

Prebiotika a kojenecká výživa

prof. MUDr. Josef Sýkora, Ph.D.

Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Plzni, Fakultní nemocnice Plzeň, Dětská klinika

Souhrnný článek diskutuje současné znalosti o účinku kojenecké výživy suplementované prebiotiky a ovlivnění zdravotního stavu s důrazem na randomizované kontrolované klinické studie.

Klíčová slova: prebiotika, bakteriální kolonizace, kojení, kojenecká výživa.

Prebiotics in infant nutrition

This manuscript focuses on the known health benefits and the potential uses of prebiotics in infant feeding featuring well-designed and carefully conducted randomised controlled trials.

Key words: prebiotics, bacterial colonization, breast feeding, infant formula.

Pediatr. praxi 2011; 12(3): 180–185

Úvod

Mateřské mléko (MM) představuje složením přirozeně nenahraditelný a optimální způsob výživy kojenců. Kojení je spojeno s různými výhodami pro dítě, matku, rodinu i celou společnost (zdravotní, nutriční, imunologické, sociální, psychologické, ekonomické, ekologické) (1). MM je druhově specifické, kvalitativně jedinečné a považuje se za referenční model pro ostatní druhy náhradní kojenecké výživy (kojenecké formule). Cílem výzkumných aktivit je, aby se kojenecké formule co nejvíce podobaly svým složením MM a byly stejně výhodné a prospěšné jako MM. Nejde však jen o optimální množství nutričních, minerálních, stopových prvků a vitamínů. Důležitý je také obsah přirozeně se vyskytujících funkčních aktivně působících ochranných látek charakteru oligosacharidů (prebiotika), které jsou v MM izolovány. Oligosacharidy pomáhají kojenci různým způsobem optimálně ovlivňovat složení střevní mikroflóry (mikrobiom) a současně adekvátním způsobem posilovat jeho vlastní imunitu a ovlivňovat zdravý vývoj (tabulka 1).

Bakterie jako ubikviterní mikroorganismy jsou důležitým faktorem ovlivňujícím zdraví člověka. Současné úsilí optimalizovat střevní mikrobiální prostředí a ovlivnit zdravý vývoj zvýšilo zájem o doplnění zdravých prospěšných mikroobů, tzv. bioterapeutických agens (probiotik) a oligosacharidů (prebiotik) do kojeneckých formulí (2). Využití prebiotik a/nebo probiotik v kojenecké výživě by mělo být založeno na randomizovaných kontrolovaných studiích (3, 4, 5, 6).

Střevní bakteriální kolonizace a vývoj střevní mikroflóry u kojenců

V době porodu je gastrointestinální trakt (GIT) novorozence podobně jako plodu sterilní, dochází však rychle k bakteriální kolonizaci, která je významným způsobem ovlivněna gestačním věkem novorozence, druhem porodu a cha-

Tabulka 1. Účinky prebiotik

Potvrzené
Selektivní proliferace zdravých prospěšných mikroobů (laktobacily, bifidobakterie)
Ovlivnění charakteru stolice (změkčení stolice, frekvence)
Předpokládané
Zvýšená odolnost trávicího traktu ke kolonizaci patogenními mikroby
Ovlivnění imunologických procesů v trávicím traktu
Antiadhezivní efekt a omezení vazby patogenů na kolonocyty
Stimulace prospěšných mikrobiálních aktivit následkem selektivní fermentace
■ produkce mastných kyselin se středně dlouhým řetězcem
■ produkce kyseliny mléčné a octové
■ trofický a antineoplastický efekt
■ stimulace peristaltiky tlustého střeva
■ de novo lipogeneze s redukcí hladiny cholesterolu v séru
■ snížené pH (zvýšená absorpce Ca a Mg, nepříznivé prostředí pro enterické patogeny)

