

# Erhöht Milchkonsum die Mortalität und das Frakturrisiko?

## Milk intake and risk of mortality and fractures in woman and men: Cohort studies.

Michaëlsson K, Wolk A, Langenskiöld S, Basu S, Warensjö Lemming E, Melhus H, Byberg L.

BMJ 2014; 349:g6015

Department of Surgical Sciences, Uppsala University, SE-751 85 Uppsala, Sweden

**OBJECTIVE:** To examine whether high milk consumption is associated with mortality and fractures in women and men.

**DESIGN:** Cohort studies.

**SETTING:** Three counties in central Sweden.

**PARTICIPANTS:** Two large Swedish cohorts, one with 61,433 women (39-74 years at baseline 1987-90) and one with 45,339 men (45-79 years at baseline 1997), were administered food frequency questionnaires. The women responded to a second food frequency questionnaire in 1997.

**MAIN OUTCOME MEASURE:** Multivariable survival models were applied to determine the association between milk consumption and time to mortality or fracture.

**RESULTS:** During a mean follow-up of 20.1 years, 15,541 women died and 17,252 had a fracture, of whom 4259 had a hip fracture. In the male cohort with a mean follow-up of 11.2 years, 10,112 men died and 5066 had a fracture, with 1166 hip fracture cases. In women the adjusted mortality hazard ratio for three or more glasses of milk a day

compared with less than one glass a day was 1.93 (95% confidence interval 1.80 to 2.06). For every glass of milk, the adjusted hazard ratio of all cause mortality was 1.15 (1.13 to 1.17) in women and 1.03 (1.01 to 1.04) in men. For every glass of milk in women no reduction was observed in fracture risk with higher milk consumption for any fracture (1.02, 1.00 to 1.04) or for hip fracture (1.09, 1.05 to 1.13). The corresponding adjusted hazard ratios in men were 1.01 (0.99 to 1.03) and 1.03 (0.99 to 1.07). In subsamples of two additional cohorts, one in males and one in females, a positive association was seen between milk intake and both urine 8-iso-PGF2 $\alpha$  (a biomarker of oxidative stress) and serum interleukin 6 (a main inflammatory biomarker).

**CONCLUSIONS:** High milk intake was associated with higher mortality in one cohort of women and in another cohort of men, and with higher fracture incidence in women. Given the observational study designs with the inherent possibility of residual confounding and reverse causation phenomena, a cautious interpretation of the results is recommended.

Nach wie vor wird der Konsum von Milchprodukten zur Prävention von Osteoporose seitens verschiedener Fachgesellschaften empfohlen.

Gleichzeitig steht Milch zunehmend in der Diskussion. So ist die Häufigkeit Osteoporose-bedingter Frakturen besonders hoch in Regionen mit hohem Milchkonsum, wie in den Ländern Nordwest-, Mittel-, Ost- und Südosteuropas (ebenso aber auch in asiatischen Ländern mit deutlich niedrigerem Milchkonsum, wie Hongkong, Singapur und Taiwan) (*Kanis JA; Osteoporos Int 2012; 23:2239*).

Die Ursache für diesen Befund ist allerdings weiter unklar.

### Fragestellung und Methode

Wissenschaftler der Uppsala Universität Schweden publizierten Ende 2014 eine Auswertung zweier großer Kohortenstudien mit dem Fokus auf Milchkonsum und dem Risiko für Mortalität und Frakturen (*Michaëlsson K; BMJ 2014; 349:g6015*).

Dabei dienten Michaëlsson und Mitarbeitern die Daten von 61.433 Frauen der „Swedish Mammography Cohort“ (39 - 74 Jahre zu Studienbeginn) und von 45.339 Männern der „Cohort of Swedish Men“ (45 - 79 Jahre zu Studienbeginn) als Untersuchungsgrundlage. Das Ernährungsverhalten der Pro-

banden wurde per Verzehrshäufigkeitsfragebogen (Food Frequency Questionnaire, FFQ) erfasst.

Außerdem ermittelten die Fragebögen zahlreiche soziodemographische und Lebensstil-Parameter. Bei Untergruppen der Teilnehmer wurden zusätzlich klinische Biomarker für oxidativen Stress (Urin: 8-iso-PGF2 $\alpha$ ; 892 Frauen, 633 Männer) sowie für Entzündungsreaktionen (Serum: Interleukin 6; 700 Männer) untersucht.

