

# Postbiotika a jejich využití v pediatrii

MUDr. Petr Jabandžiev, Ph.D.<sup>1,2,3</sup>, MUDr. Jan Papež<sup>1,2</sup>, MUDr. Tereza Pinkasová<sup>1,2</sup>, MUDr. Jakub Pecl<sup>1,2</sup>,  
MUDr. Markéta Veverková<sup>1</sup>, MUDr. Lumír Kunovský, Ph.D.<sup>2,4,5</sup>

<sup>1</sup>Pediatrická klinika, Fakultní nemocnice Brno

<sup>2</sup>Lékařská fakulta Masarykovy univerzity v Brně

<sup>3</sup>Středoevropský technologický institut – CEITEC, Brno

<sup>4</sup>Chirurgická klinika, Fakultní nemocnice Brno

<sup>5</sup>Interní gastroenterologická klinika, Fakultní nemocnice Brno

Optimální vývoj gastrointestinálního traktu a imunitního systému je spojen, mimo jiné, se správným vývojem a složením střevní mikrobioty. Vedle prebiotik, probiotik a synbiotik se mohou na modulaci složení mikrobioty, a dále na vývoji gastrointestinálního traktu a imunitního systému podílet, tzv. postbiotika. Jedná se o metabolické sloučeniny produkované probiotickými mikroby ovlivňující různé biologické funkce hostitele jak na lokální, tak i systémové úrovni. V poslední době se můžeme v klinické praxi setkat s fermentovanými kojeneckými formulami obsahujícími postbiotika. Předkládané sdělení podává přehled o možných benefitech fermentovaných kojeneckých formulí s postbiotiky a shrnuje současnou klinickou evidenci v této problematice.

**Klíčová slova:** mikrobiota, děti, postbiotika, kojenecká formule.

## The Use of Postbiotics in Pediatrics

The optimal development of the gastrointestinal tract and the immune system is associated, among other things, with the proper development and composition of the intestinal microbiota. In addition to prebiotics, probiotics and synbiotics, so-called postbiotics may contribute to the modulation of microbial composition and thus to the development of both the gastrointestinal tract and the immune system. Postbiotics are metabolic compounds produced by the probiotic microbes and they affect various biological functions of the host at both local and systemic levels. Lately, in clinical practice, we can find fermented infant formulas containing postbiotics. This report gives an overview of the possible benefits of fermented formula with postbiotics and summarizes the current clinical evidence in this field.

**Key words:** microbiota, children, postbiotics, infant formula.

## Úvod

Společenství střevních mikroorganismů známé jako střevní mikrobiota hraje významnou roli v lidském zdraví i nemoci. Recentní práce odhalily nové, úzké vazby mezi mikrobiotou a celou řadou metabolických procesů potřebných pro růst a vývoj jedince (1). Vzájemný vztah mezi střevní mikrobiotou a jejím hostitelem je významně ovlivněn dietou. Konzumace různých živin ovlivňuje strukturu mikrobiální komunity a poskytuje substráty pro mikrobiální metabolismus. Mikrobiota může produkovat malé molekuly, které jsou hostitelem

absorbovány a ovlivňují mnoho důležitých fyziologických procesů v organismu (2). Věkově závislé a sociální rozdíly ve složení střevní mikrobioty mohou vyplývat právě z rozdílů ve složení stravy. Jako příklad mohou posloužit rozdíly ve střevní mikrobiotě u kojených dětí a dětí užívajících kojenecké formule, nebo rozdíly ve střevní mikrobiotě u lidí, kteří konzumují převážně rostlinnou stravu a tzv. „západní“ stravu, která obsahuje vysoký podíl masa a tuku (1).

Svým velkým povrchem představuje gastrointestinální trakt (GIT) největší rozhraní s okolním

světem, který obsahuje řádově stovky bilionů bakterií a hostí 70–80 % imunitních buněk lidského těla (3, 4, 5). V současnosti narůstají důkazy, že změny ve složení střevní mikrobioty (tzv. dysbióza) mohou vést k rozvoji různých chorob, včetně metabolických onemocnění, jako je obezita, diabetes a kardiovaskulárních onemocnění (6).

