

# De beschermende werking van leptine en ghreline in donormelk



## Scriptie

Naam: Suzanne Vaarties  
Opleiding: Toegepaste Biologie  
Major: Biologie, Voeding en Gezondheid  
Plaats en datum: 1 juli, Zwolle  
Afstudeerdocent: Yolanda Maas

# De beschermende werking van leptine en ghreline in donormelk

Een literatuurstudie naar de beschermende werking van leptine en ghreline in donormelk tegen het ontwikkelen van overgewicht bij kinderen die zijn geboren bij een zwangerschapsduur van minder dan 32 weken.

## Scriptie

Naam: Suzanne Vaarties  
Opleiding: Toegepaste Biologie  
Major: Biologie, Voeding en Gezondheid  
Plaats en datum: 1 juli, Zwolle  
Afstudeerdocent: Yolanda Maas



### DISCLAIMER

Dit rapport is gemaakt door een student van Aeres Hogeschool als onderdeel van zijn/haar opleiding. Het is géén officiële publicatie van Aeres Hogeschool. Dit rapport geeft niet de visie of mening van Aeres Hogeschool weer. Aeres Hogeschool aanvaardt geen enkele aansprakelijkheid voor enige schade voortvloeiend uit het gebruik van de inhoud van dit rapport.

## Voorwoord

Met dit afstudeerrapport dat voor u ligt, rond ik mijn vierjarige opleiding Biologie, Voeding en Gezondheid met een literatuurstudie naar het beschermde effect van hormonen in donormelk af. Het idee voor het onderwerp is ontstaan uit een combinatie van mijn minoropdracht (over overgewicht) en mijn afstudeeropdracht (over een moedermelkbank). Het rapport is interessant voor iedereen die zich bezighoudt of geïnteresseerd is in optimale voeding voor (premature) baby's, waar donormelk een steeds meer voorkomende optie is geworden als de eigen moeder onvoldoende melkproductie heeft.

Graag wil ik mijn afstudeerdocent Yolanda Maas bedanken voor haar feedback tijdens het schrijfproces. Gedurende de periode waarin het literatuuronderzoek is uitgevoerd, kon ik met mijn vragen bij haar terecht en heeft zij mij richting gegeven als ik ergens tegenaan liep.

Zwolle, 1 juli 2020

## Inhoudsopgave

|  |    |
|--|----|
| Samenvatting.....  | 5  |
| Abstract .....   | 6  |
| Begrippenlijst.....  | 7  |
| Inleiding .....  | 5  |
| H2 Methode .....   | 9  |
| 2.1 Het literatuuronderzoek.....   | 9  |
| 2.2 Dataverzameling.....   | 9  |
| 2.3 Zoekwoorden en combinaties.....  | 10 |
| 2.4 Beoordeling en selectie literatuur.....  | 11 |
| 2.5 Analyse gevonden literatuur .....  | 11 |
| H3 Resultaten .....  | 12 |
| 3.1 Artikelen .....  | 12 |
| 3.2 Samenstelling van premature moedermelk m.b.t. de concentraties leptine en ghreline ..... | 13 |
| 3.3 Effect van bewerking van donormoedermelk.....  | 18 |
| 3.4 Gezondheidseffecten van leptine en ghreline in donormelk.....                            | 20 |
| H4 Discussie.....  | 21 |
| 4.1 Resultaten.....  | 21 |
| 4.2 Kritische reflectie op de gebruikte onderzoeksmethode.....                               | 21 |
| H5 Conclusie en aanbevelingen .....  | 22 |
| 5.1 Conclusie .....  | 22 |
| 5.2 Aanbevelingen.....   | 23 |
| 5.2.1 Aanbeveling voor de korte termijn .....  | 23 |
| 5.2.2 Aanbevelingen voor de lange termijn .....  | 23 |
| Literatuur.....  | 24 |

## Samenvatting

### *Introductie*

Borstgevoede kinderen hebben 13% minder kans op het ontwikkelen van overgewicht. Hormonen als leptine en ghreline in moedermelk zijn van invloed op de voedingsprogrammering van het kind en spelen een rol bij het honger- en verzadigingsgevoel. Echter kunnen te vroeg geboren baby's (tot 32 weken zwangerschap) niet aan de borst drinken en hebben veel moeders van deze prematuren onvoldoende melkproductie. Voor hen biedt gepasteuriseerde donormoedermelk een uitkomst. Het is echter onbekend wat de invloed van het verwerkingsproces is op de hormonen leptine en ghreline en welke bescherming zij nog bieden tegen het ontwikkelen van overgewicht bij kinderen die zijn geboren bij een zwangerschapsduur van minder dan 32 weken. Daarom is de volgende hoofdvraag opgesteld: "Wat is er bekend over de hormonen leptine en ghreline in donormelk als beschermende factor tegen het ontwikkelen van overgewicht bij kinderen die zijn geboren bij een zwangerschapsduur van minder dan 32 weken?"

### *Onderzoeksopzet*

De hoofdvraag is beantwoord aan de hand van drie deelvragen over respectievelijk de samenstelling van premature moedermelk, het effect van bewerking en de gezondheidseffecten van donormelk. Om de deelvragen te beantwoorden, is er een systematisch literatuuronderzoek uitgevoerd. Hiervoor zijn vier databanken en rapporten van drie instituten die onderzoek over gezondheid publiceren, geraadpleegd.

### *Resultaten*

Uit de literatuur blijkt dat de concentratie wat betreft de hormonen leptine en ghreline in moedermelk van moeders van premature baby's vergelijkbaar is met die in moedermelk van moeders van voldragen baby's. Er is tegenstrijdig bewijs over wat de invloed is van de bewerking van donormoedermelk op de aanwezige hoeveelheid leptine en ghreline in die melk. Daarnaast zijn er aanwijzingen dat donormoedermelk een beschermende werking heeft tegen het ontwikkelen van overgewicht op latere leeftijd. De rol van leptine en ghreline hierbij is echter onduidelijk.

### *Conclusie*

Er is onvoldoende "bewijs" van een beschermend effect van leptine en ghreline in bewerkte donormelk tegen het ontwikkelen van overgewicht bij baby's die zijn geboren bij een zwangerschapsduur van minder dan 32 weken.

### *Aanbevelingen*

Ondanks het nog ontbreken van voldoende bewijs van een beschermend effect van leptine en ghreline in bewerkte donormelk, wordt het gebruik van donormelk (i.p.v. kunstvoeding) aanbevolen om de kans op het ontwikkelen van overgewicht te verminderen. Ook wordt geadviseerd om kunstvoeding te optimaliseren en om meer onderzoek te doen naar het effect van de bewerking van donormelk op leptine en ghreline en de effecten m.b.t. de gewichtsonwikkeling bij met donormelk gevoede baby's.

## Abstract

### *Introduction*

Breastfed children are 13% less likely to develop overweight. Hormones like leptin and ghrelin in breast milk influence the nutritional programming of the child and play a role in being satisfied and having hunger. However, premature babies (less than 32 weeks of gestation) cannot be breastfed and the mothers of these prematures often have insufficient milk production. For them pasteurized donor milk can be a solution. However, it is unknown what the effect of processing of the donor milk is on the hormones leptin and ghrelin and what kind of protection they then still offer against the development of overweight in later life in babies born at less than 32 weeks of gestation. Therefore, the following research question has been formulated: "What is known about the hormones leptin and ghrelin in donor milk as a protective factor against developing overweight in babies born at less than 32 weeks of gestation?"

### *Study design*

The research question is divided into three sub-questions respectively about the composition of preterm breast milk, the effect of processing and the health effects of using donor milk. In order to answer the sub-questions, a systematic literature study has been conducted. Therefore, four databases were consulted to find relevant articles. In addition, reports from three research institutes were consulted.

### *Results*

Literature shows that the concentration of the hormones leptin and ghrelin in breast milk of mothers of preterm babies is similar to that in breast milk of mothers of full-term babies. There is conflicting evidence regarding the influence of processing donor milk on the amount of leptin and ghrelin. In addition, the use of donor milk seems to have a protecting effect against the development of overweight in adulthood. However, the roles of leptin and ghrelin remain unclear.

### *Conclusion*

There is insufficient "evidence" of a protective effect of leptin and ghrelin in processed donor milk against the development of overweight in premature babies with a gestational age less than 32 weeks.

### *Recommendations*

Despite the lack of sufficient evidence of a protective effect of leptin and ghrelin in processed donor milk, it is recommended to use donor milk (instead of formula) in order to reduce the risk of developing overweight. It is also recommended to optimize baby formula and to do more research about the effect of processing donor milk on leptin and ghrelin and the effects on weight development in donor milk fed babies.

## Begrippenlijst

|                     |  |
|---------------------|--|
| Adipokines          | Hormonen die worden afgescheiden door vetweefsel, waaronder ghreline en leptine.   |
| À term geboren baby | Een voldragen baby, die is geboren na een normale zwangerschapsduur (37-42 weken).   |
| BMI                 | De Body Mass Index (BMI) is een index die de verhouding tussen het gewicht en lichaamshouding aan geeft ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ). Het geeft een indicatie of er sprake is van ondergewicht, een gezond gewicht of overgewicht. |
| Borstvoeding        | Een zuigeling drinkt melk uit de borst van de moeder.  |
| Donormelk           | Moedermelk die is afgekolfd door een moeder en is gedoneerd aan een moedermelkbank.  |
| Ghreline            | Een hormoon dat voedselinname stimuleert.  |
| Leptine             | Een hormoon dat een rol speelt bij het reguleren van verzadiging.  |
| Magere moedermelk   | Gekolfde moedermelk waarbij het meeste vet in de melk kunstmatig is weggenomen om onderzoek te kunnen doen.  |
| Moedermelk          | Melk die van een moeder afkomstig is; dit kan borstvoeding zijn, maar ook gekolfde melk.   |
| Overgewicht         | Wanneer de BMI (Body Mass Index) gelijk is of hoger is dan 25,0.   |
| Obesitas            | Een vorm van ernstig overgewicht, wanneer de BMI (Body Mass Index) gelijk is of hoger dan 30,0.  |
| Prematuur           | Een kind dat is geboren bij een zwangerschapsduur van minder dan 37 weken.   |

## Inleiding

Elk jaar worden er wereldwijd miljoenen kinderen geboren. Niet alle kinderen worden geboren na een voldragen zwangerschap. Wanneer de zwangerschap minder dan 37 heeft geduurd, spreekt de WHO van prematuriteit of vroeggeboorte. Indien de duur van de draagtijd tussen de 28 en 32 was, wordt er gesproken van ernstige prematuriteit. Extreem premature baby's zijn geboren bij een zwangerschapsduur van minder dan 28 weken (Howson, Kinney & Lawn, 2012).

### *Te vroeg geboren kinderen*

In 2014 zijn er wereldwijd 140 miljoen kinderen geboren (Our World in Data, z.d.). Van hen werd naar schatting 14 miljoen (10,6%) te vroeg geboren. 15% van de 10,6% te vroeg geboren baby's wereldwijd werd geboren bij een zwangerschapsduur van minder dan 32 weken (Chawanpaiboon, Vogel, Moller et al., 2018). Dit is 1,6% van het totaal aantal geboren baby's. In Europa werd in 2015 ongeveer 1% van de baby's geboren voor 32 weken zwangerschap (Waelput & Harbers, 2018). In Nederland werd in 2018 1,4% van de kinderen geboren voor 32 weken zwangerschapsduur (Perined, 2019). Uit een rapport van de WHO blijkt dat het aantal vroeggeboorten elk jaar toe neemt (Howson, Kinney & Lawn, 2012). Het stijgend aantal vroeggeboorten vormt een groeiend probleem voor de volksgezondheid wereldwijd, omdat deze kinderen een verhoogd risico hebben op het ontwikkelen van diverse morbiditeiten die samenhangen met een ongezond gewicht (Savino, Liguori & Lupica, 2010; Swinburn, Sacks, Hall et al., 2011; Wang & Lobstein, 2006).

