

Milk Fat Globule Membrane and Extracellular Vesicles in preterm and term human milk

Dansk titel: Fedtkugler og ekstracellulære vesikler i præmatur og matur modermælk

Protokolresumé

Ledende forskere ansvarlig for MFGM del af studiet inkl. Mælkeprøver

- Gitte Zachariassen, M.D and Professor in Neonatology, OUH and SDU
- Marie Bendix Simonsen, M.D. and Ph.D.-student, OUH and SDU

Forskningsårsstuderende

- Sofie Dahl-Nielsen, undergraduate research fellow, University of Southern Denmark

Samarbejdspartner

- Christer Stenby Ejsing, Associate professor, Functional Lipidomics Unit, SDU

Ledende forskere ansvarlig for EV del af studiet og analyser

Jan Trige Rasmussen (AU) in collaboration with Marie Stampe Ostenfeld, AFI

Mælkeprøverne til analyse indsamles på Odense Universitetshospital, og analyseres i samarbejde med Syddansk Universitet, Aarhus universitet og Arla Food Ingrediens.

Forsøgets formål

Verdenssundhedsorganisationen (WHO) anbefaler fuld amning de første seks måneder af et barns liv, da modermælk er den mest optimale næring til et barn. Modermælk har flere funktioner, blandt andet stimulerer det barnets vækst og udvikling, og fungerer som beskyttelse mod infektioner og sygdomme.

Mange mødre, især dem der har født før tid/termin (præmaturo) (normal matur fødsel er mellem graviditetsuge 37 og 41), har udfordringer med at etablere og bibeholde amning, hvilket kan forsinke at mælken løber til. I Danmark, blandt mødre der har født før tid, har 58,7% af mødre etableret fuld amning når de forlader hospitalet og ved fire måneder er det 50,6%. Disse tal er hhv. 40,5% og 46,5% blandt børn født før uge 32.

De præmature børn er ikke fuldt udviklede ved fødslen og mangler en fuld funktionel sutte- og synkerefleks, de bliver ofte adskilt fra deres mor kort tid efter fødslen og fødselsoplevelsen er ofte meget belastende for mødre, hvilket forringer sandsynligheden for succesfuld amning.

Derfor bliver mange præmature børn ernæret med donormælk (DM) eller modermælkserstatning (MME) i de første dage efter fødslen. Disse produkter indeholder ikke alle de komponenter, som findes i den friske modermælk. Modermælken har forskellig sammensætning alt efter om man føder før tid eller til termin og den ændrer sig i takt med barnets behov. Disse ændringer er opdelt i forskellige laktationsperioder: råmælk (op til fire dage efter fødslen), overgangsmælk (en til to uger efter fødslen) og moden mælk (4 uger efter fødslen).

Donormælk kommer fra mødre der har ammet i længere tid og har mælk i overskud. Eftersom modermælken ændrer sig i takt med at et barns behov ændrer sig, kan donormælk ikke dække et tidligt født barns behov. For at dække disse behov tilføjes berigningsprodukter til donormælken eller barnet ernæres med en modermælkserstatning.

Der krav om pasteurisering af donormælk for at undgå smitte med bakterier og vira, men denne proces har en negativ effekt på de levende celler der findes i modermælken. Disse celler kaldes for bioaktive celler og er blandt andet med til at modne tarm, hjerne og immunsystem hos ammebarnet. Tidligere studier har vist at tidligt fødte børn ernæret med modermælk har færre sygdomsepisoder sammenlignet med børn ernæret med modermælkserstatning.

I dette studie fokuseres på to molekyler: "Milk fat Globule Membrane (MFGM)" samt "Extracellular vesicles (EV)", som formodentlig har positive effekter på nyfødte børns helbred. Berigningsprodukter til præmature børn er baseret på fedtfri mælk fra kvæg tilføjet plantefedt og indeholder derfor meget små mængder MFGM og EV. Både MFGM og EV fra kvæg minder meget om det der findes i modermælk, hvorfor det er muligt at producere MFGM og EV kommercielt, som derefter kan tilføjes til ernæringsprodukter til nyfødte børn. Studier på børn født til tiden har vist, at både MFGM og EV har en positiv indvirkning på udviklingen af hjernen, immunsystemet, samt mave-tarm-systemet og etableringen af tarmflora.