rakterem výživy (5). Novorozenci po porodu císařským řezem, nezralí a/nebo perinatálně nebo postnatálně exponovaní antibiotikům mají opožděnou kolonizaci komenzálními kmeny. Po vaginálním porodu kojené a nekojené děti krmené kojeneckými formulami mají podobnou bakteriální kolonizaci v 2 dnech věku. V 7 dnech věku již asi 2/3 dětí krmených kojeneckými formulami je osídlena převážně *Bacteroides fragilis* ve srovnání s pouze 22% kojených dětí. Ve čtyřech týdnech života v rozvojových zemích u kojených dětí je převaha kolonizace bifidobakteriemi, zatímco u dětí nekojených dominantní zastoupení bifidobakterií chybí. V průmyslově vyspělých zemích však nejsou rozdíly mezi kojenými a nekojenými dětmi tak významné (6). Po zavedení tuhé stravy do výživy u kojených dětí se dominantní převaha bifidobakterií ztrácí. Složení střevní mikroflóry se po 1. roce života významným způsobem nemění. Složení u starších dětí a dospělých proto není příliš odlišné, bakteriální kolonizace je převážně anaerobního typu a stravou je ovlivněna jen nevýznamně.

Střevní slizniční obranný systém je nedílnou součástí složitějšího imunoregulačního mechanismu, který zahrnuje střevní mikroflóru. Rozpoznání antigenů začíná brzy po porodu a je významným způsobem ovlivněno různými procesy, které probíhají v GIT časně po narození. Výživa, bakteriální kolonizace a včasná expozice potenciálním infekčním patogenům, antibiotikům a také genotyp novorozence moduluje adaptivní imunitu. Výskyt různých imunopatologických chorob může být pravděpodobně ovlivněn dysregulací nebo nesouladem vývoje střevního slizničního systému v časném období vývoje kojence (7). Příkladem jsou choroby atopické (astma, ekzém, alergická rýma) nebo autoimunitní (diabetes mellitus 1. typu, Crohnova choroba) (8).

Molekulární základ ovlivnění přirozené i získané imunity spočívá v rozpoznání a odpovědi T lymfocytů na molekuly odvozené ze složek potravy a degradace bakterií v GIT (7). Důležité spouštěcí molekuly v tomto procesu jsou také oligosacharidy a nukleotidy. Toll-like receptory T lymfocytů usnadňují rozpoznání těchto mole-

kul při odpovědi specializovaných T lymfocytů při opakované expozici na stejné a/nebo podobné molekuly. Toto rozpoznání specifických oligosacharidů T lymfocyty ve vazbě na střevní patogeny a rovnováha Th1 a Th2 lymfocytární odpovědi hraje důležitou roli v prevenci různých chorob. V případě chybění odpovídající bakteriální kolonizace existuje predominance Th2 odpovědi, která se může podílet na sledovaném zvýšeném výskytu alergických a autoimunitních chorob v posledních desetiletích.

Výživa kojenec v časném období, střevní mikrobiální prostředí a všechny uvedené faktory ovlivňující střevní bakteriální kolonizaci a imunitní funkce jsou důležité klíčové faktory ovlivňující zdravý vývoj kojenec. Probiotika, postbiotické bakteriální produkty, prebiotika a kojenecká výživa jsou důležitou oblastí výzkumu rozšiřující pozitivní účinky na adekvátní vývoj slizničního imunitního systému, bakteriální kolonizaci a zdravý vývoj kojenec.

Definice

Prebiotika: Jedná se o nestravitelné součásti potravy, které prospěšným způsobem ovlivňují hostitele selektivní stimulací příznivého růstu a/nebo aktivity 1 nebo více původních probiotických bakterií v trávicím traktu (3, 4, 6, 9).

Probiotika: Jsou živé, zdraví prospěšné mikroorganismy, jejichž orální suplementace nebo obohacení potravin v dostatečném množství ovlivní střevní mikroflóru hostitele a mají potenciálně zdravý prospěšný efekt (3, 4, 6, 9).

Synbiotika: Produkty, které obsahují jak probiotika, tak prebiotika a mají většinou synergický efekt (3, 4, 6, 9).

