

Forschungsinstitut für Kinderernährung e.V.
Prof. Dr. Mathilde Kersting
Heinstück 11, 44225 Dortmund

Schlussbericht

Forschungsvorhaben
Förderkennzeichen: 2814HS002

Thema:

Sonderwertung der PINGU-Studie zum Thema:
Eisenversorgung, Stillen und Beikost bei Säuglingen bei Ernährung gemäß den
Handlungsempfehlungen des Netzwerks Junge Familie“

Laufzeit: 01.09.2014-30.09.2015

Berichtszeitraum: 01.09.2015-30.09.2015

Herr PD Dr. Hermann Kalhoff, stellv. Direktor der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin,
Klinikum Dortmund gGmbH, stellte externe pädiatrische Expertise bei der Interpretation der
Ergebnisse zur Verfügung

Projektleitung

Prof. Dr. Mathilde Kersting
Dr. Lars Libuda
Forschungsinstitut für Kinderernährung Dortmund
Universität Bonn
Tel: 0231 - 79221018
Fax: 0231 - 711581
e-Mail: kersting@fke-do.de

1. Ziele und Aufgaben des Vorhabens

1.1. Planung und Ablauf des Vorhabens

Übergeordnetes Ziel war die Überprüfung und Sicherung der Eisenversorgung bei Säuglingen in Deutschland. Hierzu sollte eine evidenzbasierte Beurteilung der Eisenversorgung von gemäß den aktuellen Empfehlungen für die Säuglingsernährung ernährten Säuglingen vorgenommen und eine Identifizierung möglicher vulnerabler Gruppen ermöglicht werden.

Grundlage der Empfehlungen für die Säuglingsernährung in Deutschland ist der am Forschungsinstitut für Kinderernährung (FKE) entwickelte ‚**Ernährungsplan für das 1. Lebensjahr**‘ (12, 14). Die Grundzüge des Ernährungsplans und insbesondere die Beikostempfehlungen werden in den **Handlungsempfehlungen** des INFORM Projektes ‚Gesund ins Leben – Netzwerk Junge Familie (16) in großem Stil in der Ernährungsaufklärung und –beratung in Deutschland verbreitet.

Anlass für dieses Vorhaben waren Ergebnisse der ‚Dortmunder Interventionsstudie zur Optimierung der Säuglingsernährung‘ DINO 2006-2009. In dieser Studie fand sich bei Ernährung gemäß dem ‚Ernährungsplan‘ bei einer mittleren Eisenzufuhr unter dem aktuellen Referenzwert der DGE eine im Mittel befriedigende Eisenversorgung. In einer Subgruppenanalyse zeigte sich bei der Gruppe, die 4-6 Monate voll gestillt worden war, im 2. Lebenshalbjahr ein erhöhtes Risiko für eine Eisenmangel(-Anämie) im Vergleich mit der Gruppe der mit eisenangereicherter Formula ernährten Säuglinge (6, 7).

Eisen ist ein ‚kritischer‘ Nährstoff in der Ernährung von Säuglingen und Kleinkindern (11). In Anbetracht der zahlreichen Funktionen von Eisen für die neuronale Entwicklung wird es in der pädiatrischen Ernährungsmedizin als wichtige präventive Aufgabe erachtet, das Risiko für Eisenmangel und Eisenmangelanämie zu minimieren, auch wenn kausale Zusammenhänge zwischen Eisenmangel(anämie) in der frühen Kindheit und der kindlichen Entwicklung bisher nicht definitiv nachgewiesen sind (1, 13, 24).

Aus den Ergebnissen aus DINO ergaben sich somit Fragen nach der Relevanz der aktuellen Referenzwerte für die Eisenzufuhr der DGE für die alimentäre Eisenversorgung bei Ernährung auf der Basis des ‚Ernährungsplans‘. Denkbar wäre eine Unterschätzung der Bioverfügbarkeit des Eisens in der Praxis der Säuglingsernährung und/oder eine

Kompensation durch endogene Regulationsmechanismen bei hohem Bedarf und knapper Zufuhr. Eine besondere Beachtung sollte dabei der Eisenversorgung gestillter Säuglinge gelten.

Der Wissenschaftliche Beirat des Netzwerks Junge Familie sprach sich dafür aus, zur validen Beurteilung der Eisenversorgung bei gesunden, empfehlungsgemäß ernährten Säuglingen weitere **realitätsnahe Verzehr- und Biomarkerdaten** heranzuziehen.

Aus der am FKE durchgeführten Ernährungs-Interventionsstudie **PINGU** 2011-2013 standen entsprechende Daten zur Verfügung, die in diesem Vorhaben in einer Sekundäranalyse ausgewertet wurden.

Planung und Ablauf der Auswertung der PINGU Daten wurden darauf ausgerichtet, folgende **spezifische Fragestellungen** zu überprüfen:

1. Wie ist die Eisenversorgung von empfehlungsgemäß ernährten Säuglingen zum Zeitpunkt der Beikosteinführung und im Verlauf des 2. Lebenshalbjahres und wie stellt sich die Eisenzufuhr im Vergleich zu den DGE-Referenzwerten dar?
2. Besteht bei empfehlungsgemäßigem ausschließlichen Stillen in den ersten 4 bis 6 Lebensmonaten ein erhöhtes Risiko für eine unzureichende Eisenversorgung im Vergleich zu mit (eisenangereicherter) Formula ernährten Säuglingen)?
3. Beeinflusst der Zeitpunkt der Beikosteinführung innerhalb des empfohlenen Zeitfensters bei gestillten und Formula-ernährten Säuglingen das Risiko für die Eisenversorgung im 2. Lebenshalbjahr?
4. Welche weiteren Faktoren (z.B. Geburtsgewicht, Gewichtsentwicklung oder Geschlecht) beeinflussen die Eisenversorgung von Säuglingen zum Zeitpunkt der Beikosteinführung und im Verlauf des 2. Lebenshalbjahres?

Im Arbeitsablauf wurden demgemäß zunächst die vorhandenen Ernährungsdaten aus Ernährungsprotokollen ausgewertet. Anschließend wurden die Biomarkerdaten aus Blutproben bearbeitet und in Subgruppen-Analysen betrachtet.

1.2. Wissenschaftlicher und technischer Stand, an den angeknüpft wurde

Für einen reif geborenen Säugling wird in den ersten 4-6 Lebensmonaten ausschließliches **Stillen** in Deutschland und darüber hinaus empfohlen (8, 16).

Im **2. Lebenshalbjahr** ist der Eisenbedarf (pro kg Körpergewicht) aufgrund des rapiden Wachstums größer als jemals sonst im späteren Leben (11, 28). Zur Sicherung der Eisenversorgung wird deshalb die rechtzeitige Einführung **eisenreicher Beikost** empfohlen (8, 10, 14, 16, 19). Über die Eignung von Eisensupplementen und Eisenanreicherungen in der Säuglingsernährung wird seit Jahren in der internationalen Forschung und Anwendung diskutiert (1, 27, 28). Zu berücksichtigen sind Einflüsse des Alters der Säuglinge, des individuellen Eisenstatus und des Ernährungskontextes (22). Es gibt Hinweise auf eine noch unreife Regulation der Eisenabsorption und der Hämoglobinsynthese bei Säuglingen, vor allem in den ersten 6 Lebensmonaten (27)

In den deutschsprachigen Ländern wird traditionell in der Beikost auf eisenreiche Lebensmittel mit hoher Bioverfügbarkeit des Eisen gesetzt, in erster Linie Fleisch (12, 14, 16). Auch in Europa und den USA wird diese Empfehlung aufgegriffen (8, 17).

In dem am FKE entwickelten ‚**Ernährungsplan für das 1. Lebensjahr**‘ wird die Beikost, in Übereinstimmung mit internationalen Empfehlungen, frühestens mit Beginn des 5. und spätestens mit Beginn des 7. Lebensmonats eingeführt, beginnend mit einem Gemüse-Kartoffel-Fleisch-Brei (12). Trotz Optimierung der Lebensmittelauswahl und Mahlzeitenzusammensetzung liegt die Eisenzufuhr im 2. Lebenshalbjahr erheblich unter dem aktuellen Referenzwert der DGE (4).

