



# Wybór, który czyni różnicę

Klinicznie potwierdzono, że NAN® OPTIPRO® PLUS z kompleksem 5 HMO<sup>1,2,3</sup>:

- ✔ wspiera prawidłowy wzrost
- ✔ przesuwa mikrobiom w kierunku tego, który występuje u dzieci karmionych piersią
- ✔ wspiera rozwój układu immunologicznego jelita



1. Bauer V. et al. Abstract at ISPPP Congress 2021. 2. Dogra S.K. et al. Abstract presented at Nutrition & Growth 2023. 3. Bauer V. et al. Abstract at Nutrition & Growth 2023.

KARMIEŃ PIERSIĄ JEST NAJLEPSZYM SPOSOBEM ŻYWIENIA NIEMOWIĄT

WYŁĄCZNIE DLA PRACOWNIKÓW OCHRONY ZDROWIA

# Oligosacharydy pokarmu kobiecego – dlaczego są ważne

Human milk oligosaccharides – why are they important

Hanna Szajewska

Klinika Pediatrii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

## STRESZCZENIE

Korzyści z karmienia piersią, takie jak zmniejszenie ryzyka zakażeń przewodu pokarmowego i układu oddechowego, są w znacznym stopniu zależne od obecności w mleku matki substancji bioaktywnych, w tym oligosacharydów pokarmu kobiecego (ang. *human milk oligosaccharides*, HMO). W artykule podsumowano aktualną wiedzę na temat HMO oraz ich odpowiedników wytwarzanych za pomocą metod biotechnologicznych (analogów HMO). Do niedawna były to wyłącznie 2'-fukozylolaktaza (2'-FL) oraz lakto-N-neotetraoza (LNnT), jednak obecnie dostępne są już inne, rozszerzając zakres możliwości wzbogacania mleka modyfikowanego. Chociaż badania kliniczne potwierdzają bezpieczeństwo stosowania analogów HMO, korzyści z ich dodawania wciąż pozostają przedmiotem dyskusji. Ważne, aby mieć realne oczekiwania co do modyfikacji mleka modyfikowanego. Podobnie jak korzyści zdrowotne mleka matki są efektem kompleksowej interakcji wielu bioaktywnych składników, w przypadku mleka modyfikowanego to nie pojedyncze składniki, lecz ich złożona synergia decyduje o potencjalnych korzyściach zdrowotnych.

*Standardy Medyczne/Pediatria* ■ 2024 ■ T. 21 ■ 41-47

**SŁOWA KLUCZOWE:** ■ ŻYWIENIE NIEMOWLĄT ■ KARMIENIE ■ POKARM MATKI ■ MLEKO MODYFIKOWANE ■ NIEMOWLĘTA

## ABSTRACT

Breastfeeding's benefits, notably the reduced risk of gastrointestinal and respiratory infections, depend largely on the bioactive substances present in mother's milk, including human milk oligosaccharides (HMOs). This article provides an overview of the current understanding of HMOs and their analogues, which are produced through biotechnological methods. Historically, 2'-fucosyllactose (2'-FL) and lacto-N-neotetraose (LNnT) were the only available substances, but recent advancements have expanded the range of options for enhancing infant formulas. While clinical studies have confirmed the safety of HMO analogs, the debate over their clinical benefits continues. It is essential to have realistic expectations regarding the modifications of infant formulas. The health advantages of breast milk arise from the complex interplay of numerous bioactive components. Similarly, when evaluating the potential health benefits of infant formulas, it is the synergistic interaction of many components, rather than individual ingredients, which proves most significant.

*Standardy Medyczne/Pediatria* ■ 2024 ■ T. 21 ■ 41-47

**KEY WORDS:** ■ INFANT NUTRITION ■ FEEDING ■ HUMAN MILK ■ FORMULA ■ INFANTS

## Wprowadzenie

Karmienie piersią przynosi liczne korzyści, w tym zmniejszenie ryzyka infekcji przewodu pokarmowego i układu oddechowego<sup>1</sup>, co w dużej mierze wynika z obecności w mleku matki substancji bioaktywnych, takich jak oligosacharydy pokarmu kobiecego (ang. *human milk oligosaccharides*, HMO). Jednak nie wszystkie matki mogą karmić piersią, nawet jeśli tego chcą. Inne świadomie wybierają alternatywne rozwiązania, co jest ich prawem, które powinno zostać uszanowane. Z tego względu zawsze istniała i będzie istnieć potrzeba substytutów mleka kobiecego, niezależnie od skuteczności promowania karmienia naturalnego.

W ostatnich latach w wielu krajach, również w Polsce, pojawiły się preparaty zastępujące mleko matki, które zawierają biotechnologicznie produkowane HMO. Ich stosowanie jest uzasadnione rolą HMO w prawidłowym rozwoju mikrobioty przewodu pokarmowego i układu odpornościowego niemowląt. Trwa dyskusja na temat nazwy dla odpowiedników HMO, co zostanie szerzej omówione w dalszej części publikacji. W artykule użyto terminu „HMO” dla oligosacharydów naturalnie występujących w mleku ludzkim oraz „analogi HMO” dla ich odpowiedników uzyskiwanych metodami przemysłowymi. Poniżej zostały przedstawione odpowiedzi na najczęściej zadawane pytania dotyczące obu rodzajów HMO.

