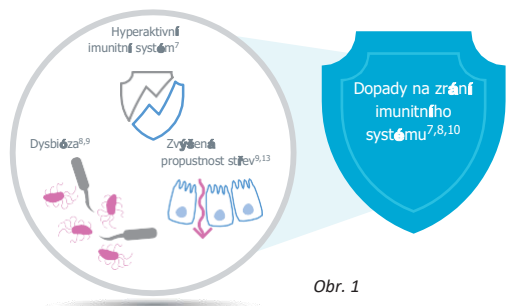


Oligosacharidy mateřského mléka část 2

Alergie na bílkovinu kravského mléka (ABKM) je imunitně zprostředkované onemocnění charakterizované alergickou reakcí na bílkovinu kravského mléka. ABKM je také spojena se zvýšenou propustností střev a změnou střevní mikrobioty, která ovlivňuje zrání imunitního systému a způsobuje u kojenců vyšší riziko vzniku infekcí a budoucích alergií. Je prokázáno, že oligosacharidy mateřského mléka (HMO) podporují imunitní systém kojenců a snižují riziko infekcí.

Kojenci s ABKM jsou vystaveni vyššímu riziku infekcí a budoucích alergií

Prvních 1 000 dní života je obdobím tzv. imunitního okna, které vytváří pevné základy pro budoucí zdraví dětí. Toto období je dobou rychlých fyziologických změn a přizpůsobivosti s významným potenciálem dlouhodobých účinků.¹ Je to také období zvýšené zranitelnosti.² Kojenci se rodí s funkčně nezralým střevem³ a vyvíjející se střevní mikrobiotou⁴ a imunitním systémem.⁵ Zrání těchto tří systémů je složité a úzce propojené.⁶



ABKM je **opakovaně se vyskytující imunitně zprostředkovaná alergická reakce** na jinak neškodnou bílkovinu kravského mléka¹¹ a je jednou z nejčastějších potravinových alergií, která postihuje až 3 % kojenců.¹¹ Klinické projevy se liší typem a závažností a mohou postihovat kůži a gastrointestinální (GI) a respirační trakt.¹² Děti s ABKM mívají také zvýšenou propustnost střev¹³ a pozměněné složení střevní mikrobioty (dysbióza),^{8,9} což může ovlivnit zrání imunitního systému (obr.1) a způsobovat dlouhodobé zdravotní následky.¹⁰ Potravinová alergie je spojena se zvýšeným rizikem infekcí:¹⁴⁻¹⁶

- Opakované ušní infekce v dětství^{14,15}: **2x**
- Infekce dýchacích cest v prvních dvou letech života¹⁶: **3,9x**

Děti s diagnostikovanou ABKM v kojeneckém věku mají do 10 let věku vyšší riziko respirační atopie a atopické dermatitidy:¹⁵

- Astma: **6,7x** • Atopický ekzém: **3,6x** • Alergická rýma: **3x**

Kojení je nejlepší

Kojení je zlatým standardem výživy kojenců a mělo by být vždy podporováno.¹² V případě ABKM může být vyžadováno vyloučení bílkoviny kravského mléka ze stravy matky.¹² Pokud kojení z jakéhokoli důvodu není možné, pak se doporučují speciální hypoalergenní formule s prokázanou klinickou účinností. U většiny kojenců s ABKM (~ 90 %) se jako první volba doporučují extenzivně hydrolyzovaná formule, zatímco formule na bázi aminokyselin jsou vyhrazeny pro ty, kteří mají závažné příznaky (~ 10 %).¹² Přestože eliminační dieta se speciálními hypoalergenními formulami zmírňuje příznaky, samotné vyloučení alergenu ze stravy imunitní systém nepodporuje.

