

## ¿Se puede prevenir el crecimiento acelerado de los lactantes amamantados a través de la dieta materna?

### Is it possible to prevent accelerated growth of breastfed infants through the mother's diet?

Alejandra Argüelles-López<sup>1</sup>  
Ana María Calderón-de la Barca<sup>1</sup>

#### RESUMEN

El crecimiento acelerado durante la lactancia se asocia con el desarrollo de sobrepeso y obesidad a futuro. Aunque este problema se atribuye a la lactancia con fórmula, en contraposición al amamantamiento, no es una regla; también se da en niños alimentados únicamente con leche materna. Nuestro objetivo es fundamentar una respuesta a la posibilidad de prevenir a través de la dieta materna el crecimiento acelerado de lactantes amamantados. Desde el embarazo, la dieta asegura un buen desarrollo en útero, donde son indispensables las fuentes de folatos, colina, betaína, vitaminas B<sub>2</sub>, B<sub>6</sub> y B<sub>12</sub>, que participan en el metabolismo de compuestos monocarbonados. De allí se infiere que si la madre consume estos nutrientes, los niños amamantados tendrán buen desarrollo. Además, estos compuestos en la leche materna contribuyen en la composición de la microbiota intestinal, que a su vez, participa en procesos metabólicos, incluidos el crecimiento y desarrollo. Por tanto, una dieta rica en compuestos que participan en el metabolismo de monocarbonados en madres amamantando, podría contribuir al crecimiento infantil adecuado, y prevenir el desarrollo de sobrepeso y obesidad en el futuro inmediato y mediato de los niños.

**Palabras clave:** crecimiento acelerado, amamantamiento, compuestos dietarios monocarbonados.

Fecha de recepción: 23 de febrero 2022

Fecha de aceptación: 3 de marzo 2022

<sup>1</sup> Departamento de Nutrición y Metabolismo, Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo (CIAD), A. C. Hermosillo, Sonora.  
Responsable de correspondencia: Ana María Calderón de la Barca. Teléfono: 662 289 2400, ext. 306/ 662 233 7732. Correo electrónico: [amc@ciad.mx](mailto:amc@ciad.mx)

## ABSTRACT

Accelerated growth during infancy is associated with the development of overweight and obesity later in life. Although this problem is attributed to formula feeding, as opposed to breastfeeding, it is not a rule; it also occurs in exclusively breastfed infants, possibly associated with the maternal diet. Our objective is to discuss an answer to the option of preventing accelerated growth in breastfed infants through the maternal diet. During pregnancy, dietary intake is key to ensure a proper development in uterus, where sources of folate, choline, betaine, vitamins B<sub>2</sub>, B<sub>6</sub> and B<sub>12</sub>, which participate in one-carbon metabolism, are essential. Hence, we could infer that the consumption of these nutrients by mothers would influence a proper development of breastfed children. In addition, these compounds in breast milk contribute to the composition of the infant gut microbiota, which in turn participates in metabolic processes, including growth and development. Therefore, a diet rich in nutrients participating in one-carbon metabolism in breastfeeding mothers could contribute to a proper infant growth, preventing the development of overweight and obesity in the immediate and long-term future of children.

**Keywords:** accelerate growth, breastfeeding, one-carbon dietary compounds.

## INTRODUCCIÓN

La mayor parte de los esfuerzos para combatir el sobrepeso y la obesidad, así como sus consecuencias, se centran en intervenciones durante los diversos grupos etarios. Sin embargo, toma cada vez más fuerza la teoría para la cual el periodo del desarrollo prenatal al crecimiento infantil, es crítico para la salud inmediata y futura del niño, condicionada ésta, a su vez, por los factores ambientales, tales como la dieta materna.<sup>1</sup> Con base en dicha teoría, cuyo acrónimo es DOHaD (por sus siglas en inglés), se podría prevenir la obesidad y sus consecuencias en una etapa temprana.