### *Overgewicht en gezondheidsrisico's*

De duur van de zwangerschap blijkt van invloed op het risico van ontwikkeling van overgewicht en zelfs obesitas bij het kind (Muganthan & Boyle, 2019). Bij overgewicht is het vetpercentage van het lichaam verhoogd, wat een risico vormt voor de gezondheid (World Health Organization, 2020). Voor volwassenen geldt dat een BMI gelijk of hoger dan 25,0 een indicatie geeft voor overgewicht. Bij een BMI van 30,0 of hoger is er sprake van obesitas, een ernstige vorm van overgewicht. Voor kinderen gelden andere BMI-waarden als indicatie voor overgewicht of obesitas (tabel 1) (Nederlands Centrum Jeugdgezondheid, 2012). Hierna kan 'overgewicht' gelezen worden voor zowel overgewicht als obesitas.

Onderzoek wijst uit dat extreem prematuur geboren baby's meer risico lopen om overgewicht te ontwikkelen gedurende de kindertijd in vergelijking met voldragen baby's (Muganthan & Boyle, 2019). Tevens wordt prematuriteit geassocieerd met hogere endocriene- en metabole complicaties bij de kinderen. Daarnaast vormt prematuriteit een verhoogd risico voor het ontwikkelen van metabole syndromen en bijbehorende morbiditeit op latere leeftijd. Op de lange termijn kan dit van invloed zijn op de gezondheid en het welzijn (Paz-Levy, Wainstock, Sergienko et al., 2017).

Tabel 1 BMI-waarden voor de indicatie van overgewicht (Nederlands Centrum Jeugdgezondheid, 2012).

| Leeftijd (jaar) | Jongens                          |                               | Meisjes                          |                               |
|-----------------|----------------------------------|-------------------------------|----------------------------------|-------------------------------|
|                 | Overgewicht (kg/m <sup>2</sup> ) | Obesitas (kg/m <sup>2</sup> ) | Overgewicht (kg/m <sup>2</sup> ) | Obesitas (kg/m <sup>2</sup> ) |
| 2               | 18,4                             | 20,1                          | 18,0                             | 19,8                          |
| 3               | 17,9                             | 19,6                          | 17,6                             | 19,4                          |
| 4               | 17,6                             | 19,3                          | 17,3                             | 19,4                          |
| 5               | 17,4                             | 19,3                          | 17,2                             | 19,2                          |
| 6               | 17,6                             | 19,8                          | 17,3                             | 19,7                          |
| 7               | 17,9                             | 20,6                          | 17,8                             | 20,5                          |
| 8               | 18,4                             | 21,6                          | 18,4                             | 21,6                          |
| 9               | 19,1                             | 22,7                          | 19,1                             | 22,8                          |
| 10              | 19,8                             | 24,0                          | 19,9                             | 24,1                          |
| 11              | 20,6                             | 25,1                          | 20,7                             | 25,4                          |
| 12              | 21,2                             | 26,0                          | 21,7                             | 26,7                          |
| 13              | 21,9                             | 26,8                          | 22,6                             | 27,8                          |
| 14              | 22,6                             | 27,6                          | 23,3                             | 28,6                          |
| 15              | 23,3                             | 28,3                          | 23,9                             | 29,1                          |
| 16              | 23,9                             | 28,9                          | 24,4                             | 29,4                          |
| 17              | 24,5                             | 29,4                          | 24,7                             | 29,7                          |
| 18              | 25,0                             | 30,0                          | 25,0                             | 30,0                          |



### *Voeding*

Epidemiologische studies wijzen uit dat naast factoren in de periode voorafgaand aan de conceptie en tijdens de zwangerschap, ook de periode na de bevalling van invloed is op de programmering van het kind voor zijn gezondheid op latere leeftijd. De samenstelling van moedermelk speelt een belangrijke rol bij de ontwikkeling van het kind (Garcia-Mantrana & Collado, 2016). Moedermelk vormt dan ook de gouden standaard voor het voeden van premature en voldragen baby's (Moro, Billeaud, Rachel et al., 2019). Onderzoek heeft aangetoond dat moedermelk een beschermende werking heeft op het ontwikkelen van overgewicht bij het kind (Arenz et al., 2004; Savino & Liguori, 2008; Brunner et al., 2014). Zo blijken baby's die borstvoeding hebben gekregen, 13% minder kans te hebben op het ontwikkelen van overgewicht en obesitas (Mazzocchi, Gianni, Morniroli et al., 2019).

### *Hormonen*

De beschermende werking van moedermelk blijkt deels het gevolg van bioactieve stoffen die de moedermelk bevat (Brunner et al., 2014). Deze bioactieve stoffen worden ook wel adipokines genoemd, die door het vetweefsel worden geproduceerd (Blüher, 2012). De stoffen zijn gekoppeld aan de metabole regulatie bij de zuigeling en van deze stoffen wordt verondersteld dat ze een rol spelen bij de vroege voedingsprogrammering van het kind (Meier, Patel & Esquerra-Zwiers, 2017). Ook kunnen bioactieve factoren uit moedermelk de groeifactoren bij het kind moduleren (Arenz et al., 2004). Leptine en ghreline zijn adipokines die voorkomen in moedermelk en een hormonale werking hebben (Kratzsch, Bae & Kiess, 2018). Ghreline en leptine spelen een rol bij de voedingsinname en de regulatie van het lichaamsgewicht. Er zijn aanwijzingen dat deze hormonen in moedermelk van invloed zijn op de energiebalans, energie-inname, groei en ontwikkeling en de daarbij horende gewichtstoename van het kind (Savino & Liguori, 2008; Kratzsch, Bae & Kiess, 2018; Brunner et al., 2014).

### *Leptine en ghreline*

Leptine is een hormoon dat een gevoel van verzadiging geeft. Hiermee reguleert het de behoefte om te eten en de energiebalans van het lichaam (Agostoni, 2005). Leptine in moedermelk speelt gedurende de lactatie mogelijk een rol in de regulatie van gewichtsonwikkeling bij gezonde baby's. De leptine in moedermelk kan via de maag van het kind in het bloed van het kind terechtkomen. Onderzoek laat zien dat kinderen die borstvoeding hebben gekregen, hogere leptineconcentraties in hun bloed hebben, dan kinderen die kunstvoeding hebben gekregen. Hierdoor krijgen de borstgevoede pasgeborenen een verzadigingssignaal, waardoor de voedingsinname stopt. De verandering in gewicht blijkt daarom ook kleiner in de periode dat er borstvoeding wordt gegeven dan bij de kunstgevoede kinderen (Doneray, Orbak, Yildiz, 2009).

Ghreline is daarentegen een hormoon dat een gevoel van honger geeft. Het is betrokken bij de korte- en lange-termijn regulatie van het energiemetabolisme (Agostoni, 2005). Voor het voeden neemt de concentratie van dit hormoon toe en na afloop van het voeden neemt de concentratie weer af. De ghrelineconcentratie blijkt in de eerste vier maanden van het leven van borstgevoede kinderen lager dan die bij kinderen die kunstvoeding hebben gekregen. Op de korte termijn leek dit niet tot een verschil in gewicht te leiden tussen deze twee groepen. Maar wanneer de kinderen acht tot twaalf maanden oud waren, hadden de kinderen die borstgevoed waren een langzamere gewichtstoename dan kinderen die kunstvoeding hebben gekregen. Ghreline in moedermelk lijkt daarmee een rol te spelen bij de regulatie van gewichtstoename van het kind op de langere termijn (Savino, Liguori, Fissore et al., 2005).

### *Groei*

Borstgevoede baby's laten een ander groeipatroon zien dan baby's die met kunstvoeding worden gevoed. Ook blijken borstgevoede baby's de eerste maanden een grotere vetmassa te hebben dan baby's die kunstvoeding krijgen. Het voeden met kunstvoeding wordt geassocieerd met een verhoogde toename van gewicht van het kind na de eerste drie levensjaren. De verschillen in groeipatroon en lichaamssamenstelling tussen baby's die borstvoeding of kunstvoeding krijgen, kan mogelijk verklaard worden door de endocriene reactie op de voeding. Ook kunnen bioactieve stoffen in de moedermelk de energie-inname en het metabolisme van het kind beïnvloeden (Savino, Fissore, Liguori et al., 2009).

Bij veel te vroeg geboren kinderen, is er naast van de vroeggeboorte ook vaak sprake van ondergewicht. Deze baby's worden naast prematuur, aangeduid met SGA (small-for-gestational age): ze zijn te klein en te licht voor hun leeftijd. Er wordt gedacht dat snel groeien, zogenaamde inhaalgroei waardoor de te vroeg geboren kinderen snel even groot zijn als een foetus of kind van vergelijkbare leeftijd, wenselijk is voor deze baby's (Savino, Lupica, Liguori et al., 2012). Veel kinderen die te klein zijn geboren op basis van de zwangerschapsduur, vertonen een 'inhaalgroei' (Cripps, Martin-Gronert & Ozanne, 2005).

Er is een verband gevonden tussen een laag geboortegewicht en snelle inhaalgroei (rapid catch-up growth) gedurende de postnatale periode, waarbij de toename in gewicht bestond uit een relatief grotere toename in vetmassa in vergelijking tot de toename in vetvrije massa (Savino, Fissore, Liguori et al., 2009). Een snelle postnatale gewichtstoename bij een baby met een laag geboortegewicht blijkt de eetlust te stimuleren (opwaarts reguleren). Er wordt gedacht dat dit op de korte termijn voordelig kan zijn voor de gezondheid van het kind, doordat het de morbiditeit en mortaliteit bij zuigelingen zou doen verminderen (Savino, Fissore, Liguori et al., 2009). Echter kan het op de langere termijn een risico vormen voor het ontwikkelen van obesitas. Dit zou het verband tussen een snelle postnatale groei en het verhoogde risico op stofwisselingsziekten, zoals diabetes type II op late leeftijd kunnen verklaren (Savino, Fissore, Liguori et al., 2009; Savino, Lupica, Liguori et al., 2012; Cripps, Martin-Gronert & Ozanne, 2005).

### *Voeding bij te vroeg geboren kinderen*

Voor de meeste prematuur geboren baby's is het niet mogelijk om aan de borst te drinken. Dit komt doordat te vroeg geboren kinderen fysiologisch en neurologisch onvoldoende ontwikkeld zijn. Afhankelijk van de zwangerschapsduur hebben zij geen tot een zwakke zuigkracht. Daarnaast hebben ze moeite met ademen of slikken (Zukova, Krumina & Buceniece, 2020). Dit maakt dat de medische toestand van het kind het vaak niet toe laat om borstvoeding te kunnen geven (Ikonen, Paavilainen, Helminen et al., 2017). Dit heeft tot gevolg dat veel moeders van premature baby's moeite hebben om te komen tot een volledige melkproductie (Geddes, Hartmann & Jones, 2013). Het is voor hen moeilijker om de lactatie te starten en te onderhouden (Ikonen, Paavilainen, Helminen et al., 2017). Te vroeg geboren kinderen worden daarom vaak gevoed door middel van een maagsonde, die via de mond of neus wordt ingebracht (Geddes, Hartman & Jones, 2013).

### *Donormelk*

Indien zuigelingen niet met eigen moedermelk gevoed kunnen worden, gaat de voorkeur uit naar het voeden met gedoneerde moedermelk, zeker indien dit veilig kan worden gefaciliteerd door een moedermelkbank (World Health Organization, 2011). Uit onderzoek blijkt dat veruit de meeste donoren een voldragen zwangerschap hebben gehad. Van de donoren was 23,1% moeder van een kind dat te vroeg geboren was. Slechts 9,9% van de donoren werd gevormd door vrouwen die een kind hadden gekregen met een draagtijd van minder dan 32 weken zwangerschap. (Sierra-Colomina, Carciá-Lara, Escuder-Vieco et al, 2014).

Om gedoneerde moedermelk veilig te faciliteren, dienen moedermelkbanken de gedoneerde moedermelk te pasteuriseren om schadelijke bacteriën en virussen onschadelijk te maken. De melk wordt gedurende dertig minuten bij 62,5 graden Celsius gepasteuriseerd (Moro et al., 2019). Pasteurisatie van de moedermelk heeft (deels) invloed op de voedingseigenschappen en aanwezige immunologische eigenschappen. Echter blijkt ook dat gepasteuriseerde melk enkele klinische voordelen behoudt, maar niet alle gezondheidsvoordelen van het geven van moedermelk kunnen ook worden toegeschreven aan donormelk (Bertino et al., 2009; Meier, Patel & Esquerra-Zwiers, 2017).

