

# Esiste un'associazione tra allattamento al seno e riduzione del rischio di obesità nell'infanzia!

Yan J, Liu L, Zhu Y, Huang G, Wang PP.

**The association between breastfeeding and childhood obesity: a meta-analysis**

BMC Public Health. 2014 Dec 13;14:1267

## Metodo

### Obiettivo (con tipo studio)

Revisione sistematica che intende investigare l'eventuale associazione tra allattamento al seno ed il rischio di obesità nell'infanzia.

### Popolazione

25 studi condotti in 12 nazioni per un totale di 226,508 partecipanti.

**Criteri di eleggibilità:** studi che valutano la relazione tra allattamento e obesità, che riportano l'Odds Ratio aggiustato (AOR) e il relativo intervallo di confidenza (IC 95%) per tale associazione, i fattori di confondimento, la definizione di obesità e sovrappeso e il tipo di allattamento; soggetti inclusi di età superiore ad 1 anno di vita. Lingua di pubblicazione inglese o cinese.

**Criteri di esclusione:** lo studio riguardava un'altra malattia, dati duplicati, incompleti o insufficienti (non riportato l'intervallo di confidenza o il BMI), testo non completo, non ricerca primaria (commenti, lettere, abstract di conferenze). Se lo stesso campione di studio era usato in 2 o più studi veniva incluso quello con un periodo più lungo di follow up o un maggiore campione.

**Database ricercati:** PubMed, EMBASE e CINAHL Plus (con testo disponibile).

### Esposizione

Allattamento al seno verso il non allattamento al seno. Inoltre è stato raccolto il dato della durata dell'allattamento al seno. Sono state misurate anche i seguenti fattori confondenti: peso alla nascita, genere, istruzione età sovrappeso e abitudine al fumo della madre, stato socioeconomico, abitudini dietetiche e attività fisica.

### Outcomens/Esiti

Rischio di obesità o sovrappeso nell'infanzia.

### Tempo

Articoli pubblicati tra il 1997 e agosto 2014.

## Risultati principali

Dalla metanalisi risulta che l'allattamento al seno risulta associato con un minor rischio di obesità (AOR= 0.78; 95% CI: 0.74- 0.81) (vedi **Glossario**). L'allattamento al seno per più di 7 mesi mostra una maggiore protezione (AOR = 0.79, 95% CI:

0.70, 0.88), rispetto all'allattamento al seno esclusivo per meno di 3 mesi che riduce solo del 10% il rischio di obesità. Viene riscontrato un effetto dose risposta tra durata dell'allattamento al seno e rischio di obesità.

## Conclusioni

La metanalisi mostra che l'allattamento al seno è un fattore protettivo di adiposità, in contrasto con i risultati di parecchi altri studi, che non hanno mostrato nessuna relazione tra obesità ed allattamento. Ulteriori ricerche sarebbero necessarie per distinguere i dati tra allattamento al seno esclusivo, misto e con sola formula e tra i vari confondenti (vedi **Box**).

## Altri studi sull'argomento

La ricerca è stata effettuata solo sui più recenti studi osservazionali. Uno studio<sup>1</sup> prospettico di coorte eseguito ad Amsterdam riguardante 3367 bambini tra 6 mesi e 5-6 anni di età, non evidenzia nessuna differenza tra sovrappeso e tipo di allattamento. Il limite di tale studio è che la durata di allattamento al seno è di 3 mesi. Invece in un altro studio<sup>2</sup> riguardante 302 bambini caucasici, si evidenzia che l'allattamento al seno per almeno 3 mesi associato ad un inizio dell'alimentazione complementare dopo i sei mesi protegge dall'obesità all'età di 6 anni. Uno studio<sup>3</sup> brasiliano di 2209 bambini (12-24 mesi) evidenzia che l'allattamento al seno esclusivo per almeno 6 mesi riduce la prevalenza di obesità (5.7% vs 9.1%) all'età di 2 anni in zone socialmente deprivate. In uno studio trasversale, 8207 bambini (2-5 aa) allattati al seno hanno una probabilità di 5.3% maggiore di avere un peso normale (p=0.002) rispetto ai bambini allattati artificialmente e minor probabilità di essere obesi (p<0.001) rispetto a chi non è mai stato allattato al seno<sup>4</sup>.

## Che cosa aggiunge questo studio

L'allattamento al seno è associato a una riduzione del rischio di obesità in particolare se protratto oltre 7 mesi.

## Commento (vedi Box)

### Validità interna (punti di forza)

**Disegno dello studio:** Lo studio è ben condotto, la ricerca è con-

dotta da due operatori, le modalità sono indicate e valide. Viene valutata ed indicata l'eterogeneità degli studi selezionati. Viene condotta una *sensitivity analysis* per controllare i possibili fattori confondenti, si tiene conto del tipo di studio, della definizione di obesità e del tipo di allattamento al seno. Limite riconosciuto dagli stessi autori è che vi è probabilmente un *publication bias*, sono stati infatti considerati solo articoli in lingua inglese (24) e cinese (1), e non sono stati considerati gli studi non pubblicati.

