

Mejeriforeningen

Skræddersyet mælk og human sundhed

Periode: 1. januar 2008 til 31. december 2010
 Budget: 39.334.279 kr., heraf ansøges 5.037.979 kr. fra Mælkeafgiftsfonden (totalbudget)
 Intern finansiering: Mælkeafgiftsfonden. Budget 2009: 2.143.000 kr.
 Ekstern finansiering: Forskningsrådssystemet
 Afslutningsrapport:
 Projektleder: Overordnet: Kristen Sejrsen; Christian Mølgaard og Lars Hellgren er delprojektledere.
 Institution: University of Aarhus, Department of Animal Health, Welfare and Nutrition
 Deltagere: Tine Tholstrup, KU-LIFE; Lars Hellgren, DTU BioCentrum; Christian Mølgaard, KU-IHE.
 Offentliggørelse:
 Link til projekt:
 Publikationer:

Formål: Projektets formål er at etablere et netværk, der fokuserer på afdækning af mælk og mælkekomponentes indflydelse på human sundhed. Projektet består af 4 delprojekter.

Beskrivelse: Projektets formål er at etablere et netværk, der fokuserer på afdækning af mælk og mælkekomponenters indflydelse på human sundhed. Projektet består af fire delprojekter:

- a. Effekt af fodring på mælkens sammensætning og på livsstilssygdomme som overvægt, diabetes 2 og hjertekarsygdomme.
- b. Cholesteroltransport og mælkeprotein.
- c. Grønt foder øger den ernæringsmæssige værdi af mælkefedtet.
- d. Effekten af mælkeprotein på overvægt og det metaboliske syndrom hos børn.

Støtte til aktiviteter i delprojekt c og d, har været forelagt MFF's bestyrelse, og modtager støtte fra Mælkeafgiftsfonden.

Baggrund:

Grundet det relativt store indhold af mættet fedt har der i lang tid været stillet spørgsmålstegn ved mælkens sundhedsmæssige værdi på trods af det store indhold af vigtige næringsstoffer. Nyere undersøgelser tyder imidlertid på, at mælkeprodukter kan have en gunstig påvirkning på en række velfærdssygdomme, på trods af det høje indhold af mættet fedt. Baggrunden for dette paradoks er sandsynligvis, at mælk indeholder enkeltkomponenter med gunstig virkning. Forskningen har fokuseret på potentielle sygdomsforebyggende effekter af specifikke fedtsyrer, så som konjugeret linolsyre, samt forskellige proteinfraktioner, hvor f.eks. mælkeprotein synes at have positive virkninger på fedmerelaterede livsstilssygdomme, specielt til børn. Der er dog stadig

mange uafklarede spørgsmål i forhold til hvordan den intakte mælks sundhedseffekter påvirkes af de forskellige enkelkomponenter, samt i forhold til tidligere oversete komponenter med potentiel gavnlige effekt. Et andet vigtigt aspekt relaterer til at indholdet af flere komponenter påvirkes af køernes fodring. Derfor er muligt at via valg af foder og produktionssystem, at producere mælk og mælkeprodukter med specielle egenskaber. Formålet med det foreslåede netværk er derfor at kombinere studier af fodringens betydning for mælken indhold at sundhedsgavnlige komponenter med celle-, dyre- og humane interventionsstudier af virkningen af mælken og/eller mælkekomponenter. Netværket vil også samle og koordinere den danske forskningsindsats på området.

C. Grønt foder øger den ernæringsmæssige værdi af mælkefedtet:

Hypotese: Mælkefedt fra køer, der får grønt plantemateriale, har en positiv indflydelse på det metaboliske syndrom, delvist pga. indholdet af de meget aktive PPAR- α og RXR-antagonister, der dannes ved nedbrydelse af chlorofyl (phytansyre og phytol). Delprojektet ledes af Lars Hellgren, Institut for Systembiologi, DTU.