## GLÓWNETEZY

- Karmienie piersią jest związane z licznymi korzyściami, w tym zmniejszeniem ryzyka infekcji, m.in. dzięki obecności w mleku matki substancji bioaktywnych, takich jak oligosacharydy pokarmu kobiecego (HMO).
- Niektóre matki, mimo chęci, nie są w stanie karmić piersią; inne świadomie wybierają alternatywne rozwiązania, co jest ich prawem, które powinno być respektowane. W obu tych przypadkach dostępność wysokiej jakości substytutów mleka kobiecego jest niezbędna.
- Oprócz naturalnych HMO występujących w mleku matki istnieją ich biotechnologicznie produkowane odpowiedniki, tzw. analogi HMO, stosowane w mleku modyfikowanym dla niemowląt.
- Dodawanie analogów HMO do mleka modyfikowanego wynika z roli, jaką HMO odgrywają w prawidłowym rozwoju mikrobioty i układu odpornościowego niemowląt.

## HMO obecne w mleku matki

### Co to są HMO?

HMO to złożone węglowodany, składające się z 5 monocukrów: glukozy, galaktozy, N-acetyloglukozaminy, fukozy i kwasu sjałowego (N-acetyloneuraminowego) (**Rycina 1**)<sup>2</sup>. Szacuje się, że w mleku matki znajduje się ok. 150-200 różnych strukturalnie

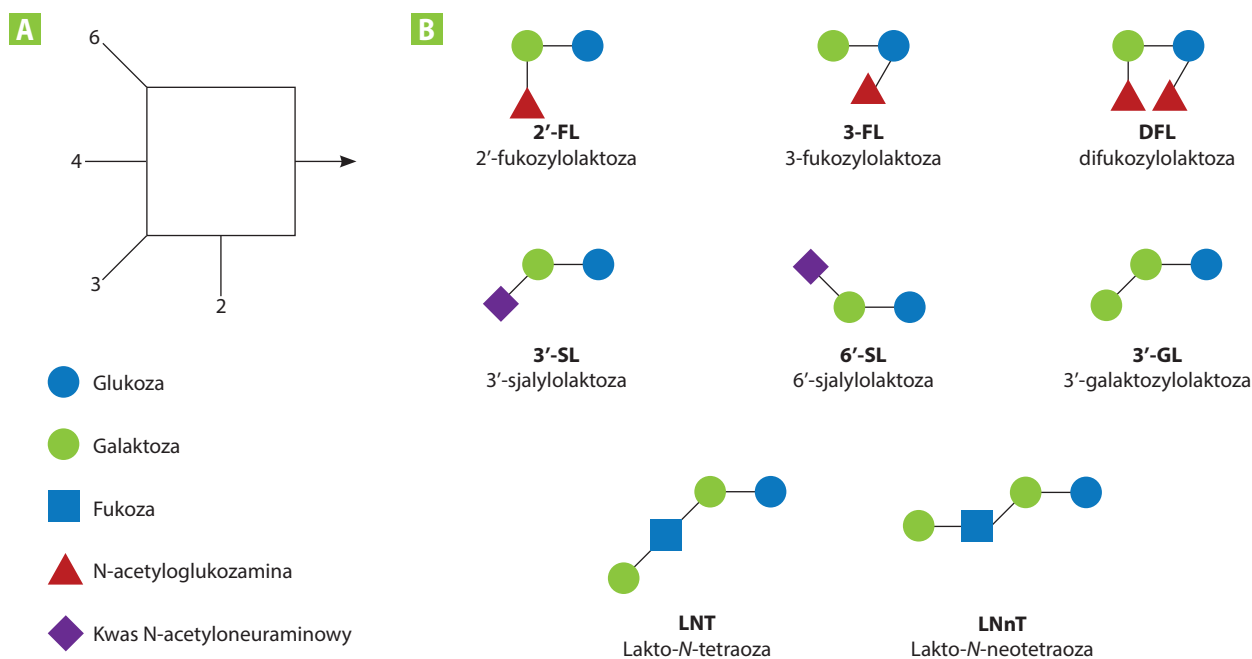
HMO (dokładna liczba nie jest znana), składających się z 3 do 21 monocukrów.

### Jaka jest struktura HMO?

Wszystkie HMO zawierają laktozę, która może być przedłużona lub rozgałęziona, a następnie poddana dodatkowo fukozytacji lub sjałizacji. Wydłużanie HMO odbywa się przez połączenia  $\beta$ -1,3 lub  $\beta$ -1,4. Rozgałęzienie HMO zachodzi poprzez połączenia  $\beta$ -1,6. Procesy wydłużania i rozgałęziania mogą się powtarzać, prowadząc do tworzenia długich i/lub rozgałęzionych struktur HMO. Fukozytacja polega na przyłączeniu fukozy do laktozy (lub jej pochodnych) przez połączenia  $\alpha$ 1-2,  $\alpha$ 1-3 lub  $\alpha$ 1-4, tworząc trisacharydy takie jak 2'-fukozylolaktoza (2'-FL). Sjałizacja to przyłączanie kwasu sjałowego do laktozy (lub jej pochodnych) przez połączenia  $\alpha$ 2-3 lub  $\alpha$ 2-6, co prowadzi do powstania trisacharydów: 3'-sjałolaktozy (3'-SL) lub 6'-sjałolaktozy (6'-SL). Rodzaj połączenia wpływa na strukturę i funkcje HMO<sup>2</sup>.

