

**B. Koletzko<sup>1</sup> · S. Schiess<sup>1</sup> · B. Brands<sup>1</sup> · G. Haile<sup>1</sup> · H. Demmelmair<sup>1</sup> · R. von Kries<sup>2</sup> · V. Grote<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup> Abt. Stoffwechsel- und Ernährungsmedizin, Dr. von Haunersches Kinderspital, Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München

<sup>2</sup> Institut für Soziale Pädiatrie und Jugendmedizin, Universität München

# Frühkindliche Ernährung und späteres Adipositasrisiko<sup>1</sup>

## Hinweise auf frühe metabolische Programmierung

In keinem anderen Lebensabschnitt sind Substratzufuhr, -utilisation und -metabolisierung von größerer Bedeutung als während der frühkindlichen Entwicklung. Beim erwachsenen Organismus muss die Substratzufuhr lediglich den Erhaltungsbedarf für die Organfunktionen sowie den Bedarf für die körperliche Aktivität decken. Beim wachsenden Fetus und Kind kommt noch der Bedarf an Energie und Substraten für das Wachstum hinzu. Das fetale Körpergewicht verdoppelt sich gegen Ende des dritten Schwangerschaftstrimenons in nur sechs Wochen, und das Gewicht eines gesunden Neugeborenen verdoppelt sich in nur vier bis fünf Monaten [2]. Für dieses enorm rasche Wachstum und die gleichzeitig erfolgende strukturelle und funktionelle Differenzierung der Organe und Gewebe ist eine sehr hohe Substratzufuhr pro kg Körpergewicht erforderlich [3]. Gleichzeitig sind im frühen Säuglingsalter die körpereigenen Substratreserven begrenzt, und viele für die Substrathomöostase wichtigen Organfunktionen wie Resorption, hepatische Metabolisierung und renale Funktionen sind noch nicht ausgereift. Entsprechend können Quantität und Qualität der frühkindlichen Substratzufuhr besonders starke kurz- und langfristige biologische Wirkungen entfalten.

Zahlreiche epidemiologische und experimentelle Untersuchungen sowie klinische Interventionsstudien zeigten, dass während sensitiver, begrenzter Zeitfenster der prä- und postnatalen Entwicklung wirksame metabolische Faktoren auch langfristige Auswirkungen auf die Struktur und Funktion des Organismus und auf Gesundheit und Krankheitsrisiken im späteren Lebensalter haben. Dieses Phänomen wird als metabolische Programmierung oder auch metabolische Prägung der langfristigen Gesundheit bezeichnet [4, 5]. Der Begriff „Programmierung“ wurde in diesem Zusammenhang bereits vor 35 Jahren durch Professor Günther Dörner vom Institut für Experimentelle Endokrinologie der Humboldt-Universität Berlin in die Fachliteratur eingeführt [6]. Aufgrund verschiedener klinischer und experimenteller Beobachtungen folgerte er in einem visionären Artikel, dass Hormone, Metaboliten und Neurotransmitter in kritischen, empfindlichen Phasen der frühen Entwicklung lebenslange präprogrammierende Auswirkungen auf die Gehirnentwicklung, auf funktionelle Störungen, auf die Reproduktion und auf metabolisch bedingte Gesundheitsstörungen im Erwachsenenalter haben [6]. Dörner postulierte schon 1975 eine Interaktion zwischen genetischen und exogenen

Determinanten während der frühkindlichen Entwicklung bei der Determination von Gesundheit und Krankheitsrisiken im Erwachsenenalter; eine Hypothese die erst in der jüngsten Vergangenheit durch experimentelle Daten bestätigt wurde [7, 8, 9].

Das Konzept der frühkindlichen metabolischen Programmierung ist in der biologischen Forschung seit Langem etabliert. Bereits in den 1960er- und 1970er-Jahren beobachteten McCance und Widowson bei Tieren einen dauerhaften Effekt von Unterernährung während begrenzter, sensibler Phasen in der frühen Entwicklung auf das spätere Körpergewicht im Erwachsenenalter, während eine gleichartige Unterernährung nach dem frühen empfindlichen Zeitfenster ohne Langzeitwirkung blieb [10]. Auch beim Menschen zeigten klinische und epidemiologische Studien Hinweise auf eine „Programmierung durch frühkindliche Ernährung“ [11, 12] und eine „Metabolische Prägung“ [13]. Breite Popularität erreichte das Konzept der metabolischen Programmierung durch retrospektive, epidemiologische Kohortenstudien zunächst von Barker und Mitarbeitern und später auch von anderen Arbeitsgruppen,

<sup>1</sup> Modifiziert nach [1].

**B. Koletzko · S. Chiess · B. Brands · G. Haile · H. Demmelmair · R. von Kries · V. Grote**  
**Frühkindliche Ernährung und späteres Adipositasrisiko<sup>1</sup>.**  
**Hinweise auf frühe metabolische Programmierung**

### Zusammenfassung

Der Einfluss metabolischer Faktoren während begrenzter, sensibler Zeitfenster in der prä- und postnatalen Entwicklung kann andauernde Effekte auf die Gesundheit und das Krankheitsrisiko haben – darunter auch auf das Adipositasrisiko im späteren Lebensalter. Dieses Phänomen wird als frühe metabolische Programmierung der langfristigen Gesundheit bezeichnet. Drei Metaanalysen zahlreicher epidemiologischer Studien zeigten bei ehemals gestillten Individuen ein vermindertes Adipositasrisiko im Schulalter im Vergleich zu Kindern mit früherer Gabe von Säuglingsnahrungen. Wir vermuteten, dass Stillen gegen spätere Adipositas aufgrund des daraus resultierenden selteneren Auftretens hoher Gewichtszunahmen im Säuglingsalter schützt und dass ein kausaler Faktor hierfür der geringere Eiweißgehalt in der Muttermilch im Vergleich zu Säuglingsnahrungen ist (die „Frühe Protein-Hypothese“). Wir prüften diese Hypothese im European Childhood Obesity Project, einer doppelblind-randomisierten klinischen Studie mit Einschluss von 1678 Säuglingen in fünf Ländern (Bel-

gien, Deutschland, Italien, Polen, Spanien). Wir randomisierten gesunde, reifgeborene Säuglinge im ersten Lebensjahr in zwei Gruppen mit Säuglings- und Folgenahrungen mit niedrigerem oder höherem Eiweißgehalt. Die Nachuntersuchungen bis zum Alter von zwei Jahren zeigen, dass eine verminderte Eiweißzufuhr die Gewichtszunahme im Vergleich zu ehemals gestillten Kindern und zu den Wachstumsstandards der Weltgesundheitsorganisation normalisiert. Dadurch könnte das Risiko für spätere Adipositas vermindert werden. Wir folgern, dass die Praxis der Säuglingsernährung ein hohes Potenzial für langfristige Auswirkungen auf die Gesundheit hat. Die hier erzielten Ergebnisse sollten dazu ermuntern, Empfehlungen zur Säuglingsernährung und deren Umsetzung zu überprüfen.

