

Escenarios lácteos y microbiota intestinal en los primeros 1000 días

Guadalupe Benavidez^a , Ingrid Gerold^b , Omar Tabacco^c , Gabriel Vinderola^d 

RESUMEN

La leche humana es el estándar de oro para la nutrición del bebé y debe iniciarse en la primera hora de vida. La leche de vaca, de otros mamíferos o las bebidas vegetales no se deben ofrecer antes del año de vida. Sin embargo, algunos niños requieren, al menos en parte, de fórmulas infantiles. Aun con las sucesivas mejoras a lo largo de la historia mediante la incorporación de oligosacáridos, probióticos, prebióticos, sinbióticos y postbióticos, las fórmulas infantiles siguen siendo perfectibles para reducir la brecha de salud entre los bebés amamantados y aquellos alimentados con fórmula. En este sentido, se espera que la complejidad de las fórmulas siga aumentando a medida que se conozca mejor cómo modular el desarrollo de la microbiota intestinal. El objetivo de este trabajo fue realizar una revisión no sistemática del efecto de los diferentes escenarios lácteos sobre la microbiota intestinal.

Palabras clave: microbiota; leche humana; fórmulas infantiles; leche de vaca; suplementos dietéticos.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02851>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02851.eng>

Cómo citar: Benavidez G, Gerold I, Tabacco O, Vinderola G. Escenarios lácteos y microbiota intestinal en los primeros 1000 días. *Arch Argent Pediatr* 2023;e202202851. Primero en Internet 16-MAR-2023.

^a Grupo de Trabajo de Microbiota Intestinal y Enfermedades Crónicas, Sociedad Argentina de Nutrición, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina; ^b Servicio de Pediatría, Grupo Médico Lomas de San Isidro, San Isidro, Argentina; ^c Sanatorio de Niños de Rosario, Rosario, Argentina; ^d Instituto de Lactología Industrial (INLAIN, CONICET-UNL), Facultad de Ingeniería Química, Universidad Nacional del Litoral, Santa Fe, Argentina.

Correspondencia para Gabriel Vinderola: gvinde@fiq.unl.edu.ar

Financiamiento y conflicto de intereses: Nutricia-Bagó facilitó los encuentros para la organización del trabajo mediante plataformas digitales. El manuscrito fue escrito de forma independiente con la colaboración de todos los autores, sin tener la empresa control editorial alguno con respecto al resultado final. Los autores declaran que su única relación con Nutricia-Bagó fue haber participado como disertantes en conferencias o simposios organizados por la empresa.

Gabriel Vinderola es miembro del cuerpo de directores de la International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics (ISAPP).

Recibido: 11-9-2022

Aceptado: 4-1-2023



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Atribución-No Comercial-Sin Obra Derivada 4.0 Internacional. Atribución — Permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra. A cambio se debe reconocer y citar al autor original. No Comercial — Esta obra no puede ser utilizada con finalidades comerciales, a menos que se obtenga el permiso. Sin Obra Derivada — Si remezcla, transforma o crea a partir del material, no puede difundir el material modificado.

INTRODUCCIÓN

La expresión *microbiota humana* refiere a las bacterias, levaduras, hongos, virus, arqueas y protozoarios que colonizan el cuerpo humano, mientras que *microbioma* refiere a su material genético. Los primeros 1000 días son una ventana de oportunidades para desarrollar una microbiota intestinal saludable,¹ la programación y maduración inmunológica, y la prevención de enfermedades crónicas.² La composición de la microbiota del nacido por parto vaginal difiere del nacido por cesárea.³ El nacimiento vaginal implica la deglución de lactobacilos vaginales.⁴ Las bifidobacterias, por su parte, son prevalentes en la leche materna,⁵ favorecidas, además, por sus oligosacáridos y son el principal grupo microbiano intestinal de un lactante saludable.⁶