### Czy istnieje różnorodność w składzie HMO w zależności od matki?

Każda matka wytwarza specyficzny dla siebie zestaw HMO. Na obecnym etapie wiedzy nie można określić, czy jakakolwiek kompozycja HMO jest lep-



(A) Monosacharydy i połączenia, które składają się na oligosacharydy mleka ludzkiego  
(B) Oligosacharydy: 2'-fukozylolaktoza (2'-FL); 3-fukozylolaktoza (3-FL); 3'-galaktozylolaktoza (3'-GL); 3'-sjałolaktoza (3'-SL); 6'-sjałolaktoza (6'-SL); difukozylolaktoza (DFL); lakto-N-tetraoza (LNT); lakto-N-neotetraoza (LNnT)

## RYCINA 1. Podstawowe oligosacharydy pokarmu kobiecego (HMO)

sza od innych. Znaczący wpływ na ilość i rodzaj HMO w pokarmie matki mają czynniki genetyczne oraz enzymy biorące udział w syntezie HMO<sup>2</sup>.

### Jakie czynniki wpływają na stężenie HMO w mleku matki?

Najlepiej udokumentowana jest omówiona poniżej rola czynników genetycznych. Poza tym rozważa się wpływ czasu trwania ciąży, diety matki, aktywności fizycznej, masy ciała, palenia papierosów oraz stosowania leków, aczkolwiek we wszystkich tych przypadkach dane są ograniczone lub niejednoznaczne<sup>3-6</sup>.

### Jaki jest wpływ czynników genetycznych matki na skład HMO?

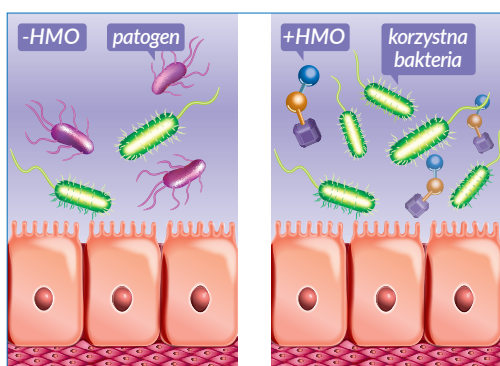
Struktura HMO zależy od ekspresji genu *FUT2* (kodującego  $\alpha$ 1-2-fukozylotransferazę) oraz *FUT3* (kodującego  $\alpha$ 1-3/4-fukozylotransferazę). W mleku matek o fenotypie „wydzielacz” (aktywny gen *FUT2*), w porównaniu z mlekiem matek o fenotypie „niewydzielacz” (nieaktywny gen *FUT2*), stwierdza się większe całkowite stężenie HMO oraz fukozylowanych HMO, w szczególności 2'-FL. W mleku matek o fenotypie „niewydzielacz” praktycznie nie ma 2'-FL. Nie wiadomo, czy mleko matek o fenotypie „wydzielacz” przynosi dodatkowe korzyści. Niektóre badania (np. w Meksyku) sugerują, że u dzieci karmionych pierśią przez matki z fenotypem „wydzielacz” (aktywny

gen *FUT2*) rzadziej występują biegunki<sup>7</sup>. Jednak inne badania (w Wielkiej Brytanii, Bangladeszu, Peru, Tanzanii)<sup>8,9</sup> wskazują na większe ryzyko biegunki u dzieci matek z tym fenotypem. U matek z nieaktywnym genem *FUT2* obserwuje się relatywną odporność na infekcje rotawirusami i norowirusami, ale jednocześnie może występować zwiększone ryzyko kolonizacji przez paciorkowce grupy B.

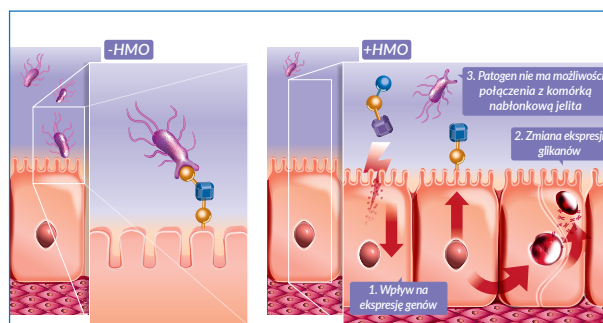
### Czy HMO mają wartość odżywczą dla niemowlęcia?

HMO same w sobie nie mają wartości odżywczej w tradycyjnym znaczeniu, ponieważ niemowlęta nie są w stanie ich strawić za pomocą własnych enzymów trawiennych. Jednakże HMO pełnią ważną funkcję w utrzymywaniu zdrowia niemowląt na inne sposoby (**Rycina 2**)<sup>2</sup>.

