



ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

« Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΗΜΟs ΣΤΗΝ ΒΡΕΦΙΚΗ ΔΙΑΤΡΟΦΗ»

«THE ROLE OF HMOs ON THE INFANT NYTRITION»

ΜΑΡΚΟ ΜΑΡΙΑ

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ :

Παναγιώτης Ζουμπουλάκης

Αθήνα 2021

ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΓΓΡΑΦΕΑ ΠΤΥΧΙΑΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Η κάτωθι υπογεγραμμένη Μάρκο Μαρία του Ανέστη με αριθμό μητρώου 17058 φοιτήτρια του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής της Σχολής Επιστημών Τροφίμων του Τμήματος Επιστήμης και Τεχνολογίας Τροφίμων , δηλώνω υπεύθυνα ότι:

«Είμαι συγγραφέας αυτής της διπλωματικής εργασίας και ότι κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην εργασία. Επίσης, οι όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε ακριβώς είτε παραφρασμένες, αναφέρονται στο σύνολό τους, με πλήρη αναφορά στους συγγραφείς, τον εκδοτικό οίκο ή το περιοδικό, συμπεριλαμβανομένων και των πηγών που ενδεχομένως χρησιμοποιήθηκαν από το διαδίκτυο. Επίσης, βεβαιώνω ότι αυτή η εργασία έχει συγγραφεί από μένα αποκλειστικά και αποτελεί προϊόν πνευματικής ιδιοκτησίας τόσο δικής μου, όσο και του Ιδρύματος.

Παράβαση της ανωτέρω ακαδημαϊκής μου ευθύνης αποτελεί ουσιώδη λόγο για την ανάκληση του πτυχίου μου».

Η Δηλούσα

Μάρκο Μαρία



ΜΕΛΗ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ ΚΑΙ ΕΠΙΤΗΡΗΤΗ

Η πτυχιακή/διπλωματική εργασία εξετάστηκε επιτυχώς από την κάτωθι Εξεταστική Επιτροπή:

	ΌΝΟΜΑ / ΕΠΩΝΥΜΟ	ΒΑΘΜΙΔΑ	ΥΠΟΓΡΑΦΗ
1	ΖΟΥΜΠΟΥΛΑΚΗΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ	ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΗΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ	
2	ΔΗΜΗΤΡΑ ΧΟΥΧΟΥΛΑ	ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΡΙΑ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ	
3	ΣΠΥΡΙΔΩΝ ΚΟΝΤΕΛΕΣ	ΑΚΑΔΗΜΑΪΚΟΣ ΥΠΟΤΡΟΦΟΣ	

Περιεχόμενα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	5
ABSTRACT	6
ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	7
ΟΛΙΓΟΣΑΚΧΑΡΙΤΕΣ ΜΗΤΡΙΚΟΥ ΓΑΛΑΚΤΟΣ	9
ΟΡΙΣΜΟΙ.....	9
ΔΟΜΗ ΚΑΙ ΒΙΟΣΥΝΘΕΣΗ ΤΩΝ ΗΜΟs.....	10
ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ , ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΑΙ ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΤΩΝ ΗΜΟs.....	13
ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΤΩΝ ΗΜΟs.....	13
ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΗΜΟs ΣΤΟ ΜΗΤΡΙΚΟ ΓΑΛΑ & ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΟ ΣΥΝΟΛΟ	15
ΔΡΑΣΗ ΤΩΝ ΗΜΟs	17
ΑΝΤΙΠΙΚΕΣ – ΑΝΤΙΣΥΓΚΟΛΛΗΤΙΚΕΣ – ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ	17
ΡΥΘΜΙΣΤΕΣ ΤΩΝ ΑΠΟΚΡΙΣΕΩΝ ΤΩΝ ΕΝΤΕΡΙΚΩΝ ΕΠΙΘΗΛΙΑΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ	19
ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΑΝΟΣΙΑΣ.....	20
ΝΕΚΡΩΤΙΚΗ ΕΝΤΕΡΟΚΟΛΙΤΙΔΑ (NEC)	20
ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΩΝ ΗΜΟs ΣΤΗΝ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΤΟΥ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ	21
ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΤΩΝ ΗΜΟs ΣΤΗΝ ΜΗΤΕΡΑ.....	22
ΕΝΤΕΡΙΚΟ ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑ ΚΑΙ ΗΜΟs	23
ΠΡΟΒΙΟΤΙΚΑ-ΠΡΕΒΙΟΤΙΚΑ.....	26
ΒΡΕΦΙΚΗ ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΚΑΙ ΗΜΟs	28
ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ.....	33
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ.....	36
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	37

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η συγκεκριμένη πτυχιακή έχει ως θέμα τους ολιγοσακχαρίτες που βρίσκονται στο μητρικό γάλα και έχει σκοπό να κατανοήσουμε πως ο θηλασμός αποτελεί τον φυσικότερο και καλύτερο τρόπο διατροφής ενός βρέφους, καθώς επίσης να μας παρουσιάσει και τους λόγους που επηρεάζουν θετικά την ανάπτυξη και την υγεία του. Η ισορροπία των θρεπτικών συστατικών αλλά και των βιοδραστικών συστατικών όπως είναι για παράδειγμα ορμόνες, ολιγοσακχαρίτες, ανοσοσφαιρίνες και άλλα, παρέχονται στο βρέφος από το μητρικό γάλα. Οι ολιγοσακχαρίτες μητρικού γάλακτος (HMOs) αρχικά χαρακτηρίστηκαν ως ένας πρεβιοτικός «bifidus παράγοντας» ο οποίος χρησιμοποιούταν από επιθυμητά βακτήρια ως μεταβολικό υπόστρωμα.. Αυτό είχε ως αποτέλεσμα την σύνθεση εντερικής μικροχλωρίδας η οποία πρόσφερε οφέλη στην υγεία ενός βρέφους το οποίο θηλάζει. Όμως οι HMOs όπως γνωρίζουμε σήμερα, είναι και παραπάνω από έναν πρεβιοτικό παράγοντα. Ωστόσο, τα περισσότερα δεδομένα που έχουμε προέρχονται από μελέτες οι οποίες έχουν πραγματοποιηθεί *ex vivo*, *in vitro*, σε ζώα και από σποραδικές μελέτες που συσχετίζουν την μητέρα και το βρέφος. Χρειάζονται όμως, περισσότερες τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες και ισχυρές μελέτες οι οποίες θα αποδείξουν εάν επιβεβαιώνεται η συνάφεια τους με τα ανθρώπινα νεογνά.

ABSTRACT

This dissertation deals with the oligosaccharides that are found in breast milk and aims to make us understand that breastfeeding is the most natural and the best way to feed the infant, and to show us the reasons why this affects positively his growth and health, as well. The balance of nutrients and bioactive components, for example hormones, oligosaccharides, immunoglobulins and others, are provided to the infant from the breast milk. The oligosaccharides of breast milk (HMOs) firstly were characterized as a prebiotic “bifidus factor” which was used by desirable bacteria as a metabolic substrate. As a result, this helped to form a composition of gut microbiota with beneficial benefits for the breastfeeding infant. But HMOs as we know them now, are more than a prebiotic factor. However, most of the data we have come from studies that have been performed *ex vivo*, *in vitro*, in animals and from occasionally studies that link mother and infant. However, more randomized, controlled and severe studies are needed to demonstrate their relevance to human infants.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Κατά την ανακάλυψη των ολιγοσακχαριτών μητρικού γάλακτος , γιατροί και επιστήμονες είχαν ο καθένας το δικό του ενδιαφέρον και οπτική με την οποία ασχολήθηκαν. Ενώ οι παιδίατροι και οι μικροβιολόγοι είχαν ως στόχο να κατανοήσουν τις ευεργετικές επιδράσεις στην υγεία του νεογνού κατά την σίτιση με ανθρώπινο γάλα , οι χημικοί ασχολήθηκαν με τον χαρακτηρισμό των υδατανθράκων που βρέθηκαν, μοναδικά στο ανθρώπινο γάλα.

Ήδη στα τέλη του 19^{ου} αιώνα , όταν τα συνολικά ποσοστά θνησιμότητας για βρέφη κατά το πρώτο έτος έφταναν το 30% , παρατηρήθηκε πως τα βρέφη που θηλάζουν είχαν όχι μόνο πολύ περισσότερες πιθανότητες επιβίωσης, αλλά είχαν και χαμηλότερα περιστατικά μολυσματικής διάρροιας και πολλών άλλων ασθενειών σε σύγκριση με βρέφη που τρέφονταν με εμπορικό γάλα. Την εποχή εκείνη , το 1886 , ένας Αυστριακός παιδίατρος και μικροβιολόγος , ο Escherich , ανακάλυψε μια συσχέτιση των εντερικών βακτηρίων με την φυσιολογία της πέψης στα βρέφη. Αργότερα το 1900 , με βάση τις παρατηρήσεις ότι η υγεία των βρεφών συνδέεται τόσο με τα εντερικά βακτηρία όσο και με τον θηλασμό , ο Moro , πρώην μαθητής του Escherich , μαζί με τον Tissier , μεταπτυχιακό φοιτητή στο Παρίσι , παρατήρησαν διαφορές στη βακτηριακή σύνθεση στα κόπρανα βρεφών που τρέφονται με εμπορικό γάλα σε σύγκριση με εκείνα που θηλάζουν. Τα συστατικά όμως , στο ανθρώπινο γάλα τα οποία και καθόρισαν την εντερική μικροχλωρίδα του βρέφους παρέμεινε άγνωστο για αρκετό καιρό.

Ο συνδυασμός των παρατηρήσεων που είχαν κάνει οι μικροβιολόγοι και οι παιδίατροι , και με κύριο σημείο την σημείωση που έκανε ο Eschbach το 1888 , ότι το ανθρώπινο γάλα σε σύγκριση με το βόειο γάλα είχε έναν «διαφορετικό τύπο λάκτοζης» , εξέλιξε το ενδιαφέρον των χημικών να ασχοληθούν με τους ΗΜΟs. (J.Montreuil, 1992). Λίγο αργότερα, ο Deniges διαπίστωσε ότι η λακτόζη στο βόειο και στο ανθρώπινο γάλα ήταν ίδια, όμως η διαφορά ήταν ένα επιπλέον άγνωστο κλάσμα υδατανθράκων στο ανθρώπινο γάλα. (J.Montreuil, 1992). Μετά από 40 χρόνια περίπου , στις αρχές του 1930 , οι Polonowski και Lespagnol χαρακτήρισαν το κλάσμα των υδατανθράκων και το ονόμασαν αυτό «γυναικολακτόζη». (Polonowski M, Lespagnol A, 1929), (Polonowski M, Lespagnol A., 1930)

(Polonowski M, Lespagnol A., 1931), (Polonowski M, Lespagnol A., 1933). Η «γυναικολακτόζη» αυτή , ήταν αμυδρά διαλυτή στη μεθανόλη, περιείχε εξασαμίνες και άζωτο, και αποτελούνταν και από διάφορα άλλα συστατικά. Για τον διαχωρισμό της «γυναικολακτόζης» σε άλλους μεμονωμένους ολιγοσακχαρίτες , οι Polonowski και Montreuil εισήγαγαν την δισδιάστατη χρωματογραφία χαρτιού. (Polonowski M, Montreuil J, 1954). Ωστόσο, άγνωστες παρέμειναν οι ακριβές δομές και οι πιθανές λειτουργίες των ολιγοσακχαριτών.

Κατά την συνεργασία του χημικού Richard Kuhn με τον παιδίατρο Paul Gyorgy έγινε μια σημαντική ανακάλυψη για τους HMOs , που είχε ως βάση την αναφορά του Schonfeld για το κλάσμα ορού γάλακτος του μητρικού γάλακτος , το οποίο περιέχει έναν παράγοντα για την προαγωγή της ανάπτυξης του *Lactobacillus bifidus* , το οποίο αργότερα κατατάχθηκε εκ νέου ως *Bifidobacterium bifidus*. Μέσω μιας υποθετικής σχέσης της γυναικολακτόζης αλλά και των βακτηρίων εντερικής μικροχλωρίδας επιβεβαιώθηκε από τους δύο συνεργάτες ότι ο «bifidus παράγοντας» αποτελούνταν όντως από ολιγοσακχαρίτες.

Τα επόμενα χρόνια, ο Montreuil και η ομάδα του στην Γαλλία και ο Richard Kuhn και η ομάδα του στην Γερμανία ανακάλυψαν και κατάφεραν να χαρακτηρίσουν περισσότερους από δώδεκα μεμονωμένους HMOs. Ορισμένοι από αυτούς τους ολιγοσακχαρίτες έδειξαν δραστηριότητες καθοριστικών ομάδων αίματος, οι οποίες συνέβαλαν στον δομικό χαρακτηρισμό των καθοριστικών ομάδων αίματος H και Lewis. Ένας πρώην μαθητής του Kuhn , ο Heinz Egge , χαρακτήρισε επιπλέον HMOs με την χρήση της φασματομετρίας της μάζας βομβαρδισμού γρήγορων ατόμων . Ο διατροφολόγος Clemens Kunz συνεχίζει να μελετάει τις βιολογικές και θρεπτικές ιδιότητες των HMOs.

ΟΛΙΓΟΣΑΚΧΑΡΙΤΕΣ ΜΗΤΡΙΚΟΥ ΓΑΛΑΚΤΟΣ

ΟΡΙΣΜΟΙ

Οι ολιγοσακχαρίτες ανθρώπινου γάλακτος (HMOs) είναι ένα πολύ σημαντικό και ενδιαφέρον για την διατροφή του νεογνού συστατικό του ανθρώπινου γάλακτος το οποίο αποτελεί το τρίτο και πιο άφθονο στερεό συστατικό μετά τη λακτόζη και τα λιπίδια. Σε αντίθεση με το λίπος και τις πρωτεΐνες, τα οποία αφομοιώνονται από τα μωρά, οι HMOs δεν διασπώνται για να παρέχουν ενέργεια, αλλά ζουν στο εντερικό έντερο όπου λειτουργεί το 70% του ανοσοποιητικού συστήματος του μωρού. Εκεί, υποστηρίζουν το ανοσοποιητικό σύστημα και βοηθούν στην ενίσχυση της άμυνας του μωρού.

Πίνακας 1 Σύγκριση HMOs και μακροθρεπτικών συστατικών σε βόειο και ώριμο ανθρώπινο γάλα.

