Clinical Nutrition¹¹.



Resultaten

Barn som äter ur nappflaska uppvisade oväntat god förmåga till egenreglering

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 modersmjölksersättning reglerade sitt intag mycket väl. Detta fynd talar mot den tidigare föreställningen att barn som äter ur nappflaska inte kan reglera sitt intag på samma sätt som ammade barn¹².

Barnen som fick den nya modersmjölksersättningen reglerade intaget väldigt exakt genom att justera måltidsvolymerna: barnen som fick den nya ersättningen åt större volym per måltid (*figur 1, sid 9*) vilket ledde till att energi- och proteinintag, och därmed även tillväxten, för de två ersättningsuppfödda grupperna inte skilde sig åt (*figur 2 och 3, sid 9*) eller kroppssammansättningen. Vår

hypotes kunde således förkastas och vi gladdes åt att barnen hade en bättre förmåga till egenreglering än vad som tidigare beskrivits. För att ytterligare studera graden av egenreglering ville vi mäta föräldrarnas attityder till matning av deras barn, och dessa resultat har också publicerats¹³. Vi använde föräldraenkäter vid 4 och 12 månaders ålder.

Tidigare studier har visat att föräldrar till barn som äter ur nappflaska har en högre grad av oro och en benägenhet att styra barnets intag, högre föräldra-kontroll, än ammande mödrar^{14,15}. I vår population fann vi det motsatta. Vid 12 månaders ålder skattade föräldrarna till barnen, som tidigare ätit modersmjölksersättning, sin oro för att barnet skulle bli underviktigt lägre än föräldrar vars barn ammats. Det var ingen skillnad i oro för att barnet skulle bli överviktigt. När vi analyserade vilka faktorer som var kopplade till att ha en hög oro för sitt barns intag, en hög föräldrakontroll, fann vi att det var oberoende av tidigare matningssätt (*nappflaska/amning*) men i hög grad beroende av barnets tillväxt.

Mer lik tillväxt

Markörer för proteinintag (*urea och insulin*) var också lika hos barnen i de två ersättningsgrupperna. Med moderna modersmjölksersättningar med låg protein-/energikvot, som båda ersättningarna i studien hade, är skillnaden i tillväxt mellan ammade och ersättningsuppfödda barn inte lika stor som den har 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.

Förbättrad kognitiv funktion

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 nervsystemet⁵. Barnen som fått den nya ersättningen ligger på samma nivå som den ammade referensgruppen.



Nyutvecklad modersmjölksersättning påverkar barnens kolesterolnivåer

Nyligen har vi publicerat resultaten av tidiga riskmarkörer för hjärt-kärlsjukdom¹⁶. Vår hypotes när det gällde påverkan på riskfaktorer för framtida hjärt-kärlsjukdom var att barnen som fått den nya ersättningen skulle skilja sig mindre från den ammade referensgruppen när det gällde kolesterolnivåer jämfört med barnen som fått konventionell ersättning och på så sätt kunna ge programmeringseffekter. Vi såg tydligt att barnen som fått den nya ersättningen under interventionstiden fram till 6 månaders ålder successivt närmade sig och nådde den ammade gruppens plasma-kolesterolnivåer och därmed skiljde sig från barnen som fått konventionell ersättning. Detta är särskilt intressant i ljuset av tidigare studier som visat att barn som ammas, tack vare bröstmjölakens höga kolesterolinnehåll, har högre nivå av kolesterol i plasma än ersättningsuppfödda barn. Under småbarnsåldern jämnas skillnaden ut för att senare, i tonåren och upp i vuxen ålder, vara det omvända. Vuxna som ammas som barn har lägre kolesterol i plasma än de som inte ammas, och därmed antagligen en lägre riskprofil för hjärt-kärlsjukdomar¹⁷.