**Esiti:** clinicamente rilevanti.

**Conflitto di interesse:** gli autori dichiarano assenza di conflitto di interesse.

#### Trasferibilità

**Popolazione studiata:** bambini seguiti presso i nostri ambulatori.

**Tipo di intervento:** possibile e rilevante.

- 
1. Van del Willik, Vrijkotte TG, Altenburg TM et al. Exclusively breastfed overweight infants are at the same R of formula fed overweight infants. *Arch Dis Child* 2015; 100(10):932-7
  2. Škledar MT, Milošević M. Breastfeeding and the time of complementary food introduction as a predictor of obesity in children. *Cent Eur J Public Health* 2015;23(1):26-31
  3. Assunção ML, Ferreira HS, Coutinho SB et al, Protective effect of breastfeeding against overweight can be detected as early as the second year of life: a study of children from one of the most socially-deprived areas of Brazil. *J Health Pop Nutr* 2015;33(1):85-9
  4. Hansstein FV. The Impact of Breastfeeding on Early Childhood Obesity: Evidence From the National Survey of Children's Health. *Am J Health Promot.* 2015 May 14. [Epub ahead of print]

## Box

## La forza delle prove di una metanalisi

Una funzione protettiva dell'allattamento al seno sull'obesità può avere un significato rilevante in età pediatrica. Anche un piccolo effetto protettivo con un odd ratio non molto distante dal valore di 1 (effetto nullo), potrebbe avere un forte impatto a livello di salute di popolazione. Non esiste un meccanismo d'azione accertato per questo effetto dell'allattamento al seno, anche se sono presenti diversi meccanismi plausibili<sup>1</sup>. Per questo motivo sono stati fatti molti studi sull'influenza dell'allattamento verso la crescita di peso nell'età pediatrica. Moltissimi sono gli studi osservazionali e rari i trial randomizzati per misurare l'associazione e la relazione causa-effetto. La scheda eseguita dal gruppo di lettura segnala gli ultimi studi osservazionali sull'argomento dalle conclusioni non univoche. Un recente studio di coorte non rileva alcun beneficio dall'allattamento al seno sottolineando, invece, la forte associazione dell'obesità con una rapida crescita di peso nei primi sei mesi di vita (>0.67DS del peso per età), indipendentemente dal modo di alimentazione<sup>2</sup>. L'allattamento materno con funzione protettiva sull'eccesso di peso è un argomento molto dibattuto, dove le prove di efficacia talvolta sono contrastanti. Come mai queste differenze?

Quando ci troviamo a che fare con molteplici studi con risultati discordanti o di differente qualità metodologica o di dimensioni insufficienti ci rivolgiamo alla tecnica della metanalisi. Una rapida ricerca su PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) ha visualizzato una decina di revisioni sistematiche sull'argomento negli ultimi 10 anni oltre alle due metanalisi prodotte dal WHO<sup>3-4</sup>.

Le metanalisi sono utilizzate per migliorare la potenza statistica, risolvere controversie quando gli studi mostrano risultati contrastanti, migliorare le stime dell'effetto (in questo caso l'odds ratio) e per rispondere a quesiti talvolta non considerati nei singoli studi. Infine, il confronto tra i diversi studi effettuato nel corso della metanalisi permette di osservare il tema che si sta affrontando in una cornice più ampia. L'assunto di una metanalisi è che tutti gli studi stiano misurando la stessa esposizione e lo stesso esito. Se così, le differenti odds ratio possono essere spiegate attraverso le diverse tipologie di studio e dalle differenze nella grandezza del campione preso in esame. Tuttavia una metanalisi non può sempre risolvere le problematiche che si affrontano durante il confronto tra i diversi studi<sup>5-6-7-8</sup>. Le **caratteristiche dello studio** possono influenzare fortemente la rilevanza dei dati. In uno studio prospettico la raccolta delle informazioni è contemporanea agli eventi osservati, mentre in uno studio retrospettivo si richiede al genitore di ricordare la successione degli eventi: «per quanto tempo ha allattato al seno», «per quanto tempo ha fatto un allattamento misto» e così via, con un rischio di sotto o sovrastimare l'esposizione; una distorsione definita **bias di rievocazione** o **recall bias**. Ci sono differenti approcci tra gli studi sulla **misurazione dell'esposizione** all'allattamento, dalla rigida categorizzazione: «ha allattato» vs «non ha mai allattato», ad altri studi che, più correttamente, indagano la durata dell'allattamento; un'analisi ad hoc in questa metanalisi ha evidenziato che i bambini allattati al seno oltre i 7 mesi avevano meno probabilità di diventare obesi (OR corretta per fattori confondenti 0.79, IC95% 0.70-0.88) con un decremento dell'effetto associato alla riduzione della durata dell'allattamento. Inoltre gli studi potrebbero aver utilizzato **definizioni differenti** per l'esposizione allattamento o per l'esito obesità. Le norme culturali (religione, etnia, stato economico e sociale) possono selezionare gruppi specifici di popolazione non rappresentativi dell'intera popolazione, un **bias di selezione**, non permettendo la generalizzabilità dei risultati ottenuti.

