

Metabolische Prägung durch frühkindliche Ernährung: Schützt Stillen gegen Adipositas?

In Deutschland, den Vereinigten Staaten und anderen entwickelten Ländern hat die Prävalenz von Übergewicht bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen in den letzten 4 Jahrzehnten sehr stark zugenommen [15, 18, 27, 34]. Adipositas in der Adoleszenz ist assoziiert mit

- erhöhten kardiovaskulären Risikofaktoren [7] (Dyslipidämie, Glukoseintoleranz, Bluthochdruck),
- beeinträchtigtem Selbstwertgefühl [8] und
- negativen sozioökonomischen Auswirkungen im frühen Erwachsenenalter [10].

Als Folge der raschen Zunahme extremer Adipositasformen wurde auch von einem alarmierenden Anstieg der Fälle von Typ-II-Diabetes bei Jugendlichen berichtet [25].

Das individuelle Adipositasrisiko wird durch die genetische Disposition und durch Lebensstilfaktoren beeinflusst. Entscheidend für die Entwicklung einer Adipositas ist eine chronisch positive Energiebilanz, d. h. ein Übermaß an Energiezufuhr im Vergleich zum Energieverbrauch. Die steigende Adipositasprävalenz wurde mit einer verstärkt sitzenden Lebensweise mit geringer körperlicher Aktivität sowie Veränderungen des Essverhaltens in Verbindung gebracht [6, 12, 26].

Nachdem die Erfolge der verfügbaren Therapieansätze bei ausgeprägter Adipositas alles andere als zufrieden stellend sind, kommt Strategien für eine wirksame Prävention eine große Bedeutung zu.

Unter diesem Gesichtspunkt gewinnt die Möglichkeit einer langfristigen Prägung des späteren Adipositasrisikos durch die frühkindliche Ernährungsweise zunehmendes Interesse. Tierversuche zeigten, dass die Substratzufuhr in der Postnatalperiode dauerhafte Effekte im späteren Leben haben kann [23], was die Hypothese einer „metabolischen Programmierung“ oder „metabolischen Prägung“ der späteren Gesundheit in einer dafür sensiblen frühen Lebensphase unterstützt.

In einer 1999 veröffentlichten Querschnittsstudie fand unsere Arbeitsgruppe bei in den ersten Lebensmonaten gestillten Kinder ein deutlich geringeres Risiko für das Auftreten von Übergewicht und Adipositas im späteren Schulalter als bei nach der Geburt nicht gestillten Kindern [17]. Eine Bestätigung eines solchen präventiven Effekts des Stillens wäre von großem Wert, denn eine wirksame Prävention durch Stillen könnte ohne Nachteile und kostengünstig umgesetzt werden. Deshalb soll hier ein Überblick über die Studien gegeben werden, die einen Zusammenhang zwischen Stillen und späterem Übergewicht gefunden haben. Die daraus gewonnenen Erkenntnisse sollen kritisch beleuchtet und das Potenzial für mögliche Präventionsstrategien abgeschätzt werden.

Ergebnisse epidemiologischer Studien

Die hier wiedergegebenen Studien wurden durch eine elektronische Literatursuche (National Library of Medicine, Bethes-

da, MD, USA; Medline/PubMed) und Zitate in relevanten Fachzeitschriften identifiziert (■ Tabelle 1).

Schon im Jahr 1981 wurde im Rahmen einer kleinen Fall-Kontroll-Studie an 12–18 Jahre alten Jugendlichen (639 Fälle/533 Kontrollen) der Zusammenhang zwischen frühkindlicher Ernährung und Adipositas postuliert [16]. Die Analyse der Daten zeigte ein signifikant erhöhtes relatives Risiko für Adipositas bei Jugendlichen, die als Baby nicht gestillt wurden. Dabei war das Risiko für Adipositas umso größer, je kürzer die Kinder gestillt worden waren.

Die erste große Studie zum Zusammenhang zwischen Stillen und Übergewichtsrisiko untersuchte die Daten der in Bayern im Jahr 1997 durchgeführten obligatorischen Einschulungsuntersuchungen durch den öffentlichen Gesundheitsdienst [17]. Aus den Messwerten von Körpergröße und -gewicht aller 134.577 im Einschulungsjahrgang 1997 untersuchten Kinder wurden die Werte für den Body-Mass-Index (BMI) erhoben und die Perzentilerverteilung berechnet. Als Kriterium für Übergewicht wurde ein BMI > 90. Perzentile, für Adipositas ein

Die dargestellten Untersuchungen der Autoren wurden in Teilen finanziell gefördert durch das Bayerische Staatsministerium für Gesundheit, Ernährung und Verbraucherschutz, München, die Europäische Kommission, Generaldirektorat Forschung, Brüssel (QLK1-2001-00389), das Ministerium für Gesundheit der Tschechischen Republik, Prag, und die Stiftung Kindergesundheit, München (www.kindergesundheit.de).

BMI > 97. Perzentile gewählt. In einer Subgruppe von 13.345 Kindern wurden von den Eltern auf freiwilliger Basis Fragebögen zur frühkindlichen Ernährung, jetzigen Essgewohnheiten und Lebensstilfaktoren ausgefüllt. Die Analyse der Daten wurde auf 9357 Kinder im Alter von 5 und 6 Jahren mit deutscher Nationalität beschränkt.

Die Ergebnisse zeigten eine Adipositasprävalenz von 4,5% bei Kindern, die niemals gestillt worden waren, aber nur von 2,8% bei zuvor gestillten Kindern. Dabei konnte ein klarer Dosis-Wirkungs-Effekt der Stilldauer auf die Adipositasprävalenz beobachtet werden (■ Abb. 1). Bei einer Stilldauer bis zu 2 Monaten lag die Adipositasprävalenz bei 3,8%, bei 3–5 Monaten bei 2,3%, bei 6–12 Monaten bei 1,7% und bei mehr als 12 Monaten bei 0,8%. Ein vergleichbarer Dosis-Wirkungs-Effekt fand sich auch für die Prävalenz von Übergewicht (■ Abb. 1). Der protektive Effekt des Stillens war nicht auf Unterschiede im sozioökonomischen Status oder im Lebensstil zurückzuführen. Auch nach Adjustierung für mögliche Störfaktoren (Confounding) erwies sich ausschließliches Stillen als unabhängiger protektiver Faktor gegen die Entwicklung von Adipositas (Odds-Ratio 0,75; 95%-KI: 0,57–0,98) und Übergewicht (Odds-Ratio 0,79; 95%-KI: 0,68–0,93), wiederum mit einer deutlichen Dosis-Wirkungs-Beziehung (■ Abb. 2).

