

Bílkoviny u kojenců - množství a kvalita

Prof. Dr. Berthold Koletzko

*Manja Fleddermann¹, Hans Demmelmaier¹, Veit Grote¹,
Tatjana Nikolic², Branca Trisic², Berthold Koletzko¹*

*¹Dr. von Hauner Children's Hospital, Ludwig-Maximilians University
of Munich, München, Germany, ²Institute f. Gynecology and
Obstetrics, Clinical Centre, Belgrade, Serbia*



office.koletzko@med.lmu.de

Děkuji vám všem, že jste přišli tak brzy. Opravdu na mě udělalo dojem, že je tato místnost již v takovou ranní hodinu tak plná. Hovoří to o nadšení, se kterým delegáti přijíždějí na ESPGHAN. A děkuji společnosti HIPPI za organizaci tohoto sympózia a za možnost zúčastnit se. Takže nyní bychom přešli na mé téma, na otázku příjmu bílkovin u kojenců – z pohledu množství a kvality. Chtěl bych zdůraznit, že tuto práci zpracovali jiní lidé a chci poděkovat zejména Manje Fledderman, která je zde v této místnosti, a která pracovala na této studii, kterou budu prezentovat, Tatjaně Nikolic a Brance Trisic. Skutečně se jedná o práci několika lidí a řada lidí, kteří nejsou uvedeni na tomto snímku, ke studii přispěla.

Bílkoviny: základ života

- Makromolekuly z 20 α -aminokyselin
- Základ života
- *Enzymy, přepravci, receptory, hormony atd.*
- Řecky „*proteos*“ = první, primární
- Poprvé popsal G. J. Mulder (1802-1880)

My všichni víme, že bílkoviny jsou pro nás důležité, bílkoviny jsou něco velice pozitivního a rád bych připomněl, že řecké slovo „*proteos*“ toto pojetí vyjadřuje. Bílkoviny jsou první, primární element života, produkt všech genů. A byl to Holanďan, Dr. Mulder, který jako první zavedl pojem protein, takže Amsterdam je tím správným místem pro diskuzi o bílkovinách tedy proteinech.

Počátky výzkumu dětské výživy

- „boj s nedostatečným příjmem“



- Malnutrice Bílkoviny – Energie
- Příliš nízký příjem bílkovin má nepříznivé účinky na růst a rozvoj
- Nadbytek bílkovin se zdál v pořádku
- -> **Historicky: dostatečný příjem bílkovin** (a dalších živin)

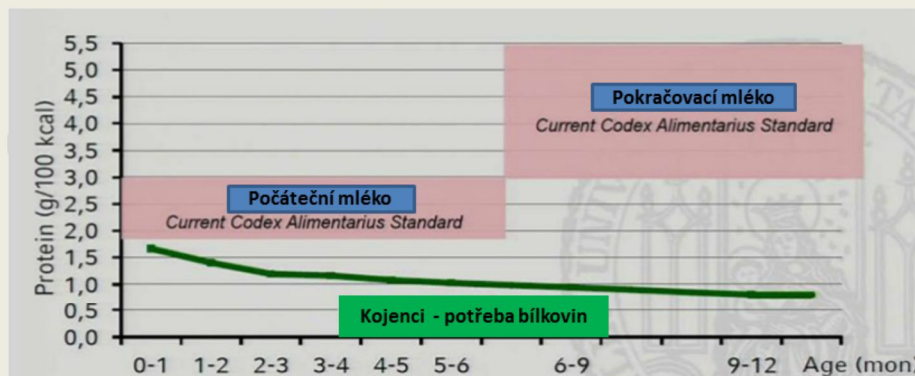


office.koletzko@med.lmu.de

3

A pokud se podíváte na historii pediatrie, k bílkovinám jsme vždy přistupovali s otázkou „Věnujeme se jim dostatečně?“. Neustále se zabýváme nedostatkem bílkovin. Pojem nedostatečný příjem energie a proteinů je neustále v popředí našeho přemýšlení. Musíme zajistit, aby kojenci a děti dostávali dostatek proteinů, protože pokud nemáme dostatek proteinů, projeví se nepříznivé účinky v oblasti růstu, rozvoje funkce mozku a tak dále. Takže tradičně jsme u příjmu bílkovin spíše štedří, málo bílkovin znamená problém, pokud dáme více bílkovin, nevadí to, je to v pořádku.

Vysoký obsah bílkovin v kojenecké výživě vs. potřeby kojenců



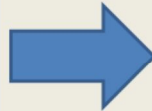
Codex Alimentarius

A to je asi vysvětlení, jak jsme se ocitli v této situaci. Víme o tom, že kojenci mají potřebu bílkovin – ta ale postupem času klesá. Tady jsou data ze Světové zdravotnické organizace.

Ale pokud se podíváme na aktuální standardy Kodexu Alimentarius, který poskytuje návrh složení kojenecké výživy po celém světě, obsah bílkovin v kojenecké výživě je mnohem vyšší a je podstatně vyšší u aktuálního standardu pokračovací výživy. A to je opravdu překvapující. Množství proteinů, které kojeneček potřebuje, se snižuje, ale obsah v kojenecké výživě se zvyšuje, přestože víme, že když začnete s příkrmováním, vlastně zvýšíte příjem proteinů, protože příkrmy obvykle obsahují asi 15 % energie ve formě bílkovin. Mateřské mléko by v tomto období obsahovalo 5 % energie ve formě proteinů. Opravdu tedy není třeba obsah proteinů zvyšovat. A my jej přesto zvyšujeme a možná proto, protože se tradičně domníváme, že čím více proteinů, tím lépe, a samozřejmě kravské mléko obsahuje mnohem více proteinů než mateřské mléko. A možná jsme propásli příležitost přizpůsobit složení výživy měnícím se požadavkům kojence, s tímto tématem se vracíme zpět k otázce „Jak se přizpůsobujeme různým fázím života“. Dokonce i v Evropě, kde je situace o něco lepší, je spodní hranice příjmu bílkovin 1,8 v průběhu prvního roku. Pokud se podíváme na nedávné standardní doporučení úřadů, je asi poněkud frustrující přečíst si podrobnou diskuzi o tom, že potřeba bílkovin se se zvyšujícím věkem snižuje, ale není to důvodem pro přizpůsobení doporučení pro pokračovací výživu. A já předpokládám, že to má politické souvislosti...pokračovací výživa, která ignoruje přístup zohledňující věk.

