

Imunomodulační efekt oligosacharidů mateřského mléka a potenciál v prevenci alergických onemocnění

MUDr. Jakub Pecl, MBA^{1,2}, MUDr. Matěj Hrunka^{1,2}, MUDr. Tereza Pinkasová^{1,2}

¹Pediatrická klinika, Fakultní nemocnice Brno

²Lékařská fakulta Masarykovy univerzity v Brně

Prevalence alergických onemocnění v současné době dosahuje epidemických rozměrů. Odhaduje se, že některým z těchto onemocnění trpí celosvětově téměř 1 miliarda jedinců z celosvětové populace, přičemž ve vyspělých zemích patří alergická onemocnění mezi nejčastější chronická onemocnění. Po nárůstu respiračních alergických onemocnění jsou potravinové alergie označovány jako druhá vlna tohoto epidemického nárůstu. Vzhledem k dosavadní praktické absenci možnosti kauzální léčby je kladen důraz na možnosti primární a sekundární prevence zejména potravinových alergií. Využití specifických složek stravy v raném dětství, které by mohly pomoci předcházet či snížit závažnost alergických onemocnění, je slibnou možností dlouhodobého ovlivnění vyvíjejícího se imunitního systému dětí. Mateřské mléko je unikátní tělesná tekutina obsahující komplexní směs oligosacharidů poskytující vše potřebné pro optimální růst a vývoj dítěte a tento fakt ilustruje i doporučení Evropské akademie alergologie a klinické imunologie (EAACI) výlučného kojení v prvních 4–6 měsících v rámci primární prevence alergických onemocnění. Oligosacharidy mateřského mléka jsou považovány za jednu z jeho klíčových složek mající komplexní biologické účinky, a přesto nejsou obsaženy ve většině v současné době dostupných kojeneckých formulí. Předkládáme souhrn poznatků o oligosacharidech mateřského mléka, které jsou nově dostupné pro výživu uměle živených kojenců jako součást některých mléčných formulí ve snaze zpřístupnit četné benefity i dětem, které kojení být nemohou.

Klíčová slova: oligosacharidy, mateřské mléko, alergie, kravské mléko, mikrobiom, tolerance.

Immunomodulatory effect of human milk oligosaccharides and their potential role in allergic disease prevention

The prevalence of allergic diseases is currently reaching epidemic proportions. It is estimated that nearly 1 billion of the global population suffer from some of these diseases worldwide, with allergic diseases being among the most common chronic diseases in developed countries. After the increase in respiratory allergic diseases, food allergies are referred to as the second wave of this epidemic increase. Given the practical absence of the possibility of causal treatment to date, emphasis is placed on the possibilities of primary and secondary prevention especially of food allergies. The use of specific dietary components in early childhood, which could help prevent or reduce the severity of allergic diseases, is a promising option for long-term influence on the developing immune system of children. Breast milk is a unique body fluid containing a complex mixture of oligosaccharides providing everything necessary for the optimal growth and development of the child, and this fact is also illustrated by the recommendation of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) of exclusive breastfeeding in the first 4–6 months as part of the primary prevention of allergic diseases. Oligosaccharides of breast milk are considered one of its key components having complex biological effects, and yet they are not included in the majority of currently available infant formulas. We present a summary of knowledge about the oligosaccharides of human milk, which are newly available for the nutrition of artificially fed infants as part of some milk formulas in an effort to make numerous benefits available even to children who cannot be breastfed.

Key words: oligosaccharides, human milk, allergy, cow's milk, microbiome, tolerance.



MUDr. Jakub Pecl, MBA
Pediatrická klinika FN Brno a LF MU, Brno
pecl.jakub@fnbrno.cz