	ΑΝΘΡΩΠΙΝΟ ΓΑΛΛΑ	ΒΟΕΙΟ ΓΑΛΛΑ
ΠΡΩΤΕΙΝΗ g/L	8	32
ΛΙΠΟΣ g/L	41	37
ΛΑΚΤΟΖΗ g/L	70	48
ΟΛΙΓΟΣΑΚΧΑΡΙΤΕΣ g/L	5-15	0,05
ΑΡΙΘΜΟΣ ΤΑΥΤΟΠΟΙΗΜΕΝΩΝ ΟΛΙΓΟΣΑΚΧΑΡΙΤΩΝ %	100+	~40
ΦΟΥΚΟΣΥΛΙΩΜΕΝΟΙ % ΣΙΑΛΥΛΙΩΜΕΝΟΙ	50-80%	~1%
	10-20%	~70%

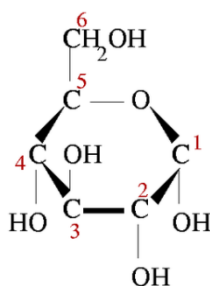
Οι HMOs αποτελούν μια δομικά και βιολογικά διαφορετική ομάδα σύνθετων άπεπτων σακχάρων και έχουν εντοπιστεί περίπου 150 στο ανθρώπινο γάλα. Το ποσοστό των HMOs στο ώριμο ανθρώπινο γάλα είναι 5-15 g/L ενώ στο πρωτόγαλα κυμαίνονται από 20 έως 25 g/L. (Bode, 2012) Το πρωτόγαλα είναι ένα κιτρινωπό, παχύρευστο υγρό που εκκρίνεται από τους μαστικούς αδένες.

Πιο συγκεκριμένα, οι ΗΜΟs είναι πολυλειτουργικές, σύνθετες και μη συζευγμένες γλυκάνες οι οποίες αποτελούν σημαντικό παράγοντα της προστασίας που παρέχει το μητρικό γάλα στο νεογνό και βρίσκονται σε υψηλές συγκεντρώσεις, με μοναδική δομική ποικιλομορφία, γεγονός που τους κάνει ιδιαίτερα ενδιαφέροντες.

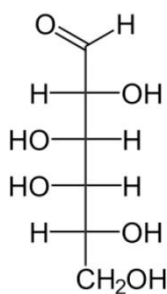
ΔΟΜΗ ΚΑΙ ΒΙΟΣΥΝΘΕΣΗ ΤΩΝ ΗΜΟs

Αν και οι ΗΜΟs είναι διαφόρων τύπων και εκτελούν διαφορετικές λειτουργίες, έχουν μια βασική δομή που αποτελείται από πέντε μονοσακχαρίτες που αντιπροσωπεύουν και τα δομικά στοιχεία τους. Αυτά είναι :

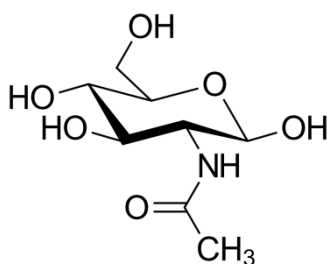
- Η γλυκόζη (glucose)



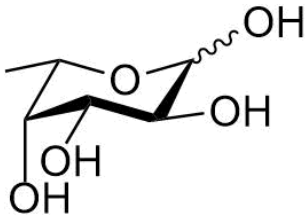
- Η γαλακτόζη (galactose)



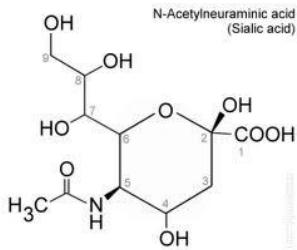
- Η Ν-ακετυλογλυκοζαμίνη (N-acetylglucosamine)



- Φουκόζη (Fucose)



- Σιαλικό Οξύ



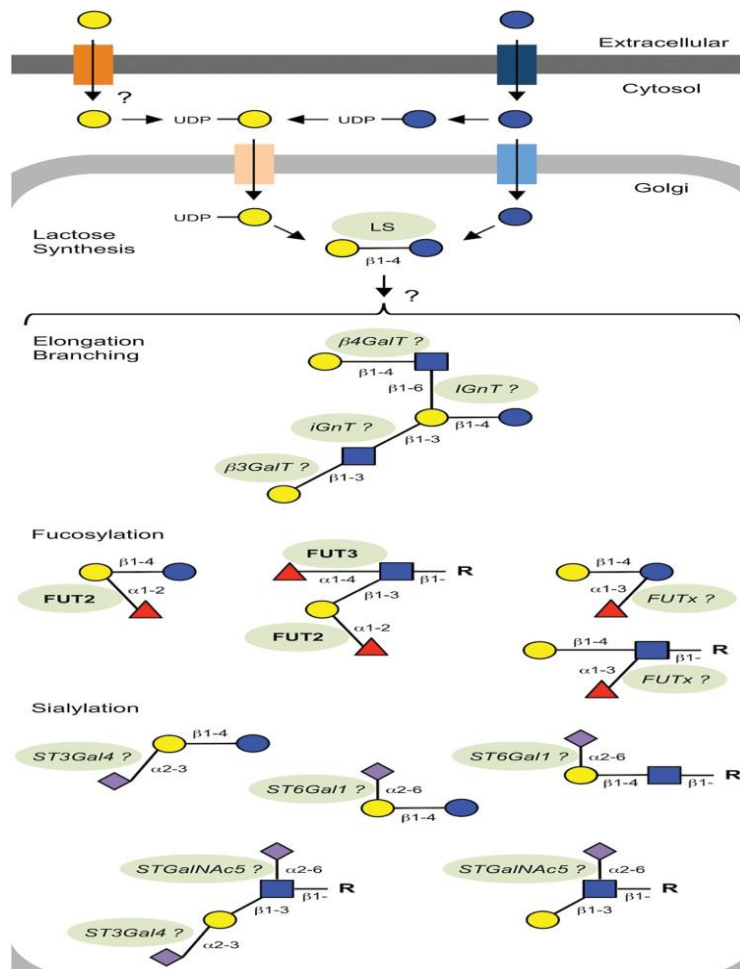
Οι περισσότεροι HMOs, περιέχουν στο αναγωγικό τους άκρο λακτόζη (Gal-B1,4-Glc) το οποίο έχει την δυνατότητα να επεκταθεί με λακτοσαμίνη (Gal-B1, 4-GlcNAc) ή γαλακτο-N-βιόζη I (Gal-B1 , 3-GlcNAc). Η διακλάδωση μπορεί να είναι είτε διακλαδισμένη μέσω των δεσμών β1-3 ή β1-6 είτε γραμμική. Η αλληλουχία, έχει την δυνατότητα να τροποποιηθεί, λόγω των ενζύμων φουκοσυλοτρανσφερασών και των σιαλυλοτρανσφερασών με την προσθήκη περαιτέρω μονοσακχαριτών όπως φουκόζη ή σιαλικού οξέος μέσω των δεσμών α-1-2,3,4 και α-2,3,6. (Morozon V., Hansman G., Hanisch F.-G., Schrotten H., Kunz C., 2018)

Δεδομένου ότι σχεδόν όλοι οι HMOs φέρουν στο αναγωγικό άκρο λακτόζη, η βιοσύνθεση των HMOs μπορεί να θεωρηθεί ότι είναι μια επέκταση της βιοσύνθεσης της λακτόζης η οποία λαμβάνει χώρα στο σωματίο Golgi των επιθηλιακών κυττάρων του μαστού (Mammary Epithelial Cells) και ξεκινά με την γλυκόζη (Glc). Μερικά από τα κυτοσολικά Glc ενεργοποιούνται σε Ουριδίνη-5`- διφωσφογλυκόζη (UDP-Glc) και μετρατρέπονται σε Ουριδίνο-5`-διφωσφορική γαλακτόζη (UDP-Gal). Τελικά , τόσο η UDP-Gal όσο και η UDP-Glc μεταφέρονται στο σωματίο Golgi και συνδέονται με το σύμπλοκο της συνθάσης της λακτόζης που αποτελείται από δύο τμήματα.

- ✓ την πρωτεΐνη «A» ή αλλιώς β1-4 γαλακτοσυλοτρανσφεράση (β4-GalT1) που από μόνη της μεταφέρει την UDP-Gal στο τερματικό άκρο στο οποίο βρίσκεται η N-ακετυλογλυκοζαμίνη , κατά την διάρκεια της βιοσύνθεσης των HMOs .

- ✓ σε συνδυασμό με την πρωτεΐνη «B» α-γαλακταλβουμίνη, η οποία εκφράζεται υπό τον έλεγχο των ορμονών γαλουχίας, η πρωτεΐνη A μετατοπίζει την εξειδίκευση του αποδέκτη από N-ακετυλογλυκοζαμίνη σε γλυκόζη για να δώσει λακτόζη. (Ramakrishnan B, Boeggeman E, Qasba PK, 2002)

Πίνακας 2. Προτεινόμενος μηχανισμός βιοσύνθεσης HMOs.



ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ , ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΑΙ ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΤΩΝ ΗΜΟs

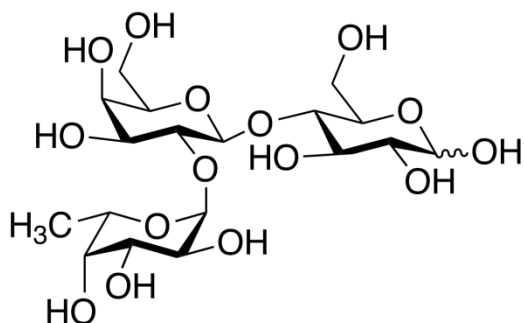
ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΤΩΝ ΗΜΟs

Οι ΗΜΟs ταξινομούνται σε τρεις τύπους: (J. Plaza-Díaz, L. Fontana, and A. Gil, 2018)

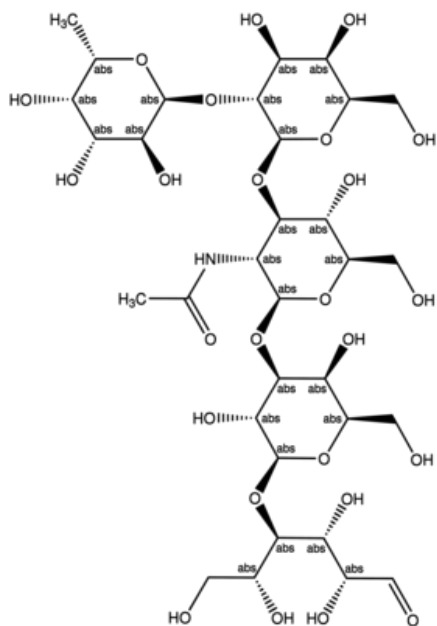
- Ουδέτεροι ή φουκοσυλιώμενοι ΗΜΟs : αυτοί οι ΗΜΟ περιέχουν φουκόζη (fucose) στην τελική θέση.

Παραδείγματα:

2'-Φουκοσυλλακτόζη (2'fucosyllactose ή 2'-FL)



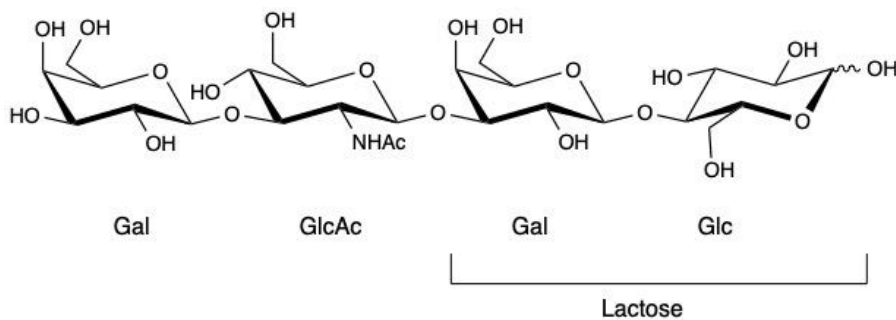
Λακτοδιφουκοπεντόζη (lactodifucopentose ή LNFP)



- Μη -φουκοσυλιωμένοι ουδέτεροι HMO : Αυτοί οι HMOs περιέχουν N-ακετυλογλυκοζαμίνη στο τερματικό άκρο.

Παράδειγμα:

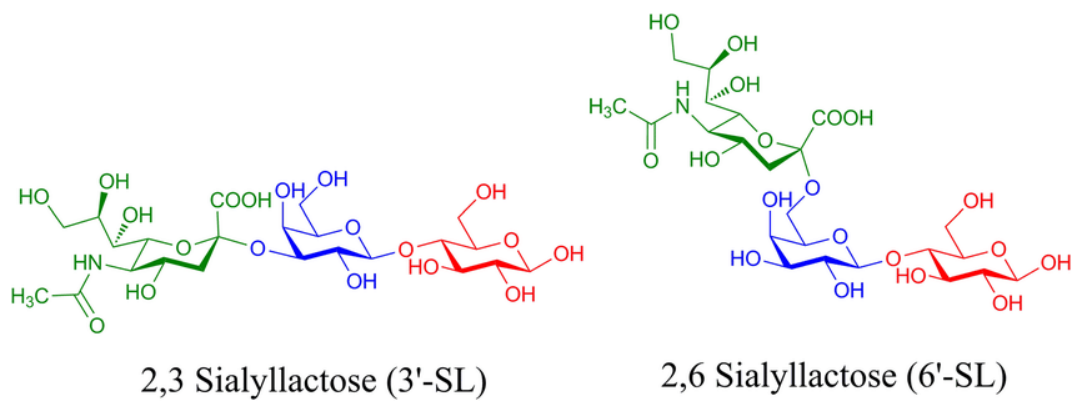
Γαλακτο-N-τετραόζη (lacto-N-tetraose)



- Όξινοι ή σιαλυλιωμένοι HMO : αυτοί οι HMOs περιέχουν σιαλικό οξύ στο τερματικό άκρο.

Παράδειγμα:

2,3'-σιαυλλακτόζη και 2,6'- σιαυλλακτόζη



ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΗΜΟs ΣΤΟ ΜΗΤΡΙΚΟ ΓΑΛΑ & ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΟ ΣΥΝΟΛΟ

Η αναλογία των ΗΜΟs στο μητρικό γάλα είναι: οι φουκοσυλιωμένοι αποτελούν το 35% έως το 50% των συνολικών ΗΜΟs, ενώ οι μη-φουκοσυλιωμένοι το 42% έως 55% και οι σιαλυλιωμένοι το 12% έως το 14%. (S. M. Totten, A. M. Zivkovic, S. Wu et al., 2012) Αν και οι φουκοσυλιωμένοι και οι σιαλυλιωμένοι έχουν μικρή θρεπτική αξία , ασκούν σημαντική πρεβιοτική καθώς και ανοσορθμιστική επίδραση στο εντερικό μικροβιόκοσμο του βρέφους.