På baggrund af dette har vi en formodning om at præmature børn, der har stor risiko for sygdomme, vil have god effekt af berigning med MFGM og EV.

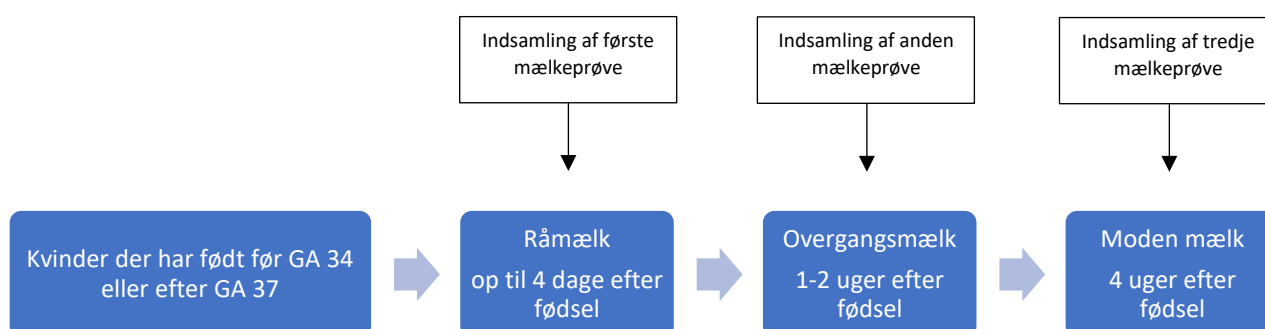
Vi ved at der er forskel på matur og præmaturo modermælk, hvorfor vi også forventer at finde forskel på MFGM- og EV-indholdet.

Med dette studie ønsker vi derfor at undersøge det naturlige indhold af MFGM og EV i modermælken hos mødre der har født før graviditetsuge 34 og mødre der har født efter graviditetsuge 37. Dette med henblik på senere at undersøge hvor meget MFGM der skal tilføjes til ernæringsprodukterne (f.eks. berigning) til præmature børns ernæring.

Metode

Den forsøgsansvarlige vil i samarbejde med en projekt ansat sygeplejerske, indsamle mælkeprøver fra 30 mødre, der har født før tid på Odense Universitetshospital (OUH) samt mælkeprøver fra 30 mødre der har født til tiden. Der indsamles prøver fra de tre laktationsperioder (råmælk, overgangsmælk og moden mælk) fra den samme mor. Mælken bliver derefter opbevaret i en fryser administreret af Forskningsenheden på H. C. Andersens Børne- og Unge hospital, OUH, indtil den analyseres på hhv. Syddansk Universitet, Aarhus Universitet og Arla Food Ingredients, hvor det nødvendige udstyr er tilgængeligt. Herefter destrueres materialet.

Figur 1: Studiedesign



Forsøgspersoner

I alt indsamles mælkeprøver fra 60 kvinder, 30 der har født før tid og 30 der har født til tiden. Der er opstillet følgende kriterier for deltagelse:

Inklusionskriterier

- Kvinder der har født enten før uge 34 og kan udmalke mælk, samt mødre der har født efter uge 37 og kan udmalke mælk
- Dansktalende kvinder
- Skal være i stand til at kunne ud malke mælk med bryst pumpe
- Have født på OUH

Eksklusionskriterier

Milk Fat Globule Membrane and Extracellular Vesicles in preterm and term human milk

- BMI >27
- alle typer af sukkersyge
- autoimmune/inflammatoriske sygdomme.
- vegansk diæt

Oplysninger fra patienternes journal indhentes efter der er afgivet skriftligt samtykke. Der indgås fælles dataansvars aftale mellem alle de involverede parter. Projektet er optaget i region Syddanmarks fortegnelse over videnskabelige projekter (Anmeldelses ID: 23/4448) og databeskyttelseslov samt databeskyttelsesforordningen overholdes.

Bivirkninger, risici og ulemper

Da studiet ikke kræver nogen afvigelse fra det der anbefales nybagte mødre, er der ingen risici forbundet med deltagelse. Mødrene skal pumpe mælk ud, og fra denne mælk tages prøver på få mikroliter ad tre omgange, hvilket ikke forventes af have indflydelse på barnets ernæring. Alt tilbageværende mælk efter prøverne er taget, kan gives til barnet.