Cit. zkr: Pediatr. praxi. 2023;24(5):316-320

Článek přijat redakcí: 13. 9. 2023

Článek přijat k publikaci: 18. 9. 2023

INZERCE

Úvod

Alergická onemocnění jsou výsledkem interakce polygenních genetických faktorů a nesčetných vlivů epigenetických, z nichž výlučné kojení po dobu 4–6 měsíců se řadí ke stěžejním preventivním opatřením (1). Mateřské mléko je komplexní, živá tekutina obsahující vyjma makro a mikronutrientů imunokompetentní buňky, imunoglobuliny, cytokiny a chemokiny, růstové faktory a hormony, ale také prebiotické oligosacharidy, potravinové alergeny, bakterie a viry (2). Oligosacharidy mateřského mléka (dále OMM) jsou směsí převážně nestravitelných komplexních sacharidů. Složením se jedná o molekulu glukózy a galaktózy (laktózové jádro) asociované s jedním či více N-acetylglukosaminů, fukózy a zbytků kyseliny sialové. V současné době bylo identifikováno již více než 200 různých OMM, přičemž 2-fukosyllaktóza (dále 2-FL) a lakto-N-tetraóza tvoří přibližně 30 % všech oligosacharidů zastoupených v lidském mateřském mléce (3). Strukturně odlišné oligosacharidy mají odlišnou biologickou aktivitu (4). OMM jsou po laktóze a tucích třetí nejhojněji zastoupenou složkou mateřského mléka (Tab. 1) (5).

Tab. 1. Pevné složky mateřského mléka
(Adaptováno od Živkovic, et al. PNAS; 2013)

laktóza (70 g/l)	
oligosacharidy (5–20 g/l)	2- a 3-fukosyllaktóza laktodifukohexaóza a laktodifukotetraóza lakto-N-(Neo)tetraóza sialyllakto-N-tetraóza lakto-N-fukopentaóza 3-and 6-sialyllaktóza
tuky (40 g/l)	

OMM co do množství i složení jsou výrazně interindividuálně variabilní, což souvisí s geneticky danou aktivitou enzymů fukosyltransferázy (dále FT) závislých na geneticky daném sekreторickém stavu matky (cca 80 % žen má vysokou aktivitou FT 2. typu) a její Lewis krevní skupinou (aktivita FT 3. typu) (6). Heterogenita sekreторického stavu matky určuje, že přibližně pro 20 % kojených dětí není mateřské mléko zdrojem fukosylovaných oligosacharidů, což ve výsledku může vést k nižší kolonizaci střeva bifidobakteriemi (7). Dieta, etnicita, parita a nutriční stav matky také ovlivňují složení OMM v mateřském mléce, ale oproti genetickým faktorům mají zanedbatelný vliv a výsledky studií nejsou v tomto ohledu jednoznačné (8). Množství

OMM v mateřském mléce se ale také mění u každé matky v průběhu laktace (kolostrum 20–25 g/l OMM, zralé mateřské mléko 5–20 g/l) (9). Během prvních osmi měsíců laktace klesá množství 2-fukosyllaktózy z přibližně 2 na 1,1 g/kg a lakto-N-(Neo)tetraózy ze 180 na 50 mg/kg, což ilustruje ochranný význam těchto OMM v časném období života.

V kravském mléce je obsah komplexních oligosacharidů prakticky zanedbatelný (přibližně 0,1 g/l), proto výrobci kojeneckých formulí přistoupili k obohacování formulí těmito oligosacharidy s cílem přiblížit vlastnosti formulí mateřskému mléku (10).

Modulace mikrobiomu

Střeva kojených dětí je v průběhu prvního roku života osídlováno mikrobiotou o relativně nízké rozmanitosti. První zmínky o převažující kolonizaci střeva kojených dětí bifidobakteriemi byly publikovány již před více než sto lety a v současnosti je u těchto dětí prokázána přibližně 75% převaha gram-pozitivních bakterií čeledi Bifidobacteriaceae (11).

Tento osídlovací vzor je podporován OMM, které jsou důležitým selektivním substrátem řídícím úvodní kolonizaci střeva kojence (12). Naprostá většina OMM se ve střevě kojenců nevstřebává, ale stimulují růst anebo aktivitu určitých zdraví prospěšných bakterií, čímž se řadí mezi prebiotika. Až 99 % OMM je metabolizováno střevní mikrobiotou a podílí se tak na formování jejího složení (5). Rozvoj střevní mikrobioty do značné míry podmiňuje komplexní rozvoj imunitních funkcí dětí včetně indukce orální tolerance neškodných potravin a kmenzální mikrobioty, přičemž střevní dysbióza, stav, kdy je vzájemně prospěšná rovnováha mezi mikrobiotou a jejím hostitelem narušena, často předchází manifestaci alergických onemocnění (13). HMO a další determinanty rané kolonizace střeva kojenců (například způsob porodu, kojení, podávání antibiotik) mají tak vliv na rozvoj alergických onemocnění (14). Až v průběhu druhého roku života dochází u plně kojených dětí fyziologicky k diverzifikaci střevní mikrobioty, čímž se složením blíží mikrobiotě dospělého typu. U dětí s potravinovou alergií byly dokumentovány významné rozdíly ve složení střevního mikrobiomu zejména v dominanci bakterií čeledi Enterobacteriaceae (například *Escherichia coli*, shigelly a salmonelly), bakterie

