

Morsmelk, immunrespons og helseeffekter

Sammendrag

Bakgrunn. Foruten å være en optimal næringskilde for spedbarn inneholder morsmelk en rekke immunologiske komponenter som direkte bidrar til å beskytte barnet mot infeksjoner og til å utvikle og modne barnets eget immunapparat. I denne oversiktsartikkelen legger vi vekt på funksjonen til noen av morsmelkens klassiske immunkomponenter. I tillegg presenteres studier om morsmelkens helseeffekter på barnet og ammingens effekter på moren.

Materiale og metode. Relevante artikler er hovedsakelig identifisert ved søk i PubMed.

Resultater og fortolkning. Humorale og cellulære faktorer i morsmelken beskytter mot infeksjoner i luftveier, mage-tarm-tractus og urinveier. I tillegg er det hos morsmelkernærte premature redusert forekomst av neonatal sepsis og nekrotiserende enterokolitt. Morsmelk synes også å ha effekter på barnets helse lenge etter avvenningen, muligens opp i voksen alder. Disse inkluderer redusert risiko for enkelte autoimmune sykdommer og inflammatorisk tarmsykdom samt antakelig noen kreftformer, i tillegg til mulige effekter på komponenter av det metabolske syndrom. Nyere studier viser positive helseeffekter av laktasjon også for kvinnen selv. Best dokumentert er redusert risiko for brystkreft. Stadig flere studier antyder også effekt på ovariekreft, type 2-diabetes og revmatoid artritt.

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

> Se også side 2358

Beate Fossum Løland

beate.fossum.loland@rikshospitalet.no

Anne B. Bærug

Gro Nylander

Nasjonalt kompetansesenter for amming
Kvinneklivnikken
Rikshospitalet-Radiumhospitalet
0027 Oslo

I 1892 viste Paul Ehrlich at nyfødte mus ble beskyttet mot de toksiske effektene av plantegiftene abrin og ricin dersom de fikk morsmelk fra en immunisert mor. Samtidig registrerte han at de morsmelkoverførte antistoffene ikke ble degradert i mage-tarmkanalen (1). Ny interesse har bidratt til økt forståelse av morsmelkens unike egenskaper. Foruten å være en uovertruffen næringskilde for spedbarn beskytter morsmelk direkte mot infeksjoner og kan influere på immunapparatets utvikling. Mye tyder på at morsmelk kan ha langtidseffekter på utviklingen av og risikoen for sykdom hos både barn og mor. I denne oversiktsartikkelen legger vi vekt på morsmelkens immunbiologiske egenskaper og mulige helseeffekter.

Materiale og metode

Dette er en ikke-systematisk oversikt. Relevant litteratur er hovedsakelig funnet via søk i PubMed. Studier vedrørende eventuelle helseeffekter av morsmelk har spesielt metodologiske utfordringer: Det vil sjelden være etisk forsvarlig å randomisere nyfødte til enten morsmelk eller erstatning, derfor foreligger hovedmengden av data i form av observasjonsstudier. Dette vanskeliggjør tolkingen med tanke på konfunderende faktorer, seleksjonsskjevhet og kausalitet. I tillegg mangler det ofte opplysninger om hvorvidt barnet kun fikk morsmelk eller om det ble supplert med annen næring – dette kan influere på mulige helseeffekter. I noen observasjonsstudier er det entydige definisjoner av amming slik at dose-respons-effekter kan studeres.

Morsmelk som ernæring

Human melk er nøye tilpasset mennesker, slik pattedyrs melk generelt er artsspesifikk. Eksempelvis er proteinkonsentrasjonen i forskjellige arters melk tilpasset artens veksthastighet. Av alle pattedyrs melk har human melk lavest proteinkonsentrasjon, samsvarende med at mennesket også har den laveste veksthastigheten. Human melk inneholder riktig mengde av alle næringsstoffer som er nødvendige for optimal vekst av det nyfødte, fullbårne barn, med unntak av vitamin D. Morsmelkproduksjonen er dynamisk og tilpasser seg barnets behov. Næringsstoffene i morsmelk har helseeffekter utover de rent ernæringsmessige.