Postbiotika: Metabolické sloučeniny produkováné probiotickými mikroby ovlivňující různé biologické funkce hostitele (3, 4, 6, 9).

Funkční potraviny: Modifikované potraviny nebo součásti potravin, které poskytují zdravý prospěšný efekt přisuzovaný obsaženým specifickým látkám. Musí být stále nutričními přípravky a demonstrovat účinek v normálním množství přijímaném ve stravě. Příkladem je jogurt, který obsahuje probiotické bakterie, prebiotika a další nutriční látky. Přirozenou funkční potravinou je MM obsahující významné množství oligosacharidů (prebiotika) a podle některých studií přirozené se vyskytující probiotické mikroby (10^3 bifidobakterií v ml MM) (11).

Přehled prebiotik

Prebiotika jsou obvykle ve formě oligosacharidů. Vyskytují se v přirozené formě v MM, jsou přítomny v mnoha rostlinách (čekanka, obiloviny,

banány, cibule atd.) a mohou být také doplněny do stravy a nápojů. V současnosti výrobci mléčné kojenecké výživy upravují kojenecké formule obohacením o oligosacharidová prebiotika (2, 6). Prebiotické oligosacharidy obsahují většinou řetězce fruktózy nebo galaktózy s terminálně připojenou glukózou a obvykle obsahují 10 nebo méně sacharidových molekul spojených vazbami typu β (1–4) a β (1–6). Příkladem prebiotických oligosacharidů jsou frukto-oligosacharidy (FOS), inulin, galakto-oligosacharidy (GOS) a sojové oligosacharidy. Inulin je složený z oligosacharidů, které obsahují několik FOS molekul (3). Za prebiotika můžeme také považovat komplexní polysacharidy tvořící vlákninu stravy. Nukleotidy ve výživě nesplňují zcela přesnou definici prebiotik, účinky jsou však prebiotikům velmi podobné. Některé kojenecké formule jsou o volné nukleotidy také obohaceny (0,7–2 g/l) (11).

MM na druhé straně obsahuje podstatné množství oligosacharidů („bifidogenní faktor“) a také volné nukleotidy (20% neproteinového dusíku) (12). Také nápoje a nutriční přídavky doporučené pro starší kojenec, děti a dospělě obsahují oligosacharidy a nukleotidy v různém množství.

Účinky prebiotik

Prebiotika jsou nestravitelná pro člověka, rezistentní vůči digestivním enzymům, nevstřebávají se a jejich přítomnost selektivně stimuluje proliferaci zdravých prospěšných bakterií v tlustém střevě, obzvláště bifidobakterií. Účinky prebiotik v GIT jsou uvedeny v tabulce 1 (3, 6, 9, 12).

Prebiotika a kojenecká výživa

MM obsahuje množství strukturálně komplexních prebiotických substancí, které jsou z velké části tvořeny oligosacharidy. V MM mají důležitou ochrannou funkci. Oligosacharidy v MM představují po laktóze a lipidech třetí největší komponentu MM (14 g/l). Oligosacharidy v MM jsou strukturálně velmi složité s velkou diverzitou. Stejně struktury ale nejsou obsaženy v kojeneckých formulích (12).

Vývoj kojeneckých formulí byl inspirován a veden snahou dosáhnout složení co nejvíce podobné MM. Poměrně nedávno se začalo uvažovat o obohacení kojeneckých formulí o prebiotika, ačkoliv komplexní a variabilní obsah oligosacharidů v MM nemůže být v kojeneckých formulích reprodukován úplně přesně. Prebiotické oligosacharidy by měly v optimálním případě dosáhnout podobného příznivého účinku na složení střevní mikroflóry, jaký mají oligosacharidy v MM. Studie skutečně potvrdily, že kojenci živení kojeneckými formulími obohacenými o speciální prebiotika

mají konzistenci stolic, pH a složení střevní mikroflóry stejné jako kojené děti (2, 8).