Aus diesen Ergebnissen ist zu folgern, dass ein mehrmonatiges Stillens in industrialisierten Ländern die Adipositasprävalenz in der Kindheit senken kann. Da adipöse Kinder ein hohes Risiko tragen, auch im Erwachsenenalter ihre Adipositas zu behalten, könnten solche präventiven Maßnahmen zur Reduktion der Prävalenz kardiovaskulärer Erkrankungen und anderer langfristig mit Adipositas assoziierter Störungen beitragen.

Die Stärken dieser bayerischen Studie liegen in dem großen Kollektiv untersuchter Kinder ($n=9357$) und im Nachweis einer Dosis-Wirkungs-Beziehung, die einen kausalen Zusammenhang plausibel macht. Allerdings wurden die Daten retrospektiv erfasst, wobei immer Unschärfen auftreten können, beispielsweise eine unsichere Erinnerung der Mütter an die Stilldauer im ersten Lebensjahr. Auch kann die Möglichkeit einer „umgekehrten Kausalität“ (re-

Monatsschr Kinderheilkd 2003 · [Suppl 1] 151:S58–S64
DOI 10.1007/s00112-003-0792-0
© Springer-Verlag 2003

D. Oberle · A. M. Toschke · R. von Kries · B. Koletzko

Metabolische Prägung durch frühkindliche Ernährung: Schützt Stillen gegen Adipositas?

Zusammenfassung

Hintergrund. Metabolische Prägung in der frühen Kindheit kann die langfristige Entwicklung und Gesundheit beeinflussen. Neuere Studienergebnisse weisen darauf hin, dass ein überwiegendes Stillen im Säuglingsalter das Risiko für Übergewicht und Adipositas im späteren Lebensalter reduziert.

Methode. Die Ergebnisse epidemiologischer Studien und mögliche biologische Mechanismen wurden zusammengestellt.

Ergebnisse. Die Ergebnisse verschiedener Querschnittstudien und von 2 prospektiven Longitudinalstudien zeigen deutlich, dass früher gestillte Kinder ein niedrigeres Risiko für Übergewicht und Adipositas haben als früher nicht gestillte Kinder. Die Beobachtung einer Dosis-Wirkungs-Beziehung und das Vorhandensein biologisch

plausibler Argumente stützen die Hypothese, dass das verminderte Adipositasrisiko gestillter Kinder mit Eigenschaften der Muttermilch zusammenhängt.

Schlussfolgerungen. Die wahrscheinliche frühkindliche Prägung des späteren Adipositasrisikos eröffnet Möglichkeiten der Vorbeugung. Prospektive Studien und Interventionsstudien sind notwendig, um den Kausalzusammenhang zwischen Stillen und Adipositas nachzuweisen und die zugrunde liegenden biologischen Mechanismen zu klären.

Schlüsselwörter

Stillen · Metabolische Prägung · Adipositas · Übergewicht

Metabolic imprinting by nutrition in infancy: does breastfeeding prevent obesity?

Abstract

Background. Metabolic imprinting during early life may have long-term effects on development and health. Recent findings show that breastfeeding may reduce the risk of overweight and obesity in later life.

Method. Results of epidemiological studies and proposed biological mechanisms were evaluated.

Results. The results of several cross-sectional studies and two prospective longitudinal studies clearly show that breastfed infants have a lower risk of later overweight and obesity than infants who are never breastfed. The hypothesis that the reduced risk for obesity may be conferred by the characteristics of breastmilk is

supported by the observation of a dose-response relationship and plausible biological arguments.

Conclusions. The probable early imprinting of the risk for obesity in later life opens up new opportunities for prevention. Prospective and interventional studies are necessary to confirm that there is a causal connection between breastfeeding and obesity and to identify the underlying biological mechanisms.

Keywords

Breastfeeding · Metabolic imprinting · Obesity · Overweight

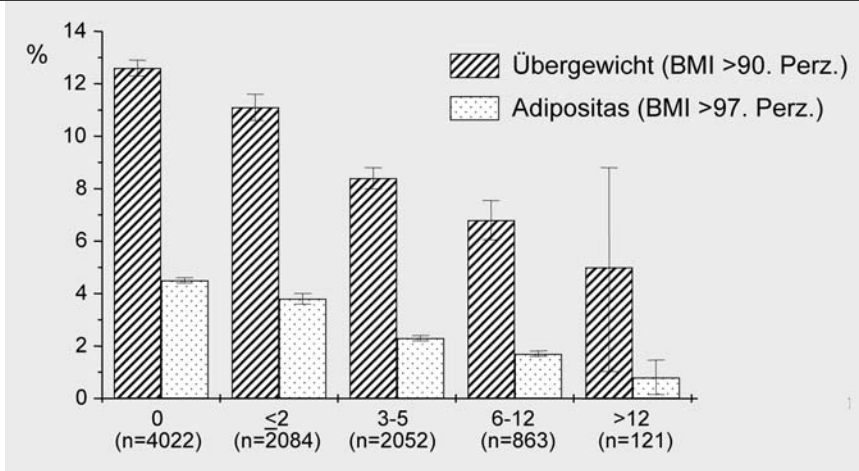


Abb. 1 ▲ Prävalenz von Übergewicht und Adipositas bei in Bayern eingeschulter Kindern in Abhängigkeit von der Stilldauer, nach von Kries et al. [17]