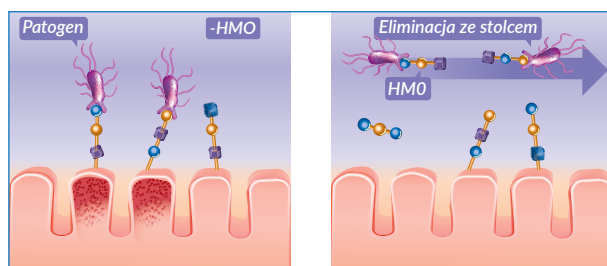
- **Działanie prebiotyczne.** HMO w przewodzie pokarmowym niemowląt odgrywają kluczową rolę w stymulowaniu rozwoju korzystnych bakterii, szczególnie z rodzaju *Bifidobacterium*, takich jak *B. longum* subs. *infantis* (*B. infantis*), *B. breve* i *B. bifidum*. Bakterie metabolizują HMO, wytwarzając krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe i inne metabolity, które korzystnie wpływają na mikrobiotę jelitową niemowlęcia, wspierając jej aktywność metaboliczną i proliferację<sup>2</sup>.
- **Działanie antyadhezyjne i przeciwdrobnoustrojowe.** HMO mogą zapobiegać adhezji patogenów do komórek nabłonkowych, funkcjonując



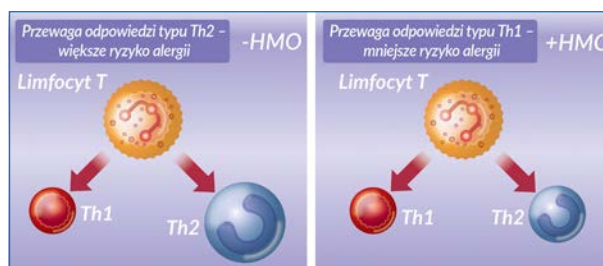
**A** Prebiotyki



**C** Działanie na komórki nabłonkowe jelita



**B** Antyadhezyjne, przeciwdrobnoustrojowe



**D** Wpływ na układ immunologiczny

## RYCINA 2. Potencjalne działanie oligosacharydów pokarmu kobiecego (HMO)

Reprodukcja: Szajewska H. *Stand Med Pediatr* 2018;15:369-378



jako „falszywe receptory”. Udokumentowano rolę 2'-FL w zapobieganiu zakażeniom wywołanym przez *Campylobacter jejuni* oraz wpływ innych HMO na hamowanie wzrostu *Streptococcus agalactiae* i adhezji patogenów do nabłonków układu oddechowego i moczowego<sup>2</sup>.

- **Bezpośredni wpływ na komórki nabłonkowe jelita.** HMO mogą reagować bezpośrednio z komórkami nabłonkowymi jelita, wpływając na ekspresję genów i zmianę ekspresji glikanów na powierzchni komórek, co utrudnia adhezję patogenów. Dyskutowuje się o wpływie HMO na przepuszczalność jelitową i dojrzewanie komórek jelitowych<sup>2</sup>.
- **Wpływ na układ immunologiczny.** HMO modulują działanie układu odpornościowego niemowląt poprzez kilka mechanizmów. Po pierwsze, modulują profil wytwarzanych cytokin, co obejmuje aktywację procesów regulujących równowagę między subpopulacjami limfocytów T pomocniczych Th1 i Th2. Taka modulacja może prowadzić do zrównoważonej reakcji immunologicznej. Po drugie, HMO stymulują aktywność makrofagów, które są kluczowe w procesie fagocytozy i eliminacji patogenów. Po trzecie, mogą ograniczać migrację leukocytów przez ściany małych naczyń krwionośnych do miejsc zapalnych, co może się przyczyniać do zmniejszenia nasilenia i rozprzestrzeniania się reakcji zapalnej. Wreszcie HMO mogą wpływać na aktywację leukocytów, co jest istotne w odpowiedzi na infekcje i stan zapalny<sup>2</sup>.
- **Wpływ na rozwój mózgu.** HMO, jako źródło kwasu N-acetylonauraminowego (sjałowego), mogą wpływać na rozwój mózgu oraz funkcje poznawcze<sup>2</sup>.

## Wybrane analogi HMO w mieszankach dla niemowląt

### Co to są analogi HMO?

Analogi HMO to substancje chemiczne, które naśladują strukturę i funkcje naturalnie występujących oligosacharydów mleka ludzkiego. Do uzyskania HMO stosuje się innowacyjne metody, w tym syntezę chemoenzymatyczną oraz inżynierię metaboliczną drobnoustrojów (*Escherichia coli*)<sup>10-12</sup>. Ta ostatnia metoda jest obecnie najczęściej wykorzystywana. Kilka firm na świecie produkuje wybrane analogi HMO w dużych ilościach, koncentrując się przede wszystkim na prostych, krótkołańcuchowych oligosacharydach, głównie ze względu na koszty. Początkowo dostępne były tylko 2 analogi HMO – 2'-FL i lakto-N-neotetraoza (LNnT), ale obecnie jest ich znacznie więcej (**Tabela 1**). Pozwala to na bardziej zaawansowane wzbogacanie mleka modyfikowanego. Chociaż w przyszłości można się spodziewać wprowadzenia nowych HMO, produkcja pełnego spektrum oligosacharydów obecnych w mleku mat-

**Tabela 1. Przykłady komercyjnie dostępnych analogów HMO (identycznych z HMO występującymi w mleku matki)**

2'-fukozylolaktoza	2'-FL
Lakto-N-neotetraoza	LNnT
Lakto-N-tetraoza	LNT
3-fukozylolaktoza	3-FL
Difukozylolaktoza	DFL (DiFL, LDFT)
Lakto-N-trioza II	LNT-II
Lakto-N-fukopentaoza I	LNFP I
Lakto-N-fukopentaoza III	LNFP III
Lakto-N-fukopentaoza V	LNFP V
6'-sjałololaktoza	6'-SL
3'-sjałololaktoza	3'-SL

ki wydaje się bardzo mało prawdopodobna, a ponadto prawdopodobnie nie jest konieczna<sup>13</sup>.