Il tema indagato è ricco di **fattori confondenti**, ossia variabili associate sia all'esposizione che all'esito. L'età, la scolarità, l'attività fisica materna, il BMI pregravidico, l'abitudine al fumo in gravidanza, il BMI paterno, l'età gestazionale, il peso alla nascita, il genere del bambino, la curva di crescita nei primi mesi di vita, il periodo di introduzione dell'alimentazione complementare e la loro qualità nutritiva sono tutte variabili che possono influire sull'esito. La loro incompleta ricerca potrebbe favorire conclusioni errate circa una possibile associazione causale tra esposizione all'allattamento e obesità. In alcuni casi si potrebbe parlare anche di **causalità inversa**. Ad esempio un bambino allattato al seno, "crescendo di meno" rispetto a un bambino allattato artificialmente può avere la probabilità di essere divezzato precocemente e con cibi ipercalorici, favorendo il sovrappeso; in questo ipotetico scenario l'allattamento materno diventerebbe un fattore favorente l'eccesso di peso. Un altro fattore che può concorrere a indebolire la conclusione della metanalisi è il **publication bias**, ossia la mancata raccolta di tutti gli studi disponibili a causa della loro non pubblicazione, di una ricerca non esaustiva sulle banche dati o a causa dell'esclusione per lingua (in questa metanalisi le lingue accettate erano l'inglese e il cinese). A causa di tutte queste variabili, per confermare il risultato quantitativo della metanalisi si possono effettuare alcune verifiche statistiche. Il calcolo dell'**eterogeneità** misura l'incompatibilità del confronto tra i diversi studi o perché clinicamente differenti o perché statisticamente non correlabili; in questa metanalisi l'eterogeneità era  $I^2 = 45.28\%$ , un valore accettabile. La **Sensitivity analysis** è un processo che valuta quanto un risultato sarebbe sensibile a cambiamenti di fattori come il rischio di base, l'esito migliore o peggiore; questa analisi eseguita raggruppando gli studi per disegno (di coorte, trasversale), per definizione di obesità, per definizione o tipo di allattamento, e per attività fisica ha confermato il dato di odds ratio della metanalisi.

1. World Health Organization technical staff. Exclusive breastfeeding to reduce the risk of childhood overweight and obesity. September 2014 [http://www.who.int/elena/bbc/breastfeeding\\_childhood\\_obesity/en/](http://www.who.int/elena/bbc/breastfeeding_childhood_obesity/en/)

2. van der Willik EM, Vrijkotte TG, Altenburg TM, et al. Exclusively breastfed overweight infants are at the same risk of childhood overweight as formula fed overweight infants. Arch Dis Child. 2015; 100(10):932-7

3. Horta BL, Bahl R, Martinés JC, et al. Evidence of the Long-Term Effects of Breastfeeding. World Health Organization 2007 [http://whqlibdoc.who.int/publications/2007/9789241595230\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2007/9789241595230_eng.pdf)

4. Horta BL, Victora CG. Long-term effects of breastfeeding. Geneva: World Health Organization 2013 [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/79198/1/9789241505307\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/79198/1/9789241505307_eng.pdf?ua=1)

5. Brion MJ, Lawlor DA, Matijasevich A et al. What are the causal effects of breastfeeding on IQ, obesity and blood pressure? Evidence from comparing high-income with middle-income cohorts. Int J Epidemiol. 2011;40:670-80

6. Smithers LG, Kramer MS, Lynch JW. Effects of Breastfeeding on Obesity and Intelligence: Causal Insights From Different Study Designs. JAMA Pediatr. 2015;169:707-8

