Unterschiede in der Zusammensetzung von Muttermilch und industriell hergestellter Säuglingsanfangs- und Folgenahrung und Auswirkungen auf die Gesundheit von Säuglingen

Stellungnahme der Nationalen Stillkommission vom 16. Juli 2012

Industriell hergestellte Säuglingsnahrungen müssen auf die Ernährungsbedürfnisse von gesunden Säuglingen abgestimmt und durch allgemein anerkannte wissenschaftliche Daten belegt sein. Die Hersteller dieser Produkte werben häufig direkt oder indirekt damit, dass die Produkte in ihrer Zusammensetzung vergleichbar mit Muttermilch sind. Die Nationale Stillkommission am Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) hat die Zusammensetzung von Muttermilch im Vergleich zu industriell hergestellter Säuglingsnahrung verglichen und die Wirkungen von verschiedenen Säuglingsnahrungen im Vergleich zu Muttermilch auf die Gesundheit von Säuglingen bewertet.

Muttermilch enthält zahlreiche Substanzen, die in Säuglingsanfangs- und Folgenahrung nicht enthalten sind. Diese Substanzen führen zu einer geringeren Erkrankungswahrscheinlichkeit bei gestillten Säuglingen. Ausschließliches Stillen in den ersten 4 bis 6 Monaten reduziert die Anzahl von Infektionen im Säuglingsalter um 40 bis 70 % und vermindert Krankenhausaufnahmen der Säuglinge im ersten Lebensjahr um mehr als 50 %. Beispielsweise wird das Risiko für Infekte der unteren Atemwege bei Säuglingen durch Stillen um über 70 % gesenkt. Weitere Krankheiten, die bei gestillten Kindern weniger häufig auftreten, sind Mittelohrentzündungen, Magen-Darm-Infektionen, sowie möglicherweise späteres Übergewicht und Diabetes mellitus Typ 2.

Muttermilch ist die ideale Nahrung für Säuglinge in den ersten Monaten. Sie ist gut verdaulich und so zusammengesetzt, dass sie im ersten Lebenshalbjahr den Bedarf an Nährstoffen und Flüssigkeit deckt. Werbung für Säuglingsmilch sollte daher nicht den Eindruck erwecken, dass Flaschennahrung genauso gut wie oder besser als Muttermilch ist.

Die Nationale Stillkommission kommt zu dem Schluss, dass Muttermilch eine exklusive Zusammensetzung aufweist, die nicht durch industriell hergestellte Säuglingsnahrung imitiert werden kann. Werbung, mit der der Anschein erweckt wird, dass industriell hergestellte Säuglingsnahrung der Muttermilch gleichwertig bzw. teilweise gleichwertig ist, kann nach Ansicht der Nationalen Stillkommission als irreführend angesehen werden. Das BfR unterstützt die Nationale Stillkommission in dieser Einschätzung.

1 Gegenstand der Bewertung

Die Nationale Stillkommission am Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) hat zu der Frage Stellung genommen, ob Werbung, mit der der Anschein erweckt wird, dass industriell hergestellte Säuglingsnahrung der Muttermilch gleichwertig bzw. teilweise gleichwertig ist, irreführend ist.

Für Säuglinge, die nicht gestillt werden, stehen industriell hergestellte Säuglingsnahrungen zur Verfügung. Die Zusammensetzung (Fett-, Kohlenhydrat-, Mineralstoff- und Vitamin- und Mineralstoffgehalt) von Säuglingsnahrung muss auf die Ernährungsbedürfnisse von gesunden Säuglingen abgestimmt und durch allgemein anerkannte wissenschaftliche Daten belegt sein. Anforderungen an die Zusammensetzung sind in der Diätverordnung festgelegt.

Säuglingsanfangsnahrungen (Pre- oder 1-Nahrung) sind Lebensmittel, die für die besondere Ernährung von Säuglingen während der ersten Lebensmonate bestimmt sind und für sich

allein den Ernährungserfordernissen dieser Säuglinge bis zur Einführung angemessener Beikost entsprechen (DiätV, 2010). Folgenahrungen (2-Nahrung) sind Lebensmittel, die für die besondere Ernährung von Säuglingen ab Einführung einer angemessenen Beikost bestimmt sind und den größten flüssigen Anteil einer nach und nach abwechslungsreicheren Kost für diese Säuglinge darstellen.

Die Hersteller dieser Produkte werben häufig direkt oder indirekt damit, dass die Produkte in ihrer Zusammensetzung vergleichbar mit Muttermilch sind. Sie beziehen sich dabei zum Teil auf einzelne Inhaltsstoffe, zum Teil wird eine generelle Vergleichbarkeit beworben.

Gegenstand dieser Stellungnahme ist die Zusammensetzung von Muttermilch im Vergleich zu industriell hergestellter Säuglingsnahrung und die Bewertung der wissenschaftlichen Evidenz für Wirkungen von Säuglingsnahrungen unterschiedlicher Zusammensetzung im Vergleich zu Muttermilch auf die Gesundheit von Säuglingen.

2 Ergebnis

Muttermilch enthält zahlreiche Substanzen, die in Säuglingsanfangs- und Folgenahrung nicht enthalten sind. Diese Substanzen führen zu einer geringeren Morbiditätsrate bei gestillten Säuglingen. Daher ist grundsätzlich Muttermilch nicht mit industriell hergestellten Säuglingsnahrungen zu vergleichen.

Es bestehen Kenntnislücken dahingehend, ob das Hinzufügen von einzelnen Substanzen zu industriell hergestellter Säuglingsnahrung (z. B. präbiotisch wirksame Oligosaccharide oder probiotische Bakterienstämme wie Lactobacillus fermentum) zu einem geringeren Erkrankungsrisiko von Säuglingen im Vergleich zu industriell hergestellter Standardsäuglingsnahrung führt. Im Vergleich zu einer ausschließlichen Muttermilchernährung über mindestens 4 Monate konnte dies bisher nicht belegt werden.

Werbung für Säuglingsanfangs- oder Folgenahrung, die eine generelle Vergleichbarkeit mit Muttermilch suggeriert oder einzelne Inhaltsstoffe als vergleichbar bewirbt, muss daher nach Ansicht der Nationalen Stillkommission am BfR als irreführend angesehen werden.

Eine Beschränkung der Werbung, die eine Vergleichbarkeit von industriell hergestellter Säuglingsnahrung mit Muttermilch suggeriert, ist in der Diätverordnung §22a, Absatz 3, 1 a) und b) geregelt. Danach dürfen Erzeugnisse nicht in den Verkehr gebracht werden, wenn in der Kennzeichnung bei Säuglingsanfangsnahrung und Folgenahrung die Begriffe „humanisiert“, „maternisiert“, „adaptiert“ oder gleichsinnige Begriffe sowie Angaben, die vom Stillen abhalten, enthalten sind. Die Begriffe "nach dem Vorbild der Muttermilch" und "nach dem Vorbild der Natur" sowie „muttermilchnah“ idealisieren Säuglingsanfangs- und Folgenahrungen und sind sachlich falsch.

Aus Sicht der Nationalen Stillkommission am BfR sind Produkte, die mit diesen Begriffen gekennzeichnet sind, nicht verkehrsfähig.

3 Begründung

Muttermilch ist die ideale Nahrung für Säuglinge. Sie ist so zusammengesetzt, dass sie im ersten Lebenshalbjahr den Bedarf an Nährstoffen (außer Vitamin D und K) und Flüssigkeit deckt. Möchte oder kann eine Mutter nicht stillen, stehen industriell hergestellte Säuglingsanfangsnahrungen zur Verfügung, die von Geburt an (in den ersten Monaten als alleiniges Lebensmittel) und – nach Einführung von Beikost – im gesamten ersten Lebensjahr geeignet

sind. Die Zusammensetzung der Produkte (Makronährstoffe: Eiweiß, einschl. Aminosäurenmuster, Fett und Kohlenhydrate sowie Vitamine und Mineralstoffe) muss auf die Ernährungsbedürfnisse von gesunden Säuglingen abgestimmt und durch allgemein anerkannte wissenschaftliche Daten belegt sein. Anforderungen an die Zusammensetzung sind in der Diätverordnung festgelegt.