Hovedformålet med projektet er at klarlægge forbedringer i de sundhedsgavnlige egenskaber i mælk fra køer fodret med grønt plantemateriale, sammenlignet med mælk, der stammer fra køer fodret med sojakager eller lignende ikke grønt materiale. Resultaterne kan bruges som grundlag til udvikling af nye produkter med en tydeligere kvalitetsprofil (naturligt produktionssystem, sundere produkt etc.).

Metode:

Projektet er opdelt i tre delprojekter, men det er kun delprojekt **b** som er finansieret via midler fra MFF. Delprojekt **a** og **c** finansieres fra Forskningsudvalget for Kvæg, Innovationsloven samt Forskerskolen Food. Fase a og c er derfor mere overordnet beskrevet her.

1. Phytansyres indvirkning på insulin responset i mus og i dyrkede muskelceller. (1/1 2008 – 30/6 2010)
2. Sundhedsgavnlige egenskaber i mælkefedt ved fodring med grønt plantemateriale – Humant Interventionsforsøg (1/4 2008 – 31/12 2010)
3. Optimering af de sundhedsgavnlige egenskaber i mælkefedt ved fodring med grønt plantemateriale – Afdækning af mekanismer (1/8 2009 – 31/12 2010).

3. Sundhedsgavnlige egenskaber i mælkefedt ved fodring med grønt plantemateriale -Humant Interventionsforsøg (1/4 2008- 31/12-2010)

I 2008 udarbejdes forsøgsprotokol, ansøges til Etske Komite og der udføres et pilotforsøg. Til det humane interventionsforsøg rekrutterer vi forsøgspersoner med øget risikoprofil for diabetes type 2, baseret på prædiabetiske tilstande (alder 55-67 år, forhøjet plasma glucose, abdominal fedme baseret på livvidde, forhøjet blodtryk, forhøjet triglycerider og lavt HDL kolesterol). Med henblik på rekruttering af forsøgspersoner med den rette risikoprofil kontaktes ambulatorier og/el. praktiserende læger og relevante registre (fx Østerbrounderøgelsen – Copenhagen Heart Study) benyttes. Studiet bliver et enkelt-blindet randomiseret interventionsstudie med to parallelle forløb, der varer 16 uger. De udvalgte

forsøgspersoner bliver randomiseret udvalgt til en af to interventionsgrupper. Alle forsøgspersoner foretager en fire-dages vejet kostregistrering inden forsøget. På baggrund af denne kostregistrering vejledes den enkelte forsøgsperson i at erstatte 100 g af det daglige fedtindtag med 100 g mælkefedt. De to grupper får mælkefedt fra køer, som er fodret med henholdsvis grønt materiale, rig på forgrenede og n-3 fedtsyrer og en kontrol kost med mælkefedt med lavt indhold af disse specifikke fedtsyrer. Testmælkefedtet vil blive inkorporeret i brød, kager og udleveret som smør. For at undersøge virkning på risikoparametre for diabetes type 2 vil der blive taget blodprøver ved start og slut af interventionen, og der vil høstes hvide blodlegeme (mononukleære leukocytter), som vil blive brugt til analyse af PPAR- α - samt inflammatorisk (NF κ B)-regulerede gener, fedtsyresammensætning samt PPAR- α aktivering. For at undersøge virkning på insulinfølsomhed vil vi foretage en oral glucosetolerans test på en af de sidste dage i kostinterventionsperioden. Den fire-dages vejede kostregistrering vil blive gentaget i midten af kostinterventionsperioden for at sikre, at den rette mængde af det daglige fedtindtag substitueres af testmælkefedtet. Fedtsyresammensætning i plasma vil blive brugt som mål for forsøgspersonernes compliance, dvs om de har indtaget de respektive typer mælkefedt i interventionsperioden.