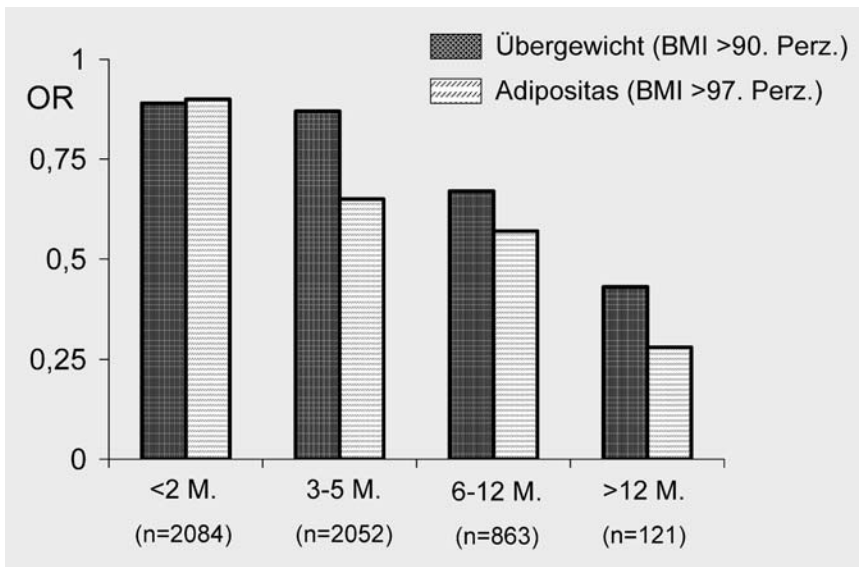


Abb. 2 ▲ Für Störfaktoren adjustierte Odds-Ratio (OR) für Übergewicht und Adipositas bei 9357 in Bayern eingeschulter Kindern in Abhängigkeit von der Stilldauer, nach von Kries et al. [17]

verse causality) nicht sicher ausgeschlossen werden: Man kann nicht mit letzter Sicherheit ausschließen, dass Kinder mit von vornherein geringerem Adipositasrisiko, z. B. durch niedrigeres Gewicht bei der Geburt, besonders lange gestillt wurden. Dieser Einwand lässt sich nur im Rahmen einer prospektiven Studie ausräumen.

Nach der Publikation unserer Daten der bayerischen Kinder ist eine Reihe anderer Arbeitsgruppen der Frage eines möglichen protektiven Effekts des Stillens nachgegangen. In den Vereinigten Staaten untersuchten Gillman et al. [9], welchen Einfluss die Qualität der frühkindlichen Ernährung (Stillen vs. Flaschenmilch) und die Stilldauer auf die Prävalenz von Über-

gewicht im Jugendalter hat. Analysiert wurden Daten von 8186 Mädchen und 7155 Jungen im Alter zwischen 9 und 14 Jahren, die an der „Growing Up Today Study“ teilnahmen, einer nationalen Kohortenstudie zu Ernährung, Aktivität und Wachstum bei den Kindern der Teilnehmerinnen der „Nurses’ Health Study“. Im Herbst 1996 wurde jedem der Teilnehmer ein Fragebogen zugeschickt, und im Frühjahr 1997 erhielten die Mütter einen ergänzenden Fragebogen. Hauptzielkriterium dieser Studie war Übergewicht, definiert als BMI >95. Perzentile auf der Basis nationaler, nach Alter und Geschlecht stratifizierter US Daten. Die Auswertung der Daten zeigte, dass in den ersten 6 Lebensmona-

ten 953 Kinder (62%) ausschließlich oder überwiegend Muttermilch erhielten, nur 4744 (31%) wurden ausschließlich oder überwiegend mit der Flasche ernährt. Insgesamt 7186 Kinder (48%) wurden mindestens 7 Monate lang gestillt, während 4613 (31%) Kinder 3 Monate oder kürzer gestillt wurden. Im Alter von 9–14 Jahren waren 404 Mädchen (5%) und 635 Jungen (9%) übergewichtig. Die Wahrscheinlichkeit für Übergewicht war bei zuvor gestillten Jugendlichen deutlich niedriger als bei zuvor nicht gestillten Adoleszenten: Bei früher gestillten Jugendlichen lag die Odds-Ratio für Übergewicht bei 0,78 (95%-KI: 0,66–0,91) nach Adjustierung für Alter, Geschlecht, sexuelle Reife, Energiezufuhr, Fernsehdauer, körperliche Aktivität, mütterlichen BMI, Sozialstatus und andere Lebensstilfaktoren. Verglichen mit bis zu 3 Monate lang gestillten Individuen hatten früher 7 Monate und mehr gestillte Jugendliche eine adjustierte Odds-Ratio für Übergewicht von 0,80 (95%-KI: 0,67–0,96) (■ Abb. 3). Der Zeitpunkt der Einführung fester Nahrung, von Formel- oder Kuhmilch war nicht mit einem Risiko für Übergewicht assoziiert.

Die Autoren zogen den Schluss, dass Kinder, die Muttermilch erhielten bzw. die über längere Zeit gestillt wurden, ein signifikant geringeres Risiko für Übergewicht in der Adoleszenz haben.

Die Stärken dieser Studie liegen im großen Umfang des Analysekollektivs, der Erhebung und Adjustierung für nahezu alle relevanten Störfaktoren und der Untersuchung von Dosis-Wirkungs-Beziehungen. Allerdings sind die Daten der für diese Studie rekrutierten Teilnehmer von 2 verschiedenen Kohortenstudien keine prospektiven Daten, sondern unterliegen allen Limitationen der Daten einer Querschnittsstudie.

Die 3. Studie zur nationalen Gesundheit und Ernährung, die „National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III)“, wurde ebenfalls bei amerikanischen Kindern durchgeführt [18, 34]. Das Analysekollektiv umfasste 2685 in den Vereinigten Staaten geborene Kinder, die zwischen 3 und 5 Jahre alt waren. Ein BMI zwischen der 85. und 94. Perzentile wurde als Risiko für Übergewicht und ein BMI ≥95. Perzentile als Adipositas definiert. Nach Adjustierung für mögliche Störfaktoren zeigte sich

Tabelle 1

Für Störfaktoren adjustierte Odds-Ratio (OR) und 95%-Konfidenzintervalle (KI) für Übergewicht und/oder Adipositas