Komponenter med immunbiologisk aktivitet

Hos det nyfødte barnet er immunapparatet umodent. Som kompensasjon har spedbar-

net de første månedene transplacentalt overført IgG fra mor. I tillegg kan antistoffer og andre immunologiske komponenter overføres via brystmelken. Humorale og cellulære faktorer er ansvarlige for morsmelkens immunologiske egenskaper.

Humorale faktorer

Antistoffer. De lakterende brystkjertler er del av det integrerte mukosale immunsystem, en lakterende kjertel har like stor IgA-produserende kapasitet som en meter tynntarm (2). Sekretorisk IgA (SIgA) er det dominerende antistoff. Disse dannes ved aktiverte B-lymfocytter migrerer fra tonsiller, adenoider og peyerske plakk i tarm via lymfe og blod til bl.a. den lakterende brystkjertel, der de modnes til plasmaceller. Plasmacellene produserer dimert IgA, som transporteres ved endo- og transcytose gjennom epitelcellene og danner med noe av reseptoren SIgA, som er meget resistent mot proteolytisk degradering. SIgA er i hovedsak rettet mot mikrober moren er eller har vært eksponert for, spesielt i tarm og luftveier. Barnet vil således få relevante sekretoriske antistoffer mot de mikrober som koloniserer tarmen samt mot luftveispatogener (3, 4). Sekretoriske antistoffer nøytraliserer potensielle patogener på slimhinneoverflater i luftveier og tarm uten den medfølgende inflammatoriske reaksjon man får ved andre antistoffreaksjoner. Slik unngås kliniske symptomer, vevsødeleggelse og stort energiforbruk. Dette er spesielt viktig for barn med hyppige infeksjoner, bl.a. fordi det høye energiforbruket vil kunne affisere barnets vekst.

Laktoferrin. Et av hovedproteinene i morsmelk, laktoferrin, er liksom SIgA relativt resistent mot enzymatisk degradering. I tillegg til en antimikrobiell effekt har laktoferrin både immunstimulerende og antiinflammatoriske egenskaper. For den nyfødtes etablering av normal tarmflora kan det være spesielt gunstig å ha en faktor som

Hovedbudskap

- Komponenter i morsmelken bidrar til utvikling og modning av barnets immunapparat
- Morsmelk og laktasjon kan ha helseeffekter for barn og mor også på lang sikt

virker baktericid samtidig som den hemmer de cytokiner som er ansvarlige for den inflammatoriske prosessen (4).

α-laktalbumin. *α*-laktalbumin kan inducere apoptose i maligne celler (5). Det spekuleres på om dette kan ha sammenheng med den mulig lavere forekomst av barneleukemier hos morsmelkernærte samt den reduserte brystkreftforekomst hos kvinner som har ammet.

Øvrige faktorer. Morsmelk inneholder en rekke cytokiner som trolig har en signalfunksjon for utvikling og modning av barnets immunsystem. Flere hormoner og vekstfaktorer finnes også, bl.a. leptin, som i tillegg til appetittregulering har flere effekter på immunsystemet. Av morsmelkens øvrige faktorer med immunologisk effekt kan nevnes lysozym, nukleotider og karbohydratkomponenter som oligosakkarider, glykoproteiner og glykolipider (6).