Prvních 1 000 dnů života jedince od početí až po dosažení věku dvou let je jedinečným obdobím růstu a rozvoje, které spolurozhoduje o budoucím zdravotním stavu jedince (7). V tomto období hraje optimální vývoj střeva klíčovou roli nejen pro



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Petr Jabandžiev, Ph.D., jabandziev.petr@fnbrno.cz  
Pediatrická klinika FN Brno a LF MU, Pracoviště dětské medicíny  
Černopolní 9, 613 00 Brno

Cit. zkr: Pediatr. praxi. 2019; 20(3): 142–147  
Článek přijat redakcí: 26. 5. 2019  
Článek přijat k publikaci: 5. 6. 2019

správné trávení a vstřebávání živin a tekutin, ale je také předpokladem správného vývoje imunitního systému jedince (8). Zdravá střevní mikrobiota je považována za důležitý aspekt harmonického vývoje gastrointestinálního traktu (9). Je spojena s různorodým, vyváženým, stabilním, dobře fungujícím mikrobiálním ekosystémem (tzv. eubióza) a hraje zásadní roli v maturaci a správném fungování imunitního systému hostitele (10). Střevní mikrobiální kolonizace je iniciována již in utero (11), s další diverzifikací složení prochází při narození a další změnou po odstavení (6, 12). Střevní mikrobiota se postupně vyvíjí a je plně zralá ve věku přibližně tří let (6, 13). Vzhledem k výše uvedeným faktům se jeví logickou snahou příznivým způsobem modulovat složení střevní mikrobioty pomocí prebiotik, probiotik, nebo synbiotik (1, 14, 15).

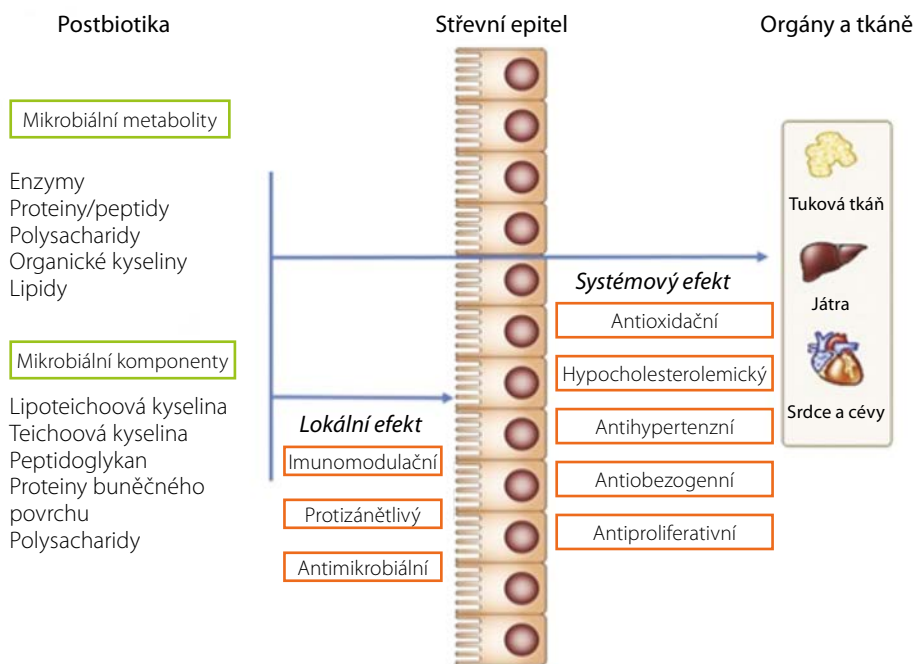
## Prebiotika, probiotika, synbiotika a postbiotika

**Prebiotika** jsou nestravitelné součásti potravy, které prospěšným způsobem ovlivňují hostitele selektivní stimulací příznivého růstu a/nebo aktivity jednoho nebo více původních probiotických bakterií v trávicím traktu. **Probiotika** jsou živé, zdravé prospěšné mikroorganismy, jejichž orální suplementace nebo obohacení potravin v dostatečném množství ovlivní střevní mikrobiotu hostitele a mají potenciálně zdravý prospěšný efekt. **Synbiotika** obsahují jak probiotika, tak prebiotika a mají většinou synergický efekt (14, 15, 16, 17). Podávání prebiotik, probiotik, popř. synbiotik je konvenční a zavedenou metodou jak ovlivnit střevní mikrobiotu (18). Nicméně výsledky studií popisujících účinky prebiotik/probiotik/synbiotik na prevenci a léčbu různých onemocnění, jako je atopická dermatitida, zánětlivá onemocnění střev, nekrotizující enterokolitida, jsou často nekonzistentní (14, 19).

Velice zajímavým zjištěním je fakt, že imunomodulační aktivity bakterií jsou také spojeny s jejich vlastními metabolity. V širším slova smyslu se jedná o produkty nebo vedlejší produkty vylučované samotnými bakteriemi, nebo jsou uvolňovány po jejich lýze. Tyto látky se nazývají postbiotika (20). **Postbiotika** tedy můžeme definovat jako metabolické sloučeniny produkované probiotickými mikroby ovlivňující různé biologické funkce hostitele (17, 21).