### Schlüsselwörter

Metabolische Programmierung · Entwicklungsbiologische Plastizität · Postnatale Ernährung · Übergewicht · Frühkindliches Wachstum · Kinder · Jugendliche

## Infant feeding practice and later obesity risk. Indications for early metabolic programming

### Abstract

Metabolic factors acting during limited and sensitive time periods of pre- and postnatal development can induce lasting effects on health and disease risk in later life up to old age, including later obesity risk, which is referred to as early metabolic programming of long-term health. Three meta-analyses of observational studies found that obesity risk at school age was reduced with early breastfeeding compared to formula feeding. We assumed that breastfeeding protects against later obesity by reducing the occurrence of high weight gain in infancy and that one causative factor is the lower protein content of human milk compared to usual infant formulas (the “early protein hypothesis”). We are testing this hypothesis in the European Childhood Obesity Project, a double-blind, randomized clinical trial enrolling 1,678 infants in five countries (Belgium, Germany, Italy, Poland, Spain). We have randomized healthy in-

fants born at term to receive for the first year infant formula and follow-on formula with higher or lower protein contents, respectively. The follow-up data obtained at age 2 years indicates that feeding formula with reduced protein content normalizes early growth relative to a breastfed reference group and the current WHO growth standard, which may furnish a significant long-term protection against later obesity. We conclude that infant feeding practice has a high potential for long-term health effects. The results obtained should stimulate the review of recommendations and policies for infant formula composition.

### Keywords

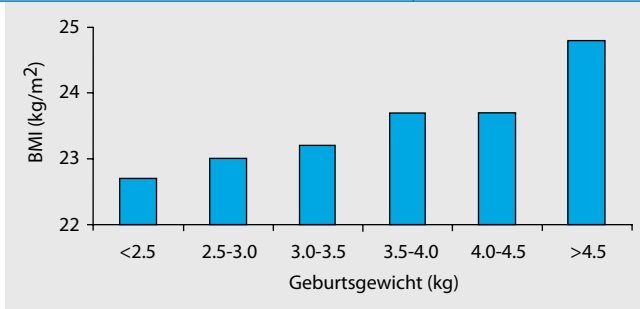
Metabolic programming · Developmental plasticity · Infant nutrition · Overweight · Infant growth · Young children · Adolescents

die kindliche Geburtsmaße mit im Erwachsenenalter auftretender Hypertonie, pathologischer Glukosetoleranz, erhöhten Blutlipiden und -lipoproteinen, reduzierter Lebenserwartung, erhöhter Sterblichkeit an koronarer Herzkrankheit sowie der Körperzusammensetzung im Erwachsenenalter in Beziehung setzen [14, 15, 16]. Frühere Untersuchungen postulierten aufgrund der gefundenen Zusammenhänge zwischen niedrigem Geburtsgewicht und höherer späterer Morbidität und Mortalität, dass eine gestörte fetale Substratzufuhr zu niedrigem Geburtsgewicht und damit später zu einem erhöhten Krankheitsrisiko führe. Als alternative Hypothese wurde formuliert, dass ein häufig mit niedrigem Geburtsgewicht assoziiertes vermehrtes Aufholwachstum im Säuglingsalter für das spätere Risiko für kardiovaskuläre und andere Krankheiten disponiere [16]. Das Interesse an den möglichen Auswirkungen der Kinetik des frühkindlichen Wachstums – so zum Beispiel auf den späteren Blutdruck, die Körperfettdeposition und Adipositas sowie Diabetes – nimmt angesichts zahlreicher Hinweise auf nachteilige Wirkungen einer raschen postnatalen Gewichtszunahme zu [5]. Diese Fragestellungen werden derzeit in zahlreichen Studien untersucht. Viele von ihnen tragen zum weltweit größten Forschungskonsortium zur metabolischen Programmierung, dem Europäischen Early Nutrition Programming Project (<http://www.metabolic-programming.org>), bei [17].

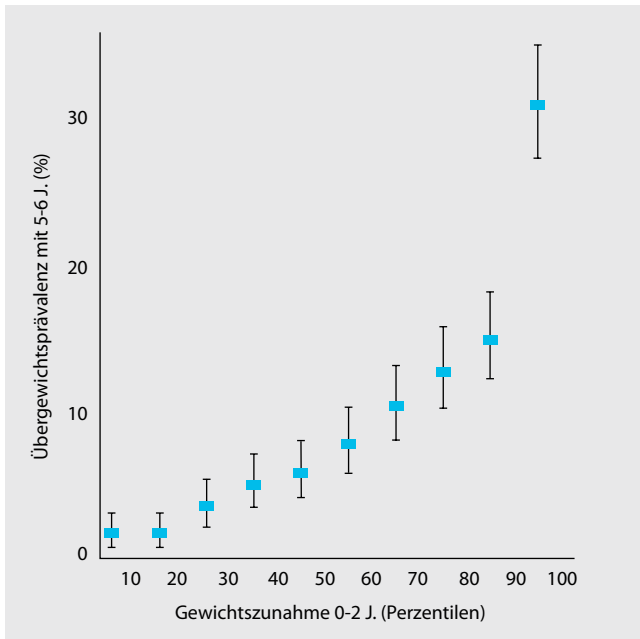
Im vorliegenden Beitrag sollen Zusammenhänge zwischen Säuglingsernährung, rascher frühkindlicher Gewichtszunahme und späterem Adipositasrisiko sowie Ergebnisse der multizentrischen Interventionsstudie European Childhood Obesity Project vorgestellt werden [18].

## Frühe Gewichtszunahme, Säuglingsernährung und späteres Adipositasrisiko

Beeinflussbare perinatale Risikofaktoren für das spätere Auftreten einer Adipositas könnten sich als Teil einer umfassenden Präventionsstrategie nutzen lassen, um die Zunahme der Adipositas und der damit verbundenen gesundheitlichen Risiken bei Erwachsenen und Kindern zu



**Abb. 1** ◀ Der mittlere Body-Mass-Index (BMI) bei jungen Erwachsenen (Alter 18 bis 26 Jahre) nimmt mit dem Geburtsgewicht zu. (adaptiert nach [23])



**Abb. 2** ◀ Mit einer raschen Gewichtszunahme in den ersten beiden Lebensjahren (Perzentilwerte) steigt die Wahrscheinlichkeit für Übergewicht im Schulalter sehr stark an. Daten von 4235 Kindern in Bayern. (adaptiert nach [24])

bremsen. Zahlreiche Beobachtungen zeigen einen Zusammenhang zwischen hohem kindlichem Geburtsgewicht und einem erhöhten späteren Adipositasrisiko ([19, 20, 21, 22, 23], **Abb. 1**).