Cellulære komponenter

Disse inkluderer makrofager (55–60%), nøytrofile granulocytter (30–40%) og lymfocytter (5–10%, hvorav T-lymfocytene utgjør ca. 75–80%), og de finnes i spesielt høy konsentrasjon i colostrum. Senere blir konsentrasjonen lavere, men de eksisterer i aktivert form så lenge morsmelk produseres. Trolig er den viktigste funksjonen til makrofager og nøytrofile granulocytter lokalt forsvar i mammakjertelen. Overraskende ser mornens lymfocytter ut til å bli tatt opp i avkommet, og også hos mennesker er det vist toleranse mot maternelle vevstypeantigener. Overføring av T-cellemediert immunitet er vist i dyremodeller (7). De maternelle T-lymfocyttenes funksjon i barnet er uklare. Man spekulerer på om de kompenserer for den umodne funksjonen av neonatale T-celler og bidrar til modningen av disse og om de kan kompensere for makrofagenes lave antigenpresenterende evne (8). Virusspesifikke CD8-positive T-celler er funnet i høyere konsentrasjon i morsmelk enn i blod, effekten av dette på mor og/eller barn er ikke klarlagt (9).

Immunologiske effekter av morsmelk

Immunmodulerende faktorer i morsmelk bidrar til utvikling av barnets eget immunsystem (10). Morsmelk influerer på tarmfloraen, som igjen påvirker immunapparatets utvikling (6). I tidlig alder er det en fin balanse mellom immunresponser som induserer immunologisk toleranse eller aktivering, og det spekuleres på om den vellykkede utviklingen av toleranse hos brysternærte bidrar til lavere insidens av fødemiddelrelaterte allergier (10, 11). Thymus, som er sentral i modningen av T-lymfocytter, har opptil dobbelt størrelse hos brysternærte barn. Størrelsen korrelerer med antall CD8-positive T-celler. Dette antyder at morsmelk influerer på immunsystemets utvikling på lengre sikt (12). Mange, men ikke alle, studier har vist at morsmelkernæring gir økt

respons på vaksiner mot f.eks. tuberkulose, *Haemophilus influenzae* type B, polio, tetanus og difteri (13).

Hos det morsmelkernærte barn finner man redusert forekomst av diarésykdommer, øvre og nedre luftveisinfectionsjoner, otitis media og urinveisinfectionsjoner. Av stor betydning er også den signifikant reduserte forekomsten av neonatal sepsis og nekrotiserende enterokolitt hos premature som blir morsmelkernært (13, 14).

Betydningen av dette infeksjonsforsvaret kan illustreres som følger: I den fattige del av verden kan morsmelk (fullamming seks måneder, deretter delvis amming minst seks måneder til) gi 13 % færre dødsfall hos barn under fem år. Til sammenlikning vil vaksinasjon mot *Haemophilus influenzae* type B, meslinger og stivkrampe til sammen redusere dødeligheten med 7 % (15). Også i vår del av verden vil redusert infeksjonsforekomst gi økonomisk og helsemessig gevinst. I en undersøkelse anslås det at 720 postneonatale dødsfall i USA kan unngås årlig ved økt brysternæring (16).

Allergi, autoimmune sykdommer og morsmelk

Morsmelkens rolle ved allergiske lidelser er fortsatt uavklart. Årsakene til divergerende funn kan være metodologisk heterogenitet i studiene, morsmelkens immunologiske kompleksitet, ulikheter i fettsyresammensetning samt muligens genetiske forskjeller hos pasientene. I to store oversiktsartikler ble det konkludert med at morsmelkernæring ser ut til å forebygge utvikling av astma og atopisk dermatitt i barnealder (11, 17). For små barn er det imidlertid knyttet usikkerhet til hvorvidt astma og dermatitt virkelig representerer atopisk sykdom. Resultatene må derfor tolkes med forsiktighet. Morsmelkens immunologiske kompleksitet innebærer bl.a. at noen komponenter antakelig beskytter mot allergier, mens andre kan tenkes å virke motsatt. En hypotese er at morsmelk kan forebygge allergi ved å fremme en TH1-respons (T-hjelpeselle 1) fremfor en TH2-respons, ved å bidra til intestinal kolonisering av laktobasiller og bifidobakterier (17). Immunmodulerende studier for å forebygge atopi pågår – bl.a. gir man probiotika til kvinner under svangerskapet og i ammeperioden for å fremme en TH1-immunrespons (18). Konklusive resultater foreligger ennå ikke.