Je známo, že specifické supernatanty kultur získaných bakteriální fermentací obsahují velké množství různých látek a prokázaly mnoho účinků na imunitní funkce v laboratorním výzkumu

**Obr. 1.** Postbiotika a jejich potenciální lokální a systémové účinky (převzato a upraveno dle Aquilar-Toalá a kol., 2018)



(20, 22). Můžeme tedy konstatovat, že fermentované potraviny obsahují postbiotika (20, 22, 23). Fermentovaný produkt může obsahovat živé nebo usmrcené bakterie, jejich fragmenty, mikrobiální metabolity, či obsah jejich cytosolu (proteiny, peptidy, aminokyseliny, lipidy, sacharidy, vitaminy, kofaktory, organické kyseliny, komponenty buněčných stěn a další komplexní molekuly) (24). Tyto sloučeniny, i když jsou přítomny v nízkých koncentracích, mohou vykazovat funkční vlastnosti, které často interagují se střevním epitelem hostitele a/nebo se střevní mikrobiotou. Přítomnost různých typů sloučenin závisí na použitém bakteriálním kmeni, médiu (resp. potravíně, např. na mléku) a na podmínkách během fermentačního procesu. S tím souvisí různé funkční a zdravotní účinky fermentovaného produktu. Vzhledem k tomu, o jak složitý proces se celkově jedná a také to, že postbiotika tvoří různorodou směs látek, je velice obtížné jednoznačně určit konkrétní rozhodující faktory, které se podílí na jejich popisovaných účincích (25).

## Potenciální účinky postbiotik

Význam postbiotik byl dosud poměrně opomíjen, vědeckých důkazů o jejich příznivých zdravotních účincích postupně přibývá (20). Výsledky recentních studií poskytly důkazy, že postbiotika vykazují různé vlastnosti, jako jsou např. antimikrobiální, antioxidační a imunomodulační funkce. Postbiotika mohou vykazovat jak na lokální i systémové úrovni protizánětlivé, imunomodulační, anti-obezogenní, antihyper-

tenzní, hypocholesterolemické, antiproliferační a antioxidační aktivity (Obrázek č. 1). Tyto vlastnosti mohou a zjevně i mají vliv na homeostázu intestinální mikrobioty a/nebo metabolické a signální dráhy hostitele (20).

## Fermentace

Fermentace, či kvašení, je v přírodě všudypřítomný proces přeměny organických látek, nejčastěji sacharidů, při němž za účasti mikroorganismů a jejich enzymů vznikají energeticky chudší látky. Fermentace má velký význam v potravinářství, ať se jedná o kvašení alkoholové, octové nebo mléčné, o kvašení těsta, piva, vína, jogurtu, sýra apod. Díky tomuto procesu dochází ke zlepšením chuťových a výživových vlastností potravin, a také jejich konzervaci. Fermentované potraviny a nápoje tvoří nedílnou součást lidské stravy a byly vyráběny a konzumovány od počátků lidské civilizace (27, 28). Proces fermentace lze charakterizovat podle přítomných mikroorganismů, vnějších podmínek (aerobní, anaerobní), či na základě vlastností potravinového substrátu (maso, mléčné výrobky, ovoce, zelenina, obiloviny a další). V důsledku velkého množství výše uvedených proměnných existují doslova tisíce různých druhů fermentovaných potravin a nápojů (Obrázek č. 2). Alespoň nějaká forma těchto produktů je konzumována téměř každou kulturou po celém světě. Navzdory své dlouhé historii, popularitě

a kulinařskému významu zrychlení a industrializace výroby potravin v průběhu minulého století snížila rozmanitost fermentovaných potravin, zejména pak ve vyspělých zemích. V poslední době však fermentované potraviny získaly popularitu jako součást západní stravy, kde je typické výrazné zastoupení zpracovávaných potravin. Jedním z důvodů tohoto nárůstu zájmu je jejich zdraví podporující potenciál (29). Procesu fermentace je využíváno i při výrobě kojenecké výživy, a to již více než 80 let. Fermentované mléčné formule (FF) jsou vyráběny fermentací formulí na bázi kravského mléka pomocí specifických kmenů bakterií produkujících kyselinu mléčnou. Při výrobě následuje šetrný záhřev, který způsobí, že výsledné produkty neobsahují žádné živé bakterie, ale jen produkty fermentace. Tyto formule musí v souladu s legislativou splňovat předepsané nutriční požadavky (28).

