

Oligosacáridos de leche humana: rol en la lactancia y en las fórmulas infantiles

Mónica Del Compare^{1,2} , Adriana Fernández³ , Omar Tabacco⁴ , Gabriel Vinderola⁵ 

RESUMEN

Los oligosacáridos de leche humana (HMO, sigla en inglés de *Human Milk Oligosaccharides*) son el sustrato específico y selectivo de crecimiento de las bifidobacterias, y además previenen la adhesión de patógenos, son moduladores del sistema inmunológico y tienen impacto en el neurodesarrollo. La leche humana es el mejor alimento para el neonato; cuando no es posible o suficiente, se indican fórmulas infantiles que han sido enriquecidas con HMO. Los HMO desarrollados y agregados a fórmulas infantiles disponibles son de 2'-FL (2'-fucosilactosa), 3-FL (3-fucosilactosa), 3'-SL (3'-sialilactosa), 6'-SL (6'-sialilactosa), LNT (lacto-N-tetraosa) y 3'-GL (3'-galactosilactosa), siendo este último producido *in situ* por fermentación microbiana. Estos HMO han demostrado ser seguros y contribuir a un desarrollo infantil satisfactorio. Además, se demostró que son capaces de promover el desarrollo de la microbiota intestinal de una forma más similar a la de los lactantes alimentados con leche humana que a la de los alimentados con fórmulas sin HMO.

Palabras clave: microbiota; oligosacáridos, leche humana; prebióticos; fórmulas infantiles.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10489>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10489.eng>

Cómo citar: Del Compare M, Fernández A, Tabacco O, Vinderola G. Oligosacáridos de leche humana: rol en la lactancia y en las fórmulas infantiles. *Arch Argent Pediatr.* 2024;e202410489. Primero en Internet 26-DIC-2024.

¹ Hospital Pediátrico Federico Falcón, Del Viso, Argentina; ² Sanatorio Mater Dei, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina; ³ Centro de Consultas Médicas CECOMED, La Plata, Argentina; ⁴ Sanatorio de Niños de Rosario, Rosario, Argentina; ⁵ 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: Ninguno.

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

Recibido: 4-7-2024

Aceptado: 17-9-2024



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

Los oligosacáridos de leche humana (HMO, sigla en inglés de *Human Milk Oligosaccharides*), antiguamente conocidos como “factores bifidogénicos”, son un grupo complejo de oligosacáridos (de 3 a 9 unidades moleculares), y dinámicos a lo largo de la lactancia. Los HMO se forman por la combinación y encadenamiento de 5 moléculas, de las cuales la lactosa es un denominador en común. Los HMO son el sustrato específico y selectivo de crecimiento de las bifidobacterias, el principal grupo microbiano en el intestino del neonato y hasta el inicio de la alimentación complementaria, y poseen a la vez otras actividades biológicas en el intestino (prevención de la adhesión de patógenos y moduladores del sistema inmunológico asociado al intestino), pero también de forma sistémica, con un reconocido impacto en el desarrollo cognitivo.¹ En los casos en que la lactancia desafortunadamente no fuera posible o suficiente, la indicación es el uso de fórmulas infantiles que han sido enriquecidas con algunos de estos HMO.

El objetivo de esta revisión narrativa es describir la evidencia científica en relación con los efectos benéficos de los HMO naturalmente presentes en la leche humana y analizar la evidencia disponible sobre aquellos adicionados a fórmulas infantiles.

OLIGOSACÁRIDOS DE LECHE HUMANA

Desde principios del siglo xx, gracias a los trabajos pioneros de Moro y Tissier, se conoce que las bacterias intestinales de los lactantes alimentados con leche humana (LH) son distintas a las de los alimentados con biberón.² En 1930 se reconocieron en la LH hidratos de carbono específicos que dieron en llamarse “factores bifidogénicos”, debido a su capacidad de estimular el desarrollo de determinado tipo de bacterias.^{1,3} A comienzos del siglo xxi se profundizó el estudio de estos hidratos de carbono y se comenzaron a ponderar sus efectos funcionales como moléculas bioactivas fundamentales.