Land	Stichproben- größe (n)	Alter	Übergewicht, OR (95%-KI)	Adipositas	Dosis-Wirkungs- Beziehung	Zitat
Kanada	517	12–18	0,85	0,57	Ja	Kramer [16] 1981
Deutschland	9357	5–6	0,79 (0,68–0,93)	0,75 (0,57–0,98)	Ja	von Kries et al. [17] 1999
USA	15.341	9–14	0,78 (0,66–0,91)	–	Ja	Gillman et al. [9] 2001
USA	2656	3–5	0,63 (0,41–0,96)	0,84 (0,62–1,13)	–	National Health and Nutrition Examination Survey [18, 34]
Deutschland	2126	9–10	0,66 (0,52–0,87)	–	Ja	Liese et al. [20] 2001
Neuseeland ^a	677	3	0,71 (0,44–1,14)	–	Ja	Poulton u. Williams [28] 2001
Schottland	32.200	3	–	0,70 (0,61–0,80)	–	Armstrong u. Reilly [2] 2002
Tschechische Republik	33.768	6–14	0,80 (0,71–0,90)	0,80 (0,66–0,96)	Ja, nur Übergewicht	Toschke et al. [33] 2002
Deutschland ^a	918	6	0,53 (0,31–0,89)	0,46 (0,23–0,92)	–	Bergmann et al. [4] 2003

Referenzgruppe: nicht gestillte Kinder
^aProspektive Studien

auch in dieser Studie ein reduziertes Risiko für Übergewicht, bei ehemals gestillten Kindern [adjustierte Odds-Ratio (AOR) 0,63; 95%-KI: 0,41–0,96] im Vergleich zu niemals gestillten Kindern. Für die Zielvariable Adipositas zeigte sich ein ähnlicher, aber statistisch nicht signifikanter Trend (AOR 0,84; 95%-KI: 0,62–1,13). Weiterhin fanden die Autoren keine Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen Stilldauer (Kind voll gestillt) und Übergewicht oder Adipositas. Auch konnte kein Schwelleneffekt beobachtet werden. Der stärkste Prädiktor für Übergewicht war das aktuelle Körpergewicht der Mutter. Der Anteil übergewichtiger Kinder war in der Gruppe, deren Mütter selbst übergewichtig waren, nahezu 3-mal so groß wie in der Gruppe von Kindern, die normalgewichtige Mütter hatten (BMI 25,0–29,9 kg/m²; AOR 2,95; 95%-KI: 1,35–6,42). Die Prävalenz übergewichtiger Kinder vervierfachte sich gar in der Gruppe von Kindern, deren Mütter Adipositas hatten (BMI ≥ 30,0 kg/m²; AOR 4,34; 95%-KI: 2,50–7,54). Weiterhin zeigte sich in der Studie ein deutlicher Unterschied im Stillverhalten von Müttern unterschiedlicher ethnischer Zugehörigkeit: Schwarze Kinder nicht hispanischer Abstammung waren nur zu 26,8% überhaupt gestillt worden, während der Anteil bei den weißen Kindern nicht hispanischer Abstammung 61,5% und bei den Kindern mexikanischer Abstammung 52,2% betrug. Auch bei der Stilldauer zeigten sich deutliche ethnische Unterschiede: Mütter weißer Hautfarbe

stillten am längsten (zu 12,8% 9 Monate oder länger), gefolgt von Frauen mexikanischer Abstammung (7,8%) und Frauen schwarzer Hautfarbe (2,2%).

Eine Limitation dieser Studie liegt im vergleichswisen niedrigen Alter der untersuchten Kinder von 3–5 Jahren, d. h. die Kinder wurden überwiegend vor dem kritischen Wiederanstieg des Body-Mass-Index im Vorschulalter (obesity rebound) untersucht. Somit könnte diese Studie den protektiven Effekt des Stillens unterschätzt haben.

An einem deutschen Kollektiv von 9–10 Jahre alten Kindern, die 1995/1996 in Dresden (n=1046) und in München (n=1062) die 4. Klasse besuchten, wurde im Rahmen einer großen Querschnittstudie über Allergien im Kindesalter (ISAAC-Study) auch eine Analyse zum Zusammenhang zwischen Stillen und Übergewicht durchgeführt [20]. Übergewicht wurde definiert als BMI ≥ 90. alter- und geschlechtsspezifische Perzentile der deutschen Referenzwerte. Der Anteil übergewichtiger Kinder war in Dresden deutlich niedriger (Mädchen 9,1%, Jungen 12,5%) als in München (beide 17%). In beiden Städten beobachteten die Autoren eine deutlich geringere Prävalenz an Übergewicht bei gestillten im Vergleich zu nicht gestillten Kindern. Nach Adjustierung für Alter, Geschlecht und Ort (Dresden/München) betrug die Odds-Ratio für Übergewicht im Alter von 9–10 Jahren bei ehemals gestillten Kinder 0,55 (95%-KI: 0,41–0,74). Die

Ergebnisse fielen nach Kontrolle für Nationalität, sozioökonomischen Status, Geschwisterzahl und Rauchen der Eltern etwas moderater aus mit einem OR von 0,66 (95%-KI: 0,52–0,87). Eine längere Gesamtdauer und die Dauer ausschließlichen Stillens waren signifikant mit einer sinkenden Übergewichtsprävalenz assoziiert.

In Dunedin, Neuseeland, untersuchten Poulton u. Williams [28] eine Kohorte von 1037 in den Jahren 1972 und 1973 geborenen Kindern im Rahmen einer prospektiven Studie zu Gesundheit und Entwicklung. Anthropometrische Daten wurden bei der Geburt und im Alter von 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 18, 21 und 26 Jahren erhoben. Informationen zur Stilldauer wurden von den Müttern erfragt, als die Kinder 3 Jahre alt waren. In **■** Tabelle 1 sind nur die OR für Kinder im Alter von 3 Jahren dargestellt; an dieser Untersuchung nahmen 677 Kinder teil. Es wurde nicht erhoben, wie lange die Mütter ausschließlich gestillt haben. Die Autoren fanden eine leichte, im Gesamtkollektiv nach Adjustierung für Störfaktoren allerdings nicht signifikante Reduktion des Risikos für Übergewicht. Es zeigte sich auch ein Schwelleneffekt, d. h. ab einer Stilldauer von >6 Monaten war eine signifikante Risikominderung im Vergleich zu nicht gestillten Kindern festzustellen. Limitierend an dieser prospektiven Studie ist, dass der wichtige Parameter der Stilldauer nicht zeitnah erfragt wurde.