Het is echter nog onduidelijk wat de invloed is van het verwerkingsproces van donormelk op de aanwezigheid van de hormonen leptine en ghreline in de bewerkte melk en welke beschermende werking zij na bewerking nog hebben tegen het ontwikkelen van overgewicht bij kinderen die zijn geboren bij een zwangerschapsduur van minder dan 32 weken (Bertino et al., 2009).

### **Hoofd- en deelvragen**

Om te onderzoeken wat de beschermende werking van de hormonen leptine en ghreline in bewerkte donormelk is tegen het ontwikkelen van overgewicht bij te vroeg geboren kinderen, is de volgende hoofdvraag opgesteld:

“Wat is er bekend over de hormonen leptine en ghreline in donormelk als beschermende factor tegen het ontwikkelen van overgewicht bij kinderen die zijn geboren bij een zwangerschapsduur van minder dan 32 weken?”

Om de hoofdvraag te kunnen beantwoorden, zal er eerst een antwoord gezocht worden op de volgende deelvragen:

1. Wat is de samenstelling van moedermelk van moeders van baby's die zijn geboren bij een zwangerschapsduur van minder dan 32 weken m.b.t. de gehalten leptine en ghreline?
2. Wat is het effect van de bewerking van donormoedermelk op de hoeveelheid werkzame leptine en ghreline in de donormelk?
3. Welke effecten van de hormonen leptine en ghreline m.b.t. de gewichtontwikkeling worden er gezien bij het geven van bewerkte donormelk aan baby's die zijn geboren bij een zwangerschapsduur van minder dan 32 weken in vergelijking met de effecten die worden gezien bij borstgevoede kinderen?

Door bovenstaande hoofd- en deelvragen te beantwoorden, zal duidelijk worden wat er bekend is over de gezondheidsvoordelen van de hormonen leptine en ghreline in donormelk bij kinderen die zijn geboren bij een zwangerschapsduur van minder dan 32 weken. Deze informatie is bruikbaar voor professionals die werken met moeders (in spé) en hen voorlichten over de optimale voeding voor hun kind. Daarnaast bieden de inzichten mogelijk een vergrootte bereidheid onder vrouwen om moedermelk te doneren.

### *Leeswijzer*

In hoofdstuk 2 is beschreven hoe het onderzoek naar de antwoorden op de hoofd- en deelvragen is uitgevoerd. Daaropvolgend zijn in hoofdstuk 3 de resultaten van het onderzoek gegeven. In hoofdstuk 4 komt de discussie aan bod, waarna in hoofdstuk 5 de conclusie volgt. Tevens worden er in het laatste hoofdstuk aanbevelingen gedaan.

## H2 Methode

### 2.1 Het literatuuronderzoek

In dit onderzoek wordt bestudeerd wat er bekend is over twee hormonen in donormelk als beschermende factor tegen het ontwikkelen van overgewicht bij kinderen geboren bij een zwangerschapsduur van minder dan 32 weken. Ter beantwoording van deze vraag, zijn er vier deelvragen geformuleerd. Deze zijn met behulp van een systematisch uitgevoerd literatuuronderzoek beantwoord. In dit hoofdstuk is beschreven op welke wijze het literatuuronderzoek is uitgevoerd. Allereerst komen de manier van dataverzameling en de gehanteerde inclusie- en exclusiecriteria aan bod. Er is beschreven welke zoektermen en combinaties er zijn gebruikt voor het vinden van relevante literatuur. Na het zoekproces te hebben beschreven, wordt aangegeven hoe de gevonden bronnen zijn geselecteerd op kwaliteit en relevantie. Afsluitend wordt de gevonden literatuur geanalyseerd.

### 2.2 Dataverzameling

Om de deelvragen te beantwoorden, is er gebruik gemaakt van verschillende wetenschappelijke databanken, te weten: Springer Link, Science Direct, Wiley Online Library en Pubmed. Ook zullen sites van organisaties met wetenschappelijke rapporten op het gebied van gezondheid worden geraadpleegd, waaronder de sites van de WHO, het RIVM en het NIVEL. Om relevante artikelen te verkrijgen, zijn er voorafgaand diverse inclusie- en exclusiecriteria opgesteld (tabel 2). Deze criteria zijn ingevoerd in de gebruikte databanken om er onder andere voor te zorgen dat het gevonden materiaal niet verouderd is.

*Tabel 1 Inclusie- en exclusiecriteria*

| Criteria         | Inclusiecriteria   | Exclusiecriteria  |
|------------------|--|---|
| Jaartal          | Artikelen die zijn geschreven tussen het jaar 2000 en 2020   | Artikelen die zijn geschreven voor 2000. Indien noodzakelijk, kan er een uitzondering worden gemaakt gebaseerd op het belang en de kwaliteit van de bron          |
| Taal             | Het artikel is geschreven in het Engels  | Overige talen   |
| Soort artikel    | Wetenschappelijk artikel en peer-reviewed of wetenschappelijk rapport (bijv. van de WHO)   | Niet-wetenschappelijke artikelen of rapporten die zijn gepubliceerd door een ondeskundige organisatie   |
| Toegankelijkheid | Het volledige artikel is toegankelijk  | Het volledige artikel is ontoegankelijk   |
| Betrouwbaarheid  | De bronnen dienen van betrouwbare afkomst te zijn. Dit is beoordeeld aan de hand van de auteur en de organisatie die het artikel heeft gepubliceerd. | De schrijvers (auteur of organisatie) van het artikel hebben een eigen belang bij het publiceren van het artikel in verband met de betrouwbaarheid van de inhoud. |

## 2.3 Zoekwoorden en combinaties

Bij het zoeken naar relevante artikelen, is gebruik gemaakt van een zoekmethode op basis van woorden. Hierbij is gebruik gemaakt van woorden die kenmerkend zijn voor de desbetreffende deelvraag (Weber, 2011). De trefwoorden gebruikt voor het vinden van geschikte literatuur zijn gebaseerd op de trefwoorden die naar voren kwamen gedurende de oriëntatiefase van het onderzoek. Per deelvraag zijn de gebruikte zoekwoorden weergegeven in tabel 3. De zoekcombinaties zijn met behulp van de Boleaanse operatoren OR en AND ingevoerd in de databanken (Green-I, 2017). Tevens is er bij het verzamelen van relevantie literatuur gebruik gemaakt van het sneeuwbaaleffect. Hierbij zijn bruikbare publicaties en zoektermen uit de referenties van de gevonden literatuur gebruikt.

Tabel 2 Zoektermen en zoekcombinaties die gebruikt zijn bij de vier deelvragen.

| Zoektermen en synoniemen   | Deelvraag   | Zoekcombinaties  |
|--|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>– Composition, concentration</li> <li>– Breast milk, mother milk</li> <li>– Premature, preterm</li> <li>– Hormones, adipokines leptin, ghrelin</li> </ul> | Deelvraag 1: Wat is de samenstelling van moedermelk van moeders van baby's die zijn geboren bij een zwangerschapsduur van minder dan 32 weken m.b.t. de gehalten leptine en ghreline?   | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Composition OR concentration AND breast milk OR mother milk</li> <li>– Composition OR concentration AND breast milk OR mother milk AND premature OR preterm</li> <li>– Hormones OR adipokines AND breast milk OR mother milk</li> <li>– Leptin OR ghrelin AND breast milk OR mother milk</li> <li>– Composition OR concentration AND hormones OR adipokines AND premature OR preterm</li> <li>– Composition OR concentration AND leptin OR ghrelin AND premature OR preterm</li> </ul>  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>– Processing, pasteurization</li> <li>– Donor milk, donor human milk, DHM</li> <li>– Health, overweight, obesity, weight gain</li> </ul>                  | Deelvraag 2: Wat is het effect van de bewerking van donormoedermelk op de hoeveelheid werkzame leptine en ghreline in de donormelk?   | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Hormones OR adipokines AND processing OR pasteurization</li> <li>– Leptin OR ghrelin AND processing OR pasteurization</li> <li>– Processing OR pasteurization AND donor milk OR donor human milk OR DHM</li> <li>– Hormones OR adipokines AND processing OR pasteurization AND donor milk OR donor human milk OR DHM</li> <li>– Leptin AND ghrelin AND processing OR pasteurization AND donor milk OR donor human milk OR DHM</li> <li>– Hormones OR adipokines AND donor milk OR donor human milk OR DHM</li> <li>– Leptin OR ghrelin AND donor milk OR donor human milk OR DHM</li> </ul> |
|  | Deelvraag 3: Welke gezondheidseffecten (m.b.t. de gewichtsonwikkeling) van de hormonen leptine en ghreline worden er nog gezien bij het geven van bewerkte donormelk aan baby's die zijn geboren bij een zwangerschapsduur van minder dan 32 weken? | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Health OR overweight OR obesity OR weight gain AND donor milk OR donor human milk OR DHM</li> <li>– Health OR overweight OR obesity OR weight gain AND premature OR preterm AND donor milk OR donor human milk OR DHM</li> <li>– Hormones OR adipokines AND donor milk OR donor human milk OR DHM AND premature OR preterm</li> <li>– Leptin AND ghrelin AND donor milk OR donor human milk OR DHM AND premature OR preterm</li> </ul>  |

## 2.4 Beoordeling en selectie literatuur

Per combinatie van zoektermen in de desbetreffende zoekmachine, zijn telkens de eerste vijftig titels bekeken. Indien de titel voldoende relevantie toonde, is het abstract van het artikel bestudeerd. Indien er ook dan voldoende relevantie bleek, is de rest van het artikel gelezen. Hiermee werd dan de bruikbaarheid van de desbetreffende bron vastgesteld voor nadere analyse.

## 2.5 Analyse gevonden literatuur

Indien de bron voldeed aan de gestelde criteria en relevante informatie bevatte voor het beantwoorden van een deelvraag, is deze opgenomen in de matrix voor datacollectie (zie tabel 4). De tabel bestaat uit meerdere kolommen waarin de belangrijkste informatie van de bron werd verzameld in verschillende kolommen. In de eerste kolom is aangegeven welke databank of referentie er is gebruikt. In de tweede kolom werden de gebruikte zoekwoorden en zoekcombinaties ingevuld. De titel van het artikel werd in de derde kolom ingevuld. De belangrijkste bevindingen van het artikel zijn in de vierde kolom beschreven. De DOI, informatie over de publicatiedatum en of het artikel peer-reviewed was, werden in respectievelijk kolom vijf, zes en zeven genoteerd. In de achtste kolom is genoteerd voor welke deelvraag of deelvragen de desbetreffende bron bruikbaar was. Daarnaast is er van het zoekproces een stroomdiagram gemaakt, waarin bij iedere fase het aantal overgebleven geschikte publicaties per deelvraag is vermeld (zie figuur 1 in paragraaf 3.1).