Muttermilch ist einzigartig und auf Grund ihrer komplexen Zusammensetzung industriell hergestellten Säuglingsnahrungen überlegen. Sie gewährleistet nicht nur ein optimales Gedeihen, sondern schützt Kind und Mutter vor Erkrankungen. So wurde gezeigt, dass beispielweise das Risiko für Infekte der unteren Atemwege bei Säuglingen durch Stillen um über 70 % gesenkt wird. Weitere Krankheiten, die bei gestillten Kindern weniger häufig auftreten sind Mittelohrentzündungen, Magen-Darm-Infektionen, sowie möglicherweise späteres Übergewicht und Diabetes mellitus Typ 2 (Forsyth, 1995; Hypponen et al., 1999; Toschke et al., 2002; von Kries et al., 1999).

Obwohl die Fütterung von industriell hergestellter Säuglingsnahrung eine jahrzehntelange Geschichte von insgesamt sicherem Gebrauch hat, weisen mit industriell hergestellter Säuglingsnahrung ernährte Kinder ein höheres Risiko für eine Reihe von Erkrankungen auf im Vergleich zu gestillten Kindern (Forsyth, 1995; Hyppönen et al., 1999; Chien et al., 2001; Ip et al., 2007; Toschke et al., 2002; von Kries et al., 1999).

Deshalb ist es nicht berechtigt anzunehmen, dass die auf dem Markt erhältlichen industriell hergestellten Säuglingsnahrungen so weit entwickelt wären, dass eine Vergleichbarkeit mit Muttermilch anzunehmen ist. Selbst unter optimalen lebensmitteltechnischen Bedingungen ist es nicht möglich, eine industriell hergestellte Säuglingsnahrung zu komponieren, die mit Muttermilch vergleichbar ist. Dieses ist allein aufgrund der individuellen immunologischen Stoffe nicht möglich.

Die Zusammensetzung der Muttermilch weist eine große Variabilität auf, mit Veränderungen während der Stillzeit und während einer Stillmahlzeit sowie individuellen Unterschieden (Kunz et al., 1999; Rodriguez et al., 1999). Darüber hinaus gibt es erhebliche Unterschiede in der Bioverfügbarkeit und in metabolischen Effekten von vielen spezifischen Nährstoffen in der Muttermilch. Somit können Rückschlüsse auf die Eignung und Sicherheit der Nährstoffgehalte in industriell hergestellter Säuglingsnahrung nicht auf die grobe Ähnlichkeit mit menschlicher Milch bezogen werden (SCF, 2003).

3.1 Inhaltsstoffe von Muttermilch

3.1.1 Nährstoffe

Der Proteingehalt von Muttermilch ist zu Beginn hoch und nimmt während des ersten Monats der Laktation rasch ab (Kolostrum, 2.-3. Tag: 2,6 g/100 g, Übergangsmilch, 6.-10. Tag: 1,6 g/100 g, reife Milch: 1,1 g/100 g). Die Konzentration von Fett und Kohlenhydraten ist im Kolostrum niedrig und resultiert in einem Energiegehalt, der niedriger ist als in reifer Muttermilch (Energie in Kolostrum: 56 kcal/100 g, reife Milch 69 kcal/100 g; Fettgehalt in Kolostrum: 2,9 g/100 g und in reifer Milch: 4,0 g/100 g; Kohlenhydratgehalt in Kolostrum: 4,9 g/100 g und in reifer Milch: 7,0 g/100g) (Souci/Fachmann/Kraut, 2000). Die Lipide zeigen eine starke Variabilität von mehrfach ungesättigten Fettsäuren (Polyunsaturated fatty acids, PUFA), da diese durch die Ernährung der Mutter bestimmt werden (Innis, 1992). Kohlenhydrate liegen überwiegend in Form von Lactose (85 %) und komplexen Kohlenhydraten vor.

3.1.2 Spezifische Inhaltsstoffe

Neben Nährstoffen enthält Muttermilch unter anderem Hormone, Wachstumsfaktoren, Immunglobuline, Zytokine, Enzyme sowie eine große Diversität an Prä- und Probiotika (Le Huërou-Luron et al., 2010).

3.1.2.1 Immunologisch wirksame Substanzen

Die immunologischen Abwehrmechanismen des Kindes entwickeln sich verzögert und überwiegend erst in den ersten Lebensmonaten. Kompensatorisch liefert Muttermilch antimikrobielle, antientzündliche und immunmodulierende Faktoren, die das Kind passiv schützen, aktiv die Entwicklung des eigenen Abwehrsystems unterstützen und dieses Abwehrsystem so prägen können, dass das Kind im späteren Leben einen Schutz vor immunologisch ausgelösten chronischen Erkrankungen haben kann. Muttermilch enthält folglich zahlreiche immunologisch wirksame Substanzen, die in industriell hergestellter Säuglingsnahrung nicht enthalten sein können, da sie durch das Immunsystem der Mutter geprägt sind (Labbok et al., 2004). Eine Übersicht über die immunologischen Effekte von exklusiv in der Muttermilch enthaltenen Substanzen zeigt Tabelle 1.

Tabelle 1: Immunologisch wirksame Substanzen in Muttermilch (nach Field et al., 2005)

Antimikrobielle Substanzen	Immunoglobuline: sIgA, sIgG, sIgM Laktoferrin, Laktoferrizin B + H Lysozym Laktoperoxidase Nukleotid-hydrolysierende AK κ-Kasein und α-Laktalbumin Haptocorrin Muzine Laktadherin Freie sekretorische Komponente Oligosaccharide Fettsäuren Mütterliche Leukozyten + Zytokine sCD14 Komplement + Komplement-Rezeptoren β-Defensin-1 Toll-like Rezeptoren Bifidusfaktor	**Immunsystementwicklung**	Makrophagen Neutrophile Lymphozyten Zytokine Wachstumsfaktoren Hormone Milchpeptide LC-PUFA Nukleotide Adhäsionsmoleküle
Antientzündliche Substanzen	Zytokine: IL-10 und TGF□β IL-1 Rezeptorantagonist TNF-α und IL-6 Rezeptoren sCD14 Adhäsionsmoleküle LC-PUFA Hormone und Wachstumsfaktoren Osteoprotegerin Laktoferrin	**Toleranzerzeugende Substanzen**	Zytokine: IL-10 + TGF-β Anti-idiotypische Antikörper

3.1.2.2 Prä- und Probiotisch wirksame Substanzen

Muttermilch zeichnet sich dadurch aus, dass etwa 10 % der Laktose in Form von Oligosacchariden vorliegt. Mehr als 130 verschiedene Oligosaccharide sind bereits identifiziert worden (Miller und McVeagh, 1999). Sie werden wie Ballaststoffe im Dünndarm nicht verdaut

und von den Bakterien im Dickdarm fermentiert (Engfer et al., 2000). Oligosaccharide sind präbiotisch wirksam, da sie die Darmbakterien mit Energie versorgen, wobei deren Stoffwechselprodukte der Ernährung der Dickdarmschleimhaut dienen. Sie begünstigen die Ausbildung einer Dickdarmbakterienflora, die sich von der nicht gestillter Kinder unterscheidet und das Wachstum von pathogenen Keimen behindert. Muttermilch enthält einen hohen Anteil von komplexen Oligosacchariden (10-12 g/L), die als natürliche Präbiotika fungieren und das Wachstum u. a. von Bifidobakterien fördern (Aggett et al., 2001; Boehm et al., 2003).

Darüber hinaus haben bestimmte Oligosaccharide die gleiche Struktur wie Glykoproteine auf Schleimhautzellenoberflächen, an die infektiöse Bakterien als ersten Schritt zur Infektion binden können, d.h. die Invasion dieser Bakterien wird spezifisch verhindert (Adlerberth, 1999).

