

# RËNDËSIA E 1000 DITËVE TË PARA TË JETËS

## **MODULI II**

**PhD Candidate. HYRIDA  
BASHA**

**Biologe Molekulare**

**Dietologe Klinike**

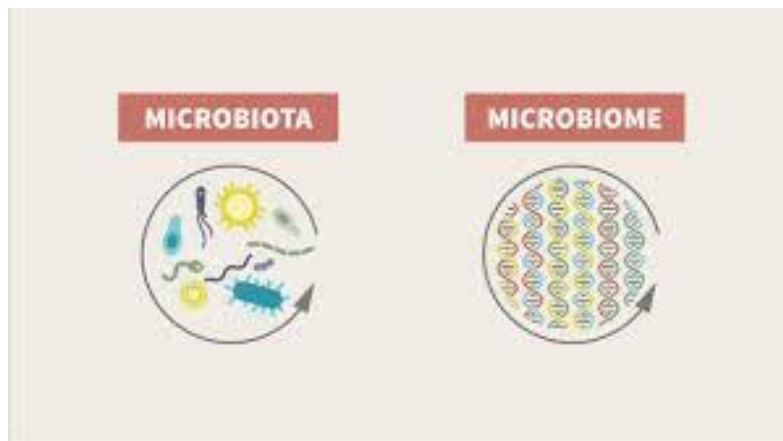
## Tabela e permbajtjes

ZORRA, NJË BOTË NDRYSHE BRENDË TRUPIT TONË .....	3
MIKROBIOMA DHE MIKROBIOTA.....	3
Mikrobioma .....	8
RRITJA DHE ZHVILLIMI: NJË PERSPEKTIVË MIKROBIKE .....	9
DITËT 270–450: 6 MUAJT E PARË TË JETËS.....	11
Mikrobiota e Foshnjëve me lindje te parakohshme .....	11
Zhvillimi i Mikrobiotës së Shëndetshme të Zorrës .....	12
QUMESHTI I GJIRIT DHE MATURIMI I MIKROBIOTËS SË ZORRËS.....	13
NDËRHYRJET NË MIKROBIOTËN E NËNUSHQYER GJATË 1000 DITËVE TË PARË DHE PAS TYRE .....	16
TRAJTIMI I NËNUSHQYERJES .....	17
FMT, REKOLONIZIMI I PLOTË I MIKROBIOTËS INTESTINALE PËRMES TRANSPLANTIMIT TË FECEVE .....	18
MIKROBIOTA E ZORRËS GJATË USHQIMIT KOMPLEMENTAR.....	22
STABILIZIMI I MIKROBIOTËS INTESTINALE DHE FAKTORËT MODULATORË....	24
TA KUPTOJMË DYSBIOZËN INTESTINALE.....	25
Mikroelementet .....	28
KALCIUMI .....	28
VITAMINA B12 .....	28
ZINK .....	28
KOLINA.....	29
Folati.....	30
Jodi .....	30
Acidet yndyrore Omega-3 .....	30
VITAMINA A.....	31
KAROTENOIDET .....	31
Nevoja per mikronutriente.....	32
Si të di nëse bebi ka mungesë në mikronutrientëve?.....	34

## TEMA 1

### ZORRA, NJË BOTË NDRYSHE BRENDË TRUPIT TONË

#### 1.1 Mikrobioma dhe mikrobiota



**Figura 1.** Mikrobiota dhe mikrobioma

Kur bebja lind dhe përballet me ambientin që e rrethon, në javën e parë të jetës së tij zhvillohet mikrobiota intestinale.

Zorra është mikpritëse e 70-80% e qelizave imunitare të trupit të njeriut, pikërisht mikrobiota mbështet zhvillimin e këtyre qelizave imunitare të lindura.

Bifidobakteret janë prodhuesit kryesorë të acideve yndyrore esenciale, prodhues kryesorë të triptofanit (aminoacid), i cili është një lidhës i rëndësishëm i funksionit të trurit dhe zorrës.

Ekzistojnë shumë faktorë që ndikojnë në formimin dhe kolonizimin e zorrës, por çka ka më shumë rëndësi është ushqyerja.

Një kequshqyerje do të na çonte në disbiozë dhe nga kjo e fundit do të kalonim në problem të rënda metabolike.

#### 1.2 Roli i Mikrobiomës në Shtatzëni, Paslindje dhe Fëmijën në Rritje

Kolonizimi bakterial mund të fillojë herët, gjatë zhvillimit fetal. Është menduar më parë se mitra është sterile dhe takimi i parë i foshnjës me mikrobet ndodh gjatë lindjes. Megjithatë, është identifikuar mikrobioma nga placenta , fluidi amniotik, kordoni umbelikal , dhe mekoniumi. Ndryshimet e mikrobiomave në kompozim dhe diversitet fillojnë në trimestrin e parë dhe vazhdojnë të ndryshojnë nëpërmjet

trimestrit të tretë. Këto ndryshime janë zakonisht të lidhura me sindromën metabolike dhe sëmundjet, megjithatë, në rastin e shtatzënisë ato konsiderohen të përfitueshme për gratë shtatzëna, pasi do të mbështesin rritjen e fetusit dhe gjithashtu potencialisht mund të ndihmojnë me kërkesat për energji gjatë periudhës së laktacionit.

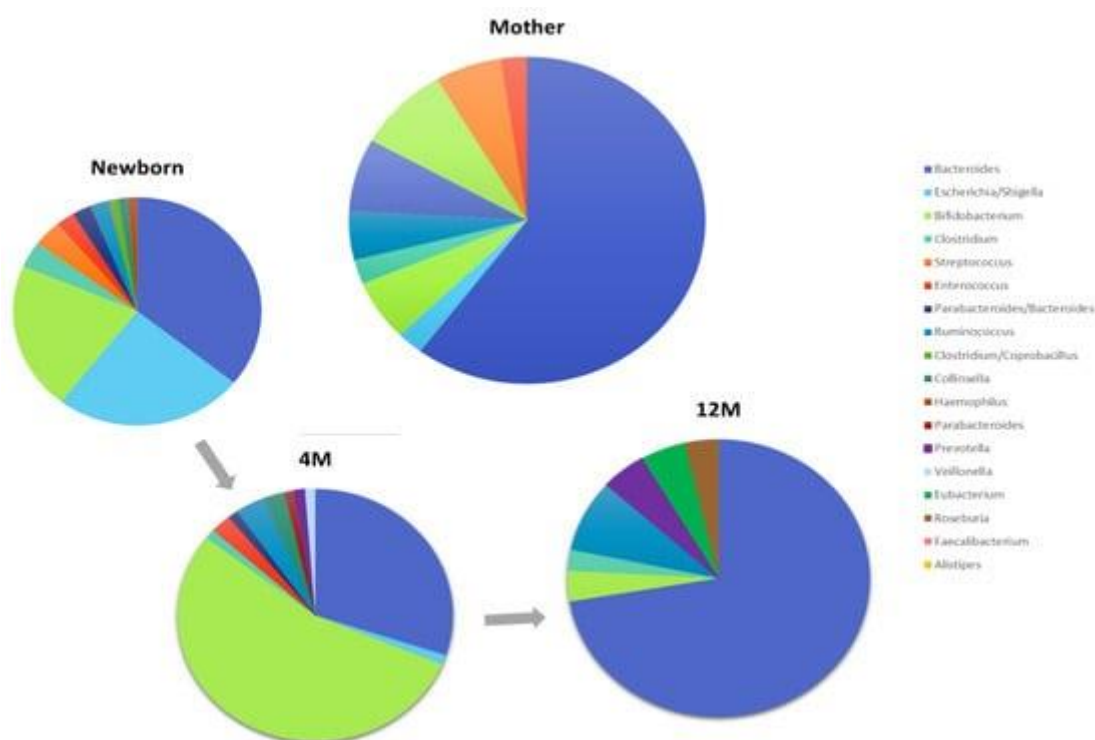
Duke qenë se vetë shtatzania është e lidhur me transformimin e mikrobiomës të zorrëve drejt atij që zakonisht konsiderohet një mikrobiotë obezogjenike, ka edhe studime në të cilat është vlerësuar ndikimi i diabetit gestacional (GDM) dhe/ose obezitetit në mikrobiomë.