Los HMO son oligosacáridos no digeribles, sin efectos nutricionales directos, constituidos por combinaciones variables de 5 monosacáridos: glucosa, galactosa, fucosa, N-acetilglucosamina y ácido siálico. Estos oligosacáridos pueden ser de cadena corta o larga (de 3 a 9 unidades), y están presentes en una relación 9:1. La hidrólisis intestinal de la lactosa en sus dos moléculas constitutivas (glucosa y galactosa) aporta parte

de los sustratos necesarios para la síntesis de HMO en la glándula mamaria. A partir de la lactosa, la adición de ciertos monosacáridos da origen a distintos grupos de HMO: beta HMO por adición de galactosa y N-acetilglucosamina, HMO neutros por la incorporación de fucosa y HMO ácidos por la adición de ácido siálico.⁴ Hasta el momento han sido descritos más de 200 HMO diferentes en LH. Los HMO constituyen el tercer componente sólido de la LH, detrás de la lactosa y de los lípidos, y su concentración es de 100 a 300 veces superior a los de la leche de vaca. Su cantidad es variable a lo largo de la lactancia: en el calostro es de 20-25 gramos/litro y en la leche madura, de aproximadamente 15 gramos/litro. La concentración en la LH de madres de prematuros es mayor.⁵ Los HMO son resistentes al frío y al calor, a la pasteurización y al congelamiento.⁶

La variedad y concentración de los HMO es distinta a la de otras leches (bovina, caprina), destacándose en la LH la alta concentración de los compuestos con fucosa (70 %) frente a la mayor proporción de derivados con ácido siálico en las leches de ganados. Los derivados de fucosa estimulan selectivamente las bifidobacterias.⁵ Su producción por la glándula mamaria depende de factores como el estado nutricional materno, su alimentación, el medioambiente, el tipo y edad gestacional al nacimiento,⁷ y especialmente de la genética materna por la concentración de una enzima, la fucosiltransferasa, cuya producción se encuentra codificada en el gen *FUT2* alojado en el cromosoma 19.⁸ Debido a esto, el contenido en la LH puede ser variable; existe un porcentaje aproximado del 5 % de madres en quienes la producción de HMO es inferior a 5 gramos/litro.⁹ Este componente genético en el contenido de HMO de la LH tiene importancia especialmente en la proporción de conjugados con fucosa. El contenido de HMO en la LH tiene influencia decisiva en la composición y función de la microbiota intestinal del lactante.¹⁰

EFFECTOS BENÉFICOS DE LOS OLIGOSACÁRIDOS DE LECHE HUMANA Y MECANISMOS DE ACCIÓN

Los prebióticos son sustratos utilizados selectivamente por los microorganismos huéspedes que confieren un beneficio para la salud.¹¹ En este contexto, se puede considerar a los HMO como prebióticos naturalmente presentes en la LH. Los HMO estimulan la proliferación de bacterias del género *Bifidobacterium*,¹² microorganismos benéficos

dominantes en el intestino de bebés sanos en los primeros años de vida.¹³ Estas bacterias utilizan los HMO como fuente de energía y producen, por fermentación colónica, ácidos grasos de cadena corta (AGCC), como butirato, propionato y acetato. El butirato, en particular, se encarga de favorecer el engrosamiento de la capa mucosa que reviste el intestino, lo que evita la adhesión de microorganismos potencialmente patógenos y previene su ingreso al torrente sanguíneo. La evidencia científica sugiere, además, que los HMO modulan la respuesta de las células epiteliales e inmunitarias, reduciendo la infiltración y activación excesiva de leucocitos en la mucosa, por lo cual disminuye el riesgo de enterocolitis necrotizante.¹

El tipo de nacimiento (vaginal o cesárea) determina el perfil de microorganismos que van a colonizar el intestino del bebé. En los niños nacidos por parto vaginal, la composición microbiana es similar a la encontrada en el canal de parto y en el intestino materno, pero en aquellos nacidos por cesárea se observa una composición de la microbiota semejante a la piel de la madre y al entorno hospitalario.¹⁴ En el caso de los nacidos por cesárea, la microbiota tiene una menor diversidad y cantidad de bacterias beneficiosas que en los nacidos por parto vaginal. En la microbiota intestinal de bebés nacidos por cesárea, las bacterias que predominan son *Staphylococcus*, *Corynebacterium*, *Propionibacterium*, y una menor concentración de *Bifidobacterium*. Si estos niños son alimentados con LH, la microbiota se va a asemejar progresivamente y en proporción directa con la duración de la lactancia a la de los nacidos por vía vaginal, con respecto a la estabilidad y la diversidad de la microbiota, ya que las bacterias provenientes de la LH contribuyen con la colonización de la mucosa intestinal, apoyadas por los HMO.¹⁵ Si bien se han propuesto distintos métodos para promover la colonización intestinal de bebés nacidos por cesárea, la administración de LH es el método que ha demostrado ser más efectivo.¹⁴

