

Zaznělo na 1. kongrese Pediatrie pro praxi v Českých Budějovicích, 18.–19. 3. 2022



Role oligosacharidů mateřského mléka ve vývoji dítěte

MUDr. Kristýna Zárubová

Pediatrické oddělení FN Bulovka, Praha

Pediatrická klinika FN Motol a 2. LF UK, Praha

Připravila MUDr. Eva Gavendová

Oligosacharidy mateřského mléka známe nejčastěji pod zkratkou HMO – z anglického human milk oligosaccharides. HMO jsou třetí největší složkou mateřského mléka a jejich základem je disacharid laktóza. Mezi další sacharidy, které společně s ní vytváří HMO, patří N-acetylglukosamin, galaktóza, kyselina sialová, glukóza a fukóza. Z biochemického hlediska je můžeme dělit na neutrální (a ty dále na neutrální a neutrální s N-koncem) a kyselé, což má vliv na jejich vlastnosti. V současné době je identifikováno asi přes 200 různých HMO, ale některé se v mateřském mléce nachází pouze ve velmi nízkých koncentracích.

Jaké jsou vlastnosti HMO?

HMO prochází zažívacím traktem s minimálním natrávením, což je vlastnost podobná běžným prebiotikům. Jejich větší část se neresorbuje, a proto může působit v tlustém střevě, naopak malá složka je absorbována a ovlivňuje vývoj imunitního systému. Část resorbovaných HMO byla detekována v moči i krvi. Ty neresorbované z tlustého střeva můžeme nalézt ve stolici, toto lze využít pro hodnocení složení u jednotlivých pacientů v různých studiích. Nejčastěji zastoupeny jsou 2'-fukosyllaktóza (2'-FL), lakto-N-neotetraóza (LNnT), nebo 2'-sialyllaktóza.

Jaký je vývoj HMO během laktace?

V průběhu celého období laktace jsou v HMO značné rozdíly. Složení mateřského

mléka se liší nejen celkovým množstvím, ale také jednotlivým zastoupením konkrétních oligosacharidů. Dále hraje roli genetika a zkoumají se také další možné faktory jako BMI a složení stravy.

Gestační týden při narození dítěte naopak nehraje ve složení žádnou roli. V jedné nedávné studii bylo prokázáno, že mateřské mléko u dětí narozených před 30. týdnem těhotenství bylo stejné jako u dětí narozených v termínu.

Nejvyšší koncentrace všech HMO dohromady je na počátku laktace (mezi 5. a 10. dnem) a postupně klesá s pokračováním kojení. Zastoupení jednotlivých oligosacharidů může ale naopak stoupat.

Geneticky hraje největší roli přítomnost a aktivita enzymů, které jsou kódovány geny *FUT2* a *FUT3*. Spektrum oligosacharidů v mateř-

ském mléce souvisí i s antigeny krevních skupin dle Lewise. Významnou roli hraje tzv. secretor status, podle kterého se ženy dělí na sekretorky a non-sekretorky enzymů, které jsou kódovány právě geny *FUT2* a *FUT3*. Sekretorky mají vyšší množství 2'-FL a lakto-N-neopentaózy (LNFP) a je zřejmá asociace i s jinými HMO. Děti matek sekretorek a matek non-sekretorek mají rozdílnou střevní mikroflóru ~ i přes stejnou dobu kojení, stejný typ porodu, apod. U matek sekretorek se vyskytuje větší množství jak jednotlivých typů oligosacharidů (kyselých, neutrálních i celkových), tak i výrazně vyšší produkce HMO v jednotlivých typech mléka (kolostrum, přechodné, vyzrálé).

Jak se nejčastěji zkoumají HMO?

K výzkumu HMO se nejčastěji používají observační studie – srovnávání kojených dětí

s dětmi na formulích s/bez HMO. Sleduje se vybraný efekt jako např. složení střevní mikrobioty. Nejspolehlivější studie s validním výsledkem jsou placebem kontrolované studie, kterých je spíše málo. Většina z nich se zabývá hlavně tím, zda jsou formule náhradní mléčné kojenecské výživy, obohacené o oligosacharidy mateřského mléka, bezpečné a zda mají nějaké negativní účinky na růst a psychomotorický vývoj dítěte. Existují i in vitro modely, kde se sledují konkrétní chemické reakce oligosacharidů. Dále se HMO testují i na animálních modelech, na kterých se hodnotí např. vliv na imunitní systém zvířete.