Pas lindjes, duhen disa muaj për mikrobiomën e zorrëve të nënës të kthehen në gjendjen para-shtatzënisë. Është treguar që lindja dhe laktacioni nuk ndryshojnë ndjeshëm mikrobiomën e zorrëve, së paku për muajin e parë. Mikrobioma e zorrëve të grave me GDM nuk u kthye në një gjendje "normale", madje edhe pas 8 muajsh pas lindjes. Një popullatë mikrobiale e rëndësishme pas lindjes është ajo e qumështit. Familjet Streptococcaceae, Staphylococcaceae dhe Bifidobacteriaceae janë raportuar të formojnë mikrobiomen baze të qumështit

Mikrobioma e vaginës, gojës dhe lëkurës së nënës gjithashtu kanë një ndikim në atë të foshnjës. Mikrobioma e shëndetshme të vaginës është e dominuar nga lactobacile, dhe në kundërshtim me popullatat mikrobiale të tjera të njeriut, një diversitet më i ulët  $\alpha$  është i lidhur me mikrobiomën e shëndetshme të vaginës. Po ashtu, studimet kanë treguar se kur kjo e fundit është e dëmtuar, mund të kenë ndikim në shkallën e gjatësisë për moshën (LAZ), dhe kështu të influencojnë rritjen e foshnjës. Rëndësia e mikrobiomës orale dhe të lëkurës në shtatzëni është studiuar më pak, por është treguar që ato kanë ndikim në instalimin fillestar të baktereve në zorrën e një foshnje.

Kolonizimi bakterial i traktit gastrointestinal të foshnjës është i ndikuar nga mënyra e lindjes, lloji i ushqimit (ushqimi me gji kundër ushqimit formulë), trajtimi me antibiotikë të foshnjës ose nënës, stili i jetesës dhe vendndodhja gjeografike. Kolonizuesit më të hershëm janë zakonisht bakterie anaerobe fakultative si Enterobacteriaceae, Streptococcaceae dhe Staphylococcaceae, ndërsa kolonizuesit më vonë kanë tendencë të jenë anaerobe strikte, p.sh., Bifidobacterium spp., Bacteroides spp., dhe Clostridia. Është treguar gjithashtu se transmetimi mikrobial nga nëna te foshnja është kompromentuar te foshnjat e lindura me rrugë csariane, pasi vetëm 41% e kolonizuesve të hershëm të foshnjës (në nivelin e specieve) u gjetën nga baktrret i

feces së nënës, ndërsa, në rastin e lindjes vaginale, 72% e specieve u gjetën nga mikrobjomi i feces të nënës. Lindja me prerje cesariane gjithashtu është treguar që ndryshon  $\beta$ -diversitetin mikrobial, në krahasim me foshnjat e lindura ne rruge vaginale. Po ashtu, në një studim të fundit tregohet që një zvogëlim i Bacteroidetes në foshnjat e lindura me prerje cesariane ishte gjithashtu i lidhur me një peizazh metagenomic të ndryshuar gjatë vitit të parë të jetës. Meqenëse Bacteroides spp. janë një specie e rëndësishme në rregullimin e imunitetit intestinal, këto ndryshime mund të kenë pasoja të shëndetshme të zgjatura.



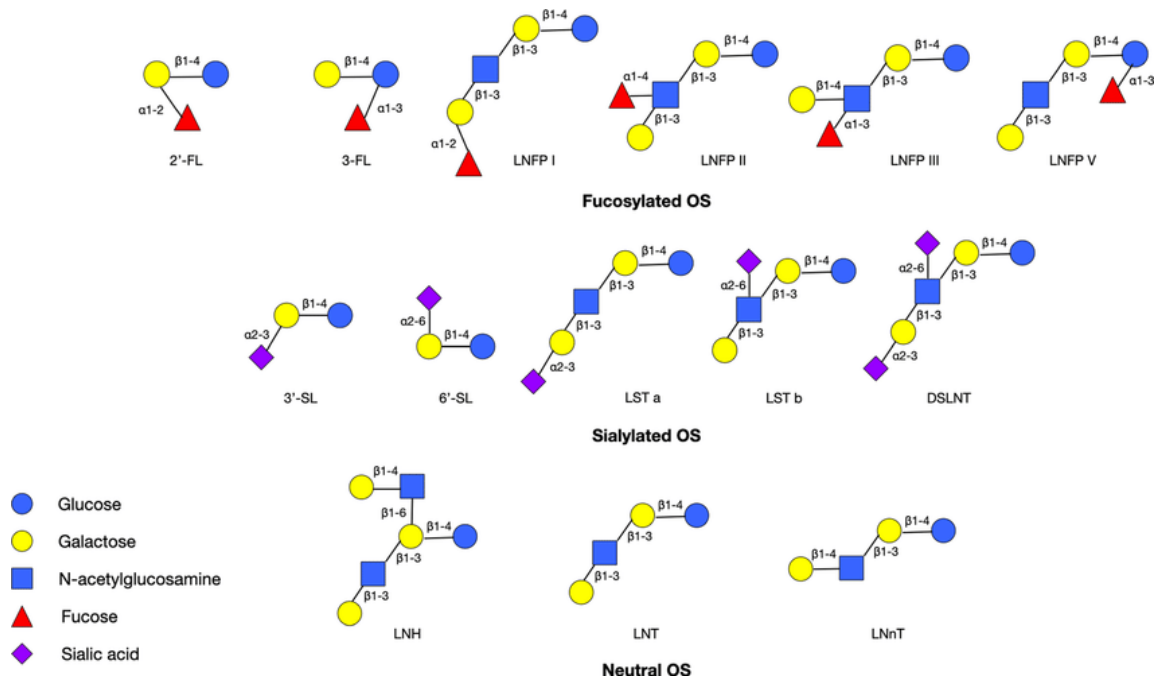
**Figura 2.** Bakteret më të shumta të nënave dhe foshnjave të tyre në moshë të ndryshme (foshnje e re, 4 muaj, dhe 12 muaj).