HMO podporují imunitní systém

Mateřské mléko obsahuje velké množství nenutričních složek v podobě HMO, o nichž je známo, že podporují vývoj imunitního systému kojenců.¹⁷ Představují třetí nejčastěji zastoupenou pevnou složku po laktóze a tucích. Z přibližně 200 druhů HMO jsou 2'-fukosyllaktóza (2'FL) a lakto-N-neotetraóza (LNnT) dva z nejvýznamnějších HMO, obvykle tvoří více než 30 %.^{18,19} Unikátní struktura HMO je zásadním faktorem jejich čtyř přínosů pro imunitní systém:²⁰



1. HMO utváří střevní mikrobiotu v raném věku a selektivně podporují růst prospěšných bakterií, jako je *Bifidobacterium*.²¹



2. HMO brání růstu a adhezii patogenů tím, že působí jako návnadové receptory. Například bylo prokázáno, že 2'FL se váže na *Campylobacter jejuni* (běžná příčina průjmu u kojenců), což vede k jeho eliminaci ze střeva.²²



3. HMO pomáhají posilovat střevní bariéru tím, že vyvolávají diferenciaci a ovlivňují genovou expresi střevních buněk a povrchovou glykosylaci.²³



4. HMO přímo a nepřímo modulují slizniční a systémové imunitní funkce, což vede k dozrávání imunitního systému.¹⁷

Klinické přínosy 2'FL a LNnT

Již více než 50 let představují HMO, konkrétně 2'FL a LNnT, jednu z nezajímavějších oblastí výzkumu společnosti Nestlé. Výsledkem je 5 klinických studií s formulí suplementovanou strukturně identickými 2'FL a LNnT (nepocházející z mateřského mléka), a to jak u zdravých kojenců^{24,25}, tak u kojenců s ABKM.²⁶⁻²⁸

Posouzení hypoalergenity a bezpečnosti

Studie IVORY prokázala, že formule Althéra® HMO, extenzivně hydrolyzovaná formule na bázi syrovátky suplementovaná 2'FL a LNnT, je bezpečná i dobře tolerovaná u kojenců s ABKM. Splňuje široce přijímaná kritéria hypoalergenity Americké pediatrické akademie a s 95% spolehlivostí zajišťuje, že 90 % kojenců se zdokumentovanou ABKM nebude vykazovat žádnou reakci na formuli, a to za dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných podmínek.²⁶

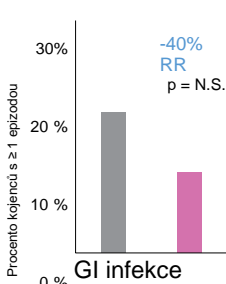
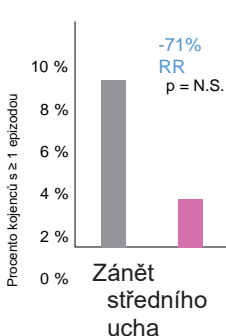
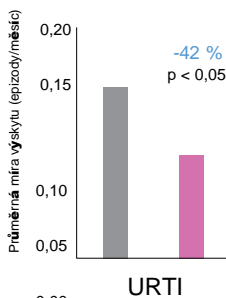
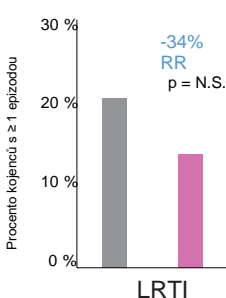
Efektivní úleva od příznaků a normální růst

Studie CINNAMON potvrdila, že formule Althéra® HMO účinně zmírňuje příznaky ABKM.²⁹ Formule Althéra® HMO dále podporovala normální růst v souladu s růstovými standardy WHO.²⁹