Jaké jsou funkce HMO?

Oligosacharidy mateřského mléka jsou nejen prebiotika sloužící k podpoře růstu prospěšné střevní mikrobioty, ale také výrazně ovlivňují funkci střevní slizniční bariéry, což vede ke snížení rizika vzniku zánětu. Mají také antimikrobiální a antiadhezivní funkce, které jsou prevencí proti kolonizaci trávicího traktu patogeny. Další funkce je imunomodulační, ta vede k posílení imunitního systému proti alergickým reakcím a různým jiným onemocněním.

Většina HMO projde v nezměněné formě do střeva, kde může sloužit jako substrát pro bakterie – konkrétně hlavně pro bifidobakterie. Jsou zdrojem mastných kyselin s krátkým řetězcem, což vede k nižšímu pH a tedy i příznivějšímu prostředí pro růst těchto kmenů bakterií. U kojených dětí bylo prokázáno

vyšší množství probiotických kmenů než u dětí krmených mléčnými formulemi bez obsahu HMO.

Oligosacharidy v rámci prevence infekcí mají schopnost zabránit adhezi potenciálně nebezpečných patogenů ke střevní sliznici a chovají se jako „receptorová návnada“. Tento efekt byl pozorován nejen ve střevě, ale i v dalších orgánech. Současně mají také vliv na genovou expresi v buňkách střevní sliznice, čímž ovlivňují její propustnost. Účinek byl prokázán u kampylobakterových infekcí, *E. coli*, ale také u infekcí virových (např. Norwalk viry, noroviry). V kombinaci s pozitivním efektem na mikrobiotu byl pozorován efekt i u rotavirů. Zajímavostí je, že u pacientů s příznivým složením HMO bylo prokázáno i snížení rizika přenosu HIV.

V souvislosti s modulací imunity mají HMO vliv na regulaci rovnováhy Th1/Th2 lymfocytů, která v novorozeneckém věku není úplně vybalancovaná. HMO také ovlivňují produkci cytokinů, která je na počátku života nakloněna spíše prozánětlivě, přispívají tedy k ustálení rovnováhy. Nepřímo regulují také imunitní systém, a to přes střevní mikrobiotu. Další ovlivnění se děje přímo přes lektinové receptory. Aktuálně jde o velké téma výzkumu, týká se i terapeutických možností ovlivnění imunity pomocí HMO.

Právě terapeutické možnosti využití HMO v prevenci vzniku alergických onemocnění jsou předmětem intenzivního zkoumání. Animální studie naznačují možné slibné využití do budoucna. Výsledky dosavadních kli-

nických studií jsou však rozporuplné. Některé naznačují možný efekt v prevenci vzniku alergických onemocnění (Seppo et al., Sprenger et al.), ale jsou potřeba placebem kontrolované randomizované studie na větším počtu dětí k definitivním závěrům.

Jaké jsou rozdíly mezi HMO a galaktooligosacharidy (GOS) a fruktooligosacharidy (FOS)?

GOS a FOS jsou v mléčných formulích poměrně často substituovány. Tyto mají od HMO jasné strukturální odlišnosti – nejsou větvené apod. Obsahují také jiné typy monosacharidů. U GOS a FOS také nebyl prokázán jiný než probiotický efekt.

A co děti, které nejsou kojené?

Řešením jsou formule obohacené o oligosacharidy mateřského mléka (např. 2'-FL, LNnT). Studiemi byla prokázána jejich bezpečnost a adekvátní růst a psychomotorický vývoj dítěte. Nebyly také prokázány žádné negativní vedlejší účinky těchto formulí (např. průjem). Vyšly už i studie prokazující jejich vhodnost v extenzivně hydrolyzovaných a aminokyselinových formulích u dětí s alergií na bílkovinu kravského mléka.

Závěrem je třeba zdůraznit, že HMO hrají v organismu mnoho důležitých rolí a snižují rizika některých infekcí a onemocnění. Jejich celkové složení se u jednotlivých žen liší a jejich substituce formou obohacení mléčných formulí je bezpečná i u dětí s ABKM.