Vlerat prezantohen si përqindje e numrit të mostrave. Në momentin e lindjes, brenda 24 orëve të para, është vërejtur një diversitet i lartë i llojeve mikrobike në foshnje, por ky zvogëlohet gjatë javës së parë të jetës. Mikrobioma fecale e foshnjave të lindura vaginale është treguar të jetë i pasuruar me Bacteroides spp., Bifidobacterium spp., Parabacteroides spp., dhe Escherichia / Shigella spp., ndërsa mikrobioma fecale e foshnjave të lindura me cesarian është treguar të jetë i pasuruar me Enterobacter spp., Haemophilus spp., Staphylococcus spp., dhe Veillonella spp.

Është e rëndësishme të theksohet se disa prej kolonizuesve të hershëm janë të përkohshëm, për shembull *Haemophilus parainfluenzae* dhe *Prevotella melanogenica*, u gjetën në mostrën fecale të foshnjës në ditën e parë por nuk u gjetën në pikat e mëvonshme të marrjes së mostrave. Meqenëse këto lloje bakteriale zakonisht nuk janë të lidhura me mikrobiomin fecal / zorrën e trashë, ato duket se kanë origjinë nga trakti gastrointestinal (GI). Llojet bakteriale që janë të lidhura me traktin GI, p.sh., *Bacteroides vulgatus*, *Bifidobacterium longum*, dhe *Bifidobacterium breve*, u gjetën gjatë gjithë periudhës së ndjekjes prej 4 muajsh. Përveç kësaj, llojet vaginale, të cilat arritën deri në 16% të mikrobiomit fecal të foshnjës në ditën 1, ishin nën kufijtë e zbulimit në 1 javë moshë.

Në fund të vitit të parë të jetës, kur fëmija ka filluar tashmë të hajë ushqim si të rriturit dhe ka ndaluar ushqimin me gji, mikrobioma e zorrës fillon të konvergojë drejt një profili karakteristik të atyre të të rriturve. Megjithatë, diversiteti bakterial fecal është ende më i ulët. Në një kohortë nga SHBA-ja, është treguar që shpërndarja e përqindjes së *Bifidobacterium* spp., *Ruminococcus* spp., *Veillonella* spp., dhe *Erysipelotrichaceae* zvogëlohet, ndërsa ajo e *Faecalibacterium* spp. dhe *Clostridiales* rritet mes moshës 1 vjeç dhe 2 vjeç. Në fund të vitit të dytë deri në të tretën, kompozita filogjenetike zhvillohet edhe më shumë drejt kompozimit të ngjashëm me atë të të rriturve. Po ashtu, mikrobioma e zorrës do të vazhdojë të zhvillohet. Është treguar te fëmijët dhe adoleshentët edhe pse mikrobioma fillon të ngjajë me atë të të rriturve, ende ka dallime nga mikrobiomi i të rriturve në diversitetin mikrobik dhe rrugët mikrobike gjatë fëmijërisë

**Gjdhënia** është metoda më e mirë për kolonizimin e zorrës për hir të përmbajtjes me HMOS (Human Milk Oligosaccharides). Ndaj nënat që nuk kanë gji, duhet të kujdesen për zgjedhjen e qumështit formulë që të jetë i pasur me oligosakaride të tipit GOS/FOS.



**Figura 3:** Galaktoologosakaridet/ Fruktoligosakaridet

Galaktoologosakaridet/fruktoligosakaridet janë vargje sheqernash prej bimëve. Këto sheqerna parandalojnë problemet me stomakun dhe sistemin tretës të fëmijës dhe ndërkohë parandalojnë alergjitë. Prebiotikët nuk treten dhe as copëtohen, por udhëtojnë nga zorra e hollë në atë të trashë dhe nxisin e mbështesin rritjen e bakteve të mira të traktit digjektiv.

Mikrobiota karakterizohet nga një komunitet kompleks mikroorganizmash si arkea, baktere, kërpudha, viruse dhe protozoarë. Mikrobioma i përket mikrobiotës dhe elementëve strukturale duke përfshirë dhe materialin gjenetik, metabolitet dhe kushtet e mjedisit rrethues.

Tek njerëzit ky komunitet gjendet në lëkurë, mukozën respiratore, orale dhe traktin gastrointestinal duke mbështetur funksionet dhe zhvillimin fiziologjik. Mikrobiota është në evolucion të vazhdueshëm nëpërmjet mekanizmave të shumtë.

Mikrobiota intestinale konsiderohet kritike në maturimin dhe zhvillimin e sistemit metabolik dhe imunitar. Mikrobiota e të sapolindurit karakterizohet nga një diversitet i ulët dhe destabilitet i lartë.

## 1.2 Mikrobioma

përfaqëson një pjesë të vogël të mikrobiotës. Në zorrë mbulon më pak 0.1% të të gjithë komunitetit microbial. Burimi është në rrugë vertikale, nga nëna te fëmija ose horizontal nëpërmjet ambientit. Pjesa më e madhe përfaqësuese e këtij grupi janë *Candida*, *Rhodotorula*, *Malassezia*, *Saccharomyces*, dhe *Debaryomyces*. Disa funksione të këtyre specieve janë:

lehtësojnë ekstraktimin e nutrientëve

Ndihmojnë bujtësin të prodhojë vitamina dhe enzima

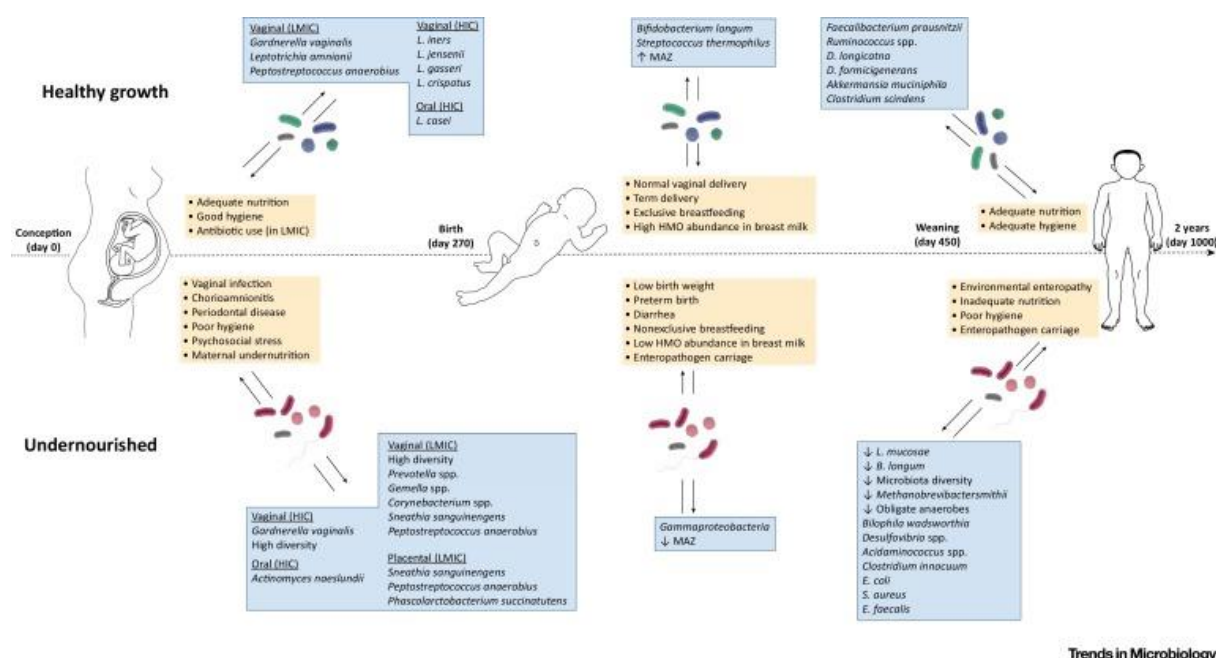
Nxisin antigjenin ta trajtojë sistemin imunitar duke krijuar mbrojtje kundër patogjenëve