Κατά την διάρκεια της γαλουχίας το επίπεδο των ΗΜΟs μειώνεται, ενώ στο πρόωγο γάλα συναντάμε το υψηλότερο επίπεδο. Σε σύγκριση με το ώριμο γάλα, στο πρόωγο γάλα συναντάμε χαμηλότερα επίπεδα φουκοσυλιωμένων ΗΜΟs και όσο αυξάνεται η ηλικία κύησης , τόσο αυξάνεται και το επιπεδό τους. (Barbara DavidsonJareen K. Meinzen-DerrCarol L. WagnerDavid S. NewburgArdythe L. Morrow, 2004) Μέχρι στιγμής έχουν αναγνωριστεί περισσότεροι από εκατό διαφορετικοί ΗΜΟs , χωρίς όμως να συνθέτει κάθε γυναίκα το ίδιο σύνολο ολιγοσακχαριτών και αυτό οφείλεται σε ποικίλους παράγοντες , όπως:

- Το στάδιο της γαλουχίας .Η συνολική συγκέντρωση ΗΜΟ μειώνεται κατά την γαλουχία, αλλά η κατεύθυνση της αλλαγής ποικίλλει μεταξύ συγκεκριμένων ΗΜΟ. Μια μελέτη των ΗΜΟs σε δείγματα γάλακτος από Γερμανίδες θηλάζουσες από την 3^η μέχρι την 90^η ημέρα μετά τον τοκετό έδειξε ότι τα επίπεδα των 2'FL και LNFP I μειώθηκαν με την αυξανόμενη διάρκεια της γαλουχίας. (S. Thurl, M. Munzert, J. Henker et al, 2010) Ωστόσο ,οι κύριοι μικροί ουδέτεροί ΗΜΟ και τα ισομερή τους διέφεραν το λιγότερο κατά τη διάρκεια της γαλουχίας.
- Η διάρκεια της εγκυμοσύνης. Η συνολική συγκέντρωση ΗΜΟ στο γάλα των γυναικών που γεννούν πρόωρα είναι μεγαλύτερη από εκείνη που γεννούν τελειόμηνα. Μια φασματομετρική ανάλυση μάζας της φουκοσυλίωσης και της σιαλυλίωσης σε ΗΜΟs σε σειριακά δείγματα γάλακτος γυναικών που γεννούσαν πρόωρα έδειξε ότι η λακτο-N-τετραόζη (LNT) ήταν πιο άφθονη και πιο μεταβλητή στο πρόωρο γάλα παρά στο γάλα τελειόμηνων μητέρων. Ωστόσο, η συγκέντρωση του 2'-FL δεν ήταν συνεπής κατά τη γαλουχία για μητέρες με πρόωρο τοκετό, γι'αυτό η φουκοσυλίωση των ΗΜΟs στο πρόωρο

γάλα μπορεί να είναι απρόβλεπτη. (ML De Leoz, SC Gaerlan, JS Strum et al, 2012)

- Ανθρωπομετρικά Χαρακτηριστικά. Σε γυναίκες όπου ο δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ) είναι 14 έως 18 οι συγκεντρώσεις των HMOs ήταν σημαντικά χαμηλότερες σε σύγκριση με γυναίκες με ΔΜΣ 24 έως 28. (Lars Bode, Evelyn Jantscher-Krenn , 2012) Με βάση τα δεδομένα της μελέτης ATLAS η οποία αφορά Ευρωπαϊκές μητέρες έδειξε πως η αύξηση βάρους κύησης και ο ΔΜΣ κατά την εγκυμοσύνη ενδέχεται να επηρεάσουν τα επίπεδα των HMOs, ωστόσο οι επιδράσεις δεν είναι σε μεγάλο βαθμό. (Binia A., Samuel T. M., De Castro C. A., et al, 2018) Επίσης, ο σακχαρώδης διαβήτης κατά την κύηση δεν έδειξε να επηρεάζει το επίπεδο αλλά και την σύνθεση του συνόλου των HMOs. (Jennifer T. Smilowitz, Sarah M. Totten, Jincui Huang, Dmitry Grapov, Holiday A. Durham, Carol J. Lammi-Keefe, Carlito Lebrilla, J. Bruce German, 2013)
- Κατάσταση εκκριτικών ατόμων (secretors) και ομάδα αίματος Lewis. Στο ώριμο μητρικό γάλα, είναι εμφανής μια σημαντική βιολογική διακύμανση σε συγκεκριμένες δομές HMOs όπως για παράδειγμα η γαλακτο-N-φουκοπενταζόζη I και II (LNFP I & II) και η 2'-FL. Η διακύμανση των α,1-2 φουκοσυλιωμένων HMOs εξαρτάται από τα γονίδια της μητέρας που κωδικοποιούν ένζυμα φουκοσυλοτρανσφεράσης (FUT) , τα οποία με τη σειρά τους καθορίζονται από την κατάσταση του εκκριτή (Se) και την ομάδα αίματος Lewis. (C. Kunz, S. Rudloff, W. Baier ,N. Klein and S. Strobel, 2000) Άφθονα επίπεδα 2'FL , LNFP I και άλλων α 1,2 φουκοσυλιωμένων HMOs υπάρχουν στο γάλα μητέρων που εκκρίνουν.
- Διατροφή μητέρας. Αν και οι HMOs έχουν μελετηθεί αρκετά υπάρχει μια μικρή ωστόσο έρευνα όσον αφορά τις επιδράσεις της μητρικής διατροφής στους ολιγοσακχαρίτες. Μια μελέτη απέδειξε ότι η κατανάλωση φρούτων επηρεάζει την αφθονία HMOs. Η μελέτη αυτή συνέκρινε δύο ομάδες γυναικών με διάφορες δίαιτες . Στην μια ομάδα δόθηκε γλυκόζη και γαλακτόζη ως πηγή υδατάνθρακα για 30 έως 57 ώρες και η άλλη ομάδα κατανάλωνε μια δίαιτα πλούσια σε λιπαρά και υδατάνθρακες για 8 ημέρες. Το γάλα από όλες τις γυναίκες είχε πολλά είδη HMO, το 70% ήταν φουκοσυλιωμένο ή σιαλυλιωμένο. Η ομάδα γλυκόζης με γαλακτόζης είχε σημαντικά χαμηλότερες συνολικές ποσότητες φουκόζης δεσμευμένης με

HMO στο γάλα τους όταν ήταν σε δίαιτα γλυκόζης. Για την ομάδα που καταναλώναν δίαιτα πλούσια σε λιπαρά και υδατάνθρακες, η συνολική ποσότητα δεσμευμένου σιαλικού οξέος με HMO ήταν υψηλότερη σε μια δίαιτα υψηλή σε λιπαρά.

- Ωστόσο , εξακολουθούν και άλλοι άγνωστοι παράγοντες που επηρεάζουν τις συνθέσεις των HMOs.

ΔΡΑΣΗ ΤΩΝ ΗΜΟΣ

Η παρουσία των HMOs αποτελεί μία από τις κυριότερες διαφορές μητρικού γάλακτος και γάλακτος εμπορίου και τα τρέχοντα στοιχεία και έρευνες δείχνουν τα διάφορα ευεργετικά τους αποτελέσματα στην υγεία των βρεφών. Μερικές από τις πολλαπλές λειτουργίες του συνοπτικά είναι οι εξής:

- i. Έχουν πρεβιοτική δράση , διεγείροντας έτσι τον αποικισμό των επιθυμητών μικροβιακών στελεχών.
- ii. Προστατεύουν τα βρέφη από λοιμώξεις και από παθογόνους μικροοργανισμούς με την δράση μηχανισμών άμεσης άμυνας.
- iii. Δρουν ως ρυθμιστές των αποκρίσεων των εντερικών επιθηλιακών κυττάρων.
- iv. Δρουν ως αντιφλεγμονώδεις παράγοντες και ανοσορυθμιστές.
- v. Δρουν ως θρεπτικά συστατικά για την νευρολογική ανάπτυξη των βρεφών.

ΑΝΤΙΠΕΚΣ – ΑΝΤΙΣΥΓΚΟΛΛΗΤΙΚΕΣ – ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

Για να προκληθεί ασθένεια ,πολλά βακτηριακά, ιικά ή πρωτόζωα παθογόνα θα πρέπει να προσκολληθούν στην επιφάνεια της βλεννογόνου έτσι ώστε να εισβάλλουν στον ξενιστή ή να αποικίσουν. Η προσκόλληση του παθογόνου συνήθως ξεκινά από αλληλεπιδράσεις λεκτίνης- γλυκάνης . Συγκεκριμένα για κάποιους ιούς όπως νοροϊούς ή ροταϊούς ,οι οποίοι συγκαταλέγονται στις πιο συχνές αιτίες σοβαρής διάρροιας σε βρέφη και μικρά παιδιά και είναι υπεύθυνοι για σχεδόν μισό εκατομμύριο θανάτους ετησίως , έχουν περιγραφεί μηχανισμοί όπου η προσκόλληση συμβαίνει με μεσολάβηση της γλυκάνης. (Jacqueline E Tate , Anthony H Burton,

Cynthia Boschi-Pinto, A Duncan Steele, Jazmin Duque, Umesh D Parashar, WHO-coordinated Global Rotavirus Surveillance Network, 2011)

Μερικοί HMOs μοιάζουν δομικά με γλυκάνες που βρίσκονται στην επιφάνεια της βλεννογόνου και χρησιμεύουν ως διαλυτοί δέκτες έλξης όπου στη συνέχεια εμποδίζουν τη δέσμευση παθογόνων , εκείνα αποβάλλονται χωρίς να προκαλέσουν ασθένεια. (P M Simon, P L Goode, A Mobasser, and D Zopf, 2021) (Anki Gustafsson, Anna Hultberg, Rolf Sjöström, Imre Kacs Kovics, Michael E. Breimer, Thomas Borén, Lennart Hammarström, Jan Holgersson, 2005)

Τα σημαντικότερα δεδομένα για τους HMOs ως αντισυγκολλητικοί - αντιμικροβιακοί παράγοντες έχουν αναφερθεί για μολύνσεις από *Campylobacter jejuni* , οι οποίες είναι μια από τις πιο κοινές αιτίες της βακτηριακής διάρροιας και της βρεφικής θνησιμότητας . Μελέτη που έγινε σε ποντίκια , έδειξε ότι η προσθήκη διαλυτού 2-φουκοσυλιωμένου HMO μπλοκάρει τη σύνδεση του *C. jejuni* με τα κύτταρα και την βλεννογόνο του εντέρου και μειώνει τον αποικισμό του. (Ardythe L.Morrow PhD Guillermo M.Ruiz-Palacios MD Mekibib Altaye PhD et al., 2004) Έτσι , βρέφη των οποίων το μητρικό γάλα περιείχε υψηλές συγκεντρώσεις 2'FL είχαν και σημαντικά λιγότερες περιπτώσεις διάρροιας από το *Campylobacter jejuni*.

Αντικολλητικές ιδιότητες των HMOs ισχύουν και για ορισμένα παράσιτα όπως για παράδειγμα το *Entamoeba histolytica* , στο οποίο οφείλεται η εντερική αμείωση ή το αμοιβικό απόστημα ήπατος (amoebic liver abscess). Μπορεί να εμφανιστεί στο ήπαρ , στους πνεύμονες ή στον σπλήνα. Αποτελεί την 3η κύρια αιτία θανάτου από παράσιτα αφού έχει μολύνει περίπου 50 εκατομμύρια ανθρώπους παγκοσμίως και ευθύνεται για 100.000 θανάτους ετησίως. (M. Kumari, A. L. Kozyskyj, 2016) Το *Entamoeba histolytica* , προκαλεί μόλυνση αφού προσκολληθεί στην βλεννογόνο του παχέος εντέρου του ξενιστή , ενώ όσα δεν μπορούν να προσκολληθούν , απεκκρίνονται στα κόπρανα και δεν προκαλούν ασθένεια. Η μόλυνση , συμβαίνει στο ίδιο σημείο, στο παχύ έντερο, όπου φθάνουν και οι HMOs μετά την πέψη καθώς δεν απορροφώνται επαρκώς στο λεπτό έντερο. (Renan Corrêa-Oliveira, José Luís Fachí, Aline Vieira, Fabio Takeo Sato, Marco Aurélio R Vinolo, 2016)

Τα αντισυγκολλητικά – αντιμικροβιακά αποτελέσματα μπορεί να σχετίζονται και με άλλες λοιμώξεις, όχι μόνο εντερικές. Γνωρίζουμε ότι, οι βλεννογονικές επιφάνειες στις ρινοφαρυγγικές περιοχές του νεογνού , συνήθως καλύπτονται από ανθρώπινο

γάλα και συχνά κατά την διάρκεια επεισοδίων αναρρόφησης φθάνουν στην άνω αναπνευστική οδό. Στα βρέφη που θηλάζουν οι πιθανότητες να εμφανίσουν μέση ωτίτιδα, η οποία προκαλείται από τους *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae* ή *Streptococcus pneumoniae*, όπως και η επικινδυνότητα ανάπτυξης του αναπνευστικού συγκυτιακού ιού (RSV) είναι χαμηλή. (M A Downham, R Scott, D G Sims, J K Webb, P S Gardner, 1976) (Sheryl W. Abrahams & Miriam H. Labbok , 2011) Οι HMOs φαίνεται να εμποδίζουν την προσκόλληση των παθογόνων αυτών και άλλων, εμποδίζοντας στην συνέχεια την μόλυνση. Έτσι συμβαίνει και με την *E.coli*, όπου οι HMOs αποβάλλονται με τα ούρα εμποδίζοντας την αιμοσυγκόλληση της και την πρόκληση μολύνσεων στο ουροποιητικό σύστημα. (Samuel Martín-Sosa, María-Jesús Martín, Pablo Hueso, 2002) Άρα, στα θηλάζουσα βρέφη οι αντιμικροβιακές αντισυγκολλητικές επιδράσεις των HMOs, φαίνεται να συμβάλλουν στην μείωση της συχνότητας των λοιμώξεων του ανώτερου αναπνευστικού, του εντέρου και του ουροποιητικού συστήματος σε σύγκριση με τα βρέφη που τρέφονται με εμπορικό γάλα.

Σημαντικό εξίσου είναι ότι οι HMO μπορούν να μιμούνται δομές ικών υποδοχέων και να εμποδίζουν την προσκόλληση στα κύτταρα στόχους, αποτρέποντας έτσι τη μόλυνση. Η αντική δραστηριότητα των HMOs βασίζεται στο γεγονός ότι η δομή τους είναι όμοια με τις αλυσίδες σακχάρων του ανθρώπινου οργανισμού που βρίσκονται στην επιφάνεια των επιθηλιακών κυττάρων και λόγω αυτού, οι HMOs συλλαμβάνουν τους ιούς που δεν κολλούν στα κύτταρα.