rodu Clostridium, které jinak převažují u starších dětí a v dospělosti, ve srovnání s dětmi bez potravinové alergie, u kterých převažují bakterie čeledi Bifidobacteriaceae (15, 16). Pouze některé bifidobakterie a Laktobacily jsou schopné fermentovat OMM za vzniku mastných kyselin s krátkým řetězcem, jako je laktát, acetát a butyrát, čímž jednak poskytují energetický substrát pro enterocyty a intaktní těsné spoje mezi nimi, jež jsou esenciální pro udržení slizniční bariéry, ale také stimulují produkci protektivního hlenového biofilmu pohárkovými buňkami. Bariérová funkce střevní sliznice představuje první obranou linii vrozené části imunitního systému proti infekčním agens, ale i nativním, potenciálně alergenním bílkovinám potravin (4). Mastné kyseliny s krátkým řetězcem navíc představují další energetický substrát bifidogenních bakterií. Časná, relativně uniformní kolonizace střeva dítěte má zásadní vliv na rozvoj imunitního systému dítěte a podílí se i na jeho protizánětlivém směřování v pozdějším životě (17). Mastné kyseliny s krátkým řetězcem prostřednictvím inhibice NF-κB cesty inhibují proliferaci buněk prezentujících antigen, makrofágů a dendritických buněk a současně stimulují diferenciaci regulačních CD4+CD25+FoxP3+ T lymfocytů. Toto jsou jen některé z výčtu mechanismů, kterými se mastné kyseliny s krátkým řetězcem v důsledku podílejí na fyziologickém programování imunitního systému a na prevenci alergické nemoci (18).

Recentní randomizovaná dvojité zaslepená multicentrická studie analyzovala vliv přídatku dvou OMM (2-FL a lakto-N-(Neo)-tetraóza) ke kojenecké formuli na složení střevního mikrobiomu ve srovnání s dětmi s formulí bez OMM a dětmi plně kojenými. Suplementace OMM významně přiblížila složení střevního mikrobiomu dětí na umělé výživě dětem plně kojeným a zároveň byla u těchto dětí zjištěna významně nižší potřeba antibiotické léčby ve věku do 3 měsíců (19).

Falešné cíle pro gastrointestinální patogeny

Fukosylované OMM svojí strukturou napodobují glykany na povrchu buněk střevní sliznice. Účinkují tak ve střevním lumen jako solubilní receptory pro vazbu povrchových lektinů bakteriálních patogenů, čímž brání jejich adherenci ke sliznici. Četné in vitro a animální studie prokázaly, že různé OMM

se tímto mechanismem podílejí na prevenci nejen gastrointestinálních infekčních onemocnění (Salmonella, Campylobacter jejuni, Streptococcus agalactiae, rota- a noroviry, virus chřipky, HIV). Nepřímo se OMM tímto mechanismem mohou podílet na udržení bariérové funkce střeva a nastolení orální tolerance po kontaktu s neškodnými bílkovinami (9).

Modulace imunitního systému

OMM přímo ovlivňují imunitní systém modulací sekrece cytokinů buňkami střevní sliznice a imunokompetentními buňkami slizničního střevního imunitního systému (tzv. GALT). V procesu alergické senzibilizace dochází ke kontaktu neškodných bílkovin z prostředí přes často narušenou epiteliální bariéru střeva, respiračního traktu či kůže s antigen prezentujícími buňkami vrozené imunity (zejména dendritické buňky), které polarizují naivní pomocné lymfocyty ve prospěch populace 2. typu, jejichž aktivitou (například sekrece IL-4 a 13) dochází k izotypovému přesmyku B-lymfocytů a produkci alergen specifických IgE (20). Vazbou alergenu se specifickými IgE na vysokoafinních receptorech povrchu žírných buněk dochází k jejich přemostění a spuštění nitrobuněčné kaskády vedoucí k uvolnění histaminu a řady dalších biologicky aktivních molekul, které mají za následek vlastní alergické projevy. Mimo intaktní epiteliální bariéry je právě rovnováha mezi 1. a 2. populací pomocných lymfocytů klíčovým faktorem při fyziologické maturaci i regulaci imunitního systému (Obr. 1). Imunitní systém novorozence je charakterizován relativní převahou cytokinů odpovědi pomocných lymfocytů 2. typu (21). Eiwegger se spoluautory opakovaně prokázal, že sialylované OMM in vitro stimulují produkci cytokinů pomocných lymfocytů 1. typu, jmenovitě interferonu gamma a IL-10, v pupečnickové krvi novorozenců a snižují produkci IL-13, cytokinu odpovědi alergen-specifických T-lymfocytů 2. typu, čímž žádoucím způsobem polarizují ve prospěch Th1 odpovědi (22, 23).