### Czy właściwe jest używanie nazwy HMO w odniesieniu do ich odpowiedników pozyskiwanych metodami biotechnologicznymi?

Używanie terminu HMO w odniesieniu do produktów biotechnologicznych zastępujących mleko matki budzi kontrowersje. Może być bowiem odbierane jako nadmierna idealizacja, sugerująca silne podobieństwo do naturalnego mleka ludzkiego, co potencjalnie może osłabiać promocję karmienia piersią<sup>14</sup>. Ważne jest zatem stosowanie terminologii, która pozwala odróżnić HMO naturalnie występujące w mleku matki od ich biotechnologicznych odpowiedników.

Eksperti proponują różne terminy do opisu oligosacharydów podobnych do tych występujących w mleku kobiecym. Oprócz użytego w niniejszym artykule terminu „analogi HMO” rozważano takie nazwy jak „syntetyczne oligosacharydy” (termin zaproponowany przez niemieckich ekspertów)<sup>14</sup>, „oligosacharydy identyczne jak w pokarmie kobiecym” (HiMO) używane w niektórych dokumentach Europejskiego Urzędu ds. Bezpieczeństwa Żywności (European Food Safety Authority, EFSA)<sup>15</sup>, a także „bio-HMO”, „sztuczne HMO” i „struktury identyczne jak HMO”<sup>16,17</sup>. Jednakże konsensus w tej kwestii nie został osiągnięty. Pomimo zastrzeżeń, w praktyce termin „HMO” jest często używany niezależnie od źródła oligosacharydów. Ważne jest, aby zawsze wiedzieć, czy „HMO” odnosi się do oligosacharydów naturalnie występujących w mleku ludzkim, czy do ich biotechnologicznych odpowiedników.

## Co mówią dane naukowe na temat bezpieczeństwa i tolerancji analogów HMO?

Biotechnologicznie pozyskiwane HMO znajdują zastosowanie nie tylko u niemowląt (zwykle w preparatach zastępujących mleko kobiece), lecz także u dzieci starszych i dorosłych jako suplementy diety. W 2023 r. opublikowano wyniki przeglądu systematycznego<sup>18</sup>, którego celem była ocena efektów klinicznych stosowania analogów HMO uzyskiwanych metodami przemysłowymi. Przeszukano 2 bazy danych: *PubMed* i *Cochrane Library*, do listopada 2022 r., identyfikując 31 publikacji, w tym 26 badań klinicznych oraz 5 publikacji opisujących ich dalszy przebieg (*follow-up*). Badania obejmowały różne populacje, przy czym najwięcej dotyczyło zdrowych, urodzonych o czasie niemowląt (12 badań i 4 publikacje typu *follow-up*), a 8 – osób dorosłych. Większość stanowiły badania z randomizacją, ale do przeglądu kwalifikowano również badania kliniczne z grupą kontrolną, bez randomizacji. Oceniano doustną podaż biotechnologicznie pozyskiwanych HMO, w różnych dawkach, pojedynczo lub w połączeniu z innymi substancjami bioaktywnymi, takimi jak prebiotyki [galaktooligosacharydy (GOS) i fruktooligosacharydy (FOS)] i probiotyki [*Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis* lub *Limosilactobacillus reuteri* (*L. reuteri*)]. Najwięcej badań dotyczyło 2'-FL, która została oceniona w 22 badaniach. Pozostałe badane analogi HMO to: 3-fukozyloaktoza (3-FL), difukozyloaktoza (DFL), lakto-N-tetraoza (LNT), LNnT, 3'-galaktozyloaktoza (3'-GL), 3'-SL oraz 6'-SL. Wyniki badań jednoznacznie potwierdziły, że suplementacja analogami HMO jest bezpieczna i dobrze tolerowana. U niemowląt karmionych mlekiem modyfikowanym z dodatkiem analogów HMO zaobserwowano efekty zbliżone do tych u niemowląt karmionych piersią, w tym zmiany w charakterystyce stolca, składzie mikrobiomu jelitowego oraz markerach odpornościowych jelit. Autorzy podkreślili potrzebę prowadzenia dalszych badań, by potwierdzić efekty stosowania analogów HMO oraz ocenić zależność efektu od struktury i dawki HMO<sup>11</sup>.

## Jakie są wyniki badań dotyczących suplementacji mleka modyfikowanego jednym lub dwoma analogami HMO, takimi jak 2'-FL i/lub LNnT?

Wyniki badań z randomizacją dokumentują, że stosowanie mleka modyfikowanego zawierającego 2'-FL i LNnT zapewnia niemowlętom prawidłowy rozwój fizyczny i jest dobrze tolerowane<sup>18,19</sup>. Wymagający potwierdzenia jest wpływ 2'-FL i LNnT na zmniejszenie ryzyka zapalenia oskrzeli oraz zakażeń dolnych dróg oddechowych, stosowanie antybiotyków oraz leków przeciwgorączkowych<sup>20</sup>.

## Jakie są wyniki badań dotyczących suplementacji mleka modyfikowanego pięcioma analogami HMO?

W chwili powstawania tego artykułu dostępne były wyniki 4 badań z randomizacją oceniających bezpieczeństwo i tolerancję mieszanek zawierających 5 analogów HMO, reprezentujących główne klasy HMO występujące w mleku matki<sup>21-24</sup>. W różnych kombinacjach były to: 2'-FL, DFL, LNT, 3'-SL, 6'-SL lub LNnT. W badaniach wykazano prawidłowe wzrastanie niemowląt otrzymujących suplementowane mieszanki, dobrą ich tolerancję oraz bezpieczeństwo stosowania. W niektórych oceniano wpływ na mikrobiotę jelitową (patrz dalej).