*Tabel 4 Matrix voor datacollectie*

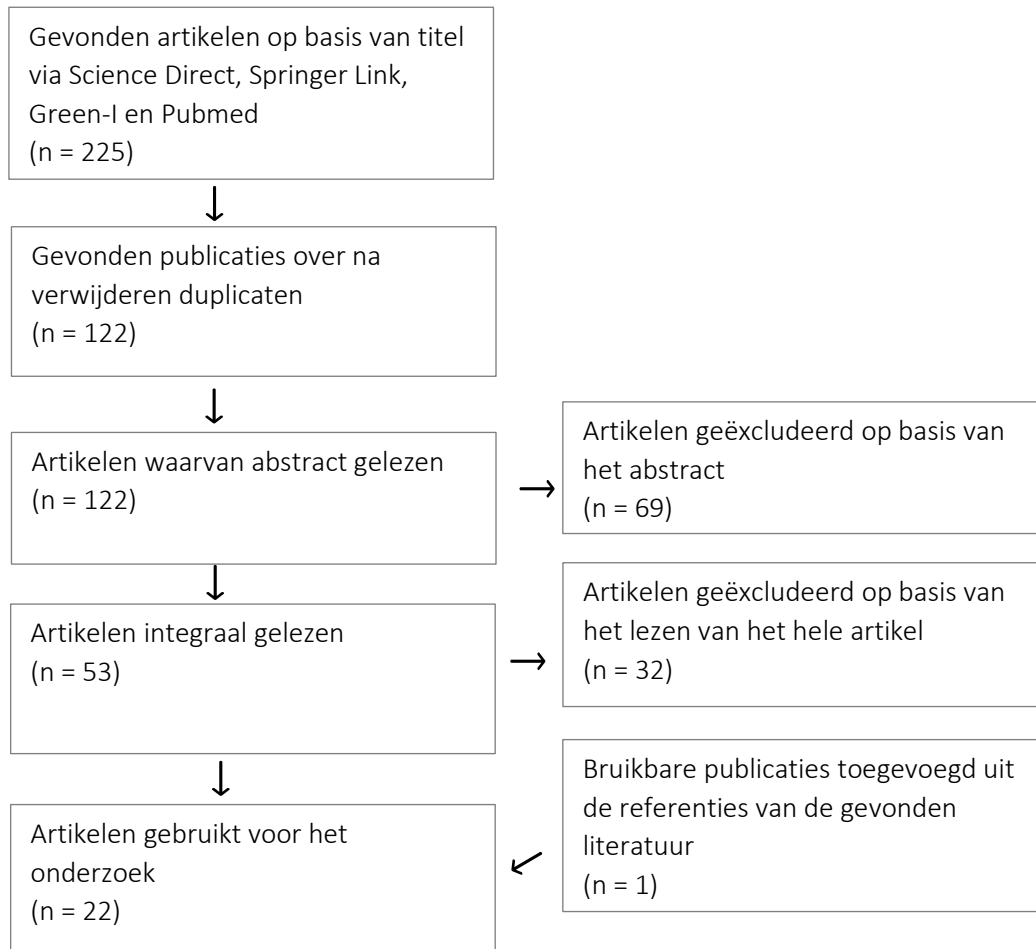
| Databank of referentie | Zoek-woorden | Titel | Belangrijke bevindingen | DOI | Publicatiedatum na 2000 (ja/nee) | Peer-reviewed (ja/nee) | Bruikbaar voor deelvraag (1, 2, 3 of 4) |
|------------------------|--------------|-------|-------------------------|-----|----------------------------------|------------------------|---|
| -                      | -            | -     | -                       | -   | -                                | -                      | -                                       |

Met de informatie uit de bronnenmatrix kunnen nu de deelvragen gaan worden beantwoord in hoofdstuk 3 “Resultaten”.

## H3 Resultaten

### 3.1 Artikelen

In het komende hoofdstuk zijn de resultaten van het literatuuronderzoek weergegeven. Per deelvraag is beschreven wat er in de literatuur over bekend is. Voor het beantwoorden van de deelvragen zijn in totaal 22 artikelen gebruikt. De selectieprocedure die dit aantal bruikbare artikelen heeft opgeleverd is in het onderstaande stroomdiagram weergegeven (zie figuur 1).



*Figuur 1 Stroomschema schematische weergave van het selectieproces van de artikelen.*

### 3.2 Samenstelling van premature moedermelk m.b.t. de concentraties leptine en ghreline

In deze paragraaf worden de resultaten van de eerste deelvraag gepresenteerd: “Wat is de samenstelling van moedermelk van moeders van baby’s die zijn geboren bij een zwangerschapsduur van minder dan 32 weken m.b.t. de gehalten leptine en ghreline?” In tabel 5 zijn de belangrijkste bevindingen weergegeven.

Tabel 5 Belangrijkste bevindingen samenstelling van premature moedermelk m.b.t. de concentraties leptine en ghreline

| Belangrijkste bevindingen leptine  | Bron   |
|--|--|
| Zwangerschapsduur niet van invloed op leptineconcentratie moedermelk<br>- mediaan leptineniveau (2 weken na bevalling): 6,02 ng/mL<br>- mediaan leptineniveau (4 weken na bevalling): 5,18 ng/mL   | Resto, O’Connor, Leef et al., 2001   |
| Concentratie leptine in moedermelk van moeders met te vroeg geboren baby’s is vergelijkbaar met moedermelk van moeders met voldragen baby’s.   | Savino, Liguori & Lupica, 2010 (review)<br>Savino, Fissore, Liguori et al., 2009 (review)  |
| Concentratie leptine in magere moedermelk hoger bij moeders met te vroeg geboren baby’s<br>- Concentratie leptine 0,6 - 5,3 ng/mL in magere moedermelk   | Gila-Diaz, Arribas, Algara et al., 2019 (review)   |
| De hoeveelheid leptine neemt in periode (dag 3-28 van lactatie) af, maar niet significant.<br>- gemiddelde concentratie dag 3: 0,70 ng/mL<br>- gemiddelde concentratie dag 28: 0,50 ng/mL  | Eilers, Ziska, Harder et al., 2011   |
| Concentratie leptine is het hoogst in de colostrum en overgangsmelk  | Meier, Patel & Esquerra-Zwiers, 2017 (review)  |
| Geen significante veranderingen van hoeveelheid leptine gedurende lactatieperiode<br>- gemiddelde concentratie 1 week na bevalling: 0,676 ng/ml<br>- gemiddelde concentratie 4 weken na bevalling: 0,739 ng/ml   | Hsu, Chen, Lin et al, 2014   |
| Concentratie hoogt in biest en neemt daarna een beetje af, maar niet significant<br>- gemiddelde concentratie 2-3 dagen na bevalling: 1,15 ng/ml<br>- gemiddelde concentratie 4-5 dagen na bevalling: 0,79 ng/ml   | Bielicki, Huch & von Mandach, 2004   |
| <b>Belangrijkste bevindingen ghreline</b>  | <b>Bron</b>  |
| Concentratie ghreline tussen 73 tot 6000 pg/mL   | Gila-Diaz, Arribas, Algara et al., 2019 (review)   |
| Concentratie ghreline hoger in colostrum en overgangsmelk  | Meier, Patel & Equerra-Zwiers, 2017 (review)   |
| Concentratie ghreline in moedermelk van moeders met te vroeg geboren baby’s is vergelijkbaar met moedermelk van moeders met voldragen baby’s. Zwangerschapsduur is niet van invloed.   | Slupecka-Ziemilska, Wolinski, Herman et al., 2020<br>Salvino & Liguori, 2008 (review)<br>Salvino, Lupica, Liguori et al., 2012 (review)<br>Ilcol & Hizli, 2007 |
| Concentratie ghreline in volle moedermelk is hoger dan in magere moedermelk<br>- Mediane concentratie ghreline in volle moedermelk van moeders met te vroeg geboren baby’s: 2500 pg/ml<br>Mediane concentratie ghreline in volle moedermelk van moeders met op tijd geboren baby’s: 1575 pg/ml<br>Geen significant verschil tussen concentratie ghreline in moedermelk van moeders met op tijd of te vroeg geboren baby’s. | Kierson, Dimatteo, Locke et al., 2006  |
| Volle moedermelk bevat meer ghreline dan ghreline dan magere moedermelk  | Savino, Lupica, Liguori et al., 2012 (review)<br>Savino, Fissore, Liguori et al., 2009 (review)  |



De samenstelling van borstvoeding is onderhevig aan verschillende invloeden, zoals de leeftijd van de vrouw, het aantal zwangerschappen, de body mass index en het voedingspatroon. Ook gedurende de lactatieperiode past de samenstelling zich aan, zelfs gedurende de dag en een voeding kunnen er verschillen zijn in de melkcompositie (Gila-Diaz, Arribas, Algara et al., 2019). Bioactieve factoren in moedermelk, zoals hormonen, blijken in hogere mate aanwezig te zijn in de melk van moeders van te vroeg geboren kinderen, dan van moeders waarvan de kinderen voldragen zijn (Gila-Diaz, Arribas, Algara et al., 2019).

### *Leptine*

Het onderzoek van Resto, O'Connor, Leef et al. (2001) was het eerste onderzoek dat heeft aangetoond dat leptine aanwezig is in de moedermelk van moeders waarvan de kinderen te vroeg zijn geboren (Resto, O'Connor, Leef et al., 2001). In het onderzoek is de concentratie leptine in moedermelk bestudeerd bij vrouwen die zijn bevallen na een zwangerschap van 23 tot maximaal 34 weken. De gemiddelde postmenstruele leeftijd op het moment van melkdonatie was  $30 \pm 2$  weken (met een spreiding van tussen de 25 en 35 weken). Het mediane leptine niveau was 5,28 ng/mL. Het gemiddelde leptineniveau twee weken na bevalling was  $6.02 \pm 8.97$  ng/mL. Dit verschilde niet significant van de leptineconcentratie vier weken na de bevalling ( $5.18 \pm 4.96$  ng/mL). De hoeveelheid leptine in moedermelk bleek niet afhankelijk van de zwangerschapsduur op het moment van de geboorte (Resto et al., 2001).

Uit verschillende reviews blijkt dat leptine in vergelijkbare hoeveelheden voorkomt in moedermelk van moeders met te vroeg geboren kinderen als in moedermelk van moeders met voldragen baby's (Savino, Liguori & Lupica, 2010; Savino, Fissore, Liguori et al., 2009). Echter kunnen de hoeveelheden wel lager kunnen zijn na een vroegtijdige bevalling in vergelijking met bij een voldragen baby (Savino, Fissore, Liguori et al., 2009).

### *Leptine in magere moedermelk*

De leptineconcentratie in magere moedermelk verschilt van de concentratie in de gehele melk (Gila-Diaz, Arribas, Algara et al., 2019). In het onderzoek van Diaz et al. werd gebruik gemaakt van magere moedermelk om de leptineconcentraties in te kunnen meten. Bij magere moedermelk is het meeste vet in de melk kunstmatig weggenomen. De concentratie van leptine varieert van 0,6 ng/mL tot 5,3 ng/mL in premature magere melk. Dit is hoger dan de leptinespiegels van (volle) moedermelk van op tijd geboren kinderen. De concentratie van leptine is ook lager in magere melk van moeders met op tijd geboren kinderen, met gemiddeld 0,1 tot 3,4 ng/mL leptine. Bovendien blijkt de concentratie van leptine lager in moedermelk van kinderen die in de vroege postnatale periode een versnelde groei laten zien. Deze bevinding suggereert dat het hormoon leptine een belangrijke rol heeft bij de groei, regulatie van eetlust en voeding in de kindertijd. De vroeg postnatale periode lijkt hierin van grote invloed te zijn (Gila-Diaz et al., 2019).

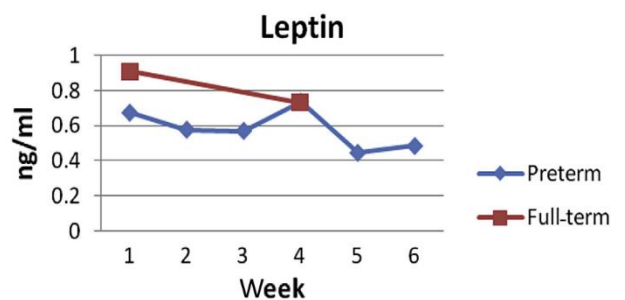
### *Veranderingen gedurende de lactatieperiode*

In een onderzoek naar de concentratie van leptine in moedermelk, is de moedermelk van moeders waarvan kinderen te vroeg geboren zijn (tussen 24 en 36 weken zwangerschap) vergeleken met moedermelk van moeders die op tijd zijn bevallen (tussen 37 en 41 weken zwangerschap) (Eilers, Ziska, Harder et al., 2011). De melk werd op dag drie en 28 van de lactatie verzameld. De gemiddelde zwangerschapsduur van de premature groep bedroeg 32 weken. De leptine werd gemeten in magere moedermelk. Op de lactatieverzamelingsdagen (dag drie en dag 28) bleek de concentratie leptine in moedermelk niet te verschillen tussen moeders van te vroeg geboren kinderen en moeders van wie het kindje op tijd is geboren. De hoeveelheid leptine bleek tijdens de periode tussen dag 3 en 28 bij beide

groep moeders wel af te nemen; niet significant bij de moedermelk van de moeders van te vroeg geboren baby's en wel significant bij de moedermelk van de moeders met op tijd geboren baby's. De melk die op de derde dag was afgenomen bij moeders van te vroeg geboren kinderen, bevatte gemiddeld  $0.70 \pm 0.79$  ng/mL leptine. In de melk die op dag 28 was afgenomen bij deze groep, was de concentratie leptine  $0.50 \pm 0.40$  ng/mL in magere moedermelk (Eilers et al., 2011).