Los HMO pueden tener efectos beneficiosos en el neurodesarrollo al influir en la composición de la microbiota intestinal y en la producción de metabolitos que podrían impactar positivamente en el cerebro. Aunque la investigación en esta área está en desarrollo, se sugiere que los HMO podrían tener efectos positivos en el neurodesarrollo, tanto en el aspecto motriz como en la función cognitiva, especialmente en los

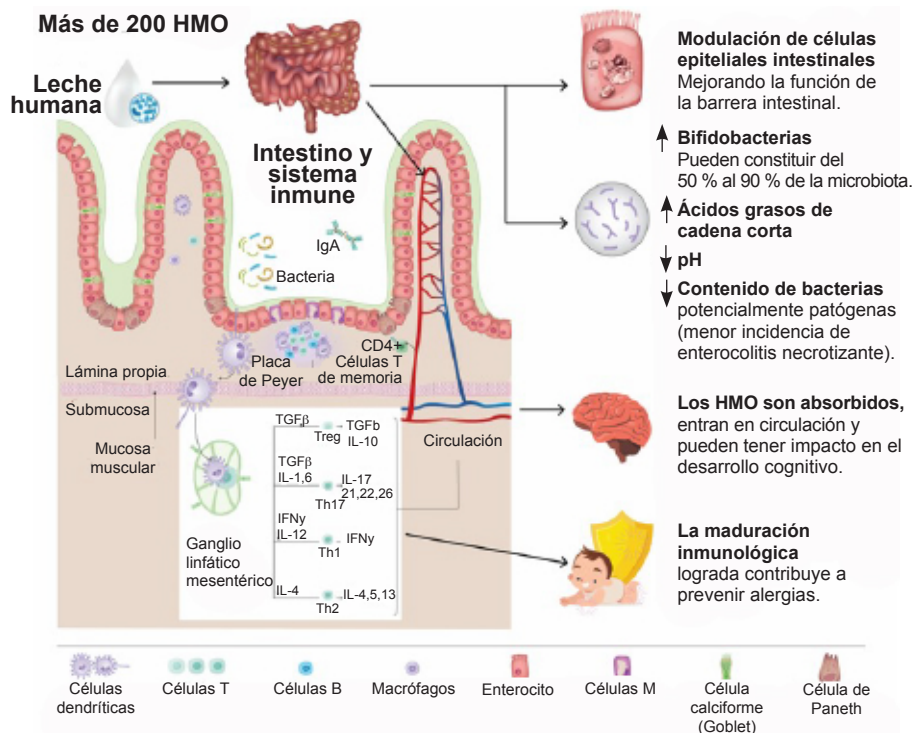
bebés prematuros que son más susceptibles a déficits en el neurodesarrollo debido a lesiones cerebrales en el momento del nacimiento, y a una maduración cerebral comprometida mientras se encuentran en la unidad de cuidados especiales neonatales. Se ha observado que los bebés prematuros alimentados con LH muestran mejor evolución que aquellos alimentados con fórmula, especialmente los nacidos antes de las 30 semanas de gestación. Además, estudios con resonancia magnética nuclear en bebés alimentados con LH han demostrado una materia cerebral blanca más madura, menos lesiones y volúmenes regionales más grandes.¹⁶ La *Figura 1* resume los mecanismos de acción que median los efectos benéficos de los HMO.¹⁷