In Schottland führten Armstrong u. Reilly [2] 1998 und 1999 eine Querschnitt-

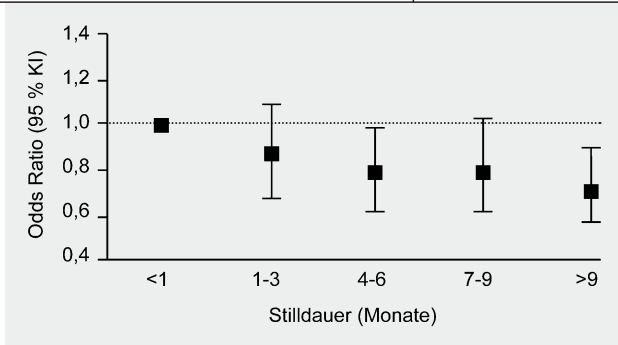


Abb. 3 ◀ Für Störfaktoren adjustierte Odds-Ratio (OR) für Übergewicht bei 15.341 amerikanischen Kindern (9–14 Jahre) in Abhängigkeit von der Stilldauer, nach Gillman et al. [9]

studie zu Adipositas bei Kleinkindern im Alter von 39–42 Monaten mit sehr großen Fallzahlen ($n=32.200$) durch. Getestet werden sollte der mögliche Zusammenhang von Stillen mit einem reduzierten Adipositasrisiko. Die Adipositasprävalenz war nach Adjustierung für mögliche Störfaktoren (sozioökonomischer Status, Geburtsgewicht und Geschlecht) signifikant niedriger bei gestillten als bei nicht gestillten Kindern: Die adjustierte Odds-Ratio für Adipositas (BMI ≥ 98 . Perzentile) war 0,70 (95%-KI: 0,61–0,80). Auch die Ergebnisse dieser großen Querschnittstudie weisen auf ein reduziertes Adipositasrisiko bei gestillten Kindern hin. Die besondere Stärke dieser Studie ist das große Analysekollektiv von über 30.000 Kindern, eine Schwäche der fehlende Nachweis einer Dosis-Wirkungs-Beziehung.

Um die Frage zu prüfen, ob die in den zitierten Studien gefundene Assoziation von Stillen und reduziertem Adipositasrisiko durch mit dem Stillen verbundene westliche Lebensstilfaktoren bedingt sein könnten, untersuchte unsere Arbeitsgruppe die Ergebnisse einer Querschnittstudie in einer osteuropäischen, sozialistisch geprägten Gesellschaft. Eine sehr große Population von 33.768 Schulkindern wurde in der Tschechischen Republik im Jahr 1991 im Alter von 6–14 Jahren untersucht. Diese Kinder waren in einer Gesellschaft aufgewachsen, die sich durch geringe Unterschiede im sozioökonomischen Status und vergleichsweise homogene Lebensstilfaktoren auszeichnete [33]. Hauptzielkriterien waren die Prävalenz von Übergewicht, definiert als BMI > 90 . Perzentile, und von Adipositas, definiert als BMI > 97 . Perzentile. Auch in dieser Untersuchung war die Prävalenz von Übergewicht bei gestillten Kindern niedriger (9,3%; 95%-KI: 8,9–9,6) als bei niemals

gestillten Kindern (12,4%; 95%-KI: 11,3–13,6). Ebenso war die Prävalenz der Adipositas bei ehemals gestillten Kindern geringer (3,2%; 95%-KI: 3,0–3,4 gegenüber 4,4%; 95%-KI: 3,7–5,2). Besonders bemerkenswert ist, dass der Effekt des Stillens auf Übergewicht und Adipositas mit zunehmendem Alter bis zu 14 Jahren nicht geringer wurde. Auch konnten potenzielle Störfaktoren wie elterliche Bildung, Adipositas bei den Eltern, Rauchen der Mutter, hohes Geburtsgewicht, Fernsehen, Zahl der Geschwister und körperliche Aktivität den Schutz durch das Stillen nicht erklären. Die adjustierten Odds-Ratios bei ehemals gestillten Kindern waren für Übergewicht 0,80 (95%-KI: 0,71–0,90) und für Adipositas ebenfalls 0,80 (95%-KI: 0,66–0,96). Diese Ergebnisse machen deutlich, dass der sozioökonomische Status und westliche Lebensstilfaktoren wahrscheinlich nur eine untergeordnete Rolle als Störfaktor für die Beziehung zwischen Stillen und Übergewicht spielen. Ein schwacher Dosis-Wirkungs-Effekt war nur bei Übergewicht zu beobachten, die Stilldauer hatte allerdings keinen Einfluss auf die Adipositasprävalenz.

Retrospektive Querschnittstudien sind sehr hilfreich, wenn es darum geht, Hypothesen zu generieren, dennoch bergen sie immer die Gefahr der Vertauschung von Ursache und Wirkung (reverse causality), da der zeitliche Verlauf außer acht gelassen wird. Diesem Problem wollten Bergmann et al. [4] mit einer prospektiven Kohortenstudie zur Stillen und Adipositas begegnen. Von einer 1314 Kinder umfassenden Geburtskohorte, die primär mit dem Ziel der Identifikation von Risiken allergischer Erkrankungen untersucht wurden, konnten 918 Kinder bis zum Alter von 6 Jahren nachverfolgt werden. In regelmäßigen Abständen wurden Größe,