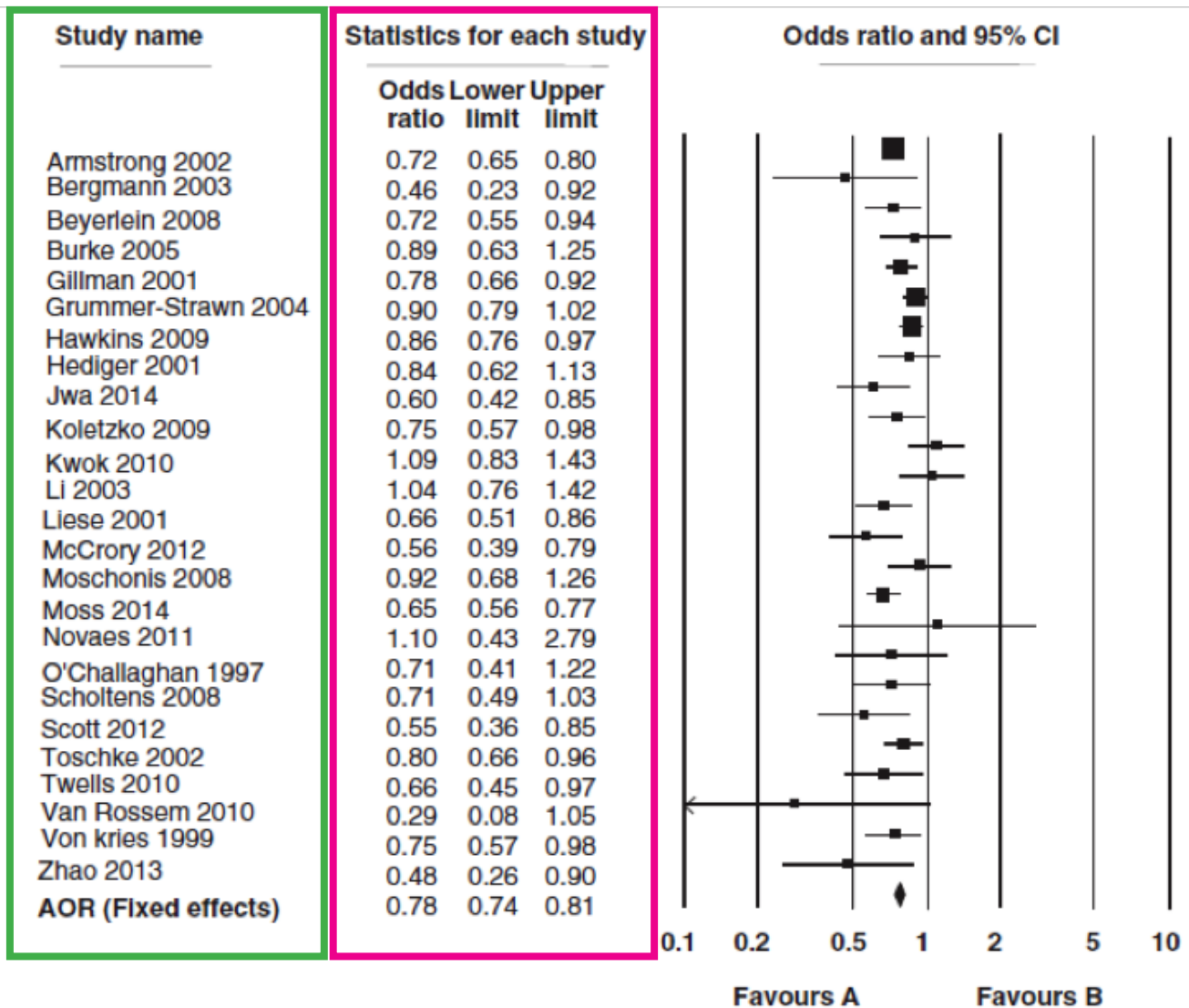
7. Adair LS. Methods appropriate for studying the relationship of breast-feeding to obesity. J Nutr. 2009;139:408S-11S

8. Arenz S, von Kries R. Protective effect of breastfeeding against obesity in childhood. Can a meta-analysis of observational studies help to validate the hypothesis? Adv Exp Med Biol. 2005;569:40-8

## Glossario

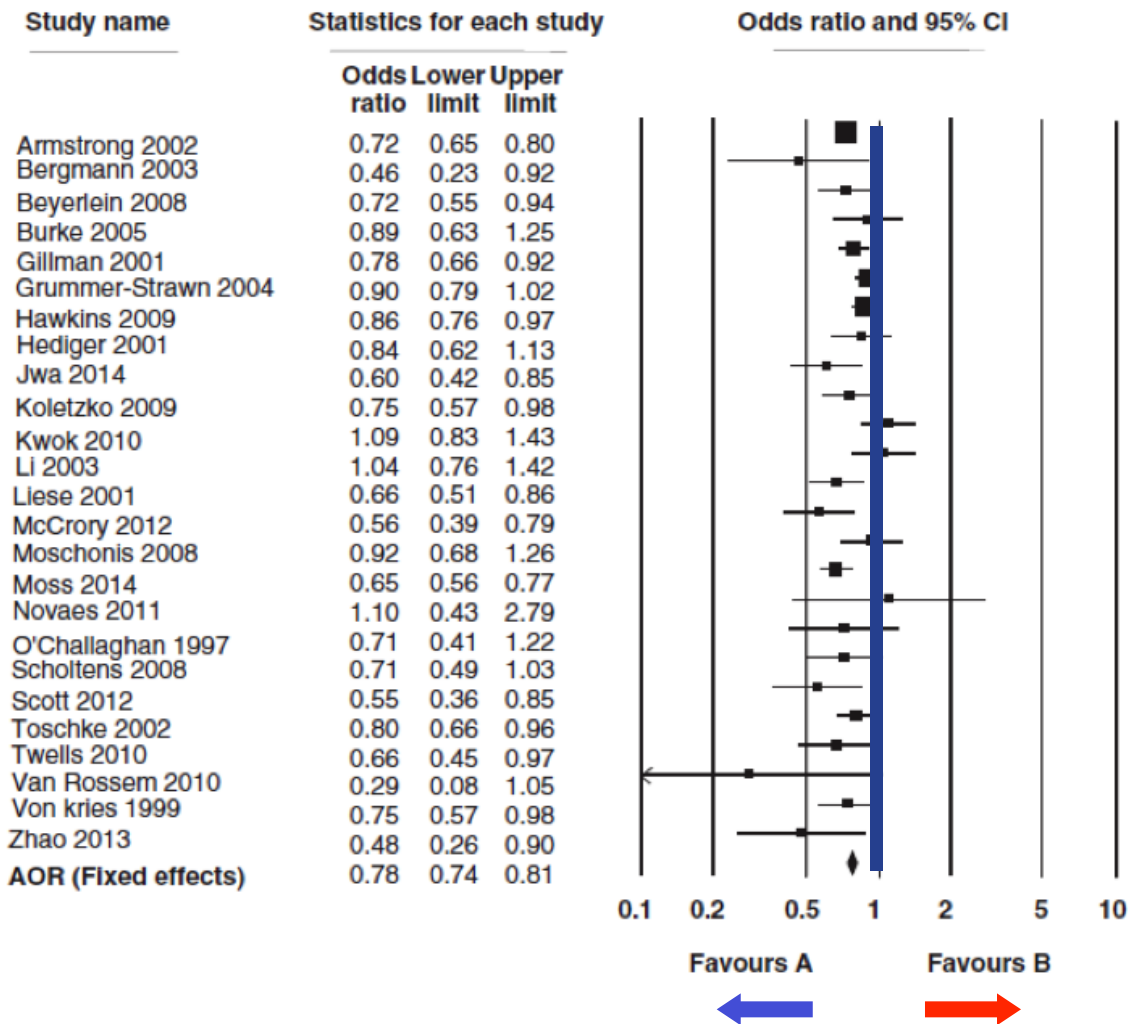
### Come si legge un blobbogramma (forest-plot)