Diese Assoziation könnte sowohl das Vorliegen disponierender genetischer Faktoren also auch eine frühe Programmierung durch intrauterine Einflüsse, wie beispielsweise die Höhe der intrauterinen Glukose- und Insulinspiegel, reflektieren. In unterschiedlichen Populationen zeigte sich auch eine konsistente Assoziation zwischen hoher Gewichtszunahme im frühen Lebensalter und dem späteren Adipositasrisiko [9]. In einer eigenen Untersuchung konnten wir die Daten von 4235 Kindern auswerten, die im Alter von fünf und sechs Jahren an den obligatorischen Schuleingangsuntersuchungen in Bayern teilnahmen [24]. Aus den dokumentierten Daten des bei den Kinder Vorsorgeuntersuchungen gemessenen Gewichts und der Größe zum Zeitpunkt der Geburt und im Alter von sechs, zwölf und

24 Monaten wurde die Zunahme von Gewicht, Länge, Body-Mass-Index (BMI) und Ponderal-Index jeweils für die unterschiedlichen Zeitintervalle zwischen verschiedenen Messungen und für den Gesamtzeitraum zwischen Geburt und 24 Monaten berechnet. Übergewicht beim Schuleingang wurde durch alters- und geschlechtsspezifische BMI-Grenzwerte definiert, die aus den Messungen bei den Schuleingangsuntersuchungen berechnet wurden. Die Ergebnisse zeigen mit zunehmender Gewichtszunahme in den ersten beiden Lebensjahren eine stark ansteigende Prävalenz für Übergewicht im frühen Schulalter (**Abb. 2**).

Die Vorhersagekraft einzelner Parameter der Wachstumsdaten im frühen Kindesalter wurde durch Receiver Operating Curves (ROC) und prädiktive Werte analysiert. Dabei zeigte die Gewichtszunahme in den ersten beiden Lebensjahren im Vergleich zu allen anderen anthropometrischen Parametern den besten Vorhersagewert [24]. Dieser Zusammen-

hang zwischen einer raschen Gewichtszunahme im Säuglingsalter beziehungsweise in den ersten beiden Lebensjahren mit einem stark erhöhten Risiko für Übergewicht im späteren Lebensalter wurde auch in zahlreichen anderen Untersuchungen bei unterschiedlichsten Populationen gefunden. Drei unabhängig voneinander durchgeführte systematische Literaturauswertungen und Metaanalysen kamen übereinstimmend zu der Schlussfolgerung, dass eine hohe Gewichtszunahme im Säuglingsalter und in den ersten beiden Lebensjahren das Adipositasrisiko im Schul- und Erwachsenenalter deutlich erhöht [25, 26, 27]. Diese Beobachtungen lassen es möglich erscheinen, dass eine Begrenzung der frühen Gewichtszunahme durch geeignete Modifikation der Säuglingsernährung das spätere Adipositasrisiko reduzieren kann [28, 29].

### Stillen und späteres Adipositasrisiko

Die mittlere Gewichtszunahme gestillter Säuglinge im ersten Lebensjahr ist deutlich geringer als bei mit Flaschennahrungen aufgezogenen Säuglingen [9]. So zeigte eine systematische Auswertung von 19 Studien aus Industrieländern, dass Vollbeziehungsweise Teilstillen für neun Monate im Alter von einem Jahr zu im Mittel 400 g weniger Körpergewicht führt als Flaschennahrung und (Teil-)Stillen für zwölf Monate zu 600–650 g weniger Gewicht mit einem Jahr [30, 31, 32, 33]. Im Jahr 1981 postulierten Kramer und Mitarbeiter, dass ehemals gestillte Kinder später eine geringere Adipositashäufigkeit zeigen [34]. In einer kleinen Fall-Kontroll-Studie wurden zwölf bis 18 Jahre alte Jugendliche erfasst (639 Fälle/533 Kontrollen). Die Auswertung der Daten zeigte ein signifikant erhöhtes relatives Risiko für Adipositas bei Jugendlichen, die im Säuglingsalter nicht gestillt wurden. Dabei war das Risiko für Adipositas umso größer, je kürzer die Stilldauer war.

Die erste große Studie zum Zusammenhang zwischen Stillen und Übergewichtsrisiko untersuchte Daten aus der in Bayern durchgeführten obligatorischen Einschulungsuntersuchung durch den öffentlichen Gesundheitsdienst [35]. Aus den Messwerten von Körpergröße und -

gewicht aller 134.577 in einem Jahrgang bei der bayerischen Einschulungsuntersuchung erfassten Kinder wurden die BMI-Werte erhoben und deren Perzentilverteilung berechnet. Als Kriterium für Übergewicht wurde ein BMI >90 Perzentile, für Adipositas ein BMI >97 Perzentile gewählt. In einer Subgruppe von 13.345 Kindern wurden durch von den Eltern ausgefüllte Fragebögen Angaben zur frühkindlichen Ernährung sowie zu aktuellen Ernährungs- und Lebensstilfaktoren erhoben. Die Analyse der Daten wurde auf 9357 Kinder im Alter von fünf und sechs 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. Bei bis zu zwei Monaten gestillten Kindern lag die Adipositasprävalenz bei 3,8%, bei einer Stilldauer von drei bis fünf Monaten bei 2,3%, bei sechs bis zwölf Monaten bei 1,7% und bei mehr als zwölf Monaten bei 0,8%. Ein analoger Dosis-Wirkungs-Effekt fand sich auch für die Prävalenz von Übergewicht. Der protektive Effekt des Stillens war nicht auf Unterschiede im sozioökonomischen Status oder im Lebensstil zurückzuführen. Auch nach Adjustierung für mögliche Störfaktoren (Confounder) zeigte sich Stillen als unabhängiger protektiver Faktor gegen die Entwicklung von Adipositas (Odds Ratio 0,75, 95%-KI 0,57–0,98) und Übergewicht (0,79, 95%-KI 0,68–0,93), wiederum mit einer deutlichen Dosis-Wirkungs-Beziehung (■ **Tab. 1**).

Aus diesen Ergebnissen folgern wir, dass ein mehrmonatiges Stillen 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 unserer Studie liegen in dem großen Kollektiv an untersuchten Kindern (n=9357) und im Nachweis einer Dosis-Wirkungs-Beziehung, die einen kausalen Zusammenhang plausibel macht.