La alimentación durante el embarazo es decisiva para el establecimiento de la microbiota intestinal.⁷ La actividad física regular, no fumar y evitar el consumo de alcohol y psicofármacos promueven un mejor desarrollo fetal. El sobrepeso y la obesidad durante el embarazo son factores negativos para la microbiota neonatal.⁸ Los embarazos acompañados de sobrepeso y obesidad tienen mayor tasa de cesáreas y uso de antibióticos.⁸

El objetivo de este trabajo fue realizar una revisión no sistemática del efecto sobre la microbiota intestinal de los diferentes escenarios

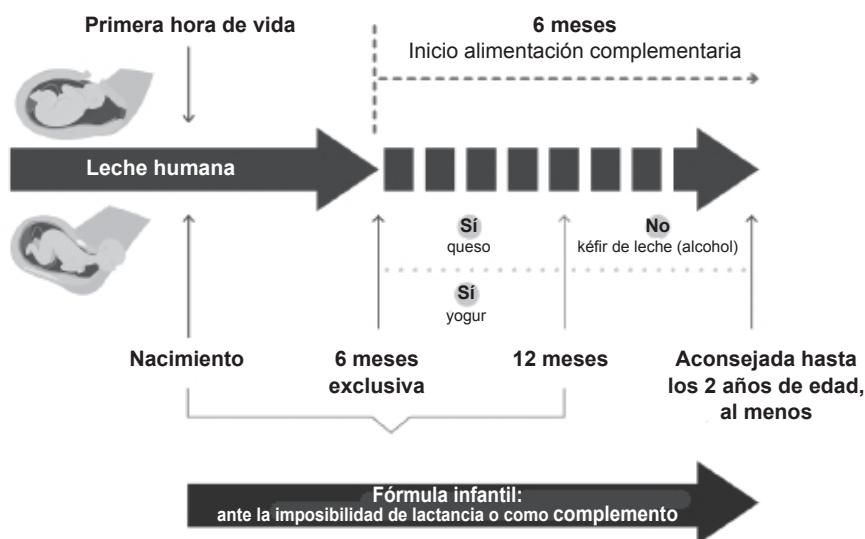
lácteos: lactancia materna, leche humana, leches de mamíferos, bebidas vegetales erróneamente denominadas “leches” y fórmulas infantiles.

RECOMENDACIONES NUTRICIONALES PARA LA ALIMENTACIÓN INFANTIL

El momento del inicio de la lactancia, idealmente dentro de la primera hora de vida (hora sagrada), es determinante para su continuidad y la reducción del riesgo de mortalidad.⁹ Cuando la lactancia no es posible, se sugiere utilizar leche humana de bancos.¹⁰ Si tampoco es posible, los sucedáneos de la leche materna deben ser utilizados bajo prescripción médica.¹¹ Hasta el momento, no ha sido desarrollada ninguna fórmula que pueda igualar a la leche materna y que promueva una microbiota intestinal similar.¹² La Organización Mundial de la Salud (OMS),¹² UNICEF¹³ y el Ministerio de Salud de la Nación Argentina¹⁴ recomiendan no ofrecer a los niños menores de 1 año leche sin modificar. Los lactantes alimentados con leche presentan una baja ingesta de hierro, ácido linoleico y vitamina E, y una ingesta excesiva de sodio, potasio y proteínas (Ministerio de Salud, Argentina, 2021).¹⁴ Las fórmulas deben regirse por los estándares del *Codex Alimentarius* (UNICEF, 2003).¹⁵

La Figura 1 representa los posibles escenarios lácteos en los primeros 2 años de vida. Se recomienda la lactancia materna o leche

FIGURA 1. Escenarios lácteos y alimentación en los primeros 1000 días



Quesos y yogur se pueden comenzar a ofrecer a partir de los 6 meses de vida, mientras que el kéfir de leche no se debería ofrecer por su contenido variable de alcohol.