Je vysoké příjmem bílkovin problém? „Early protein hypothesis“

- Nadměrný příjem bílkovin v kojeneckém a batolecím období způsobuje vysoký nárůst hmotnosti v raném věku a později obezitu



„Early protein hypothesis“ – časná proteinová hypotéza, teorie příjmu bílkovin v raném věku

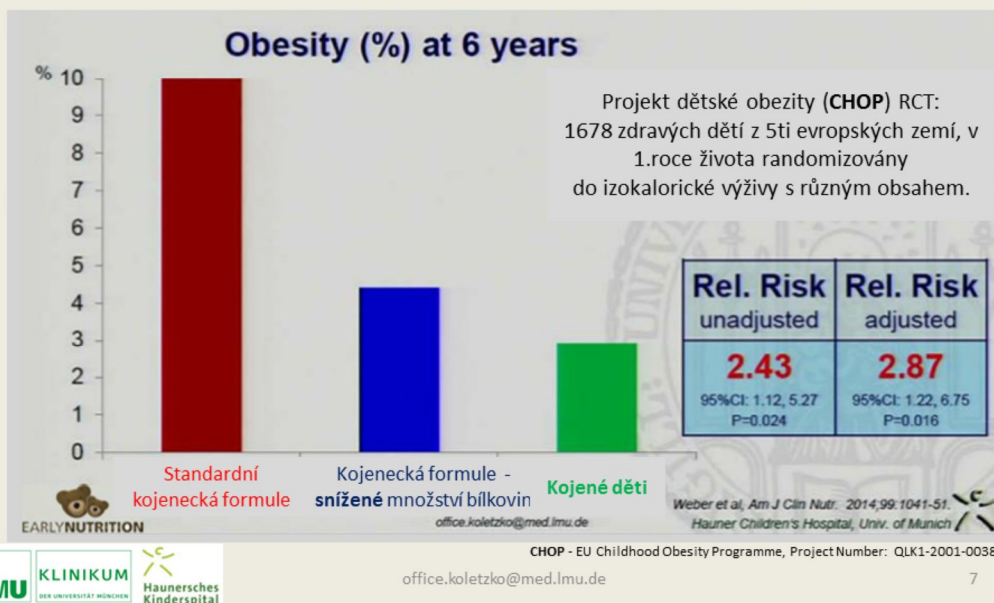
A proč by to tedy měl být problém? Proč je problém, pokud podáte více proteinů než je potřeba? No, existuje hypotéza o podávání proteinů v raném období života, kterou v literatuře poprvé zmínila Marie Francoisová, na základě pozorování, ze kterých vyplývá, že vysoký příjem bílkovin v raném dětství souvisí s pozdější obezitou. Takže vycházejme z této hypotézy – nadměrný příjem bílkovin v prvním roce života podporuje vysoký přírůstek hmotnosti v rané fázi života a vysokou hmotnost nebo obezitu později.

Jak důležitý je nadměrný příjem bílkovin v raném věku?



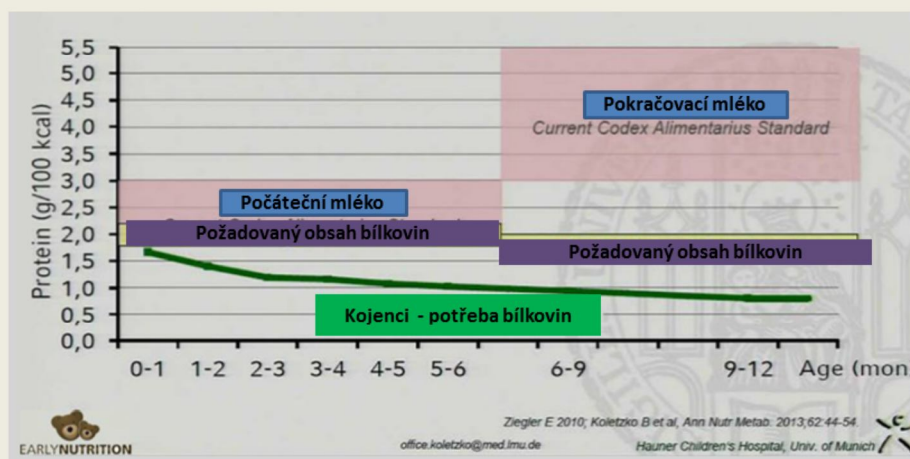
Motivovalo nás to, že víme, že kojenci krmením kojeneckou výživou tradičně dostávají mnohem více proteinů než kojené děti. V této studii z Německa, vidíte, že příjem bílkovin je 1,5 až 1,8krát vyšší ve věkové kategorii od tří do šesti měsíců než příjem bílkovin ve stejné věkové kategorii u kojených dětí. A v podstatě pokud se podíváte blíže, rozdíl je ještě větší, protože v mateřském mléce je 25 % dusíku ve formě nebílkovinného dusíku a dokonce hodně bílkovinného dusíku se neabsorbuje, protože se jedná o funkční bílkoviny, jako např. IgA, které nejsou zcela stráveny. Takže skutečný rozdíl je ještě větší. A my jsme předpokládali, že pokud podáváme příliš mnoho bílkovin, možná zvýšíme hladiny aminokyselin, které uvolňují inzulin a růstový faktor inzulinového typu 1, a tedy zvýšíme nárůst hmotnosti, adipogenezi a riziko dlouhodobé obezity.

Vysoký příjem bílkovin v kojeneckém období zvyšuje obezitu ve školním věku (6 let): CHOP RCT



Klinická studie. Dětská obezita. Vlastně jsme potvrdili tuto hypotézu. Zde je míra obezity v 6ti letech a u dětí, které dostávali různou výživu v kojeneckém věku. Pokud jste kojeni, míra obezity v 6ti letech v 5 zemích Evropy je 3 %. Pokud jste krmeni konvenční kojeneckou výživou s vysokým obsahem proteinů, míra obezity v 6ti letech je 10 %. A v případě krmení kojeneckou formulí se sníženým obsahem bílkovin u dětí školního věku, je míra obezity něco málo přes 4 %. Úžasný přínos, pokud přizpůsobíme příjem bílkovin fyziologickým potřebám.

Změna paradigmatu: cílem je kojenecká výživa s nižším obsahem bílkovin - dle potřeb kojence



Pokud se na to podíváme, řekli bychom, opravdu bychom chtěli dosáhnout výživy s více vyváženým obsahem bílkovin, která více reflektuje fyziologické potřeby.

Chtěli bychom se vyhnout tomuto vysokému příjmu bílkovin, které aktuálně navrhuje Kodex Alimentarius.

SMĚRNICE KOMISE 2006/141/ES

ze dne 22. prosince 2006

o počáteční a pokračovací kojenecké výživě a o změně směrnice 1999/21/ES

(Text s významem pro EHP)

U počáteční kojenecké výživy vyrobené z bílkovin kravského mléka vymezených v bodě 2.1 přílohy I s obsahem bílkovin v rozmezí mezi minimální hodnotou a 0,5 g/100 kJ (2 g/100 kcal) se vhodnost počáteční kojenecké výživy pro zvláštní výživu kojenců prokazuje prostřednictvím odpovídajících studií vypracovaných v souladu se všeobecně uznávanými odbornými pokyny ohledně podoby a způsobu vypracování takových studií.