## Potenciální účinky fermentovaných formulí s postbiotiky

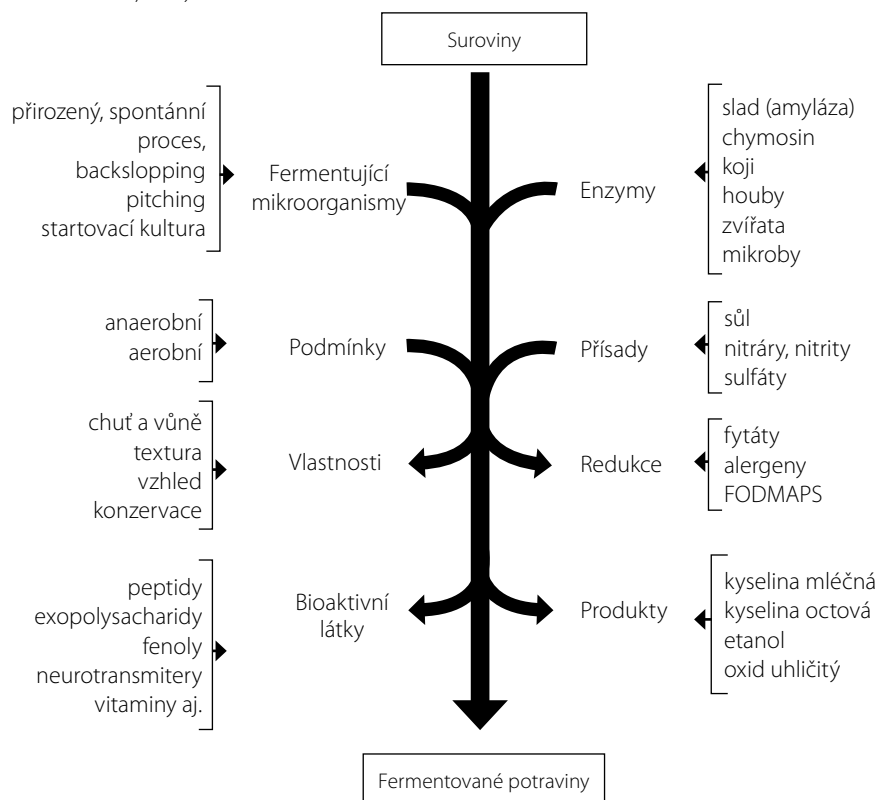
Nejvíce pozornosti bylo věnováno účinkům FF na příznaky tzv. gastrointestinálního diskomfortu, jako jsou ublinkávání, meteorismus a flatulence, kojenecké koliky a další. Předpokládaný mechanismus účinku je u refluxních obtíží vliv na urychlené vyprazdňování žaludku a zahuštění žaludečního obsahu. U nadýmání zřejmě hraje roli přítomnost bakteriální laktázy, inhibice proteáz, či žádoucí modifikace mikrobioty nebo protizánětlivé působení bakteriálních metabolitů (20, 28).

Při jakékoliv diskuzi o náhradní kojenecké výživě je třeba zdůraznit, že mateřské mléko je jednoznačně nejlepší volbou pro novorozence a kojence. Mateřské mléko je jedním z prvních faktorů v životě, který se podílí na vytváření stabilní střevní mikrobioty, a tím podporuje optimální vývoj imunitního systému i dalších orgánových soustav a benefity jeho užívání jsou široce známy (30).

## Klinické studie s fermentovanými kojeneckými formulemi obsahujícími postbiotika

Ačkoli výhody fermentovaného mléka (a mléčných výrobků) na zdraví byly rozsáhle studovány a diskutovány v mnoha přehle-

**Obr. 2.** Přehled komplexním změn v průběhu výroby fermentovaných potravin (převzato a upraveno dle Marco et al., 2017)



Suroviny jsou fermentovány za specifických podmínek a dochází k žádoucí přeměně potravin. Během procesu fermentace pak vznikají nové a potenciálně zdraví podporující látky a zároveň jsou odstraněny ty, které mají možný negativní zdravotní potenciál. **Backslopping** – výroba nového produktu přidáním části předchozího, správným způsobem vyrobeného hotového produktu, k nezpracovanému materiálu (potravině). **Pitching** – přidávání kvasinek do mladiny pro zahájení fermentace při výrobě piva. **FODMAPS** – fermentovatelné oligosacharidy, disacharidy, monosacharidy a polyoly

vých pracích, podstatně méně je známo o fermentovaných kojeneckých formulích a jejich potenciálních rizicích a benefitech. V roce 2007 Výbor pro výživu ESPGHAN zveřejnil stanovisko (position paper) o FF bez živých bakterií a přezkoumal dostupnou klinickou evidenci na tomto poli. Kritéria pro zařazení do této studie ale splnily pouze dvě randomizované kontrolované studie, kdy bylo zdůrazněno velmi omezené množství spolehlivých údajů (31). Autoři došli k opatrnému závěru, že existují náznaky (pouze z jedné studie Thibault et al. (32)), že FF mohou snížit závažnost infekčních průjmů u zdravých mladých dětí. V práci bylo konstatováno, že dosavadní výsledky studií nesvědčí o tom, že by FF nebyly bezpečné (31).