Fuente: elaboración propia.

humana dentro de la primera hora de vida, a libre demanda y exclusiva hasta los 6 meses. Cuando se inicia la alimentación complementaria, se sugiere sostener la lactancia hasta al menos los 2 años. En relación con otros productos dentro del escenario lácteo, las guías de práctica clínica sobre alimentación complementaria del Ministerio de Salud de la Argentina¹⁶ estipulan: “Se concluyó que incorporar el queso a partir de los 6 meses en lugar de los 9 meses podría tener beneficios nutricionales por sobre la incertidumbre en los riesgos. Sin embargo, su implementación podría llevar a la utilización de mayores recursos, impactando negativamente sobre la equidad. Por esta razón, se decidió recomendar condicionalmente que el queso, en sus variedades blandas y semiblandas, por tener menor contenido de sodio, pueda ser incorporado a partir de los 6 meses de acuerdo con las posibilidades y preferencias de las familias”. En relación con los yogures, las mismas guías establecen: “En el caso de incorporar yogur a partir de los 6 meses de edad, se sugiere elegir las variedades con menor contenido de azúcar, sin colorantes y enteros. Se concluyó que la incorporación de yogur desde los 6 meses podría tener beneficios nutricionales por sobre la incertidumbre en los riesgos. Sin embargo, su implementación podría llevar a la utilización de mayores recursos, impactando negativamente en la equidad y en el ambiente. Por esta razón, se decidió recomendar condicionalmente que el yogur pueda ser incorporado a partir de los 6 meses, de acuerdo con las posibilidades y preferencias de las familias”. El kéfir de leche no se debería ofrecer por su contenido variable de alcohol (0,6-3,5 % p/v).¹⁷ Ante la imposibilidad de la lactancia, las fórmulas deben ser las adaptadas a la edad y condición del niño. Algunas pueden estar suplementadas, además, con probióticos, prebióticos, sinbióticos y/o postbióticos. La leche de vaca no es recomendada en el primer año de vida debido al exceso y déficit de ciertos nutrientes.

Hacia los 6 meses de vida, los requerimientos nutricionales comienzan a ser superiores a los aportados por la leche humana o una fórmula, por lo que se hace necesario el inicio de la alimentación complementaria (AC).

Solo en emergencia (desastres naturales), podría utilizarse leche de vaca para niños menores a 6 meses, pasteurizada, diluida 1/2 o leche en polvo reconstituida al 6 %, con 5 % de azúcar y 2 % de aceite (puro de girasol, maíz, soja).^{14,18} Para los niños de 6 a 12 meses, debería diluirse a

2/3, o reconstituirse al 10 % en el caso de la leche en polvo.¹⁴ La ESPGHAN (Sociedad Europea de Gastroenterología Pediátrica Hepatología y Nutrición) tampoco recomienda el uso de leches de otros mamíferos (oveja, búfala, yegua o cabra) ni bebidas vegetales (soja, almendras, avena, arroz, u otras) por su inadecuada composición.¹⁹

La incorporación temprana (4 a 6 meses), de AC con ciertos potenciales alérgenos en lactantes con antecedentes familiares de alergias, podría inducir el desarrollo de tolerancia oral.²⁰ Dada la incertidumbre sobre los riesgos de iniciarla a los 4 meses, así como del potencial beneficio, se recomienda mantener la lactancia exclusiva hasta los 6 meses.²¹ Esto es un objetivo deseable, pero, cuando no es posible, la lactancia materna exclusiva durante períodos más breves también resulta valiosa.²²

Microorganismos y oligosacáridos de la leche materna

El contenido de oligosacáridos de la leche materna (HMO, por su sigla en inglés) es de 5 a 15 g/l, mientras que el de la leche de vaca es de 0,05 g/l. Al no ser recomendada esta última, no se realizaron investigaciones de su impacto en la microbiota intestinal utilizando metagenómica, una herramienta de secuenciación masiva del material genético de la microbiota que permite identificar los microorganismos presentes. No obstante, si se considera que el contenido de oligosacáridos de la leche de vaca es significativamente menor al de la leche humana,²³ es probable que su consumo genere una microbiota diferente a la generada por la leche humana, y muy probablemente menos funcional.