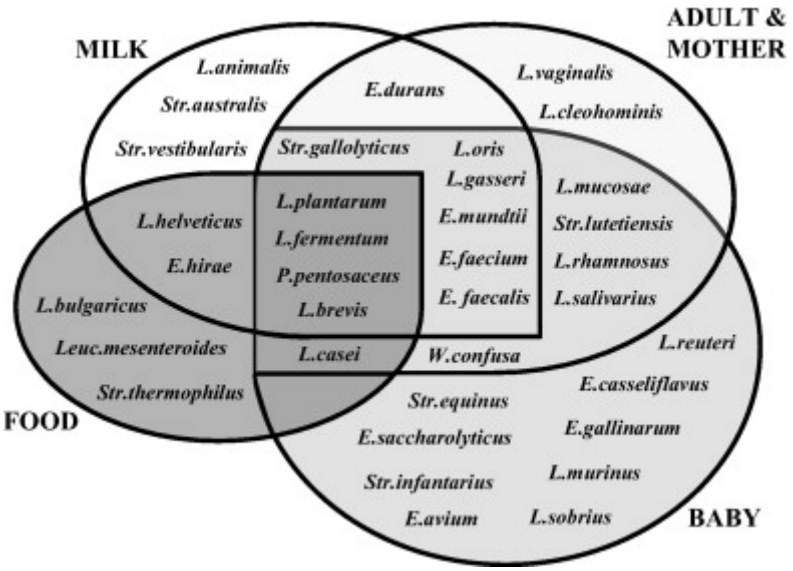
Das Immunsystem des neugeborenen Säuglings ist unreif und benötigt die postnatale Auseinandersetzung mit aus der Umwelt eingetragenen Bakterienstämmen. Die in der Milch gesunder Frauen vorkommenden kommensalen Bakterien stellen einen wichtigen Faktor beim Aufbau der kindlichen Darmflora dar (Heikkilä und Saris 2003; Martín et al., 2003; Gueimonde et al., 2007; Perez et al., 2006; Grönlund et al., 2007).

Die Zahl der in Muttermilch gefundenen Keime wird zwischen $<10^3$ bis 10^5 cfu/ml (cfu: Colony Forming Unit, Kolonie-bildende Einheiten) beziffert (Martín et al., 2007; Gueimonde et al., 2007). Bei einer angenommenen Trinkmenge von 800 ml pro Tag erhalten Säuglinge also etwa zwischen 10^5 und 10^7 cfu pro Tag (Martín et al 2005; Heikkilä und Saris, 2003). Heikkilä und Saris (2003) konnten darüber hinaus zeigen, dass die in Muttermilch dominanten Bakterienspecies im Stuhl gestillter Säuglinge nachweisbar sind.

In der Muttermilch findet sich eine Vielzahl verschiedener Mikroorganismen wie Streptokokken, Enterokokken, Laktobazillen, Bifiduskeime und weitere Species (Mackie et al., 1999; Martín et al., 2004; 2009; Gueimonde et al., 2007; Collado et al., 2009). Prä- und probiotisch wirksame Substanzen in der Muttermilch weisen inter- und intraindividuell eine sehr große Variabilität auf (Coppa et al., 2011; Lara-Villoslada et al., 2007; Martín et al., 2007; Thurl et al., 2010).

Als Beleg dafür, dass eine Besiedlung des kindlichen Intestinaltraktes über Muttermilch stattfindet, können die individuellen Bakterienstämme zum Teil im Intestinaltrakt von Mutter und Kind sowie der aufgenommenen Nahrung der Mutter wiedergefunden werden (Abb. 1).

Abbildung 1: Arten von Milchsäurebakterien und Verteilung zwischen der erwachsenen Bevölkerung/Müttern, Säuglingen, Muttermilch und Nahrung (nach Albesharat et al., 2011)



3.1.2.3 Hormonell wirksame Substanzen

Beim Stillvorgang erhält der Säugling zunächst die Vordermilch und dann die Hintermilch. Die Zusammensetzung beider Milcharten unterscheidet sich im Hinblick auf den Fettgehalt, aber auch in hormonellen Bestandteilen wie Ghrelin, Leptin und Adiponectin (Karatas et al. 2011). Diese Komponentenänderungen werden derzeit vor dem Hintergrund der Appetit- und Wachstumsregulation wissenschaftlich diskutiert (Savino und Liguori 2007).

Bei Komponenten wie Melatonin wird in der Muttermilch eine circadiane Rhythmik beobachtet (Illnerova et al. 1993; Cohen Engler et al. 2012). Die circadiane Rhythmik ist eine Art Biorhythmus, der Einfluss auf viele Ebenen eines Organismus nehmen kann. Diese Konzentrationsänderungen werden mit einem verbesserten nächtlichen Säuglingsschlaf und geringeren abdominellen Koliken bei Säuglingen in Zusammenhang gebracht.

3.2 Effekte der Ernährung mit Muttermilch im Vergleich mit industriell hergestellter Säuglingsnahrung

Es ist nicht ein Stoff oder ein Faktor, der über die Muttermilch die Gesundheit des Säuglings beeinflusst, sondern es ist das Zusammenspiel vieler Komponenten, die sich gegenseitig ergänzen. Bezüglich nachgewiesener positiver Effekte einzelner Inhaltsstoffe von Muttermilch kann die Datenlage daher nur eingeschränkt sein. Dabei ist auch zu berücksichtigen, dass kontrollierte Studien aus ethischen Gründen nur schwer umsetzbar sind.

3.2.1 Infektiöse Erkrankungen im Säuglingsalter

Infektionskrankheiten sind eine führende Ursache von Morbidität und Hospitalisierungen bei Säuglingen. Die zahlreichen immunologisch wirksamen Substanzen der Muttermilch leisten einen Beitrag zu der Entwicklung des kindlichen Immunsystems und schützen vor Infektionskrankheiten, insbesondere Infektionen der Atemwege, Magen-Darm-Infektionen und Otitis

media. Die Risikoreduktion dieser Erkrankungen liegt für bis zum Alter von 6 Monaten ausschließlich gestillte Säuglinge im Vergleich zu nichtgestillten Kindern bei ca. 40-70 % (Dewey et al., 1995; Duijts et al., 2010; Rebhan et al., 2009). Diesbezügliche Berechnungen zeigen, dass jeder Monat von ausschließlichem Stillen 30 % der Krankenhausaufnahmen von Säuglingen verhindern kann. Wenn Säuglinge die minimal empfohlenen vollen 4 Monate ausschließlich gestillt werden, können 56 % der Krankenhausaufnahmen von Säuglingen unter einem Jahr verhindert werden (Paricio Talayero et al., 2006).

Da Prä- und Probiotika für die Ausbildung des kindlichen Immunsystems bedeutsam sind, werden zunehmend industriell hergestellte Säuglingsnahrungen mit Zusatz von einzelnen dieser Stoffe angeboten. Es ist jedoch aufgrund der Diversität nicht möglich, die spezielle Zusammensetzung der Muttermilch im Hinblick auf Prä- und Probiotika durch Formulanahrung zu imitieren, auch wenn es erste Ansätze des Zusatzes einzelner Oligosaccharide und Bakterienstämme gibt. Grundsätzlich entwickeln (Standard-)Formula-ernährte Säuglinge zwar auch ein komplexes fäkales Mikrobiom, dieses unterscheidet sich aber in der Zusammensetzung der Bakterienstämme im Vergleich zu gestillten Kindern. Bei Formula-ernährten Säuglingen finden sich fakultativ anaerobe Bakterien wie Clostridien und Bacteroides spp. in höherer Zahl im Vergleich zu gestillten Säuglingen. Hingegen weisen gestillte Kinder eine höhere Zahl von Bifidobakterien, jedoch mit einem ähnlichen Spektrum im Vergleich zu Formula-ernährten Säuglingen auf (Adlerberth und Wold, 2009; Kleessen et al., 1995; Mountzouris et al., 2002).