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

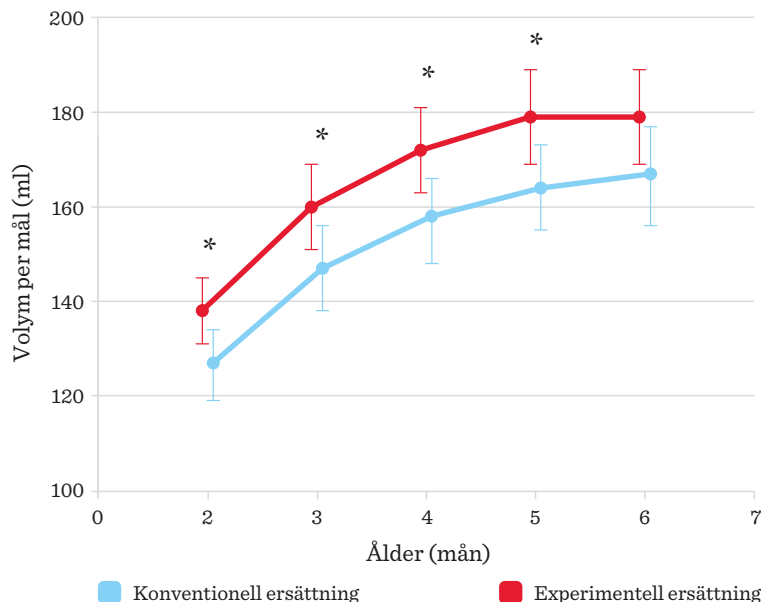
SLUTSATSER

Barnen som åt ur nappflaska hade en mycket exakt reglering av sitt intag, sannolikt reglerat via energiintaget. Det sänkta energi- och proteininnehållet i EF kompensades fullständigt. Detta lär oss att graden av egenreglering kan vara mycket god även hos barn som äter ur nappflaska. Den oväntat goda egenregleringen blir möjlig tack vare den låga nivån av "föräldrastyrning" vid matning som vi kan mäta som en låg föräldraskattning av oro för matning och tillväxt. Varför vår studiepopulation skiljer sig från tidigare studier kan vi inte vara säkra på, men vi tror att en hög utbildningsnivå i kombination med gott stöd från en välfungerande barnhälsovård är viktiga faktorer.

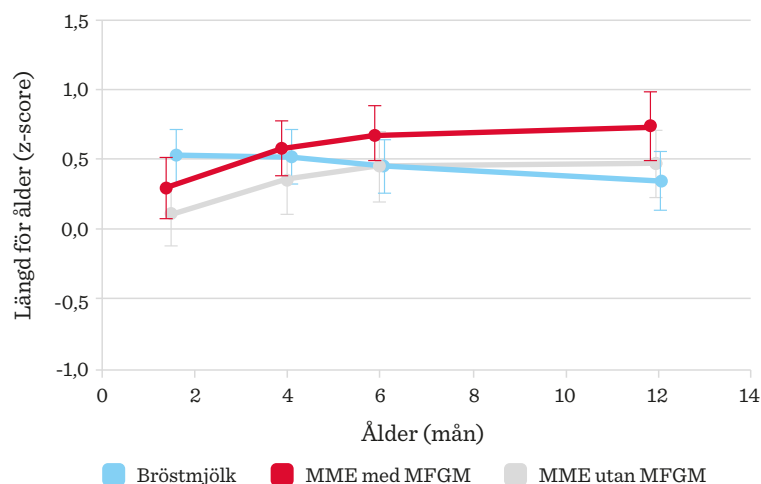
De ammade barnen hade lägre urea- och insulinivåer och något lägre vikt- och längdökning (tillväxthastighet) från inklusionen till 6 månaders ålder, men skiljde sig inte signifikant från de ersättningsuppfödda barnen i längd, vikt eller BMI vid tvärsnittsanalys vid 4, 6 eller 12 månaders ålder.

Berikning med MFGM till modersmjölksersättning 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 alla modersmjölksersättningar ska berikas med MFGM. 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.