Επιπλέον σημαντική ανακάλυψη είναι και η προστασία που προσφέρουν οι HMOs έναντι μολύνσεων από νοροϊό και ροταϊό και αυτό μπορεί να συμβάλλει στην δημιουργία μιας εναλλακτικής λύσης στις τρέχουσες θεραπείες. Επίσης, έχει αποδειχθεί από μελέτες ότι οι HMOs συμβάλλουν στην μείωση της μετάδοσης του HIV-1 από μητέρα κατά τον θηλασμό του βρέφους. (Lars Bode, Louise Kuhn, Hae-Young Kim, Lauren Hsiao, Caroline Nissan, Moses Sinkala, Chipepo Kankasa, Mwiya Mwiya, Donald M Thea, Grace M Aldrovandi, 2012)

ΡΥΘΜΙΣΤΕΣ ΤΩΝ ΑΠΟΚΡΙΣΕΩΝ ΤΩΝ ΕΝΤΕΡΙΚΩΝ ΕΠΙΘΗΛΙΑΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ

Επιβεβαιωμένες μελέτες , αναφέρουν πως οι HMOs ρυθμίζουν έμμεσα αλλά και άμεσα τις αποκρίσεις των εντερικών επιθηλιακών κυττάρων. Οι HMOs ,

μεταβάλλουν τα γονίδια του κυτταρικού κύκλου που σχετίζονται με την ανάπτυξη , καθώς προκαλούν διαφοροποίηση και απόπτωση σε καλλιεργημένα ανθρώπινα εντερικά επιθηλιακά κύτταρα λόγω μείωσης της κυτταρικής ανάπτυξης. (Sabine Kuntz, Silvia Rudloff, Clemens Kunz, 2008)

ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΑΝΟΣΙΑΣ

Για τα νεογέννητα ηλικίας κάτω του 1 μηνός ο θηλασμός μειώνει τη συχνότητα εμφάνισης των μολυσματικών ασθενειών, που σχετίζονται άμεσα με την επιβίωση του νεογέννητου. Η ωριμότητα του ανοσοποιητικού συστήματος , έχει αποδειχθεί ότι επηρεάζεται από τον θηλασμό του βρέφους κυρίως για τους πρώτους έξι μήνες της ζωής του. Επίσης, υπάρχουν ενδείξεις ότι ο αποκλειστικός θηλασμός μειώνει τη συχνότητα πολλών ασθενειών όπως άσθμα, αλλεργίες, φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου, διαβήτη τύπου 1, κοιλιοκάκη και λευχαιμία.

Η σύνθεση του μικροβιόκοσμου του βρέφους και οι επιδράσεις των επιθηλιακών κυττάρων που προκαλούνται από τους HMOs μπορεί να επηρεάσουν έμμεσα το ανοσοποιητικό σύστημα του βρέφους. Ωστόσο, η ανοσοαπόκριση έχει αποδειχθεί ότι μπορεί να ρυθμιστεί άμεσα από τους HMOs με βάση πολλές μελέτες που έχουν γίνει *in vitro*. Μόνο το 1% των HMOs απορροφάται και φτάνει στη συστηματική κυκλοφορία , οπότε οι HMOs μπορούν να δράσουν στα λεμφοειδή κύτταρα ιστού τοπικά. Οι HMOs ανιχνεύονται στο πλάσμα των βρεφών που σιτίζονται με μητρικό γάλα σε συγκεντρώσεις 1,333 mg/L, επομένως πιστεύεται ότι οι HMOs στη διατροφή μπορούν να επηρεάσουν άμεσα το ανοσοποιητικό σύστημα. (Andrew J. Macpherson,Markus B. Geuking,Kathy D. McCoy, 2005) (Karen C. Goehring,Adam D. Kennedy,Pedro A. Prieto,Rachael H. Buck, 2014)

ΝΕΚΡΩΤΙΚΗ ΕΝΤΕΡΟΚΟΛΙΤΙΔΑ (NEC)

Η νεκρωτική εντεροκολίτιδα, επηρεάζει το 5-10% των μωρών που γεννιούνται πρόωρα και έχουν χαμηλό βάρος γέννησης, λιγότερο από 1500 g, οδηγώντας σε σοβαρή και συχνά θανατηφόρα καταστροφή του βρεφικού εντέρου. Ένα μεγάλο ποσοστό των βρεφών με NEC, περίπου 25% πεθαίνουν, όμως και τα νεογνά που μπορεί να επιβιώσουν έχουν συνήθως πολυετή νευρολογικές επιπλοκές. Τα βρέφη που τρέφονται με γάλα εμπορίου, έχουν 6 έως 10 φορές περισσότερο κίνδυνο να αναπτύξουν NEC, απ'ότι τα βρέφη που θηλάζουν. (Susan R. Hintz, Douglas E. Kendrick, Barbara J. Stoll, Betty R. Vohr, Avroy A. Fanaroff, Edward F. Donovan,

W. Kenneth Poole, Martin L. Blakely, Linda Wright, Rosemary Higgins and ; for the NICHD Neonatal Research Network, 2005)

Προς το παρόν, η παθογένεια και η αιτιολογία της NEC δεν είναι πλήρως κατανοητές, καθώς και ο εντοπισμός των νεογνών που κινδυνεύουν να αναπτύξουν NEC με τη χρήση βιοδεικτών δεν υφίσταται. Η χειρουργική εκτομή του νεκρωτικού εντέρου είναι συχνά η τελευταία εναπομένουσα επιλογή , που οδηγεί σε μακροπρόθεσμες επιπλοκές που σχετίζονται με το σύνδρομο του βραχέος εντέρου καθώς η θεραπεία είναι περιορισμένη.

Η υπόθεση ότι οι HMOs συμβάλλουν στις προστατευτικές επιδράσεις του θηλασμού έναντι της NEC προήλθε από τις σημαντικές διαφορές στην σύνθεση και τη ποσότητα των HMOs μεταξύ βρεφικής φόρμουλας και ανθρώπινου γάλακτος. Οι κλινικές μελέτες για τον έλεγχο αυτής της υπόθεσης δεν είναι εύκολα υλοποιήσιμες προς το παρόν λόγω της έλλειψης διαθέσιμων HMOs που απαιτούνται για έναν καλά ελεγχόμενο σχεδιασμό. Εναλλακτικά, μελέτες σε ένα καθιερωμένο μοντέλο αρουραίου της νόσου δείχνουν ότι οι HMOs προστατεύουν πράγματι από την NEC. (Evelyn Jantscher-Krenn, Monica Zhrebtsov, Caroline Nissan, Kerstin Goth, Yigit S Guner, Natasha Naidu, Biswa Choudhury, Anatoly V Grishin, Henri R Ford, Lars Bode)

Ένας μόνο HMO, η δισιαλλακτο-N-τετραόζη (DSLNT) φαίνεται υπεύθυνος για την προστασία από την NEC, κάτι που μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την ανάπτυξη καινοτόμων θεραπειών κατά της NEC. Χρειάζεται όμως περαιτέρω έρευνα για να αποδειχθεί η επίδραση της DSLNT , στον περιορισμό της NEC. Δεν υπάρχουν δεδομένα σε βρέφη που να αποδεικνύουν την επίδραση που παρατηρείται σε ζωικά μοντέλα, στην παρούσα χρονική στιγμή. (Chloe A Autran, Benjamin P Kellman, Jae H Kim, Elizabeth Asztalos, Arlin B Blood, Erin C Hamilton Spence, Aloka L Patel, Jiayi Hou, Nathan E Lewis, Lars Bode) (Carolin Marx,Lars Bode, Evelyn Jantscher-Krenn, 2013)

ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΩΝ ΗΜΟs ΣΤΗΝ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΤΟΥ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ

Τα πρόωρα βρέφη που θηλάζουν έχουν υψηλότερα αναπτυξιακά αποτελέσματα στην ηλικία των 18 μηνών και υψηλότερους δείκτες νοημοσύνης στην ηλικία των 7 ετών. Ένα σύνολο στοιχείων υποδηλώνει ότι η ανάπτυξη του εγκεφάλου και η γνωστική

ανάπτυξη εξαρτώνται εν μέρει από γαγγλιοσίδες που περιέχουν σιαλικό οξύ (Sia) και γλυκοπρωτεΐνες που περιέχουν πολυσιαλικό οξύ (poly-Sia). (Bing Wang, 2009)

Το ανθρώπινο γάλα είναι μια πλούσια πηγή σιαλικού οξέος, και μετά την ανάλυση σε ανθρώπινα νεογνά έδειξε ότι οι συγκεντρώσεις σιαλικού οξέος που συνδέονται με γαγγλιοσίδες και πρωτεΐνες είναι σημαντικά υψηλότερες στον εγκέφαλο των βρεφών που θηλάζουν σε σύγκριση με τα βρέφη που τρέφονται με φόρμουλα που περιείχαν χαμηλότερες ποσότητες. (Bing Wang, Patricia McVeagh, Peter Petocz, Jennie Brand-Miller, 2003) Οι σιαλυλιωμένοι HMOs συμβάλλουν στην πλειονότητα των Sia στο ανθρώπινο γάλα. Η Sia στα γλυκολιπίδια αντιπροσωπεύει μόνο το ~1% της συνολικής Sia στο ανθρώπινο γάλα, ενώ η ποσότητα των Sia από τους HMOs είναι 2-3 φορές υψηλότερη από εκείνη των γλυκοπρωτεϊνών. (Bing Wang, Janette Brand-Miller, Patricia McVeagh, Peter Petocz, 2001) Χρειάζονται περισσότερες μελέτες για να διερευνηθεί εάν οι σιαλυλιωμένοι HMOs είναι ο πρωταρχικός φορέας σιαλικού οξέος που παρέχει στον αναπτυσσόμενο εγκέφαλο αυτό το φαινομενικά απαραίτητο θρεπτικό συστατικό και συμβάλλει σε ανώτερα αποτελέσματα και ανώτερους δείκτες νοημοσύνης σε βρέφη που θηλάζουν.

ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΤΩΝ HMOs ΣΤΗΝ ΜΗΤΕΡΑ

Τα οφέλη των HMOs , δεν σχετίζονται μόνο με το βρέφος καθώς είναι πιθανό πως επηρεάζουν εξίσου και την μητέρα που θηλάζει. Το ανθρώπινο γάλα από μόνο του δεν είναι στείρο και περιέχει πολύπλοκες βακτηριακές κοινότητες. (Rocío Martín, Hans G.H.J.Heilig, Erwin. G.Zoetendal, EstherJiménez,Leónides Fernández,Hauke Smidt,Juan M.Rodríguez, 2007) (Katherine M. Hunt,James A. Foster,Larry J. Forney,Ursel M. E. Schütte,Daniel L. Beck,Zaid Abdo,Lawrence K. Fox,Janet E. Williams,Michelle K. McGuire,Mark A. McGuire, 2011) Αυτά τα βακτήρια μπορούν να θεωρηθούν ως φυσικά προβιοτικά για τον εμβολιασμό του εντερικού μικροβιόκοσμου του βρέφους, αλλά θα μπορούσαν επίσης να θεωρηθούν ως δυνητικά κοινά μικρόβια που ρυθμίζουν τη σύνθεση του μητρικού γάλακτος ή παθογόνα που προκαλούν ασθένειες όπως η μαστίτιδα. Οι HMOs μπορεί να επηρεάσουν τις βακτηριακές κοινότητες του γάλακτος στον μαστικό αδένα χρησιμεύοντας ως πρεβιοτικά ή αντισυγκολλητικά antimicrobιακά ή τροποποιώντας άμεσα τις επιδράσεις των επιθηλιακών κυττάρων των μαστικών αδένων ή τις τοπικές ανοσολογικές αντιδράσεις, πολύ παρόμοιες με αυτές που έχουν περιγραφεί στο πλαίσιο του νεογνού.

Η μαστίτιδα, είναι η φλεγμονή του μαστού η οποία προκαλεί πρήξιμο, ερυθρότητα, επώδυνη γαλουχία και ορισμένες φορές πυρετό ή και διάφορα συμπτώματα που μοιάζουν με γρίπη και μια αιτία πρόκλησης είναι ο σταφυλόκοκκος. (Cibele Barbosa-Cesnik, MD, MPH Kendra Schwartz, MD, MSPH Betsy Foxman, PhD, 2003) (Susana Delgado , Rebeca Arroyo, Esther Jiménez, Maria L Marín, Rosa del Campo, Leonides Fernández, Juan M Rodríguez, 2009) Το μόνο που γνωρίζουμε είναι το 2'FL συνδέεται με ορισμένα στελέχη *Staphylococcus* , όμως δεν είναι γνωστό αν το 2'FL ή κάποιος άλλος HMO αλληλεπιδράει με στελέχη του *Staphylococcus* και αυξάνει ή μειώνει τον κίνδυνο μαστίτιδας. (Jonathan A.Lane,Raj K.Mehra, Stephen D.Carrington,Rita M.Hickey, 2011) Επίσης, λίγο πριν το τοκετό στα ούρα των εγκύων γυναικών εμφανίζονται HMOs , και αυτές οι παρατηρήσεις μας δείχνουν μια οπισθοδρομική «διαρροή» (retrograde “leakage”) στην κυκλοφορία καθώς και τις πιθανές επιδράσεις στη μητέρα που θηλάζει. (P Hallgren, B S Lindberg, A Lundblad, 1977)

ΕΝΤΕΡΙΚΟ ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑ ΚΑΙ HMOs

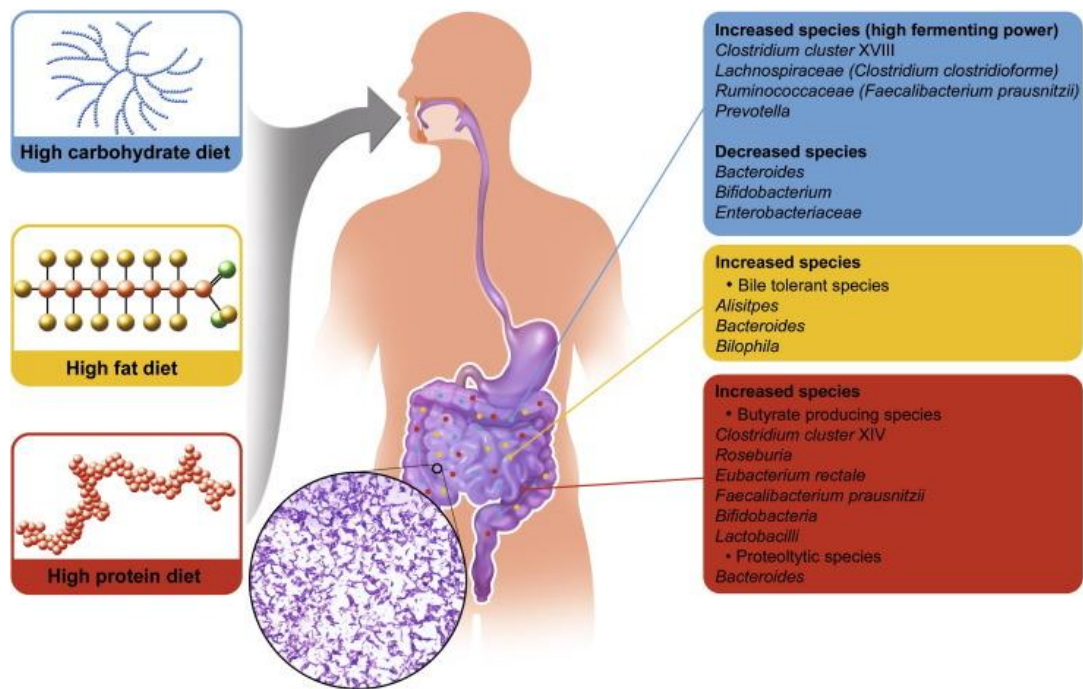
Η μικροβίωση του εντέρου φαίνεται να είναι απαραίτητη για την υγεία και να εμπλέκεται σε μεγάλο βαθμό στην ομοιοστάση του ανθρώπινου σώματος. Ένας σημαντικός ρόλος των μικροβίων του εντέρου βρίσκεται στην υποστήριξη της πέψης σε όλη τη γαστρεντερική οδό. Ως εκ τούτου, για την ενεργειακή ισορροπία είναι σημαντική η μικροβίωση του εντέρου . Πολλοί παράγοντες όπως η γενετική του ατόμου, το περιβάλλον, η ηλικία και η διατροφή παίζουν ρόλο όταν πρόκειται για τη διαμόρφωση του μικροβιόκοσμου του εντέρου. (Murie IDerrien Johan E.T.van Hylckama Vlieg, 2015) (Juan S Escobar, Bernadette Klotz, Beatriz E Valdes & Gloria M Agudelo, 2014)