Risikoparametre der undersøges:

Insulinfølsomhed fra plasma glucose, insulin samt oral glucose tolerance test. Indvirkning på inflammatoriske markører (C- reaktivt protein, cytokiner). Indvirkning på blodlipider og lipolyse. I mononukleære leukocytter fra forsøgspersonerne vil desuden ekspresion af PPAR- α & NF κ B- aktiverede gener, mængde aktiveret PPAR- α samt fedtsyresammensætning blive undersøgt. Forsøgene vil blive udført på Institut for Human Ernæring, Fakultet for Biovidenskab, Københavns Universitet af lektor Tine Tholstrup, forskningsassistent / Phd studerende, laborant, diætist og køkkenassistent, som aflønnes af projektet. Genekspresion, PPAR- α aktivering og fedtsyresammensætning vil blive analyseret på BioCentrum-DTU af Phd studerende I, som er ansat på projektet (1/3 finansieret i gennem denne ansøgning) samt lektor Lars Hellgren.

Forventet udbytte:

Klarlæggelse af hvorvidt fodring med grønt plantemateriale giver mælkefedtet en fedtsyresammensætning, som påvirker risikoparametre for diabetes type 2 på gunstig måde i mennesker, samt for første gang at afdække om dette mælkefedt har en gunstig virkning på menneskets sundhed ved at inducere aktivering af gener under kontrol af PPAR α og/eller modvirke et kronisk inflammatorisk tilstand.

D: Effekten af mælkeprotein på overvægt og det metaboliske syndrom hos børn

Hypotese: Komponenter af mælkeproteinfraktioner har en gavnlig indflydelse på markører for metabolisk syndrom hos børn.

Delprojektet ledes af Christian Mølgaard, Institut for Human Ernæring, KU Life.

Den overordnede hypotese er, at det er mere gunstigt for overvægtige børn at drikke mager mælk end vand.

Derudover testes, om valle eller kasein er bedre end mager mælk.

De specifikke arbejdshypoteser er:
Hovedhypoteser:

- Et øget indtag af mager mælk/mælkeprotein-drik vil reducere graden af overvægt hos overvægtige pubertetsbørn mere end hvis der indtages tilsvarende mængde mineralvand.
- Et øget indtag af mager mælk/mælkeprotein-drik vil ændre kropssammensætningen i en gavnlig retning med en nedsat mængde central fedt hos overvægtige pubertetsbørn.
- Et øget indtag af mager mælk/mælkeprotein-drik vil forbedre biomarkører for følgetilstande af overvægt hos overvægtige pubertetsbørn.

Sekundære hypoteser:

- På trods af den akutte insulinøgende effekt, er det vores arbejdshypotese, at længere tids indtag af mager mælk/mælkeprotein-drik vil påvirke en række biomarkører for metaboliske syndrom i gavnlig retning hos overvægtige pubertetsbørn.
- Ved hjælp af NMR-baseret metabonomics på urin- og blodprøver forventer vi at kunne identificere vigtige biokemiske respons og biomarkører relateret til indtag af mager mælk/mælkeprotein-drik, og dermed opnå en øget forståelse for de biokemiske mekanismer involveret.
- Indtag af mineralvand vil medføre væggtab, sammenlignet med en periode uden intervention, pga. mindsket energiindtag.

Relevans for mejeriindustrien

Hvis det viser sig at et øget indtag af mager mælk er positivt for væggtkontrol hos overvægtige børn, vil det kunne anbefales, at mager mælk indgår som en vigtig del af overvægtige børns kost. Hvis det viser sig, at valle eller kasein med eller uden mælke mineraler har en positiv effekt, vil det være muligt at udvikle specielle drikke, der vil kunne bruges i behandling af overvægt.