AGREGADO DE OLIGOSACÁRIDOS DE LECHE HUMANA A FÓRMULAS INFANTILES

La adición de análogos de HMO, estructural y funcionalmente idénticos a los que se encuentran de forma natural en la LH, representa la innovación más importante de la última década en la tecnología de preparados para lactantes. La Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (ESPGHAN, por su sigla en inglés) publicará próximamente un trabajo de posicionamiento donde se propondrá el uso del término “análogos de HMO” para referirse a los que son obtenidos por síntesis química, ya que los adicionados a fórmulas no son aislados y purificados de LH (Swajezka 2024, comunicación personal). El 2'-fucosilactosa (2'-FL) fue el primer HMO disponible para ser utilizado en fórmulas infantiles. Actualmente, se dispone de 2'-FL (2'-fucosilactosa), 3-FL (3-fucosilactosa), 3'-SL (3'-sialilactosa), 6'-SL (6'-sialilactosa) y LNT (lacto-N-tetraosa) para ser adicionados a fórmulas infantiles (Hill y col.). 3'-GL (3'-galactosilactosa) es el único producido *in situ* por fermentación microbiana por parte de *Bifidobacterium breve* C50 y *Streptococcus thermophilus* 065 en la misma leche que se utiliza como base para la preparación de la fórmula.¹⁸

La mayoría de las fórmulas infantiles se producen a partir de leche de vaca cuyo contenido de HMO es prácticamente nulo y de escasa variabilidad.¹⁹ Los avances de la biotecnología permiten hoy la síntesis de HMO que son química y estructuralmente idénticos a los que contienen la LH. Diferentes organizaciones, tales como la *European Food Safety Agency* (EFSA) y la *Federal Drug Administration* (FDA) en los Estados Unidos han aprobado su uso. La primera

FIGURA 1. Mecanismos de acción propuestos para los efectos benéficos locales y sistémicos descritos para los oligosacáridos de leche humana



Fuente: adaptado de Dinleyici y col., 2022.¹⁷

fórmula que contenía HMO fue comercializada en España y Estados Unidos en el año 2016. El uso aprobado para 2'-FL es de 1,2 g/L y para LNT de 0,6 g/L, en una relación de 2:1 para menores de un año.^{17,20,21} El número de HMO que pueden ser utilizados en fórmulas infantiles ha aumentado en los últimos años: 2'-FL, 3'-FL, 3'-GL, LDFT, LNnT, LNT, 3'-SL, 6'-SL.¹⁸

Diferentes estudios clínicos han sido publicados, los cuales incluyen en su mayoría lactantes nacidos a término y sanos.²² En la *Tabla 1*, se describen de manera resumida alguno de los estudios clínicos controlados. Estos estudios evaluaron distintos HMO, en forma individual o combinados, en diferentes dosis. En general, la mayoría de ellos incluyen aspectos de seguridad y tolerancia.²³⁻³³ Otros aspectos investigados son el crecimiento, las características de la materia fecal, la composición de la microbiota y biomarcadores.^{27,29} Los estudios encontraron que la suplementación con HMO es segura y bien tolerada, y el crecimiento fue adecuado.³¹ Otros resultados observados fueron que la materia fecal fue de mejor consistencia y más frecuente, similar a la materia fecal de lactantes

alimentados con LH.³⁴ Algunos de estos estudios analizaron las respuestas en niños con alergia a la proteína de la leche de vaca^{26,31} y observaron buena tolerancia, mejora de síntomas y adecuado crecimiento en el período estudiado. Otros autores hallaron efectos positivos sobre la composición de la microbiota.²⁸ En particular, se observó que la administración de una fórmula con GOS/FOS y el HMO 3'-GL (producido *in situ* por fermentación microbiana) fue capaz de mantener un microbioma y un metaboloma más cercano a los de niños alimentados con leche humana que la fórmula control sin GOS/FOS ni 3'-GL.³² Los GOS/FOS son oligosacáridos de la galactosa y la fructosa (cadenas de entre 3 y 9 unidades), donde estos azúcares se enlazan químicamente de forma tal que escapan a la digestión y absorción en el intestino delgado, y llegan intactos al intestino grueso, donde son sustratos selectivos del crecimiento de las bifidobacterias. A pesar de estos hallazgos, se necesita profundizar estos estudios para demostrar los efectos sobre la salud en relación con la estructura y dosificación de los HMO en fórmulas infantiles.