**Tab. 1** Stillen reduziert das Risiko für spätere Adipositas: Odds Ratio (95%-Konfidenzintervall) für Übergewicht und Adipositas (bei 13.345 Kindern) für nach der Geburt jemals gestillte Kinder verglichen mit niemals gestillten Kindern sowie in Abhängigkeit von der Stilldauer; adjustiert für Confounder. (Nach Daten aus [35])

Gestillt	Übergewicht	Adipositas
Jemals	0,79 (0,68–0,93)	0,75 (0,57–0,98)
<2 Monate (n=2084)	0,89 (0,73–1,07)	0,90 (0,74–1,02)
3–5 Monate (n=2052)	0,87 (0,72–1,05)	0,65 (0,44–0,95)
6–12 Monate (n=863)	0,67 (0,49–0,91)	0,57 (0,33–0,99)
>12 Monate (n=121)	0,43 (0,17–1,07)	0,28 (0,04–2,04)

**Tab. 2** Nährstoffgehalte der in der European-Childhood-Obesity-Studie eingesetzten Säuglings- und Folgenahrungen und mittlere Gehalte in reifer Muttermilch. (Nach [18])

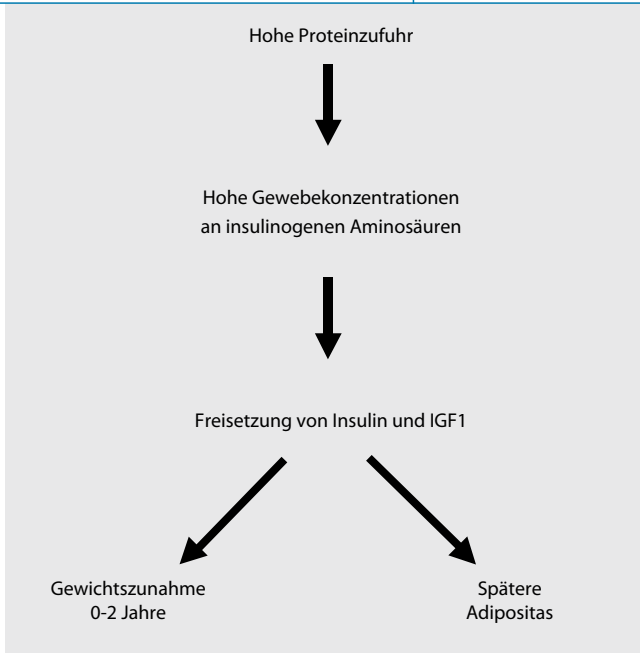
	Säuglingsnahrungen		Folgenahrungen		Muttermilch
	Niedriges Protein	Hohes Protein	Niedriges Protein	Hohes Protein	
Protein (g/100 ml)	1,25	2,05	1,6	3,2	1,2
Protein (g/100 kcal)	1,77	2,9	2,2	4,4	1,7
Fett (g/100 ml)	3,9	3,5	4,0	3,27	3,6
Energie (kcal/100 ml)	69,9	69,8	72,7	72,5	70

Allerdings wurden die Daten retrospektiv erfasst. Auch kann die Möglichkeit einer „umgekehrten Kausalität“ (reverse causality) nicht sicher ausgeschlossen werden. So ist vorstellbar, dass Säuglinge mit rascher Gewichtszunahme und großem Hunger, die möglicherweise auch später ein höheres Gewicht haben könnten, sich frühzeitig nach dem Stillen melden und schreien, was zu einer früheren Zufütterung oder früherem Abstillen führen könnte als bei Säuglingen mit langsamerer Gewichtszunahme [36]. Belastbare Daten, die eindeutige Schlussfolgerungen über die mögliche Bedeutung eines solchen Effektes erlauben würden, sind jedoch nicht verfügbar.

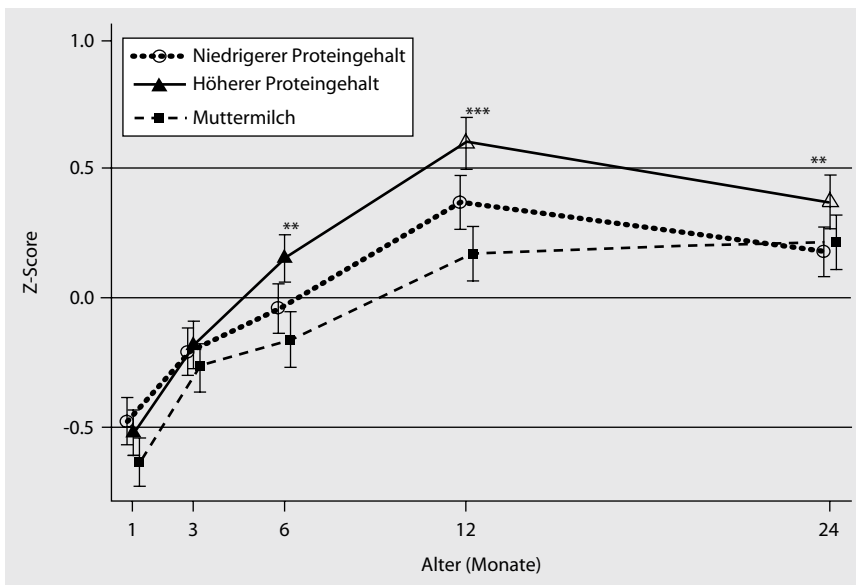
Gestärkt wurde unsere Annahme eines protektiven Effektes des Stillens durch die Ergebnisse systematischer Übersichten und von Metaanalysen unter Einschluss einer Reihe in den folgenden Jahren publizierter, weiterer Untersuchungen zu dieser Frage. In einer ersten solchen Metaanalyse evaluierten wir publizierte epidemiologische Studien (Kohorten-, Fall-Kontroll- oder Querschnittsstudien) zu den Effekten der Säuglingsernährungsart auf späteres Übergewicht und Adipositas [37]. Dabei schlossen wir nur Studien ein, die für mindestens drei relevante Störfaktoren (Confounder) adjustiert hatten. Eingeschlossen wurden neun Studien mit über 69.000 Kindern. Die Ergebnisse der Metaanalyse zeigen eine mit dem Stil-

len verbundene signifikante Risikoreduktion für spätere Adipositas, mit einer adjustierten Odds Ratio von 0,78 (95%-Vertrauensbereich 0,71 bis 0,85). In vier der neun Studien wurde eine Abhängigkeit der Effektgröße von der Stilldauer berichtet. Ein Jahr später veröffentlichten Harder und Mitarbeiter eine Metaanalyse, die bei anderen Einschlusskriterien zu ganz ähnlichen Ergebnissen kam [38]: Stillen war mit einer signifikanten Risikominderung für spätere Adipositas verbunden, mit einer adjustierten Odds Ratio von 0,75 (95%-Vertrauensbereich 0,68 bis 0,82). Dabei führte jeder zusätzliche Monat der Stilldauer bis zu einer Dauer von neun Monaten zu einer weiteren Senkung der mittleren Adipositasprävalenz um 4% in der Population. Eine weitere Metaanalyse bestätigte ebenfalls eine protektive Wirkung des Stillens bei anderen Einschlusskriterien und einer noch größeren Zahl eingeschlossener Studien, wengleich mit einer geringeren Effektstärke (adjustierte Odds Ratio 0,8) [39]. Die Autoren berichten, dass in kleineren Studien tendenziell größere Effekte berichtet wurden als in größeren Studien. Dabei muss aber berücksichtigt werden, dass 75% der zugrunde liegenden Daten durch eine große amerikanische Studie beigetragen wurden, die Ergebnisse aus dem US-amerikanischen Women, Infants and Children Program (WIC) auswertete. Hier wurden ausschließlich