Indukce T regulačních buněk, sekrece imunoregulačního cytokinu IL-10, nepřímá stabilizace membrány žírných buněk a modulace aktivity enterocytů alergenem prostřednictvím ovlivnění vazby komplexu antigen-IgE jsou animálními studiemi prokázané mechanismy, kterými nestavitelné oligosacharidy (konkré-

tně 2-FL and 6-sialyllaktóza) mohou zmírňovat projevy alergických onemocnění (24, 25).

Prospektivní, randomizovaná dvojité zaslepená kontrolovaná studie z roku 2016 analyzovala efekt podávání formule obohacené o 2-FL na imunologické parametry u zdravých, donošených kojenčů. Byly srovnávány profily 317 dětí živěných výlučně umělou formulí a 107 dětí výlučně kojených od 5. dne do 4 měsíců života. Analýzou koncentrací cytokinů v periferní krvi a v supernatantu získaném po stimulaci mononukleárních leukocytů izolovaných z periferní krve a stimulovaných k proliferaci fytohemaglutininem nebo expozicí respiračně-syncytiálnímu viru. Děti výlučně kojené nebo živěné formulími obohacenými o 2-FL shodně vykazovaly výsledky s o 29–83 % nižšími koncentracemi plazmatických zánětlivých cytokinů (IL-1ra, IL-1a a β, IL-6, TNF-α) ($P \leq 0,05$) než kojenci z kontrolní skupiny krmení formulí obohacenou pouze o galakto-oligosacharidy. Studie prokázala, že kojenci, kteří dostávali umělou výživou doplněnou o 2-FL vykazují významně nižší profily plazmatických a ex vivo zánětlivých cytokinů, podobně jako výlučně kojené děti z referenční skupiny (26). Robustní prospektivní kanadská studie CHILD z roku 2018 porovnávala profily relativního zastoupení 19 různých OMM a celkové množství OMM v mateřském mléce se stupněm senzibilizace na potravinové alergenidy do 1 roku věku. Byla prokázána významně nižší senzibilizace u dětí živěných mateřským mlékem s vyšším celkovým obsahem oligosacharidů. Na základě analýzy bylo definováno 10 OMM, jejichž vyšší obsah v mateřském mléce byl spojen s nižším rizikem potravinové senzibilizace (například lakto-N-(Neo)-tetraóza, lakto-N-fukopentaóza, sialyl-N-tetraóza a fukosyllakto-N-hexaóza) (27).

Malá část OMM (1–2 %) se střevní sliznicí vstřebává a dostává se tak do systémové cirkulace, což umožňuje systémové imunomodulační účinky, ale také ovlivnění mikrobiomu dýchacích cest. Tento mechanismus může být jedním z vysvětlení dokumentované nižší prevalence průduškového astmatu, ale také respirační nemoci u dětí kojených ve srovnání s dětmi živěnými umělými formulími (28). V roce 2016 bylo regresní analýzou dat získaných dvojité zaslepenou, placebem kontrolovanou studií, bylo zjištěno, že kojenci narození císařským řezem, kteří jsou zatíženi vyšším rizikem alergických onemocnění, mají ve 2 letech věku nižší

riziko rozvoje atopické dermatitidy, pokud jsou živěni mateřským mlékem s vysokým obsahem 2-FL (29). Bohužel riziko potravinové alergie ani jednotlivé složky OMM nebyly v této studii analyzovány.