Ο αποικισμός του εντέρου ξεκινά από τη γέννηση, με μια σύνθεση ανάλογη με τον τύπο τοκετού και στη συνέχεια από τον τύπο της διατροφής. Συνήθως ο αποικισμός ξεκινά κατά τη γέννηση με την κολπική μικροβίωση για τα νεογνά που γεννούνται με φυσιολογικό τοκετό. Όταν ο τοκετός πραγματοποιείται με καισαρική τομή, η μικροχλωρίδα του εντέρου του νεογέννητου αποικίζεται πρώτα από το μικροβίωμα

του δέρματος της μητέρας και το περιβάλλον. (Fredrik Bäckhed, Josefine Roswall, Yangqing Peng, Qiang Feng, Huijue Jia, Petia Kovatcheva-Datchary, Yin Li, Yan Xia, Hailiang Xie et al, 2015) (Nuria Salazar, Silvia Arboleya, Lorena Valdes et al., 2014) Κατά την διάρκεια του πρώτου έτους της ζωής των βρεφών η εντερική μικροχλωρίδα εξελίσσεται ταχύτατα και αποτελείται επί το πλείστον από τα είδη: *Bacteroides*, *Veillonella*, *Verrucomicrobia*, *Clostridium botulinum*, *Clostridium coccooides*. (Chana Palmer, Elisabeth M Bik, Daniel B DiGiulio, David A Relman, Patrick O Brown, 2007)

Η σύνθεση του μικροβιόκοσμου του εντέρου ποικίλλει σε κάθε ανατομική θέση ανάλογα με τη θερμοκρασία, το pH, το δυναμικό οξειδοαναγωγής, την περιεκτικότητα οξυγόνου, την ενεργότητα του νερού, την αλατότητα και το φως αλλά και από τον λειτουργικό ρόλο της κάθε περιοχής του εντέρου κατά την διαδικασία της πέψης. Στο παχύ έντερο λαμβάνει χώρα η μικροβίωση του εντέρου καθώς απουσιάζουν τα πεπτικά ένζυμα τα οποία είναι απαραίτητα για να μεταβολίσουν τα μακροθρεπτικά συστατικά, τα οποία δεν έχουν αφομοιωθεί στον ειλεό. Η σύνθεση της εντερικής μικροχλωρίδας εξαρτάται επίσης από τον λειτουργικό ρόλο κάθε περιοχής του εντέρου κατά την πέψη. Αυτά τα άπεπτα μακροθρεπτικά συστατικά αποτελούνται κυρίως από ολιγο- και πολυσακχαρίτες οι οποίοι ζυμώνονται από κοινά βακτήρια του παχέος εντέρου με αποτέλεσμα τη σύνθεση λιπαρών οξέων βραχείας αλυσίδας (SCFAs), και φαινολικές ενώσεις από τις οποίες παράγονται μέσω του μεταβολισμού βιοδραστικές ενώσεις. Τα γένη, *Ruminococcus*, *Eubacterium*, *Clostridium*, *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* και *Bacteroides*, ανήκουν στα σακχαρολυτικά είδη. Η ζύμωση των πρωτεϊνών από το μικροβίωμα του εντέρου πραγματοποιείται επίσης στο παχύ έντερο μέσω των ενζύμων της βακτηριακής πρωτεϊνάσης και πεπτιδάσης χάρη στα είδη όπως *Clostridia*, *Propionibacterium spp.*, *Prevotella spp.*, *Bifidobacterium spp.* και *Bacteroides spp.* (Sai Manasa Jandhyala, Rupjyoti Talukdar, Chivkula Subramanyam, Harish Vuyyuru, Mitnala Sasikala, D Nageshwar Reddy, 2015) (Johanna Maukonen Maria Saarela, 2014)

Αρκετές μελέτες έχουν διερευνήσει τη σχέση μεταξύ της διατροφής και του μικροβιόκοσμου του εντέρου λόγω της δυναμικής των διατροφικών παρεμβάσεων να διαμορφώσουν τη σύνθεση της εντερικής μικροχλωρίδας. Κάθε τύπος μακροθρεπτικών συστατικών (πρωτεΐνες, διαιτητικές ίνες, λίπος) επηρεάζει συγκεκριμένα το μικροβίωμα του εντέρου.



Οι χορτοφαγικές και vegan δίαιτες τείνουν να έχουν υψηλή περιεκτικότητα σε υδατάνθρακες που σχετίζεται με χαμηλότερη περιεκτικότητα σε πρωτεΐνες και λιπαρά. Οι παμφάγες και ζωικές δίαιτες αντιστρόφως δείχνουν υψηλή περιεκτικότητα σε πρωτεΐνες και λιπαρά και χαμηλή περιεκτικότητα σε υδατάνθρακες. (G.D. Wu, C. Compher, E.Z. Chen, S.A. Smith, R.D. Shah, K. Bittinger, et al) Οι τελευταίες δίαιτες σχετίζονται με την αύξηση των ανθεκτικών στη χολή βακτηρίων όπως, τα *Alistipes* και τα *Bilophila*, τα βακτήρια που παράγουν βουτυρικό οξύ και, συγκεκριμένα το *Clostridium cluster XVIa*. Δεδομένου ότι οι δίαιτες για χορτοφάγους και vegan έχουν υψηλή περιεκτικότητα σε υδατάνθρακες, η εντερική μικροχλωρίδα κυριαρχείται από βακτήρια ζύμωσης με υψηλή περιεκτικότητα σε υδατάνθρακες, όπως τα *Prevotella*, *Clostridium clostridioforme* και *Faecalibacterium prausnitzii*. (Harry J. Flint, Sylvia H.Duncan, Karen P.Scott, Petra Louis, 2014) (Daniela Graf,Raffaella Di Cagno,Frida Fåk,Harry J Flint,Margareta Nyman,Maria Saarela, 2015) Παρατηρείται μείωση των ειδών *Enterobacteriaceae*, *Bacteroides*, *Bifidobacteria* σε vegan.

Μελέτες *in vitro* ζύμωσης έχουν καταδείξει σαφώς ότι οι ολιγοσακχαρίτες ανθρώπινου γάλακτος (HMO), διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη των *Bifidobacteria* και *Bacteroides*, δύο κύρια βακτηριακά γένη εντός του βρεφικού εντερικού μικροβιόκοσμου. (Angela Marcobal, Mariana Barboza, John W. Froehlich, David E. Block, J. Bruce German, Carlito B. Lebrilla, David A. Mills, 2010)

Τα *Bifidobacteria* είναι πολύ άφθονα στο εντερικό μικροβιόκοσμο των βρεφών που θηλάζουν λόγω της παρουσίας ολιγοσακχαριτών ανθρώπινου γάλακτος που βοηθά την ανάπτυξή τους. Επίσης, με συμπληρώματα φρουκτο-ολιγοσακχαριτών (FOS) σε φόρμουλες συμπληρωμάτων διατροφής καθώς και με γαλακτοολιγοσακχαρίτες, προκύπτει το ίδιο αποτέλεσμα. Το ανοσοποιητικό σύστημα ενισχύεται επειδή τα *Bifidobacterium* κατά την ζύμωση πρεβιοτικών παράγουν SCFAs. Όσο για τους ενήλικες, τα κλασικά πρεβιοτικά περιλαμβάνουν FOS, ινουλίνη, γαλακτο-ολιγοσακχαρίτες και λακτουλόζη, όλα φυσικώς απαντώμενα σε λαχανικά όπως αγκινάρες, κρεμμύδια, κичώριο, σκόρδο και πράσα. (Johanna Maukonen Maria Saarela, 2014) Η ικανότητα ορισμένων στελεχών *Bifidobacterium* να χρησιμοποιούν αποτελεσματικά τους HMOs υποδηλώνει ότι η παραγωγή ολιγοσακχαριτών γάλακτος από τη μητέρα μπορεί να είναι μια στρατηγική για τη διασφάλιση της παρουσίας αυτής της ομάδας βακτηρίων στο έντερο του βρέφους.

Η κατανάλωση HMOs από τα Βακτηριοειδή (*Bacteroides*) υποδηλώνει ότι οι γλυκάνες γάλακτος μπορεί να προσελκύουν πολλαπλές ομάδες εντερικών αλληλεπιδράσεων στο έντερο του νεογνού. Τα βακτηριοειδή παίζουν ουσιαστικό ρόλο στο απώτερο έντερο στην αποικοδόμηση της φυτικής ίνας που καταναλώνεται από τον ενήλικα. Κατά την μετάβαση σε μια διατροφή ύστερα από τον απογαλακτισμό, απαιτούνται βακτηριοειδή ως κύριο συστατικό του εντερικού μικροβιώματος, για την παροχή σταθερότητας και προσαρμοστικότητας στα μικροβιώματα και αυτό υποθέτουμε επιτυγχάνεται παρέχοντας HMOs, όπου η μητέρα εξασφαλίζει την παρουσία της ομάδας αυτών των βακτηρίων στο βρεφικό έντερο. (Jeremy E. Koenig, Aymé Spor, Nicholas Scalfone, Ashwana D. Fricker, Jesse Stombaugh, Rob Knight, Lergus T. Angenent, and Ruth E. Ley, 2010)

ΠΡΟΒΙΟΤΙΚΑ-ΠΡΕΒΙΟΤΙΚΑ

Μεταξύ των ευεργετικών επιδράσεων των HMOs, αναφέρεται και ο ρόλος τους ως πρεβιοτικά, καθώς οι HMOs έχουν θεωρηθεί ως βιοενεργά πρεβιοτικά που αντιστέκονται στην πέψη από ανθρώπινα ένζυμα και προάγουν την ανάπτυξη ευεργετικών βακτηρίων. (Glenn R. Gibson, Robert Hutkins, Mary Ellen Sanders,

Susan L. Prescott, Raylene A. Reimer, Seppo J. Salminen, Karen Scott, Catherine Stanton, Kelly S. Swanson, Patrice D. Cani, Kristin Verbeke & Gregor Reid , 2017)

Τι είναι όμως πρεβιοτικά; Τα πρεβιοτικά είναι εξειδικευμένες φυτικές ίνες και διεγείρουν την ανάπτυξη των υγιών βακτηρίων στο έντερο. Μπορούμε να συναντήσουμε τα πρεβιοτικά σε πολλά λαχανικά και φρούτα ιδίως σε εκείνα που περιέχουν σύνθετους υδατάνθρακες, όπως ανθεκτικό άμυλο και ίνες. Βακτήρια και άλλα μικρόβια, όπως τα προβιοτικά χρησιμοποιούν τους υδατάνθρακες αυτούς ως τροφή κατά την πέψη καθώς δεν είναι εύπεπτοι από το σώμα μας.

Τα προβιοτικά είναι βιώσιμοι μικροοργανισμοί, επαρκείς ποσότητες των οποίων φτάνουν στο έντερο σε ενεργή κατάσταση και έτσι ασκούν θετικά αποτελέσματα στην υγεία. Πολυάριθμοι προβιοτικοί μικροοργανισμοί, χρησιμοποιούνται σε προβιοτικά τρόφιμα (π.χ., *Bifidobacteria*, ορισμένα στελέχη του *L. casei* ή της ομάδας *L.acidophilus*, *Lactobacillus rhamnosus GG*, *L. reuteri*). Οι καθιερωμένες προβιοτικές επιδράσεις είναι: (Michael de Vrese , J Schrezenmeir, 2008)

- a. Πρόληψη και / ή μείωση της διάρκειας και διάρροιας που προκαλείται από ροταϊό ή σχετιζόμενη με αντιβιοτικά, καθώς και ανακούφιση λόγω δυσανεξίας στη λακτόζη.
- b. Μείωση της συγκέντρωσης των ενζύμων που προάγουν τον καρκίνο και / ή των βακτηριακών μεταβολιτών στο έντερο
- c. Πρόληψη και ανακούφιση μη συγκεκριμένων και ανώμαλων ενοχλήσεων γαστρεντερικού συστήματος σε υγιείς ανθρώπους
- d. Ευεργετικές επιδράσεις σε μικροβιακές ανωμαλίες, φλεγμονή και θέματα σε σχέση με φλεγμονώδεις ασθένειες του γαστρεντερικού σωλήνα, μόλυνση από *Helicobacter pylori* ή βακτηριακή υπερανάπτυξη
- e. Σε άτομα που υποφέρουν από δυσκοιλιότητα, επιτυγχάνεται ομαλοποίηση της συνοχής των κοπράνων.
- f. Επιτυγχάνεται ανακούφιση αλλά και πρόληψη των ατοπικών ασθενειών και αλλεργιών στα νεογνά.
- g. Θεραπεία ουρογεννητικών λοιμώξεων , πρόληψη μολυσματικών ασθενειών και λοιμώξεων του αναπνευστικού συστήματος όπως γρίπη ή κοινό κρυολόγημα.

Το «Synbiotics» είναι ένας σχετικά νέος όρος. Αναφέρεται σε ένα συμπλήρωμα όπου τα προβιοτικά και τα πρεβιοτικά συνδυάζονται για να βοηθήσουν τα προβιοτικά βακτήρια να είναι πιο αποτελεσματικά. Η ιδέα πίσω από αυτό είναι ότι τα υγιή βακτήρια αντιμετωπίζουν πρεβιοτικές πηγές τροφίμων μόλις τα προβιοτικά φτάσουν στο έντερο. Αυτό βοηθά στη διατροφή των βακτηρίων και τους επιτρέπει να αναπαραχθούν έτσι ώστε να καταπολεμήσουν τα επιβλαβή βακτήρια στο μικρόβιο του εντέρου. Για βέλτιστη υποστήριξη του εντέρου, μπορεί επίσης να συνδυαστούν τα προβιοτικά με ένα πρεβιοτικό συμπλήρωμα. Αυτή η προσέγγιση έχει δύο κύρια οφέλη: (Hannah Kleinfeld, 2021)

- Βοηθάει τα προβιοτικά βακτήρια να επιβιώσουν από το ταξίδι στο έντερο και να αποικίσουν τα έντερα.
- Υποστήριξη των καλών αναερόβιων βακτηρίων, τα οποία δεν μπορούν να μετατραπούν σε συμπληρώματα διατροφής.