Også for noen autoimmune sykdommer tyder hovedmengden av data på en beskyttende effekt av morsmelk. I en stor metaanalyse fant man holdepunkter for at morsmelkernæring er assosiert med lavere forekomst av ulcerøs kolitt og Crohns sykdom (19). Imidlertid viser én enkelt studie lett økt risiko for utvikling av Crohns sykdom ved morsmelkernæring (20).

I en metaanalyse var morsmelk assosiert med lavere risiko for utvikling av cøliaki, med dose-respons-effekt i fem av seks inkluderte studier (21). Det er imidlertid uklart

om morsmelk primært utsetter symptomene eller er et bidrag til permanent beskyttelse og om assosiasjonen er direkte og kausal.

Det er ikke avklart om miljømessige faktorer, deriblant morsmelk og tidlig introduksjon av gluten, influerer på risikoen for diabetes mellitus type 1. Tidlig immunstimulering av kumelksporeiner med induksjon av autoimmunitet har også vært diskutert som mekanisme. Flere studier tyder på at morsmelk kan ha en risikoreducerende effekt. I en tsjekkisk studie fant man en dose-respons-effekt (22), og i en svensk-litauisk studie var lengre eksklusiv og total ammevarighet en uavhengig protektiv faktor for utvikling av diabetes (23). Mekanismene er fortsatt uklare.

Effekter på det metabolske syndrom?

Det har lenge vært spekulert på om ernæringen i kritiske perioder tidlig i livet kan programmere langtidsrisiko for kardiovaskulær sykdom. I de senere år har store populasjonsbaserte studier styrkt hypotesen om en protektiv effekt av morsmelk på klassiske kardiovaskulære risikofaktorer (24).

Blodtrykk. I to studier er det påvist en liten, men signifikant reduksjon i blodtrykk og en dose-respons-effekt hos morsmelkernærte barn (25, 26). Tilsvarende er det i to store metaanalyser vist en liten, men signifikant reduksjon i systolisk blodtrykk hos morsmelkernærte (27, 28).

Lipider. Morsmelkernærte spedbarn ser ut til å ha høyere kolesterolnivå enn ikke-morsmelkernærte. Dette er en direkte følge av et høyt kolesterolinnhold i morsmelken, og det er viktig for utviklingen av barnets sentralnervesystem. Denne forskjellen synes imidlertid å være temporær. I en metaanalyse fant man at mens morsmelkernærte barn (< 1 år) hadde noe økt totalkolesterol, var nivået hos voksne (> 17 år) høyere i kontrollgruppen (29). I en randomisert studie hvor premature barn fikk morsmelk eller erstatning og ble fulgt til 16 års alder, så man flere gunstige effekter av morsmelk. LDL/HDL- og apoB/apoA1-ratio var lavere i morsmelkgruppen, likeledes CRP-nivået, som korrelerte med de to lipoproteinratioene (30). I en oppfølgingsstudie av 65-åringer fant man en invers korrelasjon mellom morsmelkernæring og aterosklerose vurdert ved ultralydmåling av intima-media-tykkelse (31). I to studier av langtidsammene yngre mennesker fant man det motsatte – effekten på lang sikt er altså uklar (32). Flere forklaringsmodeller for de positive effekter diskuteres, bl.a. morsmelkens innhold av spesifikke næringsstoffer.

Insulinresistens. Relativt få studier foreligger angående en eventuell assosiasjon mellom morsmelkernæring og insulinresistens, blodglukose og diabetes type 2. Morsmelkernæring ser ut til å være assosiert med lavere risiko for senere insulinresistens i noen studier (33, 34), mens man i andre ikke finner noen slik sammenheng (25).