Entsprechend einer gemeinsamen Expertenkonsultation von WHO und FAO (Joint FAO/WHO Expert Consultation on Evaluation of Health and Nutritional Properties of Probiotics in Food Including Powder Milk with Live Acid Bacteria, 2001) sollte die Kennzeichnung von Säuglingsnahrung bei Zugabe von Mikroorganismen nicht nur für den Bakterienstamm erfolgen, sondern auch für die Anzahl der Mikroorganismen pro 100 ml zubereiteter Nahrung und die Dauer des garantierten Gehaltes an Mikroorganismen. Die Angaben für Lagerung, Zubereitung, Erhitzung und Handhabung sollten die potenzielle gestörte Lebensfähigkeit der probiotischen Stämme durch Hitze oder Sauerstoff berücksichtigen. Weiterhin sollte der Ausdruck „Probiotika“ und damit verbundene gesundheitsbezogene Aussagen nur auf Säuglingsnahrung gekennzeichnet werden, wenn gesundheitsfördernde Effekte in klinischen Studien nach soliden wissenschaftlichen Standards nachgewiesen werden konnten und von einem unabhängigen wissenschaftlichen Gremium beurteilt wurden (zit. in: SCF, 2003). Die Ernährungskommission der Europäischen Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Ernährung (ESPGHAN) empfiehlt aufgrund der unsicheren Datenlage keinen routinemäßigen Einsatz von Formula mit Probiotika (ESPGHAN, 2011).

Studien mit industriell hergestellter Säuglingsanfangsnahrung mit einer Mischung aus 90 % Galacto-Oligosacchariden (GOS) und 10 % Fructo-Oligosacchariden (FOS) zeigten zwar eine bifidogene Wirkung bei frühgeborenen und reifgeborenen Säuglingen (Knol et al., 2005; Schmelzle et al., 2003), jedoch begründen Modifikationen der fäkalen Mikroflora nicht per se die präbiotische Natur und damit assoziierte Effekte einer Zutat. Dabei ist auch zu erwähnen, dass GOS in Muttermilch nur teilweise und in Spuren vorkommt und dass das Spektrum von Oligosacchariden in Muttermilch sehr umfangreich und spezifisch ist (Urashima et al., 2012). Aktuell gibt es nur wenig publizierte Daten über den klinischen Nutzen von präbiotisch aktiven Oligosaccharid-Zusätzen in Säuglingsnahrung.

In einer Studie ging dosisabhängig die Verwendung von FOS und GOS in Säuglingsanfangsnahrung mit einer erhöhten Stuhlfrequenz und einer Reduktion des Stuhl pH-Wertes und der Stuhlkonsistenz bei Kleinkindern einher. Die Stuhlfrequenz und Stuhlkonsistenz unterschied sich deutlich bei der Verwendung von zwei Konzentrationen 0,4 g/100 ml oder

0,8 g/100 ml, bzw. der Mischung aus 10 % FOS und 90 % GOS (Moro et al., 2002). Ähnliche Beobachtungen wurden bei Frühgeborenen mit 1 g/l der gleichen Oligosaccharidmischung gemacht (Boehm et al., 2002).

Säuglingsfolgenahrung mit GOS zeigte in einer Studie nur in Kombination mit Lactobacillus fermentum eine präventive Wirkung auf die Häufigkeit von infektiösen Erkrankungen (Maldonado et al., 2012). In dieser Studie wurde jedoch keine gestillte Kontrollgruppe untersucht, dieses ist für eine wissenschaftliche Beurteilung jedoch notwendig und wird als Goldstandard für das Studiendesign von Säuglingsnahrungen mit Probiotika definiert (SCF, 2003).

Diese Studie weist damit erhebliche methodische Mängel auf, wird jedoch vom Hersteller der Nahrung als Beleg für die Wirksamkeitsbehauptung herangezogen. Der in Folgenahrung eingesetzte Bakterienstamm Lactobacillus fermentum CECT 5716 wird von Herstellern als charakteristische Zutat und die Nahrung mit Angaben wie „nach dem Vorbild der Muttermilch“ oder „Nach dem Vorbild der Natur“ beworben.

Dabei kann ein Vergleich mit Muttermilch – sowohl für Einzelstoffe als auch für die Nahrung insgesamt – nur getroffen werden, wenn in wissenschaftlich korrekt durchgeführten Studien auch mit Muttermilch verglichen wurde. Stattdessen wurde lediglich der Effekt einer Nahrung mit oder ohne L. fermentum untersucht (Maldonado et al., 2012). Auch weitere Studien zu diesem Thema, die reduzierte Raten an Infektionen im Vergleich zu Standardformula (Säuglingsanfangs- und Folgenahrung) zeigen konnten, schlossen keine gestillten Kinder als Kontrollgruppe ein (Picaud et al., 2010; Gil-Campos et al., 2012).

3.2.2 Allergien und Asthma

Die *in vivo*-Messung der intestinalen Permeabilität von Formula-ernährten versus gestillten Säuglingen zeigt, unabhängig vom Reifegrad der Säuglinge, eine höhere Permeabilität in der mit Formulanahrung ernährten Gruppe: An Tag 1, 7 und 30 nach der Geburt wiesen reifgeborene Formula-ernährte (Standard- oder Hypoallergene Formula) Säuglinge eine verzögerte physiologische Verringerung der intestinalen Permeabilität auf (Catassi et al., 1995). Diese Beobachtungen konnten bei Frühgeborenen bestätigt werden. Es wird diskutiert, dass die Translokation von Bakterien und Antigenen insbesondere bei Frühgeborenen akute, schwerwiegende Konsequenzen im Sinne einer nekrotisierenden Enterokolitis (NEC) haben kann, passend dazu wirkt sich eine Fütterung von Muttermilch protektiv auf die Entwicklung einer NEC aus (Quigley et al., 2007). Bei reifgeborenen Säuglingen könnte sie langfristig die Ausbildung des Immunsystems beeinflussen, wobei der Einfluss des Stillens auf atopische Erkrankungen insgesamt umstritten ist (Verhasselt et al., 2008; Verhasselt, 2010, Kramer et al., 2011). Auch wird eine erhöhte intestinale Permeabilität mit der Entwicklung eines metabolischen Syndroms in Verbindung gebracht, einhergehend mit erhöhten Spiegeln von systemischen Lipopolysacchariden und einer niedrigschwelligen Entzündungsreaktion (Blaut et al., 2012).

Beobachtungsstudien ergaben jedoch widersprüchliche Effekte und konnten insgesamt keinen eindeutigen protektiven Effekt des Stillens auf allergische Erkrankungen wie Asthma, atopische Dermatitis und Ekzem feststellen (Bergmann et al., 2001; Kull et. Al, 2005; Kramer et al., 2007; Przyrembel, 2012).

Eine Interventiosstudie verglich Säuglingsanfangsnahrung mit Zusatz von Oligosacchariden (GOS/FOS, 9:1) mit einer standardernährten Gruppe von Säuglingen (ohne erhöhtes Atopierisiko) und einer Referenzgruppe von gestillten Säuglingen. Die Rate an atopischer Dermatitis entsprach in der mit der speziellen Formula ernährten Säuglingen nicht der niedrigen Rate

bei gestillten Kindern in Woche 8, 16 und 24 (Grüber et al., 2010). Lediglich nach 52 Wochen waren die Erkrankungsraten vergleichbar, jedoch war die Rate des ausschließlichen Stillens sehr niedrig (27 %) und es wurden keine Angaben dazu gemacht, welche zusätzliche Ernährung diese Säuglinge erhielten.