Hledání alternativ pro dosažení prebiotického efektu MM vedlo k vyvinutí unikátní prebiotické směsi (GOS:FOS, 9:1) (Immunofortis) (13). Ačkoliv složení těchto oligosacharidů není identické s oligosacharidy v MM, které obsahuje více jak 100 různých molekulárních struktur (12), studie u nedonošených a donošených dětí ukázaly, že obohacení kojenecké formule o tato prebiotika mělo za následek složení střevní mikroflóry podobné kojeným dětem (2, 13). Střevní mikroflóra s dominancí bifidobakterií a laktobacilů, typická pro kojené děti, je základem adekvátního rozvoje imunitního systému v časném kojeneckém věku. Proto můžeme očekávat, že taková prebiotická směs v kojeneckých formulích může z širšího hlediska příznivým způsobem modulovat střevní mikroflóru, imunitní systém, střevní bariéru, pH stolice a zdravý vývoj podobně jako u kojených dětí.

Prebiotika jsou doplněna do mnoha komerčně dostupných potravinových doplňků. Současně jsou kojenecké formule stále více obohacovány o prebiotika, probiotika a synbiotika. Suplementace kojeneckých formulí je předmětem závěrů různých expertních skupin v oblasti výživy (2, 4, 6). V roce 2010 bylo publikováno prohlášení výboru pro výživu Evropské společnosti pro dětskou gastroenterologii, hepatologii a výživu (ESPGHAN), které systematicky shrnuje současné údaje ohledně bezpečnosti a vlivu na zdraví po podání přípravků doplněných probiotiky a/nebo prebiotiky ve srovnání s kojeneckými formulími bez prebiotik (4). Na základě analýzy těchto studií byla publikována doporučení, že prebiotické oligosacharidy v kojeneckých formulích neovlivňují růst, nemají žádné vedlejší účinky, zvyšují počet bifidobakterií a ovlivňují konzistenci stolice. Bezpečnost a klinické efekty nemohou však být extrapolovány na jiná než studovaná prebiotika. Na tomto místě je nezbytné zdůraznit, že jsou nutné další publikované klinické studie hodnotící účinek a bezpečnost prebiotik u kojenčů.

Klinické studie

Současné studie ukazují, že suplementace prebiotiky počátečních a pokračovacích kojeneckých formulí až do koncentrace 0,8 g/dl nemá podstatné biologické účinky (6). Boehm, et al. vyšetřoval účinek oligosacharidů (90% GOS a 10% FOS) v koncentraci 1 g/dl u předčasně narozených dětí během 1 měsíce. Skupina dětí užívající oligosacharidy obohacené kojenecké formule měla významně zvýšené množství bifidobakterií ve stolici a počet bifidobakterií dosáhl počtu u kojených dětí (14). V další studii Moro, et

al. studoval účinek kojenecké výživy obohacené o stejné prebiotické oligosacharidy u donošených novorozenců. Stolice těchto dětí také obsahovala signifikantně větší množství bifidobakterií a laktobacilů a bylo pozorováno snížení pH stolice srovnatelné s kojennými dětmi (15). Další studie prokázala dobrou toleranci a žádné vedlejší účinky za období 3 měsíců u dětí užívajících kojenecké formule obsahující prebiotika. Studie provedená v USA v roce 2004 také prokázala bezpečnost kojeneckých formulí obsahujících FOS. Další výzkum potvrdil, že obohacení stravy o prebiotika po skončení výživy kojeneckými formulami mělo také bifidogenní účinek u starších dětí (16, 17).

Zajímavé z praktického hlediska jsou studie prokazující, že prevence prebiotiky může mít ochranný vliv v rozvoji atopické dermatitidy a běžných infekcí (6, 18). Studie prokázaly příznivý efekt kojeneckých formulí obsahujících prebiotika na konzistenci, změkčení, frekvenci stolic (bez vyvolání průjmu), střevní peristaltiku. Ovlivnění charakteru stolice je důležité, protože výskyt tuhé stolice je dobře známý problém u nekojených dětí (15). Výsledky ukazují, že děti krmené kojeneckými formulami s prebiotiky mají nižší výskyt infekcí respiračního a trávicího traktu a sníženou frekvenci podání antibiotik (19). Prebiotika zvyšují také množ-

ství sekrečního IgA ve střevní sliznici potvrzující schopnost ovlivnit lokální slizniční odpověď (20).