El crecimiento acelerado de los lactantes se asocia con mayor probabilidad con el sobrepeso y obesidad en la niñez y adolescencia, así como con perfiles metabólicos adversos a futuro.<sup>2</sup> En México, 8.2% de los menores de 5 años tiene sobrepeso; 35.6% de los niños de 5 a 11 años, y 38.4% de los adolescentes, presentan sobrepeso y obesidad. Sonora destaca como uno de los estados del país con mayor prevalencia de obesidad en adolescentes.<sup>3</sup> Además, en un estudio específico, 25-30% de sonorenses menores de 15 años con obesidad, presentó alta presión arterial.<sup>4</sup>

Se han buscado explicaciones para entender cómo la ganancia acelerada de peso en la infancia puede llevar al sobrepeso y obesidad al corto y largo plazo. Una de las

razones indica que la ingestión excesiva, puede afectar las hormonas encargadas de regular el apetito y el perfil metabólico; una vez atrofiadas, se cree que fallarían en su función, lo que propiciaría sobrepeso y obesidad.<sup>2</sup> Asimismo, hay otros factores involucrados, como el peso corporal de la madre en lactancia y su dieta, además de la predisposición genética.<sup>2</sup>

Es importante tomar en cuenta los factores modificables para mitigar el riesgo de desarrollar sobrepeso y obesidad desde etapas tempranas. En la presente revisión, el objetivo es fundamentar una respuesta a la posibilidad de prevenir el crecimiento acelerado de lactantes amamantados, al considerar como factor la dieta materna.

### **Amamantamiento y protección del crecimiento acelerado**

Las intervenciones pertinentes para prevenir ganancia acelerada de peso pudieran darse durante la lactancia. Para esto, se deben revisar conceptos, por ejemplo, es una generalidad considerar que el amamantamiento protege contra el crecimiento acelerado, ello nos lleva entonces a revisar si también disminuye el riesgo de sobrepeso y obesidad. Una de las propuestas al respecto implica que entre más larga la duración de la lactancia, la velocidad de crecimiento estará mejor regulada.<sup>5</sup> Sin embargo, los estudios al respecto muestran discrepancias.

En una revisión sistemática de estudios en diferentes grupos de población, se encontró evidencia moderada de que los niños amamantados tienen menor riesgo de padecer sobrepeso y obesidad, en comparación con aquellos que nunca lo fueron. De lo que no se encontró evidencia suficiente, fue del efecto de la duración del amamantamiento sobre la reducción del riesgo de sobrepeso y obesidad.<sup>5</sup> Trabulsi y colaboradores<sup>6</sup> compararon el aumento de peso de niños amamantados, con el de niños alimentados con fórmula en población estadounidense. En ambos grupos encontraron la misma proporción de niños con ganancia acelerada de peso. Sin embargo, al año de vida, en los alimentados con fórmula, el score Z de peso para la talla fue casi el doble ( $1.57 \pm 0.99$ ), que en los amamantados ( $0.83 \pm 0.92$ ); así, el riesgo de sobrepeso de los primeros fue mayor que en los segundos [RM: 25.3 (IC 95%: 3.21, 199.7)].

En contraparte a lo descrito, hay estudios que cuestionan la validez de la hipótesis de la protección del amamantamiento contra la ganancia acelerada de peso y el riesgo de sobrepeso y obesidad. En el estudio de Willik y colaboradores, realizado en Holanda con 3,367 lactantes, la probabilidad de sobrepeso más tarde en la infancia, fue 4.10 veces mayor (IC 95%: 2.91, 5,78) en los que ya lo tenían en comparación con los que no, sin importar el tipo de alimentación. En Dinamarca, se realizó otro estudio de 13,401 niños de 7 y 11 años de edad.<sup>8</sup> Los niños amamantados al menos 4 meses, que a la edad de 5 meses tenían una DE  $\geq 2.5$  de la mediana del peso para la edad, tuvieron mayor probabilidad de sobrepeso a los 7 años, en comparación con los que presentaron una DE  $< 2.5$  [RM=3.19 (IC 95%: 1.90, 5.36)]. En los niños de 11 años de edad, se encontraron resultados muy similares.