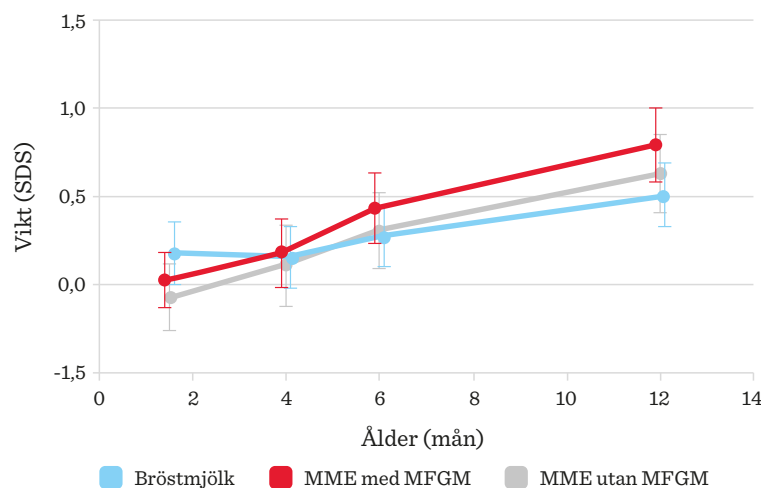
Genom att höja innehållet av kolesterol i den nya modersmjölksersättningen har barnen fått samma plasma-kolesterolnivåer som ammade barn. För att ta reda på om detta har betydelse för barnens hälsa fortsätter vi nu med en långtidsuppföljning av samma studiepopulation. Hur kommer barnens kolesterolnivåer att utvecklas under tid? Kommer vi kunna se en programmeringseffekt som kan påverka hälsan på lång sikt? Resultaten av långtidsuppföljningen kommer hur som helst att vara väldigt intressanta.



Figur 1. Medelvolymer för varje måltid 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.

Referenser

- 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):256-58.
- 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):152-61.
- Koletzko B, von Kries R, Closa R, Escobedo 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):1836-45.
- Farrow C, Blissett J. Does maternal control during feeding moderate early infant weight gain? *Pediatrics.* 2004;118:e293-98.
- Anderson JW, Johnstone BM, Remley DT. Breast-feeding and cognitive development: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 1999;70(4):525-35.
- 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.
- Knip M, Virtanen SM, Akerblom HK. Infant feeding and the risk of type 1 diabetes. *Am J Clin Nutr.* 91(5):1506S-13S.
- Ivarsson A, Hernell O, Stenlund H, Persson LA. Breast-feeding protects against celiac disease. *Am J Clin Nutr.* 2002;75(5):914-21.
- Barker DJ. The developmental origins of insulin resistance. *Horm Res.* 2005;64 Suppl 3:2-7.
- Spitsberg VL. Invited review: Bovine milk fat globule membrane as a potential nutraceutical. *J Dairy Sci.* 2005;88(7):2289-94.
- 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):860-8.
- 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):e1386-93.
- Timby N, Hernell O, Lonnerdal B, Domellof M. Parental feeding control in relation to feeding mode and growth pattern during early infancy. *Acta Paediatr.* 2014 Oct;103(10):1072-7.
- Taveras EM, Scanlon KS, Birch L, Rifas-Shiman SL, Rich-Edwards JW, Gillman MW. Association of breastfeeding with maternal control of infant feeding at age 1 year. *Pediatrics.* 2004;114(5):e577-83.
- Taveras EM, Rifas-Shiman SL, Scanlon KS, Grummer-Strawn LM, Sherry B, Gillman MW. To what extent is the protective effect of breastfeeding on future overweight explained by decreased maternal feeding restriction? *Pediatrics.* 2006;118(6):2341-8.
- Timby N, Lonnerdal B, Hernell O, Domellof M. Cardiovascular risk markers until 12 mo of age in infants fed a formula supplemented with bovine milk fat globule membranes. *Pediatr Res.* 2014;76(4):394-400.
- Owen CG, Whincup PH, Odoki K, Gilg JA, Cook DG. Infant feeding and blood cholesterol: a study in adolescents and a systematic review. *Pediatrics.* 2002;110(3):597-608.