Metode

Studiet vil blive udført som en parallel, randomiseret tre-måneders interventionsundersøgelse på Institut for Human Ernæring (IHE). Forsøgspersonerne rekrutteres via cpr-registeret, og udvælges ud fra oplysninger i svarbrev. De randomiseres til en af følgende grupper:

Gruppe 1: 1 liter mager mælk (skummet-/mini-/kærnemælk);

Gruppe 2: 1 liter valledrik;

Gruppe 3: 1 liter kasein-drik (koncentrationen af valle og kasein vil være 3,5 %). Der tilstræbes lavest muligt indhold af laktose, foreneligt med en acceptabel smag. Den endelige sammensætning aftales med Arla Foods Ingredients, der vil fremstille drikken, se bilag 3);

Gruppe 4: 1 liter mineralvand. Studiets design vil gøre det muligt at sammenligne alle fire interventioner med en periode uden intervention. En fjerdedel af børnene i hver gruppe vil blive rekrutteret og undersøgt med samme undersøgelsesprogram tre måneder før interventionens start.

Udover interventionen vil børnene blive bedt om at spise, drikke og leve som normalt. Der vil være 50 (25 piger og 25 drenge) i hver gruppe, svarende til i alt 200 forsøgspersoner. Dette giver mulighed for at detektere en forskel i vægtændring mellem grupperne på ca. 0,5 kg med en power på 80 %, og et signifikansniveau på 0,05. Følgende inklusionskriterier vil blive anvendt; alder 13-14 år, overvægtig eller fed (iso-BMI mellem 25 og 35 kg/m²), habituelt lavt indtag af mælk (≤ 250 ml/dag), ingen kroniske lidelser.

Der undersøges ved start og slut:

Antropometri: højde, vægt, abdominal og hoft omkreds, hudfoldsmåling af triceps og subscapularis, kropsfedt og fordeling ved dexta skanning

Pubertetsudvikling: selvrapporeret brystudvikling for piger og kønsbehåring for drenge

Fysisk aktivitet: registreres ved hjælp af Hay's Aktivitetsskema

Fæces: opsamles og undersøges for fedt, kalcium, kalciumsæber og energiindhold i en sub-population. Desuden vil der blive taget prøver fra til DNA baseret bestemmelse af tarmfloraens sammensætning.

Blodtryk: Comfort Cuff, Criticare Systems, Waukesha, WI, USA

Kost: registreres ved hjælp af prækodet kostdagbog sidste uge inden interventionens start samt i sidste uge i interventionen

Fastebloodprøver: *Vækst:* IGF-I, IGFBP-3. *Insulin metabolisme:* insulin, glukose, pro-insulin, c-peptid. *Metabolisk syndrom:* kolesterol; total, HDL og LDL, fri fede syrer, triacylglycerol, I-CAM, V-CAM, von Willebrandts factor, PAI-1, tPA, CRP, IL-6. *Overvægt og appetitregulering:* GLP-1, ghrelin, leptin, adiponectin, GIP. **Oral glukose tolerance test** med blodprøver ved 0, 30, 60, 120 minutter

NMR-baseret metabonomics: Der udføres metabolisk profilering af urin- og blodprøver ved hjælp af højt-opløselig ¹H NMR spektroskopi. Forsøgspersonerne vil af Institut for Human Ernæring få udleveret drikke til 2 uger ad gangen, og de vil efter interventionen modtage DKK 500,- for deltagelse. Studiet afsluttes med en tre-måneders periode, hvor alle børn tilbydes en gruppebaseret behandling af overvægt, der inddrager psykologiske aspekter, kost og fysisk aktivitet. Efter endt intervention vil deltagerne blive vejret og få målt kroppens fedtprocent ved hjælp af bioimpedans og hudfoldstykkelser.

Nyhedsværdi

Enkelte studier har antydnet, at mælk skal kunne have en positiv effekt på fedmegrad, fedtfordeling og risikomarkører for metabolisk syndrom. Men der er endnu ikke lavet kontrollerede interventionsstudier med overvægtige børn, der vil kunne undersøge dette.

Endvidere kan brugen af NMR-baseret metabonomics forventes at give ny, hidtil ukendt information om de endogene og eksogene biokemiske mekanismer involveret i indtagelse af mager mælk/mælkeproteindrik.