Nyní je to možné, ale aktuální legislativa, která se pravděpodobně v roce 2015 změní, legislativa Evropské komise stanoví, že „Ano, můžete to takto dělat, můžete podávat výživu, která obsahuje 1,8 gramu bílkovin na 100 kcal, ale pokud to uděláte, musíte mít klinickou studii, která prokáže, že je to bezpečné. Protože máme obavy, že možná tento obsah bílkovin, pokud nemáte vyšší kvalitu bílkovin, nemusí být postačující“.

- **Kvalita bílkovin:**

- **Minimální obsah esenciálních aminokyselin**

- *Na základě vykázaného průměrného obsahu v mateřském mléce*

Amino acid (g/100 g prot.)	FAO 1970	FAO/WHO 1985	Eur Com 1991	LSRO 2002	ESPGHAN 2005
Arginine	3.9				
Cystine	1.3		2.1	2.2	2.1
Histidine	2.5	2.6	2.2	2.3	2.3
Isoleucine	4.1	4.6	5.0	5.7	5.1
Leucine	8.8	9.3	9.2	10.1	9.4
Lysine	6.8	6.6	6.3	6.9	6.3
Methionine	1.6		1.3	1.6	1.4
Met+Cys		4.2			
Phenylalan.	3.5		4.6	4.0	4.5
Threonine	4.5	4.3	4.3	4.7	4.3
Tryptophane	1.7	1.7	1.8	1.8	1.8
Tyrosine	3.3		4.2	4.7	4.2
Phe+Tyr		7.2			
Valine	4.5	5.5	4.9	5.6	5.0



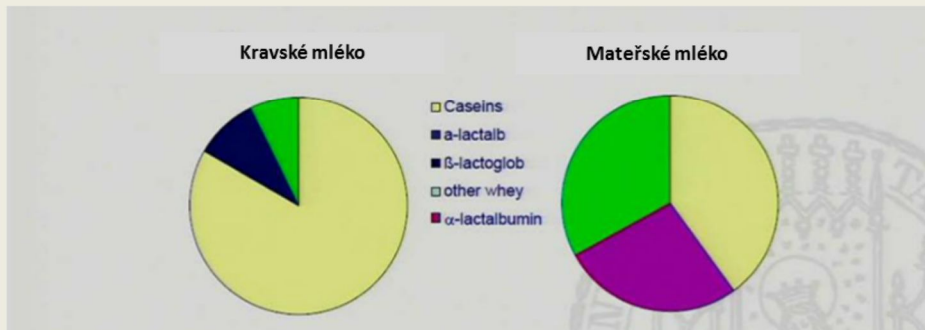
office.koletzko@med.lmu.de

10

Možná bych měl dodat pouze toto.
Co je kvalitní bílkovina ?

Obvykle je chápána jako bílkovina, která poskytuje dostatečné množství esenciálních aminokyselin, a aktuální koncept definuje kvalitu bílkoviny na základě vykázaného obsahu základních aminokyselin v mateřském mléce. A zde vidíte určité návody, dokumenty, FAO/WHO, Evropská komise, LSRO, ESPGHAN poskytující určitý návod na to, co je průměrný obsah v mateřském mléce. Nejedná se o stoprocentní shodu a pokud se vrátíte k původním datům, zjistíte, že databáze pro tyto údaje je poněkud slabá. Existuje řada otevřených otázek týkajících se toho, jaké je přiměřené množství aminokyselin podávané dětem.

α -laktalbumin



- Kvantitativně dominantní bílkovina v lidském mléce (20-25 %, 2-3 g/l)
- Vysoký obsah esenciálních aminokyselin (CYS, LYS, TRP)
- Trávicí trakt -> proti - infekční peptidy *srov. gram poz., např. Bacillus subtilis*

Takže pokud chcete dosáhnout těchto hladin esenciálních aminokyselin, složení vašich bílkovin získává na důležitosti a důležitý je také způsob, kterým bílkoviny zpracováváte, kolik zpracováváte, jak vlastně s bílkovinami zacházíte. A jedním ze způsobů, jak zvýšit dostupné esenciální aminokyseliny, je přidat α -Laktalbumin, jak jistě víte, asi čtvrtinu bílkovin v mateřském mléce tvoří α -Laktalbumin, zatímco v kravském mléce je jeho obsah nevýznamný. A nejedná se pouze o dominantní protein v mateřském mléce, ale také protein, který má vysoký obsah esenciálních aminokyselin. Dále existují předpoklady, že během trávení α -Laktalbuminu se uvolňují peptidy, které mohou mít proti-infekční funkce, tedy jedná se více než o pouhou výživovou funkci α -Laktalbuminu.

**Počáteční kojenecká formule se sníženým
obsahem bílkovin a zvýšenou kvalitou bílkovin
(plus přidaná LC-PUFA):**

Růst a tolerance kojence

Dvojitě slepá randomizovaná klinická studie

St. identifikátor klinických studií: NCT01094080

Clinical Nutrition 33 (2014) 588–595

Finanční záštita a zajištění počáteční kojenecké formule:
HiPP GmbH & Co. Vertrieb KG, Pfaffenhofen, Německo

Randomized control trials

Infant formula composition affects energetic efficiency for growth:
The BeMIM study, a randomized controlled trial^{☆,☆}

Manja Fleddermann^a, Hans Demmelmair^a, Veit Grote^a, Tatjana Nikolic^b, Branka Trisic^c,
Berthold Koletzko^{a,*}

^aDr. von Hauner Children's Hospital, University of Munich Medical Centre, Munich, Germany

^bInstitute for Gynecology and Obstetrics, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia

^cHiPP Study Center, Belgrade, Serbia

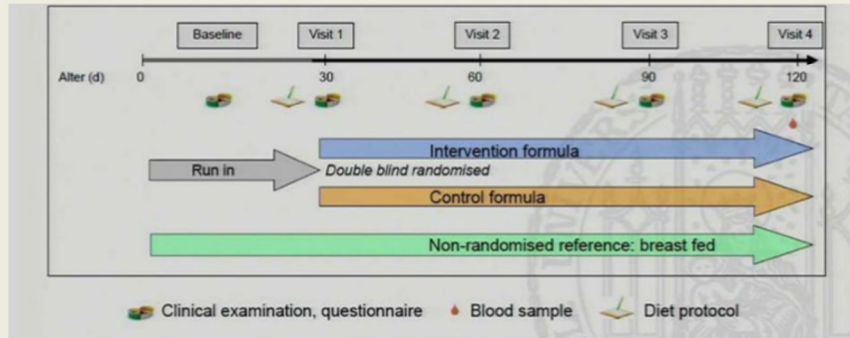


office.koletzko@med.lmu.de

12

Tedy, měli jsme to potěšení spolupracovat na této studii, abychom vyzkoušeli nový výrobek od sponzorů sympózia – společnosti HiPP. Měli jsme možnost otestovat, zda-li počáteční kojenecká výživa se sníženým obsahem bílkovin a zvýšenou kvalitou bílkovin a také LC-PUFA, je vhodná pro podávání kojencům.