Ook in een ander onderzoek is de concentratie van leptine in volle moedermelk van moeders van te vroeg geboren baby's gedurende de lactatieperiode onderzocht. De concentratie van leptine blijkt het hoogst in het colostrum en de overgangsmelk van preterme moedermelk in vergelijking met rijpe moedermelk (Meier, Patel & Esquerra-Zwiers, 2017).

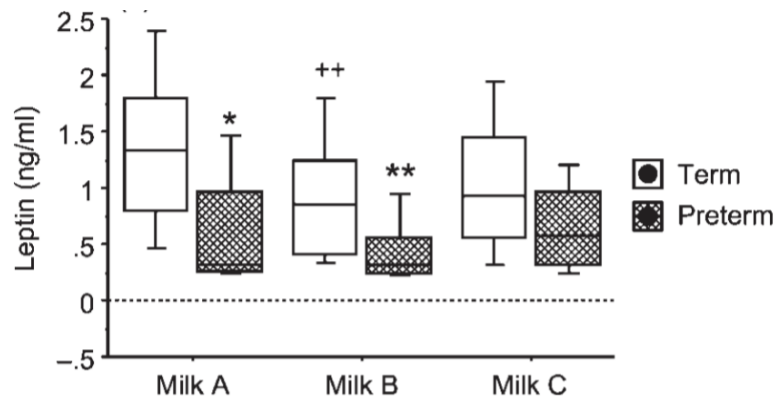
Daarnaast toonde een studie naar de hoeveelheid leptine in moedermelk van moeders met een baby geboren bij een zwangerschapsduur van minder dan 35 weken ook geen significante veranderingen van de hoeveelheid gedurende de eerste vier tot zes weken van lactatie (figuur 2) (Hsu, Chen, Lin et al., 2014). In deze studie werden moeders met een zwangerschapsduur van minder dan 35 weken vergeleken met moeders waarvan de kinderen voldragen waren. De gemiddelde zwangerschapsduur van de te vroeg geboren baby's was  $29,88 \pm 2,39$  weken. In de eerste week na de bevalling werd er een gemiddelde concentratie van  $0,676$  ng/ml  $\pm 0,24$  leptine gemeten in de premature moedermelk; na vier weken werd een gemiddelde concentratie gemeten van  $0,739 \pm 0,51$  ng/ml leptine (Hsu et al., 2014).



Figuur 2 Hoeveelheid leptine in premature moedermelk gedurende de eerste vier tot zes weken van lactatie (Hsu et al., 2014).

#### Aangepaste samenstelling

Uit een longitudinaal en vergelijkend onderzoek bleek moedermelk van moeders met te vroeg geboren kinderen een compenserende samenstelling te hebben voor het te vroeg geboren kind (Bielicki, Huch & von Mandach, 2004). De periode van de biest wordt verlengd en de overgang naar de rijpe melk wordt vertraagd. Hoe korter de zwangerschap, hoe groter de groeistimulerende factoren in de moedermelk zijn. In het onderzoek werd onderzocht of dit ook gold voor leptine. Dit werd onderzocht bij de moedermelk van moeders van te vroeg geboren baby's (minder dan 37 weken zwangerschap). De melk werd in drie intervallen verzameld; na 2-3 dagen (A), na 4-5 dagen (B) en 4-6 weken (C) na de bevalling. De gemiddelde zwangerschapsduur van de groep met te vroeg geboren baby's was  $32.11 \pm 1.16$  weken, met een mediaan van 33,57 weken ( $n =$  negen vrouwen). Leptine bleek het meest aanwezig in de melk na 2-3 dagen (interval A). De gemiddelde hoeveelheid leptine was toen  $1,15 \pm 0,12$  ng/ml (mediaan 1,04 ng/ml). Hierna daalde de hoeveelheid leptine in premature moedermelk in interval B (na 4-5 dagen) naar  $0,79 \pm 0,10$  (0,56 mediaan) ng/ml. Hierna bleef de hoeveelheid leptine min of meer gelijk. De hoeveelheid leptine veranderde echter niet significant over de drie intervallen (figuur 3) (Bielicki et al., 2004).



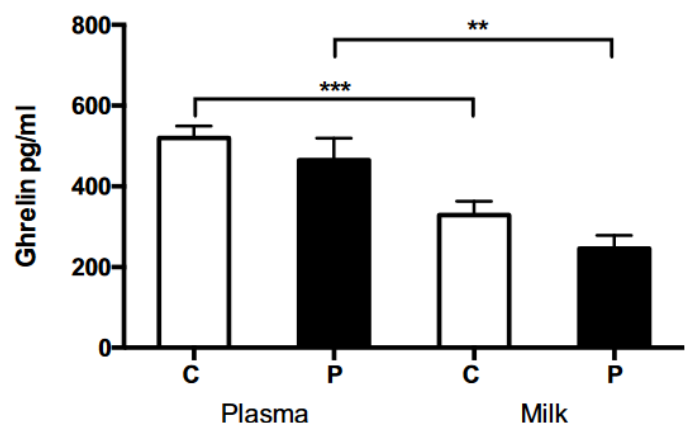
Figuur 3 Boxplot van de concentratie leptine in moedermelk van moeders met op tijd en te vroeg geboren baby's in verschillende intervallen. Interval A (2-3 dagen postpartum), interval B (4-5 dagen postpartum) en interval C (4-6 weken postpartum) (Bielicki, Huch & von Mandach, 2004).

Het onderzoek concludeerde dat de leptinespiegels in de colostrum gelijk bleven aan de hoeveelheid leptine in de overgangsmelk bij moeders van te vroeg geboren kinderen. Dit was bij moedermelk van moeders van voldragen baby's niet het geval (Bielicki et al., 2004).

#### Ghreline

Ook het hormoon ghreline komt zowel voor in premature als in niet-premature moedermelk (Gila-Diaz, Arribas, Algara et al., 2019). In het colostrum en de overgangsmelk van moedermelk van moeders van te vroeg geboren baby's, is de concentratie ghreline hoger dan in rijpe moedermelk (Meier, Patel & Esquerra-Zwiers, 2017). De concentraties van het hormoon variëren van 73 tot 6000 pg/ml. Ook is er een positieve correlatie gevonden tussen de ghrelineconcentratie in moedermelk en de toename van het gewicht van het kind. Hierdoor lijkt het hormoon ghreline mogelijk van invloed te zijn op de postnatale groei van het kind. Kinderen die borstvoeding hadden gekregen, hadden lagere serumspiegels van ghreline, dan kinderen die kunstvoeding kregen. Er wordt vermoed dat kinderen die met kunstvoeding gevoed zijn, een grote stimulus krijgen om te eten, waardoor hun groei en gewicht ook toe neemt. Mogelijk kan dit het beschermde effect van borstvoeding tegen het ontwikkelen van overgewicht in de kindertijd en volwassenheid verklaren (Gila-Diaz, Arribas, Algara et al., 2019).

Ook in een andere studie is de concentratie ghreline in moedermelk onderzocht bij moeders van op tijd geboren kinderen en moeders waarvan de kinderen te vroeg waren geboren (voor 36 weken zwangerschap) (Slupecka-Ziemilska, Wolinski, Herman et al., 2020). De gemiddelde zwangerschapsduur van de moeders van de te vroeg geboren baby's, bedroeg  $33.8 \pm 2.3$  weken ( $n = 20$ ). De moedermelk werd drie dagen na de bevalling verzameld. Er bleek geen significant verschil tussen de concentratie ghreline in moedermelk van moeders van te vroeg geboren baby's of van moeders van op tijd geboren kinderen (figuur 4). Uit de studie is geconcludeerd dat de zwangerschapsduur niet van invloed is op de concentratie ghreline in moedermelk (Slupecka-Ziemilska et al., 2020).



Figuur 4 Concentratie ghreline in bloedplasma van en moedermelk voor op tijd geboren kinderen (C) of te vroeg geboren kinderen (P) (Slupecka-Ziemilska et al., 2017).

Tevens melden drie onderzoeken dat de concentratie ghreline in moedermelk van prematuur geboren baby's komt in vergelijkbare concentraties voor als bij moedermelk van niet-prematuuren (Salvino & Liguori, 2008; Salvino, Lupica, Liguori et al., 2012; Icol & Hizli, 2007). Een andere studie toonde bovendien geen significante verschillen tussen de hoeveelheid ghreline in moedermelk van moeders van te vroeg geboren baby's en moedermelk van moeders van op tijd geboren baby's (Savino, Liguori & Lupica, 2010).

#### *Ghreline in magere moedermelk*

Ook is de concentratie van ghreline onderzocht in zowel volle als in magere moedermelk. Bij magere moedermelk is het meeste vet uit de volle melk kunstmatig is weggenomen. In het onderzoek van Kierson, Dimatteo, Locke et al. (2006) is de concentratie ghreline onderzocht in zowel moedermelk van moeders van te vroeg geboren baby's, als van moeders van op tijd geboren baby's. De te vroeg geboren baby's waren geboren tussen de 27 en 32 weken zwangerschap (10 deelnemers). De gemiddelde zwangerschapsduur van deze groep bedroeg 30,4 weken. Na zeven tot 21 dagen na bevalling werd de moedermelk verzameld. De concentratie ghreline in volle melk bleek hoger dan in magere melk, respectievelijk 2125 pg/ml en 595 pg/ml leptine (tabel 6). De mediane hoeveelheid ghreline in volle moedermelk van moeders met te vroeg geboren baby's was 2500 pg/ml, met waardes variërend van 520 tot 6000+ pg/ml. Bij de volle moedermelk van moeders waarvan de kinderen op tijd zijn geboren, was de mediane hoeveelheid 1575 pg/ml, variërend van 26 tot 6000+ pg/ml leptine. Het verschil tussen de hoeveelheid in moedermelk van te vroeg of op tijd geboren baby's, bleek niet significant ( $p = 0,38$ ) (Kierson et al., 2006).

*Tabel 6 Concentratie ghreline in magere en volle moedermelk (Kierson et al., 2006).*

|                    | Ghrelin        |               |          |
|--------------------|----------------|---------------|----------|
|                    | Median (pg/ml) | Range (pg/ml) | <i>p</i> |
| Whole milk         | 2125           | 260–6000+     | <0.001   |
| Skim milk          | 595            | 420–1300      |          |
| Whole term milk    | 1575           | 260–6000+     | 0.38     |
| Whole preterm milk | 2500           | 520–6000+     |          |

Ook twee andere onderzoeken rapporteren dat volle moedermelk van moeders van te vroeg geboren baby's meer ghreline bevat dan magere moedermelk (Savino, Lupica, Liguori et al., 2012; Savino, Fissore, Liguori et al., 2009).

### 3.3 Effect van bewerking van donormoedermelk

De gevonden literatuur over het effect van de bewerking van donormoedermelk is in deze paragraaf beschreven. Hiervoor is de reeds bekende informatie in kaart gebracht omtrent deelvraag 2: “Wat is het effect van de bewerking van donormoedermelk op de hoeveelheid werkzame leptine en ghreline in de donormelk?” In tabel 7 zijn de belangrijkste bevindingen weergegeven. Er is eerst ingegaan op het effect op leptine, waarna het effect op ghreline wordt toegelicht.