In der **DINO Studie** (Dortmunder Interventionsstudie zur Optimierung der Säuglingsernährung) des FKE 2006-2009 wurde die Eisenzufuhr und Eisenversorgung von Säuglingen bei Ernährung gemäß dem ‚Ernährungsplan‘ in einem doppelblinden randomisierten kontrollierten Interventionsdesign mit hohem und niedrigem Fleischverzehr untersucht (6, 7). Die Eisenzufuhr wurde anhand von Wiege-Ernährungsprotokollen im Altersbereich von 2-10 Monaten erhoben, die Eisenversorgung wurde anhand zentraler Parameter (z.B. Hämoglobin, Serumferritin) im Alter von 4, 7 und 10 Monaten untersucht. Im Gesamtkollektiv fand sich bei einer mittleren Eisenzufuhr unter dem Referenzwert (ca. 6mg/d vs 8 mg/d) eine im Mittel befriedigende Eisenversorgung. In einer Subgruppenanalyse (n=76) zeigten sich allerdings bei der Gruppe, die 4-6 Monate voll gestillt worden war, im Alter von 10 Monaten bei 20 % der Säuglinge ein Eisenmangel, bei 6 % eine Eisenmangelanämie. In der Gruppe der mit eisenangereicherter Formula ernährten Säuglinge gab es keine Anzeichen für Eisenmangel(-Anämie).

Das Risiko für die Eisenversorgung könnte durch den **Zeitpunkt der Beikosteinführung** moduliert werden. Möglicherweise würden gerade gestillte Säuglinge von einer rechtzeitigen

Beikost Einführung profitieren. Interventionsstudien zum Zusammenhang von Dauer des Stillens und/oder Einführungszeitpunkt der Beikost auf die Eisenversorgung bei Säuglingen und Kleinkindern kommen zu unterschiedlichen Ergebnissen. Grund hierfür könnten die unterschiedlichen Interventionsansätze, Ernährungsschemata und Altersgruppen der untersuchten Kinder sein (3, 5, 15, 21).

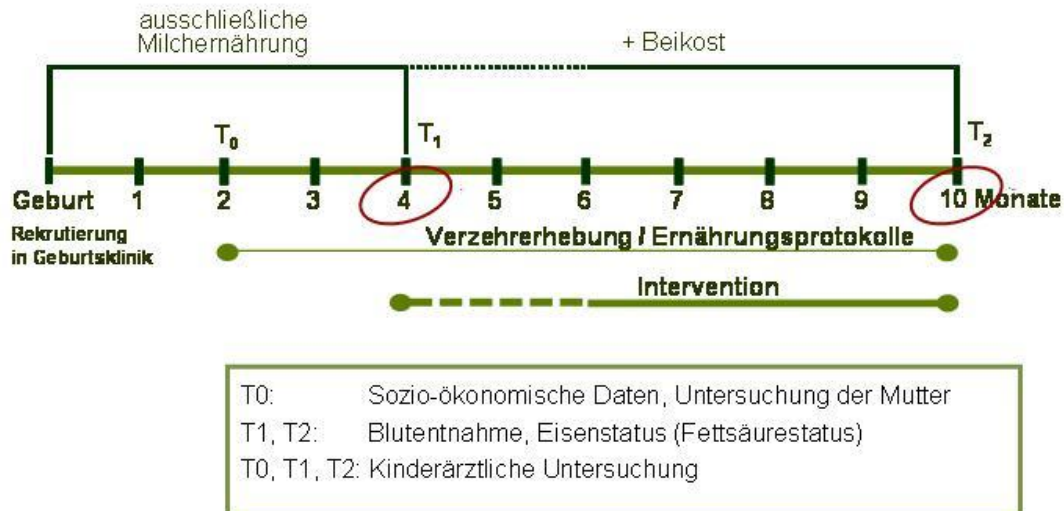
Die **PINGU Studie** (Polyunsaturated fatty acids in child nutrition – a German multimodal optimisation study) war ein vom FKE koordiniertes, vom Bundesministerium für Bildung und Forschung gefördertes Verbundprojekt 2011-2013 mit dem Ziel der Optimierung der Fettsäureversorgung mit der Beikost. In diesem Rahmen wurden mit einem ähnlichen Erhebungsschema wie in DINO, aber mit einem größeren Kollektiv (n=189) von Säuglingen, die wiederum auf der Basis des ‚Ernährungsplans‘ ernährt wurden, Ernährungsprotokolle im Still- und Beikostzeitraum erhoben und im Alter von 4 und 10 Lebensmonaten Blutproben entnommen. Zusätzlich zu den zentralen Parametern der Eisenversorgung in DINO wurden weitere spezifische Erythrozytenparameter analysiert. Die PINGU Daten erlauben somit eine direkte Überprüfung und dezidierte Ergänzung der Befunde aus DINO.

2. Material und Methoden

Studiendesign

Die vorliegende Sonderauswertung ist eine Sekundäranalyse der PINGU Studie, die als randomisierte kontrollierte Ernährungs-Interventionsstudie im Zeitraum Juni 2011 bis August 2013 in Dortmund durchgeführt wurde (23). Ziel war die Untersuchung von Auswirkungen einer lebensmittelbasierten Fettsäureoptimierung der Beikost auf die Versorgung mit mehrfach ungesättigten Fettsäuren und auf Parameter der visuellen und kognitiven Leistungsfähigkeit (20). Wie in DINO wurden industriell hergestellte Gemüse-Kartoffel-Fleisch-Mahlzeiten (Gläschenkost, Hersteller: HiPP GmbH & Co. Vertrieb KG, Pfaffenhofen) eingesetzt die als Ölzusatz entweder Rapsöl oder Maiskeimöl bzw. Fisch anstelle von Fleisch enthielten. Für die Betrachtung der Eisenzufuhr spielten diese Lebensmittel keine Rolle. Die Ernährungsintervention umfasste den empfohlenen Beikostzeitraum, beginnend im Alter von 4-6 Monaten und endend mit 10 Monaten. Das bedeutete eine individuelle Interventionsperiode von 4 bis 6 Monaten (Abbildung 1).

Abbildung 1: Studienprogramm



Die teilnehmenden Familien wurden vom Studienpersonal anhand des ‚Ernährungsplans‘ über die Grundzüge der Säuglingsernährung beraten. Anhand der täglichen Wiege-Ernährungsprotokolle wurde die Einhaltung der Empfehlungen und insbesondere der genaue Zeitpunkt der Beikosteinführung sowie die Dauer der individuellen Intervention ermittelt. Die im Studienprogramm vorgesehenen kinderärztlichen Untersuchungen waren unmittelbar vor Beginn und am Ende der Intervention vorgesehen (T₁: Alter 4 Monate ± 14 Tage; T₂: 10 Monate ± 14 Tage). Sie umfassten die Entnahme einer venösen Blutprobe und eine kinderärztliche Untersuchung in der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Klinikum Dortmund gGmbH (Leitung: PD Dr. Hermann Kalhoff). Sozio-demografische Daten wurden in einem Interview mit den Eltern im Säuglingsalter von 2 Monaten erhoben. Der sozio-ökonomische Status wurde anhand der mütterlichen Ausbildung (Schule, Beruf) und des Haushaltseinkommens definiert.

Die PINGU Studie erhielt das Votum der Ethikkommission der Rheinischen Friedrich-Wilhelm-Universität Bonn (Lfd. Nr. 282/10). Die Interventionsstudie wurde unter [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01487889) (NCT01487889) registriert. Für alle Untersuchungen lag das schriftliche Einverständnis der Eltern vor.

Studienkollektiv

Die Teilnehmer der PINGU Studie wurden in Entbindungskliniken im Raum Dortmund rekrutiert. Einschlusskriterien waren: Mutter deutschsprachig, ≥ 18 Jahre alt; gesundes reifes Neugeborenes (Schwangerschaftsdauer ≥ 37 Wochen, Geburtsgewicht ≥ 2500 g), Abgabe des schriftlichen Einverständnisses bis zur 8. Woche nach der Geburt (T0). Von insgesamt 214 Eltern lag das schriftliche Einverständnis vor, 165 nahmen bis zum Ende der Studie teil.

Für die hier vorliegende Sonderauswertung wurden nur Säuglinge (n=107) berücksichtigt, bei denen im Alter von 4 Monaten und 10 Monaten vollständige Blutdaten zum Eisenstatus verfügbar waren, und keine Hinweise auf Entzündungsprozesse, die den Eisenstatus beeinflussen könnten, vorlagen. Nach Ausschluss von Teilnehmern ohne ausreichende Ernährungsdaten resultierte eine Teilnehmerzahl von 83 Säuglingen für die Auswertung.