Design studie



398 zdravých normálních kojenců: 213 krmených výživou, 185 kojených

Zde je design studie. Měli jsme období rozběhu studie do věku jednoho měsíce, kdy byli náhodně vybráni kojenci krmení výživou, dvojité slepé studie pro kontrolu výživy k intervenční výživě. A měli jsme nerandomizovanou referenční skupinu kojených dětí, děti pokračovaly do věku 120 dnů. Měli jsme celkem 400 kojenců, zdravých dětí, narozených v termínu, 200 z nich bylo krmeno výživou, 185 bylo kojeno v referenční skupině. A jak vidíte, provedli jsme čtyři studijní návštěvy, od začátku intervence dále, sledovali jsme růst, toleranci, a rovněž jsme sledovali složení vzorků krve.

Složení počáteční kojenecké výživy ve studii

	Experimentální sk.	Kontrolní sk.
Energie (kcal/dl)	67	67
Bílkoviny (g/dl)	1,3	1,5
g/100 kcal	1,89	2,2
Syrovátka: Kasein	60:40	60:40
Tuky (g/dl)	3,6	3,3
Sacharidy (g/dl)	7,5	7,8
	+LC-PUFA, rybí oleje, α -laktalbumin, Phe, Trp.	

Fieddermann M et al., Clin Nutr. 2014;33:588-95. doi:10.1016/j.cinu.2013.12.007.



office.koletzko@med.lmu.de

14

Dvě výživy, které jsme použili, byly identické z hlediska obsahu energie. Dle designu studie byl obsah bílkovin nižší v experimentální skupině, 1,3 g/dl nebo 1,9 g/100 kcal až 1,5 a 2,2 v kontrolní skupině. Podobně tomu bylo v případě poměru syrovátky ke kaseinu, ale zde jsme v experimentální skupině měli α -Laktalbumin. Podobný režim byl v případě tuků a sacharidů a ve spojení s α -Laktalbuminem jsme rovněž použili LC-PUFA z vajec a rybích tuků a dvě aminokyseliny fenylalanin a tryptofan.

Experimentální sk.: ↓ obsah aminokyselin/dl

Amino acids (mg/100 mL)	Experimentální sk.	Kontrolní sk.
Total indispensable AA	↓ 620	709
Met	↓ 28	33
His	↓ 31	37
Ile	↓ 72	88
Leu	↓ 132	156
Lys	↓ 111	124
Phe	73	63
Thr	↓ 69	88
Trp	25	24
Val	↓ 79	96
Total dispensible AA	↓ 737	875
Ala	↓ 52	66
Arg	↓ 37	43
Asp	↓ 124	146
Cys	(↓) 24	27
Glu	↓ 258	309
Gly	↓ 25	30
Pro	↓ 101	121
Ser	↓ 68	82
Tyr	(↓) 48	51

Fieddermann M et al., Clin Nutr. 2014;33:588-95. doi:10.1016/j.cinu.2013.12.007.

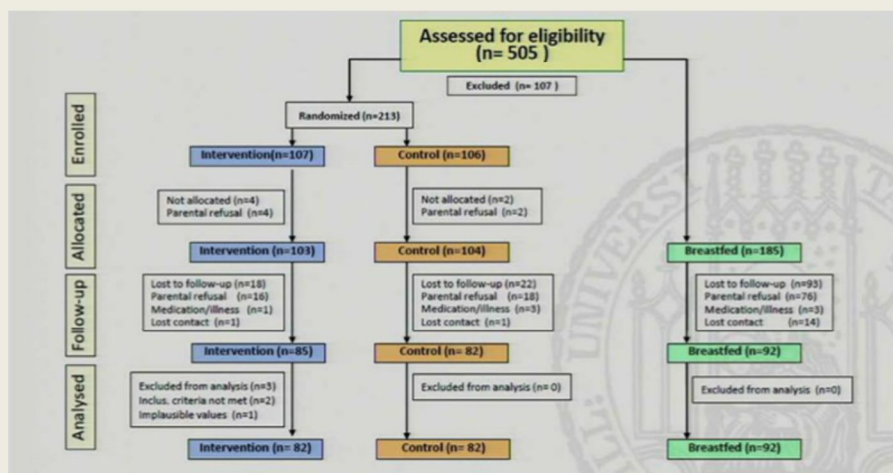


office.koletzko@med.lmu.de

15

Nyní intervence. Snížení obsahu aminokyselin ve výrobku.

Studijní skupiny kojenců



Fieddermann M et al., Clin Nutr. 2014;33:588-95. doi:10.1016/j.cinu.2013.12.007.

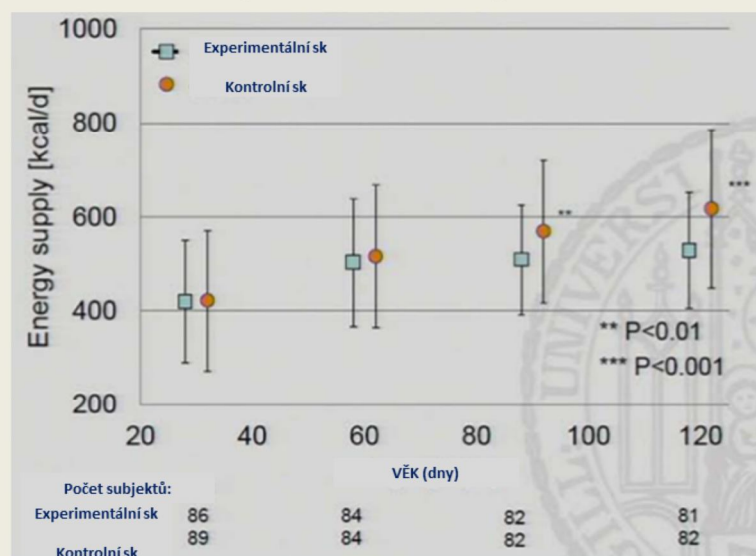
Takže tohle je schéma studie. Původně jsme hodnotili vhodnost 500 dětí. Již jsem vám řekl, že jsme náhodně vybrali 200 dětí. 185 zapsaných do referenční skupiny. Dále postoupilo 80 % dětí ve skupině s výživou, v referenční skupině kojených dětí byl poměr dětí, které postoupily, nižší, jak byste asi očekávali. Pokud vám rodiče při narození řeknou, že budou pouze kojit během tohoto období, ne v každém případě se tento záměr podaří, protože se stanou jiné věci a záměr kojit se pak nemusí zcela realizovat.