Adicionalmente, en un ensayo multitudinario de más de 13,000 niños en Bielorrusia, tampoco hubo evidencia para apoyar la hipótesis del amamantamiento como protección contra el sobrepeso y obesidad, durante más de 6 años.<sup>9</sup> Esto deja en claro que hay otros factores que influyen en el desarrollo infantil, la explicación más fuerte sugiere que el crecimiento en niños alimenta-

dos sólo con leche materna, puede estar modulado por la composición de la leche materna.<sup>10</sup>

### Composición de la leche y dieta materna

La leche materna es el alimento óptimo para el crecimiento y desarrollo infantil. Aunque contiene los mismos macronutrientes en los distintos grupos étnicos, la concentración de algunos de sus componentes difiere entre poblaciones y esto se explica por la variedad de la dieta materna.<sup>11</sup> Los lípidos son la fracción que más puede variar, una dieta rica en grasas y con alto consumo de proteínas y carbohidratos, aumenta la concentración de lípidos totales en la leche.<sup>12</sup> Con respecto a carbohidratos, el consumo de bebidas azucaradas con jarabe de maíz alto en fructosa, aumenta la concentración de fructosa en la leche materna.<sup>13</sup>

Con respecto a micronutrientes, la suplementación de vitaminas del complejo B a madres lactando, incrementa su concentración en la leche.<sup>12</sup> La ingestión de alimentos de origen animal aumenta la concentración de colina y sus derivados, betaína y fosfatidilcolina,<sup>14</sup> mientras que el consumo de vitamina A incrementa la concentración de retinol y beta-carotenos en la leche.<sup>15</sup>

Esta información deja claro que la dieta contribuye a la composición de la leche materna, y que ésta influye en diversos aspectos de la salud infantil, como la composición corporal, el crecimiento y la microbiota intestinal de los niños amamantados. Lo anterior sucede de manera similar en el embarazo, donde la dieta materna es un determinante para la salud y el desarrollo en útero.

### Metabolismo de compuestos monocarbonados

De acuerdo con la teoría DOHaD, el origen de la salud o de las enfermedades a lo largo de la vida, depende de las condiciones en las primeras etapas. Por esto, el embarazo, la etapa prenatal y el primer año de vida son periodos críticos del desarrollo; en ellos, la nutrición es clave para determinar la protección o susceptibilidad a enfermedades, mediadas por la regulación epigenética.<sup>16</sup>

La regulación epigenética consiste en modificaciones bioquímicas, hereditarias y reversibles, que regulan la expresión genética sin modificar la secuencia del genoma. Comprende varios mecanismos: la metilación del ADN, modificación de histonas y microARNs.<sup>16</sup> Por lo tanto, es indispensable que durante los periodos críticos del desarrollo se tenga una dieta adecuada, con un alto consumo de nutrientes que participen en el metabolismo de compuestos monocarbonados, donadores de grupos metilo, que influirán en la regulación epigenética.<sup>17</sup>

El metabolismo de compuestos monocarbonados consiste en dos ciclos: uno dependiente y otro independiente de folato, donde la homocisteína es re-metilada para formar metionina; en este segundo ciclo, betaína y su precursor colina, actúan como aportadores de grupos metilo. A través de estos dos ciclos, la metionina se convierte en S-adenosilmetionina, el donante universal de grupos metilo; lo que, a su vez, contribuye a la regulación epigenética a través de la metilación del ADN.<sup>17</sup>

El folato, colina y betaína son aportadores de grupos metilo; en tanto, las vitaminas B<sub>2</sub>, B<sub>6</sub> y B<sub>12</sub> son coenzimas que participan en el metabolismo de compuestos monocarbonados. El folato se puede encontrar en verduras y hortalizas, la colina en lácteos, la betaína en cereales integrales, y las vitaminas B<sub>2</sub>, B<sub>6</sub> y B<sub>12</sub> en productos de origen animal, así como en verduras y hortalizas.<sup>17</sup> El consumo materno de estos nutrientes durante los periodos críticos del desarrollo embrionario, tiene efectos en la metilación del ADN y en el desarrollo.

El consumo materno de aportadores de grupos metilo, durante la etapa periconcepcional, se asocia con la metilación de genes relacionados con el crecimiento (*IGF2*, *DMR*), metabolismo (*RXRA*), y control del apetito (*LEP*).<sup>18,19</sup> Asimismo, de acuerdo con un estudio experimental, la suplementación de ácido fólico a mujeres embarazadas se asoció con la metilación del ADN del cordón umbilical, en genes relacionados con el crecimiento y el desarrollo neurológico.<sup>20</sup> Con respecto al peso al nacer, la suplementación de multivitamínicos con

ácido fólico, colina, vitaminas B<sub>2</sub>, B<sub>6</sub> y B<sub>12</sub> a mujeres embarazadas, reduce el riesgo de tener hijos con bajo peso al nacer.<sup>16</sup> Este hallazgo es importante porque el consumo de nutrientes que participan en el metabolismo de compuestos monocarbonados durante el embarazo, puede modular el crecimiento en útero y prevenir el bajo peso al nacer. Esto previene el aumento acelerado de peso en los primeros meses de vida.