I motsetning til foreliggende data for de enkelte risikofaktorer er funn som tyder på en direkte effekt av morsmelk på kardiovasculær sykdom mindre konsistente. Det er vist både redusert og økt risiko for koronar hjertesykdom hos morsmelkernærte (35–37). Studiene inkluderer imidlertid personer oppvokst under helt andre levevilkår enn dagens, hvilket kan redusere deres gyldighet.

Overvekt. I en rekke observasjonsstudier er det funnet en sammenheng mellom inntak av morsmelk og redusert risiko for senere overvekt (38). I to store metaanalyser fant man en doseavhengig respons, i den siste studien var det 4 % redusert risiko for hver ekstra måned barnet var blitt ammet (39, 40). Problemet med sosiokulturelle konfunderende faktorer er forsøkt redusert i en studie hvor man undersøkte > 5 600 søsken og sammenliknet risikoen for overvekt mellom søsken som ikke hadde vært ammet like lenge. For hver 3,7 måneders ekstra ammevarighet ble risikoen for overvekt redusert med 6 % sammenliknet med søsknene (41).

Mekanismene bak en eventuell risikoreducerende effekt er fortsatt uklare, men kan være knyttet til effekten på adipocytter og proteininntak. Det høyere insulinivået hos ikke-morsmelkernærte kan gi tidligere utvikling av adipocytter. In vitro er det vist at bioaktive faktorer i morsmelken modulerer vekstfaktorer og hemmer adipocyttdifferensiering. Proteinmengden og energiinntaket er lavere hos morsmelkernærte barn, og det er en signifikant sammenheng mellom tidlig proteininntak og senere kroppsmasseindeks (42, 39). I dyrestudier er det vist at protein-tilgjengeligheten i både føtal og tidlig postnatal periode har langtidseffekter på programmering av glukosemetabolisme og kroppssammensetning senere i livet (43).

Øvrige mulige langtidseffekter

Kognitiv utvikling. I flere studier har man funnet en positiv korrelasjon mellom morsmelkernæring og kognitiv utvikling (44–47). Én innvending mot disse funnene er eventuelle effekter av gjenværende konfunderende faktorer, bl.a. morens intelligens. I en ny studie finner man at den tilsynelatende effekten av morsmelk på barnets kognitive evner kan forklares ved mors IQ. Imidlertid er dataene for amming, og dermed også grunnlaget for studien, usikkert. Premature, som ser ut til å ha størst effekt av amming, er ekskludert (48). Interessant er derfor en studie fra Filippinene, der amming er inverst korrelert med sosioøkonomisk status. IQ ble sammenliknet ved 8,5 års alder hos barn ammet i henholdsvis 12–18 måneder og < 6 måneder. Barn med normal fødselsvekt og lengre ammeperiode hadde 1,6 poeng høyere skår, hos barn med lav fødselsvekt var det 9,8 poeng høyere skår (49). Dette kan støtte teorien om at den mulige effekten forårsakes av lange flerumettede fettsyrer, spesielt n-3-fettsyren dokosaheksaensyre (DHA), som bygges inn i cellemem-

braner i sentralnervesystemet. Premature og barn med lav fødselsvekt har lavere nivå av DHA (32).

Maligne sykdommer. Utfordringen når det gjelder å undersøke morsmelkens eventuelle effekt på utvikling av kreft, er maligne sykdommers heterogenitet og multifaktorielle årsaksforhold. I flere studier mangler det informasjon om ammevarighet. I en metaanalyse fant man en reduksjon i risiko for akutt lymfatisk leukemi, Hodgkins sykdom og nevroblastom på henholdsvis 9 %, 24 % og 41 % hos barn som «noen gang» var blitt ammet (50). I en annen oversiktsartikkel beskrives både signifikant redusert risiko for akutt lymfatisk leukemi og ingen risikoreduksjon (51). Forklaringsmodeller for en mulig protektiv effekt av morsmelk inkluderer bedre tidlig infeksjonsforsvar, modulering og stimulering av immunapparatet samt virkning av morsmelkens humorale faktorer.