V roce 2015 bylo publikováno systematické review s cílem přezkoumat aktuálně dostupnou evidenci o bezpečnosti a zdravotních účincích podávání fermentované kojenecké výživy ve srovnání se standardní kojeneckou výživou. Prohledávány byly databáze Cochrane Library, MEDLINE a EMBASE a sborníky z pediatrických

konferencí. Kritéria pro zařazení do studie splnilo pět randomizovaných kontrolovaných studií (RCT) zahrnujících 1 326 dětí (33). Studie zavzaté v tomto systematickém review jsou podrobněji diskutovány v následujícím textu (Tabulka č. 1).

## Vliv na klinické parametry

Effekt konzumace FF s postbiotiky na růstové proměnné studovaly práce Thibault et al., Roy et al. a Huet et al. (32, 34, 35). Nebyly nalezeny rozdíly v hmotnosti a délce mezi intervenčními (fermentovaná formule) a kontrolními skupinami (běžná formule) (32, 33, 34, 35).

Výsledky týkající se vlivu FF u akutního průjmu byly popsány pouze v jedné RCT autorů Thibault et al. (32). Tato práce ukázala, že ve skupině s FF ve srovnání se skupinou na standardní formuli (SF) nebyl významný rozdíl v počtu průměrných epizod vyžadujících hospitalizaci, incidenci průměrných epizod (RR 1,01, 95% CI 0,90 až 1,14) a celkovém počtu epizod průměru (RR 1,01, 95% CI 0,98 až 1,04). Došlo však k signifikantnímu snížení počtu epizod průměru se známkami dehydratace

(RR 0,41, 95% CI 0,2 až 0,8) epizod průměru s nutností předpisu orálního rehydratačního roztoku (RR 0,81, 95% CI 0,7 až 0,93) a změně kojenecké formule z důvodu průměrné epizody (RR 0,79, 95% CI 0,72 až 0,87) u skupiny na FF (32, 33).

V RCT Roy et al. bylo popsáno nápadné snížení intenzity ( $p = 0,0442$ ) a frekvence ( $p = 0,0565$ ) gastrointestinálního diskomfortu (hodnoceny byly potíže se spánkem, regurgitace, škytavka, výskyt kolik) u kojenců, kteří dostávali FF ve srovnání se SF, stejně jako výrazný pokles intenzity meteorismu ( $p = 0,0199$ ) v intervenční skupině (FF). Autoři dále analyzovali odděleně symptomy zahrnující horní část GIT (regurgitace, škytavka), dolní část GIT (meteorismus, koliky) a dále nevysvětlitelný pláč a potíže se spánkem (autoři tyto faktory nazývali „kvalita života“). Srovnání dvou skupin vedlo k výpočtu následujících hodnot  $p$  pro intenzitu a četnost těchto symptomů: frekvence symptomů horního GIT  $p = 0,248$ , intenzita symptomů horního GIT  $p = 0,523$ , frekvence symptomů dolního GIT  $p = 0,059$ , intenzita symptomů dolního GIT  $p = 0,0169$ , frekvence symptomů kvality života  $p = 0,584$  a intenzita symptomů kvality života  $p = 0,419$  (33, 34).

V recentní a robustní RCT Vandenplas et al. (nebyla zavzata do systematického přehledu Szajewska et al.) byl u celkem 432 kojenců zkoumán vliv fermentovaných formulí s prebiotiky (směs galaktooligosacharidů se krátkým řetězcem a fruktooligosacharidů s dlouhým řetězcem, scGOS/lc-FOS) na příznaky gastrointestinálního diskomfortu. FF s prebiotiky byly dobře tolerované a statisticky signifikantně snižovaly výskyt kojeneckých kolik. Děti na FF s prebiotiky vykazovaly kratší denní čas, kdy se u nich vyskytoval pláč a měly prokazatelně měkčí stolici oproti kontrolním skupinám (36).