## Czy w Polsce są dostępne mieszanki zawierające 5 analogów HMO?

W Polsce od II kwartału 2024 r. będzie dostępne mleko modyfikowane zawierające 5 analogów HMO (2'-FL, DFL, LNT, 3'-SL i 6'-SL). W badaniu z randomizacją (Bosheva i wsp.<sup>21</sup>), obejmującym zdrowe, donoszone niemowlęta, które od 7.-21. dnia życia otrzymywały mleko modyfikowane zawierające mikroskładnik 5 wyżej wymienionych oligosacharydów w stężeniach 1,5 i 2,5 g/l, oceniano ich wpływ na wybrane parametry mikrobioty jelitowej. Stosowanie mleka suplementowanego pięcioma analogami HMO (grupy eksperymentalne), w porównaniu ze stosowaniem mleka bez suplementacji (grupa kontrolna), skutkowało profilem mikrobiomu jelitowego bliższym temu u niemowląt karmionych piersią. W szczególności w grupach eksperymentalnych, w porównaniu z grupą kontrolną, zaobserwowano większą obfitość bakterii *Bifidobacterium longum* subsp. *infantis*. Obfitość ta była zbliżona do obserwowanej u niemowląt karmionych piersią. Ponadto w obu grupach eksperymentalnych, w porównaniu z grupą kontrolną, stwierdzono znacznie mniejszą obfitość *Clostridioides difficile*, również zbliżoną do poziomu obserwowanego u niemowląt karmionych piersią. W obu grupach eksperymentalnych odnotowano również niższe pH kału oraz inny profil kwasów organicznych, które były zbliżone do obserwowanych u niemowląt karmionych piersią. W kontekście markerów odpornościowych, po 3 miesiącach interwencji w grupach eksperymentalnych odnotowano wyższe stężenie sekrecyjnej immunoglobuliny A oraz niższe stężenie alfa-1-antytrypsyny niż w grupie kontrolnej. Po 6 miesiącach różnice te utrzymywały się, a w jednej z grup eksperymentalnych zaobserwowano również niższe stężenie kalprotektyny (szczegółowe omówienie badania: *Stand Med Pediatr* 2023;20:639-643).

## Jakie znaczenie dla praktyki klinicznej mają badania oceniające wpływ na mikrobiotę jelitową?

Mikrobiota jelitowa odgrywa kluczową rolę w programowaniu metabolizmu i odporności gospo-

darza, z natychmiastowymi i/lub długotrwałymi konsekwencjami zdrowotnymi<sup>25</sup>. Wpływ na mikrobiotę jelitową, zbliżenie jej do mikrobioty niemowląt karmionych wyłącznie mlekiem matki, stanowi pożądaný efekt. Pytanie, czy przekłada się to na efekty kliniczne, np. zmniejszenie ryzyka chorób infekcyjnych przewodu pokarmowego lub układu oddechowego. Nie dysponując jeszcze wynikami takich badań, można tylko spekulować, że są one możliwe.

### Jakie jest stanowisko EFSA dotyczące bezpieczeństwa analogów HMO?

EFSA potwierdził w swoich opiniach bezpieczeństwo stosowania wybranych analogów HMO, które są obecnie wytwarzane metodami biotechnologicznymi<sup>26-31</sup>. Ponadto określił maksymalne stężenia dla wybranych oligosacharydów, takich jak 2'-FL, LNnT, LNT, 2'-FL i DFL, 3'-SL oraz 6'-SL, w mleku początkowym oraz następnym. Potwierdzenie przez niezależne instytucje, takie jak EFSA, że stosowanie wspomnianych substancji (jako nowej żywności) w produktach spożywczych, w tym w mleku modyfikowanym dla niemowląt, jest możliwe, ma ogromne znaczenie zarówno dla producentów, którzy mogą dodawać te substancje do swoich wyrobów, jak i dla odbiorców, w tym rodziców, dając im pewność, że produkty, które wybierają dla swoich dzieci, są bezpieczne.

### W niektórych mieszankach zawierających analogi HMO obecny jest również probiotyk *L. reuteri*. Czy jest to uzasadnione?

Probiotyki to żywe drobnoustroje, które podawane w odpowiednich ilościach wywierają korzystny wpływ na organizm gospodarza<sup>32</sup>. W mieszankach mlecznych zwykle jest stosowany szczep *Limosilactobacillus reuteri* (wcześniejsza nazwa: *Lactobacillus reuteri*; w obu przypadkach skrócona nazwa to *L. reuteri*) DSM 17938, który należy do najlepiej przebadanych probiotyków (ponad 200 badań klinicznych w różnych grupach wiekowych). Dodawanie *L. reuteri* do preparatów zastępujących mleko matki jest uznawane za bezpieczne i dobrze tolerowane. Stosowanie *L. reuteri* DSM 17938, w porównaniu z placebo, wpływa na zmniejszenie ryzyka wystąpienia kolki niemowlęcej, twardych stolców, regurgitacji<sup>33</sup> oraz zmniejsza nasilenie kolki niemowlęcej<sup>34</sup>. Jeżeli *L. reuteri* jest stosowany razem z analogami HMO, które mają działanie prebiotyczne, można się spodziewać efektu synbiotycznego. Łączne zastosowanie pre- i probiotyku wydaje się uzasadnione.