Un blobbogramma (o forest plot) è una rappresentazione grafica dei dati dei singoli studi inclusi nella revisione sistematica e del risultato della loro aggregazione quantitativa. Nella colonna a sinistra (rettangolo verde) sono indicati gli studi che sono stati selezionati in accordo con i criteri di inclusione ed esclusione scelti dagli autori della revisione sistematica. Nella seconda colonna (rettangolo rosa) sono indicati gli odds ratio e gli intervalli di confidenza di ogni studio. Sulla destra la rappresentazione grafica descrive visivamente la distribuzione dei risultati e la loro aggregazione a formare un unico risultato finale (metanalisi).



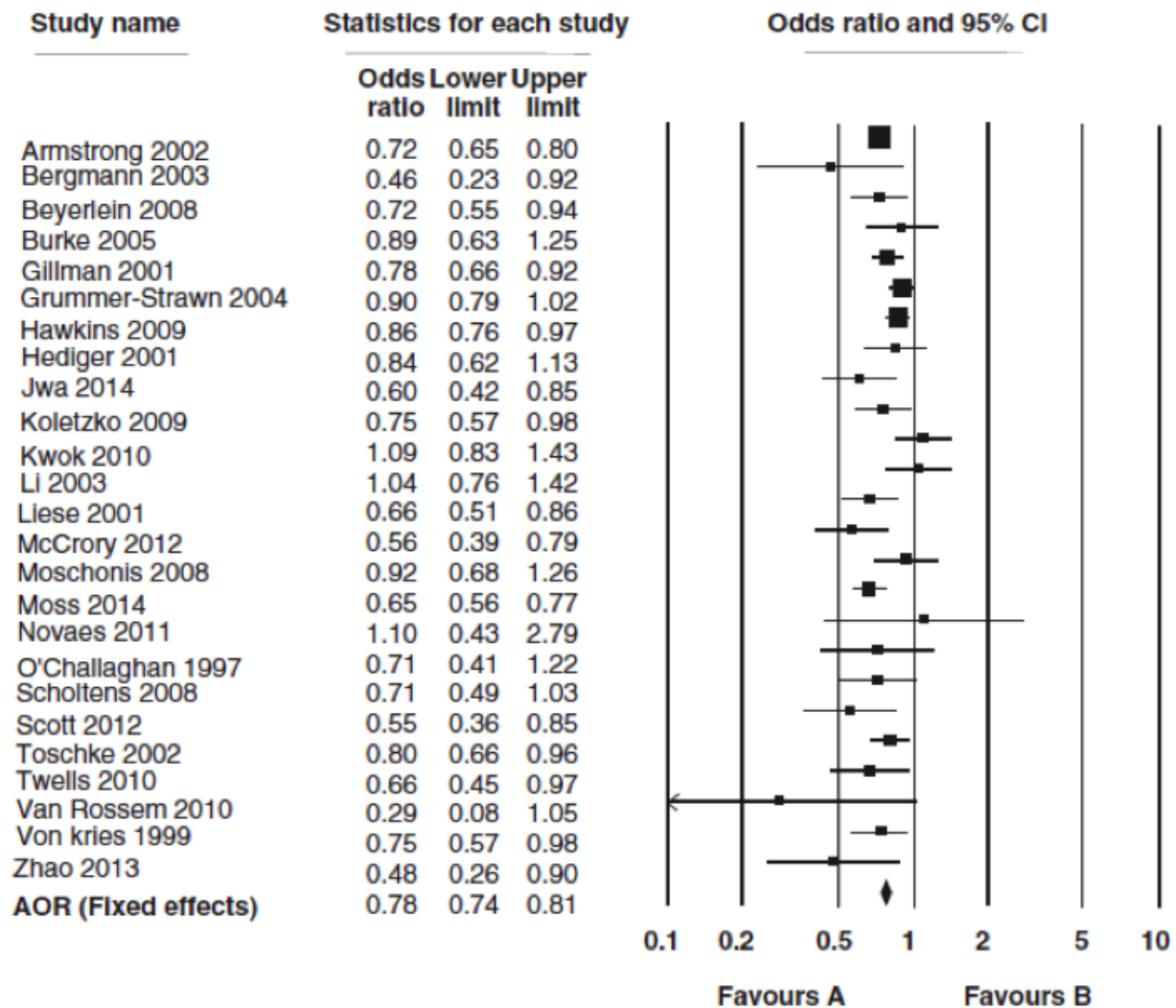
**La linea della non differenza**

La linea verticale centrale (in blu) indica l'odds ratio 1 ossia il punto dove non è presente effetto a favore o a sfavore dell'esposizione (nel nostro caso: l'allattamento al seno). È la linea di non associazione o della non differenza: un odds ratio uguale a 1 indica la presenza di nessun rischio o di nessuna probabilità. I risultati a