## TEMA 2

### 2.1 RITJJA DHE ZHVILLIMI: NJË PERSPEKTIVË MIKROBIKE

Periudha prenatale dhe postnatale e hershme është përcaktuar nga rritje e shpejtë e rrugëve metabolike, endokrine, nervore dhe imune, të cilat ndikojnë dhe mbështesin fuqimisht rritjen dhe zhvillimin e fëmijës. Këto rrugë zhvillohen në bashkërendim dhe janë shumë të varura njëra nga tjetra, me një program të kompleksuar. Dëshmi të reja sugjerojnë se kolonizimi i mikrobeve në trupin njerëzor gjatë jetës së hershme luan një rol kritik në zhvillimin dhe rritjen e fëmijës.



Trends in Microbiology

**Figura 4.** Kolonizimi mikrobik ne fazat e hershme te jetes

Gjatë shtatzënisë, një mikrobiotë vaginale me diversitet të ulët dhe e pasur në *Lactobacillus* është e lidhur me lindje me term dhe peshë normale lindje. Në kontrast, një mikrobiotë vaginale më e diversifikuar, e pasur në *Prevotella* spp., *Gemella* spp., dhe *Corynebacterium*, është e lidhur me reduktimin e skorit të moshës së bebes së lindur. Rritja e shëndetshme është e lidhur me një numër më të madh të *Bifidobacterium longum* dhe *Streptococcus thermophilus* në 6 muajt e parë të jetës. Gjatë kësaj periudhe, kemi një numër më të madh të *Bacteroides* dhe *Bifidobacterium*. Në fëmijëri shfaqet një numër më i lartë i *Akkermansia muciniphila*, *Methanobrevibacter smithii*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Lactobacillus*, dhe

anaerboet të lidhura me rritjen e shëndetshme, ndërsa *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* dhe lloje të tjera janë të lidhura me kequshqyerje.

Gjatë shtatzënisë, rritja dhe zhvillimi fetal janë ndikuar thellësisht nga mjedisi në mitër dhe ndërveprimet fetal-materne. Deficitet e rritjes në mitër janë lidhur me inflamacionin dhe infeksionin maternal dhe placentar. Analiza biogeografike e mikrobiotës maternë në vende të ndryshme të trupit tregon se kompozimi i mikrobiotës së grave shtatzëna është e ndryshme nga ajo e grave jo-shtatzëna, dhe ajo ndryshon gjatë shtatzënisë. Prandaj, mikrobiota prenatale mund të luajë një rol të rëndësishëm në mjedisin në mitër që influencon të dy periudhën e shtatzënisë dhe udhëtimin e rritjes fetale.

Mikrobiota vaginale luajnë një rol kyç në kolonizimin e foshnjës në lindje gjatë lindjes normale vaginale. Megjithatë, dëshmi të reja gjithashtu sugjerojnë se mikrobet në kanalën vaginale mund të ndërveprojnë me fetusin në zhvillim, duke ndikuar kështu në rritjen fetale dhe në kohën e shtatzënisë. Infeksionet vaginale, më së shpeshti vaginoza bakteriale, paraqesin një rrugë të rëndësishme për transmetimin e patogjenëve për të invaduar mjedisin në mitër dhe për të stimuluar kaskadën inflamatorë të lidhur me lindjen parakohe. Megjithatë, shenjat karakteristike të mikrobiotës së përgjithshme vaginale, më shumë sesa patogjenët individualë, gjithashtu kohët e fundit janë lidhur me rritjen e ulët fetale. Në vendet më të ardhurave të larta, mikrobiota vaginale gjatë shtatzënisë zakonisht dominohet nga një nga katër speciet e *Lactobacillus*. Duket se ka dallime gjeografike në mikrobiotën vaginale të grave shtatzëna. Kjo mikrobiotë vaginale e varfër me *Lactobacillus* mund të ndahet më tej në katër nën-lloje të dallueshme, njëra nga të cilat kishte një shkallë të lartë të *Prevotella* spp., *Gemella* spp., dhe *Corynebacterium* spp. Mikrobiota vaginale maternë mund të luajë një rol të rëndësishëm në programimin prenatal që influencon rritjen.

Sëmundja inflamatorë e zorrëve, e cila mund të shkaktohet pjesërisht nga disbioza e zorrëve, është e lidhur me lindje parakohe dhe peshë të ulët të lindjes, e cila gjithashtu është e lidhur me diversitet të ulët të mikrobiotës zorrëve të nënës dhe një ndjeshmëri më të ulët të *Bifidobacterium*, *Streptococcus* dhe *Clostridium*. Disa studime gjithashtu kanë vërejtur një ngjashmëri të ngushtë mes mikrobiotës orale maternë dhe atyre të placentës dhe foshnjës. Në mënyrë interesante, infeksioni periodontal maternë është i

lidhur me një mikrobiom orale jo të mirë duke cuar në lindje të parakohshme pasi goja mund të vepronte si një depo e mikrobeve, të cilat në fund mund të ndikojnë në zhvillimin e fetus. Shkalla e *Actinomyces naeslundii* në saliva materne është e lidhur negativisht, ndërsa *Lactobacillus casei* është e lidhur pozitivisht, me peshën e lindjes. Infeksioni periodontal materne mund të shkaktojë një mjedis inflamator kronik në mitër.

Feçja e parë e foshnjës (meconium) më parë mendohet të ishte sterile, megjithatë studime të shumta që nga atëherë kanë raportuar një shenjaturë të kompleksit të mikrobiotës së meconiumit. Ngjashëm me mikrobiotën placentare dhe amniotike, 16S rDNA është më i përhapur në meconiumin e foshnjëve të lindura parakohe, duke sugjeruar një rol potencial të ekspozimit fetal mikrobial në rritje dhe gjatësi të gestacionit. Megjithatë, ende nuk është e qartë nëse kjo prani mikrobiale është shkak apo efekt i lindjes parakohëse dhe rritjes së dëmtuar. Ekspozimi fetal mikrobial mund të ketë gjithashtu ndikim të gjatë në zhvillimin e sistemit imunitar të pasardhësve, i cili mund të ndikojë në trajektoret e rritjes pas lindjes. Kolonizimi i përkohshëm i mikroorganizmave të lirë nga bakteret gjatë shtatzënisë forcon pjekurinë e sistemit duke rezultuar në mbrojtje më të mirë kundër infeksionit.

## **2.2 Ditët 270–450: 6 muajt e parë të jetës**

Gjatë dhe menjëherë pas lindjes, foshnja ekspozohet ndaj komuniteteve mikrobiale komplekse në mjedisin e jashtëm. Së bashku, përbërja dhe funksioni i mikrobiotës së hershme të foshnjës përcaktohet kryesisht nga mënyra e lindjes, mikrobiota materne, ekspozimi ndaj antibiotikëve, dhe praktikatat e ushqimit në fillimet e jetës. Pasqyra e ushqimit të gjirit luan një ndikim të thellë në rritjen e foshnjës dhe mjedisit mikrobial në fillimet e jetës së hershme, dhe interaksioni midis qumështit dhe mikrobiotës mund të veçohet si një synim kryesor për ndërhyrje.