Después del nacimiento, hay evidencia de que los niños que fueron amamantados tienen una mayor metilación del ADN, que los niños alimentados con fórmula.<sup>21</sup> Además, el amamantamiento puede contribuir a la metilación de los genes relacionados con el apetito y supresión tumoral en el lactante (*LEP* y *CDKN2A*, respectivamente).<sup>22</sup> De igual forma, la duración del amamantamiento se asocia con la metilación del gen *LEP* y las trayectorias de Índice de Masa Corporal (IMC) a los 10 años de edad.<sup>23</sup>

Recientemente, se realizó un estudio muy interesante en donde se analizaron todos los componentes en la leche relacionados con el desarrollo de niños amamantados. En dicho estudio, Ribo y colaboradores<sup>10</sup> encontraron que las concentraciones de betaína, un donador de grupos metilo, en la leche materna, se asocian con un crecimiento adecuado de niños amamantados durante los primeros 12 meses de vida. Asimismo, se probó que la betaína en leche era dependiente de la dieta materna, en un modelo murino. Estos resultados muestran con claridad que hay efecto protector del amamantamiento contra el crecimiento acelerado de niños amamantados, cuando la madre tiene una dieta adecuada.

### La microbiota intestinal del niño

La regulación epigenética y el crecimiento en los primeros años de vida también se podrían modular a través de la microbiota intestinal. Las etapas críticas del desarrollo infantil son paralelas a los periodos críticos para el desarrollo de la microbiota. La microbiota y sus metabolitos pueden mediar diversos mecanismos en el cuerpo humano que resultan en salud o enfermedad.<sup>24</sup> El

equilibrio en la composición de la microbiota se puede alterar y ocasionar así disbiosis, mediada por la pérdida de bacterias comensales, reducción de diversidad o la expansión de poblaciones con potencial patogénico.<sup>24</sup> La disbiosis intestinal en los lactantes podría afectar su salud metabólica y su crecimiento.<sup>25</sup>

La leche materna tiene la composición óptima para estimular un desarrollo adecuado de la microbiota intestinal. Aunque el amamantamiento no cubra todo el periodo de maduración de la microbiota, sus efectos son observables y el cese temprano del amamantamiento se asocia con la maduración prematura de la microbiota infantil.<sup>26</sup>

Previamente se comentó sobre la detección de la betaína en la leche y su posible asociación con el desarrollo infantil adecuado de los niños amamantados. Dicho compuesto puede, también, tener efecto positivo en la microbiota intestinal del lactante. Ribo y compañeros<sup>10</sup> encontraron asociación directa entre la concentración de betaína en la leche y la abundancia de *Akkermansia muciniphila* en la microbiota intestinal de los lactantes, una especie que se asocia con una microbiota en eubiosis. La betaína es de especial interés porque es un aportador de grupos metilo y participa en la regulación epigenética.<sup>17</sup> Esta evidencia apunta a que los efectos de la betaína en el crecimiento infantil pudieran también estar mediados por la microbiota intestinal.

Se tiene certeza de la relación entre la composición de la microbiota intestinal y el desarrollo infantil. Así, la maduración rápida de la microbiota intestinal durante la infancia, con alta abundancia de *Bacteroides* spp. y baja de bifidobacterias, se asocia con crecimiento acelerado.<sup>25,27</sup> Como antes se comentó, hay sobrepeso en preescolares sonorenses y aunque no contamos con datos poblacionales, hemos detectado casos con acumulación excesiva de *Bacteroides* spp.<sup>24</sup> Esto podría estar asociado tanto con el corto periodo de amamantamiento, cuando se da, así como con la dieta materna, baja en donadores de grupos metilo, en esta región del país.<sup>28</sup>