Ernährungserhebung und Einteilung der Ernährungsgruppen

Ab dem Alter von 2 Monaten führten die Eltern ein tägliches Wiege-Ernährungsprotokoll, in dem sie Art und Menge der verzehrten **Lebensmittel** (außer Muttermilch), einschließlich Getränken, protokollierten. Die Verzehrsmenge und Energiezufuhr mit Muttermilch (Annahme: 68.7 kcal/100ml) wurde nach demselben Verfahren wie in DINO ermittelt: dabei wurde angenommen, dass gesunde reifgeborene Säuglinge ihre Energiezufuhr entsprechend ihrem Energiebedarf selbst regulieren. Der individuelle Energiebedarf wurde anhand von Alter, Geschlecht und Körpergewicht geschätzt. Die Energiezufuhr mit Muttermilch wurde als Differenz zwischen dem geschätzten Energiebedarf und der protokollierten Energiezufuhr mit allen anderen Lebensmitteln kalkuliert.

Die individuelle Zufuhr von Energie und Nährstoffen wurde mit der hauseigenen Lebensmittel- und Nährstoffdatenbank LEBTAB berechnet. LEBTAB enthält Daten von allen in Studien am FKE verzehrten Lebensmitteln und wird laufend aktualisiert. Daten von Grundlebensmitteln stammen aus Standard-Nährwerttabellen, Daten von Fertigprodukten einschließlich industriell hergestellter Beikost werden durch Rezeptsimulation anhand der deklarierten Zutaten und Nährstoffe ermittelt.

Die individuelle **Eisenzufuhr** wurde im Alter von 2, 4, 6 und 10 Monaten betrachtet. Hierzu wurde die durchschnittliche tägliche Eisenzufuhr pro Woche am Ende des 2., 4. und 6. Monats sowie in der Woche vor der Blutabnahme im Alter von 10 Monaten berechnet. Der Eisengehalt von Muttermilch wurde mit durchschnittlich 0,058 mg/100 ml (Standardtabellen)

angenommen. Der Eisengehalt in den verwendeten Formula (Säuglingsanfangs- und Folgenahrung aus dem üblichen Angebot) lag laut Produktdeklaration bei durchschnittlich 0,67 mg/100ml.

Um die Fragen zu Stillen und Beikost spezifisch bearbeiten zu können, wurden anhand der Protokoll-Daten Untergruppen gebildet:

Milch-Gruppen

Die Säuglinge wurden in die Gruppe ‚Stillen‘ (n=50) oder Formula (n=23) eingeteilt, wenn sie im 3. und 4. Lebensmonat mindestens 95 % der Energiezufuhr als Muttermilch bzw. Formula erhalten hatten. Säuglinge, die mehr als 5 % der Energiezufuhr aus anderen Lebensmitteln als Milch erhalten hatten oder sowohl Muttermilch als auch Formula (n=10) wurden von dieser Auswertung ausgeschlossen.

Beikost-Gruppen

Anhand des Zeitpunktes der Beikosteinführung innerhalb des Fensters im ‚Ernährungsplan‘ (5.-7. Monat) wurden die Säuglinge in die Gruppe ‚Frühe Beikost‘ oder ‚Späte Beikost‘ eingeteilt, wenn die Einführung vor dem Beginn bzw. nach dem Beginn des 6. Monats erfolgt war.

Kinderärztliche Untersuchungen und Blutproben

Bei den kinderärztlichen Untersuchungen im Alter von 4 und 10 Monaten (Abb. 1) wurden anthropometrische Daten (z. B. Körpergewicht, -länge, Kopfumfang) und der allgemeine Entwicklungsstatus erfasst. Die Eltern wurden zu Erkrankungen des Kindes in den letzten Wochen befragt. In diesem Rahmen wurde eine venöse Blutprobe entnommen.

Untersucht wurden folgende Biomarker des Eisenstatus:

Blutbild

- Hämoglobin (Hb)
- Hämatokrit (Hk)
- Erythrozytenzahl (RBC)
- Mittlerer Hämoglobingehalt im Erythrozyten (MCH)
- Mittlere Zellgröße des Erythrozyten (MCV)

Funktionelle Parameter

- Serumferritin (Fer)
- Streuungskennzahlen der Erythrozytengrößen (RDW-SD, RDW-CV)

Bei Hinweis auf Entzündungsprozesse, die den Eisenstatus beeinflussen könnten (Konzentration des C-reaktiven Proteins (CRP) >10 mg/L) wurden die Blutproben von der Auswertung ausgeschlossen.

Die Analysen erfolgten mit klinischen Labor-Standardmethoden.

Eisenmangel(anämie)

Zur Definition von Eisenmangel(anämie) wurden Grenzwerte herangezogen, die sich in einer wegweisenden Bewertung von internationalen Studien zum Eisenstatus gestillter Säuglinge bewährt hatten (30) und die auch in DINO eingesetzt worden waren:

- Eisenmangel: Serumferritin <12 ng/mL
- Eisenmangel-Anämie: Serumferritin <12 ng/mL + Hb < 10.5 g/dL

Statistische Analyse

Alle statistischen Analysen wurden mit dem Programmpaket SAS® (Version 9.2, Statistical Analysis Systems, Cary, NC, USA) durchgeführt. p-Werte <0.05 wurden als signifikant bewertet.

Zur Untersuchung von Unterschieden bei den Teilnehmermerkmalen zwischen den Milchgruppen wurde bei stetigen Variablen eine einfache Varianzanalyse (ANOVA) oder der Wilcoxon Test eingesetzt und bei kategoriellen Variablen der Chi-Quadrat-Test oder exakte Fisher-Test. Unterschiede bei den Parametern des Eisenstatus und der Häufigkeit von Eisenmangel(anämie) im Alter von 10 Monaten wurden mittels Kovarinzanalysen (ANCOVA) untersucht mit der Milchgruppe (Stillen vs Formula) und der Beikostgruppe (Früh vs Spät) als erklärende Variable im Basismodell 1. Im Modell 2 kamen als zusätzliche erklärende Variable für die Parameter des Eisenstatus die betreffenden Parameter im Alter von 4 Monaten bzw. Ferritin im Alter von 4 Monaten als erklärende Variable für Eisenmangel(anämie) hinzu. Im Modell 3 kamen zusätzlich das Geschlecht und das genaue Alter bei Blutentnahme in das Modell. Auf der Grundlage von Modell 3 wurden Interaktionen zwischen dem Geschlecht und der Milchgruppe bzw. der Beikostgruppe getestet. Falls sich ein p-Wert <0,1 bei einer Interaktionsanalyse zeigte, wurde im Modell 4 eine diesbezügliche stratifizierte Analyse nach

Geschlecht durchgeführt. Auf der Grundlage von Modell 3 wurde auch die Interaktion von Milchgruppe und Beikostgruppe untersucht, sie spielte aber bei keinem Parameter des Eisenstatus oder des Eisenmangels eine signifikante Rolle.

3. Ergebnisse

3.1. Ausführliche Darstellung der wichtigsten Ergebnisse

Merkmale des Studienkollektivs

Tabelle 1

Die Säuglinge in der Still-Gruppe und der Formula-Gruppe unterschieden sich hinsichtlich der körperlichen Daten (z. B. Gewicht, Länge) zu keinem Zeitpunkt voneinander. In der Still-Gruppe wurde die Beikost um 20 Tage später eingeführt als in der Formula-Gruppe: der mittlere Einführungszeitpunkt der Beikost lag in der Formula-Gruppe im 5. Monat, in der Still-Gruppe im 6. Monat.

Auch bei den Müttern fanden sich bei den körperlichen Daten keine Unterschiede zwischen den Milchernährungsgruppen. Der Sozialstatus lag insgesamt auf einem hohen Niveau, und war in der Still-Gruppe tendenziell noch höher als in der Formula-Gruppe. Rauchen als weiterer Parameter des Lebensstils war bei Müttern der Still-Gruppe seltener als bei Müttern der Formula-Gruppe.

Die im PINGU Kollektiv festgestellten sozio-demografischen und lebensstil-bezogenen Merkmale der Still-Gruppe entsprechen bundesweiten Daten zum Stillen (18).

Eisenzufuhr

Tabelle 2

Die mittlere Eisenzufuhr (mg/Tag) lag im Altersverlauf zu allen untersuchten Zeitpunkten (2, 4, 6, 10 Monate) bei den gestillten Säuglingen signifikant niedriger als bei den formula-ernährten Säuglingen. Die Differenz verminderte sich mit zunehmendem Anteil von Beikost an der Gesamternährung bis zum Alter von 10 Monaten. Die höhere Eisenzufuhr der Formula-Gruppe könnte durch die frühere Einführung (eisenangereicherter) Beikost zusammen mit der Eisenanreicherung der Formula erklärt werden. Selbst in der Formula-Gruppe lag die mittlere Eisenzufuhr mit ca. 5 mg/Tag erheblich unter dem Referenzwert der DGE von 8 mg/Tag.