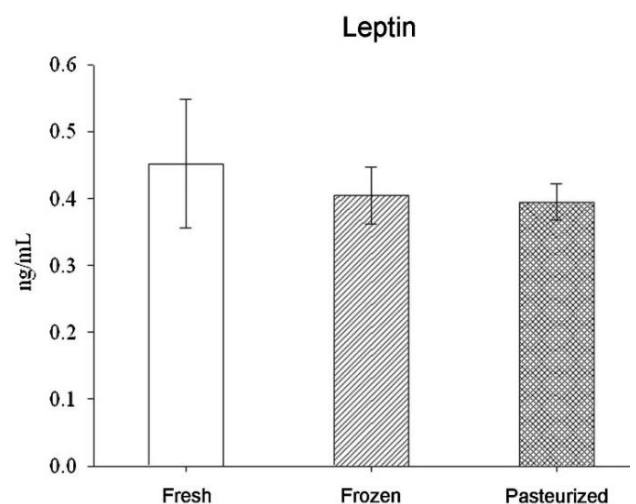
Tabel 7 Belangrijkste bevindingen van het effect van bewerking van donormoedermelk op de concentraties leptine en ghreline.

| Belangrijkste bevindingen leptine  | Bron  |
|--|---|
| Hoeveelheid leptine significant onveranderd door invriezen en pasteurisatie  | Kratsch, Bae & Kiess, 2018 (review)<br>Chang, Chen, Fang et al, 2013                                |
| Hoeveelheid leptine onveranderd door invriezen en ontdooien.<br>Leptine neemt significant af na pasteurisatie<br>- gemiddelde concentratie leptine voor pasteurisatie: 25,37 ng/ml<br>- gemiddelde concentratie leptine na pasteurisatie: 9,15 ng/ml | Resto et al., 2001  |
| Hoeveelheid leptine sterk afgenomen na pasteurisatie, slechts 13% van de concentratie bleef over   | Escuder-Vieco, Espinosa-Martos, Rodríguez et al., 2018  |
| Verlies concentratie leptine door pasteurisatie  | Arslanoglu, Corpeleijn, Moro et al., 2013 (review)<br>Meier, Patel & Esquerra-Zwiers, 2017 (review) |
| Belangrijkste bevindingen ghreline   | Bron  |
| Concentratie ghreline neemt af door pasteurisatie  | Meier, Patel & Esquerra-Zwiers, 2017 (review)   |
| Concentratie ghreline door pasteurisatie onveranderd   | Escuder-Vieco, Espinosa-Martos, Rodríguez et al., 2018  |

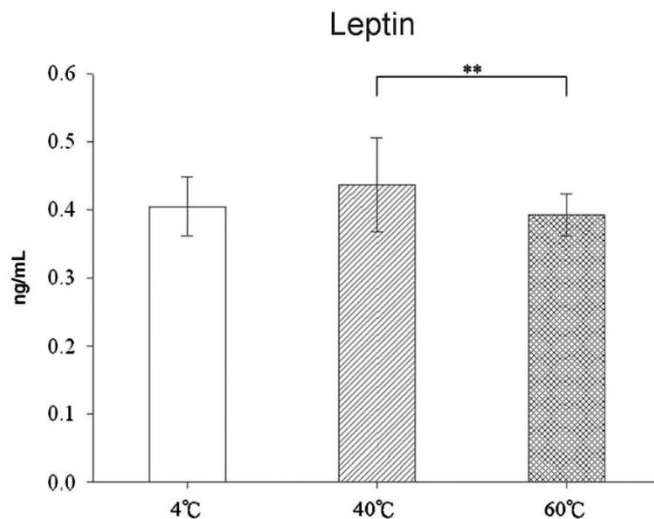
#### Leptine

In onverwerkte, rauwe donormelk is het hormoon leptine aangetoond (Escuder-Vieco, Espinosa-Martos, Rodríguez et al., 2018). Het onderzoek van Kratsch, Bae & Kiess (2018) geeft aan dat de hoeveelheid leptine in moedermelk onveranderd bleek door verschillende processen, zoals de melk vier weken op -20 °C invriezen. Ook had het pasteuriseren op 62,5 °C gedurende dertig minuten geen significante invloed op de hoeveelheid aanwezige leptine (Kratsch, Bae & Kiess, 2018).

Uit een studie naar het effect van het bewaren, invriezen en pasteuriseren van moedermelk op de aanwezige bioactieve proteïnen bleek eveneens dat er geen significant verschil is tussen de hoeveelheid leptine in verse en bevroren moedermelk (figuur 5) (Chang, Chen, Fang et al., 2013). Dit betekent dat volgens dit onderzoek het verwerkingsproces de hoeveelheid leptine in moedermelk nauwelijks tot niet aantasten. Het verwarmen van de moedermelk op verschillende temperaturen, laat de concentratie leptine redelijk onveranderd in vergelijking tot die in verse moedermelk die werd bewaard bij 4 °C (figuur 6) (Chang et al., 2013).



Figuur 5 Concentratie leptine in verse, bevroren en gepasteuriseerde moedermelk (Chang, Chen, Fang et al., 2013).



Figuur 6 Concentratie leptine bij het verwarmen op verschillende temperaturen.  $**p < 0.05$  voor 40 °C versus 60 °C (Chang, Chen, Fang et al., 2013).

Een ander onderzoek toonde aan dat het driemaal invriezen en het weer ontdooien van premature moedermelk geen effect had op de hoeveelheid aanwezig leptine (Resto et al., 2001). Vervolgens werd de melk gepasteuriseerd door de fles melk voor dertig minuten onder te dompelen in water van 57°C, ook wel *slow-heat pasteurisation* genoemd. Na deze manier van pasteurisatie bleek de concentratie leptine echter significant afgenomen tot  $9.15 \pm 9.72$  ng/mL. Vooraf was dit  $25.37 \pm 22.59$  ng/mL (Resto et al., 2001).

Daarnaast blijkt uit ander onderzoek dat de concentratie leptine afneemt gedurende de pasteurisatie van premature moedermelk (Meier, Patel & Esquerra-Zwiers, 2017). Door het pasteuriseren van de moedermelk is er sprake van een aanzienlijk verlies van de hoeveelheid en aan activiteit van het hormoon leptine (Arslanoglu, Corpeleijn, Moro et al., 2013). In een andere studie werd in twintig rauwe moedermelkmonsters een mediane concentratie leptine van 116,97 ng/L gemeten (Escuder-Vieco, Espinosa-Martos, Rodríguez et al., 2018). De concentraties varieerden van 68,4 tot 348,19 ng/L. Leptine wordt volgens het onderzoek sterk beïnvloed. Na pasteurisatie kon het hormoon slechts in vier van de twintig monsters worden gedetecteerd. Gemiddeld bleef slechts 13% van de hoeveelheid leptine over (Escuder-Vieco, Espinosa-Martos, Rodríguez et al., 2018).

#### Ghreline

Ook over het hormoon ghreline is bekend dat de concentratie gedurende de pasteurisatie van premature moedermelk af neemt (Meier, Patel & Esquerra-Zwiers, 2017). Echter spreekt een ander onderzoek dit tegen: voorafgaand aan de verwerking, had de rauwe melk een mediane concentratie van 28,24 ng/L, variërend van 10,55 tot 57,84 ng/L (n = 15). De hoeveelheid ghreline bleek door pasteurisatie onveranderd (Escuder-Vieco, Espinosa-Martos, Rodríguez et al., 2018)

### 3.4 Gezondheidseffecten van leptine en ghreline in donormelk

In deze paragraaf worden de resultaten weergegeven die zijn gevonden m.b.t. deelvraag 3: “Welke effecten van de hormonen leptine en ghreline worden er gezien bij het geven van bewerkte donormelk aan baby’s die zijn geboren bij een zwangerschapsduur van minder dan 32 weken in vergelijking met de effecten die worden gezien bij borstgevoede kinderen?” Met het stellen van deze vraag is beoogd te achterhalen of de hormonen leptine en ghreline hun werking behouden in gedoneerde bewerkte moedermelk, zoals die is aangetoond bij borstgevoede kinderen. De belangrijkste bevindingen zijn in tabel 8 weergegeven.

Tabel 8 Belangrijkste bevindingen invloed donormelk

| Belangrijkste bevindingen   | Bron  |
|---|---|
| Geen relatie tussen gebruik donormelk en groei op korte- en lange termijn | Hoban, Schoeny, Esquerra-Zwiers et al., 2019  |
| Suboptimale groei door gebruik donormelk                                  | Sparks, Linley, Beaumont et al., 2018   |
| Vertraagde groei door gebruik donormelk                                   | Yu, Cao, Wen et al., 2019<br>Hoodbhoy, 2013<br>Meier, Patel & Esquerra-Zwiers, 2017 |
| Minder risico op ontwikkelen metabool syndroom                            | Hoodbhoy, 2013  |

In een onderzoek zijn de verschillen in groei bij prematuren die borstvoeding, kunstvoeding of donormelk ontvingen bestudeerd (Hoban, Schoeny, Esquerra-Zwiers et al., 2019). Er waren ook baby’s van minder dan 32 weken zwangerschap betrokken, met een geboortegewicht lager dan 1500 gram. In het onderzoek werd onderscheid gemaakt tussen twee groepen. De eerste groep ontving kunstvoeding als aanvulling of vervanging van moedermelk van de eigen moeder. De tweede groep kreeg gepasteuriseerde donormelk in plaats van kunstvoeding. Ten opzichte van de relatie tussen kunstvoeding en de korte-termijn groei, werd in het onderzoek geen relatie gevonden tussen het gebruik van donormelk en korte-termijn groei. Ook werd er geen relatie gevonden tussen de manier van voeden en de lange-termijn groei (Hoban, Schoeny, Esquerra-Zwiers et al., 2019).

Echter, uit een studie uitgevoerd op de NICU bleek dat de prematuren die met donormelk gevoed waren, een suboptimale groei lieten zien (Sparks, Linley, Beaumont et al., 2018). Daarentegen bleek uit hetzelfde onderzoek dat grotere hoeveelheden donormelk (meer dan 50% van de voeding in totaal), de groei in de eerste levensmaand niet bleken te beïnvloeden (Sparks, Linley, Beaumont et al., 2018).

Uit een systematische review en tevens meta-analyse, is gebleken dat donormelk inferieur is aan kunstvoeding als het gaat om de toename van gewicht en lengte bij VLBW-baby’s (Yu, Cao, Wen et al., 2019). De vroege postnatale groei blijkt veel trager bij met donormelk gevoede prematuren, dan bij prematuren die met kunstvoeding worden gevoed. Donormelk lijkt daarom qua groei meer het effect als borstvoeding te laten zien. Ook ander onderzoeken bevestigen dit beeld (Hoodbhoy, 2013; Meier, Patel & Esquerra-Zwiers, 2017). Bovendien blijken prematuren die worden gevoed met donormelk in de adolescentie en volwassenheid minder risico te hebben op het ontwikkelen van een metabool syndroom (Hoodbhoy, 2013). Echter is uit de literatuur niet duidelijk gebleken of en welke rol de hormonen leptine en ghreline hier in spelen.



## H4 Discussie

In dit hoofdstuk is er kritisch teruggeblikt op de gevonden resultaten. De belangrijkste en opvallendste resultaten zijn vergeleken op basis van de literatuur. Daaropvolgend is beschreven wat de bevindingen betekenen voor de praktijk en het werkveld. Bovendien is er een kritische reflectie geschreven op de uitvoering van het literatuuronderzoek.

### 4.1 Resultaten

Er zijn wisselende waarden van leptine en ghreline in moedermelk van moeders van te vroeg geboren baby's gevonden. Dit zou kunnen worden verklaard doordat er in diverse onderzoeken, verschillende doelgroepen zijn gebruikt voor het bestuderen van samenstelling van moedermelk, met een verschillende (gemiddelde) zwangerschapsduur. Bovendien zijn de melkmonsters op diverse momenten in de lactatieperiode afgenomen. Daarnaast is de samenstelling van moedermelk onderhevig aan persoonlijke invloeden zoals het voedingspatroon van de vrouw (Gila-Diaz, Arribas, Algara et al., 2019). Bovengenoemde aspecten zouden eveneens de verschillende resultaten in de literatuur m.b.t. de hormoonconcentraties als gevolg van bewerking kunnen verklaren.

Studies naar de hormoonconcentraties in moedermelk afhankelijk van de zwangerschapsduur zijn schaars (Slupecka-Ziemilska, Wolinski, Herman et al., 2020). Verder valt op dat er meer bekend lijkt over de mogelijke veranderingen van leptine gedurende de lactatieperiode dan over ghreline. Doordat het hormoon leptine eerder is vastgesteld in moedermelk dan ghreline, respectievelijk in 1997 en in 2006, zijn naar leptine vermoedelijk meer studies uitgevoerd (Casabiell, Piñeiro, Tomé et al., 1997; Aydin, Aydin, Ozkan et al., 2006). Ook zijn er weinig onderzoeken die de melk van moeders van te vroeg geboren baby's hebben bestudeerd in vergelijking met die van moeders van op tijd geboren baby's. Dit terwijl de biologische relevantie van hormonen in moedermelk groter is voor premature dan voor à term geboren zuigelingen (Demmelmaier & Koletzko, 2017). Het gebrek aan voldoende onderzoek zou bovendien kunnen verklaren waarom het nog niet duidelijk is wat voor gezondheidseffecten leptine en ghreline in bewerkte donormelk hebben bij baby's die zijn geboren bij een zwangerschapsduur van minder dan 32 weken.