Ve studii z roku 2017 bylo 185 dětí randomizováno do skupiny živěných mléčnou formulí s nehydrolyzovanou kravskou bílkovinou obohacenou o OMM 2-FL a lakto-N-(Neo)-tetraózu nebo do skupiny bez OMM. Mimo bezpečnost a srovnatelné růstové parametry dětí v obou skupinách bylo v intervenční skupině ve srovnání s kontrolní zaznamenán významně nižší počet bronchitid ve věku 4 (2,3 % vs. 12,6 %), 6 (6,8 % vs. 21,8 %) a 12 měsíců (10,2 % vs. 27,6 %), infekcí dolních cest dýchacích během celého prvního roku života (19,3 % vs. 34,5 %). Děti živěné formulí s OMM oproti kontrolní skupině zároveň dostávaly méně antipiretik (15,9 % vs. 29,9 % ve věku 4 měsíců) a antibiotik (42,0 % vs. 60,9 % v prvním roce života) (30).

Závěr

Je zřejmé, že za prospěšnými účinky mateřského mléka na vývoj lidského organismu je komplex mnoha faktorů včetně bezprostředního kontaktu mezi matkou a dítětem. Strukturně odlišné oligosacharidy mají nepochybně též odlišnou biologickou aktivitu a je třeba dalšího výzkumu jednotlivých OMM k jejich plnému pochopení. Nicméně prezentované výsledky studií zabývajících se účinky OMM prokazují přesah jejich prebiotického směřování mikrobiomu směrem k přímému ovlivnění vyvíjejícího se imunitního systému ve smyslu přispění k vyváženější Th1/Th2 cytokinové odpovědi a prevenci nemoci včetně rozvoje alergických onemocnění (Tab. 2). Přidání směsi OMM do umělé kojenecké výživy strukturálně i kvantitativně co nejpodobněji mateřskému mléku může poskytnout dětem, které nemohou být kojeny, řadu výhod.

Tab. 2. Mechanismy účinku oligosacharidů mateřského mléka

- substrát pro růst zdravých prospěšných bakterií v gastrointestinálním traktu
- neutralizace patogenních bakterií a jejich toxinů a zabránění jejich vazbě na povrch hostitelských buněk
- přímá modulace slizničního imunitního systému

Autor práce prohlašuje, že vznik a publikace článku byla podpořena firmou Nestlé.