Los estudios metagenómicos de la leche materna indican que puede contener más de 200 especies bacterianas, contribuyendo con más del 30 % de las bacterias de la microbiota del bebé.²⁴ Los HMO son moléculas de 5 azúcares, incluida la lactosa,²⁵ y son el alimento de las bifidobacterias del lactante, responsables de guiar la colonización intestinal, la maduración del sistema inmune y el desarrollo de la tolerancia oral.²⁶

La lactosa, el principal hidrato de carbono de la leche materna y de las fórmulas, cumple un rol prebiótico,²⁷ ya que está presente en la mayoría de los HMO. La acidez que genera su fermentación en el intestino facilita la absorción de calcio,²⁸ constituye una fuente energética muy importante a nivel hepático y representa un componente estructural del cerebro en el desarrollo del lactante.²⁹

BIÓTICOS EN FÓRMULAS INFANTILES

Si bien la composición microbiológica y fisicoquímica, y el dinamismo en la sucesión de nutrientes y microorganismos, de la leche materna es imposible de reproducir en una fórmula, en los últimos 30 años se avanzó en el desarrollo de compuestos bioactivos (bióticos) capaces de otorgar algunas de las funcionalidades de la leche materna.

Los bióticos consisten en probióticos, prebióticos, sinbióticos y postbióticos. Los probióticos son microorganismos vivos capaces de conferir un efecto benéfico cuando se administran en cantidades adecuadas.³⁰ Los prebióticos son ingredientes selectivamente fermentados por la microbiota del huésped.³¹ La combinación de probióticos y prebióticos se denomina sinbióticos,³² mientras que los postbióticos son preparaciones de microorganismos inanimados y/o sus componentes celulares que confieren un efecto benéfico en la salud.³³ También se han logrado sintetizar, o producir por fermentación microbiana, algunos de los HMO de la leche materna para ser adicionados a algunas fórmulas.³⁴

IMPACTO DEL TIPO DE ALIMENTACIÓN TEMPRANA SOBRE LA MICROBIOTA INTESTINAL

El tipo de alimentación durante el primer año es esencial en el desarrollo de la microbiota intestinal. Al comparar la microbiota de lactantes alimentados con fórmulas, se observa un patrón de colonización diferente, dominado por las bifidobacterias y con menor cantidad de clostridios en niños que toman leche humana. Los alimentados con fórmulas tienen una composición microbiana más heterogénea, con menores niveles de bifidobacterias.

El perfil microbiano inducido por la leche humana se ha asociado con menor incidencia de infecciones. Además, la leche humana aporta anticuerpos, que evitan la translocación de bacterias intestinales aeróbicas, disminuyen el riesgo de desarrollo de enfermedades inflamatorias y promueven la homeostasis intestinal con efectos superiores sobre la integridad de barrera.³⁵

El género *Bifidobacterium* es el más abundante y relevante en el ecosistema intestinal en el primer año de vida, modula el sistema inmune,²⁶ produce vitaminas, disminuye la infección por rotavirus, previene el sobrepeso y la obesidad, entre otros efectos benéficos.³⁶

Las diferencias en la microbiota intestinal de niños que reciben leche humana o fórmulas se asocian a una mayor predisposición a desarrollar dermatitis atópica en los bebés alimentados con fórmulas.³⁷

Diversos trabajos con bióticos combinados con leche humana o fórmula, y nacimiento por parto vaginal o por cesárea han demostrado un desarrollo en el lactante de una microbiota más parecida a la inducida por leche humana, con predominio de bifidobacterias, cuando se utilizan fórmulas con bióticos. Esto ha ocurrido aun en situaciones iniciales desfavorables, como la cesárea, contribuyendo en estos casos a corregir parcialmente la disbiosis generada.³⁸⁻⁴⁰

Luego de la lactancia, la siguiente gran influencia sobre el desarrollo de la microbiota es la AC. Con ella, se observa un aumento en el número de *Bacteroidetes*, quienes descomponen polisacáridos complejos vegetales, acelerando la maduración de la comunidad microbiana intestinal.⁴¹ Las diferencias entre la microbiota del bebé alimentado con leche humana vs. fórmulas infantiles disminuyen progresivamente luego de la introducción de la AC, entonces la composición de la dieta afecta también la salud de los niños a corto y largo plazo.