Diese Ergebnisse bestätigen im Wesentlichen die Befunde in DINO. Allerdings war die Eisenzufuhr der Formula-Gruppe in DINO mit 6,16 - 6,99 mg/Tag im Altersbereich von 2 -

10 Monaten durchweg höher als die Eisenzufuhr der Formula-Gruppe in PINGU mit Medianen von 4,4 - 5,5 mg/Tag. Eine Erklärung ist der höhere Eisengehalt der verwendeten Formula in DINO in den Jahren 2006-2009 mit durchschnittlich 0,81 mg/100 ml gegenüber 0,67 mg/100 ml in den neueren Formula in PINGU in den Jahren 2011-2013. In den EU-Richtlinien für Säuglingsanfangsnahrung und Folgenahrung war der Eisengehalt vom Jahr 1999 auf das Jahr 2006 (heute gültige Version) vermindert worden (25, 26, 28):

- in Anfangsnahrung von 0,5 – 1,5 mg/100 kcal auf 0,3 - 1,3 mg/100 kcal
- in Folgenahrung von 1 – 2 mg/100 kcal auf 0,6 - 2 mg/100 kcal

Die heutigen Mindestgehalte in Säuglingsanfangsnahrung bzw. Folgenahrung (0,3 bzw. 0,6 mg/100 kcal) wurden von der EFSA 2013 (11) bestätigt. Der Mindestgehalt an Eisen in der Anfangsnahrung ist angelehnt an die Eisenzufuhr mit Muttermilch unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Bioverfügbarkeit. Vor allem in der Begründung des Scientific Committee for Food (SCF) der EU für die Revision der RL 1999 wird darauf hingewiesen, dass bei der Eisenanreicherung der Säuglingsnahrung mögliche Risiken für Säuglinge mit bereits ausreichender Eisenversorgung sorgfältig bedacht werden sollten (28).

Eisenstatus

Tabelle 3

In der multivariaten statistischen Analyse fanden sich keine generellen Effekte der Milchernährung oder des Zeitpunktes der Beikosteinführung auf die meisten der untersuchten Parameter des Eisenstatus im Alter von 10 Monaten.

Von Interesse sind die Befunde zu den funktionell interpretierbaren Parametern, wie der Variation der Zellgröße der Erythrozyten (RDA-SD, RDW-CV). Die Streuung der Zellgröße war in der Still-Gruppe in mehreren Modellen signifikant größer als in der Formula-Gruppe. Hier könnten sich Anpassungsprozesse an einen sich abzeichnenden Eisenmangel andeuten, die sich in einer weniger genauen Normierung der Erythrozytenproduktion zeigen. In Richtung einer beginnenden Anspannung des Eisenhaushalts könnten auch die tendenziell verminderten Eisenspeicher (Serumferritin) der Still-Gruppe gedeutet werden.

In den Beikost-Gruppen scheinen sich ähnliche Tendenzen anzudeuten mit möglichen Nachteilen für eine ausreichende Auffüllung der Eisenspeicher bei Später Beikost (im 6. Monat) im Vergleich mit Früher Beikost (im 5. Monat) . Beide Zeitpunkte liegen gut im empfohlenen Zeitfenster der Beikosteinführung.

Bei getrennter Betrachtung des Geschlechts war die Blut-Hämoglobinkonzentration bei Jungen der Still-Gruppe niedriger als bei Jungen der Formula-Gruppe. Ob dieses Ergebnis einen physiologischen Hintergrund hat kann mit den geringen Fallzahlen nicht geklärt werden.

Eisenmangel

Tabelle 4

Im Alter von 10 Monaten wiesen in der Still-Gruppe 18 Säuglinge (36 %) und in der Formula-Gruppe 7 Säuglinge (30 %) erschöpfte Eisenspeicher i.S. eines Mangels an (Speicher-) Eisen gemessen am Grenzwert (Serumferritin <12 ng/mL) auf. Jeweils 1 Säugling in der Still-Gruppe (2 %) bzw. Formula-Gruppe (4 %) präsentierte laut Definition eine Eisenmangelanämie (Eisenmangel + Hb $<10,5$ mg/mL). Hinsichtlich der Verteilung dieser Indikatoren für eine ‚kritische‘ Eisenversorgung gab es keine Unterschiede zwischen den Gruppen.

Auch bei der statistischen Modellierung des Risikos für einen Eisenmangel fanden sich keine signifikanten Effekte der Milchernährung oder der Beikosteinführung.

In DINO kam Eisenmangel und Eisenmangelanämie nur in der Still-Gruppe vor, nicht in der Formula-Gruppe.

Trotz biochemischer Analysendaten, die nach allgemein anerkannter Definition eine ‚kritische‘ Eisenversorgung signalisieren, wurden bei keinem Kind auffällige Veränderungen z.B. beim häuslichen Verhalten oder bei der Nahrungsaufnahme berichtet oder aber klinisch auffällige Befunde (auffällige Blässe, Adynamie o.Ä.) bei der kinderärztlichen Untersuchung festgestellt.

In anderen Studien mit Säuglingen im 2. Lebenshalbjahr in Europa, in denen überwiegend dieselben Grenzwerte wie in dieser Auswertung herangezogen wurden, fanden sich Prävalenzen von Eisenmangel (Serumferritin) von 0-40 % und von Eisenmangelanämie (i.d.R. Eisenmangel + erniedrigtes Hämoglobin von 0-10 % (13). Damit liegen die Daten für Eisenmangel aus DINO im unteren Bereich der europäischen Studien, die Daten aus PINGU, die neuer sind als die in den anderen Studien, im oberen Bereich.

Interpretation

Die gemeinsame Betrachtung der Ernährungsdaten und der Biomarker des Eisenstatus aus DINO und PINGU erweitert den bisherigen Einblick in die Eisenversorgung bei einer Ernährung, die an den aktuellen Empfehlungen für die Säuglingsernährung in Deutschland ausgerichtet ist. Mindestens ebenso wichtig ist der über die ursprünglichen Fragestellungen

des Vorhabens hinausgehende Einblick in mögliche Konsequenzen der in den letzten Jahren geänderten Rechtsvorschriften für den Eisengehalt in Formula für den Eisenstatus von Säuglingen, einer Risikogruppe sowohl für einen Eisenmangel als auch für eine Eisenüberladung.

Bei der Interpretation der Befunde ist zu bedenken, dass es sich um eine Sekundäranalyse einer Ernährungsinterventionsstudie mit Eisen als sekundärer Fragestellung handelte. Das Kollektiv, vor allem der Formula-Gruppe ist klein, mit dem bei anspruchsvollen Ernährungsstudien zu erwartenden hohen sozio-ökonomischen Status. Dem steht der Vorteil gegenüber, dass mit der exakten Erfassung der anfänglichen Milchernährung, des Zeitpunktes der Beikosteinführung und der Eisenzufuhr zu charakteristischen Ernährungszeitpunkten aktuelle Diskussionspunkte der Säuglingsernährung erfasst werden konnten. Beim Eisenstatus wurden neben Parametern des Blutbildes als kurzfristiger Biomarker auch funktionelle Biomarker zur frühen Charakterisierung möglicher Anspannungen des Eisenhaushaltes in einer Phase eines hohen alimentären Eisenbedarfs untersucht.

Zusammengenommen lassen sich die spezifischen Fragen des Vorhabens wie folgt beantworten:

1. Die Eisenversorgung von empfehlungsgemäß ernährten Säuglingen im 2. Lebenshalbjahr war bei den zentralen Parametern Hämoglobin und Serumferritin im Mittel ausreichend allerdings mit Hinweisen auf eine Anspannung des Eisenhaushaltes; bei etwa einem Drittel der Säuglinge fanden sich Anzeichen für eine Erschöpfung der Eisenspeicher i.S. eines Eisenmangels ohne Auffälligkeiten im Verhalten oder bei der klinischen Untersuchung; die alimentäre Eisenzufuhr blieb auch bei Verwendung eisenangereicherter Formula weit unterhalb des aktuellen Referenzwertes der DGE
2. Die Eisenversorgung im 2. Lebenshalbjahr war unabhängig von der Milchernährung mit Stillen oder eisenangereicherter Formula in den ersten 4 Lebensmonaten. Hinweise aus DINO auf mögliche Nachteile des empfohlenen Stillens gegenüber Formulaernährung für die Eisenversorgung im 2. Lebenshalbjahr wurden nicht bestätigt.
3. Der Zeitpunkt der Beikosteinführung innerhalb des empfohlenen Zeitfensters im Alter von 4-6 Monaten hatte keinen Einfluss auf den Eisenstatus.
4. Andeutungsweise Zusammenhänge zwischen dem Geschlecht und dem Bluthämoglobingehalt können aufgrund der geringen Fallzahlen nicht gedeutet werden.