Přijetí a tolerance

- Bez rozdílu ve skupinách
- Celkem nepříznivých událostí a SAE:
 - Experimentální výživa: 21 u 88 kojenců
 - Kontrolní výživa: 41 u 92 kojenců
 - Kojení: 41 u 185 kojenců
- Předpoklad, že výskyt vedlejších účinků spojených s výživou:
 - Intervence=1, Kontrolní=1

Nyní pokud se podíváte na data o přijetí a toleranci, v parametrech přijetí a tolerance skutečně nebyly žádné rozdíly mezi dvěma randomizovanými skupinami. Zaznamenali jsme všechny komplikace a vážné komplikace a můžete si říct „Aha, takový vysoký počet, tolik komplikací.“. Ale v praxi musíte zaznamenat všechny komplikace. Pokud má dítě infekci, nebo je přijato do nemocnice, vše zaznamenáte, přestože se to netýká vaší intervence. Pokud se podíváme na komplikace, pokud posuzujeme potenciální vztah s výživou, v každé skupině kojenců, v intervenční i kontrolní, je 1 případ.

Příjem energie



Fleddermann M et al., Clin Nutr. 2014;33:588-95. doi:10.1016/j.cinu.2013.12.007.

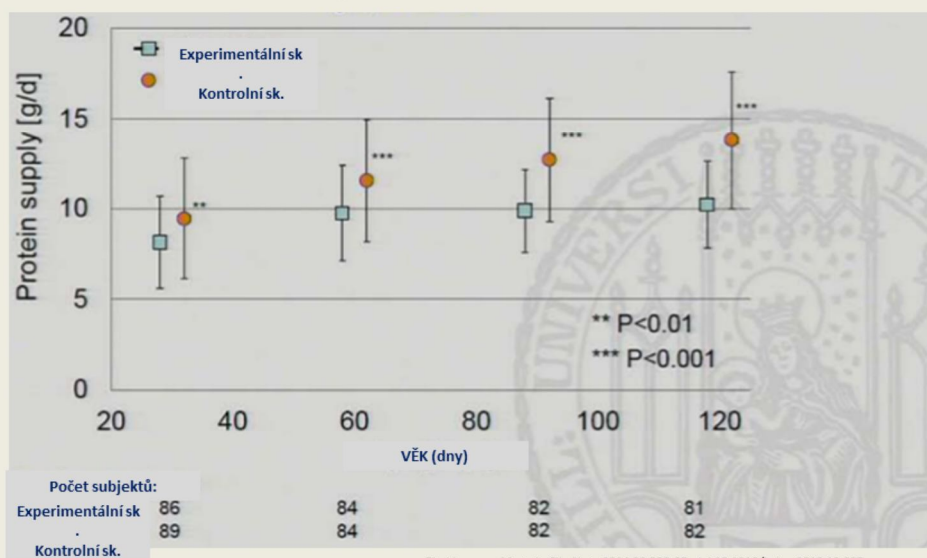


office.koletzko@med.lmu.de

18

Obsah energie obou výživ ve studii byl rovnocenný z hlediska kcal/dl, ale lišil se příjem energie u kojenců v experimentální skupině. Pokud se podíváte zde, na intervenční a kontrolní skupinu, intervenční skupina ve věku 90 a 120 dnů měla nižší příjem energie. Kojenci s modifikovanou výživou pili menší množství výživy.

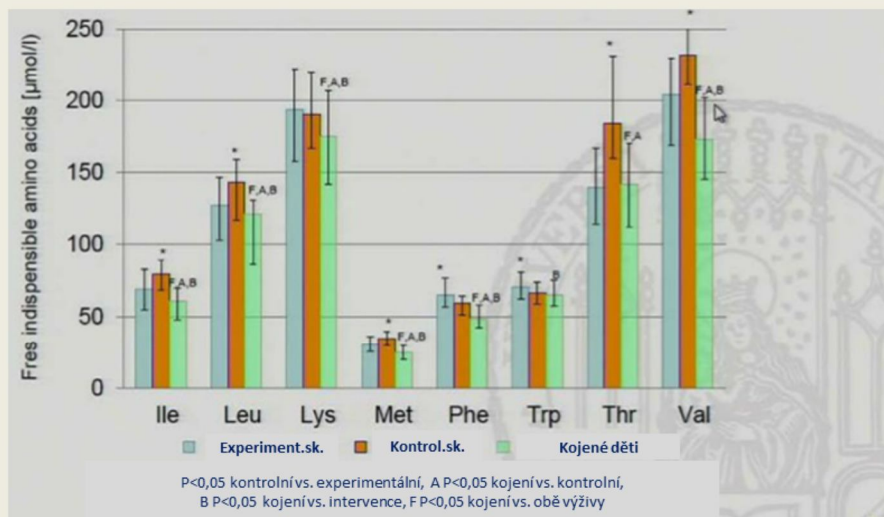
Příjem bílkovin



Fleddermann M et al., Clin Nutr. 2014;33:588-95. doi:10.1016/j.cinu.2013.12.007.

A proto je rozdíl v příjmu bílkovin větší než rozdíl mezi obsahem bílkovin těchto dvou výživ. To bylo zřejmé již na začátku studie, ve věku 30 dnů, 60 dnů, ale vidíte, že rozdíl mezi těmito dvěma skupinami s přibývajícím věkem roste. A je to dáno omezenou spotřebou – resp. nižším množstvím – objemu mléka výživy v experimentální skupině. A to je zajímavé. Děti pijí méně nové výživy.

RCT: esenciální aminokyseliny



Fleddermann M et al., Clin Nutr. 2014;33:588-95. doi:10.1016/j.cinu.2013.12.007.

Ne, nepijí. A to vám ukážu za okamžik. Zde vám chci jen ukázat aminokyseliny v plazmě, modře experimentální skupina, žlutě kontrolní skupina a vpravo je kojená skupina. A vidíte, že u řady aminokyselin s upravenou výživou se hladiny aminokyselin více podobají skupině s kojenými dětmi. Ne u všech aminokyselin, ale u řady aminokyselin dosahuje hladin, které jsou bližší modelu kojeného dítěte.

Experimentální skupina: ↓ urea

	Kojenecká výživa				Kojené děti	
	Experiment.sk.		Kontrolní sk.			
	Median	IQR	Median	IQR	Median	IQR
No. of children	81		80		91	
Urea (mmol/L)	2.5	(2.1, 3.0) ^a	2.8	(2.4, 3.1) ^b	1.7	(1.4, 2.3) ^{a,b}
Albumin (g/L)	38.0	(36, 39)	37.0	(36, 39)	38.0	(37, 39)
Creatinine (mg/L)	40	(36, 43) ^a	41.0	(36.5, 43.5) ^b	35.0	(31, 41) ^{a,b}
Glucose (mmol/L)	5.2	(4.8, 5.6)	5.1	(4.8, 5.45) ^a	5.3	(4.9, 5.7) ^a

Identická písmena znamenají významné rozdíly skupin.