### ***2.2.1 Mikrobiota e Foshnjëve me lindje të parakohshme***

Mjedisi mikrobial në foshnjë ndikohet thellësisht nga mosha gjestacionale. Gjetjet e fundit sugjerojnë se mikrobiota e zorrës së foshnjëve të lindura parakohe ndjek një model tre-fazësh të montimit, duke filluar me një përbërje të dominuar nga anaerobët fakultativë (kryesisht *Bacilli*; Faza 1), e ndjekur nga zgjerimi i anaerobëve të obliguar dhe metabolizmi i bazuar në fermentim i dominuar nga *Gammaproteobacteria* (Faza

2) dhe Clostridia (Faza 3). Kalimi midis fazave është ndikuar nga mosha postmenstruale (PMA), ushqimi dhe përdorimi i barnave.

### ***2.2.2 Zhvillimi i Mikrobiotës së Shëndetshme të Zorrës***

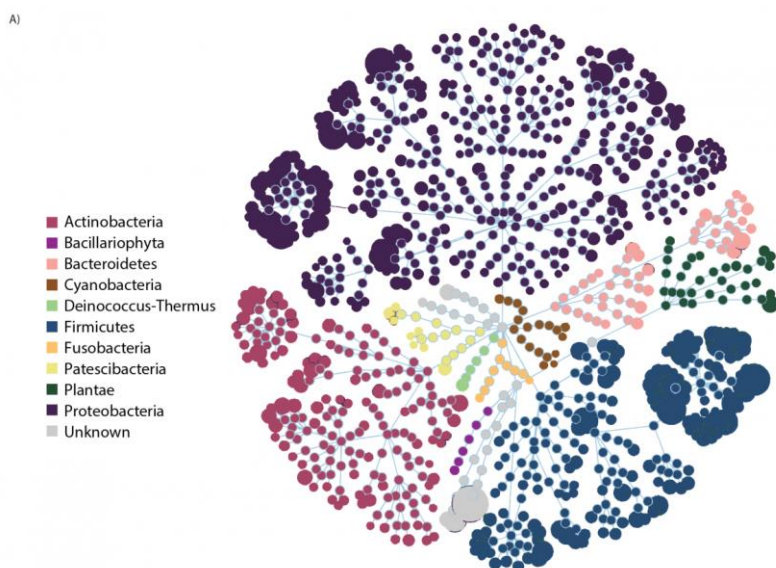
Mikrobiota e shëndetshme e foshnjës përputhet ngushtësisht me mikrobiotën materno të mitres, vaginës, ose lëkurës, në varësi të mënyrës së lindjes. Kolonizatorët e parë të mikrobiotës së foshnjës janë zakonisht anaerobë fakultativë, të ndjekur nga akumulimi i anaerobëve si Bifidobacterium, Bacteroides, dhe Clostridium gjatë 6 muajve të ardhshëm. Diversiteti i mikrobiotës mbetet i ngushtë në moshën foshnjore të hershme dhe është i dominuar nga speciet e përfshira në metabolizmin e oligosakarideve të qumështit njerëzor (HMO) të foshnjat që ushqehen me gji. Është vlerësuar se 25–30% e mikrobiotës bakteriale të foshnjës vjen nga qumështi i gjirit. Mjedisi i mikrobiotës së fillimit të jetës luan rolet e rëndësishme në rritjen dhe maturimin e sistemeve endokrine, imune mukozale dhe nervore qendrore.

Një nga sfidat e fushës së mikrobiotës, megjithatë, është në përcaktimin e një mikrobiote 'normale' ose 'të shëndetshme', e cila mund të ndryshojë thellësisht midis gjinisë dhe nëpër moshat e ndryshme, rajone gjeografike, dhe kontekste mjekësore të ndryshme.

## TEMA 3

### 3.1 QUMESHTI I GJIRIT DHE MATURIMI I MIKROBIOTËS SË ZORRËS

Mjedisi mikrobial te foshnjat preterme duket të jetë i rikuperuar nga ushqyerja me gji. Gjiri përmban një mikrobiotë të ndryshueshme, sipas peshës dhe mënyrës së lindjes, dhe midis popullsisë, por zakonisht është karakterizuar nga Proteobacteria (për shumicën e kohës *Pseudomonas*), *Staphylococcus* dhe *Streptococcus*, dhe është kompozicionisht i ndryshëm nga mikrobiomi i lëkurës, oral dhe zorrës.

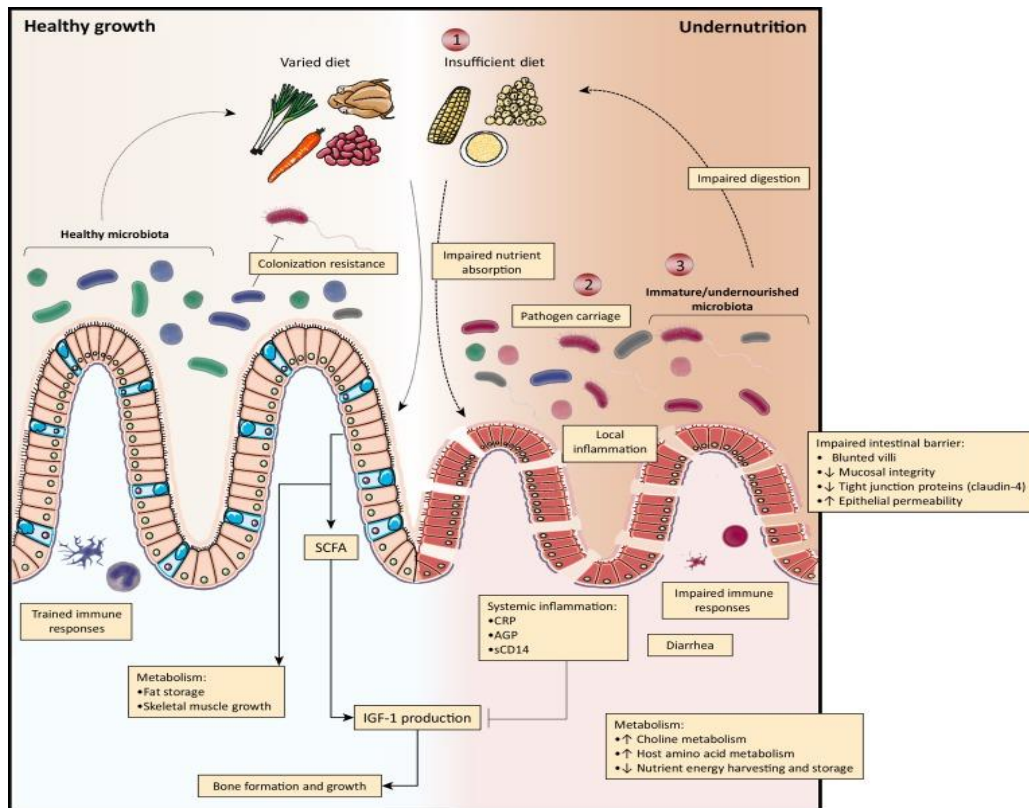


**Figura 5.** Mikrobiota e gjirit te nenes

Marrëdhënia mes mikrobiotës së gjirit dhe rritjes së foshnjave nuk është hetuar; megjithatë, studimet e fundit e mbështesin rolin themelor të HMO-ve në përcaktimin e fenotipit të rritjes. Faktorët gjenetikë ndikojnë në prodhimin e HMO-ve, ku personat që mbartin një gjen aktiv fukoziltransferazë 2 (FUT2), të njohur si sekretorë që prodhojnë më shumë HMO. HMO-të individuale janë lidhur me rritjen dhe antropometrine e foshnjave.