### Ergebnisse

Nach durchschnittlich 22 Jahren Untersuchungszeitraum starben 15.541



Frauen und 17.252 erlitten einen Knochenbruch (davon 4.259 Hüftfrakturen). Demgegenüber starben im Untersuchungszeitraum von durchschnittlich 13 Jahren 10.112 Männer und 5.379 erlitten einen Knochenbruch (davon 1.266 Hüftfrakturen).

Das Sterblichkeitsrisiko beider Geschlechter stieg mit höherem Milchkonsum. So erhöhte sich die Mortalität pro Glas Milch (200 g/d) bei Frauen um 15% und bei Männern um 3%. Bei einem Konsum von drei oder mehr Gläsern Milch pro Tag (Frauen: durchschnittlich 680 g/d, Männer 830 g/d) im Vergleich zu einem Konsum von weniger als einem Glas pro Tag (Frauen: durchschnittlich 60 g/d, Männer: 50 g/d) nahm das Sterblichkeitsrisiko bei Frauen um 93% (HR 1,93 [1,80 - 2,06], 95% CI) und bei Männern um 10% (HR 1,10 [1,03 - 1,17], 95% CI) zu.

Die kardiovaskuläre Mortalität war bei den Frauen um 90% (Männer + 16%) und die Krebsmortalität um 44% erhöht (keine Erhöhung bei den Männern). Gleichzeitig stieg das Gesamtfrakturrisiko bei den Frauen um 16% (HR 1,16 [1,08 - 1,25], 95% CI) und das für Hüftfrakturen um 60% (HR 1,60 [1,39 - 1,84], 95% CI), während sich das Frakturrisiko bei Männern mit steigendem Milchkonsum nicht erhöhte.

Im Gegensatz zum Konsum von Milch waren Käse und fermentierte Milchprodukte (Sauermilchprodukte, Joghurt) mit einem verringerten Sterblichkeits- und Hüftfrakturrisiko bei Frauen assoziiert (-10 bis -15% pro Portion [20 g],  $p < 0,001$ ). Bei Männern gab es keinen Zusammenhang.

Milchkonsum hatte bei beiden Geschlechtern einen steigenden Effekt auf oxidativen Stress (erhöhte 8-iso-PGF $_{2\alpha}$ -Werte im Urin) und bei Männern auf Entzündungsreaktionen (erhöhte Interleukin-6-Werte im Serum). Fermentierte Milchprodukte senkten diese Marker, während Käse keinen Effekt zeigte.



### Kommentar

Michaëlsson und Mitarbeiter fanden bei steigendem Milchkonsum dosisabhängig eine höhere Sterblichkeits- und Frakturrate bei Frauen und eine höhere Sterblichkeitsrate bei Männern. Ebenfalls zeigte sich ein Zusammenhang zwischen Milchkonsum und Markern für oxidativen Stress bzw. Entzündungsreaktionen. Wie bei allen Kohortenstudien zeigen die Ergebnisse Assoziationen zwischen Einflussfaktoren und Outcomes, ein kausaler Zusammenhang ist nicht zwingend gegeben.

Durch die Adjustierung zahlreicher Einflussfaktoren (Alter, BMI, Energiezufuhr, sozioökonomischer Status, Kalzium- und Vitamin-D-Supplementierung, körperliche Aktivität, Charlson Comorbidity Index u. v. m.) wird jedoch die Wahrscheinlichkeit deutlich verringert, dass die beobachtete Risikoerhöhung nichts mit dem unterschiedlichen Milchkonsum zu tun hat.

Zu den Stärken der Studie zählen die große Fallzahl und (bei der weiblichen Kohorte) die wiederholte Erfassung des Ernährungsverhaltens. Außerdem analysierten die Autoren Milch und fermentierte Milchprodukte separat voneinander. Zudem war die Gesamtzahl der Fälle (Tod und Frakturen) in den