Økonomiske forhold

Studiet er økonomisk støttet af Elite forskningscenteret GAIN (Gastrointestinal diseases and malformations in infancy and childhood) med 251.000 kroner. Arla Foods Ingredients Group støtter med 163.000 kroner til ansættelse af projektsygeplejersker. Århus Universitet og Arla Foods Ingredients støtter tilsammen med ca. 500.000 kroner til transport af prøver samt mælkeanalyser, dette beløb er endnu ikke præcist fastlagt. Statens Uddannelsesstøtte (SU) finansierer seks måneders delvis aflønning af forskningsårs-studerende, og yderligere fonde søges til fuld løn i hele perioden. Initiativtagere til forsøget og Marie Bendix Simonsen og Gitte Zachariassen har ikke økonomisk tilknytning til Arla Foods Ingredients.

Rekruttering af forsøgspersoner

Forsøgspersoner rekrutteres ved mundtlig forespørgsel under indlæggelse på neonatal- eller barselsafdelingen af de forsøgsansvarlige forskere/forskningsårsstuderende eller en tilknyttet projektsygeplejerske. Hvis deltagerne ønsker at vide mere om projektet, informeres de om, at de gerne må have en bisidder med til samtalen. Hvis det er muligt, og evt. bisidder er til stede gives direkte herefter først mundtlig information og dernæst udleveres skriftlig deltagerinformation. Såfremt evt. ønsket bisidder ikke er til stede, tages samtalen først når vedkomne er til stede. Deltager tilbydes 24 timers betænkningstid såfremt de ønsker det. Hvis de fortsat ønsker at deltage, bedes de underskrive en samtykkeerklæring. Inklusion forsøges så tidligt som muligt. Information kan evt. gives inden fødslen. Da første prøve skal tages senest 4 dage efter fødslen skal information, inklusion og samtykke udføres inden dette, hvorfor vi kun kan tillade max. 24 timers betænkningstid.

Offentliggørelse af resultater

Alle resultater, positive, negative og inkonklusive, offentliggøres i et internationalt peer-reviewed videnskabelige tidsskrifter.

Videnskabetisk redegørelse

Vi bruger mælk fra mødre der har født før tid, hvor de i forvejen malke ud med en brystpumpe jvf. Standardprocedure på neonatalafdelingerne. Hos de mødre der har født til tiden benytter vi den mest skånsomme brystpumpe på markedet, der kan bruges samtidig med amning på det modsatte bryst. Det kræver derfor ikke ekstra tid for kvinderne der ammer. Fraset de tre udmalkninger, er der ingen afvigelse fra standardbehandling. Fra begge grupper tager vi kun den mindst mulige mængde mælk til analyserne, resten gives til børnene og vi forventer ikke at det har indflydelse på deres ernæring.

Der er søgt om tilladelse hos den Regional Videnskabetisk Komité til at indsamle og opbevare mælkeprøver i en forskningsbiobank. Prøverne benyttes kun til dette projekt og destrueres efter analyse. Projektet er optaget i region Syddanmarks fortegnelse over forskningsprojekter (sagsnummer: 23/4448) og databeskyttelsesforordningen samt databeskyttelsesloven overholdes.

Der forventes ingen risici forbundet med forsøget, og der forventes ingen bivirkninger, svig eller smerte MFGM har i studier vist at kunne bedre den kognitive og neurologiske udvikling blandt børn født til tiden, der har fået modermælkserstatning tilsat kommercielt fremstillet MFGM, således at de kommer op på samme niveau som børn ernæret med deres mors egen mælk. Det håber vi, også gør sig gældende for de tidligt fødte børn, som er i høj risiko for nedsat kognitiv og neurologisk funktion. EV har potentiale til at forbedre immunforsvar, tarmsundhed og muligvis også kroppens omsætning af næringsstoffer på længere sigt, både blandt børn født tidligt og børn født til tiden. Dette aktuelle projekt får ikke nogen direkte gevinst for de involverede deltagere, men vi forventer at det vil gavne mange nyfødte i fremtiden.