**Abb. 3** ◀ Frühe Protein-Hypothese: Eine hohe Proteinzufuhr im Säuglingsalter kann die Gewebekonzentrationen an insulin-freisetzenden Aminosäuren und konsekutiv die Sekretion von Insulin und Insulin-ähnlichem Wachstumsfaktor 1 (IGF1) erhöhen und hierdurch sowohl die frühkindliche Gewichtszunahme als auch das spätere Adipositasrisiko erhöhen. (adaptiert nach [28])



**Abb. 4** ▲ Gewicht für Länge Standardabweichung (SDS) gegenüber WHO-Wachstumskurven (Mittelwerte und 95%-Konfidenzintervalle) bei gestillten beziehungsweise bei doppelblind randomisiert einer Säuglingsernährung mit niedrigerem und höherem Proteingehalt zugeordneten Säuglingen. Eine höhere Eiweißzufuhr führt ab dem Alter von sechs Monaten zu signifikant höherem Gewicht, das auch nach dem Ende der im ersten Lebensjahr durchgeführten Intervention bis zum Alter von zwei Jahren persistiert. p-Werte (Anova) adjustiert für Ausgangswert: \* $<0,05$ , \*\* $<0,01$ . (adaptiert nach [18])

staatlich unterstützte, bedürftige Familien in den USA einbezogen, und spezifische Aspekte dieser Kohortenstudie – wie ein hoher Anteil einer frühen Zwiemilchernährung (Ernährung sowohl mit Muttermilch als auch mit Flaschennahrung) in der „gestillten“ Gruppe – können für die hier unterschiedlichen Ergebnisse mit verantwortlich sein. Würde man diese Studie an einer besonderen Popula-

tion aus der Auswertung herausnehmen, so ergäbe sich aus den übrigen in die Metaanalyse von Owen und Mitarbeitern [39] eingeschlossenen Untersuchungen eine ähnliche Effektstärke wie in den beiden anderen Metaanalysen [37, 38].

Der direkte Nachweis eines schützenden Effektes des Stillens in einer randomisierten, klinischen Studie ist nicht möglich, weil Mütter und ihre Säuglinge

aus ethischen und praktischen Gründen nicht randomisiert dem Stillen oder Nicht-Stillen zugeordnet werden können. Kramer und Mitarbeiter führten in Weißrussland eine Cluster-randomisierte Studie durch, bei der unterschiedliche geburtshilfliche Krankenhausabteilungen einer intensivierten Stillförderung oder einer Kontrollgruppe zugeordnet wurden. Die Intervention war erfolgreich: Die in Kliniken mit intensiverer Stillförderung geborenen Kinder wurden im Mittel länger gestillt. Bei einer Nachuntersuchung im Alter von 6,5 Jahren zeigte sich jedoch kein Effekt der Stilldauer auf die Adipositashäufigkeit [40, 41]. Bei der Interpretation dieser Daten ist allerdings zu bedenken, dass praktisch alle an der Studie teilnehmenden Kinder von Geburt an gestillt wurden und lediglich der Vergleich einer etwas unterschiedlich langen Stilldauer, nicht aber zwischen gestillten und nicht gestillten Kindern vorgenommen wurde. Des Weiteren zeigten Rückinger und Mitarbeiter, dass diese Studie keine ausreichende statistische Teststärke hatte, um die Assoziation zwischen Stillen und Adipositashäufigkeit im Kindesalter zu evaluieren [42].

Die insgesamt verfügbaren Daten zeigen einen moderaten, aber konsistenten schützenden Effekt des Stillens im Säuglingsalter mit Blick auf das Auftreten einer späteren Adipositas. Diese Ergebnisse ermutigen zur konsequenten Förderung, zum Schutz und zur Unterstützung des Stillens. Nichtsdestoweniger erscheint die Aufklärung der zugrunde liegenden Mechanismen dringend wünschenswert, um die Schlussfolgerungen eines möglichen protektiven Effektes des Stillens zu stärken und überdies präventive Konzepte durch eine verbesserte Praxis der Säuglingsernährung auch auf nicht gestillte Kinder zu übertragen.

### Protektiver Effekt des Stillens: „Frühe Protein-Hypothese“

Das Stillen und die Flaschennahrung von Säuglingen unterscheiden sich in vielfältiger Weise, zum Beispiel hinsichtlich der Zufuhr von Nährstoffen und anderen Milchkomponenten wie bioaktiven Faktoren, der Art des Fütterns und des Saugens sowie der Mutter-Kind-Interakti-

on. Eine Vielzahl von Hypothesen zu den möglichen Ursachen eines Schutzeffektes des Stillens gegenüber späterer Adipositas können aufgestellt werden. Angesichts der wiederholt beschriebenen Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen Stilldauer und Effektstärke erscheint es plausibel, dass die Zufuhr von Komponenten der Milch bedeutsam ist. Wir postulierten, dass die im Vergleich zur üblichen Flaschennahrung niedrigere/geringere Proteinzufuhr mit der Muttermilch eine kausale Bedeutung hat („Frühe Protein-Hypothese“) [9, 28, 29].

Übliche Säuglingsmilchnahrungen haben eine höhere Energiedichte (kcal/ml) als Muttermilch, und die Energiezufuhr bei flaschenernährten Säuglingen ist um etwa 10–18% höher als die bei gestillten Kindern [9]. Noch deutlich größer ist der Unterschied bei der Eiweißzufuhr, die bei nicht gestillten Säuglingen um etwa 55–80% höher ist. Im Tierexperiment führte eine hohe Eiweißzufuhr während der Schwangerschaft bei den Nachkommen vermehrt zu späterer Adipositas, eine hohe postnatale Eiweißzufuhr zu vermehrter Körperfettdeposition und einem um 10–40% erhöhten Körpergewicht bei ausgewachsenen Tieren [9].