3.2.3 Metabolische Charakteristika der Mikroflora

Formula-ernährte Kinder weisen größere Mengen von kurzkettigen Fettsäuren (short chain fatty acids, SCFA) im Stuhl auf, dabei handelt es sich im wesentlichen um Acetat, Propionat und Butyrat. Gestillte Kinder weisen vorwiegend Acetat als prädominante SCFA im Stuhl auf. Diese Differenz in Bezug auf SCFA kann durch das unterschiedliche Spektrum der Mikroflora und die speziestypische Fähigkeit, Kohlenhydrate zu fermentieren bedingt sein (Mountzouris et al., 2002; Siigur et al., 1993). Die Verfügbarkeit von intestinalen SCFA wird im Zusammenhang mit dem Risiko für Adipositas diskutiert. Dabei wird angenommen, dass die Darmflora das Körpergewicht unter anderem durch eine vermehrte Energiegewinnung aus Ballaststoffen beeinflusst. Die Darmflora baut unverdauliche Polysaccharide zu SCFA ab und sorgt damit für eine Bereitstellung von 80 bis 200 kcal pro Tag oder etwa 4-10 % des täglichen Energiebedarfs von gesunden Erwachsenen (Xu und Gordon, 2003). Im Tierversuch deutete eine größere Konzentration von Acetat und Butyrat und ein geringerer Energiegehalt im Stuhl bei ob/ob Mäusen im Vergleich zu Wildtyp-Tieren auf eine zusätzliche Absorption der SCFA hin (Turnbaugh et al., 2006). Das Konzept der Energieausschöpfung durch die Darmflora wurde auch beim Menschen untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass die Menge an Energie im Stuhl (im Verhältnis der aufgenommenen Kalorien) positiv mit dem Vorkommen von Bacteroides spp. korreliert und negativ mit Firmicutes spp. (Jumpertz et al., 2011).

Weitere Mechanismen des Beeinflussungspotenzials der intestinalen Mikroflora auf das Körpergewicht werden diskutiert, sollen hier aber nicht näher abgehandelt werden (Harris et al., 2012).

3.2.4 Wachstumsraten und Entwicklung von Adipositas

Ausschließliches Stillen während der ersten 4-6 Monate erfüllt die Bedürfnisse von gesunden Säuglingen und ermöglicht ein normales Wachstum. Die Wachstumsraten von gestillten Säuglingen sind in den ersten 3 Monaten geringer als die von Formula-ernährten Kindern (Heinig et al., 1993). Im Alter von einem Jahr sind gestillte Kinder ebenfalls schlanker als Formula-ernährte Kinder (Dewey et al., 1993). Wachstumsdifferenzen während des ersten Jahres sind auf eine höhere Energie- und Proteinaufnahme zurückzuführen (+15-23 % Frauenmilch und +66-140 % bei Formula-ernährten Kindern), da gestillte Kinder ihre Trinkmenge auf einem niedrigeren Niveau selbst zu regulieren scheinen als Formula-ernährte Kinder (Dewey et al., 1986; Hediger et al., 2000). In einer Untersuchung zeigte sich im Alter von 5 Jahren dieser Unterschied im Wachstum jedoch wieder als nivelliert an (Hediger et al., 2000). Eine neuere Studie zeigte hingegen, dass eine raschere postnatale Gewichtszunahme mit einer höheren Rate an Adipositas bei 7-jährigen Kindern verbunden ist (Stettler et al., 2002).

Bei Geburt untergewichtige, aber nicht frühgeborene Kinder (small for gestational age, SGA) stellen eine besondere Risikogruppe dar, da diese Kinder im späteren Leben ein erhöhtes Risiko für Adipositas und das metabolische Syndrom aufweisen. In einer Studie wiesen SGA-Säuglinge in der Formula-ernährten Gruppe ein größeres Aufholwachstum im Alter von 1 Monat und zwischen 6 und 12 Monaten auf (Manco et al., 2011). Dieses ist besonders bedeutsam, da ein Zusammenhang zwischen der frühen, überdurchschnittlichen Gewichtszu-

nahme im Sinne eines Aufholwachstums dieser Kinder und späterer Adipositas und dem metabolischen Syndrom gezeigt werden konnte (Arends et al., 2005; Mericq et al., 2005; Fabricius-Bjerre et al., 2011). Eine frühe metabolische Prägung mit höheren kindlichen Wachstumsraten wird daher als eine der Ursachen für Adipositas gesehen (Velkoska, 2011).

Eine kürzlich publizierte Meta-Analyse, die 15 Studien zur Körperzusammensetzung einschloss, zeigte, dass Muttermilchernährung im Vergleich zu Ernährung mit Säuglingsnahrung zu einer geringeren Fettmasse bei Säuglingen im Alter von 12 Monaten führte, wobei sich in früheren Monaten des Lebens ein umgekehrter Effekt zeigte (Gale et al., 2012).

Eine schützende Wirkung des Stillens auf die Entwicklung von Adipositas wurde in einer Reihe von Beobachtungsstudien und Metaanalysen/systematischen Reviews nachgewiesen. Andere Studien fanden hingegen keine Auswirkungen des Stillens auf Adipositas (Nelson et al., 2005; Michels et al., 2007; Seach et al., 2010). Diese Widersprüche könnten durch die unterschiedlichen verwendeten Parameter zu Übergewicht und Adipositas oder die unzureichende Korrektur für relevante Confounder erklärt werden.

Insgesamt ist es nach bisheriger Datenlage möglich, dass gestillte Kinder im Vergleich zu Formula-ernährten Kindern ein vermindertes Risiko für Übergewicht und Adipositas im späteren Leben aufweisen. Dabei scheint vor allem die Gewichtszunahme in den ersten Monaten des Lebens bedeutsam zu sein. Langfristige Daten aus prospektiven Studien mit adäquater Berücksichtigung der Confounder sind jedoch nur unzureichend vorhanden.

3.2.5 Glucosestoffwechsel und Diabetes mellitus Typ 2

3.2.5.1 Auswirkungen auf Enterohormone und endokrine Pankreasfunktion

Enteroendokrine Zellen beinhalten über 20 verschiedene spezielle epitheliale Zellen des Gastrointestinaltraktes, die nahrungsabhängig Hormone freisetzen. Hierzu zählen beispielsweise K-Zellen, die das glucose-dependent insulinotropic peptide (GIP) freisetzen, ein Hormon welches die Insulinsekretion stimuliert. Bisher sind die Auswirkungen der Ernährung mit Muttermilch versus Formulanahrung auf enteroendokrine Hormone wenig untersucht. Es konnte aber gezeigt werden, dass gestillte Kinder sowohl wenige Stunden postnatal als auch im Alter von 9 Monaten höhere Blutkonzentrationen von GIP aufweisen (Salmenperä et al., 1988). Welche Auswirkungen diese Unterschiede langfristig auf die Pankreasfunktion haben, ist unbekannt, das insulinmimetisch wirksame GIP könnte aber zu höheren Insulinspiegeln führen.

Die endokrine Pankreasfunktion (Insulinfreisetzung) wird nach der Geburt durch die erste Nahrungsaufnahme stimuliert. Formula-Ernährung induziert bei 6 Tage alten, reifgeborenen Säuglingen höhere Insulin- und C-Peptidspiegel als Muttermilchernährung, möglicherweise durch vermehrte Freisetzung von GIP (Lucas et al., 1981). Dieser Befund konnte auch in einer anderen Studie bei 3-6 Monate alten Formula-ernährten Säuglingen bestätigt werden (Ginsburg et al., 1984). Bei 9 Monate alten Kindern konnten höhere Insulin-, GIP- und Cholezystokininspiegel postprandial, jedoch nicht nüchtern festgestellt werden (Salmenperä et al., 1988).

3.2.5.2 Insulinresistenz und Diabetes mellitus Typ 2

Langfristige Beobachtungsstudien haben gezeigt, dass gestillte Kinder im Vergleich zu Formula-ernährten Kindern ein geringeres Risiko für Typ-2-Diabetes und andere Parameter des metabolischen Syndroms im späteren Leben aufweisen. Übergewichtige und adipöse For-

mula-ernährte Kinder wiesen im Alter von 8-9 Jahren eine stärker ausgeprägte Insulinresistenz auf als gestillte Kinder mit gleichem Grad an Adipositas. Die ehemals gestillten Kinder kompensierten die Insulinresistenz durch eine vermehrte Insulinsekretion (Manco et al., 2011). Die Stilldauer beeinflusst – unabhängig vom BMI der Kinder – linear Nüchterninsulinspiegel und Parameter der Insulinresistenz (HOMA-IR) (Veena et al., 2011) und könnte damit die in der Diskussion stehende geringere Rate von Typ 2 Diabetes bei gestillten Kindern erklären (Owen et al., 2011).