sinistra del punto 1 sono a favore dei benefici dell'allattamento al seno (freccia blu) mentre, se a destra, non indicano un effetto protettivo dell'allattamento sull'eccesso di peso (freccia rossa).



### Odds ratio e intervallo di confidenza

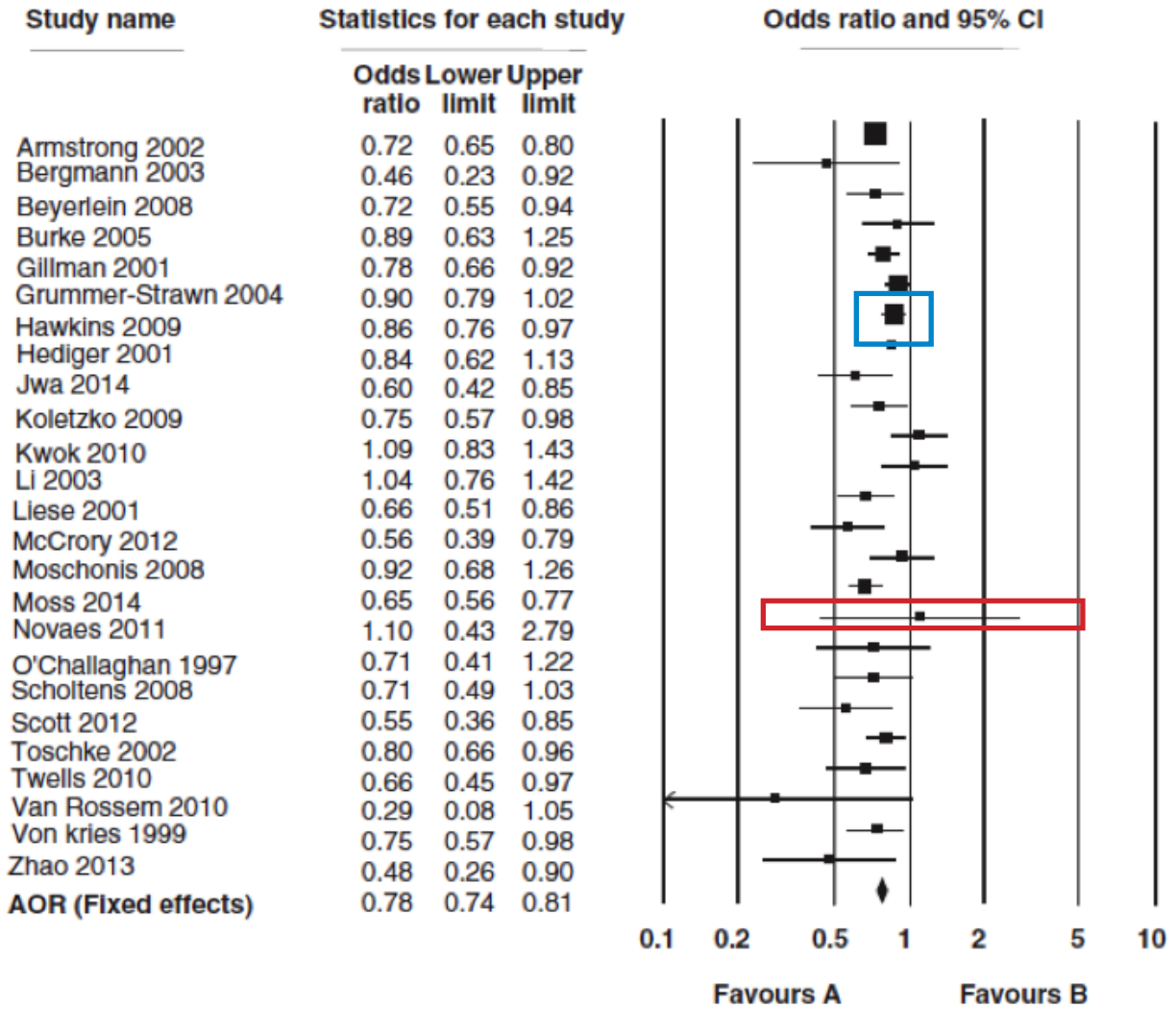
Il risultato finale di ogni studio è rappresentato visivamente con un quadratino posizionato a destra o sinistra della linea verticale 1. La grandezza del quadrato è proporzionale alla numerosità del campione di popolazione coinvolto nello studio. Le linee orizzontali a destra e a sinistra di ogni quadratino rappresentano gli intervalli di confidenza (IC); queste linee indicano la stima dei valori per cui è probabile che tutta la popolazione (e non soltanto il campione che è stato valutato nello studio) abbia gli stessi risultati. Se le linee sono lunghe (IC ampio) indicano una certa imprecisione nella stima, mentre un IC ristretto, ossia linee a sinistra e a destra brevi, indicano una buona precisione della stima e la scelta di un campione idoneo come numerosità per quella ricerca.