Die Bewertung des Eisenstatus und die insbesondere die sinnvolle Definition von Grenzwerten für Eisenmangel ist bei Säuglingen schwierig, wenn nicht gar unmöglich, wie

die EFSA aktuell resümiert (11). Zwar stehen zahlreiche Biomarker-Parameter zur Verfügung, die verschiedene Aspekte des Eisenhaushaltes reflektieren und in Studien eingesetzt werden, aber keiner von ihnen kann einen Eisenmangel in Abwesenheit von Anämie feststellen. Zwar gilt Serumferritin als spezifischer Biomarker der Gesamteisenspeicher im Körper und niedrige Ferritinwerte signalisieren Erschöpfung der Eisenspeicher. Im Säuglingsalter mit seinem hohen wachstumsbedingten Eisenbedarf ist es aber schwierig, Grenzwerte für einen Eisenmangel mit funktionellen Konsequenzen festzulegen. Möglicherweise überschätzen die bislang allgemein verwendeten Grenzwerte die Prävalenz von Eisenmangel ebenso wie von Eisenmangelanämie bei Säuglingen.

Während in DINO signifikante Unterschiede im Eisenstatus, zum Beispiel beim Hämoglobin und Serumferritin oder der Prävalenz von Eisenmangel(anämie) zwischen den Milch-Gruppen festzustellen waren mit Nachteilen für die Still-Gruppe, hatte sich in PINGU der Eisenstatus der Formula-Gruppe an den Status der Still-Gruppe angenähert.

Als mögliche Erklärung hierfür kommt die in PINGU geringere Eisenzufuhr der Formula-Gruppe und die damit geringere Differenz zur Eisenzufuhr der Still-Gruppe in Betracht.

Somit könnten die PINGU Daten erstmals mögliche Konsequenzen der im europäischen Lebensmittelrecht verankerten Reduzierung des Eisengehaltes der Formula vom Jahr 1999 auf das Jahr 2006 für die Eisenversorgung von Säuglingen heute aufzeigen, für Deutschland und darüber hinaus.

Im präventiv wohlbegründeten Bemühen des SCF um die Vermeidung möglicher Risiken einer überhöhten Anreicherung oder Supplementierung von Eisen vor allem in den ersten Lebensmonaten (28) und dessen Umsetzung in der Änderung der EU-Richtlinie (25, 26) hat der verminderte Eisenzusatz in der heutigen Säuglingsanfangsnahrung und Folgenahrung demnach dazu geführt, dass der Eisenstatus bei flaschenernährten Säuglingen sich dem Eisenstatus der gestillten Kinder, die von Natur aus eher knapp mit Eisen versorgt werden, annähert.

In Deutschland und darüber hinaus wird ausschließliches Stillen in den ersten 4-6 Monaten und rechtzeitige Einführung eisenreicher Beikost bei fortgeführtem Stillen empfohlen, auch unter Berücksichtigung der Eisenversorgung. Inwieweit eine Eisenversorgung unterhalb von allgemein definierten Grenzwerten wie in dem hier untersuchten Kollektiv gesunder, empfehlungsgemäß ernährter Säuglinge (gebildeter Eltern) als ‚kritisch‘ zu bewerten ist und eine vorsorgliche Intervention (Supplementierung) erfordert, oder als transiente physiologische Erscheinung, kann anhand der vorliegenden Daten und mangels follow-up

nicht definitiv beantwortet werden. Der SCF spricht sich sicherheitshalber für die Anreicherung der Formula in den ersten 4 Lebensmonaten aus, obwohl der Eisenhaushalt in diesem Zeitraum autark aus den pränatalen Vorräten gespeist wird (28). Da keine Vorteile einer hohen Anreicherung und keine überzeugenden Nachweise von Nachteilen angereicherter Formula per se, sollte die Anreicherung so niedrig wie nötig sein um einen Eisenmangel zu verhindern.

Die vorliegenden Daten könnten somit Anstöße für die zukünftige Produktentwicklung moderner Formula und Beikost geben. Herausforderung wäre das sorgfältige Austarieren der Eisenanreicherung um einer Überbeanspruchung von biologischen Regulations- und Kompensationsmechanismen (Spannbreite der bedarfsangepassten Eisenresorption bei unterschiedlicher Eisenbioverfügbarkeit) frühzeitig vorzubeugen. Eine Evidenzbasierung mit entsprechenden Interventionsstudien bei der Milchernährung und der Beikost unter lebenswirklichen Bedingungen muss hinzukommen,

Die in PINGU festgestellte Unterschreitung des DGE-Referenzwertes für die Eisenzufuhr bei Ernährung gemäß den aktuellen Handlungsempfehlungen betrug selbst in der Formula-Gruppe mehr als 25 %. Bei dieser Zufuhr kam es zu ersten Anzeichen für Kompensationsmechanismen der Erythrozytenproduktion, vermehrt in der Still-Gruppe mit niedrigerer Eisenzufuhr. Referenzwerte für die Eisenzufuhr enthalten gemäß den zugrundeliegenden ernährungsepidemiologischen Prinzipien einen Sicherheitszuschlag, um den Bedarf aller Individuen einer Gruppe zu decken. Mit der hier festgestellten mittleren Eisenzufuhr scheint der Spielraum des Sicherheitszuschlages für manche Säuglinge überschritten. Und es stellt sich die Frage, wie ein Sicherheitszuschlag bzw. ein Referenzwert für die Eisenzufuhr im 2. Lebenshalbjahr unter den hiesigen Ernährungsbedingungen zu definieren wäre. Theoretisch und praktisch stünden 3 Möglichkeiten zur Diskussion, eine unzureichende Eisenzufuhr zu erhöhen: eine optimierte Auswahl von Lebensmitteln, die Anreicherung von Lebensmitteln und die Supplementierung. Im Rahmen des ‚Ernährungsplans‘ empfiehlt sich zunächst eine verstärkte Beachtung der Eisenbioverfügbarkeit in den Mahlzeiten (Hämeisen in Fleisch, Fisch; Vitamin C + eisenreiches Getreide), um den Spielraum für eine individuelle Anpassung der Eisenresorption an den Bedarf zu nutzen.

Die vorliegenden Daten sind unter ‚Idealbedingungen‘ mit Ernährungsberatung gemäß den Empfehlungen und einem Kollektiv mit hohem sozio-ökonomischen Status gewonnen worden. Sie müssten von Querschnittdaten ergänzt werden, idealerweise mit einem Schwerpunkt auf

Risikogruppen, die mit Ernährungs- und Gesundheitsberatung nur schwer erreicht werden, um die Eisenversorgung von Säuglingen in Deutschland realistisch darstellen zu können.

3.2 Voraussichtlicher Nutzen und Verwertbarkeit der Ergebnisse

Die Sonderauswertung der PINGU Studie (2011-2013) erweitert in gemeinsamer Betrachtung mit der DINO Studie (2006-2009) und unter Berücksichtigung der Limitationen beider Studien die bisherigen Kenntnisse über die ernährungsabhängige Eisenversorgung von Säuglingen in der für die Eisenversorgung und die kindliche Entwicklung ‚kritischen‘ Beikostphase im 2. Lebenshalbjahr.

Untersucht wurde die Ernährungspraxis von Säuglingen, deren Eltern gemäß den aktuellen Empfehlungen zu Stillen und Beikost in Deutschland beraten wurden. Die Auswertung stützt die zentralen Empfehlungen für 4-6 monatiges ausschließliches Stillen bzw. die Verwendung eisenangereicherter Formula, und Einführung von eisenreicher Beikost ab dem Beginn des 5—7. Monats und trägt zu deren Evidenzbasierung bei.

Im Zuge der INFORM Strategie des Bundesministeriums für Ernährung und Landwirtschaft (BMEL) werden diese Empfehlungen durch das Netzwerk Junge Familie und dessen breit angelegten Informationswege in großem Stil in Deutschland gestreut.