Prebiotika mimo kojenecký věk u dětí 1–18 roků

V současné době máme k dispozici několik randomizovaných kontrolovaných studií hodnotících potenciální zdravotní efekt prebiotik u starších dětí ve věku 1–18 roků (3). Tyto studie se zabývaly ovlivněním složení střevní mikroflóry po antibiotické terapii, prevenci průjmů, suplementací perorální rehydratační terapie, terapií atopické dermatitidy v kombinaci s probiotiky, absorpcí vápníku, mineralizací kostí a obezitou. Výsledky zatím nejsou jednoznačné a bude třeba dalšího výzkumu v této oblasti. Podrobný rozbor této problematiky však přesahuje rámec sdělení.

Bezpečnost prebiotik

Výbor pro výživu ESPGHAN potvrdil v posledních doporučeních z roku 2010, že přípravky obsahující prebiotika jsou bezpečné pro kojence a starší děti (4).

Závěry

1. MM obsahuje přirozeně prebiotika a kojení je doporučovaná výživa novorozenců

a kojenců. MM je bohaté na oligosacharidy, které jsou důležitou součástí prebiotické komponenty v MM. Typická propagace růstu bifidobakterií a/nebo laktobacilů ve střevní mikroflóře kojených dětí je způsobena účinkem prebiotických oligosacharidů v MM (bifidogenní faktor). V MM se mohou pravděpodobně také vyskytovat některé přirozeně se vyskytující prebiotické bakterie.

2. Kojenecké formule obohacené o prebiotické oligosacharidy mají bifidogenní účinek podobný MM. Kojenecké formule obsahující směsi prebiotických oligosacharidů ovlivňují vývoj postnatální imunity působením na střevní mikroflóru v tlustém střevě a stimulují vývoj zdravé prospěšných střevních mikrobů podobně jako u kojených dětí.
3. Prebiotika mohou účinně snížit vznik atopické dermatitidy a běžných infekcí u kojenců. Nezbytné jsou studie k dalšímu potvrzení těchto výsledků.
4. Prebiotika změkčují stolic, ovlivňují frekvenci stolic, snižují pH stolice a zvyšují poměr mezi bifidobakteriemi a celkovým počtem bakterií ve stolici.

5. Není plně zhodnocen význam všech dosud publikovaných výsledků ohledně klinické aplikace prebiotik a obohacení kojeneckých formulí, hlavně z hlediska snížení výskytu různých chorob a podpory zdraví. Obohacení kojeneckých formulí o prebiotika je rozumné a logické z hlediska složení a účinku náhradní kojenecké výživy podobně jako u MM, nezbytné jsou však dle ESPGHAN (4) další studie potvrzující klinické účinky a rutinní použití formulí s prebiotiky u nekojených dětí. Studie hodnotící poměr mezi cenou a klinickým prospěchem jsou také důležité, aby dále podpořily snahu o úpravu kojeneckých formulí. Dlouhodobý dopad na složení střevní mikroflóry u dětí je dosud neznámý a všechny mechanismy zodpovědné za prospěšné účinky také nejsou dosud objasněny. Nezbytné je také vyřešit otázku, zda existuje významný biologický dopad podání prebiotik v období těhotenství a kojení s přímým srovnáním potenciálního biologického účinku kojenecké formule obsahující prebiotika.