TABLA 1. Estudios clínicos controlados de los efectos en el desarrollo y en la salud de fórmulas infantiles con el agregado de oligosacáridos de leche humana

Referencia	Criterio de inclusión	Intervención	Grupo control	Duración	Resultados
Marriage y col. 2015 ²³	Lactantes sanos >2500 g > 5 días	2'-FL and GOS en 3 concentraciones	Lactantes LH exclusiva	4 meses	Sin diferencias significativas en peso, talla y perímetro cefálico. Buena tolerancia.
Puccio y col. 2017 ²⁴	Lactantes sanos 0-14 días	2'-FL (1,0 g/L) y LNnT (0,5 g/L)	Fórmula de inicio sin HMO	12 meses	Segura, bien tolerada, crecimiento adecuado. Resultados secundarios: menor morbilidad, menor uso de antibióticos y antipiréticos.
Alliet y col. 2022 ²⁵	Lactantes sanos <14 días	2'-FL	Fórmula sin 2'-FL	6 meses	Contenido significativamente menor de <i>Costridioides difficile</i> y contenido mayor de <i>Bifidobacterium</i> .
Ramirez Farias y col. 2021 ²⁶	Lactantes 0-6 meses, sospecha de APLV	Fórmula hidrolizado extenso con 0,2 g/L de 2'-FL	Fórmula hidrolizado extenso	2 meses	Adecuada tolerancia, mejora de síntomas. Adecuado crecimiento en el período estudiado.
Parschat y col. 2021 ²⁷	Lactantes sanos <14 días	HMO: total 5,75 g/L total (52 % 2'-FL, 13 % 3'-FL, 26 % LNT, 4 % 3'-SL, y 5 % 6'-SL)	Fórmula de inicio sin HMO LH exclusiva	4 meses	Sin diferencias en la ganancia de peso con ambas fórmulas. Grupo HMO fórmula y el grupo con LH presentaron deposiciones más blandas y frecuentes que el grupo control.
Bosheva y col. 2022 ²⁸	Lactantes sanos PN >2500 g 7-21 días	2'-FL, LNT, 3'SL, 6'-SL	Fórmula de inicio sin HMO LH exclusiva	15 meses	La microbiota fue significativamente diferente en los grupos HMO y LH vs. fórmula sin HMO: mayor concentración <i>Bifidobacterium longum</i> subsp. <i>infantis</i> y menor concentración de <i>Clostridium difficile</i> .
Goehring y col. 2022 ²⁹	Lactantes sanos 5 días de vida	2'-FL, con o sin GOS	LH exclusiva	4 meses	29-83 % menor concentración de citoquinas plasmáticas que los alimentados con fórmulas solo GOS.
Vandeplass y col. 2020 ³⁰	Lactantes ≥ 14 días de vida alimentados con fórmula	Fórmula que incluye 3'-GL, scGOS/lcFOS (9:1) 2'-FL	Fórmula con scGOS/lcFO	17 semanas	Mantuvieron un crecimiento adecuado, buena tolerancia, sin diferencias en eventos adversos.
Vandeplass y col. 2022 ³¹	Lactantes 0-6 meses diagnóstico APLV	Fórmula hidrolizado extenso 2'-FL, LNnt	Fórmula hidrolizado extenso sin HMO	4 meses	Sin diferencias significativas en antropometría. Disminución significativa en la frecuencia de episodios infecciosos de la vía aérea superior y otitis media.
Rodriguez Herrera y col. 2022 ³²	RN	3'-GL, 25 mg/100 mL fórmula.	Lactantes LH exclusiva	17 semanas	Mejora la composición de la microbiota y el perfil del metaboloma intestinal fue más similar a los alimentados con LH.

HMO: oligosacáridos de leche humana, PN: peso al nacer, RN: recién nacido, LH: leche humana, APLV: alergia a la proteína de la leche de vaca.

CONCLUSIÓN

La LH es el mejor alimento para todos los recién nacidos, en particular por su contenido de HMO, un grupo complejo y dinámico de oligosacáridos que son utilizados selectivamente por las bifidobacterias, que impactan positivamente en la microbiota intestinal y en el desarrollo inmunológico, metabólico y

neurológico. En el caso de que la lactancia exclusiva no sea posible, algunos HMO fueron desarrollados y agregados a fórmulas infantiles, las cuales demostraron ser seguras. Además, se demostró que son capaces de promover el desarrollo de la microbiota intestinal de una forma más similar a la de los lactantes alimentados con LH que a la de los alimentados con fórmulas sin HMO. ■