Gewicht und Hautfaltendicke gemessen. Als Kriterien für Übergewicht und Adipositas wurden die 90. und 97. Perzentile des BMI und der Hautfaltendickenmessungen herangezogen. Eltern mit einem BMI ≥ 90 . Perzentile (≥ 27 kg/m²) wurden als übergewichtig angesehen. Kinder, die von der Geburt an Flaschennahrung bekamen oder weniger als 3 Monate gestillt wurden, wurden als mit der Flasche ernährte Gruppe klassifiziert, und mindestens 3 Monate lang mit Muttermilch ernährte Kinder als gestillt angesehen. Bei der Geburt war der mittlere BMI in beiden Gruppen nahezu gleich. Im Alter von 3 Monaten hatten mit der Flasche ernährte Kinder bereits einen signifikant höheren BMI und eine stärkere Hautfaltendicke als gestillte Kinder. Vom 6. Monat an gab es in der mit der Flasche ernährten Gruppe von Kindern einen drastisch höheren Anteil von übergewichtigen und adipösen Kindern, verglichen mit der gestillten Gruppe. Zwischen dem 4. und 5. bzw. 6. Lebensjahr verdoppelte bzw. verdreifachte sich die Adipositasprävalenz nahezu. Die adjustierte Odds-Ratio für Übergewicht, definiert als BMI ≥ 90 . Perzentile, lag im Alter von 6 Jahren in der Gruppe der früher gestillten Kinder bei 0,53 (95%-KI: 0,31–0,89), für Adipositas, definiert als BMI ≥ 97 . Perzentile, bei 0,46 (95%-KI: 0,23–0,92).

Diese in einer prospektiven Studie erhobenen Daten verdeutlichen, dass Übergewicht der Mutter, Rauchen während der Schwangerschaft, Ernährung mit der Flasche, und ein niedriger sozioökonomischer Status zu den wichtigsten Risikofaktoren für Übergewicht und Adipositas im Alter von 6 Jahren gehören. Frühes Zufüttern von Flaschennahrung begünstigt ein höheres Ausmaß des Wiederanstiegs des Body-Mass-Index im Alter von 5–6 Jahren (obesity rebound), der als zuverlässiger Prädiktor für das Adipositasrisiko im Erwachsenenalter angesehen wird [15].

Zusammenfassende Darstellung der Probleme epidemiologischer Studien zum Zusammenhang zwischen Stillen und Übergewicht bzw. Adipositas

Alle Querschnittsuntersuchungen unterliegen der Gefahr von Fehlern bei der re-

retrospektiven Datenerhebung. In allen retrospektiven Studien ist ein gewisses Maß an Fehleinschätzungen bei den rückwirkenden Angaben zur Stilldauer durch die befragten Eltern wahrscheinlich. Auch bei der Messung von Länge und Gewicht muss eine begrenzte Präzision angenommen werden, da nicht immer standardisierte anthropometrische Messungen durchgeführt wurden. Das Ausmaß der körperlichen Aktivität wird als wichtiger Prädiktor für Übergewicht und Adipositas angesehen [14, 15], der allerdings nur schwer zu erfassen ist, z. B. ist die Angabe der Zeitdauer des Spielens im Freien kein sehr präziser Marker für das Ausmaß körperlicher Aktivität.

In einigen Studien fand sich eine Assoziation des Stillens mit Indikatoren der Familienstruktur und des Lebensstils, Frühgeburtlichkeit, niedrigem Geburtsgewicht, sowie aktuellen Ernährungsgewohnheiten. Oft wurden mögliche relevante Einflussfaktoren nicht erhoben. Damit nimmt man ein erhebliches Risiko für unkontrollierbares Confounding in Kauf. Fragen zur aktuellen Ernährungsweise sind in den Fragebögen oft auf eine semiquantitative Erfassung der Verzehrshäufigkeit beschränkt. In retrospektiven Studien kann man naturgemäß nicht differenzieren, welche Faktoren ursächlich mit Übergewicht zusammenhängen, und welche Aspekte der Nahrungsgewohnheiten von den Kindern und ihren Familien als Folge des Übergewichts mit dem Ziel einer Gewichtsreduktion gewählt worden sind.

Oft stehen keine Angaben zum Gewicht oder Body-Mass-Index der Eltern, einem Indikator für ein familiäres Risiko und einem wichtigen Einflussfaktor auf die Wahrscheinlichkeit für kindliches Übergewicht, zur Verfügung. Auch zum Verlauf der Gewichtsentwicklung z. B. im Alter von 1 oder 2 Jahren liegen uns keine zuverlässigen Daten vor. Elterliches Übergewicht ist ein wichtiger Indikator für das genetische Risiko für Übergewicht und Adipositas bei deren Kindern [3, 32]. Andererseits zeigen übergewichtige Mütter eine geringere Stillhäufigkeit und -dauer [11].

Prospektive longitudinale Beobachtungsstudien (Kohortenstudien) vermeiden das Problem der möglichen Vertauschung von Ursache und Wirkung, da man die Veränderung von Zielkriterien zu fest-

gelegten Zeitpunkten bestimmen kann. Dennoch erlauben die Ergebnisse immer noch nicht, einen Kausalzusammenhang nachzuweisen. Da die Zugehörigkeit zur jeweiligen Gruppe (Stillen vs. Flaschenernährung) auch aktive mütterliche Entscheidung und nicht durch Zufall bestimmt ist, könnte sich trotz Kontrolle für mögliche Confounder ein grundlegender Unterschied zwischen den Gruppen ergeben, der sich auf das Zielkriterium auswirken könnte. Dieses Problem ist nur durch Randomisierung (zufällige Zuteilung der teilnehmenden Mütter auf die Studiengruppen) zu lösen, was aus ethischen und praktischen Gründen für das Stillen natürlich nicht realisierbar ist. Auch muss diskutiert werden, dass das Studienpersonal z. B. bei Interviews unbewusst auf Studienergebnisse Einfluss nehmen könnte, d. h. Teilnehmerinnen der einen Gruppe würden anders behandelt als die Teilnehmerinnen der anderen Gruppe. Diesem Problem kann man durch Verblindung der Säuglingsnahrung begegnen, was im Fall des Vergleichs des Stillens mit der Flaschenernährung nicht möglich ist. Die verlässlichsten Ergebnisse liefern doppelblinde (weder der Arzt noch der Patient weiß, ob der Patient Verum oder Placebo erhält), randomisierte (zufällige Zuteilung zu einer Studiengruppe), prospektive (Kontrolle des Zeitverlaufs) Studien, die bei der Arzneimittelzulassung zwingend vorgeschrieben sind, während ein solches Vorgehen in der epidemiologischen Forschung meist nicht realisiert werden kann.