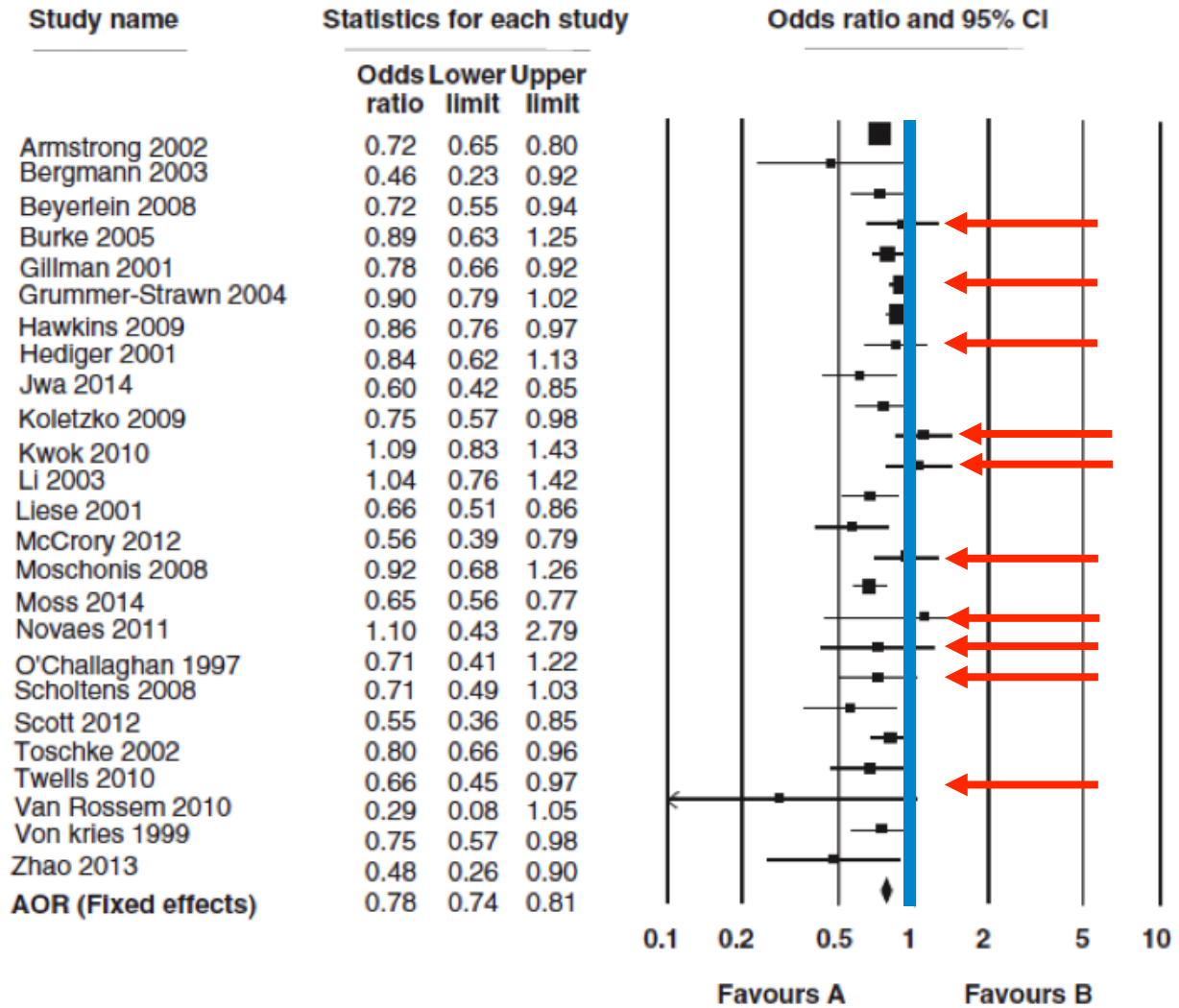
**Odds ratio e intervallo di confidenza**

Nello studio di Novaes 2011 (rettangolo rosso) l' IC è molto ampio, indicando una scarsa precisione della stima nella popolazione dei risultati ottenuti e, indirettamente, indicando anche la scarsa numerosità del campione, leggibile dalla dimensione del quadratino. Lo studio di Hawkins 2009 (rettangolo azzurro) ha un IC molto ristretto, riconoscibile dalle linee orizzontali destra e sinistra molto brevi che indicano una buona stima dell'effetto; il quadrato più grande indica una numerosità del campione elevata rispetto agli altri studi.