Allerdings muss der Einfluss von Störfaktoren, wie zum Beispiel des mütterlichen BMI und soziodemografische Faktoren berücksichtigt werden. Auch war ein dosisabhängiger Effekt in den meisten Studien nicht belegbar, da die Dauer des ausschließlichen Stillens nicht hinreichend dokumentiert war. Eine kausale Beziehung ist daher bisher nur schwer belegbar, aber möglich.

3.3 Zusammenfassung

Muttermilch weist eine exklusive, nicht durch industriell hergestellte Säuglingsnahrung imitierbare Zusammensetzung auf. Ausschließliches Stillen in den ersten 4-6 Monaten reduziert die Anzahl von Infektionen im Säuglingsalter um 40-70 % und vermindert Krankenhausaufnahmen der Säuglinge im ersten Lebensjahr um mehr als 50 %.

Langfristige positive Effekte des Stillens auf chronische Erkrankungen wie Adipositas und Diabetes mellitus Typ 2 sind möglich, zur endgültigen Beurteilung sind aber weitere gut durchgeführte Studien notwendig.

Glossar

Stillen = Trinken von Muttermilch an der Brust
Ausschließliches Stillen = ohne Fütterung von anderen Flüssigkeiten, gegebenenfalls zusätzlich Medikamente, Vitamine, Mineralstoffe
Formulanahrung = Industriell hergestellte Säuglingsnahrung
Säuglingsanfangsnahrung = industriell hergestellte Nahrung, die gesetzlichen Vorgaben entsprechen muss und von Geburt an gefüttert werden kann
Folgenahrung = industriell hergestellte Nahrung, die gesetzlichen Vorgaben entsprechen muss und frühestens mit Beginn der Beikost gefüttert werden soll

4 Referenzen

Adlerberth I, Wold AE (2009).Establishment of the gut microbiota in Western infants. Acta Paediatr. 98: 229-238.

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

Agostoni C, Axelsson I, Goulet O, Koletzko B, Michaelsen KF, Puntis JW, Rigo J, Shamir R, Szajewska H, Turck D; ESPGHAN Committee on Nutrition. (2004). Probiotic bacteria in dietetic products for infants: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 38: 365-374.

Albesharat R, Ehrmann MA, Korakli M, Yazaji S, Vogel RF (2011). Phenotypic and genotypic analyses of lactic acid bacteria in local fermented food, breast milk and faeces of mothers and their babies. Syst Appl Microbiol. 34: 148-155.

Arends NJ, Boonstra VH, Duivenvoorden HJ, Hofman PL, Cutfield WS, Hokken-Koelega AC (2005). Reduced insulin sensitivity and the presence of cardiovascular risk factors in short prepubertal children born small for gestational age (SGA). Clin Endocrinol. 62: 44-50.

Bergmann RL, Diepgen TL, Kuss O, Bergmann KE, Kujat J, Dudenhausen JW, Wahn U; MAS-study group (2002). Breastfeeding duration is a risk factor for atopic eczema. Clin Exp Allergy. 32:205-9.

Blaut M, Klaus S (2012).Intestinal microbiota and obesity. Handb Exp Pharmacol. 209: 251-273.

Boehm G, Lidestri M, Casetta P, Jelinek J, Negretti F, Stahl B, Marini A (2002). Supplementation of a bovine milk formula with an oligosaccharide mixture increases counts of faecal bifidobacteria in pre-term infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 86: F178-F181.

Boehm G, Stahl B (2003). Oligosaccharides. In: Functional Dairy Products. T Mattila-Sandholm (ed). Woodhead Publ Limited, pp. 203-243.

Catassi C, Bonucci A, Coppa GV, Carlucci A, Giorgi PL (1995).Intestinal permeability changes during the first month: effect of natural versus artificial feeding. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 21: 383-386.

Chien PF, Howie PW (2001). Breast milk and the risk of opportunistic infection in infancy in industrialized and non-industrialized settings. Adv Nutr Res. 10: 69-104.

Cohen Engler A, Hadash A, Shehadeh N, Pillar G (2012). Breastfeeding may improve nocturnal sleep and reduce infantile colic: potential role of breast milk melatonin. Eur J Pediatr. 171:729-32.

Collado MC, Delgado S, Maldonado A, Rodríguez JM (2009). Assessment of the bacterial diversity of breast milk of healthy women by quantitative real-time PCR. Lett Appl Microbiol; 48: 523-528.

COMA (Committee on Medical Aspects of Food of Food Policy) (1996). Guidelines on the nutritional assessment of infant formulas. Report on Health and Social Subjects No. 47. London, HMSO.

Coppa GV, Gabrielli O, Zampini L, Galeazzi T, Ficcadenti A, Padella L, Santoro L, Soldi S, Carlucci A, Bertino E, Morelli L (2011). Oligosaccharides in 4 different milk groups, Bifidobacteria, and Ruminococcus obeum. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 53: 80-87.

Dewey KG, Heinig MJ, Nommsen LA, Peerson JM, Lönnerdal B (1993). Breast-fed infants are leaner than formula-fed infants at 1 y of age: the DARLING study. Am J Clin Nutr. 57: 140-145.

Dewey KG, Heinig MJ, Nommsen-Rivers LA (1995). Differences in morbidity between breast-fed and formula-fed infants. J Pediatr. 126: 696-702.

Dewey KG, Lönnerdal B (1986). Infant self-regulation of breast milk intake. Acta Paediatr Scand. 75: 893-898.

Duijts L, Jaddoe VW, Hofman A, Moll HA (2010). Prolonged and exclusive breastfeeding reduces the risk of infectious diseases in infancy. Pediatrics. 126: e18-e25.

EFSA (2010). Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to various food(s)/food constituents(s) and increasing numbers of gastro-intestinal microorganisms (ID 760, 761, 779, 780, 779, 1905), and decreasing potentially pathogenic gastro-intestinal microorganisms (ID 760, 761, 779, 780, 779, 1905) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. EFSA J. 8:1809.

EFSA (2011a). Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to galacto oligosaccharides (GOS) and reduction of gastro intestinal discomfort (ID 763) and decreasing potentially pathogenic microorganisms (ID 765) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. EFSA J. 9: 2060.

EFSA (2011b). Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to fructooligosaccharides (FOS) from sucrose and decreasing potentially pathogenic gastro intestinal microorganisms (ID 774), changes in short chain fatty acid (SCFA) production and pH in the gastro-intestinal tract (ID 775), changes in bowel function (ID 775, 778), reduction of gastro intestinal discomfort (ID 775, 778), increase in calcium and/or magnesium absorption leading to an increase in magnesium and/or calcium retention (ID 776, 777), maintenance of normal blood LDL cholesterol concentrations (ID 805) and maintenance of normal (fasting) blood concentrations of triglycerides (ID 805) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. EFSA J. 9: 2023.

Engfer, MB, Stahl, B, Finke, B, Sawatzki, G, Daniel, H (2000): Human milk oligosaccharides are resistant to enzymatic hydrolysis in the upper gastrointestinal tract. Am J Clin Nutr. 71: 1589-1596.

Ernährungskommission der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ), Ernährungskommission der Österreichischen Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde (ÖGKJ), Ernährungskommission der Schweizerischen Gesellschaft für Pädiatrie (SGP) (2009). Empfehlungen zu Prä- und Probiotika in Säuglingsanfangsnahrungen. Monatsschr Kinderheilkd. 157: 267-270.