Helseeffekter av laktasjon for kvinnen selv

Maligne sykdommer. Det er vel dokumentert at amming reduserer kvinnens risiko for brystkreft premenopausal. En metaanalyse som omfattet 50 000 brystkreftpasienter viste en dose-respons-effekt av amming: Risikoen falt med 4,3 % for hvert år kvinnen hadde ammet (52). Kvinner med det arvelige brystkreftgenen BRCA1 som ammet kumulativt ≥ 1 år hadde 45 % redusert risiko for å få brystkreft (53). De fleste studier indikerer at amming reduserer risikoen for epitelial ovariecancer noe, dog finnes også noen som peker i retning av ingen eller negativ effekt (54). En ny studie viser redusert risiko for endometriekreft hos mødre som hadde ammet sammenliknet med mødre som aldri hadde ammet (55).

Revmatoid artritt. I en stor kohortundersøkelse (> 120 000 kvinner, 674 tilfeller av revmatoid artritt) var amming i mer enn 12 måneder inverst korrelert med utviklingen av revmatoid artritt hos moren. Effekten var doseavhengig (56). De biologiske mekanismene er uklare.

Diabetes type 2. Én studie antyder at lengre ammevarighet reduserer risikoen for diabetes type 2 hos mor, det er ca. 15 % reduksjon i risiko for hvert år total ammetid. Effekten var uavhengig av andre relevante risikofaktorer (57).

Konklusjon

Dagens kunnskap om morsmelkens immunbiologiske egenskaper inkluderer flere mekanismer. En rekke positive helseeffekter for både barn og mor anses som bevist, i tillegg er det indikasjoner for langt flere.

Litteratur

- Ehrlich P. Ueber Immunität durch Vererbung und Säugung. Zeitschrift für Hygiene und Infektionskrankheiten (Leipzig) 1892; 12: 183–203.
- Brandtzæg P. The secretory immune system of lactating human mammary glands compared with other exocrine organs. Ann NY Acad Sci 1983; 409: 353–82.