Nga casti i heqjes së gjirit dhe futja e ushqimeve të fortifikuara fillon një rritje të shpejtë në diversitetin strukturor dhe funksional të mikrobiotës së foshnjave, duke krijuar një gjendje maturimi, si te të rriturit. Kjo mikrobiotë e maturuar dominohet nga lloje të afta për të degraduar glikanet, muginën dhe karbohidratet komplekse, si dhe për prodhimin e acidit yndyror varg shkurtër. Në të njëjtën kohë, periudha nga hyrja e ushqimeve komplementare (6 muaj) deri në moshën 2 vjeçare paraqet një periudhë të rëndësishme për rritjen e fëmijëve, veçanërisht rritjen lineare. Pas 6 muajsh, fëmijët në vende me të ardhura të ulëta dhe të mesme (LMICs) bëhen të ekspozuar ndaj një numri më të madh patogjenësh përmes ujit, ushqimeve të forta, dhe mjedisit përreth. Ky ekspozim i rritur ndaj organizmave patogjenë mund të ndërhyjë në montimin normal të mikrobiotës së zorrëve dhe kështu të dëmtojë rritjen. Studimet kanë vërejtur se bartja e enteropatogjenëve fillon shumë herët në foshnjat dhe është pothuajse e përgjithshme te fëmijët në vende të varfra LMIC në dy vitet e parë të jetës.

Të dhënat e fundit nga studimi MAL-ED në shtatë LMIC të ndryshme kanë vërejtur se foshnjat bartnin në mesatare të paktën një enteropatogjen në feçet jo diarreike. Një numër më i lartë i patogjenëve ishte në marrëdhënie të kundërt me rritjen ponderale dhe lineare në dy vitet e para të jetës. Giardia dhe patogjenët e lidhur me inflamime në enteron, dhe ata të përfshirë në shkatërrimin e mukozës, dukej se kishin ndikimin më të thellë në inflamacionin sistemik, inflamacionin e zorrës. Efekti inflamator patogjen i Giardias është i varur nga ndërveprimi i tij me mikrobiotën dhe amplifikohet përmes bashkëinfeksionit me Escherichia coli enteroagregativ. Ky ndërveprim midis patogjenëve të zakonshëm enterikë dhe mikrobiotës mbetet i pakërkuar, dhe shumë pak dihet nëse patogjenët enterikë shqetësojnë kompozimin dhe funksionin e mikrobiotës.



Trends in Microbiology

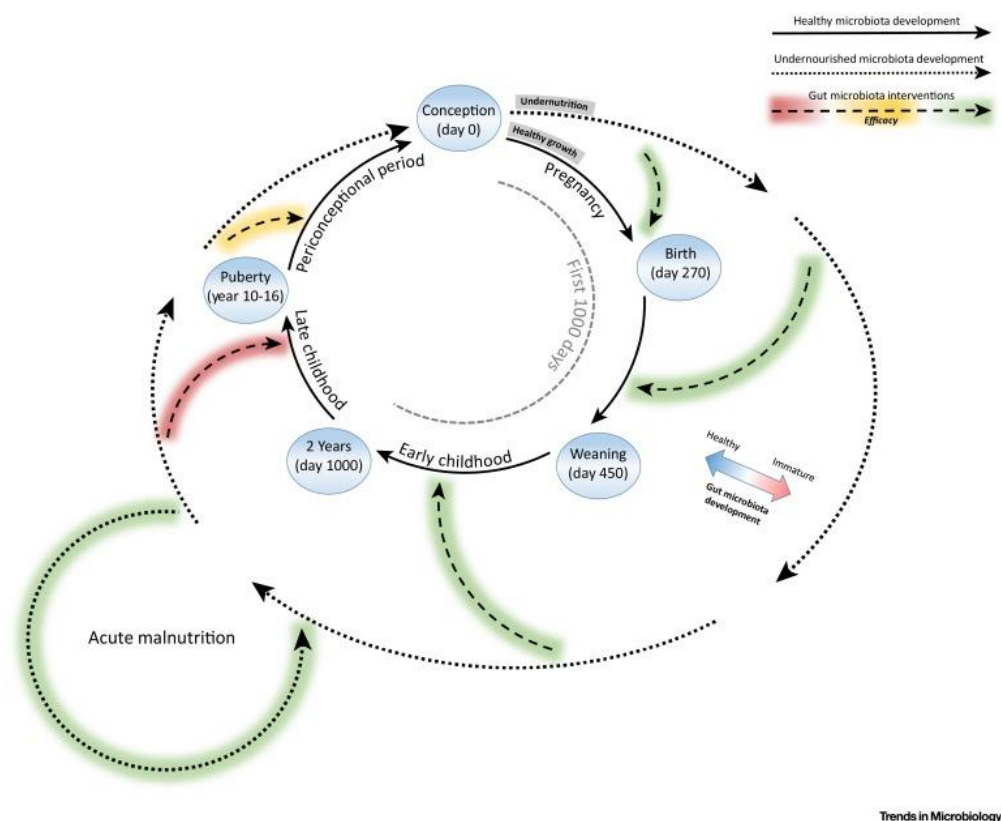
**Figura 6.** Diversiteti strukturor dhe funksional i mikrobiotes se femijeve pas futjes se ushqimeve te fortifikuara

Integriteti strukturor dhe funksional i barrierës intestinale është rregulluar me kujdes nga përbërja mikrobike e zorrëve te foshnjat e shëndetshme. Mikrobiomi i shëndetshëm gjithashtu ofron rezistencë kolonizuese kundër patogjenëve invadorë. Ndërveprimi midis mikrobiotës dhe sistemi imunitar ruajnë homeostazën imune dhe njohjen e antigjenëve. Mikrobioma gjithashtu rregullon aktivitetin e boshtit somatropik (GH/IGF-1) për të stimuluar rritjen në fazën e hershme, nëpërmjet mekanizmave që mbeten të panjohur. Mikrobiomi luan një rol kritik në metabolizmin e nutrientëve dhe hostit, duke ndikuar në tretje, absorbim dhe ruajtjen e energjisë. Një mikrobiom disbiotike në fazën e hershme mund të dëmtojë secilën nga këto rrugë që lidhen me rritjen. Këto dëme intestinale mund të kontribuojnë në disfunksionin enterik mjedisësor (EED), inflamacionin kronik sistemik, morbiditetin infektiv dhe diarrean, secila prej të cilave mund të dëmtojë trajektoret e rritjes. Disbioza e mikrobiotës gjithashtu mund të dëmtojë metabolizmin e nutrientëve kyç, duke përfshirë aminoacidet esenciale, duke parandaluar kështu rritjen normale. Kompozita e çrregulluar e mikrobiomës intestinale mund të dëmtojë prodhimin normal të hormoneve të rritjes.