Literatura

1. Work Group on Breastfeeding, American Academy of Pediatrics. Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics* 1997; 100: 1035–1039.
2. Nakamura N, Gaskins HR, Collier CT, et al. Molecular ecological analysis of fecal bacterial populations from term infants fed formula supplemented with selected blends of prebiotics. *Appl Environ Microbiol* 2009; 75: 1121–1128.
3. Sherman PM, Cabana M, Gibbson GR, et al. Potential roles and clinical utility of prebiotics in newborns, infants, and children: Proceedings from a global prebiotic summit meeting, New York City, June 27–28, 2008. *J Pediatr* 2009; 155: 61–70.
4. Braegger C, Chmielewska A, Deci T, et al. ESPGHAN Committee on Nutrition: Supplementation of Infant Formula with Probiotics and/or Prebiotics: A Systematic Review and Comment by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2010 (Published Ahead of Print).
5. Sýkora J, Schwarz J, Siala K. Probiotika v dětském věku. *Pediatr. praxi* 2006; 7(5): 264–270.
6. Thomas DW, Greer FR, and committee on nutrition; section on gastroenterology, hepatology and nutrition. Clinical Report – Probiotics and Prebiotics in Pediatrics. *Pediatrics* 2010; 126: 1217–1231.
7. Yuan Q, Walker WA. Innate immunity of the gut: mucosal defense in health and disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004; 38: 463–473.
8. Le Huërou-Luron I, Blat S, Boudry G. Breast- v. formula-feeding: impacts on the digestive tract and immediate and long-term health effects. *Nutr Res Rev*. 2010; 23: 23–36.
9. Roberfroid M. Prebiotics: the concept revisited. *J Nutr*. 2007; 137(3 suppl 2): 830S–837S.
10. Grönlund MM, Gueimonde M, Laitinen K, et al. Maternal breast-milk and intestinal bifidobacteria guide the compositional development of the Bifidobacterium microbiota in infants at risk of allergic disease. *Clin Exp Allergy* 2007; 37: 1764–1772.
11. Quan R, Barness LA. Do infants need nucleotide supplemented formula for optimal nutrition? *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1990; 11: 429–434.
12. Ward RE, Niño-uevo M, Mills DA, et al. In vitro fermentability of human milk oligosaccharides by several strains of bifidobacteria. *Mol Nutr Food Res*. 2007; 51: 1398–1405.
13. Boehm G, Tamaro S, Jelinek J, et al. Prebiotic concept for infant nutrition. *Acta Paediatrica Suppl* 2003; 91: 64–67.
14. Boehm G, Lidestri M, Casetta P, et al. Supplementation of a bovine milk formula with an oligosaccharide mixture increases counts of faecal bifidobacteria in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2002; 86: F178–F181.
15. Moro G, Minoli I, Mosca M, et al. Dosage-related bifidogenic effects of galacto and fructo-oligosaccharides in formula-fed term infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2002; 34: 291–295.
16. Schmelzle H, Wirth S, Skopnik H, et al. Randomized double-blind study of the nutritional efficacy and bifidogenicity of a new infant formula containing partially hydrolyzed protein, a high beta-palmitic acid level, and nondigestible oligosaccharides. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 36: 343–351.
17. Bettler J, Euler R. An evaluation of the growth of term infants fed formula supplemented with fructo oligosaccharides. *Int J Probiotics*. 2006; 1: 19–26.
18. van der Aa LB, Heymans HS, van Aalderen WM, et al. Synbiotic Study Group. Effect of a new synbiotic mixture on atopic dermatitis in infants: a randomized-controlled trial. *Clin Exp Allergy* 2010; 40: 795–804.
19. Arslanoglu S, Moro GE, Boehm G. Early supplementation of prebiotic oligosaccharides protects formula-fed infants against infections during the first 6 months of life. *J Nutr* 2007; 137: 2420–2424.
20. Scholtens P, Alliet P, Raes M, et al. Fecal secretory Immunoglobulin A is increased in healthy infants who receive a formula with short-chain galacto-oligosaccharides and long-chain fructo-oligosaccharides. *J Nutr* 2008; 138: 1141–1147.

Článek doručen redakci: 7. 1. 2011

Článek přijat k publikaci: 1. 3. 2011

prof. MUDr. Josef Sýkora, Ph.D.

Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Plzni
Fakultní nemocnice Plzeň, Dětská klinika
Alej Svobody 80, 304 00 Plzeň
sykorajo@fnplzen.cz