ΒΡΕΦΙΚΗ ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΚΑΙ ΗΜΟs

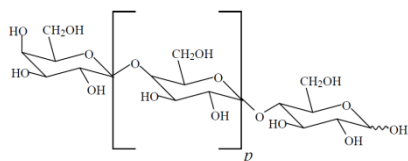
Σε σύγκριση με το ανθρώπινο γάλα, το γάλα αγροτικών ζώων, περιέχει ολιγοσακχαρίτες οι οποίοι είναι δομικά λιγότερο περίπλοκοι και ελάχιστοι, και επίσης δεν έχουν την δυνατότητα πρόσβασης σε μεγάλες ποσότητες ΗΜΟ λόγω απουσίας φυσικών πόρων. Άρα, το βρέφος δεν μπορεί να προσλάβει ΗΜΟs όταν τρέφεται με βρεφική φόρμουλα. Την δεδομένη στιγμή, μια εναλλακτική λύση είναι η προσθήκη άλλων μη-ΗΜΟ τα οποία προστίθενται στην βρεφική φόρμουλα, όπως είναι οι φρουκτοολιγοσακχαρίτες (FOS) οι γαλακτοολιγοσακχαρίτες (GOS), έτσι ώστε να προσομοιάσουν τα οφέλη των ΗΜΟs.

Οι γαλακτοολιγοσακχαρίτες (GOS) είναι ολιγομερή γαλακτόζης (Gal) με βαθμό πολυμερισμού (DP) μεταξύ 3 και 10 (κυρίως 3, 4 και 5) που συντίθενται από λακτόζη με ενζυματική διαγαλακτοζυλίωση χρησιμοποιώντας β-γαλακτοσιδάσες από ζύμη ή βακτήρια και λακτόζη ως υπόστρωμα. (Fransen CT, Van Laere KM, van Wijk AA, Brull LP, Dignum M, Thomas-Oates JE, Haverkamp J, Schols HA, Voragen AG, Kamerling JP, et al., 1998). Ανάλογα με την πηγή ενζύμου, οι GOS περιέχουν β1-4

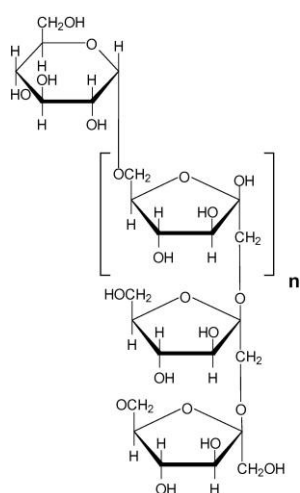
και β1-6, αλλά και συνδέσμους β1-2 ή β1-3, οδηγώντας σε ποικιλία διαφορετικών δομικών ισομερών. (Coulter L, Timmermans J, Bas R, Van Den Dool R, Haaksman I, Klarenbeek B, Slaghek T, Van Dongen W, 2009)

Οι φρουκτοολιγοσακχαρίτες (FOS) είναι ως επί το πλείστον συνδεδεμένα με β2-1 ολιγομερή φρουκτόζης τύπου ιουλίνης που συχνά εξάγονται από φυτά της οικογένειας *Compositae*, όπως το κιχώριο. (MB, 2005) Η ιουλίνη κιχωρίου, έχει βαθμό πολυμερισμού ο οποίος κυμαίνεται μεταξύ 2 και άνω των 60 και τα πολυμερή συχνά φέρουν γλυκόζη (Glc) στο αναγωγικό άκρο. Οι FOS παράγονται από ιουλίνη χρησιμοποιώντας ενδοϊνουλινάση που διασπά τα πολυμερή σε μικρότερα ολιγομερή με ή χωρίς Glc στο αναγωγικό άκρο. (Park JP, Yun JW, 2001) (Cho YJ, Sinha J, Park JP, Yun JW, 2001) Οι FOS μπορούν επίσης να συντεθούν με μετασχηματισμό με τη χρήση β-φρουκτοσιδάσες από ζύμη ή βακτήρια και σακχαρόζη ως υπόστρωμα. (Lafraya A, Sanz-Aparicio J, Polaina J, Marin-Navarro J., 2011) (Tian F, Inthanavong L, Karboune S., 2011) Αυτοί οι συνθετικοί FOS φέρουν συνήθως Glc στο αναγωγικό άκρο και ο βαθμός πολυμερισμού τους είναι συχνά μικρότερος από 5.

Εικόνα 1. Γαλακτοολιγοσακχαρίτες (GOS)



Εικόνα 2. Φρουκτοολιγοσακχαρίτες (FOS)



Μια σημαντική σημείωση είναι ότι στο ανθρώπινο γάλα, δεν υπάρχουν φυσικά τα ολιγομερή φρουκτόζης και γαλακτόζης και πιο συγκεκριμένα το μονομερές φρουκτόζης. Επιπρόσθετα, οι FOS και οι GOS, δεν είναι ούτε σιαλυλιωμένοι αλλά ούτε φουκοσυλιωμένοι. Ωστόσο, η λήψη FOS και GOS επηρεάζει την σύνθεση μικροβίων στα βρεφικά κόπρανα παρέχοντας και αλλά οφέλη παρά τις δομικές διαφορές με τους HMOs. (Seifert S, Watzl B, 2007) (Boehm G, Moro G., 2008) (Macfarlane GT, Steed H, Macfarlane S., 2008) (Rijnierse A, Jeurink PV, van Esch BC, Garssen J, Knippels LM, 2011) Ένα καθορισμένο μείγμα FOS και GOS μειώνει τη συχνότητα εμφάνισης ατοπικής δερματίτιδας κατά τους πρώτους έξι μήνες (Moro G, Arslanoglu S, Stahl B, Jelinek J, Wahn U, Boehm G., 2006) της ζωής και επακόλουθες αλλεργικές εκδηλώσεις και λοιμώξεις κατά τα δύο πρώτα χρόνια της ζωής. (Arslanoglu S, Moro GE, Schmitt J, Tandoi L, Rizzardi S, Boehm G., 2011) Τα μακροπρόθεσμα οφέλη για την υγεία και οι κίνδυνοι από την παροχή στα βρέφη

σημαντικών ποσοτήτων αυτών των γλυκανών μη ανθρώπινου γάλακτος πρέπει να διερευνηθούν περαιτέρω.

Παρά το γεγονός ότι οι FOS και οι GOS δεν είναι σιαλυλιωμένα, το σιαλικό οξύ περιέχει καρβοξυλομάδα η οποία εισάγει αρνητικό φορτίο, το οποίο είναι σημαντικό για κάποιες αντιδράσεις των HMOs. Πρόσφατα, μελετήθηκε μια υδρόλυση πηκτίνης σε μια προσπάθεια να πλησιάσει περισσότερο την σύνθεση των ολιγοσακχαριτών, η οποία περιέχει ως πρόσθετο ολιγοσακχαρίτη, ολιγομερή γαλακτουρονικού οξέος το οποίο έχει διαφορετική δομή από την Sia, ασχέτως από την αρνητικά καρβοξυλομάδα που περιέχει. (Westerbeek E, Hensgens R, Mihatsch W, Boehm G, Lafeber H, van Elburg R., 2011) (Westerbeek EA, Morch E, Lafeber HN, Fetter WP, Twisk JW, Van Elburg RM., 2011) (Westerbeek EA, van den Berg A, Lafeber HN, Fetter WP, van Elburg RM., 2011) Ως εκ τούτου, δεν προκαλεί έκπληξη το γεγονός ότι οι όξινοι ολιγοσακχαρίτες που προέρχονται από πηκτίνη μέχρι στιγμής απέτυχαν να επηρεάσουν το ιξώδες, τη συχνότητα, το pH των κοπράνων του βρέφους ή την ανοχή στη σίτιση. (Westerbeek E, Hensgens R, Mihatsch W, Boehm G, Lafeber H, van Elburg R., 2011) Απαιτούνται πρόσθετες μελέτες για την αξιολόγηση βραχυπρόθεσμων και μακροπρόθεσμων οφελών ή δυσμενών επιπτώσεων από την εισαγωγή ολιγομερών γαλακτουρονικού οξέος μη ανθρώπινου γάλακτος στην πρόιμη διατροφή των βρεφών.

Το 2015, οι Marriage et al. δημοσίευσε την πρώτη τυχαίοποιημένη δοκιμή ελέγχου που συγκρίνει την ασφάλεια και την κλινική επίπτωση του ανθρώπινου γάλακτος και του τύπου που συμπληρώθηκε με έναν HMO, την 2'-φουκοσυλλακτόζη (2'FL). (B.J. Marriage, R.H. Buck, K.C. Goehring, J.S. Oliver, J.A. Williams, 2015) Κατά την διάρκεια της μελέτης, τυχαίοποιήθηκαν βρέφη που τρέφονταν με τυποποίηση και είχαν 3 δείγματα. Το πρώτο είχε τον τύπο με τους γαλακτοολιγοσακχαρίτες και τα αλλά δύο είχαν δυο πειραματικούς τύπους όπου περιείχαν τα διαφορετικά επίπεδα 0,2 και 1,0 g/L 2'FL. Οι παράμετροι ανάπτυξης συμπεριλαμβανομένου του βάρους, του μήκους και της περιφέρειας της κεφαλής δεν έδειξαν διαφορές μεταξύ των βρεφών που έλαβαν μητρικό γάλα ή πειραματική φόρμουλα κατά τη διάρκεια της περιόδου μελέτης 4 μηνών. Επίσης, δεν υπήρχαν αναφορές για σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες στον τύπο που περιέχει HMO και GOS. Στα βρέφη που τρέφονται με

μητρικό γάλα παρατηρείται σταδιακή μείωση στην απορρόφηση και απέκκριση του 2'FL ,κάτι το οποίο συνέβη και στα βρέφη που τρέφονται με σύνθεση.

Σε μια άλλη ελεγχόμενη, τυχαιοποιημένη μελέτη ενός τύπου που παρέχεται με φρουκτοολιγοσακχαρίτες βραχείας αλυσίδας (scFOS) και 2'FL (0,2 g/L) εξετάστηκε η γαστρεντερική ανοχή του. (J.A. Kajzer, J.S. Oliver, B.J. Marriage, 2016) Ομοίως, ο πειραματικός τύπος ήταν καλά ανεκτός χωρίς διαφορές στη συνοχή των κοπράνων, στα ανθρωπομετρικά δεδομένα και στη συχνότητα σίτισης με φτύσιμο ή έμετο σε σύγκριση με βρέφη που τρέφονται χωρίς ολιγοσακχαρίτες και βρέφη που θηλάζουν.

Το 2017, οι Puccio et al. διεξήγαγαν την πρώτη κλινική δοκιμή αξιολόγησης του βρεφικού τύπου συμπληρωμένου με 2 HMOs (2-FL και LNnT). (G. Puccio, P. Alliet, C. Cajazzo, E. Janssens, G. Corsello, N. Sprenger, et al., 2017) Σε σύγκριση με τα βρέφη που έλαβαν τον τύπο ελέγχου χωρίς HMO, τα βρέφη που έπαιρναν δοκιμαστική φόρμουλα παρουσίασαν παρόμοια ανάπτυξη κατάλληλη για την ηλικία, βελτίωση των κολικών κατά τους πρώτους μήνες και είχαν χαμηλότερες γονικές αναφορές για λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος καθώς και αντιπυρετική και αντιβιοτική χρήση. Σε ανάλυση υποομάδας της παραπάνω μελέτης , διερευνήθηκε περαιτέρω η ανοσολογική λειτουργία των HMOs. (K.C. Goehring, B.J. Marriage, J.S. Oliver, J.A. Wilder, E.G. Barrett, R.H. Buck, 2016) Τα βρέφη που τρέφονται με τον τύπο ελέγχου μόνο με GOS, είχαν 29-83% περισσότερες συγκεντρώσεις φλεγμονωδών κυτοκινών πλάσματος και τον παράγοντα νέκρωσης όγκου-α (TNF-α) σε σύγκριση με τα βρέφη που τρέφονται με φόρμουλα με σύνθεση 2'FL και GOS και με τα βρέφη που θηλάζουν. Με βάση τα παραπάνω αποτελέσματα , καταλήγουμε ότι παρουσία των HMOs είναι σημαντική για την ανοσολογική ρύθμιση και ανάπτυξη , όμοια με εκείνη των νεογνών που θηλάζουν.

Η Ευρωπαϊκή Αρχή για την Ασφάλεια των Τροφίμων (EFSA) και ο Αμερικανικός Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) ενέκριναν ως ασφαλή τα συστατικά 2'FL και LNnT στην βρεφική φόρμουλα. (EFSA Journal, 2015) Στην παρούσα χρονική στιγμή έχει καταφέρει με την πρόοδο της παραγωγής και της βιολογικής μηχανικής , να προστεθεί 2'FL στην εμπορική φόρμουλα. Ωστόσο, για την αξιολόγηση των μειονεκτημάτων και των πλεονεκτημάτων της προσθήκης μεμονωμένων HMOs στην βρεφική φόρμουλα σε σύγκριση με το ανθρώπινο γάλα , χρειάζονται περαιτέρω μελέτες.

Κάποια παραδείγματα φόρμουλων που κυκλοφορούν στην αγορά είναι :

- ❖ Το Simical Pro-Advance και Pro-Sensitive, που περιέχουν 2-FL και παράγονται με τρόπο παρόμοιο παραγωγής ορισμένων βιταμινών
- ❖ CARE4U™, Nutrition & Biosciences η οποία παράγεται με ζύμωση.
- ❖ Nestlé

ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ

Έχουν αναζητηθεί και άλλες εφαρμογές των HMOs οι οποίες βασίζονται στην δράση τους και στο θεραπευτικό δυναμικό τους. Βάση μελετών που πραγματοποιήθηκαν για τον έλεγχο της επίδρασης και των επιπτώσεων του μείγματος FOS/GOS στην υγεία των οστών παρατηρήθηκε πως θα μπορούσε να συμβάλλει στην διατήρηση της υγείας των οστών μειώνοντας την απορρόφηση των οστών και αυξάνοντας την πυκνότητα, την δομή και την ορυκτοποίηση των οστών, με παράλληλη αύξηση της απορρόφησης Pi, Mg και Ca. Χρειάζονται όμως περαιτέρω έρευνες οι οποίες θα επιβεβαιώνουν την αποτελεσματικότητα του μείγματος FOS/GOS, και σε περίπτωση που τα αποτελέσματα επιβεβαιωθούν τότε μπορεί το μείγμα αυτό να χρησιμοποιηθεί, σε συνδυασμό με παραδοσιακές φαρμακολογικές θεραπείες, σε μελλοντικές εφαρμογές. (Bryk G., Coronel M.Z., Pellegrini G., Mandalunis P., Rio M.E., de Portela M.L., Zeni S.N., 2014)

Στο τέλος του πρώτου τριμήνου της κύησης, έχουν εντοπιστεί HMOs στα ούρα των εγκύων χωρίς όμως να έχει προσδιοριστεί ακόμη η «φυσιολογική συγκέντρωση» τους, όπως επίσης έχουν εντοπιστεί στα ούρα και στο πλάσμα των βρεφών που θηλάζουν. Λόγω των αντιβακτηριακών ιδιοτήτων των HMOs, τα βρέφη που θηλάζουν κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης, εμφανίζουν λιγότερες περιπτώσεις μολύνσεων β-αιμολυτικού στρεπτόκοκκου (GBS), σύμφωνα με τα αποτελέσματα δοκιμών. Μελέτες έχουν δείξει επίσης συνέργεια των HMO με ορισμένα αντιβιοτικά, επομένως μπορεί να είναι χρήσιμα στη θεραπεία των λοιμώξεων GBS. (Lin A.E., Autran C.A., Szyszka A., Escajadillo T., Huang M., Godula K., Prudden A.R., Boons G.J., Lewis A.L., Doran K.S., 2017)