Un alto aporte de proteínas, un bajo aporte de frutas, vegetales y pescado, y una mala relación de grasas saturadas e insaturadas se asocian con obesidad, diabetes tipo 2 y dislipemias. La recomendación actual sugiere una dieta con menor aporte proteico (30 % menos, comparado con las guías anteriores), con incorporación de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (LCPUFA, por su sigla en inglés) y bajo aporte de ácidos grasos saturados. Estos LCPUFA, presentes en pescados y sus aceites, han sido asociados con un menor riesgo de asma, enfermedad atópica e infecciones durante la infancia.⁴²

Una alimentación rica en fibras (frutas, raíces y tubérculos) y baja en grasa promueve una microbiota más diversa y abundante, con mayor producción de ácidos grasos de cadena corta, en la que predominan microorganismos adaptados a obtener energía y nutrientes de las fibras vegetales.⁴³ Por su lado, la comida industrializada –rica en grasas de baja calidad, proteínas, azúcares y almidones, y pobre en fibras– deriva en una microbiota con predominio de microorganismos menos beneficiosos y disminuyen las especies anaerobias estrictas productoras de ácidos grasos de cadena corta

que metabolizan los carbohidratos complejos de los vegetales. Estos patrones alimentarios promueven un intestino más permeable.

CONCLUSIÓN

La alimentación y los hábitos de la persona gestante, la posibilidad de recibir leche humana y el tipo y calidad de AC son determinantes para la configuración de una microbiota intestinal saludable. La leche humana es un tejido biológico dinámico adaptado a las necesidades cambiantes del bebé. La nutrición temprana puede tener efectos metabólicos e inmunológicos duraderos en la infancia y en la adultez. La leche materna es el estándar de oro, no obstante, algunos niños requieren, al menos en parte, de fórmulas infantiles. La leche de vaca y las fórmulas a base de vegetales se desaconsejan en el primer año de vida. Se espera que la complejidad de las fórmulas siga aumentando a medida que se conozca mejor cómo modular la microbiota intestinal mediante probióticos, prebióticos, sinbióticos y postbióticos. ■