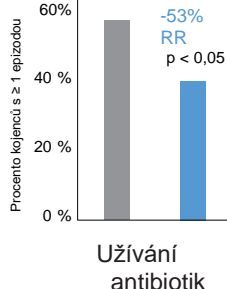
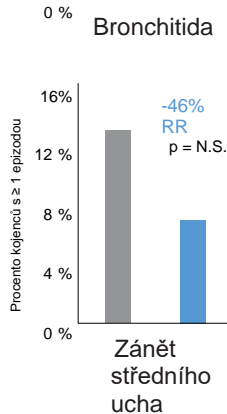
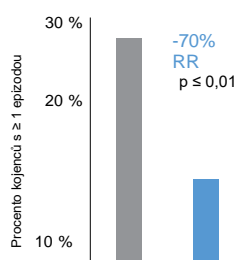
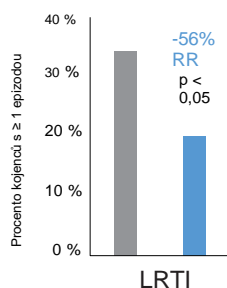
Snížení rizika infekcí

Ve studii CINNAMON měli kojenci krmení formulí Althéra® HMO o 42 % významně méně epizod infekcí horních cest dýchacích (obr. 2A). Byl také pozorován trend snížení rizika infekcí dolních dýchacích cest o 34 %, GI infekcí o 40 % a rovněž 71% snížení rizika zánětu středního ucha.²⁸ V analýze „per protocol“ bylo riziko zánětu středního ucha významně sníženo o 100 % ($p < 0,05$). Zatímco snížení rizika pro všechny infekce nebylo statisticky významné, tyto výsledky odpovídají významnému 55% snížení rizika pro infekce dolních dýchacích a 70% snížení rizika pro bronchitidu, které byly pozorovány u zdravých kojenců krmených standardní kojeneckou formulí suplementovanou stejným množstvím 2'FL a LNnT, kteří byli sledováni od narození a po delší časové období (obr. 2A a 2B).^{24,28,29} Klinická studie u zdravých kojenců také prokázala významné snížení souvisejícího užívání léků (obr. 2B).²⁴

A. Kojenci s ABKM (průměrný věk při zařazení: 3,2 měsíce; průměrná doba trvání studie: 8,8 měsíce)



B. Zdraví kojenci (zařazení před dovršením 14 dnů věku; průměrná doba trvání studie 12 měsíců)



Pozitivní vliv na střevní mikrobiotu

Bylo také prokázáno, že přidání 2'FL a LNnT ke standardní kojenecké formulí pozitivně posune složení střevní mikrobioty zdravých kojenců směrem ke složení jaké mají zdravé kojené děti, zejména k vyššímu počtu *Bifidobacteria*. Tato vylepšená mikrobiota byla spojena se sníženým užíváním antibiotik během prvního roku života.³⁰

Pokrok v řešení ABKM

Desítky let výzkumu pomohly lépe porozumět jedinečným vlastnostem HMO podporujícím imunitu.

Formule Althéra® HMO je určena pro účinnou úlevu od příznaků ABKM.^{12,26,29,31-34}

Navíc bylo prokázáno, že přidání 2'FL a LNnT

snižuje riziko infekcí.^{24,28,29} Údaje z klinických studií od

zdravých kojenců také naznačují, že suplementování

speciálních hypoalergenních formulí pomocí 2'FL a LNnT

by mohlo pomoci vyřešit dysbiózu střevní mikrobioty

pozorovanou u kojenců s ABKM. Další údaje se

očekávají v roce 2021 ze studie PLATYPUS, která

hodnotí růst kojenců s ABKM, kteří vyžadují formuli na

bázi aminokyselin a byli krmení formulí Alfamino® HMO.²⁷

DŮLEŽITÉ UPOZORNĚNÍ: Matky by měly být povzbuzovány, aby pokračovaly v kojení, i když jejich kojenci mají alergii na bílkovinu kravského mléka. Úplné vyloučení všech zdrojů bílkovin kravského mléka ze stravy matky obvykle vyžaduje kvalifikované nutriční poradenství. Pokud bude přijato rozhodnutí o použití speciální formuly určené pro kojení, je důležité poskytnout pokyny ohledně správného postupu přípravy, přičemž je třeba zdůraznit, že nepřevařená voda, nesterilizované lahve nebo nesprávné ředění mohou vést k onemocnění.