Οι ερευνητές μελέτησαν τις επιδράσεις των ολιγοσακχαριτών στη δυσκοιλιότητα σε ποντίκια. Σκοπός της έρευνας αυτής ήταν η εκτίμηση της επίδρασης τριών διαφορετικών τύπων ολιγοσακχαριτών , GOS, IMO (ισομαλτοολιγοσακχαρίτες) και FOS στην δυσκοιλιότητα η οποία προκαλείται λόγω της λοπεραμίδης. Για 17 ημέρες, μια φορά την ημέρα , χορηγήθηκαν σε υγιή ποντίκια ολιγοσακχαρίτες ενδογαστρικά. Οι ολιγοσακχαρίτες, αποδείχθηκαν ότι θεραπεύουν τη δυσκοιλιότητα μετά την ανάλυση των μεταβολικών δραστηριοτήτων, των δεικτών δυσκοιλιότητας και των αλλαγών στην εντερική μικροχλωρίδα. Αυξάνουν την περιεκτικότητα σε νερό στα κόπρανα, μειώνουν τον χρόνο εντερικής διέλευσης, ρυθμίζουν τη σύνθεση της εντερικής μικροχλωρίδας και αυξάνουν τη συγκέντρωση λιπαρών οξέων βραχείας αλυσίδας στα κόπρανα των ποντικών με δυσκοιλιότητα. Μετά από θεραπεία με ολιγοσακχαρίτες, ο *Lactobacillus* και το *Bifidobacterium* κυριαρχούσαν στην εντερική μικροχλωρίδα ενώ μειώθηκαν τα επίπεδα *Odoribacter*, *Alistipes* και *Bacteroides*. (Wang L., Hu I., Yan S., Jiang T., Fang S., Wzhao J., 2017)

Μελέτες συμπληρώματος HMO διεξήχθησαν σε 100 υγιείς ενήλικες που καταναλώναν 2'-Ο-φουκοσυλλακτόζη (2'FL) ή γαλακτο-N-νεοτετραόζη (LNnT) σε διάφορες ημερήσιες δόσεις και μίγματα, ή εικονικό φάρμακο, για 2 εβδομάδες. Αποδείχθηκε ότι οι ημερήσιες δόσεις έως 20g των συμπληρωμάτων 2'FL και LNnT είναι ανεκτά και ασφαλή. Τα συμπεράσματα της ανάλυσης έδειξαν ότι η μικροχλωρίδα των εντέρων των ενηλίκων τροποποιήθηκε λόγω της συμπλήρωσης , αφού μείωσε τα βακτήρια *Fimicut* και *Proteobacteria* και άλλαξε την σχετική αφθονία των *Bifidobacterium* και *Actinobacteria*. Αυτή η μελέτη αποτελεί την πρώτη μελέτη η οποία αποδεικνύει την καλή ανοχή, την ασφάλεια αλλά και τις επιδράσεις των HMOs στην μικροχλωρίδα του ενήλικου εντέρου. Τα συμπληρώματα διατροφής HMO, με βάση τα δεδομένα των παραπάνω ερευνών, μπορούν να αποτελέσουν μια πολύτιμη ευκαιρία κυρίως για την προώθηση της ανάπτυξης των ευεργετικών *Bifidobacteria* αλλά και γενικά για την διαμόρφωση της ανθρώπινης εντερικής μικροχλωρίδας.

Η χρήση των HMOs, έχει προταθεί σε αλλεργικές ασθένειες καθώς φαίνεται να έχουν θεραπευτικές ιδιότητες έναντι αυτών. Η μελέτη των συμπτωμάτων που προκαλούνται από την στοματική ωαλβουμίνη, σε ένα μοντέλο τροφικής αλλεργίας ενός ποντικού ευαίσθητοποιημένου για ωαλβουμίνη, διερεύνησε την επίδραση δύο HMOs, 2'FL και 6'SL στα αναφυλακτικά αποτελέσματα. Τα συμπτώματα της τροφικής αλλεργίας

μειώνονται μέσω της επαγωγής IL-10(+) ρυθμιστικών κυττάρων και της έμμεσης σταθεροποίησης των μαστοκυττάρων, λόγω των 2'FL και 6'SL με βάση τα αποτελέσματα των παραπάνω ερευνών. Μια διαφορετική μελέτη, αναφέρει ότι οι αποκρίσεις των ανθρώπινων επιθηλιακών κυττάρων ρυθμίζονται από δύο HMOs, τον 2'FL και τον 6'SL. Ειδικότερα, λόγω αναστολής της απελευθέρωσης χημειοκινών τα οποία προκαλούνται από σύμπλοκα αντιγόνου-αντισώματος και άλλων φλεγμονωδών σημάτων, ο 6'SL φαίνεται να έχει επιπλέον αντιαλλεργικά οφέλη. Αυτό οδηγεί σε αναστολή της εισροής φλεγμονωδών κυττάρων στα έντερα. (Castillo-Courtade L., Han S., Lee S., Milan F.M., Buck R., Forsythe P, 2015)

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Το μητρικό γάλα και ο θηλασμός είναι τα πρότυπα για τη βρεφική σίτιση και διατροφή. Για νεογνά που δεν μπορούν να θηλάσουν, έχει επιτευχθεί ως εναλλακτική λύση η συμπληρωματική παροχή ΗΜΟs λόγω προόδου των κλινικών ερευνών. Οι γνώσεις σχετικά με τους ΗΜΟs έχουν εξελιχθεί αλλά παρόλα αυτά υπάρχουν και αλλά σημαντικά ερωτήματα που χρειάζονται να απαντηθούν. Θα πρέπει η κάθε επιλογή ΗΜΟ για συμπλήρωση διαφόρων βρεφικών συμπληρωμάτων να δικαιολογείται με βάση κλινικά δεδομένα. Οι κλινικές έρευνες θα πρέπει εξίσου να έχουν την δυνατότητα να απαντούν σε ερωτήματα, όπως σε ποια ποσότητα και για πόσο χρονικό διάστημα πρέπει να χορηγηθούν οι ΗΜΟs.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Andrew J. Macpherson, Markus B. Geuking, Kathy D. McCoy. (2005). *Immune responses that adapt the intestinal mucosa to commensal intestinal bacteria*. Ανάκτηση από <https://doi.org/10.1111/j.1365-2567.2005.02159.x>

Angela Marcobal, Mariana Barboza, John W. Froehlich, David E. Block, J. Bruce German, Carlito B. Lebrilla, David A. Mills. (2010). *Consumption of Human Milk Oligosaccharides by Gut-Related Microbes*. Ανάκτηση από <https://doi.org/10.1021/jf9044205>

Anki Gustafsson, Anna Hultberg, Rolf Sjöström, Imre Kacs Kovics, Michael E. Breimer, Thomas Borén, Lennart Hammarström, Jan Holgersson. (2005). *Carbohydrate-dependent inhibition of Helicobacter pylori colonization using porcine milk*. Ανάκτηση από <https://doi.org/10.1093/glycob/cwj031>

Ardythe L. Morrow PhD, Guillermo M. Ruiz-Palacios MD, Mekibib Altaye PhD et al. (2004). *Human milk oligosaccharides are associated with protection against diarrhea in breast-fed infants*. Ανάκτηση από <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2004.04.054>

Arslanoglu S, Moro GE, Schmitt J, Tandoi L, Rizzardi S, Boehm G. (2011). *Physiology of consumption of human milk oligosaccharides by infant gut-associated bifidobacteria*. Ανάκτηση από <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.M111.248138>

B.J. Marriage, R.H. Buck, K.C. Goehring, J.S. Oliver, J.A. Williams. (2015). *Infants fed a lower calorie formula with 2'FL show growth and 2'FL uptake like breast-fed infants*. Ανάκτηση από <https://dx.doi.org/10.1097%2FMPG.0000000000000889>

Barbara Davidson, Jareen K. Meinzen-Derr, Carol L. Wagner, David S. Newburg, Ardythe L. Morrow. (2004). *Fucosylated Oligosaccharides in Human Milk in Relation to Gestational Age and Stage of Lactation*. Ανάκτηση από https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-4757-4242-8_56

Bing Wang. (2009). *Sialic Acid Is an Essential Nutrient for Brain Development and Cognition*. Ανάκτηση από <https://doi.org/10.1146/annurev.nutr.28.061807.155515>

Bing Wang, Janette Brand-Miller, Patricia McVeagh, Peter Petocz. (2001). *Concentration and distribution of sialic acid in human milk and infant formulas*. Ανάκτηση από <https://doi.org/10.1093/ajcn/74.4.510>

Bing Wang, Patricia McVeagh, Peter Petocz, Jennie Brand-Miller. (2003). *Brain ganglioside and glycoprotein sialic acid in breastfed compared with formula-fed infant*. Ανάκτηση από <https://doi.org/10.1093/ajcn/78.5.1024>

Binia A., Samuel T. M., De Castro C. A., et al. (2018). *Human milk oligosaccharides profiles from healthy European mothers: New insights from Atlas of human milk*

nutrients, a multicenter observational cohort. Ανάκτηση από <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6699292/>

Bode, L. (2012). *Human milk oligosaccharides: every baby needs a sugar mama.* Ανάκτηση από <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3406618/>

Boehm G, Moro G. (2008). *Structural and functional aspects of prebiotics used in infant nutrition.* Ανάκτηση από <https://doi.org/10.1093/jn/138.9.1818S>

Bryk G., Coronel M.Z., Pellegrini G., Mandalunis P., Rio M.E., de Portela M.L., Zeni S.N. (2014). *Effect of a combination GOS/FOS® prebiotic mixture and interaction with calcium intake on mineral absorption and bone parameters in growing rats.* Ανάκτηση από doi: 10.1007/s00394-014-0768-y

C. Kunz, S. Rudloff, W. Baier, N. Klein and S. Strobel. (2000). *Oligosaccharides in Human Milk: Structural, Functional, and Metabolic Aspects.* Ανάκτηση από <https://doi.org/10.1146/annurev.nutr.20.1.699>

Carolin Marx, Lars Bode, Evelyn Jantscher-Krenn. (2013). *Human milk oligosaccharides are differentially metabolised in neonatal rats.* Ανάκτηση από <https://www.cambridge.org/core/journals/british-journal-of-nutrition/article/human-milk-oligosaccharides-are-differentially-metabolised-in-neonatal-rats/1E87BF2661BF1B5D52AB6538A906FB0F>

Castillo-Courtade L., Han S., Lee S., Milan F.M., Buck R., Forsythe P. (2015). *Attenuation of food allergy symptoms following treatment with human milk oligosaccharides in a mouse model.* Ανάκτηση από doi: 10.1111/all.12650.

Chana Palmer, Elisabeth M Bik, Daniel B DiGiulio, David A Relman, Patrick O Brown. (2007). *Development of the Human Infant Intestinal Microbiota.* Ανάκτηση από <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0050177>

Chloe A Autran, Benjamin P Kellman, Jae H Kim, Elizabeth Asztalos, Arlin B Blood, Erin C Hamilton Spence, Aloka L Patel, Jiayi Hou, Nathan E Lewis, Lars Bode. (n.d.). *Human milk oligosaccharide composition predicts risk of necrotising enterocolitis in preterm infants.* Ανάκτηση από https://gut.bmj.com/content/67/6/1064?paperoc=&utm_source=trendmd&utm_medium=cpc&utm_campaign=aim&utm_content=Journalcontent&utm_term=TrendMDPhase4

Cho YJ, Sinha J, Park JP, Yun JW. (2001). *Production of inulooligosaccharides from chicory extract by endoinulinase from Xanthomonas oryzae.* Ανάκτηση από [http://dx.doi.org/10.1016/S0141-0229\(00\)00341-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0141-0229(00)00341-0)

Cibele Barbosa-Cesnik, MD, MPH Kendra Schwartz, MD, MSPH Betsy Foxman, PhD. (2003). *Lactation Mastitis.* Ανάκτηση από doi: 10.1001/jama.289.13.1609

Coulier L, Timmermans J, Bas R, Van Den Dool R, Haaksman I, Klarenbeek B, Slaghek T, Van Dongen W. (2009, Αύγουστος 24). *In-Depth Characterization of Prebiotic Galacto-oligosaccharides by a Combination of Analytical Techniques*. Ανάκτηση από <http://dx.doi.org/10.1021/jf902549e>

Daniela Graf, Raffaella Di Cagno, Frida Fåk, Harry J Flint, Margareta Nyman, Maria Saarela. (2015). *Contribution of diet to the composition of the human gut microbiota*. Ανάκτηση από <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3402/mehd.v26.26164>

EFSA Journal. (2015). *Safety of 2'-O-fucosyllactose as a novel food ingredient pursuant to Regulation (EC) No 258/97*.

Evelyn Jantscher-Krenn, Monica Zherebtsov, Caroline Nissan, Kerstin Goth, Yigit S Guner, Natasha Naidu, Biswa Choudhury, Anatoly V Grishin, Henri R Ford, Lars Bode. (n.d.). *The human milk oligosaccharide disialyllacto-N-tetraose prevents necrotising enterocolitis in neonatal rats*. Ανάκτηση από <https://gut.bmj.com/content/61/10/1417.short>

Fransen CT, Van Laere KM, van Wijk AA, Brull LP, Dignum M, Thomas-Oates JE, Haverkamp J, Schols HA, Voragen AG, Kamerling JP, et al. (1998, Δεκέμβριος 21). *α -d-Glcp-(1 \leftrightarrow 1)- β -d-Galp-containing oligosaccharides, novel products from lactose by the action of β -galactosidase*. Ανάκτηση από [http://dx.doi.org/10.1016/S0008-6215\(98\)00285-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0008-6215(98)00285-7)

Fredrik Bäckhed, Josefine Roswall, Yangqing Peng, Qiang Feng, Huijue Jia, Petia Kovatcheva-Datchary, Yin Li, Yan Xia, Hailiang Xie et Al. (2015). *Dynamics and Stabilization of the Human Gut Microbiome during the First Year of Life*. Ανάκτηση από <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1931312815001626>

G. Puccio, P. Alliet, C. Cajazzo, E. Janssens, G. Corsello, N. Sprenger, et al. (2017). *Effects of infant formula with human milk oligosaccharides on growth and morbidity: a randomized multicenter trial*. Ανάκτηση από doi: 10.1097/MPG.0000000000001520

G.D. Wu, C. Compher, E.Z. Chen, S.A. Smith, R.D. Shah, K. Bittinger, et al. (n.d.). *Comparative metabolomics in vegans and omnivores reveal constraints on diet-dependent gut microbiota metabolite production*. Ανάκτηση από <https://gut.bmj.com/content/65/1/63.short>

Glenn R. Gibson, Robert Hutkins, Mary Ellen Sanders, Susan L. Prescott, Raylene A. Reimer, Seppo J. Salminen, Karen Scott, Catherine Stanton, Kelly S. Swanson, Patrice D. Cani, Kristin Verbeke & Gregor Reid . (2017). *Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics*. Ανάκτηση από <https://www.nature.com/articles/nrgastro.2017.75>

Hannah Kleinfeld. (2021). *Can You Take Prebiotics and Probiotics Together?* Ανάκτηση από <https://www.omnibioticlife.com/can-you-take-prebiotics-and-probiotics-together/>

Harry J. Flint, Sylvia H.Duncan, Karen P.Scott, Petra Louis. (2014). *Links between diet, gut microbiota composition and gut metabolism.* Ανάκτηση από <https://www.cambridge.org/core/journals/proceedings-of-the-nutrition-society/article/links-between-diet-gut-microbiota-composition-and-gut-metabolism/3EC628D5D5F59D6E9F800E18AC1485D6>

J. Plaza-Díaz, L. Fontana, and A. Gil. (2018). Ανάκτηση από <https://www.mdpi.com/2072-6643/10/8/1038>

J.A. Kajzer, J.S. Oliver, B.J. Marriage. (2016). *Gastrointestinal tolerance of formula supplemented with oligosaccharides.* Ανάκτηση από https://doi.org/10.1096/fasebj.30.1_supplement.671.4

J.Montreuil. (1992). The saga of human milk gynolactose. pp. 3-11.