**Intervallo di confidenza e linea della non differenza**

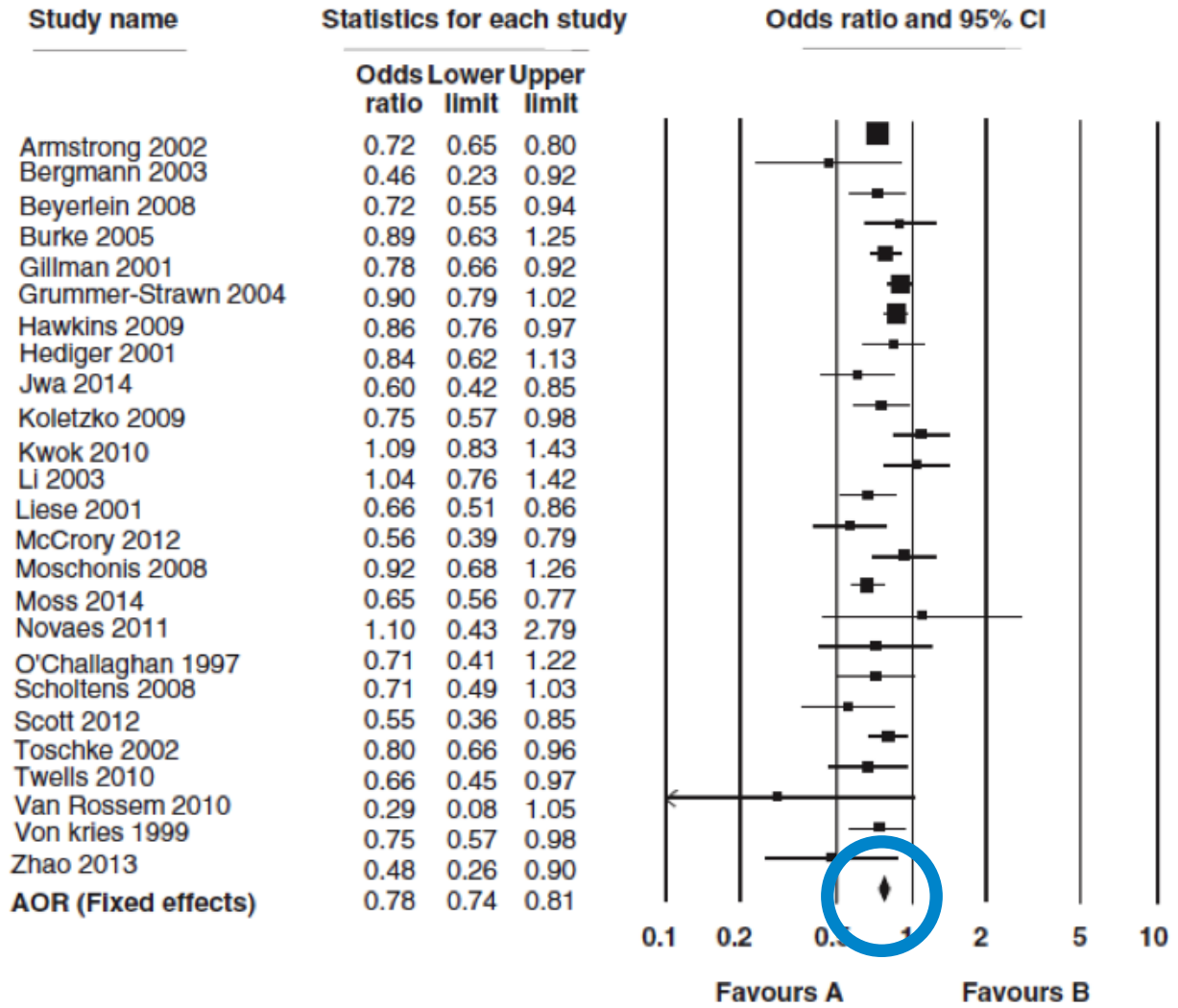
Se l'IC interseca la linea verticale 1 (freccia rossa) significa che l'effetto osservato su quel campione di popolazione è dovuto molto probabilmente al caso, ossia non è significativo, anche se l' odds ratio indica un valore a destra o a sinistra di 1. Nel nostro forest plot, questo è il caso dello studio di Novaes, così come per altri studi (Burke 2005, Grummer-Strawn 2004, Hediger 2001, Kwok 2010, Li 2003, Moschonis 2008, O'Challaghan 2007, Scholtens 2008, Van Rossem 2010).





**Il diamante**

Il diamante o rombo o losanga (cerchiato in blu) rappresenta il risultato combinato sommando statisticamente tutti gli studi. La grandezza del diamante indica la numerosità del campione complessivo mentre la sua larghezza esprime l'entità dell'intervallo di confidenza. Nella nostra metanalisi, il diamante è poco ampio e non attraversa la linea dell'1, per cui il risultato è statisticamente significativo.



### L'eterogeneità

La variabilità nella stima dell'effetto tra i diversi studi indica l'eterogeneità di una metanalisi. Se gli studi presentano un'ampia eterogeneità, i risultati della metanalisi devono essere considerati poco affidabili. Il blobbogramma può offrire una visualizzazione grafica di questa grandezza statistica. L'eterogeneità è accettabile quando una linea immaginaria verticale (linea tratteggiata in blu), a partenza dal diamante, incontra tutte le linee orizzontali nere, ossia le stime dell'effetto di ogni singolo studio.