En diversos estudios se ha evidenciado la asociación entre *Bacteroides* y el crecimiento acelerado y sobrepeso. Según Stanislawski e investigadores,<sup>27</sup> la abundancia de *Bacteroides* es un predictor de IMC alto en niños noruegos de 1 y 2 años de edad. Esto coincide con el estudio de Scheepers y colaboradores<sup>29</sup> en Países Bajos y de Vael y compañeros<sup>30</sup> en Bélgica, donde los niños con una microbiota intestinal colonizada por *Bacteroides fragilis*, al mes de nacidos tenían mayor probabilidad de presentar IMC elevado en la niñez y hasta los 10 años. Esta evidencia confirma la asociación entre abundancia de *Bacteroides* con el aumento rápido de peso.

En forma opuesta al efecto negativo asociado a *Bacteroides* spp, la acumulación de *Bifidobacterium* en la microbiota intestinal de los niños, se asocia a crecimiento normal o adecuado. Así lo afirman Alderete y colaboradores<sup>25</sup> en niños hispanos de 6 meses; mientras que para Dogra e investigadores,<sup>31</sup> la asociación fue con menor adiposidad a los 18 meses en niños de Singapur. A más largo plazo, de acuerdo a Luoto y compañeros,<sup>32</sup> la abundancia de bifidobacterias a los 3 meses en niños fineses, se asocia con crecimiento adecuado durante los primeros 10 años de vida; esto se confirmó en niños de otras poblaciones nórdicas.<sup>27</sup> Este efecto positivo de bifidobacterias sobre el crecimiento, pudiera estar relacionado con regulación epigenética, ya que producen folato, un aportador de grupos metilo para la metilación del ADN.<sup>33</sup>

De la misma manera, la abundancia de *Akkermansia* puede estar relacionada con crecimiento infantil adecuado. Alderete y colaboradores<sup>25</sup> encontraron asociación de este género bacteriano con crecimiento normal a los 6 meses de edad. Además, según Ribo y compañeros,<sup>10</sup> la abundancia de *Akkermansia* spp. al inicio de la vida, se asocia con menor adiposidad y peso normal en la vida adulta, en un modelo murino.

En resumen, la composición de la microbiota intestinal se relaciona con la regulación del peso corporal durante la infancia y la niñez. La explicación podría estar en su producción de metabolitos, elementos que participan en la regulación epigenética, como folato, butirato,

acetato, ATP, NAD<sup>+</sup> y acetil-CoA. Por esto, la disbiosis podría influir negativamente en la regulación epigenética de las células adyacentes y otros grupos celulares, como los hepatocitos y los adipocitos,<sup>33</sup> y así afectar el crecimiento del niño. La mayoría de la información con que se cuenta sobre microbiota y desarrollo infantil, es de población europea. Es innegable que podrían darse algunas diferencias en nuestra población, aunque los géneros estudiados están entre los más generales y permanentes.

**CONCLUSIONES**

En conjunto, toda esta evidencia deja en claro que los primeros meses de vida son críticos para el desarrollo

y salud actuales y futuros de los niños, cuando el amamantamiento no solo es necesario, sino indispensable. Una buena dieta materna, con aportadores de grupos metilo, puede asegurar un crecimiento adecuado y una microbiota en eubiosis, los cuales ayudarán a la prevención de sobrepeso y obesidad en los niños (figura 1).

Se requiere promocionar el amamantamiento y ayudar a las madres con indicaciones prácticas para su alimentación. Antes, se requiere conocer cuáles son los alimentos de uso común en esta región, que aportan compuestos monocarbonados, útiles para instaurar una microbiota intestinal bien equilibrada y asegurar el crecimiento normal de los niños amamantados.



Figura 1. Efecto de los compuestos donadores de grupos metilo en la dieta de las madres, sobre el crecimiento infantil en las etapas prenatal y posnatal. Así como estos compuestos ayudan a la regulación epigenética para un desarrollo fetal óptimo, podrían ser la clave del crecimiento infantil óptimo por la acción directa de la leche materna o por su efecto en la microbiota de los niños amamantados.