V RCT Morisset et al. byl zkoumán výskyt alergických projevů u kojenců s vysokým rizikem atopie. Mezi skupinami s FF a s SF nebyl ve 4, 12 a 24 měsících zjištěn významný rozdíl ve výskytu alergie na bílkoviny kravského mléka. V celkovém hodnocení senzibilizace na kravské mléko, senzibilizaci na jiné potraviny a senzibilizaci na aeroalergeny ve stejných časových intervalech také nebyl žádný rozdíl mezi oběma skupinami. Co se týče jednotlivých testů, ve skupině s fermentovanými formulí bylo zjištěno přechodné snížení (ale pouze ve 12 měsících) v poměru pozitivních kožních testů na kravské mléko ve srovnání skupiny na FF oproti SF (1/59 vs. 7/56, resp.  $p = 0,03$ ). Ve srovnání se SF snížilo použití FF riziko respiračních fenoménů potenciálně spojených s alergií jako je wheezing

**Tab. 1.** Randomizované kontrolované studie s fermentovanými kojeneckými formulími (obsahující postbiotika) hodnocené v systematickém přehledu autorů Szajewska a kol., 2015

Studie, rok, země	Počet účastníků	Intervenční skupina	Kontrolní skupina	Trvání intervence	Sledované parametry
Thibault et al., 2004, Francie (32)	N = 968	N=484	N=484	celkem 5 měsíců	Počet, trvání a tíže epizod akutního průměru, růstové parametry
Roy et al., 2004, Francie (34)	N = 109	N=55	N=54	15 dní	Intenzita intestinálního diskomfortu, nadýmání, růstové parametry
Mullie et al., 2004, Francie (39)	N = 30	N=15	N=15	od narození, celkem 4 měsíce	Fekální IgA, analýza střevní mikrobioty
Indrio et al., 2007, Itálie (38)	N = 90	N=30	N=30+30	od narození, celkem 4 měsíce	Fekální pH (3 den, 1, 2, 3, 4 měsíc)
Morisset et al., 2011, Francie (37)	N = 129	N=66	N=63	od narození, celkem 12 měsíců	Alergie na bílkoviny kravského mléka, senzibilizace na bílkoviny kravského mléka, jiné potravinové alergenů a na aeroalergeny

*U všech studií byla v intervenčních skupinách užitá kojenecká formule obsahující postbiotika fermentovaná pomocí Bifidobacterium breve C50 a Streptococcus thermophilus 065. U všech studií byla použita v kontrolní skupině běžná kojenecká formule, pouze ve studii Indrio et al., 2007 byla navíc sledována ještě kontrolní skupina kojenců užívajících mateřské mléko.*

a spastická bronchitida ve věku 12 (12/56 vs. 4/59, resp.  $p = 0,031$ ) a 24 měsíců (19/55 vs. 7/53,  $p = 0,01$ ). Ve srovnání se SF snížilo použití FF riziko zažívacích, potenciálně s alergií spojených nežádoucích účinků jako je zvracení, příznaky gastroezofageálního refluxu, akutního průměru, příznaků kolitidy, bolestí břicha, zácpy, abdominální distenze a rektálního krvácení po 4 měsících (27/63 vs. 17/65,  $p = 0,047$ ) a po 12 měsících (35/56 vs. 23/59;  $p = 0,012$ ), ale ne po 24 měsících ( $p = 0,08$ ). Nebyl zjištěn signifikantní rozdíl v riziku kožních, potenciálně s alergií spojených nežádoucích účinků (atopická dermatitida, kopřivka, angioedém, ekzémy, suchá kůže, vyrážka a svědění) mezi studovanými skupinami v kterémkoli časovém bodě (33, 37).

### Vliv na neklinické parametry

V RCT Indrio et al. zahrnující 90 dětí bylo popsáno významné snížení pH stolice ve skupině kmené FF ve srovnání se SF ve věku 1, 2, 3 a 4 měsíců. Ve stejné studii nebyl pozorován signifikantní rozdíl v pH stolice, když byla skupina kojenců na FF srovnána s nerandomizovanou, kontrolní skupinou plně kojených dětí (33, 38).

Hladiny fekálního IgA byly hodnoceny v RCT Mullie et al. u 30 dětí, z nichž 20 dokončilo studii (33, 39). Mezi studovanými skupinami, kterým byla podávána FF nebo SF nebyl zjištěn žádný významný rozdíl v celkových titrech fekálního IgA. Zvýšení titrů antipoliiovirového IgA (měřeno v jednotkách na gram suché stolice) však bylo podstatně vyšší u FF ve srovnání se SF ve věku 4 měsíců ( $p < 0,02$ ).

Množství fekálních bifidobakterií bylo kvantifikováno každý měsíc po celkovou dobu 4 měsíců u kojenců kmených FF ( $n = 11$ ) a SF ( $n = 9$ ) ve studii Mullie et al. Autoři uvedli, že skupina s FF vykazuje významně vyšší hladinu fekálních bifidobakterií ( $p = 0,0498$ ), stejně jako B. longum/B. infantis ( $p = 0,0399$ ) ve věku 4 měsíců. Kromě toho skupina na FF obsahovala podstatně méně bifidobakterií, které patří k druhům častěji se vyskytujícím v dospělé střevní flóře (B. angulatum, B. adolescentis, B. catenulatum, B. dentium, B. pseudocatenulatum a Bifidobacterium sp.;  $p = 0,038$ ) ve věku 4 měsíců (33, 39).