Die Ergebnisse sind auf verschiedenen Ebenen von der Praxis über Multiplikatoren bis in Wissenschaft und Forschung und die Produktentwicklung verwertbar:

- unmittelbarer Eingang in die Ernährungsberatung und Ernährungsaufklärung zur Säuglingsernährung in Deutschland, als mittelbarer Weg in die Ernährungspraxis
- evidenzbasierte Fortentwicklung des ‚Ernährungsplans für das 1. Lebensjahr‘ als Grundlage der Handlungsempfehlungen des Netzwerks Junge Familie
- Hintergrundinformationen zur Fortentwicklung der DGE-Referenzwerte für die Eisenzufuhr bei Säuglingen
- funktionelle Betrachtung von Biomarkern des Eisenhaushaltes bei ‚kritischer‘ Zufuhr in ‚kritischen‘ Entwicklungsphasen
- Anstöße für die Produktentwicklung zur Optimierung des Eisengehaltes in heutiger Säuglingsanfangsnahrung, Folgenahrung und Beikost

4. Zusammenfassung

Eisen ist ein ‚kritischer‘ Nährstoff in der Ernährung von Säuglingen. Mit eisenreicher Beikost soll das Risiko für einen Eisenmangel im 2. Lebenshalbjahr im Anschluss an das

ausschließliche Stillen vermindert werden. Anlass für dieses Vorhaben waren Ergebnisse der DINO Studie des FKE 2006-2009 wonach bei Ernährung gemäß dem ‚Ernährungsplan‘ des FKE bzw. den Handlungsempfehlungen des Netzwerks Junge Familie und einer Eisenzufuhr unter dem Referenzwert der DGE eine im Mittel befriedigende Eisenversorgung resultierte, allerdings mit erhöhten Risiken für gestillte Säuglinge. Aus der PINGU Studie des FKE 2011-2013 mit einem ähnlichen Studiendesign lagen Daten vor, die eine weitergehende Bewertung der Eisenversorgung von Säuglingen ermöglichten. Deshalb wurde in einer Sekundäranalyse mit einem Kollektiv von 83 gesunden, reif geborenen Säuglingen die Eisenzufuhr im Alter von 2, 4, 6 und 10 Monaten anhand von Wiege-Ernährungsprotokollen erfasst und der Eisenstatus anhand von Blutbild und funktionellen Biomarkern im Alter von 4 und 10 Monaten analysiert. Zur Identifizierung potentieller vulnerabler Gruppen wurden die Subgruppen ‚Stillen‘ und ‚Formula‘ (in den ersten 4 Monaten) sowie ‚Frühe‘ und ‚Späte‘ Einführung von Beikost (innerhalb des empfohlenen Zeitfensters von 4-6 Monaten) gebildet. Die Ergebnisse zeigten bei den zentralen Parametern Hämoglobin und Serumferritin im Alter von 10 Monaten eine im Mittel ausreichende Versorgung, allerdings gab es Hinweise auf eine Anspannung des Eisenhaushaltes; bei etwa einem Drittel der Säuglinge fanden sich Anzeichen für eine Erschöpfung der Eisenspeicher i.S. eines Eisenmangels, ohne Auffälligkeiten im Verhalten oder bei der klinischen Untersuchung. Die Eisenzufuhr blieb weit unterhalb des Referenzwertes der DGE. Die Eisenversorgung im 2. Lebenshalbjahr war unabhängig von der Milchernährung und dem Zeitpunkt der Beikosteinführung. Die anhand der Verzehrdaten nachweisbare Verminderung des Eisengehaltes der Formula seit der DINO Studie führte dazu, dass sich die Eisenversorgung der formula-ernährten Säuglinge der gestillten Gruppe angenähert hatte.

In Anbetracht der Schwierigkeiten, für das Säuglingsalter valide Grenzwerte für einen Eisenmangel mit funktionellen Folgen zu definieren, und der Limitationen der vorliegenden Daten als Sekundäranalyse bei einem kleinen Kollektiv gut ernährter Säuglinge müssen die Befunde mit der notwendigen Vorsicht interpretiert werden. Sie geben Anlass, in den Handlungsempfehlungen weiterhin auf eine hohe Bioverfügbarkeit von Eisen in der Beikost zu achten, und über die Definition realitätsnaher Sicherheitszuschläge in Referenzwerten für die Eisenzufuhr nachzudenken. In der Produktentwicklung besteht die Herausforderung im sorgfältigen Austarieren der für eine Verminderung von Eisenmangel notwendigen Höhe der Eisenanreicherung von Formula und eventuell der Beikost. Wünschenswert sind Querschnittdaten zur Eisenversorgung von ‚Risikogruppen‘ und Interventionsstudien unter

lebenswirklichen Bedingungen geben, idealerweise mit einem Follow-up funktioneller Auswirkungen der frühen Eisenversorgung.

5. Gegenüberstellung der ursprünglich geplanten zu den tatsächlich erreichten Zielen

Die geplanten Ziele wurden eingehalten

6. Literaturverzeichnis

1. Baker RD, Greer FR. Committee on Nutrition American Academy of Pediatrics. Diagnosis and prevention of iron deficiency and iron-deficiency anemia in infants and young children (0–3 years of age). *Pediatrics* 2010;126:1040-50
2. Butte NF, Lopez-Alarcon MG, Cutberto Garza. Nutrient Adequacy of Exclusive Breastfeeding for Term Infants During the first six Months of Life. WHO, Geneva, 2002.
http://www.who.int/nutrition/publications/optimal_duration_of_exc_bfeeding_report_eng.pdf,
3. Chantry CJ, Howard CR, Auinger P. Full breastfeeding duration and risk for iron deficiency in U.S. infants. *Breastfeeding medicine* 2007; 2: 63-73
4. Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE). Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr. 2008, Umschau/Braus.
5. Dewey KG, Cohen RJ, Rivera LL, Brown KH. Effects of age of introduction of complementary foods on iron status of breast-fed infants in Honduras. *Am J Clin Nutr* 1998;67:878–884
6. Dube K, Schwartz J, Mueller MJ, Kalhoff H, Kersting M. Iron intake and iron status in breastfed infants during the first year of life. *Clin Nutr* 2010;29:773-8
7. Dube K, Schwartz J, Mueller MJ, Kalhoff H, Kersting M. Complementary food with low (8%) or high (12%) meat content as source of dietary iron: a double-blinded randomized controlled trial. *Eur J Nutr* 2010; 49:11–18
8. ESPGHAN Committee on Nutrition. Complementary Feeding: A Commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *JPGN* 2008;46: 99-110.
9. ESPGHAN Committee on Nutrition. Breast-feeding: A Commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *JPGN* 2009; 49: 112-125.
10. European Food Safety Authority (EFSA). Scientific Opinion on the appropriate age for introduction of complementary feeding of infants. *EFSA Journal* 2009;1423: 2-38.
11. European Food Safety Authority (EFSA). Scientific Opinion on nutrient requirements and dietary intakes of infants and young children in the European Union. *EFSA-Journal* 2013;111 (10), S. 3408
12. Forschungsinstitut für Kinderernährung (Hrsg). Empfehlungen für die Ernährung von Säuglingen. Forschungsinstitut für Kinderernährung, Dortmund, 2013.

13. Georgieff MK. Long-term brain and behavioural consequences of early iron deficiency. *Nutr Rev* 2011; 69 (Suppl 1): S43-48
14. Hilbig A., Lentze MJ., Kersting M. Einführung und Zusammensetzung der Beikost. Wissenschaftliche Evidenz und praktische Empfehlungen in Deutschland. *Monatsschr Kinderheilkd* 2012; 160:1089–1095
15. Jonsdottir OH, Thorsdottir I, Hibberd PL, Fewtrell MS, Wells JC, Palsson GI. et al. Timing of the introduction of complementary foods in infancy: a randomized controlled trial. *Pediatrics* 2012;130:1038–1045
16. Koletzko B, Brönstrup A, Cremer M et al. Säuglingsernährung und Ernährung der stillenden Mutter. *Monatsschrift Kinderheilkd* 2010; 158:2-11
17. Krebs NF, Westcott JE, Butler N, Robinson C, Bell M, Hambidge KM. Meat as a first complementary food for breastfed infants: feasibility and impact on zinc intake and status. *JPGN* 2006; 42:207-14
18. Lange C, Schenk L, Bergmann R. Verbreitung, Dauer und zeitlicher Trend des Stillens in Deutschland. Ergebnisse des Kinder- und Jugendgesundheits surveys (KIGGS). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2007;50: 624–633
19. Lanigan JA, Bishop J, Kimber AC, Morgan J. Systematic review concerning the age of introduction of complementary foods to the healthy full-term infant. *Eur J Clin Nutr* 2001; 55: 309-320
20. Libuda L, Mesch CM, Stimming M, Demmelmair H, Koletzko B, Warschburger P, Blanke K, Kalhoff H, Kersting M. Fatty acid supply with complementary foods and LC-PUFA status in healthy infants: results of a randomised controlled trial *Eur J Nutr* DOI 10.1007/s00394-015-0982-2
21. Maguire JL, Salehi L, Birken CS, Carsley S, Mamdani M, Thorpe KE. et al. Association between total duration of breastfeeding and iron deficiency. *Pediatrics* 2013;131: e1530-7. DOI: 10.1542/peds.2012-2465
22. McDonagh MS, Blazina I, Dana T, Cantor A, Bougatsos C. Screening and Routine Supplementation for Iron Deficiency Anemia: A Systematic Review. *Pediatrics* 215: 135 www.pediatrics.org/cgi/doi/10.1542/peds.2014-3979
23. Mesch C, Stimming M, Wagner A, Libuda L, Kersting M. Recruitment of mothers with infants in an intervention trial – initial findings from the PINGU-study. *Ernaehrungs Umschau international* 2013;7: 110-115.
24. Pala E, Erguven, Guven S, Erdogan M, Balta T. Psychomotor development in children with iron deficiency and iron-deficiency anemia. *Food Nutr Bull* 2010; 31: 631-5
25. Richtlinie 91/321/EWG der Kommission vom 14. Mai 1991 über Säuglingsanfangsnahrung und Folgenahrung. ABL Nr.L 175 vom 04.07. 1991, Seite 35-52