W mieszankach dla niemowląt stosuje się również bakterie z rodzaju *Bifidobacterium*. W niektórych krajach dostępne są już mieszanki, które za-

wierają miks 6 analogów HMO (2'-FL, DFL, LNT, 6'-SL, 3'-SL, 3'-FL) oraz *Bifidobacterium infantis* LMG11588. Wyniki pierwszych badań dokumentują, że szczep *B. infantis* LMG11588 efektywnie absorbuje i metabolizuje liczne HMO, wytwarzając metabolity, w tym krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe, co może potencjalnie korzystnie wpływać na zdrowie niemowląt<sup>35</sup>.

### Czy pojedyncze składniki mogą zrewolucjonizować żywienie niemowląt?

Skład i biologiczne działanie mleka ludzkiego obejmują więcej niż tylko jego pojedyncze składniki. Korzyści zdrowotne z mleka matki wynikają ze złożonej interakcji licznych bioaktywnych składników. Analiza mleka ludzkiego, skupiająca się wyłącznie na pojedynczych, głównie odżywczych elementach, nie jest wystarczająca, aby w pełni zrozumieć, jak te składniki, zarówno indywidualnie, jak i jako całość, wpływają na zdrowie matki i dziecka<sup>36</sup>. Podobnie jest w przypadku mieszanek dla niemowląt: to współdziałanie wielu składników, a nie pojedynczych, odgrywa kluczową rolę w potencjalnych korzyściach zdrowotnych. Przy ocenie żywienia niemowląt ważne jest również, aby nie mieć nadmiernych oczekiwań, rozumiejąc, że nikt nie jest doskonały, ale wystarczy, że jest dobry. Dotyczy to również preparatów zastępujących mleko kobiece.



#### DO ZAPAMIĘTANIA

- Oligosacharydy pokarmu kobiecego (HMO) to złożone węglowodany istotne dla zdrowia niemowląt. Działają prebiotycznie, antyadhezyjnie oraz wpływają na układ immunologiczny.
- Istnieje ok. 150-200 różnych strukturalnie HMO w mleku kobiecym, a ich skład zależy przede wszystkim od czynników genetycznych matki.
- Ważne jest rozróżnienie między HMO naturalnie występującymi w mleku matki a ich odpowiednikami uzyskiwanymi poprzez biotechnologię, nazywanymi analogami HMO.
- Według Europejskiego Urzędu ds. Bezpieczeństwa Żywności (EFSA), aktualnie wytwarzane i dodawane do mleka modyfikowanego oligosacharydy produkowane biotechnologicznie są bezpieczne.
- Stosowanie aktualnie dostępnych mieszanek z analogami HMO, w tym miks 5-6 z nich, może korzystnie wpływać na mikrobiotę jelitową niemowląt, czyniąc ją bardziej zbliżoną do tej u niemowląt karmionych wyłącznie piersią.
- Tak jak karmienie piersią nie gwarantuje optymalnego zdrowia każdemu dziecku, podobnie nie powinno się mieć zbyt wygórowanych oczekiwań wobec mieszanki dla niemowląt i jej modyfikacji. Nigdy nie będą one doskonałe. Wystarczy, aby były dobre.

prof. dr hab. n. med. Hanna Szajewska

✉ Klinika Pediatrii  
Warszawski Uniwersytet Medyczny  
02-091 Warszawa, ul. Żwirki i Wigury 63A