- Brandtzæg P. Mucosal immunity: integration between mother and the breast-fed infant. Vaccine 2003; 21: 3382–8.
- Hanson LÅ, Korotkova M, Lundin S et al. The transfer of immunity from mother to child. Ann N Y Acad Sci 2003; 987: 199–206.
- Svensson M, Håkansson A, Mossberg A-K et al. Conversion of alpha-lactalbumin to a protein inducing apoptosis. Proc Natl Acad Sci USA 2000; 97: 4221–6.
- Hanson LÅ. Immunobiology of human milk: how breastfeeding protects babies. Amarillo, TX: Pharmasoft Publishing, 2004.
- Hanson LÅ, Korotkova M. The role of breastfeeding in prevention of neonatal infection. Semin Neonatol 2002; 7: 275–81.
- Field CJ. The immunological components of human milk and their effect on immune development in infants. J Nutr 2005; 135: 1–4.
- Sabbaj S, Ghosh MK, Edwards BH et al. Breast milk-derived antigen-specific CD8+ T cells: an extralymphoid effector memory cell population in humans. J Immunol 2005; 174: 2951–6.
- Brandtzæg P. The secretory immunoglobulin system: regulation and biological significance. Adv Exp Med Biol 2002; 503: 1–16.
- van Odijk J, Kull I, Borres MP et al. Breastfeeding and allergic disease: a multidisciplinary review of the literature (1966–2001) on the mode of early feeding in infancy and its impact on later atopic manifestations. Allergy 2003; 58: 833–43.
- Jeppesen DL, Hasselbalch H, Lisse IM et al. T-lymphocyte subsets, thymic size and breastfeeding in infancy. Pediatr Allergy Immunol 2004; 15: 127–32.
- Hanson LÅ. Breastfeeding provides passive and likely long-lasting active immunity. Ann Allergy Asthma Immunol 1998; 81: 523–37.
- Rønnestad A, Abrahamson TG, Medbø S et al. Late-onset septicemia in a Norwegian national cohort of extremely premature infants receiving very early full human milk feeding. Pediatrics 2005; 115: e269–76.
- Jones G, Steketee RW, Black RE et al. How many child deaths can we prevent this year? Lancet 2003; 362: 65–71.
- Chen A, Rogan WJ. Breastfeeding and the risk of postneonatal death in the United States. Pediatrics 2004; 113: 435–9.
- Friedman NJ, Zeiger RS. The role of breastfeeding in the development of allergies and asthma. J Allergy Clin Immunol 2005; 115: 1238–48.
- Kalliomäki M, Salminen S, Arvilommi H et al. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2001; 357: 1076–9.
- Klement E, Cohen RV, Boxman J et al. Breastfeeding and risk of inflammatory bowel disease: a systematic review with meta-analysis. Am J Clin Nutr 2004; 80: 1342–52.
- Baron S, Turck D, Leplat C et al. Environmental risk factors in paediatric inflammatory bowel diseases: a population based case control study. Gut 2005; 54: 357–63.
- Akobeng AK, Ramanan AV, Buchan I et al. Effect of breastfeeding on risk of celiac disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. Arch Dis Child 2006; 91: 39–43.
- Malcova H, Sumnik Z, Drevinec P et al. Absence of breast-feeding is associated with the risk of type 1 diabetes: a case-control study in a population with rapidly increasing incidence. Eur J Pediatr 2006; 165: 114–9.
- Sadauskaitė-Kuehne V, Ludvigsson J, Padaiga Z et al. Longer breastfeeding is an independent protective factor against development of type 1 diabetes mellitus in childhood. Diabetes Metab Res Rev 2004; 20: 150–7.
- Singhal A. Early nutrition and long-term cardiovascular health. Nutrition Rev 2006; 64: S44–9.
- Lawlor DA, Riddoch CJ, Page AS et al. Infant feeding and components of the metabolic syndrome: findings from the European Youth Heart Study. Arch Dis Child 2005; 90: 582–8.
- Martin RM, Ness AR, Gunnell D et al. Does breastfeeding in infancy lower blood pressure in childhood? Circulation 2004; 109: 1259–66.
- Owen CG, Whincup PH, Gilg J et al. Effect of breast feeding in infancy on blood pressure in later life: systematic review and meta-analysis. BMJ 2003; 327: 1–7.