Biologische Plausibilität des postulierten Zusammenhangs zwischen Übergewicht bzw. Adipositas

Die mögliche Risikominderung für Übergewicht und Adipositas könnte durch denkbare Auswirkungen der mit dem Stillen verbundenen, von der Flaschenernährung deutlich unterschiedlichen Fütterungsweise auf das spätere Trink- und Essverhalten bedingt sein oder aber mit metabolisch prägenden Wirkungen von Bestandteilen der Muttermilch in Zusammenhang stehen. Inhaltsstoffe der Muttermilch, die hier eine Bedeutung haben könnten, sind beispielsweise bioaktive Faktoren und Hormone mit dem Potenzi-

al der Modulation von Gewebewachstum und -differenzierung [19, 29]. So enthält Muttermilch für biologische Wirkungen ausreichende Konzentrationen an Epidermal-growth-Faktor und an Tumornekrosefaktor α , die in vitro die Differenzierung von Adipozyten hemmen können.

Denkbar sind auch Effekte unterschiedlicher Zufuhren an Makronährstoffen. Die für das Kind nutzbare Energie- und Proteinzufuhr ist nach neueren Analysen bei Muttermilchernährung deutlich niedriger als in der Vergangenheit angenommen wurde, u. a. aufgrund der Berücksichtigung nicht resorbierter Anteile der Frauenmilch, und wesentlich geringer als die mittlere Zufuhr in Populationen flaschenernährter Säuglinge [19]. In der DONALD-Studie des Dortmunder Forschungsinstituts für Kinderernährung fand sich bei flaschenernährten Kindern im ersten Lebenshalbjahr eine 1,6- bis 1,8fach höhere Gesamteiweißzufuhr pro kg und Tag als bei gestillten Säuglingen [1]. Es erscheint möglich, dass diese großen Unterschiede in der frühkindlichen Nährstoffzufuhr Langzeiteffekte auf den späteren Substratstoffwechsel ausüben könnten.

In Longitudinaluntersuchungen zeigten Parizkova u. Rolland [24] und Rolland et al. [31] eine signifikante Beziehung zwischen der Proteinzufuhr im Alter von 10 Monaten und dem BMI und der Körperfettverteilung im Schulalter. Ein früher Wiederanstieg der nach dem ersten Lebensjahr abfallenden BMI-Kurve, der so genannte BMI-Rebound, gilt als zuverlässiger Prädiktor eines hohen Adipositasrisikos im Erwachsenenalter [15, 30]. Ein früher BMI-Rebound war in einer Studie mit einer hohen Proteinzufuhr mit 2 Jahren, nicht aber der Zufuhr an Energie, Fett oder Kohlenhydraten korreliert [24], was allerdings andere Autoren nicht bestätigten [5]. Vor dem Hintergrund dieser Befunde wurde postuliert, dass eine hohe, den metabolischen Bedarf deutlich überschreitende Proteinzufuhr im frühen Kindesalter zu einer späteren Adipositas prädisponiert. In Übereinstimmung mit dieser Hypothese zeigten Beobachtungen an Tieren, dass die Proteinzufuhr während der fetalen und postnatalen Entwicklung langfristig prägende Effekte auf den Glukosestoffwechsel und die Körperzu-

sammensetzung im Erwachsenenalter hatte [23]. Eine sehr hohe Proteinzufuhr kann die Sekretion von Insulin und insulinähnlichem Wachstumsfaktor 1 (IGF1) stimulieren. Tatsächlich wurden bei flaschenernährten Säuglingen signifikant höhere Insulinkonzentrationen im Plasma beobachtet als bei gestillten Kindern [21, 22]. Eine vermehrte Insulinausschüttung fördert die Fettdeposition und könnte die frühe Adipozytenentwicklung beeinflussen, das Längenwachstum besonders während der ersten beiden Lebensjahre fördern sowie die adipogene Aktivität und die Adipozytendifferenzierung steigern [13, 35]. Diese Hypothesen eines langfristig prägenden Effekts der frühen Proteinzufuhr oder anderer Charakteristika der Frauenmilch, die von großer praktischer Relevanz sind, können allerdings auf der Grundlage der bisher vorliegenden Daten nicht schlüssig überprüft werden. Hierzu sind gezielte Untersuchungen mit an diesen Hypothesen orientiertem Studiendesign erforderlich.

Schlussfolgerungen

Die Ergebnisse einiger Querschnittstudien und von 2 prospektiven Longitudinalstudien zeigen deutlich, dass früher gestillte Kinder eine in den meisten Studien um 20–35% niedrigere Wahrscheinlichkeit für Übergewicht aufweisen als früher nicht gestillte Kinder. Dieser mit dem Stillen assoziierte Effekt ist nicht durch einen schon bei der Geburt manifesten Unterschied des Mittelwerts des Body-Mass-Index (BMI) bedingt. Ebenso wenig spielt die Veränderung des Mittelwerts des BMI über die Zeit eine Rolle, sondern wird durch einen höheren Anteil von früher nicht gestillten Kindern am oberen Ende der BMI-Verteilung hervorgerufen. Es gibt biologisch plausible Argumente für die Hypothese, dass das verminderte Adipositasrisiko gestillter Kinder mit Eigenschaften der Muttermilch zusammenhängen könnte. Allerdings können wir derzeit nicht ausschließen, dass andere mit dem Stillen assoziierte Confounding-Faktoren wie z. B. das elterliche Gewicht, sozioökonomische Faktoren und mütterliches Rauchen in der Schwangerschaft einen Einfluss haben. Andere, möglichst doppelblind randomisierte Studienansät-

ze sind notwendig, um einen Kausalzusammenhang zwischen den möglichen zugrunde liegenden Faktoren und einer späteren Adipositas bzw. Übergewicht zweifelsfrei nachzuweisen.

Nichtsdestoweniger sprechen die vorliegenden Daten für einen weiteren wichtigen gesundheitsfördernden Effekt des Stillens auch in den Industrieländern. Auch deshalb sollte das Stillen weiterhin konsequent gefördert werden.