ESPGHAN (European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition) (2001). Committee on Nutrition: Aggett PJ, Agostoni C, Goulet O, Hernell O, Koletzko B, Lafeber HL, Michaelsen KF, Rigo J, Weaver LT. The nutritional and safety assessment of breast milk substitutes and other dietary products for infants: A commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 32: 256-258.

ESPGHAN Committee on Nutrition: Braegger C, Chmielewska A, Decsi T, Kolacek S, Mihatsch W, Moreno L, Pieścik M, Puntis J, Shamir R, Szajewska H, Turck D, van Goudoever J (2011). Supplementation of infant formula with probiotics and/or prebiotics: a systematic review and comment by the ESPGHAN committee on nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 52: 238-250.

Fabricius-Bjerre S, Jensen RB, Færch K, Larsen T, Mølgaard C, Michaelsen KF, Vaag A, Greisen G (2011). Impact of birth weight and early infant weight gain on insulin resistance and associated cardiovascular risk factors in adolescence. PLoS One. 6: e20595.

Field CJ (2005). The immunological components of human milk and their effect on immune development in infants. J Nutr. 135: 1-4.

Forsyth JS (1995). The relationship between breast-feeding and infant health and development. Proc Nutr Soc. 54: 407-418.

Gale C, Logan KM, Santhakumaran S, Parkinson JR, Hyde MJ, Modi N (2012). Effect of breastfeeding compared with formula feeding on infant body composition: a systematic review and meta-analysis. Am J Clin Nutr. 95: 656-669.

Gil-Campos M, López MÁ, Rodriguez-Benítez MV, Romero J, Roncero I, Linares MD, Maldonado J, López-Huertas E, Berwind R, Ritzenthaler KL, Navas V, Sierra C, Sempere L, Geerlings A, Maldonado-Lobón JA, Valero AD, Lara-Villoslada F, Olivares M (2012). Lactobacillus fermentum CECT 5716 is safe and well tolerated in infants of 1-6 months of age: a randomized controlled trial. Pharmacol Res. 65: 231-238.

Ginsburg BE, Lindblad BS, Lundsjö A, Persson B, Zetterström R (1984). Plasma valine and urinary C-peptide in breast-fed and artificially fed infants up to 6 months of age. Acta Paediatr Scand. 73: 213-217.

Grönlund MM, Gueimonde M, Laitinen K, Kociubinski G, Grönroos T, Salminen S, Isolauri E (2007). Maternal breast-milk and intestinal bifidobacteria guide the compositional development of the bifidobacterium microbiota in infants at risk of allergic disease. Clin Exp Allergy. 37: 1764-1772.

Harris K, Kassis A, Major G, Chou CJ (2012). Is the gut microbiota a new factor contributing to obesity and its metabolic disorders? J Obes. 2012: 879151.

Hediger ML, Overpeck MD, Ruan WJ, Troendle JF (2000). Early infant feeding and growth status of US-born infants and children aged 4-71 mo: analyses from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. Am J Clin Nutr. 72: 159-167.

Heikkilä MP, Saris PEJ (2003). Inhibition of staphylococcus aureus by the commensal bacteria of human milk. J Appl Microbiol. 95: 471-478.

Heinig MJ, Nommsen LA, Peerson JM, Lonnerdal B, Dewey KG (1993). Energy and protein intakes of breast-fed and formula-fed infants during the first year of life and their association with growth velocity: the DARLING Study. Am J Clin Nutr. 58: 152-161.

Hyppönen E, Kenward MG, Virtanen SM, Piitulainen A, Virta-Autio P, Knip M, Åkerblom HK (1999). Infant feeding, early weight gain and risk of type 1 diabetes. Diabetes Care. 22: 1961-1965.

Illnerová H, Buresová M, Presl J (1993). Melatonin rhythm in human milk. J Clin Endocrinol Metab. 77:838-41.

Innis SM (1992). Human milk and formula fatty acids. J Pediatr. 120: S56-S61.
Ip S, Chung M, Raman G, Chew P, Magula N, DeVine D, Trikalinos T, Lau J (2007). Breastfeeding and maternal and infant health outcomes in developed countries. Evid Rep Technol Assess (Full Rep). (153): 1-186.

Jumpertz R, Le DS, Turnbaugh PJ, Trinidad C, Bogardus C, Gordon JI, Krakoff J (2011). Energy-balance studies reveal associations between gut microbes, caloric load, and nutrient absorption in humans. Am J Clin Nutr. 94: 58-65.

Karatas Z, Durmus Aydogdu S, Dinleyici EC, Colak O, Dogruel N (2011). Breastmilk ghrelin, leptin, and fat levels changing foremilk to hindmilk: is that important for self-control of feeding? Eur J Pediatr. 170:1273-80.

Kleessen B, Bunke H, Tovar K, Noack J, Sawatzki G (1995). Influence of two infant formulas and human milk on the development of the faecal flora in newborn infants. Acta Paediatr. 84: 1347-1356.

Knol J, Scholtens P, Kafka C, Steenbakkers J, Gro S, Helm K, Klarczyk M, Schöpfer H, Böckler HM, Wells J (2005). Colon microflora in infants fed formula with galacto- and fructo-oligosaccharides: more like breast-fed infants. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 40: 36-42.

Kull I, Böhme M, Wahlgren CF, Nordvall L, Pershagen G, Wickman M (2005). Breast-feeding reduces the risk for childhood eczema. J Allergy Clin Immunol. 116:657-61.

Kunz C, Rodriguez M, Koletzko B, Jensen R (1999). Nutritional and biochemical properties of human milk, part I. General aspects, proteins and carbohydrates. Clin Perinatol. 26: 307-333.

Kramer MS (2011). Breastfeeding and allergy: the evidence. Ann Nutr Metab. 59 (Suppl 1): 20-26.

Kramer MS, Matush L, Vanilovich I, Platt R, Bogdanovich N, Sevkovskaya Z, Dzikovich I, Shishko G, Mazer B; Promotion of Breastfeeding Intervention Trial (PROBIT) Study Group. Effect of prolonged and exclusive breast feeding on risk of allergy and asthma: cluster randomised trial. BMJ. 2007 Oct 20;335(7624):815.

Labbok MH, Clark D, Goldman AS (2004). Breastfeeding: maintaining an irreplaceable immunological resource. Nat Rev Immunol. 4: 565-572.

Lara-Villoslada F, Olivares M, Sierra S, Rodríguez JM, Boza J, Xaus J (2007). Beneficial effects of probiotic bacteria isolated from breast milk. Br J Nutr. 98: S96-S100.

Le Huërou-Luron I, Blat S, Boudry G (2010). Breast- v. formula-feeding: impacts on the digestive tract and immediate and long-term health effects. Nutr Res Rev. 23: 23-36.

Lucas A, Boyes S, Bloom SR, Aynsley-Green A (1981). Metabolic and endocrine responses to a milk feed in six-day-old term infants: differences between breast and cow's milk formula feeding. Acta Paediatr Scand. 70: 195-200.

Maldonado J, Cañabate F, Sempere L, Vela F, Sánchez AR, Narbona E, López-Huertas E, Geerlings A, Valero AD, Olivares M, Lara-Villoslada F (2012). Human milk probiotic Lactobacillus fermentum CECT5716 reduces the incidence of gastrointestinal and upper respiratory tract infections in infants. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 54: 55-61.

Manco M, Alterio A, Bugianesi E, Ciampalini P, Mariani P, Finocchi M, Agostoni C, Nobili V (2011). Insulin dynamics of breast- or formula-fed overweight and obese children. J Am Coll Nutr. 30: 29-38.

Martín R, Heilig GH, Zoetendal EG, Smidt H, Rodríguez JM (2007). Diversity of the Lactobacillus group in breast milk and vagina of healthy women and potential role in the colonization of the infant gut. J Appl Microbiol. 103: 2638-2644.