Formule pro zvláštní lékařské účely určená pro kojení musí být používána pod lékařským dohledem.

Literatura

1. The biology of the first 1,000 days. Taylor & Francis eBooks, 2018
2. Agosti M, et al. *Pediatr Med Chir* 2017;39(2):157
3. Chin AM, et al. *Semin Cell Dev Biol* 2017;66:81-93
4. Robertson RC, et al. *Trends Microbiol* 2019;27(2):131-47
5. Holt PG, Jones CA. *Allergy* 2000;55:688-97
6. Dzidic M, et al. *Med Sci* 2018;6(3):56
7. Crittenden RG, Bennett LE. *J Am Coll Nutr* 2005;24(6suppl):582-91
8. Azad MB, et al. *Clin Exp Allergy* 2015;45(3):632-43
9. Thompson-Chagoyan OC, et al. *Int Arch Allergy Immunol* 2011;156(3):325-32
10. Tanaka M, Nakayama J. *Allergol Int* 2017;66(4):515-22
11. Flom JD, Sicherer SF. *Nutrients* 2019;11:1051
12. Koletzko S, et al. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;55(2):221-9
13. Jalonen T. *J Allergy Clin Immunol* 1991;88(5):737-42
14. Juntti H, et al. *Acta Otolaryngol* 1999;119(8):867-73
15. Tikkanen S, et al. *Acta Paediatr* 2000; 89(10):1174-80
16. Woicka-Kolejwa K, et al. *Postepy Dermatol Allergol* 2016;33(2):109-13
17. Donovan SM, Comstock SS. *Ann Nutr Metab* 2016;69(suppl2):42-51
18. Yu ZT, et al. *Glycobiology* 2013;23(11):1281-92
19. Newburg DS, et al. *Glycobiology* 2004;14(3):253-63
20. Bode L and Jantscher-Krenn E. *Adv Nutr.* 2012;3(3):383S-391S
21. Garrido D, et al. *Microbiology* 2013;159(Pt4):649-6422. Ruiz-Palacios GM, et al. *J Biol Chem* 2003;278(16):14112-2023. Bode L. *Glycobiology* 2012;22(9):1147-6224. Puccio G, et al. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017;64(4):624-31
25. Riechmann ER, Presentation at SEGHP Congress, Santander, May 2019
26. Nowak-Węgrzyn A, et al. *Nutrients* 2019;11(7):E1447
27. Nestlé Health Science, data on file. PLATYPUS study
28. Vandenplas Y, et al. Presentation at EAACI Digital Congress, June 2020
29. Vandenplas Y, et al. Presentation at PAAM Congress, Florence, Italy, October 2019
30. Berger B, et al. *mBio* 2020;11(2):e03196-19
31. Nowak-Węgrzyn A, et al. *Allergy* 2019;74(8):1582-4
32. Niggemann B, et al. *Pediatr Allergy Immunol* 2008;19(4):348-54
33. Vandenplas Y, et al. *Acta Paediatr* 2013;102(10):990-8
34. Nowak-Węgrzyn A, et al. *Clin Pediatr* 2015;54:264-72

Obrázek 2: Snížení nežádoucích účinků hlášených rodiči a užívání léků v randomizovaných, dvojité zaslepených, kontrolovaných studiích.

A. Výsledky u kojenců s ABKM (CINNAMON) srovnávající formulí Althéra® HMO s 2'FL a LNnT (ružová) s kontrolní formulí (Althéra®) bez 2'FL a LNnT (šedá).

B. B. Výsledky u zdravých kojenců porovnávající standardní kojeneckou formulí s 2'FL a LNnT (modrá) s kontrolní standardní kojeneckou formulí bez 2'FL a LNnT (šedá).

LRTI: infekce dolních dýchacích cest; URTI: infekce horních cest dýchacích;

N.S.: nevýznamné; RR: snížení rizika.