Jacqueline E Tate , Anthony H Burton, Cynthia Boschi-Pinto, A Duncan Steele, Jazmin Duque, Umesh D Parashar, WHO-coordinated Global Rotavirus Surveillance Network. (2011). *2008 estimate of worldwide rotavirus-associated mortality in children younger than 5 years before the introduction of universal rotavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis.* Ανάκτηση από DOI: 10.1016/S1473-3099(11)70253-5

Jennifer T. Smilowitz, Sarah M. Totten, Jincui Huang, Dmitry Grapov, Holiday A. Durham, Carol J. Lammi-Keefe, Carlito Lebrilla, J. Bruce German. (2013). *Human Milk Secretory Immunoglobulin A and Lactoferrin N-Glycans Are Altered in Women with Gestational Diabetes Mellitus.* Ανάκτηση από <https://doi.org/10.3945/jn.113.180695>

Jeremy E. Koenig, Aymé Spor, Nicholas Scalfone, Ashwana D. Fricker, Jesse Stombaugh, Rob Knight, Largus T. Angenent, and Ruth E. Ley. (2010). *Succession of microbial consortia in the developing infant gut microbiome.* Ανάκτηση από <https://doi.org/10.1073/pnas.1000081107>

Johanna Maukonen Maria Saarela. (2014). *Human gut microbiota: does diet matter?* Ανάκτηση από <https://www.cambridge.org/core/journals/proceedings-of-the-nutrition-society/article/human-gut-microbiota-does-diet-matter/A069D5A0FBC901E7272E9F4C1A3E5C75>

Jonathan A.Lane,Raj K.Mehra, Stephen D.Carrington,Rita M.Hickey. (2011). *Development of biosensor-based assays to identify anti-infective oligosaccharides.* Ανάκτηση από <https://doi.org/10.1016/j.ab.2010.11.032>

Juan S Escobar, Bernadette Klotz, Beatriz E Valdes & Gloria M Agudelo. (2014). *The gut microbiota of Colombians differs from that of Americans, Europeans and Asians*. Ανάκτηση από <https://bmcmicrobiol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12866-014-0311-6>

K.C. Goehring, B.J. Marriage, J.S. Oliver, J.A. Wilder, E.G. Barrett, R.H. Buck. (2016). *Similar to those who are breastfed, infants fed a formula containing 2'-Fucosyllactose have lower inflammatory cytokines in a randomized controlled trial*. Ανάκτηση από <https://doi.org/10.3945/jn.116.236919>

Karen C. Goehring, Adam D. Kennedy, Pedro A. Prieto, Rachael H. Buck. (2014). *Direct Evidence for the Presence of Human Milk Oligosaccharides in the Circulation of Breastfed Infants*. Ανάκτηση από <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0101692>

Katherine M. Hunt, James A. Foster, Larry J. Forney, Ursel M. E. Schütte, Daniel L. Beck, Zaid Abdo, Lawrence K. Fox, Janet E. Williams, Michelle K. McGuire, Mark A. McGuire. (2011). *Characterization of the Diversity and Temporal Stability of Bacterial Communities in Human Milk*. Ανάκτηση από <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0021313>

Lafraya A, Sanz-Aparicio J, Polaina J, Marin-Navarro J. (2011). *Fructo-oligosaccharide synthesis by mutant versions of Saccharomyces cerevisiae invertase*. Ανάκτηση από <http://dx.doi.org/10.1128/AEM.05032-11>

Lars Bode, Evelyn Jantscher-Krenn . (2012). *Structure-Function Relationships of Human Milk Oligosaccharides* . Ανάκτηση από <https://doi.org/10.3945/an.111.001404>

Lars Bode, Louise Kuhn, Hae-Young Kim, Lauren Hsiao, Caroline Nissan, Moses Sinkala, Chipepo Kankasa, Mwiya Mwiya, Donald M Thea, Grace M Aldrovandi. (2012). *Human milk oligosaccharide concentration and risk of postnatal transmission of HIV through breastfeeding*. Ανάκτηση από <https://doi.org/10.3945/ajcn.112.039503>

Lin A.E., Autran C.A., Szyszka A., Escajadillo T., Huang M., Godula K., Prudden A.R., Boons G.J., Lewis A.L., Doran K.S. (2017). *Human milk oligosaccharides inhibit growth of group B. Streptococcus*. Ανάκτηση από doi: 10.1074/jbc.M117.789974.

M A Downham, R Scott, D G Sims, J K Webb, P S Gardner. (1976). *Breast-feeding protects against respiratory syncytial virus infections*. Ανάκτηση από <https://doi.org/10.1136/bmj.2.6030.274>

M. Kumari, A. L. Kozyrskyj. (2016). *Gut microbial metabolism defines host metabolism: an emerging perspective in obesity and allergic inflammation*. Ανάκτηση από <https://doi.org/10.1111/obr.12484>

Macfarlane GT, Steed H, Macfarlane S. (2008). *Bacterial metabolism and health-related effects of galacto-oligosaccharides and other prebiotics*. Ανάκτηση από <https://doi.org/10.1111/j.1365-2672.2007.03520.x>

MB, R. (2005). *Introducing inulin-type fructans*. Ανάκτηση από [doi:10.1079/BJN20041350](https://doi.org/10.1079/BJN20041350)

Michael de Vrese , J Schrezenmeir. (2008). *Probiotics, prebiotics, and synbiotics*. Ανάκτηση από [doi: 10.1007/10_2008_097](https://doi.org/10.1007/10_2008_097)

ML De Leoz, SC Gaerlan, JS Strum et al. (2012). *Lacto-N-Tetraose, Fucosylation, and Secretor Status Are Highly Variable in Human Milk Oligosaccharides From Women Delivering Preterm*. Ανάκτηση από <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/pr3004979>

Moro G, Arslanoglu S, Stahl B, Jelinek J, Wahn U, Boehm G. (2006). *A mixture of prebiotic oligosaccharides reduces the incidence of atopic dermatitis during the first six months of age*. Ανάκτηση από <http://dx.doi.org/10.1136/adc.2006.098251>

Morozov V., Hansman G., Hanisch F.-G., Schroten H., Kunz C. (2018). *Human milk oligosaccharides as promising antivirals*. Ανάκτηση από <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29336526/>

Murie IDerrien Johan E.T.van Hylckama Vlieg. (2015). *Fate, activity, and impact of ingested bacteria within the human gut microbiota*. Ανάκτηση από <https://doi.org/10.1016/j.tim.2015.03.002>

Nuria Salazar,Silvia Arboleya,Lorena Valdes et al. (2014). *The human intestinal microbiome at extreme ages of life. Dietary intervention as a way to counteract alterations*. Ανάκτηση από <https://doi.org/10.3389/fgene.2014.00406>

P Hallgren, B S Lindberg, A Lundblad. (1977). *Quantitation of some urinary oligosaccharides during pregnancy and lactation*. Ανάκτηση από [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(19\)75202-8](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(19)75202-8)

P M Simon, P L Goode, A Mobasser, and D Zopf. (2021). *Inhibition of Helicobacter pylori binding to gastrointestinal epithelial cells by sialic acid-containing oligosaccharides*. Ανάκτηση από <https://doi.org/10.1128/iai.65.2.750-757.1997>

Park JP, Yun JW. (2001). *Utilization of chicory roots for microbial endoinulinase production*. Ανάκτηση από <https://doi.org/10.1046/j.1472-765x.2001.00977.x>

Polonowski M, Lespagnol A. (1929). *Sur la nature glucidique de la substance lévogyre du lait de femme*. pp. 61–63.

Polonowski M, Lespagnol A. (1933). *Nouvelles acquisitions sur les composés glucidiques du lai de femme*. pp. 320–349.

Polonowski M, Lespagnol A. (1931). Sur deux nouveaux sucres du lait de femme, le gynolactose et l'allolactose. p. 1319.

Polonowski M, Lespagnol A. (1930). Sur l'existence de plusieurs glucides dans le lactoserum de femme. pp. 555–557.

Polonowski M, Montreuil J. (1954). Etude chromatographique des polyosides du lait de femme. pp. 2263–2264.

Ramakrishnan B, Boeggeman E, Qasba PK. (2002). *β 1,4-galactosyltransferase and lactose synthase: Molecular mechanical devices*. Ανάκτηση από <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11883930/>

Renan Corrêa-Oliveira, José Luís Fachi, Aline Vieira, Fabio Takeo Sato, Marco Aurélio R Vinolo. (2016). *Regulation of immune cell function by short-chain fatty acids*. Ανάκτηση από <https://doi.org/10.1038/cti.2016.17>

Rijnierse A, Jeurink PV, van Esch BC, Garssen J, Knippels LM. (2011). *Food-derived oligosaccharides exhibit pharmaceutical properties*. Ανάκτηση από <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejphar.2011.07.009>

Rocío Martín, Hans G.H.J.Heilig, Erwin. G.Zoetendal, Esther Jiménez, Leónides Fernández, Hauke Smidt, Juan M.Rodríguez. (2007). *Cultivation-independent assessment of the bacterial diversity of breast milk among healthy women*. Ανάκτηση από <https://doi.org/10.1016/j.resmic.2006.11.004>

S. M. Totten, A. M. Zivkovic, S. Wu et al. (2012). “*Comprehensive profiles of human milk oligosaccharides yield highly sensitive and specific markers for determining secretor status in lactating mothers*”. Ανάκτηση από <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/pr300769g>

S. Thurl, M. Munzert, J. Henker et al. (2010). *Variation of human milk oligosaccharides in relation to milk groups and lactational periods*. Ανάκτηση από <https://www.cambridge.org/core/journals/british-journal-of-nutrition/article/variation-of-human-milk-oligosaccharides-in-relation-to-milk-groups-and-lactational-periods/61B4C2B833041F3FB6BFD52DE3C4D868>

Sabine Kuntz, Silvia Rudloff, Clemens Kunz. (2008). *Oligosaccharides from human milk influence growth-related characteristics of intestinally transformed and non-transformed intestinal cells*. Ανάκτηση από <https://www.cambridge.org/core/journals/british-journal-of-nutrition/article/oligosaccharides-from-human-milk-influence-growth-related-characteristics-of-intestinally-transformed-and-nontransformed-intestinal-cells/E442CF4FCBA94050936E000CB0187FF6>

Sai Manasa Jandhyala, Rupjyoti Talukdar, Chivkula Subramanyam, Harish Vuyyuru, Mitnala Sasikala, D Nageshwar Reddy. (2015). *Role of the normal gut microbiota*. Ανάκτηση από doi: 10.3748/wjg.v21.i29.8787

Samuel Martín-Sosa, María-Jesús Martín, Pablo Hueso. (2002). *The Sialylated Fraction of Milk Oligosaccharides Is Partially Responsible for Binding to Enterotoxigenic and Uropathogenic Escherichia coli Human Strains*. Ανάκτηση από <https://doi.org/10.1093/jn/131.10.3067>

Seifert S, Watzl B. (2007). *Inulin and oligofructose: Review of experimental data on immune modulation*. Ανάκτηση από <https://doi.org/10.1093/jn/137.11.2563S>

Sheryl W. Abrahams & Miriam H. Labbok . (2011). *Breastfeeding and Otitis Media: A Review of Recent Evidence*. Ανάκτηση από <https://link.springer.com/article/10.1007/s11882-011-0218-3>

Susan R. Hintz, Douglas E. Kendrick, Barbara J. Stoll, Betty R. Vohr, Avroy A. Fanaroff, Edward F. Donovan, W. Kenneth Poole, Martin L. Blakely, Linda Wright, Rosemary Higgins and ; for the NICHD Neonatal Research Network. (2005). *Neurodevelopmental and Growth Outcomes of Extremely Low Birth Weight Infants After Necrotizing Enterocolitis*. Ανάκτηση από <https://doi.org/10.1542/peds.2004-0569>

Susana Delgado , Rebeca Arroyo, Esther Jiménez, Maria L Marín, Rosa del Campo, Leonides Fernández, Juan M Rodríguez. (2009). *Staphylococcus epidermidis strains isolated from breast milk of women suffering infectious mastitis: potential virulence traits and resistance to antibiotics*. Ανάκτηση από doi: 10.1186/1471-2180-9-82

Tian F, Inthanavong L, Karboune S. (2011). *Purification and characterization of levansucrases from Bacillus amyloliquefaciens in intra- and extracellular forms useful for the synthesis of levan and fructooligosaccharides*. Ανάκτηση από <http://dx.doi.org/10.1271/bbb.110315>

Wang L., Hu I., Yan S., Jiang T., Fang S., Wzhao J. (2017). *Effects of different oligosaccharides at various dosages on the composition of gut microbiota and short-chain fatty acids in mice with constipation*. Ανάκτηση από doi: 10.1039/C7FO00031F

Westerbeek E, Hensgens R, Mihatsch W, Boehm G, Lafeber H, van Elburg R. (2011). *The effect of neutral and acidic oligosaccharides on stool viscosity, stool frequency and stool pH in preterm infants*. Ανάκτηση από <http://dx.doi.org/10.1111/j.1651-2227.2011.02295.x>

Westerbeek EA, Morch E, Lafeber HN, Fetter WP, Twisk JW, Van Elburg RM. (2011). *Effect of neutral and acidic oligosaccharides on fecal IL-8 and fecal calprotectin in preterm infants*. Ανάκτηση από <http://dx.doi.org/10.1203/PDR.0b013e318206fd25>

Westerbeek EA, van den Berg A, Lafeber HN, Fetter WP, van Elburg RM. (2011). *The effect of enteral supplementation of a prebiotic mixture of non-human milk galacto-, fructo- and acidic oligosaccharides on intestinal permeability in preterm infants.* . Ανάκτηση από <http://dx.doi.org/10.1017/S0007114510003405>