hanna.szajewska@wum.edu.pl

## PIŚMIENNICTWO

- 1 Victora CG, Bahl R, Barros AJ i wsp.; Lancet Breastfeeding Series Group. Breastfeeding in the 21st century: epidemiology, mechanisms, and lifelong effect. *Lancet* 2016;387:475-490.
- 2 Triantis V, Bode L, van Neerven RJJ. Immunological Effects of Human Milk Oligosaccharides. *Front Pediatr* 2018;6:190.
- 3 De Leoz ML, Gaerlan SC, Strum JS i wsp. Lacto-N-tetraose, fucosylation, and secretor status are highly variable in human milk oligosaccharides from women delivering preterm. *J Proteome Res* 2012;11:4662-4672.
- 4 Gabrielli O, Zampini L, Galeazzi T i wsp. Preterm milk oligosaccharides during the first month of lactation. *Pediatrics* 2011;128:e,520-1531.
- 5 Kunz C, Meyer C, Collado MC i wsp. Influence of Gestational Age, Secretor, and Lewis Blood Group Status on the Oligosaccharide Content of Human Milk. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017;64:789-798.
- 6 Thurl S, Munzert M, Boehm G i wsp. Systematic review of the concentrations of oligosaccharides in human milk. *Nutr Rev* 2017;75:920-933.
- 7 Morrow AL, Ruiz-Palacios GM, Altaye M i wsp. Human milk oligosaccharides are associated with protection against diarrhea in breast-fed infants. *J Pediatr* 2004;145:297-303.
- 8 Colston JM, Francois R, Pisanic N i wsp. Effects of Child and Maternal His-to-Blood Group Antigen Status on Symptomatic and Asymptomatic Enteric Infections in Early Childhood. *J Infect Dis* 2019;220:151-162.
- 9 Muthumuni D, Miliku K, Wade KH i wsp. Enhanced Protection Against Diarrhea Among Breastfed Infants of Nonsecretor Mothers. *Pediatr Infect Dis J* 2021;40:260-263.
- 10 Lu M, Mosleh I, Abbaspourrad A. Engineered Microbial Routes for Human Milk Oligosaccharides Synthesis. *ACS Synth Biol* 2021;10:923-938.
- 11 Bode L, Contractor N, Barile D i wsp. Overcoming the limited availability of human milk oligosaccharides: challenges and opportunities for research and application. *Nutr Rev* 2016;74:635-644.
- 12 Biel-Nielsen TL, Li K, Sørensen SO i wsp. Utilization of industrial citrus pectin side streams for enzymatic production of human milk oligosaccharides. *Carbohydr Res* 2022;519:108627.
- 13 Bode L, Contractor N, Barile D i wsp. Overcoming the limited availability of human milk oligosaccharides: challenges and opportunities for research and application. *Nutr Rev* 2016;74:635-644.
- 14 Bühner C, Ensenauer R, Jochum F i wsp. Infant formulas with synthetic oligosaccharides and respective marketing practices. *Mol Cell Pediatr* 2022;9:14.
- 15 EFSA Panel on Nutrition, Novel Foods and Food Allergens (NDA), Turck D, Castenmiller J, De Henauw S i wsp. Safety of lacto-N-neotetraose (LNnT) produced by derivative strains of *E. coli* BL21 as a novel food pursuant to Regulation (EU) 2015/2283. *EFSA J* 2020;18:e,6305.
- 16 Szajewska H. Selected Human Milk Oligosaccharides Added to Infant Formulas for Term Infants. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser* 2021;96:149-159.
- 17 Bühner C, Ensenauer R, Jochum F i wsp. Infant formulas with synthetic oligosaccharides and respective marketing practices. *Mol Cell Pediatr* 2022;9:14.
- 18 Schönknecht YB, Moreno Tovar MV, Jensen SR i wsp. Clinical Studies on the Supplementation of Manufactured Human Milk Oligosaccharides: A Systematic Review. *Nutrients* 2023;15:3622.
- 19 Puccio G, Alliet P, Cajozzo C i wsp. Effects of Infant Formula With Human Milk Oligosaccharides on Growth and Morbidity: A Randomized Multicenter Trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017;64:624-631.
- 20 Szajewska H. Selected Human Milk Oligosaccharides Added to Infant Formulas for Term Infants. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser* 2021;96:149-159.
- 21 Bosheva M, Tokodi I, Krasnow A i wsp.; 5 HMO Study Investigator Consortium. Infant Formula With a Specific Blend of Five Human Milk Oligosaccharides Drives the Gut Microbiota Development and Improves Gut Maturation Markers: A Randomized Controlled Trial. *Front Nutr* 2022;9:920362.
- 22 Lasekan J, Choe Y, Dvoretzkiy S i wsp. Growth and Gastrointestinal Tolerance in Healthy Term Infants Fed Milk-Based Infant Formula Supplemented with Five Human Milk Oligosaccharides (HMOs): A Randomized Multicenter Trial. *Nutrients* 2022;14:2625.
- 23 Parschat K, Melsaether C, Jäpelt KR i wsp. Clinical Evaluation of 16-Week Supplementation with 5HMO-Mix in Healthy-Term Human Infants to Determine Tolerability, Safety, and Effect on Growth. *Nutrients* 2021;13:2871.
- 24 Holst AQ, Myers P, Rodríguez-García P i wsp. Infant Formula Supplemented with Five Human Milk Oligosaccharides Shifts the Fecal Microbiome of Formula-Fed Infants Closer to That of Breastfed Infants. *Nutrients* 2023;15:3087.
- 25 Young VB. The role of the microbiome in human health and disease: an introduction for clinicians. *BMJ* 2017;356:j831.
- 26 <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.2903/j.efsa.2015.4184>
- 27 <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.2903/j.efsa.2015.4183>
- 28 <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.2903/j.efsa.2019.5717>
- 29 <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.2903/j.efsa.2019.5907>
- 30 <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.2903/j.efsa.2020.6098>
- 31 <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.2903/j.efsa.2020.6098>
- 32 Hill C, Guarner F, Reid G i wsp.; Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014;11:506-514.
- 33 Indrio F, Enninger A, Aldekhail W i wsp. Management of the Most Common Functional Gastrointestinal Disorders in Infancy: The Middle East Expert Consensus. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* 2021;24:325-336.
- 34 Szajewska H, Berni Canani R, Domellöf M i wsp.; ESPGHAN Special Interest Group on Gut Microbiota and Modifications. Probiotics for the Management of Pediatric Gastrointestinal Disorders: Position Paper of the ESPGHAN Special Interest Group on Gut Microbiota and Modifications. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2023;76:232-247.
- 35 Capeding MRZ, Phee LCM, Ming C i wsp. Safety, efficacy, and impact on gut microbial ecology of a *Bifidobacterium longum* subspecies *infantis* LMG11588 supplementation in healthy term infants: a randomized, double-blind, controlled trial in the Philippines. *Front Nutr* 2023;10:1319873.
- 36 Christian P, Smith ER, Lee SE i wsp. The need to study human milk as a biological system. *Am J Clin Nutr* 2021;113:1063-1072.