## TEMA 4

### 4.1 NDËRHYRJET NË MIKROBIOTËN E NËNUSHQYER GJATË 1000 DITËVE TË PARË DHE PAS TYRE

Procesi ciklik i nënushqyerjes ngre pyetje rreth se cila është periudha më efektive në të cilën të ndërhyhet.



**Figura 7.** Procesi ciklik i nënushqyerjes

Cikli i jetës përmban ditare të mundësive në të cilat terapitë e orientuara nga mikrobiota mund të jenë më të pranueshme për ndërhyrje në mënyrë që të përshpejtojnë rritjen. Mikrobiota e nënës mund të ndikojë në rritjen fetale dhe në zgjatjen e shtatzënisë. Optimizimi i shëndetit oral, higjienës dhe ushqimit të gjatë shtatzënisë nënës mund të ndihmojë në përmirësimin e mikrobiomës në gojë, vaginë dhe zorrë në mënyrë që të parandalojë stimuli inflamator ose translokimin e baktereve dhe toksinave në fetus duke kufizuar kështu rritjen fetale. Asamblimi i mikrobiotës në fillimin e foshnjërisë mund të jetë një periudhë kritike në të cilën ndërhyrjet mund të jenë të suksesshme. Ndërhyrjet probiotike menjëherë pas lindjes mund të rrisin në mënyrë të rëndësishme peshën dhe të parandalojnë infeksionet. Dy vitet pasuese përfaqësojnë një periudhë asambleje mikrobiotike. Nga periudha e 2 viteve deri në



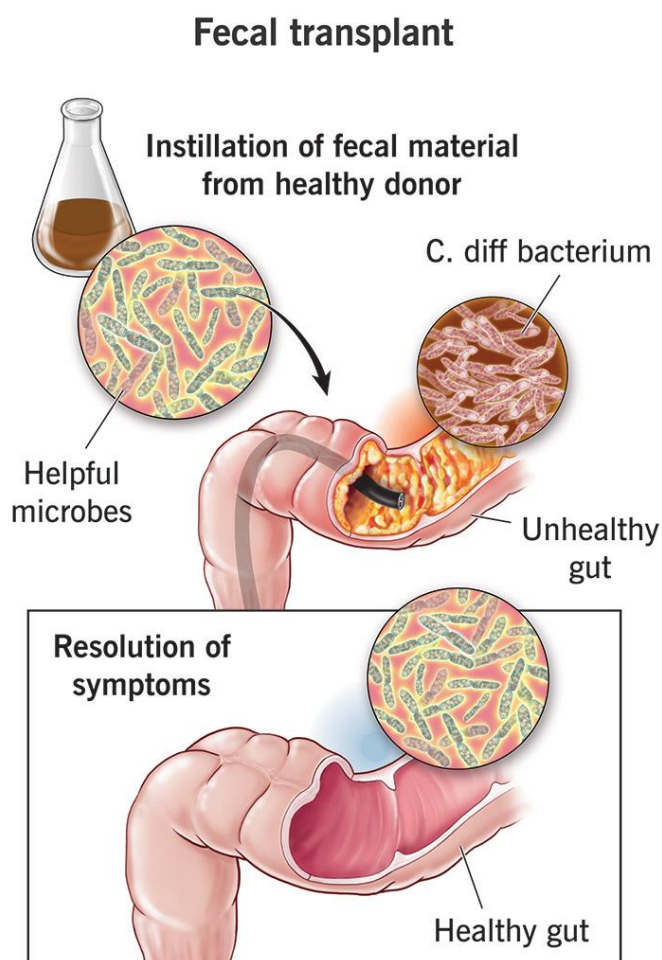
adoleshencë, ndërhyrjet e orientuara nga mikrobiota mund të jenë më pak efektive për rritjen; megjithatë, në raste të nënushqyerjes së rëndë akute, disa terapi mund të jenë efektive. Periudha para shtatzënisë mund të përfaqësojë një dritare tjetër të mundësive në të cilën të synojmë mikrobiomën e nënës për të optimizuar rritjen fetale. Shigjetat jeshile paraqesin dritaret e mundësive në të cilat mikrobiota mund të jetë më e pranueshme për ndërhyrje, ngjyrë portokalli paraqet periudhat në të cilat efektet e këtyre ndërhyrjeve janë më pak të qarta, dhe shigjetat e kuqe paraqesin periudhat në të cilat ndërhyrjet e orientuara nga mikrobiota nuk kanë gjasa të kenë një ndikim substancial në rritjen e fëmijëve.

#### **4.2 Trajtimi i nënushqyerjes**

Ndërhyrjet e orientuara nga mikrobiota e zorrës jo vetëm parandalojnë, por edhe të ndihmojnë në trajtimin e të dy llojeve të nënushqyerjes akute dhe kronike. Megjithatë, ushqimet terapeutike të gatshme për përdorim (RUTFs) aktualisht janë të pamjaftueshme për të rikthyer në mënyrë të qëndrueshme maturitetin e mikrobiotës, i cili kthehet në një gjendje jo të pjekur 3-4 muaj pas trajtimit. Ndërhyrjet e ardhshme duhet të shqyrtojnë përdorimin e trajtimit të kombinuar të ushqimit plus ndërhyrjeve të orientuara nga mikrobiota për të rikthyer në mënyrë të qëndrueshme maturitetin e mikrobiotës dhe rritjen e shëndetshme.

Fundja, ashtu siç është vërejtur nëpërmjet rikthimit të shpërndarjes metabolike në nënushqyerjen e theksuar, recolonizimi i plotë i mikrobiotës intestinale përmes transplantimit të fecesve (FMT) nga dhurues të shëndetshëm posedon potencialin për të rikthyer funksionin intestinal, homeostazën metabolike dhe rritjen.

### 4.3 FMT, rekolonizimi i plotë i mikrobiotës intestinale përmes transplantimit të feceve



Cleveland Clinic ©2023

**Figura 8.** Fecal Microbiota Transplantation (FMT)

Fecal microbiota transplantation (FMT) është një procedurë mjekësore për të transplantuar një mostrë të vogël feçesh nga një kolon i shëndetshëm në një kolon të sëmurë. Çdo mostrë e shëndetshme e feçes përmban mijëra mikrobiota të dobishme që mund të përmirësojnë shëndetin e kolonit të sëmurë në një gamë të gjerë mënyrash. Ofrohet kjo terapi për të trajtuar një infeksion bakterial të rëndë në kolon. Transplantimi i feçes rekomandohet aktualisht dhe është vërtetuar efektiv si trajtim për infeksionin e vazhdueshëm me Clostridium difficile (CDI). C. difficile është një bakter invaziv që mund të jetë rezistent ndaj trajtimit me antibiotikë. Kur antibiotikët

nuk janë të suksesshëm, transplantimi feçes shpesh është i suksesshëm në trajtimin e infeksionit me C. diff.