Eine über dem metabolischen Bedarf liegende, sehr hohe Proteinzufuhr kann die Plasmakonzentration an verzweigtkettigen Aminosäuren erhöhen und möglicherweise dadurch die Sekretion von Insulin und Insulin-ähnlichem Wachstumsfaktor 1 (IGF1) fördern (■ **Abb. 3**). Nach der Gabe üblicher Säuglingsnahrungen wurde eine deutlich höhere Insulinfreisetzung beobachtet als nach dem Stillen. Hohe Insulin- und IGF1-Spiegel können sowohl das Wachstum in den ersten beiden Lebensjahren als auch die adipogene Aktivität und Adipozytendifferenzierung stimulieren [9]. Entsprechend erscheint es möglich, dass die erheblich höhere Proteinzufuhr über Säuglingsnahrungen einen Beitrag zu einem erhöhten späteren Adipositasrisiko leistet.

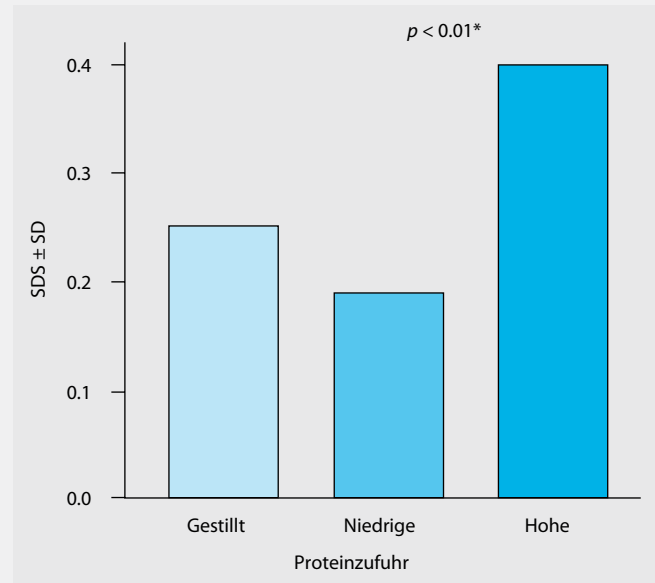
Prospektive epidemiologische sowie experimentelle Studien können Argumente liefern, die die Frühe Protein-Hypothese stützen. Endgültige Beweiskraft kann jedoch nur eine kontrollierte Interventionsstudie liefern. Mit finanzieller Förderung der Europäischen Kommissi-

on konnte die European Childhood Obesity Studie (<http://www.metabolic-programming.org>) etabliert werden, um in einer randomisierten Doppelblindstudie zu prüfen, ob höhere oder niedrigere Proteingehalte in der im ersten Lebensjahr gefütterten Flaschennahrung das Wachstum in den ersten beiden Lebensjahren und das Adipositasrisiko im Schulalter beeinflussen können [18]. Diese multizentrische randomisierte klinische Studie wird in fünf Europäischen Ländern durchgeführt (Belgien, Deutschland, Italien, Polen, Spanien), die sich in der Praxis der Säuglingsernährung sowie in der Prävalenz der Adipositas unterscheiden. Hierdurch ist eine zusätzliche externe Validierung der erzielten Ergebnisse möglich. In jedem Land wird auch eine gestillte Referenzgruppe nachverfolgt, um einen epidemiologischen Vergleich zwischen den Effekten des Stillens und der Flaschennahrung zu ermöglichen.

Die Gewichtsentwicklung von der Geburt bis zum Alter von 2 Jahren wurde als primärer Endpunkt auf Grundlage unserer früheren Befunde gewählt, da die-

se Messgröße der beste prädiktive Marker für das spätere Adipositasrisiko ist [24]. Zwischen Oktober 2002 und Juli 2004 wurden insgesamt 1678 Säuglinge in die Studie aufgenommen, von denen 990 in den ersten acht Lebenswochen doppelblind randomisiert zur Fütterung mit zwei Säuglingsnahrungen beziehungsweise im späteren Verlauf mit zwei Folgenahrungen mit unterschiedlichem Eiweißgehalt zugeordnet wurden. Weitere 588 gestillte Säuglinge wurden als Vergleichsgruppe verfolgt. Die Randomisierung der flaschenernährten Säuglinge war erfolgreich. Die beiden randomisierten Gruppen unterschieden sich nicht in sozioökonomischen und biologischen Charakteristika. Erwartungsgemäß waren jedoch die Eltern gestillter Kinder im Mittel besser ausgebildet und rauchten seltener.

Die den teilnehmenden Familien kostenlos zur Verfügung gestellten Studienahrungen unterschieden sich im Eiweißgehalt, der sich jeweils am unteren beziehungsweise oberen Rand der in der damaligen europäischen Gesetzgebung festgelegten Grenzwerte orientierte (■ **Tab. 2**).



**Abb. 5** ▲ Body-Mass-Index (BMI), Standardabweichung (SDS) gegenüber WHO-Wachstumskurven, Mittelwerte und Standardabweichungen) im Alter von zwei Jahren bei ehemals gestillten beziehungsweise doppelblind randomisiert einer Säuglingsernährung mit niedrigerem und höherem Proteingehalt zugeordneten Säuglingen. Eine höhere Eiweißzufuhr im ersten Lebensjahr führt zu einem mit zwei Jahren signifikant erhöhten BMI, während eine geringere Eiweißaufnahme den BMI im Verhältnis zur Referenzgruppe gestillter Säuglinge normalisiert. p-Werte (Anova) adjustiert für Ausgangswerte: \* $<0,05$ , \*\* $<0,01$ . (adaptiert nach [18])

Um einen gleichen Energiegehalt/ml zu erreichen, wurde der Fettgehalt der Nahrungen entsprechend angepasst. Die übrigen Nährstoffgehalte der beiden Nahrungsgruppen waren nicht unterschiedlich.

### Die Proteinzufuhr mit der Säuglingsernährung beeinflusst die kindliche Gewichtszunahme

Die Analyse der durchgeführten Ernährungsprotokolle zeigt in den beiden randomisierten Gruppen eine gleiche Energiezufuhr im Alter von drei, zwölf und 24 Monaten, während mit sechs Monaten eine geringfügig aber statistisch signifikant höhere Energiezufuhr (zirka 25 kcal/Tag) bei Kindern mit geringerer Proteinzufuhr beobachtet wurde [18]. Erwartungsgemäß war die Eiweißaufnahme in der Niedrigproteingruppe zu allen Beobachtungszeitpunkten im ersten Lebensjahr signifikant niedriger, während nach dem Ende der Intervention (zwölf Monate) beide Gruppen eine gleiche Nährstoffzufuhr aufweisen.

Die Proteinzufuhr hatte keinen Einfluss auf das Längenwachstum der Kinder, zeigte aber eine signifikante Veränderung der kindlichen Gewichtszunahme. Das Gewicht für die Körperlänge (in Standardabweichungen vom Median der Wachstumsstandards der Weltgesundheitsorganisation (WHO)) war ab dem Alter von sechs Monaten in der Hochproteingruppe signifikant höher als in der Gruppe mit geringerer Eiweißzufuhr (■ Abb. 4).