Martín R, Jiménez E, Heilig H, Fernández L, Marín ML, Zoetendal EG, Rodríguez JM (2009). Isolation of bifidobacteria from breast milk and assessment of the bifidobacterial population by PCR-denaturing gradient gel electrophoresis and quantitative real-time PCR. Appl Env Microbiol. 75: 965-969.

Martín R, Langa S, Reviriego C, Jiménez E, Marín ML, Olivares M, Boza J, Jiménez J, Fernández L, Xaus J, Rodríguez JM (2004). The commensal microflora of human milk: new perspectives for food bacteriotherapy and probiotics. Trends Food Sci Technol; 15: 121-127

Martín R, Olivares M, Marín ML, Fernández L, Xaus J, Rodríguez JM (2005). Probiotic potential of 3 lactobacilli strains isolated from breast milk. J Hum Lact. 21: 8-17.

Mericq V, Ong KK, Bazaes R, Peña V, Avila A, Salazar T, Soto N, Iñiguez G, Dunger DB (2005). Longitudinal changes in insulin sensitivity and secretion from birth to age three years in small- and appropriate-for-gestational-age children. Diabetologia. 48: 2609-2614.

Michels KB, Willett WC, Graubard BI, Vaidya RL, Cantwell MM, Sansbury LB, Forman MR (2007). A longitudinal study of infant feeding and obesity throughout life course. Int J Obes. 31: 1078-1085.

Miller JB, McVeagh P (1999). Human milk oligosaccharides: 130 reasons to breast-feed. Br J Nutr. 82: 333-335.

Moro G, Minoli I, Mosca M, Fanaro S, Jelinek J, Stahl B, Boehm G (2002). Dosage-related bifidogenic effects of galacto- and fructooligosaccharides in formula-fed term infants. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 34: 291-295.

Mountzouris KC, McCartney AL, Gibson GR (2002).Intestinal microflora of human infants and current trends for its nutritional modulation. Br J Nutr. 87: 405-420.

Nelson MC, Gordon-Larsen P, Adair L (2005). Are adolescents who were breast-fed less likely to be overweight? Epidemiology. 16: 247-253.

Owen CG, Whincup PH, Cook DG (2011).Breast-feeding and cardiovascular risk factors and outcomes in later life: evidence from epidemiological studies. Proc Nutr Soc. 70: 478-484.

Perez PF, Doré J, Leclerc M, Levenez F, Benyacoub J, Serrant P, Segura-Roggero I, Schiffrin EJ, Donnet-Hughes A (2007). Bacterial imprinting of the neonatal immune system: Lessons from maternal cells? Pediatrics. 119: 724-732.

Picaud JC, Chapalain V, Paineau D, Zourabichvili O, Bornet FR, Duhamel JF (2010). Incidence of infectious diseases in infants fed follow-on formula containing synbiotics: an observational study. Acta Paediatr. 99: 1695-1700.

Quigley MA, Henderson G, Anthony MY, McGuire W (2007). Formula milk versus donor breast milk for feeding preterm or low birth weight infants. Cochrane Database Syst Rev. (4): CD002971.

Rebhan B, Kohlhuber M, Schwegler U, Fromme H, Abou-Dakn M, Koletzko BV (2009). Breastfeeding duration and exclusivity associated with infants' health and growth: data from a prospective cohort study in Bavaria, Germany. Acta Paediatr. 98: 974-980.

Rodriguez M, Koletzko B, Kunz C, Jensen R (1999). Nutritional and biochemical properties of human milk, part II. Lipids, micronutrients and bioactive factors. Clin Perinatol. 26: 335-359.

Salmenperä L, Perheentupa J, Siimes MA, Adrian TE, Bloom SR, Aynsley-Green A (1988). Effects of feeding regimen on blood glucose levels and plasma concentrations of pancreatic hormones and gut regulatory peptides at 9 months of age: comparison between infants fed with milk formula and infants exclusively breast-fed from birth. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 7: 651-656.

Savino F, Liguori SA (2008). Update on breast milk hormones: leptin, ghrelin and adiponectin. Clin Nutr. 27:42-7.

SCF (2003). Report of the Scientific Committee on Food on the Revision of Essential Requirements of Infant Formulae and Follow-on Formulae. SCF/CS/NUT/IF/65 Final, 18 May 2003.

SCF (2003). Report of the Scientific Committee on Food on the Revision of Essential Requirements of Infant Formulae and Follow-on Formulae (adopted on 4 April 2003) http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/out199_en.pdf

Schmelzle H, Wirth S, Skopnik H, Radke M, Knol J, Böckler HM, Brönstrup A, Wells J, Fusch C (2003). Randomized double-blind study of the nutritional efficacy and bifidogenicity of a new infant formula containing partially hydrolyzed protein, a high beta-palmitic acid level, and nondigestible oligosaccharides. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 36: 343-351.

Seach KA, Dharmage SC, Lowe AJ, Dixon JB: Delayed introduction of solid feeding reduces child overweight and obesity at 10 years. Int J Obes (Lond) 2010; 34: 1475-1479.

Siigur U, Ormisson A, Tamm A (1993). Faecal short-chain fatty acids in breast-fed and bottle-fed infants. Acta Paediatr. 82: 536-538.

Souci, Fachmann, Kraut (2000): Die Zusammensetzung der Lebensmittel. Nährwert-Tabellen. H. Scherz (Hr), F. Senser, Medpharm, 6. Aufl. Stuttgart.

Stettler N, Zemel BS, Kumanyika S, Stallings VA (2002). Infant weight gain and childhood overweight status in a multicenter, cohort study. Pediatrics. 109: 194-199.

Paricio Talayero JM, Lizán-García M, Otero Puime A, Benlloch Muncharaz MJ, Beseler Soto B, Sánchez-Palomares M, Santos Serrano L, Rivera LL (2006). Full breastfeeding and hospitalization as a result of infections in the first year of life. Pediatrics 118: e92-e99.

Thurl S, Munzert M, Henker J, Boehm G, Müller-Werner B, Jelinek J, Stahl B (2010). Variation of human milk oligosaccharides in relation to milk groups and lactational periods. Br J Nutr. 104: 1261-1271.

Toschke AM, Vignerova J, Lhotska L, Osancova K, Koletzko B, Von Kries R (2002). Overweight and obesity in 6-14 year-old Czech children in 1991: Protective effect of breast-feeding. J Pediatr. 141: 764-769.

Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI (2006). An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. Nature. 444: 1027-1031.

Urashima T, Asakuma S, Leo F, Fukuda K, Messer M, Oftedal OT (2012). The predominance of type I oligosaccharides is a feature specific to human breast milk. Adv Nutr. 3: 473S-482S.

Veena SR, Krishnaveni GV, Wills AK, Hill JC, Karat SC, Fall CH (2011). Glucose tolerance and insulin resistance in Indian children: relationship to infant feeding pattern. Diabetologia. 54: 2533-2537.

Velkoska E, Morris MJ (2011).Mechanisms behind early life nutrition and adult disease outcome. World J Diabetes. 2: 127-132.

Verhasselt V (2010). Oral tolerance in neonates: from basics to potential prevention of allergic disease. Mucosal Immunol. 3: 326-333.

Verhasselt V, Milcent V, Cazareth J, Kanda A, Fleury S, Dombrowicz D, Glaichenhaus N, Julia V (2008). Breast milk-mediated transfer of an antigen induces tolerance and protection from allergic asthma. Nat. Med. 14: 170-175.

von Kries R, Koletzko B, Sauerwald T, von Mutius E, Barnert D, Grunert V, von Voss H (1999). Breast feeding and obesity: cross sectional study. BMJ. 319: 147-150.

World Health Organisation (2001). Health and Nutritional Properties of Probiotics in Food including Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria. Report of a Joint FAO/WHO Expert Consultation on Evaluation of Health and Nutritional Properties of Probiotics in Food Including Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria. http://www.who.int/foodsafety/publications/fs_management/en/probiotics.pdf

Xu J, Gordon JI (2003). Honor thy symbionts. Proc Natl Acad Sci U S A. 100: 10452-10459.