Korrespondierender Autor

Prof. Dr. B. Koletzko

Abteilung Stoffwechselkrankheiten und Ernährungsmedizin, Dr. von Haunersches Kinderspital, Klinikum, Ludwigs-Maximilians-Universität München, Lindwurmstraße 480337 München
E-Mail: bkoletz@kk-i.med.uni-muenchen.de

Literatur

- Alexy U, Kersting M, Sichert H, Manz F, Schoch G (1999) Macronutrient intake of 3- to 36-month-old German infants and children: results of the DONALD Study. *Dortmund Nutritional and Anthropometric Longitudinally Designed Study. Ann Nutr Metab* 43: 14–22
- Armstrong J, Reilly J (2002) Breastfeeding and lowering the risk of childhood obesity. *Lancet* 359: 2003–2004
- Barsh G, IS F, O'Rahilly S (2000) Genetics of body-weight regulation. *Nature* 404: 644–651
- Bergmann K, Bergmann R, Kries R von et al. (2003) Early determinants of childhood overweight and adiposity in a birth cohort study: role of breast-feeding. *Int J Obes Relat Metab Disord* 27: 162–172
- Dorosty A, Emmett P, Cowin S, Reilly J (2000) Factors associated with early adiposity rebound. *ALSPAC Study Team. Pediatrics* 105: 1115–1118
- Drewnowski A, Popkin B (1997) The nutrition transition: new trends in the global diet. *Nutr Rev* 55: 31–43
- Freedman D, Dietz W, Srinivasan S, Berenson G (1999) The relation of overweight to cardiovascular risk factors among children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. *Pediatrics* 103: 1175–1182
- French S, Story M, Perry C (1995) Self-esteem and obesity in children and adolescents: a literature review. *Obes Res* 3: 479–490
- Gillman M, Rifas-Shiman S, Camargo CJ et al. (2001) Risk of overweight among adolescents who were breastfed as infants. *JAMA* 285: 2461–2467
- Gortmaker S, Must A, Perrin J, Sobol A, Dietz WJ (1993) Social and economic consequences of overweight in adolescence and young adulthood. *N Engl J Med* 329: 1008–1012
- Hilson J, Rasmussen K, Kjolhede C (1997) Maternal obesity and breast-feeding success in a rural population of white women. *Am J Clin Nutr* 66: 1371–1378
- Kalies H, Koletzko B, Kries R von (2001) Übergewicht bei Vorschulkindern. Der Einfluß von Fernseh- und Computerspiel-Gewohnheiten. *Kinderärztl Prax* 4: 227–234
- Karlberg J, Jalil F, Lam B, Low L, Yeung C (1994) Linear growth retardation in relation to the three phases of growth. *Eur J Clin Nutr [Suppl]* 48: 25–43
- Klesges R, Klesges L, Eck L, Shelton M (1995) A longitudinal analysis of accelerated weight gain in preschool children. *Pediatrics* 95: 126–130

- Koletzko B, Girardet JP, Klish W, Tabacco O (2000) Obesity in children and adolescents worldwide: current views and future directions. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 35: 205–212
- Kramer M (1981) Do breast-feeding and delayed introduction of solid foods protect against subsequent obesity? *J Pediatr* 98: 883–887
- Kries R von, Koletzko B, Sauerwald T, Mutius E von (1999) Breast feeding and obesity: cross sectional study. *BMJ* 319: 147–150
- Kuczumski R, Flegal K, Campbell S, Johnson C (1994) Increasing prevalence of overweight among US adults: the National Health and Nutrition Examination Surveys, 1960 to 1991. *JAMA* 272: 205–211
- Kunz C, Rodriguez P, Koletzko B, Jensen R (1999) Nutritional and biochemical properties of human milk, Part I: General aspects, proteins, and carbohydrates. *Clin Perinatol* 26: 307–233
- Liese A, Hirsch T, Mutius E von, Keil U, Leupold W, Weiland S (2001) Inverse association of overweight and breast feeding in 9 to 10-year-old children in Germany. *Int J Obes Relat Metab Disord* 25: 1644–1650
- Lucas A, Sarson D, Blackburn A, Adrian T, Aynsley G, Bloom S (1980) Breast vs bottle: endocrine responses are different with formula feeding. *Lancet* 1: 1267–1269
- Lucas A, Boyes S, Bloom S, Aynsley G (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
- Metges C (2001) Does dietary protein affect in early life affect the development of adiposity in mammals? *J Nutr* 131: 2062–2066
- Parizkova J, Rolland C (1997) High proteins early in life as a predisposition for later obesity and further health risks. *Nutrition* 13: 818–819
- Pinhas-Hamiel O, Dolan L, Daniels S, Standiford D, Khoury P, Zeitler P (1996) Increased incidence of non-insulin dependent diabetes mellitus among children and adolescents. *J Pediatr* 128: 608–616
- Popkin B (1998) The nutrition transition and its health implications in lower income countries. *Public Health Nutr* 1: 5–21
- Popkin B, Doak C (1998) The obesity epidemic is a worldwide phenomenon. *Nutr Rev* 56: 160–114
- Poulton R, Williams S (2001) Breastfeeding and risk of overweight, letter. *JAMA* 286: 1449
- Rodriguez P, Koletzko B, Kunz C, Jensen R (1999) Nutritional and biochemical properties of human milk: II. Lipids, micronutrients, and bioactive factors. *Clin Perinatol* 26: 335–359
- Rolland C, Deheeger M, Bellisle F, Sempe M, Guilloud B, Patois E (1984) Adiposity rebound in children: a simple indicator for predicting obesity. *Am J Clin Nutr* 39: 129–135
- Rolland C, Deheeger M, Akroft M, Bellisle F (1995) Influence of macronutrients on adiposity development: a follow up study of nutrition and growth from 10 months to 8 years of age. *Int J Obes Relat Metab Disord* 19: 573–578
- Stunkard A, Sorensen T, Hanis C et al. (1986) An adoption study of human obesity. *N Engl J Med* 314: 193–198
- Toschke A, Vignerova J, Lhotska L, Osancova K, Koletzko B, Kries R von (2002) Overweight and trends for children and adolescents: the National Health and Nutrition Examination Surveys, 1963 to 1991. *Arch Pediatr Adolesc Med* 149: 1085–1091
- Wabitsch M, Hauner H, Heinze E, Teller W (1995) The role of growth hormone/insulin-like growth factors in adipocyte differentiation. *Metabolism [Suppl]* 44: 45–49