V RCT Indrio et al. autoři použili ultrazvukové vyšetření k určení velikosti brzlíku a indexu brzlíku v tří skupinách: plně kojení ( $n = 30$ ), kojenci na FF



( $n = 30$ ), a kojenci na SF ( $n = 30$ ). U kojenců, kteří dostávali FF, byl index velikosti brzlíku podstatně vyšší než index naměřený ve skupině se SF a byl významně nižší než u kojenců dětí (33, 38).

## Závěr

Postbiotika tvoří velmi heterogenní skupinu biologicky aktivních látek, které se vykytují, mimo jiné, ve fermentovaných potravinách.

Již delší dobu jsou k dispozici fermentované kojenecké formule s postbiotiky. Dostupné vědecké důkazy ukazují, že užívání fermentované kojenecké výživy s postbiotiky je bezpečné a jejich vliv na růstové proměnné je stejný, jako u běžných kojeneckých formulí (33, 40, 41). Nezanedbatelný je jejich potenciál v úlevě od některých symptomů tzv. gastrointestinálního diskomfortu a vliv na vybrané klinické a nekli-

nické parametry. Současné důkazy nepodporují použití fermentovaných formulí pro prevenci alergie na kravské mléko (33, 36). Je jednoznačně třeba dalších kvalitních, randomizovaných, kontrolovaných studií k ozřejmení dalších možných pozitivních účinků fermentovaných kojeneckých formulí s postbiotiky.