26. Richtlinie 2006/141/EG der Kommission vom 22. Dezember 2006 über Säuglingsanfangsnahrung und Folgenahrung und zur Änderung der Richtlinie 1999/21/EG. ABL vom 30.12.2006 Nr. L 401 Seite 1-33
27. Schanler RJ, Feldman-Winter L, Landers S, Noble L, Szucs KA, Viehmann L on behalf of the AAP Section on Breastfeeding. Concerns With Early Universal Iron Supplementation of Breastfeeding Infants. *Pediatrics* 2011;127:e1097, DOI: 10.1542/peds.2011-0201A
28. SCF (Scientific Committee for Food). Report of the Scientific Committee on Food on the revision of essential requirements of infant formulae and follow-on formulae, 2003. http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/out199_en.pdf
29. Soofi S, Cousens S, Iqbal SP, Akhund T, Khan J, Ahmed I, Zaidi A, Bhutta ZA. Effect of provision of daily zinc and iron with several micronutrients on growth and morbidity among young children in Pakistan: a cluster-randomised trial. *The Lancet*, Early Online Publication, 18 April 2013
30. Yang Z, Lönnerdal B, Adu-Afarwuah S, et al. Prevalence and predictors of iron deficiency in fully breastfed infants at 6 mo of age: comparison of data from 6 studies. *Am J Clin Nutr* 2009;89:1433-40

Tabelle 1: Charakterisierung des Studienkollektivs

| | Stillen (n=50) | | Formula (n=23) | | p* |
|------------------------------------|----------------|------------|----------------|-------------|---------------|
| <i>Säuglinge</i> | | | | | |
| Jungen (N,%) | 26 (52.0 %) | | 11 (47.8) | | 0.740 |
| Gestationsalter [Wo] | 40 | 39;41 | 40 | 39;41 | 0.747 |
| Geburtslänge [cm] | 52.0 | 51.0;53.0 | 51.0 | 49.0;53.0 | 0.068 |
| Geburtsgewicht [g] | 3533 | 3310;3730 | 3220 | 3040;3640 | 0.122 |
| Alter zu T1 [Tage] | 127 | 121;164 | 126 | 119;135 | 0.696 |
| Körperlänge zu T1 [cm] | 64.0 | 63.0;65.0 | 64.0 | 61.5;65.0 | 0.694 |
| Körpergewicht zu T1 [g] | 6690 | 6260;7560 | 6820 | 6210;7700 | 0.838 |
| Alter zu T2 [Tage] | 311 | 306;315 | 312 | 306;316 | 0.670 |
| Körperlänge zu T2 [cm] | 73.0 | 71.0;75.0 | 73.0 | 71.0;76.0 | 0.837 |
| Körpergewicht zu T2 [g] | 9450 | 8620;9800 | 9300 | 8500;10,090 | 0.897 |
| Alter bei Beikosteinführung [Tage] | 156 | 139;168 | 132 | 123;142 | 0.0001 |
| <i>Mütter</i> | | | | | |
| Alter bei Geburt [Jahre] | | 30.7;35.0 | 31.7 | 29.6;36.0 | 0.304 |
| Gewicht vor Schwangersch [kg]** | 63.5 | 58.0;74.0 | 64.0 | 56.0;80.0 | 0.619 |
| Erstgebärend [%] | 28 (56.0%) | | 13 (56.5) | | 0.967 |
| Sozialstatus | Niedrig | 0 (0%) | 2 (9.1%) | | 0.074 |
| | Mittel | 14 (29.2%) | 8 (36.4%) | | |
| | Hoch | 34 (70.8%) | 12 (54.6%) | | |
| Rauchen [N,%] | | 1 (2.0) | 6 (26.1) | | 0.004 |

Angaben sind Mediane, P25;P75

Stillen/Formula: >95% der Energiezufuhr aus Muttermilch/Formula in den ersten 4 Lebensmonaten

* Tests auf Unterschiede: Chi-Quadrat Test für Geschlecht, Fisher's exact Test für Rauchen, Wilcoxon Test für Schwangerschaftsdauer, Geburtslänge, Körperlänge und –gewicht zu T1, Alter zu T1 und T2, Zwei-Stichproben t-test für Geburtsgewicht, Körperlänge und –gewicht zu T2, Alter bei Beikosteinführung, Alter der Mutter

** Selbstangaben

Fehlende Angaben zu Rauchen (Sozialstatus) bei 1 (3) Müttern

Tabelle 2: Eisenzufuhr im Verlauf des 1. Lebensjahres

| Alter | Eisenzufuhr [mg/Tag] | | | | | | p* |
|-----------|----------------------|--------|-----------|---------|--------|---------|--------|
| | Stillen | | | Formula | | | |
| | n | Median | Q1; Q3 | n | Median | Q1; Q3 | |
| 2 Monate | 40 | 0.41 | 0.38;0.44 | 18 | 4.4 | 4.1;4.8 | 0.0001 |
| 4 Monate | 49 | 0.47 | 0.43;0.53 | 23 | 4.6 | 4.0;5.2 | 0.0001 |
| 6 Monate | 48 | 1.4 | 0.80;2.43 | 23 | 5.5 | 4.6;6.1 | 0.0001 |
| 10 Monate | 37 | 4.0 | 2.9;4.8 | 13 | 5.1 | 4.5;5.7 | 0.022 |

Angaben sind Mediane (Quartilen) der individuellen mittleren Zufuhr pro Woche am Ende des 2./4./6. Monats, bzw. in der Woche vor Blutabnahme im Alter von 10 Monaten
Stillen / Formula: >95% der Energiezufuhr aus Muttermilch / Formula in den ersten 4 Lebensmonaten

* Tests auf Unterschiede: Wilcoxon Test zum Alter 2, 4, und 6 Monate, ungepaarter t-test zum Alter 10 Monate

Tabelle 3. Parameter des Eisenstatus im Alter von 10 Monaten, stratifiziert nach Milchernahrung und Zeitpunkt der Beikosteinführung