REFERENCIAS

- Bode L. Human Milk Oligosaccharides: every baby needs a sugar mama. *Glycobiology*. 2012;22(9):1147-52.
- Solís G, Gueimonde M. The Gut Microbiota in Infants: Focus on *Bifidobacterium*. *Microorganisms*. 2023;11(2):537.
- Kunz C. Historical aspects of human milk oligosaccharides. *Adv Nutr*. 2012;3(3):430S-9.
- Boix-Amorós A, Collado MC, Van't Land B, Calvert A, Le Doare K, Garssen J, et al. Reviewing the evidence on breast milk composition and immunological outcomes. *Nutr Rev*. 2019;77(8):541-56.
- Vandenplas Y, Berger B, Carnielli VP, Ksiazyk J, Lagström H, Sanchez Luna M, et al. Human Milk Oligosaccharides: 2'-Fucosyllactose (2'-FL) and Lacto-N-Neotetraose (LNnT) in Infant Formula. *Nutrients*. 2018;10(9):1161.
- Hahn WH, Kim J, Song S, Park S, Kang NM. The human milk oligosaccharides are not affected by pasteurization and freeze-drying. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019;32(6):985-91.
- McGuire MK, Meehan CL, McGuire MA, Williams JE, Foster J, Sellen DW, et al. What's normal? Oligosaccharides concentration and profiles in milk produced by healthy women vary geographically. *Am J Clin Nutr*. 2017;105(5):1086-100.
- Collado MC, Gueimonde M, Ruiz L, Aparicio M, Castro I, Rodríguez JM. Baby's First Microbes: The Microbiome of Human Milk. In: Azcarate-Peril MA, Arnold RR, Bruno-Bárcena JM (eds). *How Fermented Foods Feed a Healthy Gut Microbiota: a nutrition continuum*. Cham: Springer; 2019:3-33.
- Cabrera-Rubio R, Kunz C, Rudloff S, García-Mantrana I, Crehuá-Gaudiza E, Martínez-Costa C, et al. Association of Maternal Secretor Status and Human Milk Oligosaccharides with Milk Microbiota: An Observational Pilot Study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2019;68(2):256-63.
- Lewis ZT, Totten SM, Smilowitz JT, Popovic M, Parker E, Lemay DG, et al. Maternal fructosyltransferase 2 status affects the gut bifidobacterial communities of breastfed infants. *Microbiome*. 2015;3:13.
- Gibson GR, Hutkins R, Sanders ME, Prescott SL, Reimer RA, Salminen SJ, 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.
- Boehm G, Moro G. Structural and functional aspects of prebiotics used in infant nutrition. *J Nutr*. 2008;138(9):1818S-28.
- Saturio S, Nogacka AM, Alvarado-Jasso GM, Salazar N, de Los Reyes-Gavilán CG, Gueimonde M, et al. Role of bifidobacteria on infant health. *Microorganisms*. 2021;9(12):2415.
- Korpela K. Impact of delivery mode on infant gut microbiota. *Ann Nutr Metab*. 2021;1-9.
- Rautava S, Luoto R, Salminen S, Isolauri E. Microbial contact during pregnancy, intestinal colonization and human disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2012;9(10):565-76.
- Cohen Kadosh K, Muhardi L, Parikh P, Basso M, Jan Mohamed HJ, Prawitasari T, et al. Nutritional support of neurodevelopment and cognitive function in infants and young children—an Update and novel insights. *Nutrients*. 2021;13(1):199.
- Dinleyici M, Barbier J, Dinleyici EC, Vandenplas Y. Functional effects of human milk oligosaccharides (HMOs). *Gut Microbes*. 2023;15(1):2186115.
- Salminen S, Stahl B, Vinderola G, Szajewska H. Infant formula supplemented with biotics: current knowledge and future perspectives. *Nutrients*. 2020;12(7):1952.
- Urashima T, Taufik E, Fukuda K, Asakuma S. Recent advances in studies on milk oligosaccharides of cows and other domestic farm animals. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2013;77(3):455-66.
- Sprenger N, Tytgat HLP, Binia A, Austin S, Singhal A. Biology of human milk oligosaccharides: from basic science to clinical evidence. *J Hum Nutr Diet*. 2022;35(2):280-99.