Fieddermann M et al., Clin Nutr. 2014;33:588-95. doi:10.1016/j.cinu.2013.12.007.



office.koletzko@med.lmu.de

21

A v intervenční skupině je také produkce močoviny výrazně nižší. Urea ve věku 120 dnů je 2,5 mmol/l, v kontrolní skupině je 2,8, u kojených dětí je ještě nižší než v experimentální skupině, 1,7. Tady se dostáváme opět o něco blíže ke kojené skupině a to bychom pravděpodobně považovali za žádoucí.

Experimentální skupina: ↑ LC-PUFA, ↓ Kyselina medová

	Kojenecká výživa				Kojené děti	
	Experiment.sk.		Kontrolní sk.			
	Median	IQR	Median	IQR	Median	IQR
No. of infants	81		80		91	
n-6 ARA, 20:4	8.24	(7.82, 8.70) ^{a,b}	7.02	(6.11, 7.74) ^{a,c}	11.3	(10.0, 12.6) ^{b,c}
n-3 EPA, 20:5	0.3	(0.25, 0.34) ^{a,b}	0.15	(0.12, 0.19) ^{a,c}	0.17	(0.13, 0.24) ^{b,c}
n-3 DHA, 22:6	4.51	(3.99, 4.79) ^{a,b}	1.48	(1.28, 2.01) ^{a,c}	3.48	(3.08, 4.03) ^{b,c}
Σ n-6 LCPUFA	10.9	(10.4, 11.7) ^{a,b}	10.5	(9.32, 11.2) ^{a,c}	15.2	(13.2, 16.8) ^{b,c}
Σ n-3 LCPUFA	5.3	(4.70, 5.56) ^{a,b}	2.19	(1.88, 2.70) ^{a,c}	4.24	(3.77, 4.78) ^{b,c}
n-9 Mead, 20:3	0.11	(0.10, 0.13) ^a	0.14	(0.12, 0.16) ^{a,b}	0.12	(0.11, 0.14) ^b

Fieddermann M et al., Clin Nutr. 2014;33:588-95. doi:10.1016/j.cinu.2013.12.007.

Co se týče LC-PUFA, přidání LC-PUFA zvýšilo hladiny LC-PUFA a fosfoglycerátů v plazmě, znovu na úroveň, které se více podobají kojené skupině, nejsou stejné, ale více se podobají, jak bychom viděli u kontrolní skupiny. A zajímavá je také kyselina medová, 20:3 n-9, je nižší v intervenční než kontrolní skupině. Jak si jistě pamatujete, vysoké hladiny kyseliny medové jsou považovány za marker nevhodného stavu esenciálních mastných kyselin. A velmi zajímavým postřehem je, že přidání LC-PUFA výrazně snižuje kyselinu medovou.

Hmotnost a výška, 120 den $M \pm SD$



Fleddermann M et al., Clin Nutr. 2014;33:588-95. doi:10.1016/j.cinu.2013.12.007.

Již dříve jsem vám říkal, že děti v experimentální skupině s novou výživou pily méně mléka, ale nezpomalil se jejich růst. Pokud se podíváte na experimentální a kontrolní skupinu, nárůst hmotnosti, nárůst výšky není vůbec menší při menším množství výživy. A to je úžasné, děti s novým produktem pijí méně mléka, ale rostou stejně.

Růst od 30. do 120. dne

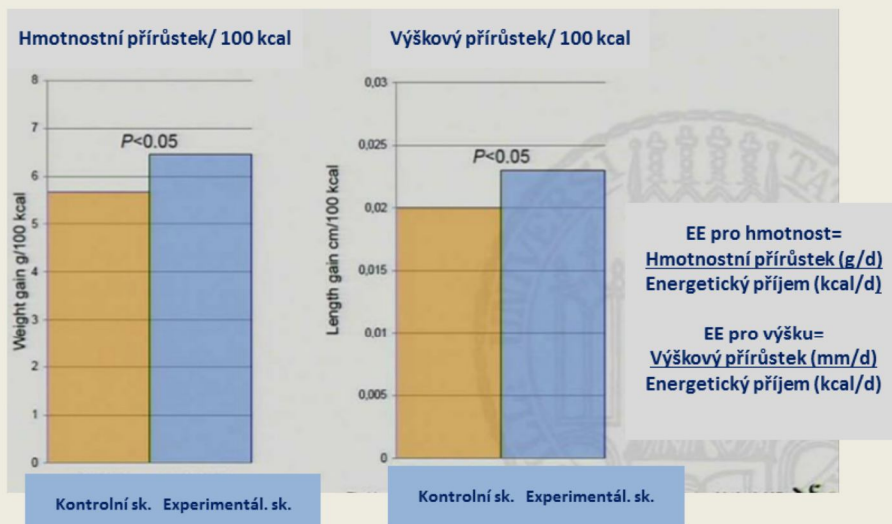
	EXPERIMENTÁLNÍ SK.	KONTROLNÍ SKUPINA	KOJENÉ DĚTI
POČET KOJENCŮ	82	82	92
HMOTNOSTNÍ PŘÍRŮSTEK G/D	30.2 ± 6.3 ^a	28.3 ± 6.5	26.7 ± 6.4 ^a
VÝŠKOVÝ PŘÍRŮSTEK CM/D	0.11 ± 0.02 ^{a,b}	0.10 ± 0.02 ^a	0.10 ± 0.02 ^b
OBVOD HLAVY CM/D	0.05 ± 0.01	0.05 ± 0.01	0.05 ± 0.02

Identická písmena označují významnou skupinu (P<0,05, Studentův t-test)

Fieddermann M et al., Clin Nutr. 2014;33:588-95. doi:10.1016/j.cinu.2013.12.007.

Pokud se podíváte na růst za jeden den od 30. do 120. dne, nárůst hmotnosti je v podstatě ještě vyšší u experimentální skupiny než u kontrolní skupiny a nárůst výšky jen mírně, ale také významně vyšší než u kontrolní skupiny. Jak je to možné? Pijete méně mléka, ale rostete více.

Energetická efektivita (EE)



Tomu říkáme energetická efektivita. Pokud byste byli zemědělci, neskutečně by vás tato možnost zajímala. U lidí se obvykle velmi nezajímáme o energetickou efektivitu. Na tuto oblast jsme se moc neohlíželi. Myslíme si, že to není důležité, ale v medicíně je to skutečně klíčová otázka. A byli byste skutečně nadšeni, kdybyste viděli, že pomocí intervence jsme výrazně zvýšili energetickou efektivitu. Děti z nějakého důvodu dokážou lépe zužitkovat potravinové substráty.