LITERATURA

- Greer FR, Sicherer SH, Burks AW, et al. The Effects of Early Nutritional Interventions on the Development of Atopic Disease in Infants and Children: The Role of Maternal Dietary Restriction, Breastfeeding, Hydrolyzed Formulas, and Timing of Introduction of Allergenic Complementary Foods. *Pediatrics*. 2019;143(4):e20190281.
- Andreas NJ, Kampmann B, Mehring Le-Doare K. Human breast milk: A review on its composition and bioactivity. *Early Hum Dev*. 2015;91(11):629-635.
- Samuel TM, Binia A, de Castro CA, et al. Impact of maternal characteristics on human milk oligosaccharide composition over the first 4 months of lactation in a cohort of healthy European mothers. *Sci Rep*. 2019;9(1):11767.
- Vandenplas Y, Berger B, Carnielli VP, et al. Human Milk Oligosaccharides: 2'-Fucosyllactose (2'-FL) and Lacto-N-Neotetraose (LNnT) in Infant Formula. *Nutrients* 2018;10:1161.
- Ruhaak LR, Stroble C, Underwood MA, Lebrilla CB. Detection of milk oligosaccharides in plasma of infants. *Anal Bioanal Chem*. 2014;406(24):5775-5784.
- McGuire MK, Meehan CL, McGuire MA, et al. What's normal? Oligosaccharide concentrations and profiles in milk produced by healthy women vary geographically. *Am J Clin Nutr*. 2017;105(5):1086-1100.
- Lewis ZT, Totten SM, Smilowitz JT, et al. Maternal fucosyltransferase 2 status affects the gut bifidobacterial communities of breastfed infants. *Microbiome*. 2015;3:13.
- Tonon KM, de Moraes M, Abrão FV, et al. Maternal and Infant Factors Associated with Human Milk Oligosaccharides Concentrations According to Secretor and Lewis Phenotypes. *Nutrients*. 2019;11:1358.
- Bode L. Human milk oligosaccharides: every baby needs a sugar mama. *Glycobiology*. 2012;22(9):1147-1162.
- Urashima T, Taufik E, Fukuda K, et al. Recent advances in studies on milk oligosaccharides of cows and other domestic farm animals. *Biosci. Biotechnol. Biochem*. 2013;77:455-466.
- Garrido D, Dallas DC, Mills DA. Consumption of human milk glycoconjugates by infant-associated bifidobacteria: mechanisms and implications. *Microbiology*. 2013;159(Pt 4):649-664.
- Stewart CJ, Ajami NJ, O'Brien JL, et al. Temporal development of the gut microbiome in early childhood from the TEDDY study. *Nature*. 2018;562:583-588.
- Mowat AML. To respond or not to respond – a personal perspective of intestinal tolerance. *Nat Rev Immunol*. 2018;18:405-415.
- Azad MB, Konya T, Guttman DS, et al. CHILD Study Investigators. Infant gut microbiota and food sensitization: associations in the first year of life. *Clin Exp Allergy*. 2015;45(3):632-643.
- Kourosh A, Luna RA, Balderas M, et al. Fecal microbiome signatures are different in food-allergic children compared to siblings and healthy children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2018;29(5):545-554.
- Fieten KB, Totte JEE, Levin E, et al. Fecal microbiome and food allergy in pediatric atopic dermatitis: a cross-sectional pilot study. *Int Arch Allergy Immunol*. 2018;175:77-84.
- Tanaka M, Nakayama J. Development of the gut microbiota in infancy and its impact on health in later life. *Allergol Int*. 2017;66(4):515-522.
- Zuurveld M, van Witsenburg NP, Garssen J, et al. Immunomodulation by Human Milk Oligosaccharides: The Potential Role in Prevention of Allergic Diseases. *Front Immunol*. 2020;11:801.
- Berger B, Porta N, Foata F, et al. Linking Human Milk Oligosaccharides, Infant Fecal Community Types, and Later Risk To Require Antibiotics. *mBio*. 2020;11(2):e03196-19.
- Gour N, Wills-Karp M. IL-4 and IL13 signalling in allergic airway disease. *Cytokine*. 2015;75:68-78.
- Levy O. Innate immunity of the newborn: basic mechanisms and clinical correlates. *Nat Rev Immunol*. 2007;7:379-390.
- Eiwegger T, Stahl B, Haidl P, et al. Prebiotic oligosaccharides: in vitro evidence for gastrointestinal epithelial transfer and immunomodulatory properties. *Pediatr Allergy Immunol*. 2010;21:1179-1188.
- Eiwegger T, Stahl B, Schmitt J, et al. Human milk – derived oligosaccharides and plant – derived oligosaccharides stimulate cytokine production of cord blood T-cells in vitro. *Pediatr Res*. 2004;56:536-540.
- Castillo-Courtade L, Han S, Lee S, et al. Attenuation of food allergy symptoms following treatment with human milk oligosaccharides in a mouse model. *Allergy*. 2015;70(9):1091-1102.
- Verheijden KA, Willemsen LE, Braber S, et al. Dietary galacto-oligosaccharides prevent airway eosinophilia and hyperresponsiveness in a murine house dust mite-induced asthma model. *Respir Res*. 2015;16(1):17.
- Goehring KC, Marriage BJ, Oliver JS, et al. Similar to Those Who Are Breastfed, Infants Fed a Formula Containing 2'-Fucosyllactose Have Lower Inflammatory Cytokines in a Randomized Controlled Trial. *J Nutr*. 2016;146(12):2559-2566.
- Miliku K, Robertson B, Sharma AK, et al. Human milk oligosaccharide profiles and food sensitization among infants in the CHILD Study. *Allergy*. 2018;73(10):2070-2073.
- Dogaru CM, Nyffenegger D, Pescatore AM, et al. Breastfeeding and childhood asthma: systematic review and meta-analysis. *Am J Epidemiol*. 2014;179(10):1153-1167.
- Sprenger N, Odenwald H, Kukkonen AK, et al. FUT2-dependent breast milk oligosaccharides and allergy at 2 and 5 years of age in infants with high hereditary allergy risk. *Eur J Nutr*. 2017;56(3):1293-1301.
- Puccio G, Alliet P, Cajazzo C, et al. Effects of Infant Formula With Human Milk Oligosaccharides on Growth and Morbidity: A Randomized Multicenter Trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;64(4):624-631.