- Hegar B, Wibowo Y, Basrowi RW, Ranuh RG, Sudarmo SM, Munasir Z, et al. The role of two human milk Oligosaccharides, 2'-Fucosyllactose and Lacto-N-Neotetraose, in infant nutrition. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2019;22(4):330-40.
- Schönknecht YB, Moreno Tovar MV, Jensen SR, Parschat K. Clinical studies on the supplementation of manufactured human milk oligosaccharides: a systematic review. *Nutrients*. 2023;15(16):3622.
- Marriage BJ, Buck RH, Goehring KC, Oliver JS, Williams JA. Infants fed a lower calorie formula with 2'FL show growth and 2'FL uptake like breast-fed infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015;61(6):649-58.
- Puccio G, Alliet P, Cajazzo C, Janssens E, Corsello G, Sprenger N, et al. Effects of infant formula with human milk oligosaccharides on growth and morbidity: a randomized multicenter trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;64(4):624-31.
- Alliet P, Vandenplas Y, Roggero P, Jaspers SNJ, Peeters S, Stalens JP, et al. Safety and efficacy of a probiotic-containing infant formula supplemented with 2'-fucosyllactose: a double-blind randomized controlled trial. *Nutr J*. 2022;21(1):11.
- Ramirez-Farias C, Baggs GE, Marriage BJ. Growth, tolerance, and compliance of infants fed an extensively hydrolyzed infant formula with added 2'-Fucosyllactose (2'-FL) human milk oligosaccharide. *Nutrients*. 2021;13(1):186.
- Parschat K, Melsaether C, Jäpelt KR, Jennewein S. Clinical Evaluation of 16-Week Supplementation with 5HMO-Mix in Healthy-Term Human Infants to Determine Tolerability, Safety, and Effect on Growth. *Nutrients*. 2021;13(8):2871.
- Bosheva M, Tokodi I, Krasnow A, Pedersen HK, Lukjancenko O, Eklund AC, et al. Infant Formula with a Specific Blend of Five Human Milk Oligosaccharides Drives the Gut Microbiota Development and Improves Gut Maturation Markers: A Randomized Controlled Trial. *Front Nutr*. 2022;9:920362.
- Goehring KC, Marriage BJ, Oliver JS, Wilder JA, Barrett EG, Buck RH. Similar to Those Who Are Breastfed, Infants Fed a Formula Containing 2'-Fucosyllactose Have Lower Inflammatory Cytokines in a Randomized Controlled Trial. *J Nutr*. 2016;146(12):2559-66.
- Vandenplas Y, de Halleux V, Arciszewska M, Lach P, Pokhylko V, Klymenko V, et al. A Partly Fermented Infant Formula with Postbiotics Including 3'-GL, Specific Oligosaccharides, 2'-FL, and Milk Fat Supports Adequate Growth, Is Safe and Well-Tolerated in Healthy Term Infants: A Double-Blind, Randomised, Controlled, Multi-Country Trial. *Nutrients*. 2020;12(11):3560.
- Vandenplas Y, Żolnowska M, Berni Canani R, Ludman S, Tengelyi Z, Moreno-Álvarez A, et al. Effects of an extensively hydrolyzed formula supplemented with two human milk oligosaccharides on growth, tolerability, safety and infection risk in infants with Cow's Milk Protein Allergy: a randomized, multi-center trial. *Nutrients*. 2022;14(3):530.
- Rodríguez-Herrera A, Tims S, Polman J, Porcel Rubio R, Muñoz Hoyos A, Agosti M, et al. Early-life fecal microbiome and metabolome dynamics in response to an intervention with infant formula containing specific prebiotics and postbiotics. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*.

-
- 2022;322(6):G571-82.
33. Wallingford JC, Neve Myers P, Barber CM. Effects of addition of 2-fucosyllactose to infant formula on growth and specific pathways of utilization by *Bifidobacterium* in healthy term infants. *Front Nutr.* 2022;9:961526.
34. Lasekan J, Choe Y, Dvoretzkiy S, Devitt A, Zhang S, Mackey A, et al. Growth and Gastrointestinal Tolerance in Healthy Term Infants Fed Milk-Based Infant Formula Supplemented with Five Human Milk Oligosaccharides (HMOs): A Randomized Multicenter Trial. *Nutrients.* 2022;14(13):2625.