#### *Reikwijdte van de resultaten*

Uit de literatuur is gebleken wat er bekend en onbekend is over de hormonen leptine en ghreline in donormelk. Op basis hiervan kan er iets aangegeven worden over overeenkomsten en verschillen in samenstelling betreffende de hormonen leptine en ghreline tussen moedermelk van te vroeg geboren baby's en moedermelk van moeders van op tijd geboren baby's. Ook is gebleken dat er nog veel onduidelijkheid is over de invloed van het verwerkingsproces van donormelk op de hormoonconcentraties en welke gezondheidsvoordelen (m.b.t. gewichtsonwikkeling) leptine en ghreline in donormelk nog hebben. Aan de hand van de bevindingen in dit onderzoek kunnen aanbevelingen worden gedaan voor nader onderzoek (zie hoofdstuk 5).

### 4.2 Kritische reflectie op de gebruikte onderzoeksmethode

Tijdens het verzamelen van de data, kwamen er met regelmaat interessante titels van artikelen voorbij. Soms was er echter geen toegang mogelijk. Hierdoor is het niet mogelijk geweest om een aantal mogelijk relevante artikelen te kunnen raadplegen.

Daarnaast bestaan de referenties van de voor de resultaten gebruikte bronnen, voor ongeveer de helft uit reviews. In deze reviews werd vaak verwezen naar dezelfde oorspronkelijke onderzoeken. Hierdoor kan de diepgang van de gevonden resultaten zijn beïnvloed. Bij relevante reviews zijn is ook de gebruikte referentielijst geraadpleegd. In de meest gevallen waren mogelijk relevant gevonden titels in de literatuurlijst echter niet te raadplegen, omdat er geen toegang tot het artikel mogelijk. Hierdoor zijn de reviews in de resultaten opgenomen, in plaats van de oorspronkelijke publicaties.



## H5 Conclusie en aanbevelingen

### 5.1 Conclusie

Om te achterhalen wat er bekend is over de beschermde werking van ghreline en leptine in donormelk tegen het ontwikkelen van overgewicht bij te vroeg geboren kinderen, is er een literatuuronderzoek uitgevoerd. Het doel van de literatuurstudie is om ieder individu die geïnteresseerd is in voeding voor te vroeg geboren baby's te informeren. De bevindingen zijn bruikbaar voor professionals die werken met kinderen geboren bij een zwangerschap van minder dan 32 weken en voor professionals die werkzaam zijn op het gebied van het optimaliseren van voeding voor deze baby's. De literatuurstudie is uitgevoerd aan de hand van drie deelvragen. Er is eerst antwoord gegeven op de deelvragen, waarna er antwoord kan worden gegeven op de hoofdvraag.

*Deelvraag 1: Wat is de samenstelling van moedermelk van moeders van baby's die zijn geboren bij een zwangerschapsduur van minder dan 32 weken m.b.t. de gehalten leptine en ghreline?*

De samenstelling van moedermelk van moeders met baby's die zijn geboren bij een zwangerschapsduur van minder dan 32 weken met betrekking tot de gehalten leptine en ghreline blijkt ongeveer gelijk te zijn aan de samenstelling van de moedermelk van op tijd geboren baby's.

*Deelvraag 2: Wat is het effect van de bewerking van donormoedermelk op de hoeveelheid werkzame leptine en ghreline in de donormelk?*

Over het effect van bewerking van donormoedermelk op de aanwezige leptine en ghreline waar de te vroeg geboren baby's mee kunnen worden gevoed, zijn tegenstrijdige bevindingen. Zowel een gelijke hoeveelheid als een afname van de hoeveelheid werkzame leptine en ghreline in donormelk wordt gerapporteerd. Meer onderzoek is nodig om dit te verhelderen.

*Deelvraag 3: Welke effecten van de hormonen leptine en ghreline m.b.t. de gewichtsontwikkeling worden er gezien bij het geven van bewerkte donormelk aan baby's die zijn geboren bij een zwangerschapsduur van minder dan 32 weken in vergelijking met de effecten die worden gezien bij borstgevoede kinderen?*

Bewerkte donormelk lijkt wel een beschermde werking te hebben tegen een versnelde postnatale groei, die wat meer kans geeft op de ontwikkeling van overgewicht op latere leeftijd. Echter blijft onduidelijk welke rol de hormonen leptine en ghreline hierin spelen. Ook hier is meer onderzoek gewenst om dit in beeld te brengen.

Met de antwoorden op de deelvragen kan antwoord gegeven worden op de hoofdvraag: "Wat is er bekend over de hormonen leptine en ghreline in donormelk als beschermende factor tegen het ontwikkelen van overgewicht bij kinderen die zijn geboren bij een zwangerschapsduur van minder dan 32 weken?" Ondanks verschillende aanwijzingen die duiden op een beschermende werking van donormelk tegen het ontwikkelen van overgewicht bij baby's die zijn geboren bij een zwangerschapsduur van minder dan 32 weken, is uit de literatuur onvoldoende gebleken of leptine en ghreline bijdragen hieraan. Er is daarom meer onderzoek gewenst om de rol van deze hormonen in bewerkte donormelk alsnog in kaart te brengen.

### *Relevantie van het literatuuronderzoek*

Dit onderzoek geeft aan wat er bekend is over de hormonen leptine en ghreline als beschermde factoren tegen het ontwikkelen van overgewicht die zijn geboren bij een zwangerschapsduur van minder dan 32 weken. Dit maakt het onderzoek relevant, omdat het gebruik van donormelk immers steeds vaker toegepast bij deze prematuur geboren baby's op advies van de WHO. De gevonden bevindingen kunnen bijdragen aan een het vergroten van de kennis betreffende de meest optimale voeding voor te vroeg geboren zuigelingen en het effect van leptine en ghreline op de gewichtsontwikkeling. Bovendien kan de gevonden informatie bijdragen om de kans op het ontwikkelen van overgewicht op latere leeftijd bij prematuur geboren kinderen te verminderen.

## 5.2 Aanbevelingen

Op basis van de bevindingen van de literatuurstudie zijn er een viertal aanbevelingen gedaan voor zowel de praktijk als voor het doen van vervolgonderzoek. Hierna worden de aanbevelingen voor de korte- en lange termijn toegelicht.

### 5.2.1 Aanbeveling voor de korte termijn

#### *Gebruik donormelk in de praktijk*

Het gebruik van donormelk bij baby's die zijn geboren bij minder dan 32 weken zwangerschap wordt steeds meer toegepast. Doordat er in de literatuur geen nadelige effecten van de hormonen leptine en ghreline in bewerkte donormelk bij baby's die zijn geboren bij een zwangerschapsduur van minder dan 32 weken zijn gerapporteerd en er aanwijzingen zijn voor een beschermende werking die deze hormonen kunnen hebben tegen het ontwikkelen van overgewicht, verdient het gebruik van donormelk de voorkeur boven het gebruik van kunstvoeding bij baby's die zijn geboren bij een zwangerschapsduur van minder dan 32 weken.

### 5.2.2 Aanbevelingen voor de lange termijn

#### *Kunstvoeding optimaliseren*

Indien het niet mogelijk is om de zuigeling die is geboren bij een zwangerschapsduur van minder dan 32 weken met moedermelk of donormelk te voeden, blijft kunstvoeding de enige optie. Het is wenselijk dat de samenstelling van kunstvoeding wordt geoptimaliseerd om de kans op het ontwikkelen van overgewicht bij de baby te verminderen. Mogelijk bieden (kunstmatige vormen van) de hormonen leptine en ghreline hiervoor een uitkomst.

#### *Studie naar invloed van verwerkingsproces donormelk op leptine en ghreline*

Uit de literatuur bleek dat er tegenstrijdige uitkomsten zijn over de invloed van het verwerkingsproces van donormelk op de hoeveelheid actieve leptine en ghreline. Om dit in beeld te krijgen, is er onderzoek nodig waarbij het effect van het verwerkingsproces op de hoeveelheid actieve leptine en ghreline in donormelk wordt onderzocht. Op deze wijze kan achterhaald worden of de concentraties van leptine en ghreline in donormelk veranderen gedurende het verwerkingsproces en hoe groot de hormoonconcentraties in bewerkte donormelk zijn t.o.v. in "gewone" moedermelk.

#### *Studie naar gezondheidseffecten van leptine en ghreline in donormelk*

In de literatuur is nog niet bekend wat de gezondheidseffecten van leptine en ghreline zijn in bewerkte donormelk. Om dit in kaart te brengen, wordt er een longitudinaal onderzoek aanbevolen waarin de gezondheidseffecten (m.b.t. gewichtsontwikkeling) van leptine en ghreline in bewerkte donormelk worden onderzocht. Idealiter wordt dit uitgevoerd bij baby's die zijn geboren bij een zwangerschapsduur van minder dan 32 weken. Door het longitudinale karakter, kan het effect van de hormonen op de gewichtsontwikkeling in de kindertijd en jongvolwassenheid in kaart worden gebracht.

## Literatuur

- Agostoni, C. (2005). Ghrelin, leptin and the neurometabolic axis of breastfed and formula-fed infants. *Acta Paediatrica*, 94, 523-525. <https://doi-org.aeres.idm.oclc.org/10.1111/j.1651-2227.2005.tb01931.x>
- Arenz, S., Rückerl, R., Koletzko, B., Von Kries, R. (2004). Breast-feeding and childhood obesity – a systematic review. *International Journal of Obesity*, 28, 1247 – 1256. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0802758>
- Arslanoglu, S., Corpeleijn, W., Moro, G., Braegger, C., Campoy, C., Colomb, V., . . . van Goudoever, J. (2013). Donor Human Milk for Preterm Infants: Current Evidence and Research Directions. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 57(4), 353-542. Doi: 10.1097/MPG.0b013e3182a3af0a
- Aydin, S., Aydin, S., Ozkan, Y., Kumru, S. (2006). Ghrelin is present in human colostrum, transitional and mature milk. *Peptides*, 27(4), 878-882. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2005.08.006>
- Bertino, E., Giuliani, F., Occhi, L., Coscia, A., Tonetto, P., Marchino, F., Fabris, C. (2009). Benefits of donor human milk for preterm infants: Current evidence. *Early Human Development*, 85(10), 9-10. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2009.08.010>
- Bielicki, J., Huch, R. & von Mandach, U. (2004). Time-course of leptin levels in term and preterm human milk. *European Journal of Endocrinology*, 151, 272-376. Gedownload van <https://eje.bioscientifica>.
- Blüher, M. (2012). Clinical Relevance of Adipokines. *Diabetes & Metabolism Journal*, 36(5), 317-327. Doi: 10.4093/dmj.2012.36.5.317
- Brunner, S., Schmid, D., Zang, K., Much, D., Knoefel, B., Kratzsch, J., . . . Hauner, H. (2014). Breast milk leptin and adiponectin in relation to infant body composition up to 2 years. *Pediatric Obesity*, 10, 76-73. <https://doi.org/10.1111/j.2047-6310.2014.222.x>
- Caring Touch Medical, Inc. (2019). *Breast Pump Suppliers In Maryland* [Online afbeelding]. Geraadpleegd op 11 juni 2020, van <https://www.caringtouchmed.com/breast-pump-suppliers-maryland/>
- Casabiell, X., Piñeiro, Tomé, M.A., Peinó, R., Diéguez, C., Casanueva, F.F. (1997). Presence of Leptin in Colostrum and/or Breast Milk From Lactating Mothers: A Potential Role in the Regulation of Neonatal Food Intake. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 82(12), 4270-4273. DOI: 10.1210/jcem.82.12.4590
- Chang, J.-C., Chen, C.-H., Fang, L.-J., Tsai, C.-R., Chang, Y.-C., Wang, T.-M. (2013). Influence of Prolonged Storage Process, Pasteurization, and Heat Treatment on Biologically-active Human Milk Proteins. *Pediatrics & Neonatology*, 54(6), 360-366. <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2013.03.018>
- Chawanpaiboon, S., Vogel, J.P., Moller, A.B., Lumbiganon, P., Petzold, M., Hogan, D., . . . Gülmezoglu, A.M. (2018). Global, regional, and national estimates of levels of preterm birth in 2014: a systematic review and modelling analysis. *The Lancet Global Health*, 7(1), PE37-E46. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(18\)30451-0](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(18)30451-0)
- Cripps, R.L., Martin-Gronert, M.S., Ozanne, S.E. (2005). Fetal and perinatal programming of appetite. *Clinical Science*, 109, 1-11. <https://doi.org/10.1042/CS20040367>
- Demmelair, H., Koletzko, B. (2017). Variation of Metabolite and Hormone Contents in Human Milk. *Clinics in Perinatology*, 44(1), 151-164. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2016.11.007>
- Doneray, H., Orbak, Z., Yildiz, L. (2009). The relationship between breast milk leptin and neonatal weight gain. *Acta Paediatrica*, 98(4), 643-647. <https://doi-org.aeres.idm.oclc.org/10.1111/j.1651-2227.2008.01192.x>