REFERENCIAS

1. Victora C. Los mil días de oportunidad para intervenciones nutricionales. De la concepción a los dos años de vida. *Arch Argent Pediatr*. 2012; 110(4):311-7.
2. Milani C, Duranti S, Bottacini F, Casey E, et al. The First Microbial Colonizers of the Human Gut: Composition, Activities, and Health Implications of the Infant Gut Microbiota. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2017; 81(4):e00036-17.
3. Rutayisire E, Huang K, Liu Y, Tao F. The mode of delivery affects the diversity and colonization pattern of the gut microbiota during the first year of infants' life: A systematic review. *BMC Gastroenterol*. 2016; 16(1):86.
4. Houghteling PD, Walker WA. Why is initial bacterial colonization of the intestine important to infants' and children's health? *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015; 60(3):294-307.
5. Selma-Royo M, Tarrazó M, García-Mantrana I, Gómez-Gallego C, et al. Shaping Microbiota During the First 1000 Days of Life. *Adv Exp Med Biol*. 2019; 1125:3-24.
6. Underwood MA, German JB, Lebrilla CB, Mills DA. *Bifidobacterium longum* subspecies *infantis*: champion colonizer of the infant gut. *Pediatr Res*. 2015; 77(1-2):229-35.
7. Calatayud M, Koren O, Collado MC. Maternal Microbiome and Metabolic Health Program Microbiome Development and Health of the Offspring. *Trends Endocrinol Metab*. 2019; 30(10):735-44.
8. García-Mantrana I, Collado MC. Obesity and overweight: Impact on maternal and milk microbiome and their role for infant health and nutrition. *Mol Nutr Food Res*. 2016; 60(8):1865-75.
9. Edmond KM, Zandoh C, Quigley MA, Amenga-Etego S, et al. Delayed breastfeeding initiation increases risk of neonatal mortality. *Pediatrics*. 2006; 117(3):e380-6.
10. Haiden N, Ziegler EE. Human Milk Banking. *Ann Nutr Metab*. 2016; 69(Suppl 2):8-15.
11. Dávila de Campagnaro E. Bebidas vegetales y leches de otros mamíferos. *Arch Venez Puer Ped*. 2017; 80(3):96-101.
12. World Health Organization. Guiding principles for feeding infants and young children during emergencies. [Acceso: 4 de enero de 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9241546069>.
13. Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF). Alimentación de lactantes, niñas y niños pequeños: recomendaciones básicas para proveedores de salud. [Acceso: 4 de enero de 2023]. Disponible en: <https://www.unicef.org/dominicanrepublic/media/6036/file/Alimentaci%C3%B3n%20de%20lactantes,%20ni%C3%B1as%20y%20ni%C3%B1os%20peque%C3%B1os%20-%20PUBLICACI%C3%93N.pdf>
14. Mangialavori G, Biglieri A, Figueroa G, Guisande S, et al. Guía de práctica clínica sobre Alimentación complementaria para los niños y niñas menores de 2 años. 2021. [Acceso: 4 de enero de 2023]. Disponible en: <http://servicios.infoleg.gob.ar/infolegInternet/anexos/350000-354999/350423/res1533.pdf>
15. de Carvalho MFP, Morais TB, de Morais MB. Home-made feeding bottles have inadequacies in their nutritional composition regardless of socioeconomic class. *J Trop Pediatr*. 2013; 59(4):286-91.
16. Guías alimentarias para la población infantil: orientación para padres y cuidadores. 2009. [Acceso: 4 de enero de 2023]. Disponible en: <https://www.msal.gov.ar/images/stories/ryc/graficos/0000000562cnt-guias-alimentarias-familia.pdf>
17. Gao X, Li B. Chemical and microbiological characteristics of kefir grains and their fermented dairy products: A review. *Cogent Food Agric*. 2016; 2(1).
18. Grupo Medular para la Alimentación de Lactantes y Niños/as Pequeños/as en Emergencias. Alimentación de lactantes y niños/as pequeños/as en emergencias: guía operativa para personal de mitigación de emergencias y administradores/as del programa. Versión 3.0 Octubre 2017. [Acceso: 4 de enero de 2023]. Disponible en: https://www.enonline.net/attachments/3218/Ops_IFE_Spanish_WEB.pdf
19. Koletzko B, Baker S, Cleghorn G, Neto UF, et al. Global standard for the composition of infant formula: recommendations of an ESPGHAN coordinated international expert group. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005; 41(5):584-99.
20. Distasquale V, Romano C. Complementary feeding: new styles versus old myths. *Minerva Med*. 2020; 111(2):141-52.
21. Westerfield KL, Koenig K, Oh R. Breastfeeding: Common Questions and Answers. *Am Fam Physician*. 2018; 98(6):368-73.
22. Agostoni C, Decsi T, Fewtrell M, Goulet O, et al. Complementary feeding: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008; 46(1):99-110.
23. Bode L. Human milk oligosaccharides: every baby needs a sugar mama. *Glycobiology*. 2012; 22(9):1147-62.
24. Lyons KE, Ryan CA, Dempsey EM, Ross RP, Stanton C. Breast milk, a source of beneficial microbes and associated benefits for infant health. *Nutrients*. 2020; 12(4):1039.
25. Yi DY, Kim SY. Human Breast Milk Composition and Function in Human Health: From Nutritional Components to Microbiome and MicroRNAs. *Nutrients*. 2021; 13(9):3094.
26. Henrick BM, Rodríguez L, Lakshmikanth T, Pou C, et al. Bifidobacteria-mediated immune system imprinting early in life. *Cell*. 2021; 184(15):3884-98.e11.
27. Romero-Velarde E, Delgado-Franco D, García-Gutiérrez M, Gurrola-Díaz C, et al. The Importance of Lactose in the Human Diet: Outcomes of a Mexican Consensus Meeting. *Nutrients*. 2019; 11(11):2737.
28. Forsgård RA. Lactose digestion in humans: Intestinal lactase