| Modell | | Milchernahrung | | | | | Beikosteinführung | | | | |
|--|---------|----------------|-----------|----------------|------------|--------------|-------------------|-----------|-------------|-----------|-------|
| | | Stillen (n=50) | | Formula (n=23) | | p | Früh (n=40) | | Spät (n=33) | | p |
| | | LS-Means | 95% CI | LS-Means | 95% CI | | LS-Means | 95% CI | LS-Means | 95% CI | |
| Hämoglobin (g/dL)/ | 1 | 11.9 | 11.7;12.1 | 12.1 | 11.8;12.5 | 0.202 | 12.1 | 11.8;12.3 | 11.9 | 11.6;12.2 | 0.523 |
| | 2 | 11.9 | 11.7;12.1 | 12.1 | 11.8;12.4 | 0.260 | 12.1 | 11.8;12.3 | 11.9 | 11.6;12.2 | 0.455 |
| | 3 | 11.9 | 11.7;12.1 | 12.1 | 11.8;12.5 | 0.198 | 12.1 | 11.8;12.3 | 11.9 | 11.6;12.2 | 0.542 |
| | 4 männl | 11.9 | 11.7;12.2 | 12.5 | 12.1;12.9 | 0.036 | 12.4 | 12.1;12.7 | 12.0 | 11.6;12.4 | 0.169 |
| | weibl | 11.8 | 11.5;12.1 | 11.8 | 11.3;12.3 | 0.985 | 11.8 | 11.5;12.1 | 11.8 | 11.3;12.2 | 0.960 |
| Serum-Ferritin (ng/mL)* | 1 | 15.6 | 12.2;19.9 | 15.9 | 10.7;23.8 | 0.923 | 18.9 | 14.4;24.6 | 13.2 | 9.1;19.0 | 0.128 |
| | 2 | 14.8 | 11.7;18.5 | 18.1 | 12.4;26.4 | 0.381 | 18.7 | 14.6;24.0 | 14.3 | 10.2;20.1 | 0.211 |
| | 3 | 14.5 | 11.6;18.2 | 18.9 | 13.0;27.4 | 0.258 | 18.5 | 14.5;23.6 | 14.8 | 10.6;20.7 | 0.296 |
| Hämatokrit (%) | 1 | 35.7 | 35.1;36.2 | 35.9 | 35.0;36.8 | 0.657 | 35.8 | 35.1;36.4 | 35.8 | 35.0;36.7 | 0.903 |
| | 2 | 35.7 | 35.2;36.2 | 35.9 | 35.0;36.7 | 0.743 | 35.8 | 35.2;36.3 | 35.8 | 35.0;36.6 | 0.986 |
| | 3 | 35.7 | 35.1;36.2 | 35.9 | 35.0; 36.8 | 0.666 | 35.8 | 35.2;36.3 | 35.8 | 35.0;36.6 | 0.914 |
| Erythrozytenzahl (10 ⁶ /μl) | 1 | 4.6 | 4.5;4.7 | 4.5 | 4.4;4.7 | 0.702 | 4.6 | 4.4;4.7 | 4.6 | 4.4;4.7 | 0.782 |
| | 2 | 4.6 | 4.5;4.7 | 4.6 | 4.4;4.7 | 0.734 | 4.6 | 4.4;4.7 | 4.6 | 4.5;4.7 | 0.938 |
| | 3 | 4.6 | 4.5;4.7 | 4.6 | 4.4;4.7 | 0.785 | 4.6 | 4.5;4.7 | 4.6 | 4.4;4.7 | 0.863 |
| MCV (fl) | 1 | 78.0 | 76.7;79.3 | 79.1 | 77.0;81.2 | 0.381 | 78.8 | 77.4;80.2 | 78.3 | 76.4;80.2 | 0.674 |
| | 2 | 78.3 | 77.3;79.2 | 78.6 | 77.0;80.1 | 0.757 | 78.4 | 77.4;79.5 | 78.4 | 77.0;79.8 | 0.996 |
| | 3 | 78.3 | 77.3;79.2 | 78.6 | 77.0;80.1 | 0.797 | 78.4 | 77.3;79.4 | 78.5 | 77.1;79.9 | 0.901 |
| MCH (pg)** | 1 | 26.0 | 25.5;26.4 | 26.7 | 25.9;27.5 | 0.117 | 26.6 | 26.1;27.1 | 26.1 | 25.4;26.8 | 0.253 |
| | 2 | 26.1 | 25.7;26.5 | 26.4 | 25.7;27.1 | 0.480 | 26.5 | 26.1;27.0 | 26.0 | 25.4;26.6 | 0.161 |

| | | | | | | | | | | | | |
|------|-------|------|-----------|------|-----------|--------------|--|------|-----------|------|-----------|-------|
| | 3 | 26.0 | 25.5;26.4 | 26.7 | 25.9;27.5 | 0.120 | | 26.6 | 26.1;27.1 | 26.1 | 25.4;26.8 | 0.256 |
| | Boys | 25.6 | 25.2;26.1 | 27.0 | 26.2;27.8 | 0.005 | | 26.7 | 26.2;27.2 | 25.9 | 25.2;26.7 | 0.099 |
| | Girls | 26.3 | 25.5;27.2 | 26.4 | 25.1;27.8 | 0.899 | | 26.6 | 25.6;27.5 | 26.2 | 25.0;27.4 | 0.652 |
| RDW- | 1 | 40.6 | 39.8;41.4 | 39.2 | 38.0;40.4 | 0.070 | | 39.7 | 38.9;40.5 | 40.1 | 39.0;41.2 | 0.597 |
| SD** | 2 | 40.7 | 39.9;41.4 | 39.1 | 37.8;40.3 | 0.037 | | 39.8 | 39.0;40.6 | 39.9 | 38.8;41.1 | 0.812 |
| (fl) | 3 | 40.6 | 39.9;41.4 | 39.1 | 37.9;40.3 | 0.044 | | 39.8 | 38.9;40.6 | 40.0 | 38.9;41.1 | 0.740 |
| RDW- | 1 | 14.5 | 14.1;14.8 | 13.8 | 13.3;14.3 | 0.040 | | 14.0 | 13.6;14.3 | 14.2 | 13.8;14.7 | 0.392 |
| CV** | 2 | 14.4 | 14.1;14.7 | 13.9 | 13.4;14.4 | 0.095 | | 14.3 | 13.8;14.7 | 14.0 | 13.7;14.3 | 0.404 |
| (%) | 3 | 14.4 | 14.1;14.7 | 13.9 | 13.4;14.4 | 0.109 | | 14.0 | 13.7;14.3 | 14.3 | 13.8;14.7 | 0.375 |

MCV: Mittlere Zellgröße des Erythrozyten; MCH: Mittlerer Hämoglobingehalt im Erythrozyten; RDW-SD; RDW-CV: Streuungskennzahlen der Erythrozytengröße

Stillen / Formula: >95% der Energiezufuhr aus Muttermilch / Formula in den ersten 4 Lebensmonaten; Beikost: Früh / Spät innerhalb der Zeitfensters der Beikosteinführung von 4-6 Monaten

Tests auf Unterschiede mittels ANCOVA. Modell 1 mit Milchernährung und Beikosteinführung als Expositionsvariable. Modell 2 zusätzlich mit den jeweiligen Werten im Alter von 4 Monaten als Covariable. Modell 3 zusätzlich mit dem exakten Alter bei Blutabnahme. Modell 4 wurde angewendet wenn eine Interaktion zwischen Geschlecht und Milchernährung bzw. Beikosteinführung nachweisbar war ($p < 0.1$). Modell 4 mit Milchernährung und Beikosteinführung als Expositionsvariable und den jeweiligen Werten im Alter von 4 Monaten als Covariable.

LS-means (least-square means): adjustierte Mittelwerte, die vom ANCOVA Modell vorausgesagt werden wenn bei allen anderen Variablen die ursprünglichen Mittelwerte beibehalten werden

* ANCOVA mit log-transformierten Werten der Outcome Variablen (Eisenparameter)

** p Werte der Rank ANCOVA

| Tabelle 4. Risiko für Eisenmangel | | | | | | | | |
|--|--------|--------------------|-------------|--------------|--------------------|--------------|--------------|--------------|
| | | Milchernahrung | | | Beikost-Einführung | | | |
| | | Stillen vs Formula | | | Spät vs Früh | | | |
| | Modell | OR | 95% CI | p | OR | 95% CI | p | |
| Eisen- mangel | 1 | 0.696 | 0.191;2.539 | 0.583 | 2.982 | 0.906;9.820 | 0.072 | |
| | 2 | 0.996 | 0.233;4.255 | 0.996 | 2.811 | 0.737;10.720 | 0.130 | |
| | 3 | 1.205 | 0.274;5.294 | 0.805 | 2.466 | 0.625;9.723 | 0.197 | |
| | 4 | Jungen | 1.613 | 0.177;14.729 | 0.672 | 7.370 | 1.021;53.211 | 0.048 |
| | | Mädch. | 1.025 | 0.086;12.193 | 0.985 | 0.645 | 0.062;6.761 | 0.715 |
| Eisen- mangel- anämie | 1 | 0.254 | 0.007-9.424 | 0.457 | 2.637 | 0.071;97.935 | 0.599 | |
| | 2 | 0.253 | 0.008-8.143 | 0.438 | 2.473 | 0.074;82.781 | 0.613 | |
| | 3 | 0.234 | 0.007;8.165 | 0.426 | 2.587 | 0.074;90.123 | 0.600 | |
| Prävalenz von Eisenmangel(anämie) im Alter von 10 Monaten: 18/50 (1/50) in der Still-Gruppe, 7/23 (1/23) in der Formula-Gruppe | | | | | | | | |
| Modell 1 mit Milchernahrung und Beikosteinführung als Expositionsvariable | | | | | | | | |
| Modell 2 zusätzlich mit Serumferritin im Alter von 4 Monaten | | | | | | | | |
| Modell 3 zusätzlich mit Geschlecht und exaktem Alter bei Blutabnahme | | | | | | | | |
| Modell 4 bei Interaktion von Geschlecht und Milchernahrung oder Beikosteinführung (p<0.1). Modell 4 mit Milchernahrung und Beikosteinführung als Expositionsvariable und Serumferritin im Alter von 4 Monaten und exaktem Alter bei Blutabnahme als Covariable | | | | | | | | |