Dieser Unterschied blieb nicht nur während der Dauer der Intervention im ersten Lebensjahr bestehen, sondern mit etwa unveränderter Effektgröße auch nach ihrem Ende (■ Abb. 5.)

Im Alter von zwei Jahren waren Gewicht für Länge und BMI bei den Kindern, die im Säuglingsalter zu einer höheren Proteinzufuhr randomisiert waren, signifikant erhöht, während die geringere Eiweißzufuhr eine Normalisierung des Gewichts und des BMI im Verhältnis zu gestillten Kinder und zu den WHO-Wachstumsstandards erzielte (■ Abb. 4 und 5).

In weiteren Nachuntersuchungen der an der Studie teilnehmenden Kinder soll

geprüft werden, ob diese beobachteten Unterschiede in der frühkindlichen Gewichts- und BMI-Entwicklung die spätere Adipositashäufigkeit beeinflussen (<http://www.metabolic-programming.org>). Auf der Grundlage vorliegender Observationsstudien könnte erwartet werden, dass die in der Studie vorgenommene Verminderung der Proteinzufuhr mit der Säuglingsnahrung die Adipositashäufigkeit im Adoleszentenalter (mit 14–16 Jahren) um 13% senken kann [18].

### Ausblick

Die Ergebnisse der European-Childhood-Obesity-Studie belegen, dass ein hoher Eiweißgehalt in der Säuglingsnahrung zu einer erhöhten Gewichtszunahme bis zum Alter von zwei Jahren führt. Dies könnte langfristig mit einem erhöhten Risiko für Übergewicht und für andere gesundheitliche Gefährdungen verbunden sein. Dagegen führt eine verminderte, dem Muttermilchgehalt angenäherte Eiweißkonzentration in der Säuglingsnahrung zu einer Normalisierung der mit zwei Jahren erreichten Gewichtsentwicklung. Auch wenn mögliche langfristige Konsequenzen bisher nicht durch Nachuntersuchungen von Teilnehmern randomisierter Studien zweifelsfrei belegt sind, erscheint es empfehlenswert, in der Ernährung gesunder, nicht gestillter Säuglinge Nahrungen mit sehr hohem Eiweißgehalt zu vermeiden. Es ist nicht wünschenswert, dass nicht gestillte Säuglinge deutlich anders wachsen als gestillte Kinder. Insgesamt sprechen die erzielten Ergebnisse für die Möglichkeit, durch eine Verbesserung der frühkindlichen Substratzufuhr langfristig schützend auf die Gesundheit, Leistungsfähigkeit und das Krankheitsrisiko einzuwirken. Damit könnte sowohl der Geburtshilfe und Pränatalmedizin als auch der Pädiatrie zukünftig eine wesentliche Rolle bei der Förderung der Populationsgesundheit zukommen. Das große Potenzial der frühkindlichen Programmierung einer langfristigen Gesundheit rechtfertigt erhebliche Investitionen sowohl in die Erforschung der zugrunde liegenden Zusammenhänge und Interventionsmöglichkeiten, als auch in die Praxis der präventiven Förderung einer gesundheits-

fördernden Lebens- und Ernährungsweise in der Schwangerschaft, Stillzeit und Säuglingsperiode.

### Korrespondenzadresse

#### Prof. Dr. B. Koletzko

Abt. Stoffwechsel- und Ernährungsmedizin, Dr. von Haunersches Kinderspital, Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München Lindwurmstr. 4, 80337 München  
office.koletzko@med.uni-muenchen.de

**Danksagung.** Den an den dargestellten Untersuchungen teilnehmenden Familien und Projektpartnern sind wir zu großem Dank verpflichtet. Die dargestellten Untersuchungen wurden finanziell gefördert durch die Europäische Kommission, Generaldirektorat Forschung, Brüssel, im 5. Forschungsrahmenprogramm, Förderkennzeichen QLRT-2001-00389 und QLK1-CT-2002-30582, im 6. Forschungsrahmenprogramm, Förderkennzeichen 007036, und im 7. Forschungsrahmenprogramm, Förderkennzeichen 212652, sowie durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung, des Klinischen Kompetenznetzwerks Adipositas, des Verbundprojekts MEMORI, durch das Münchener Zentrum für Gesundheitswissenschaften McHealth und durch die Stiftung Kindergesundheit, München. BK ist der Empfänger eines Freedom to Discover Award der Bristol Myers Squibb Stiftung, New York, NY, USA.

**Interessenkonflikt.** Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

### Literatur

- Koletzko B et al (2010) Säuglingsernährung und spätere Adipositas. Monatsschr Kinderheilkd (im Druck)
- Koletzko B (2007) Kinder- und Jugendmedizin. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo
- Koletzko B, Garza C, Makrides M et al (eds) (2008) Children's nutrition – a practical reference guide. Karger, Basel
- Koletzko B (2005) Early nutrition and its later consequences: new opportunities. Adv Exp Med Biol 569:1–12
- Koletzko B, Molnar D, Hunty A de la (Hrsg) (2009) Early nutrition programming and health outcomes in later life: obesity and beyond. Springer, New York
- Dörner G (1975) Perinatal hormone levels and brain organization. In: Stumpf WEG (Hrsg) Anatomical neuroendocrinology. Karger, Basel, S 245–252
- Schmidt I, Schoelch C, Ziska T et al (2000) Interaction of genetic and environmental programming of the leptin system and of obesity disposition. Physiol Genomics 3:113–120
- Fernandez-Twinn DS, Ozanne SE (2006) Mechanisms by which poor early growth programs type-2 diabetes, obesity and the metabolic syndrome. Physiol Behav 88:234–243
- Koletzko B, Kries R von, Monasterolo RC et al (2009) Infant feeding and later obesity risk. Adv Exp Med Biol 646:15–29
- McCance RA, Widdowson EM (1974) The determinants of growth and form. Proc R Soc Lond B Biol Sci 185:1–117