*Podpořeno MZ ČR – RVO (FNBr, 65269705).*

## LITERATURA

- Ojeda P, Bobe A, Dolan K et al. Nutritional modulation of gut microbiota – the impact on metabolic disease pathophysiology. *J Nutr Biochem.* 2015; 28: 191–200.
- West CE, Renz H, Jenmalm MC et al. The gut microbiota and inflammatory noncommunicable diseases: associations and potentials for gut microbiota therapies. *J Allergy Clin Immunol.* 2015; 135: 3–13.
- Mitsuoka T. Intestinal flora and aging. *Nutr Rev.* 1992; 50: 438–446.
- Furness JB, Kunze WA, Clerc N. Nutrient tasting and signaling mechanisms in the gut. II. The intestine as a sensory organ: neural, endocrine, and immune responses. *Am J Physiol.* 1999; 277: G922–G928.
- Helander HF, Fändriks L. Surface area of the digestive tract – revisited. *Scand J Gastroenterol.* 2014; 49: 681–689.
- Wopereis H, Oozeer R, Knipping K et al. The first thousand days – intestinal microbiology of early life: establishing a symbiosis. *Pediatr Allergy Immunol.* 2014; 25: 428–438.
- Godfrey KM, Gluckman PD, Hanson MA. Developmental origins of metabolic disease: life course and intergenerational perspectives. *Trends Endocrinol Metab.* 2010; 21: 199–205.
- Bischoff S. Gut health: a new objective in medicine? *BMC Med.* 2011; 9: 24.
- 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: 294–307.
- Belkaid Y, Harrison OJ. Homeostatic Immunity and the Microbiota. *Immunity.* 2017; 46: 562–576.
- Collado MC, Rautava S, Aakko J et al. Human gut colonization may be initiated in utero by distinct microbial communities in the placenta and amniotic fluid. *Sci Rep.* 2016; 6: 23129.
- Bergmann H, Rodriguez JM, Salminen S et al. Probiotics in human milk and probiotic supplementation in infant nutrition: a workshop report. *Br J Nutr.* 2014; 112: 1119–1128.
- Arrieta MC, Stiemsma LT, Amenyogbe N et al. The intestinal microbiome in early life: Health and disease. *Front Immunol.* 2014; 5: 42.
- Vandenplas Y, Savino F. Probiotics and Prebiotics in Pediatrics: What Is New? *Nutrients.* 2019; 11(2): 431.
- Markowiak P, Śliżewska K. Effects of Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics on Human Health. *Nutrients.* 2017; 9(9): 1021.
- Mugambi MN, Musekiwa A, Lombard M et al. Synbiotics, probiotics or prebiotics in infant formula for full term infants: a systematic review. *Nutr J.* 2012; 11: 81.
- Sýkora J. Prebiotika a kojenecká výživa. *Pediatr Praxi.* 2011; 12(3): 180–185.
- Klemashevich C. Rational identification of diet-derived postbiotics for improving intestinal microbiota function. *Curr Opin Biotechnol.* 2014; 26: 85–90.
- Tsai YL, Lin TL, Chang CJ, et al. Probiotics, prebiotics and amelioration of diseases. *J Biomed Sci.* 2019; 26(1): 3.
- Aguilar-Toalá JE, García-Varela R, García HS et al. Postbiotics: An evolving term within the functional foods field. *Trends Food Sci Technol.* 2018; 75: 105–114.
- Tsiligiri K, Rescigno M. Postbiotics: what else? *Benef Microbes.* 2013; 4: 101–107.
- Aguilar-Toalá JE, Santiago-Lopez L, Peres CM et al. Assessment of multifunctional activity of bioactive peptides derived from fermented milk by specific *Lactobacillus plantarum* strains. *J Dairy Sci.* 2017; 100(1): 65–75.
- Patel RM, Denning PW. Therapeutic use of prebiotics, probiotics, and postbiotics to prevent necrotizing enterocolitis: what is the current evidence? *Clin Perinatol.* 2013; 40(1): 11–25.
- Sah BN, Vasiljevic T, McKechnie S et al. Effect of probiotics on antioxidant and antimutagenic activities of crude peptide extract from yogurt. *Food Chem.* 2014; 156: 264–270.
- Fardet A, Rock E. In vitro and in vivo antioxidant potential of milks, yoghurts, fermented milks and cheeses: a narrative review of evidence. *Nutr Res Rev.* 2018; 31(1): 52–70.
- Marco ML, Heeney D, Binda S et al. Health benefits of fermented foods: microbiota and beyond. *Curr Opin Biotechnol.* 2017; 44(4): 94–102.
- Granier A, Goulet O, Hoarau C. Fermentation products: immunological effects on human and animal models. *Pediatr Res.* 2013; 74(2): 238–244.
- van de Heijning BJ, Berton A, Bouritius H et al. GI symptoms in infants are a potential target for fermented infant milk formulae: a review. *Nutrients.* 2014; 6(9): 3942–3967.
- Chilton SN, Burton JP, Reid G. Inclusion of fermented foods in food guides around the world. *Nutrients.* 2015; 7(1): 390–404.
- Gertosio C, Meazza C, Pagani S et al. Breastfeeding and its gamut of benefits. *Minerva Pediatr.* 2016; 68(3): 201–212.
- Agostoni C, Goulet O, Kolacek S et al. Fermented infant formulae without live bacteria. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2007; 44: 392–397.
- Thibault H, Aubert-Jacquin C, Goulet O. Effects of long-term consumption of a fermented infant formula (with *Bifidobacterium breve* c50 and *Streptococcus thermophilus* 065) on acute diarrhea in healthy infants. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2004; 39: 147–152.
- Szajewska H, Skórka A, Pieścik-Lech M. Fermented infant formulas without live bacteria: a systematic review. *Eur J Pediatr.* 2015; 174: 1413.
- Roy P, Aubert-Jacquin C, Avart C et al. Benefits of a thickened infant formula with lactase activity in the management of benign digestive disorders in newborns. *Arch. Pediatr.* 2004; 11: 1546–1554.
- Huet F, Abrahamse-Berkevel M, Tims S, et al. Partly Fermented Infant Formulae With Specific Oligosaccharides Support Adequate Infant Growth and Are Well-Tolerated. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016; 63(4): e43–53.
- Vandenplas Y, Ludwig T, Bouritius H, et al. Randomised controlled trial demonstrates that fermented infant formula with short-chain galacto-oligosaccharides and long-chain fructo-oligosaccharides reduces the incidence of infantile colic. *Acta Paediatr.* 2017; 106(7): 1150–1158.
- Morisset M, Aubert-Jacquin C, Soulaïnes P, et al. A non-hydrolysed, fermented milk formula reduces digestive and respiratory events in infants at high risk of allergy. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2011; 65: 175–183.
- Indrio F, Ladiza G, Mautone A et al. Effect of a fermented formula on thymus size and stool pH in healthy term infants. *Pediatr. Res.* 2007; 6: 98–100.
- Mullié C, Yazourh A, Thibault H et al. Increased poliovirus-specific intestinal antibody response coincides with promotion of *Bifidobacterium longum*-infantis and *Bifidobacterium breve* in infants: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatr. Res.* 2004; 56: 791–795.
- Łukasik J, Salminen S, Szajewska H. Rapid review shows that probiotics and fermented infant formulas do not cause d-lactic acidosis in healthy children. *Acta Paediatr.* 2018 Aug; 107(8): 1322–1326.
- Huet F, Abrahamse-Berkevel M, Tims S et al. Partly Fermented Infant Formulae With Specific Oligosaccharides Support Adequate Infant Growth and Are Well-Tolerated. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016; 63(4): e43–53.