- appears to be constitutive whereas the colonic microbiome is adaptable. *Am J Clin Nutr*. 2019; 110(2):273-9.
29. Coelho AI, Berry GT, Rubio-Gozalbo ME. Galactose metabolism and health. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2015; 18(4):422-7.
 30. Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, et al. Expert consensus document: The international scientific association for probiotics and prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014; 11(8):506-14.
 31. Gibson GR, Hutkins R, Sanders ME, Prescott SL, et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017; 14(8):491-502.
 32. Swanson KS, Gibson GR, Hutkins R, Reimer RA, et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of synbiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020; 17(11):687-701.
 33. Salminen S, Collado MC, Endo A, Hill C, et al. The International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of postbiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021; 18(9):649-67.
 34. Pérez-Escalante E, Alatorre-Santamaría S, Castañeda-Ovando A, Salazar-Pereda V, et al. Human milk oligosaccharides as bioactive compounds in infant formula: recent advances and trends in synthetic methods. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2022; 62(1):181-214.
 35. Janzon A, Goodrich JK, Koren O, Waters JL, Ley RE. Interactions between the Gut Microbiome and Mucosal Immunoglobulins A, M, and G in the Developing Infant Gut. *mSystems*. 2019; 4(6):e00612-19.
 36. Huda MN, Lewis Z, Kalanetra KM, Rashid M, et al. Stool microbiota and vaccine responses of infants. *Pediatrics*. 2014; 134(2):e362-72.
 37. Kalliomäki M, Kirjavainen P, Eerola E, Kero P, et al. Distinct patterns of neonatal gut microflora in infants in whom atopy was and was not developing. *J Allergy Clin Immunol*. 2001; 107(1):129-34.
 38. Hascoët JM, Hubert C, Rochat F, Lagagneur H, et al. Effect of formula composition on the development of infant gut microbiota. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011; 52(6):756-62.
 39. Ma J, Li Z, Zhang W, Zhang C, et al. Comparison of the Gut Microbiota in Healthy Infants with Different Delivery Modes and Feeding Types: A Cohort Study. *Front Microbiol*. 2022; 13:868227.
 40. Béghin L, Tims S, Roelofs M, Rougé C, et al. Fermented infant formula (with *Bifidobacterium breve* C50 and *Streptococcus thermophilus* O65) with prebiotic oligosaccharides is safe and modulates the gut microbiota towards a microbiota closer to that of breastfed infants. *Clin Nutr*. 2021; 40(3):778-87.
 41. Koenig JE, Spor A, Scalfone N, Fricker AD, et al. Succession of microbial consortia in the developing infant gut microbiome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011; 108(Suppl 1):4578-85.
 42. Kremmyda LS, Vlachava M, Noakes PS, Diaper ND, et al. Atopy risk in infants and children in relation to early exposure to fish, oily fish, or long-chain omega-3 fatty acids: a systematic review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2011; 41(1):36-66.
 43. Schnorr SL, Candela M, Rampelli S, Centanni M, et al. Gut microbiome of the Hadza hunter-gatherers. *Nat Commun*. 2014; 5:3654.