beiden schwedischen Kohorten größer als in vorher veröffentlichten Metaanalysen. Die beobachteten Unterschiede (Mortalität und Frakturrisiko) zwischen Männern und Frauen können nach Ansicht der Autoren tatsächlich durch das Geschlecht verursacht sein oder auch durch die unterschiedlichen Größen der Kohorten bzw. Zeiträume der Nachuntersuchung (22 vs. 13 Jahre). Durch das höhere Durchschnittsalter bei den Frauen traten möglicherweise mehr Fälle auf, was zusammen mit dem wiederholten Erfassen des Ernährungsverhaltens die Präzision in dieser Kohorte insgesamt verbessert haben dürfte (bezogen auf den Einfluss des Milchkonsums). Eine umgekehrte Kausalität der Ergebnisse (Personen mit höherer Prädisposition für Osteoporose, z. B. bereits erlittene Fraktur, konsumieren präventiv mehr Milch) schließen die Autoren weitgehend aus. Dies begründen sie u. a. damit, dass nur höherer Milchkonsum mit einer höheren Frakturrate korreliert, während der Konsum von fermentierten Milchprodukten mit einem verminderten Frakturrisiko verbunden war. Als möglichen Mechanismus für den steigenden Effekt von Milchverzehr auf das Gesamtsterblichkeitsrisiko sowie das Risiko für Frakturen sehen die Autoren die erhöhte Zufuhr von D-Ga-

laktose. D-Galaktose ist neben D-Glucose ein Abbauprodukt der in Milch enthaltenen Laktose. Tierversuche zeigten, dass eine chronische Zufuhr von D-Galaktose zu Symptomen der Alterung, wie eine verkürzte Lebensspanne durch oxidativen Stress, chronische Entzündungen, Neurodegeneration, eine verminderte Immunantwort und Gentranskriptionsveränderungen führt. Dabei räumen die Autoren ein, dass erst wissenschaftlich bestätigt werden muss, ob diese Erkenntnisse auf den Menschen übertragbar sind.

Die Ergebnisse der Untersuchung von Michaëlsson und Mitarbeitern sind überraschend. Besonders auffällig sind die erhöhte kardiovaskuläre (+ 90%) und Krebs-Mortalität (+ 44%) bei den Frauen mit dem höchsten Milchkonsum, ebenso die erhöhte Rate der Hüftfrakturen (+ 60%). Bisher durchgeführte Metaanalysen von prospektiven Kohortenstudien zeigen keinen konsistenten Zusammenhang zwischen Milchkonsum und (verringertem oder erhöh-

tem) Frakturrisiko (bei teilweise großer Heterogenität zwischen den Studien) (*Kanis JA; Osteoporos Int 2005; 16:799; Bischoff-Ferrari HA; J Bone Miner Res 2011; 26:833*).

Weitere Metaanalysen fanden keinen Zusammenhang zwischen Milchkonsum und Gesamt-Mortalität, jedoch ein verringertes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen, Schlaganfall und Dickdarmkrebs bei höherem Milchkonsum (*Elwood PC; Lipids 2010; 45:925; Soedamab-Muthu SS; Am J Clin Nutr 2011; 93:158; Aune D; Ann Oncol 2012; 23:37*). Eine aktuelle Metaanalyse ergab, dass sich mit steigendem Milchkonsum möglicherweise das Risiko für Prostatakrebs erhöht (*Aune D; American Journal of Clinical Nutrition 2015; 101:87*).

### Fazit

Insgesamt stehen die Ergebnisse aus Schweden kaum im Einklang mit bisherigen Untersuchungen und stellen, insbesondere für Frauen, den gesund-

heitlichen Nutzen von Milchkonsum (nicht jedoch von fermentierten Milchprodukten) in Frage. Diese Ergebnisse sollten ernst genommen, jedoch mit weiteren Kohorten überprüft werden. Was außerdem fehlt, sind randomisierte und kontrollierte Interventionsstudien, die die Auswirkungen eines unterschiedlich hohen Milchkonsums, differenziert nach Milch und verschiedenen Milchprodukten, auf Frakturrisiko und Mortalität untersuchen.

Inwieweit die „Galaktose-Hypothese“ haltbar ist, sollte ebenfalls Gegenstand weiterer Studien sein. Sinnvoll ist sicherlich, die derzeit übliche Empfehlung eines reichlichen Milchkonsums auf den Prüfstand zu stellen.

Interessenkonflikte: Keine

### Dr. oec. troph. Markus Keller

Institut für alternative und nachhaltige Ernährung (IFANE)  
Biebental/Gießen  
info@ifane.org