>>>

28. Martin RM, Gunnell D, Smith GD. Breastfeeding in infancy and blood pressure in later life: systematic review and meta-analysis. *Am J Epidemiol* 2005; 161: 15–26.
29. Owen CG, Whincup PH, Odoki K et al. Infant feeding and blood cholesterol: a study in adolescents and a systematic review. *Pediatrics* 2002; 110: 597–608.
30. Singhal A, Cole TJ, Fewtrell M et al. Breastmilk feeding and lipoprotein profile in adolescents born preterm: follow-up of a prospective randomised study. *Lancet* 2004; 363: 1571–8.
31. Martin RM, Ebrahim S, Griffin M et al. Breastfeeding and atherosclerosis: intima-media thickness and plaques at 65-year follow-up of the Boyd Orr Cohort. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 1482–8.
32. Schack-Nielsen L, Michaelsen KF. Breast feeding and future health. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2006; 9: 289–96.
33. Ravelli ACJ, van der Meulen JHP, Osmond C et al. Infant feeding and adult glucose tolerance, lipid profile, blood pressure, and obesity. *Arch Dis Child* 2000; 82: 248–52.
34. Owen CG, Martin RM, Whincup PH et al. The effect of breast feeding on type 2 diabetes and its precursors: a systematic review of published evidence. *Pediatr Res* 2005; 58: 1090.
35. Rich-Edwards JW, Stampfer MJ, Manson JE et al. Breastfeeding during infancy and the risk of cardiovascular disease in adulthood. *Epidemiology* 2004; 15: 550–6.
36. Martin RM, Ben-Shlomo Y, Gunnell D et al. Breast feeding and cardiovascular disease risk factors, incidence, and mortality: the Caerphilly study. *J Epidemiol Community Health* 2005; 59: 121–9.
37. Martin RM, Smith GD, Mangtani P et al. Breastfeeding and cardiovascular mortality: the Boyd Orr cohort and a systematic review with meta-analysis. *Eur Heart J* 2004; 25: 778–86.
38. Owen CG, Martin RCM, Whincup PH et al. Effect of infant feeding on the risk of obesity across the life course: a quantitative review of published evidence. *Pediatrics* 2005; 115: 1367–77.
39. Arenz S, Ruckert R, Koletzko B et al. Breast-feeding and childhood obesity – a systematic review. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004; 28: 1247–56.
40. Harder T, Bergmann R, Kallischnigg G et al. Duration of breastfeeding and risk of overweight: a meta-analysis. *Am J Epidemiol* 2005; 162: 397–403.
41. Gillman MW, Rifas-Shiman SL, Berkey CS et al. Breastfeeding and overweight in adolescence. *Epidemiology* 2006; 17: 112–4.
42. Dewey KG. Is breastfeeding protective against child obesity? *J Hum Lact* 2003; 19: 9–18.
43. Desai M, Hales CN. Role of fetal and infant growth in programming metabolism in later life. *Biol Rev Camb Philos Soc* 1997; 72: 329–48.
44. Anderson JW, Johnstone BM, Remley DT. Breast-feeding and cognitive development: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1999; 70: 525–35.
45. Mortensen EL, Michaelsen KF, Sanders SA et al. The association between duration of breastfeeding and adult intelligence. *JAMA* 2002; 287: 2365–71.
46. Evenhouse E, Reilly S. Improved estimates of the benefits of breastfeeding using sibling comparisons to reduce selection bias. *Health Serv Res* 2005; 40: 1781–802.
47. Lawlor DA, Najman JM, Batty GD et al. Early life predictors of childhood intelligence: findings from the Mater-University study of pregnancy and its outcomes. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2006; 20: 148–62.
48. Der G, Batty GD, Deary IJ. Effect of breastfeeding on intelligence in children: prospective study, sibling pairs analysis, and meta-analysis. *BMJ* 2006; 333: 945.
49. Daniels MC, Adair LS. Breast-feeding influences cognitive development in Filipino children. *J Nutr* 2005; 135: 2589–95.
50. Martin RM, Gunnell D, Owen CG et al. Breast-feeding and childhood cancer: a systematic review with metaanalysis. *Int J Cancer* 2005; 117: 1020–31.
51. Guise J-M, Austin D, Morris CD. Review of case-control studies related to breastfeeding and reduced risk of childhood leukaemia. *Pediatrics* 2005; 116: 724–31.
52. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50 302 women with breast cancer and 96 973 women without the disease. *Lancet* 2002; 360: 187–95.
53. Jernström H, Lubinski J, Lynch HT et al. Breast-feeding and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 1094–8.
54. Riman T, Nilsson S, Persson IR. Review of epidemiological evidence for reproductive and hormonal factors in relation to the risk of epithelial ovarian malignancies. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004; 83: 783–95.
55. Okamura C, Tsubono Y, Ito K et al. Lactation and risk of endometrial cancer in Japan: a case-control study. *Tohoku J Exp Med* 2006; 208: 109–15.
56. Karlson EW, Mandl LA, Hankinson SE et al. Do breast-feeding and other reproductive factors influence future risk of rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum* 2004; 50: 3458–67.
57. Stuebe AM, Rich-Edwards JW, Willett WC et al. Duration of lactation and incidence of type 2 diabetes. *JAMA* 2005; 294: 2601–10.

Manuskriptet ble mottatt 1.11. 2006 og godkjent 7.3. 2007. Medisinsk redaktør Michael Bretthauer.