Energetická efektivita (EE) u kojenců: systematický přehled literatury

- Kojenci krmení výživou *(ve srovnání s kojenými dětmi)*
 - Spotřebují až o 26 % více energie *(Butte a kol. 1990)*
 - Vykazují vyšší nárůst hmotnosti *(Dewey 1993, Victora 1998, Koletzko a kol. 2009, Young a kol. 2012)*
 - Vyšší energetické potřeby:
 - +15,5 % (1 měs.) až + 7,6 % (6 měs.) *(Butte 2005)*
 - Až o 15% nižší EE *(Hanning a kol. 1992, Butte a kol. 1990)*

Fleddermann M et al., Clin Nutr. 2014;33:588-95. doi:10.1016/j.cinu.2013.12.007.



office.koletzko@med.lmu.de

26

Tím jsme skutečně nadšeni a Manja udělala maximum a provedla systematický průzkum literatury zabývající se otázkou energetické efektivity. Nakonec z veškeré literatury našla pouze 13 článků, které hodnotily složení makronutrientů u kojenecké stravy ve vztahu k energetické efektivitě. Je to velmi malý počet. Pokud byste stejný průzkum udělali u krav nebo selat, našli byste tisíce publikací. U kojenců máme k tomuto tématu pouze omezený počet článků.

A zjistili jsme, tedy Manja zjistila, že kojenci krmení výživou ve srovnání s kojenými dětmi spotřebují více energie, v průměru o čtvrtinu více energie, pokud je krmíte výživou, a ne mateřským mlékem. A kojenci krmení výživou prokazují vyšší nárůst hmotnosti, což asi není překvapující, pokud jim dáte o čtvrtinu více energie. Mají vyšší potřebu energie – plus 15 % v jednom měsíci, 7 % v šesti měsících. Pokud to dáte dohromady, energetická efektivita u kojenců krmených výživou je o 15 % nižší než u kojených dětí.

Energetická efektivita u kojenců: které faktory jsou důležité?

- Celkový příjem energie, bílkoviny, sacharidy a tuky bez evidentního vlivu
- Zdroj sacharidů: mírný účinek

Klíčové faktory zvýšení energetické efektivity:

- Kvalita bílkovin: vyšší poměr syrovátka/kasein, vyšší množství α -laktalbumin a tryptofan
- Lepší absorpce tuku

Fleddermann M et al., Clin Nutr. 2014;33:588-95. doi:10.1016/j.cinu.2013.12.007.



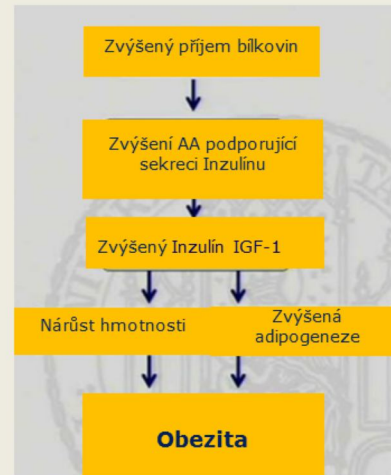
office.koletzko@med.lmu.de

27

Takže co to znamená? Které faktory toto určují? Celkový příjem energie, bílkovin, sacharidů a tuků nemá na energetickou efektivitu pozorovatelný vliv. Zdá se, že zdroj sacharidů má mírný účinek, což je pochopitelné, pokud máte glukózu nebo disacharidovou laktózu a dextrózu, máte různou chemickou energii a různé využití. Ale klíčové faktory, které upravují energetickou účinnost, jsou kvalita bílkovin, máme indikace – vyšší poměr syrovátky/kaseinu, vyšší obsah α -laktalbuminu a vyšší přísun tryptofanu. Všechny zvyšují energetickou účinnost a samozřejmě lepší absorpci tuků. Pokud máte špatnou absorpci tuků, ztrácíte kalorie - potom se také snižuje energetická efektivita.

„Early protein hypotesis“

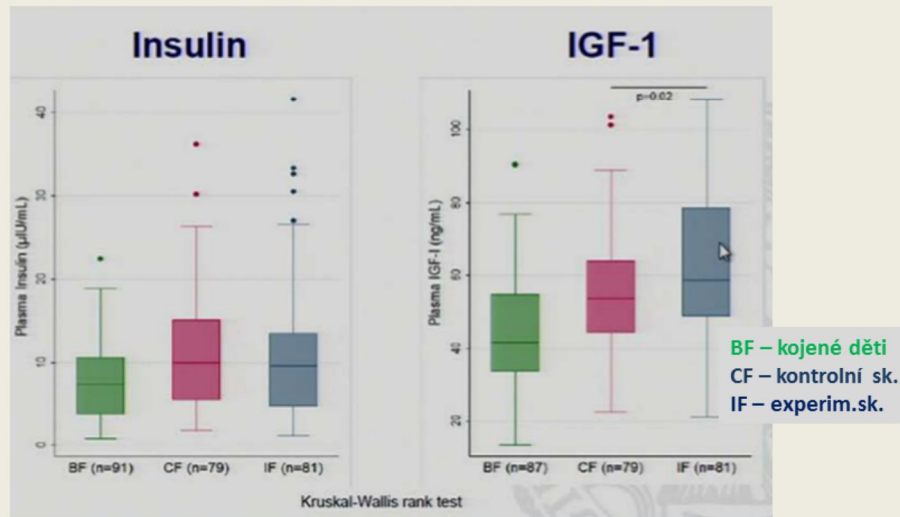
- V kojeneckém období modifikují bílkoviny a aminokyseliny růstový faktor (inzulín, IGF-1), růst v raném věku a později obezitu.



Koletzko a kol. *Am J Clin Nutr.* 2009;89:1836-45
Weber M a kol. *Am J Clin Nutr.* 2014;99:1041-51.
Koletzko B a kol. *Ann Nutr Metab.* 2014;64:141-50.

Zajímáte se opět o naši hypotézu? Ovlivňují bílkoviny a zejména aminokyseliny růstové faktory a růst?

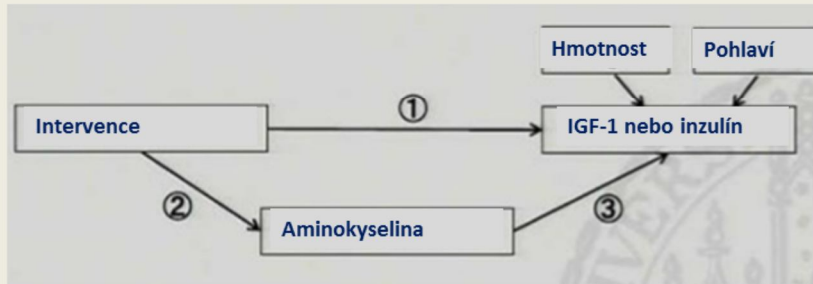
Plazma - inzulín a koncentrace IGF-I



Fleddermann M et al., Clin Nutr. 2014;33:588-95. doi:10.1016/j.cinu.2013.12.007.

Podívali jsme se na tuto problematiku v datech naší studie. Z hlediska inzulinu mezi třemi studijními skupinami není rozdíl, ale u IGF-1 vidíme účinek intervence. Výživa v experimentální skupině má vyšší IGF, výrazně vyšší IGF než kontrolní výživa.