- Eilers, E., Ziska, T., Harder, T., Plagemann, A., Obladen, M., Loui, A. (2011). Leptin determination in colostrum and early human milk from mothers of preterm and term infants. *Early Human Development*, 87(6), 415-519. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2011.03.004>
- Escuder-Vieco, D., Espinosa-Martos, I., Rodríguez, J.M., Fernández, L. Pallás-Alonso, C.R. (2018). Effect of HTST and Holder Pasteurization on the Concentration of Immunoglobulins, Growth Factors, and Hormones in Donor Human Milk. *Frontiers in Immunology*, 9, 2222. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02222
- García-Mantrana, I., Collado, M.C. (2016). Obesity and overweight: Impact on maternal and milk microbiome and their role for infant health and nutrition. *Molecular Nutrition Food Research*, 60(8), 1865-1875. <https://doi-org.aeres.idm.oclc.org/10.1002/mnfr.201501018>
- Geddes, D., Hartmann, P., Jones, E. (2013). Preterm birth: Strategies for establishing adequate milk production and successful lactation. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, 18(3), 155-159. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2013.04.001>
- Gila-Díaz, A., Arribas, S.M., Algara, A., Martín-Cabrejas, M.A., López de Pablo, A.L., Sáenz de Pipaón, M., Ramiro-Cortijo, D. (2019). A Review of Bioactive Factors in Human Breastmilk: A Focus on Prematurity. *Nutrients*, 11(6), 1307. DOI: 10.3390/nu11061307
- Green-I. (2017). *Hoe moet ik zoektermen met elkaar combineren?* Geraadpleegd op 17 april 2020, van <https://maken.wikiwijs.nl/125753/#!page-4403586>
- Hoban, R., Schoeny, M.E., Esquerra-Zwiers, A., Kaenkumchorn, T.K. Casini, G., Tobin, G. . . . Patel, A.L. (2019). Impact of Donor Milk on Short- and Long-Term Growth of Very Low Birth Weight Infants. *Nutrients*, 11(2), 241. DOI: 10.3390/nu11020241.
- Hoodbhoy, S. (2013). Human milk banking; current evidence and future challenges. *Paediatrics and child Health*, 23(8), 337-341. <https://doi.org/10.1016/j.paed.2013.04.001>
- Howson, C.P., Kinney, M.V., Lawn, J. (2012). *Born Too Soon: The Global Action Report on Preterm Birth*. Geneva: World Health Organization
- Hsu, Y.-C., Chen, C.-H., Lin, M.-C., Tsai, C.-R., Lian, J.-T., Wang, T.-M. (2014). Changes in Preterm Breast Milk Nutrient Content in the First Month. *Pediatrics & Neonatology*, 55(6), 449-454. <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2014.03.002>
- Ikonen, R., Paavilainen, E., Helminen, M., Kaunonen, M. (2017). Preterm infants' mothers' initiation and frequency of breast milk expression and exclusive use of mother's breast milk in neonatal intensive care units. *Journal of Clinical Nursing*, 27(3-4). <https://doi-org.aeres.idm.oclc.org/10.1111/jocn.14093>
- Ilcol, Y.O. & Hizli, B. (2007). Active and total ghrelin concentrations increase in breast milk during lactation. *Acta Paediatrica*, 96(11), 1632-1639. <https://doi-org.aeres.idm.oclc.org/10.1111/j.1651-2227.2007.00493.x>
- Kierson, J.A., Dimatteo, D.M., Locke, R.G., Mackley, A.B., Spear, M.L. (2006). Ghrelin and cholecystokinin in term and preterm human breast milk. *Acta Paediatrica*, 95(8), 991-995. <https://doi-org.aeres.idm.oclc.org/10.1080/08035250600669769>
- Kratzsch, J., Bae, Y.J. Kiess, W. (2018). Adipokines in human breast milk. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 32(1), 27-38. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2018.02.001>
- Mazzocchi, A., Gianni, M.L., Morniroli, D., Leone, L., Roggero, P., Agostoni, C., De Cosmi, V., Mosca, F. (2019). Hormones in Breast Milk and Effects on Infants' Growth: A Systematic Review. *Nutrients*, 11(8), 1845. doi: 10.3390/nu11081845.

- Meier, P., Patel, A., Esquerra-Zwiers, A. (2017). Donor Human Milk Update: Evidence, Mechanisms, and Priorities for Research and Practise. *The Journal of Pediatrics*, 180, 15-21. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.09.027>
- Moro, G.E., Billeaud, C., Rachel, B., Calvo, J., Cavallarin, L., Christen, L., Escuder-Vieco, D., Gaya, A., Lembo, D., Wesolwska, A., Arslanoglu, S., Barnett, D., Bertino, E., Boquien, C.Y., Gebauer, C., Grovslie, An., Weaver, G.A., Picaud, J.C. (2019). Processing of Donor Human Milk: Update and Recommendations From the European Milk Bank Association (EMBA). *Frontiers in Pediatrics*, 7, 49. <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00049>
- Muganathan, T., Boyle, E.M. (2019). Early childhood health and morbidity, including respiratory function in late preterm and early term births. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, 24(1), 48-53. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2018.10.007>
- Nederlands Centrum Jeugdgezondheid. (2012). *Overgewicht: Preventie, signalering, interventie en verwijzing van kinderen van 0-19 jaar (JGZ-richtlijn)*. Utrecht: Nederlands Centrum Jeugdgezondheid
- Our World in Data.(z.d). *Number of births and deaths per year, World, 1950 to 2099*. Geraadpleegd op 17 april 2020, van <https://ourworldindata.org/grapher/births-and-deaths-projected-to-2100?time=..2099>
- Paz-Levy, D., Sheiner, E., Wainstock, T., Sergienko, R., Landau, D., Walfisch, A. (2017). Evidence that children born at early term (37-38 6/7 weeks) are at increased risk for diabetes and obesity-related disorders. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 217(5), 588.e1 – 588.e11. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.07.015>
- Perined. (2019). Perinatale zorg in Nederland anno 2018. Landelijke perinatale cijfers en duiding. Geraadpleegd op 17 april 2020, van <https://assets.perined.nl/docs/fc23b860-a5ff-4ef6-b164-aedf7881cbe3.pdf>
- Resto, M., O'Connor, D., Leef, K., Funanage, V., Spear, M., Locke, R. (2001). Leptin Levels in Preterm Human Breast Milk and Infant Formula. *Pediatrics*, 108(1), e15. <https://doi.org/10.1542/peds.108.e15>
- Savino, F., Fissore, M., Liguori, S., Oggero, R. (2009). Can hormones contained in mothers' milk account for the beneficial effect of breast-feeding on obesity in children? *Clinical Endocrinology*, 71(6), 757- 765. <https://doi-org.aeres.idm.oclc.org/10.1111/j.1365-2265.2009.03585.x>
- Savino, F., Liguori, S.A. (2008). Update on breast milk hormones: Leptin, ghrelin and adiponectin. *Clinical Nutrition*, 27, 42-47. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2007.06.006>
- Savino, F., Liguori, S.A. & Lupica, M.M. (2010). Adipokines in breast milk and preterm infants. *Early Human Development*, 86(1), 77-80. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2010.01.011>
- Savino, F., Liguori, S.A., Fissore, M.F., Oggero, R., Silvestro, L., Miniero, R. (2005). Serum Ghrelin Concentration and Weight Gain in healthy Term Infants in the first year of life. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 42(5), 653-659. doi: 10.1097/01.mpg.0000181856.54617.04
- Savino, F., Lupica, M.M., Liguori, S.A., Fissore, M.F., Silvestro, L. (2012). Ghrelin and feeding behaviour in preterm infants. *Early Human Development*, 88(1), S51-S55. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2011.12.028>
- Sierra-Colomina, G., Carcía-Lara, N.R., Escuder-Vieco, D., Alonso-Díaz, C., Esteban, E.M.A., Pallás-Alonso, C. (2014). Donor milk volume and characteristics of donors and their children. *Early Human Development*, 90(5), 209-212. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2014.01.016>

- Slupecka-Ziemilska, M., Wolinski, J., Herman, A.P., Romanowicz, K., Dziegielewska, Z., Borszewska-Kornacka, M.K. (2017). Influence of Preterm Delivery on Ghrelin and Obestatin Concentrations in Maternal Plasm, Milk and Their Expression in Mammary Epithelial Cells. *Journal of Physiology and Pharmacology*, 68(5), 693-698. Geraadpleegd op 28 mei 2020, van [http://www.jpp.krakow.pl/journal/archive/10\\_17/pdf/693\\_10\\_17\\_article.pdf](http://www.jpp.krakow.pl/journal/archive/10_17/pdf/693_10_17_article.pdf)
- Sparks, H., Linley, L., Beaumont, J.L., Robinson, D.T. (2018). Donor milk intake and infant growth in a South African neonatal unit: a cohort study. *International Breastfeeding Journal*, 13:41. <https://doi.org/10.1186/s13006-018-0183-8>
- Swinburn, B.A., Sacks, G., Hall, K.D., McPherson, K., Finegood, D.T., Moodie, M.L., Gortmaker, S.L. (2011). The global obesity pandemic: shaped by global drivers and local environments. *The Lancet*, 378(9793), 804-814. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60813-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60813-1)
- Waelput, A.J.M. & Harbers, M. (2018). *Internationale vergelijking vroeggeboorten*. Geraadpleegd op 17 april 2020, van <https://www.volksgezondheidszorg.info/onderwerp/vroeggeboorte-en-laag-geboortegewicht/regionaal-internationaal/internationaal#node-internationale-vergelijking-vroeggeboorten>
- Wang, Y. & Lobstein, T. (2006). Worldwide trends in childhood overweight and obesity. *International Journal of Pediatric Obesity*, 1(1), 11-25. <https://doi.org/10.1080/17477160600586747>
- Weber, M. (2011). Systematisch literatuuronderzoek en onderzoekssynthese. In Weber, M. (Reds), *Handboek ontwerpgericht wetenschappelijk onderzoek* (pp. 177-202). Geraadpleegd op 21 maart 2020, van [https://www.researchgate.net/publication/259470485\\_Systematisch\\_literatuuronderzoek\\_en\\_onderzoekssynthese](https://www.researchgate.net/publication/259470485_Systematisch_literatuuronderzoek_en_onderzoekssynthese)
- World Health Organization. (2011). Guidelines on Optimal feeding of low birth-weight infants in low-and middle-income countries. Geraadpleegd op 22 februari 2020, van [https://www.who.int/maternal\\_child\\_adolescent/documents/9789241548366.pdf?ua=1](https://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/9789241548366.pdf?ua=1)
- World Health Organization. (2020). *Obesity*. Geraadpleegd op 2 mei 2020, van <https://www.who.int/topics/obesity/en/>
- Yu, F., Cao, B., Wen, Z., Li, M., Chen, H., & Xie, G. (2019). Is Donated Breast Milk Better Than Formula for Feeding Very Low Birth Weight Infants? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Worldviews on evidence-based nursing*, 16(6), 485–494. <https://doi.org/10.1111/wvn.12410>
- Zukova, S., Krumina, V., Buceniece, J. (2020). Breastfeeding Preterm Born Infant: Chance and Challenge. *International Journal of Pediatrics and Adolescent Medicine*. <https://doi.org/10.1016/j.ijpam.2020.02.003>