## REFERENCIAS

1. Mandy M, Nyirenda M. Developmental origins of health and disease: the relevance to developing nations. *Int Health*. 2018; 10: 66-70.
2. Díaz-Rodríguez M, Pérez-Muñoz C, Carretero-Bravo J, Ruiz-Ruiz C, Serrano-Santamaría M, Ferriz-Mas BC. Early risk factors for obesity in the first 1000 days-relationship with body fat and BMI at 2 years. *Int J Environ Res Public Health*. 2021; 18: 8179.
3. Shamah-Levy T, Vielma-Orozco E, Heredia-Hernández O, Romero-Martínez M, Mojica-Cuevas J, et al. Encuesta nacional de salud y nutrición 2018-19: Resultados nacionales; 2020. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública.
4. Acosta-Berrelleza N, Guerrero-Lara T, Murrieta-Miramontes E, Álvarez-Bastidas L, Valle-Leal J. Niveles de presión arterial en niños y adolescentes con sobrepeso y obesidad en el noroeste de México. *Enferm Univ. n.d.*; 14: 170-5.
5. Dewey KG, Güngör D, Donovan SM, Madan EM, Venkatramanan S, Davis TA, et al. Breastfeeding and risk of overweight in childhood and beyond: a systematic review with emphasis on sibling-pair and intervention studies. *Am J Clin Nutr*. 2021; 114: 1774-90.
6. Trabulsi JC, Smethers AD, Eosso JR, Papas MA, Stallings VA, Mennella JA. Impact of early rapid weight gain on odds for overweight at one year differs between breastfed and formula-fed infants. *Pediatr Obes*. 2020; 15: e12688.
7. Van der Willik EM, Vrijkotte TGM, Altenburg TM, Gademan MGJ, Kist-van Holthe J. Exclusively breastfed overweight infants are at the same risk of childhood overweight as formula fed overweight infants. *Arch Dis Child*. 2015; 100: 932-7.
8. Morgen CS, Larsson MW, Ängquist L, Sørensen TIA, Michaelsen KF. Overweight in childhood of exclusively breastfed infants with a high weight at 5 months. *Matern Child Nutr*. 2021; 17: e13057.
9. Kramer MS, Matush L, Vanilovich I, Platt RW, Bogdanovich N, Sevkovskaya Z, et al. A randomized breast-feeding promotion intervention did not reduce child obesity in Belarus. *J Nutr*. 2009; 139: 417S-21S.
10. Ribo S, Sánchez-Infantes D, Martínez-Guino L, García-Mantrana I, Ramon-Krauel M, Tondo M, et al. Increasing breast milk betaine modulates Akkermansia abundance in mammalian neonates and improves long-term metabolic health. *Sci Transl Med*. 2021; 13: eabb0322.
11. Keikha M, Bahreynian M, Saleki M, Kelishadi R. Macro- and micronutrients of human milk composition: Are they related to maternal diet? A comprehensive systematic review. *Breastfeed Med Off J Acad Breastfeed Med*. 2017; 12: 517-27.
12. Samuel TM, Zhou Q, Giuffrida F, Munblit D, Verhasselt V, Thakkar SK. Nutritional and non-nutritional composition of human milk is modulated by maternal, infant, and methodological factors. *Front Nutr*. 2020; 7: 576133.
13. Berger PK, Fields DA, Demerath EW, Fujiwara H, Goran MI. High-fructose corn-syrup-sweetened beverage intake increases 5-hour breast milk fructose concentrations in lactating women. *Nutrients*. 2018; 10: 669.
14. Fischer LM, da Costa KA, Galanko J, Sha W, Stephenson B, Vick J, et al. Choline intake and genetic polymorphisms influence choline metabolite concentrations in human breast milk and plasma. *Am J Clin Nutr*. 2010; 92: 336-46.
15. Deminice TMM, Ferraz IS, Monteiro JP, Jordão AA, Ambrósio LMCS, Nogueira-de-Almeida CA. Vitamin A intake of Brazilian mothers and retinol concentrations in maternal blood, human milk, and the umbilical cord. *J Int Med Res*. 2018; 46: 1555--69.