11. Lucas A (1994) Role of nutritional programming in determining adult morbidity. *Arch Dis Child* 71:288–290
12. Lucas A (1991) Programming by early nutrition in man. *Ciba Found Symp* 156:38–50; discussion 50–55
13. Waterland RA, Garza C (1999) Potential mechanisms of metabolic imprinting that lead to chronic disease. *Am J Clin Nutr* 69:179–197
14. Barker DJ (2007) The origins of the developmental origins theory. *J Intern Med* 261:412–417
15. Barker DJ (1990) The fetal and infant origins of adult disease. *BMJ* 301:1111
16. Singhal A, Lucas A (2004) Early origins of cardiovascular disease: Is there a unifying hypothesis? *Lancet* 363:1642–1645
17. Koletzko B (2009) EARNEST – the Early Nutrition Programming Project – objectives and achievements. *Standardy Medyczne (Warsaw) (Suppl 1)*:1–16
18. Koletzko B, Kries R von, Closa R et al (2009) Lower protein in infant formula is associated with lower weight up to age 2 y: a randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr* 89:1836–1845
19. Hincz P, Borowski D, Krekora M et al (2009) Maternal obesity as a perinatal risk factor. *Ginekolog Pol* 80:334–337
20. Kalk P, Guthmann F, Krause K et al (2009) Impact of maternal body mass index on neonatal outcome. *Eur J Med Res* 14:216–222
21. Jeffreys M, Lawlor DA, Galobardes B et al (2006) Lifecourse weight patterns and adult-onset diabetes: the Glasgow Alumni and British Women's Heart and Health Studies. *Int J Obes (Lond)* 30:507–512
22. Monteiro PO, Victora CG, Barros FC, Monteiro LM (2003) Birth size, early childhood growth, and adolescent obesity in a Brazilian birth cohort. *Int J Obes Relat Metab Disord* 27:1274–1282
23. Sorensen HT, Sabroe S, Rothman KJ et al (1997) Relation between weight and length at birth and body mass index in young adulthood: cohort study. *BMJ* 315:1137
24. Toschke AM, Grote V, Koletzko B, Kries R von (2004) Identifying children at high risk for overweight at school entry by weight gain during the first 2 years. *Arch Pediatr Adolesc Med* 158:449–452
25. Baird J, Fisher D, Lucas P et al (2005) Being big or growing fast: systematic review of size and growth in infancy and later obesity. *BMJ* 331:929
26. Monteiro PO, Victora CG (2005) Rapid growth in infancy and childhood and obesity in later life – a systematic review. *Obes Rev* 6:143–154
27. Ong KK, Loos RJ (2006) Rapid infancy weight gain and subsequent obesity: systematic reviews and hopeful suggestions. *Acta Paediatr* 95:904–908
28. Koletzko B, Broekaert J, Demmelmair H et al (2005) Protein intake in the first year of life: a risk factor for later obesity? The E.U. childhood obesity project. *Adv Exp Med Biol* 569:69–79
29. Koletzko B (2006) Long-term consequences of early feeding on later obesity risk. *Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program* 58:1–18
30. Dewey KG (2009) Infant feeding and growth. *Adv Exp Med Biol* 639:57–66
31. Nommsen-Rivers LA, Dewey KG (2009) Growth of breastfed infants. *Breastfeed Med* 4(Suppl 1):S45–S49
32. Kramer MS, Guo T, Platt RW et al (2004) Feeding effects on growth during infancy. *J Pediatr* 145:600–605
33. Dewey KG (1998) Growth characteristics of breastfed compared to formula-fed infants. *Biol Neonate* 74:94–105
34. Kramer MS (1981) Do breast-feeding and delayed introduction of solid foods protect against subsequent obesity? *J Pediatr* 98:883–887
35. Kries R von, Koletzko B, Sauerwald T et al (1999) Breast feeding and obesity: cross sectional study. *BMJ* 319:147–150
36. Kramer MS, Guo T, Platt RW et al (2002) Breastfeeding and infant growth: Biology or bias? *Pediatrics* 110:343–347
37. Arenz S, Ruckerl R, Koletzko B, Kries R von (2004) Breast-feeding and childhood obesity – a systematic review. *Int J Obes Relat Metab Disord* 28:1247–1256
38. Harder T, Bergmann R, Kallischnigg G, Plagemann A (2005) Duration of breastfeeding and risk of overweight: a meta-analysis. *Am J Epidemiol* 162:397–403
39. Owen CG, Martin RM, Whincup PH et al (2005) Effect of infant feeding on the risk of obesity across the life course: a quantitative review of published evidence. *Pediatrics* 115:1367–13677
40. Kramer MS, Matush L, Vanilovich I et al (2009) A randomized breast-feeding promotion intervention did not reduce child obesity in Belarus. *J Nutr* 139:4175–4215
41. Kramer MS, Matush L, Vanilovich I et al (2007) Effects of prolonged and exclusive breastfeeding on child height, weight, adiposity, and blood pressure at age 6.5 y: evidence from a large randomized trial. *Am J Clin Nutr* 86:1717–1721
42. Ruckinger S, Kries R von (2009) Breastfeeding and reduced risk of childhood obesity: will randomized trials on breastfeeding promotion give the definite answer? *Am J Clin Nutr* 89:653–655; author reply 655

## Rheumatische Beschwerden durch Virusinfektion Sindbis-Viren erstmals in Deutschland gefunden

Sindbis-Viren können beim Menschen fiebrige Erkrankungen auslösen: die Ockelbo'sche oder Pogosta-Krankheit. Diese gehen häufig mit Entzündungen der Gelenke einher und ähneln daher rheumatischen Erkrankungen. Das Sindbis-Virus wurde ursprünglich in den 50er Jahren in Afrika entdeckt, später auch in Europa, wo es insbesondere in Schweden und Finnland vorkommt. Es wird durch Mücken übertragen. Normalerweise befallen Sindbis-Viren Vögel, und obwohl eine Einschleppung durch Vogelzug vermutet werden konnte, wurden sie bisher in Deutschland nicht gefunden.

Forscher des Bernhard-Nocht-Instituts für Tropenmedizin (BNI) haben nun erstmals in Deutschland Sindbis-Viren entdeckt. In Baden-Württemberg wiesen sie den Erreger gleich in drei verschiedenen Mückenarten nach. Im Sommer 2009 starteten BNI-Mitarbeiter in Zusammenarbeit mit der Kommunalen Arbeitsgemeinschaft zur Bekämpfung der Schnakenplage (KABS) die deutschlandweit erste Untersuchung: Von Juli bis September fingen die Forscher rund 16.000 Mücken im Südwesten Deutschlands, bestimmten die Mückenart und untersuchten diese auf Viren. Als Überträger des Sindbis-Virus identifizierten die Wissenschaftler erstmals die Malaria-Mücke *Anopheles maculipennis*; die beiden Mückenarten *Culex torrentium* und *Culex pipiens* hingegen waren bereits als Überträger des Sindbis-Virus in Schweden bekannt. Durch genetische Analysen wurde eine Verwandtschaft der deutschen Viren mit ihren schwedischen Artgenossen festgestellt.

### Literatur:

H Jöst, A Bialonski, V Storch et al (2010) Isolation and phylogenetic analysis of Sindbis viruses from mosquitoes in Germany. *J Clin Microbiol* 48(5):1900–1903

Quelle:

**Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin,  
www.bni-hamburg.de**