Model: efekt na růstový faktor



1. Přímý efekt intervence na IGF-I nebo inzulin

2. Přímý efekt intervence na aminokyselinu

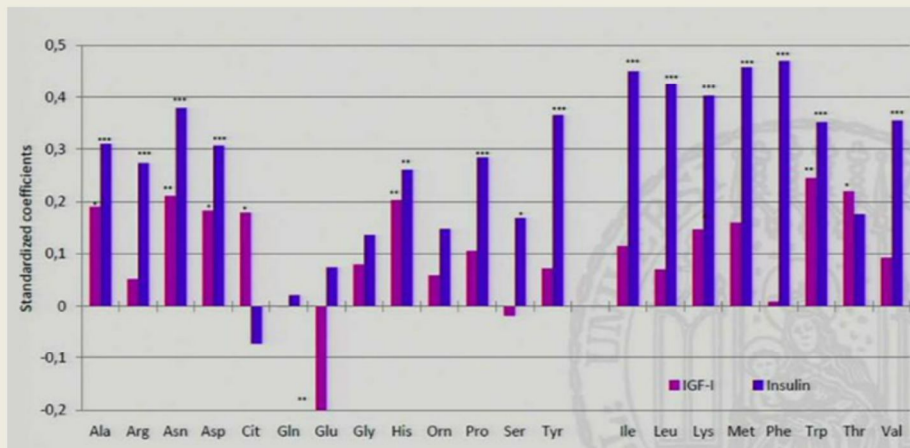
3. Přímý efekt intervence na IGF-I nebo inzulin

4. = 2*3 Přímý efekt intervence přes aminokyselinu na IGF-I nebo inzulin

Fieddermann M et al., Clin Nutr. 2014;33:588-95. doi:10.1016/j.cinu.2013.12.007.

Pomocí modelu cesty jsme se pokusili udělat analýzu prediktorů IGF-1 a inzulinu a také reakce hmotnosti.

Přímý efekt aminokyselin na IGF-I/ inzulín



Model (standardní koeficient opraven o hmotnost a pohlaví). *P<0,05, **P<0,01, ***P<0,001

Fieddermann M et al., Clin Nutr. 2014;33:588-95. doi:10.1016/j.cinu.2013.12.007.

Zde vidíme, že výsledky jsou poněkud složité z hlediska účinků aminokyselin na IGF-1 nachovou barvou a inzulín modrou. Vidíte, že po celou dobu jsou větší účinky na inzulín než na IGF-1 a nejedná se pouze o jednu nebo dvě aminokyseliny. Vidíte zásadní účinky na inzulín v celém spektru aminokyselin. U IGF-1 se jedná o mnohem menší počet významných indikátorů.

Variance IGF-I a inzulínu

- Tryptofan vysvětluje podobný stupeň variance pro IGF-I a inzulín (12,5 % u IGF-I, 12,3 % u inzulínu)
- BCCA naznačují dvakrát větší varianci pro IGF-I a inzulín
- Kojenecká výživa (experimentální sk. vs. kontrolní sk.) vysvětluje 18,9% varianci IGF-I
- Nepřímý efekt prostřednictvím aminokyselin mnohem nižší
 - další aspekty výživy IGF-I, např. kvalita bílkovin?

Fleddermann M et al., Clin Nutr. 2014;33:588-95. doi:10.1016/j.cinu.2013.12.007.



office.koletzko@med.lmu.de

32

Tryptofan vysvětluje podobný stupeň variance u IGF-1 i inzulínu. Rozvětvený řetězec aminokyselin vysvětluje dvakrát větší varianci IGF-1 a inzulínu. Ještě větší účinek než aminokyseliny je u kojenecké výživy, intervence vysvětluje, který je blízko predikované 20% varianci. Takže nám vzniká otázka, jestli účinek intervence neurčují pouze aminokyseliny, ale reakci intervence predikují také další součásti intervence.

Aminokyseliny a růst

- Téměř všechny aminokyseliny ovlivňují inzulín
- Jednoduché esenciální aminokyseliny (Trp, Thr, Met) mají větší vliv na IGF-I
- Pozor na vysoké koncentrace aminokyselin v plazmě (výsledkem vysokého příjmu bílkovin)
- Silnější účinek kvality bílkovin (α -laktalbumin, TRP) na IGF-I a růst než snížení obsahu bílkovin o 0,2 g/100 ml

➤ **Optimalizace jak obsahu tak kvality bílkovin v kojenecké výživě**



office.koletzko@med.lmu.de

33

Co se týče aminokyselin a růstu, téměř všechny aminokyseliny ovlivňují inzulín. Jednoduché esenciální aminokyseliny (tryptofan, treonin, metionin) mají větší vliv na IGF-1. Myslíme si, že je prozíravé vyhnout se vysokým koncentracím aminokyselin v plazmě příjmem velkého množství bílkovin, který by měl takové účinky.

Zdá se, že na IGF-1 a růst má větší účinek kvalita bílkovin (α -laktalbumin, tryptofan) než pouhé snížení obsahu bílkovin, který jsme zvolili v této studii.

Závěrem je, že se nestačí dívat pouze na jeden faktor, kvalita a obsah nebo množství musí být zohledněny společně, abychom dosáhli optimálního výsledku.

Shrnutí: testovaná kojenecká výživa

- Kojenecká výživa
 - se sníženým obsahem bílkovin a
 - zvýšenou kvalitou bílkovin (s α -laktalbuminem)
- **je vhodná pro kojence, je dobře přijímána kojenci a bez vedlejších účinků**
- Některé biochemické parametry jsou bližší kojeným dětem (urea, aminokyseliny Leu, Ileu, Thr, Val; LC-PUFA)
- Vyšší energetická účinnost (vyšší nárůst hmotnosti a výšky/kcal) zjevně díky vyššímu obsahu α -laktalbuminu a tryptofanu

Závěrem: nová kojenecká výživa v naší studii se sníženým obsahem bílkovin a zvýšenou kvalitou bílkovin přidáním α -laktalbuminu je jednoznačně vhodná jako kojenecká výživa, je dobře snášena a nevykazuje zjevné komplikace. Některé biochemické parametry jsou srovnatelné s kojenými dětmi (urea a řada aminokyselin a hladiny LC-PUFA) a velice zajímavé je, že je vykazována mnohem vyšší, významně vyšší energetická efektivita (vyšší přírůstek hmotnosti a délky na kilokalorii výživy) zjevně díky vyššímu obsahu α -laktalbuminu a tryptofanu. Takže ještě jednou, se zkoumanou výživou jsou dosáhli výsledků, které jsou podobné modelu kojených dětí.

**Upřímné poděkování: Vám za Vaši milou
pozornost, zúčastněným subjektům a rodinám a
fantastickým kolegům a přátelům**



KLINIKUM
DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN



office.koletzko@med.lmu.de

35

**Uvádzané dáta a odporúčania nemusia byť v
zhode
s odporúčaniami
Slovenskej pediatrickej spoločnosti
a
s odporúčaniami
Slovenskej gastroenterologickej spoločnosti.**