16. Lecorguillé M, Teo S, Phillips CM. Maternal dietary quality and dietary inflammation associations with offspring growth, placental development, and DNA methylation.
17. Redruello-Requejo M, Carretero-Krüg A, Samaniego-Vaesken M de L, Partearroyo-Cediel T, Varela-Moreiras G. Quantification, dietary intake adequacy, and food sources of nutrients involved in the methionine-methylation cycle (choline, betaine, folate, vitamin B6 and vitamin B12) in pregnant women in Spain. *Nutr Hosp.* 2021; 38: 1026-33.
18. Pauwels S, Ghosh M, Duca RC, Bekaert B, Freson K, Huybrechts I, et al. Maternal intake of methyl-group donors affects DNA methylation of metabolic genes in infants. *Clin Epigenetics.* 2017; 9: 16.
19. Waterland RA, Kellermayer R, Laritsky E, Rayco-Solon P, Harris RA, Travisano M, et al. Season of conception in rural Gambia affects DNA methylation at putative human metastable epialleles. *PLoS Genet.* 2010; 6: e1001252.
20. Caffrey A, Irwin RE, McNulty H, Strain JJ, Lees-Murdock DJ, McNulty BA, et al. Gene-specific DNA methylation in newborns in response to folic acid supplementation during the second and third trimesters of pregnancy: epigenetic analysis from a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2018; 107: 566-75.
21. Mallisetty Y, Mukherjee N, Jiang Y, Chen S, Ewart S, Arshad SH, et al. Epigenome-wide association of infant feeding and changes in DNA methylation from birth to 10 years. *Nutrients.* 2020; 13: E99.
22. Hartwig FP, Mola CL de, Davies NM, Victora CG, Relton CL. Breastfeeding effects on DNA methylation in the offspring: A systematic literature review. *PLOS ONE.* 2017; 12: e0173070.
23. Sherwood WB, Kothalawala DM, Kadalayil L, Ewart S, Zhang H, Karmaus W, et al. Epigenome-wide association study reveals duration of breastfeeding is associated with epigenetic differences in children. *Int J Environ Res Public Health.* 2020; 17: E3569.
24. Mejía-León ME, Calderón de la Barca AM. Perinatal factors and type 1 diabetes-associated dysbiosis in Mexican infants. *Bol Méd Hosp Infant México.* 2015; 72: 333-8.
25. Alderete TL, Jones RB, Shaffer JP, Holzhausen EA, Patterson WB, Kazemian E, et al. Early life gut microbiota is associated with rapid infant growth in Hispanics from Southern California. *Gut Microbes.* 2021; 13: 1961203.
26. Bäckhed F, Roswall J, Peng Y, Feng Q, Jia H, Kovatcheva-Datchary P, et al. Dynamics and stabilization of the human gut microbiome during the first year of life. *Cell Host Microbe.* 2015; 17: 690-703.
27. Stanislawski MA, Dabelea D, Wagner BD, Iszatt N, Dahl C, Sontag MK, et al. Gut microbiota in the first 2 years of life and the association with body mass index at age 12 in a Norwegian birth cohort. *MBio.* 2018; 9: e01751-18.
28. Caire-Juvera G, Ortega MI, Casanueva E, Bolaños AV, Calderon de la Barca AM. Food components and dietary patterns of two different groups of Mexican lactating women. *J Am Coll Nutr.* 2007; 26: 156-62.
29. Scheepers LEJM, Penders J, Mbakwa CA, Thijs C, Mommers M, Arts ICW. The intestinal microbiota composition and weight development in children: the KOALA birth cohort study. *Int J Obes.* 2015; 39: 16-25.
30. Vael C, Verhulst SL, Nelen V, Goossens H, Desager KN. Intestinal microflora and body mass index during the first three years of life: an observational study. *Gut Pathog.* 2011; 3: 8.
31. Dogra S, Sakwinska O, Soh S-E, Ngom-Bru C, Brück WM, Berger B, et al. Dynamics of infant gut microbiota are influenced by delivery mode and gestational duration and are associated with subsequent adiposity. *MBio.* 2015; 6: e02419-14.



32. Luoto R, Kalliomäki M, Laitinen K, Isolauri E. The impact of perinatal probiotic intervention on the development of overweight and obesity: follow-up study from birth to 10 years. *Int J Obes.* 2010; 34: 1531-7.
33. Mischke M, Plösch T. More than just a gut instinct—the potential interplay between a baby’s nutrition, its gut microbiome, and the epigenome. *Am J Physiol-Regul Integr Comp Physiol.* 2013; 304: R1065-9.