Gjithashtu mund të jetë i dobishëm për shumë sëmundje të tjera. Mikrobiomi i zorrës ka efekt të gjerë në sistemin tretës, metabolizmin dhe sistemin imunitar. Disa sëmundje që trajtohen janë:

- Sëmundja e zorrëve inflamatore (ose IBD, duke përfshirë kolitin ulceroz dhe sëmundjen e Crohn).
- Sindromi i zorrës së irrituar (IBS).
- Obeziteti.
- Sëmundje të mëlçisë.
- Diabeti.
- Alergjite ushqimore.
- Spektri i çrregullimeve autiste (ASD).
- Çrregullimet e ankthit.
- Depresioni.
- Skleroza multiple (MS).

Mikrobiota fekale mund të kalohet në traktin gastrointestinal në mënyra të ndryshme. Aktualisht, vetëm dy terapi me mikrobiotë fekale janë miratuar nga Administrata për Ushqimin dhe Barnat e Shteteve të Bashkuara (FDA): enëma dhe kapsula orale.

Metodat e transplantimit feçesh përfshijnë:

- Kolonoskopia. Një kolonoskopi përfshin kalimin e një tubi të hollë me një kamerë të vogël të lidhur në kolonin përmes rektumit. Tubi (kolonoskopi) progreson ngadalë nga një anë e zorrës së tek tjetra. Kjo ka qenë historikisht metoda e preferuar për transplantim feçesh.
- Endoskopia e sipërme. Kalohet një tub i ngjashëm (endoskop) nga goja ose hunda, përmes ezofagut në stomak ose zorrën e hollë. Kjo është një alternativë për njerëzit që

nuk mund të bëjnë një kolonoskopi. Por ka një shkallë suksesi më të ulët sepse mikrobiota duhet të udhëtojë përmes zorrës së hollë për të arritur në kolon.

- Enema. Një enema dorëzon terapinë përmes një tubi të futur në rektum. Mikrobiota fekale mund të shpërndahen nga rektumi në lartësinë e kolonit pa rrezikuar ndonjë ndryshim të rëndësishëm të mjedisit, ashtu si do të bëhej në zorrën e hollë. Terapia e parë e miratuar nga FDA për mikrobiotën feçale, është RBL ose Rebyota™ (mikrobiotë feçale) e transplantuar përmes enemas.

- Kapsulë orale. Kapsulat e transplantimit feçesh janë kapsula që përmbajnë mikrobiotë feçale të kriogjenizuar, të gjallë. Kapsulat janë të dizajnuara për të mbetur të tëra derisa të arrijnë në kolonin tuaj. Terapia më e fundit e miratuar nga FDA për mikrobiotën feçale, SER-109 ose VOËST™ (spore mikrobiotike feçale, gjallë-brpk) është një kapsulë orale që përmban lloje të zgjedhura të bakteve të përhapura nga fecat, të quajtura spore të Firmicutes.

Si trajtohet feçja për transplantim?

Fecet e dhuruara përzieren me solucionin salin steril dhe pastaj filtrohen, prodhojnë një lëndë të lëngshme. Lëngu mund të përdoret menjëherë, veçanërisht nëse është për një person të caktuar. Nëse jo, shkon në një bankë dhuruesish.

Kush janë dhuruesit e transplantit fekal?

Dhuruesi i transplantit tuaj fekal mund të jetë dikush që e njihni, ose mund të jetë një dhurues anonim që dorëzohet në një bankë dhuruesish. Dy produktet e mikrobiotës fekale aktualisht të miratuara nga FDA prodhohen paraprakisht. Prodhuesit gjenerojnë, kontrollojnë dhe procesojnë materialin e dhuruar.

Cilat janë kriteret e kualifikimit (ose diskualifikimit) për të qënë një dhurues transplantimi fekal?

Vullnetarët dhurues fekal bëjnë teste të gjakut dhe teste fekale që kontrollojnë për sëmundje të ndryshme gastrointestinale që mund të transmetohen me feçet e tyre. Ata mund të bëjnë gjithashtu një analizë të urinës dhe një histori mjekësore orale. Vullnetarët mund të përjashtohen si dhurues potencialë feçal nëse vlerësimi i tyre tregon ndonjë nga këto:

- Bakteret tjera invasive dhe/ose rezistente ndaj antibiotikëve, siç është E. coli. Edhe nëse këto baktere janë nën kontroll brenda kolonit të dhuruesit, ato mund të shkaktojnë një infeksion në një kolon të sëmurë.

- Infeksione virale, duke përfshirë viruse të gripit dhe infeksione kronike si hepatiti viral, HIV dhe COVID-19. Edhe virusi i virusit të Barr Epstein mund të bëhet aktiv sërish.

- Parazitët zorrë.

- Trajtimi i fundit me antibiotikë.

- Përdorimi i substancave.

- Sëmundjet e zorrëve inflamatore.

- Sëmundjet autoimune.

- Çrregullimet metabolike trashëguese.

- Historia familjare e kancerit.

Avantazhi i transplantimit të mikrobiotës fekale për infeksionin me C. diff?

C. diff është një bakter i zakonshëm i zorrëve që jeton në shumë kolone të shëndetshme pa shkaktuar dëm. Vetëm disa antibiotikë mund të trajtojnë infeksionin me C. diff, edhe pse nuk funksionojnë gjithmonë sepse antibiotikët i vrasin bakteret, por jo edhe sporet. Gjatë kohës që mikrobiomi i barkut mbetet i dobët, infeksioni me C. diff mund të kthehet. Në disa persona, ai kthehet shumë shpesh.

Duke mbjellë lloje të tjera të mikroorganizmave në zorrë, transplantimi i mikrobiotës fekale ndihmon në ristabilizimin e një mikrobiomi të shëndetshëm që mund të përballen me C. diff. Këto baktere më të dobishme konkurrojnë me sporet e C. diff, duke parandaluar kthimin e infeksionit pas trajtimit me antibiotikë.

## TEMA 5

### 5.1 MIKROBIOTA E ZORRËS GJATË USHQIMIT KOMPLEMENTAR

Kolonizimi bakterial i zorrës gjatë foshnjërisë është një ngjarje kritike që vendos tolerancën orale dhe krijon një trakt tretës funksional. Para heqjes së gjirit, mikrobiota e zorrës zakonisht është e pasuruar nga bakteriet prodhuese të laktatit; ndërkohë, kur ushqimet e tjera filluan të introduktohen në dietë, ka një rritje në numrin e baktereve që janë në gjendje të përdorin një varietet më të madhe të karbohidrateve dhe vitaminave. Gjatë ushqimit komplementar, mikrobiota e zorrës karakterizohet nga një diversitet më i lartë në terma të specieve bakteriale, veçanërisht Enterococci, Enterobacteria, Clostridi, dhe Bacteroides, dhe nga një shkallë e lartë e baktereve anaerobe. Fluktuacionet në shkallën e Actinobacteria dhe Firmicutes në gjashtë muajt e parë të jetës duket se janë të dobishme për parandalimin e Alergjive të Ushqimit. Për më tepër, progresioni në ushqimin komplementar është i lidhur me një shkallë të lartë të Lachnospiraceae dhe Ruminococcaceae spp., dhe me një zvogëlim në Bifidobacterium spp. Kjo është rezultat i një tranzicioni nga një komunitet i zorrës i promovuar nga gjiri i Bifidobacteria drejt një komuniteti mikrobial i zorrës i promovuar nga fibra dhe proteina (që është më i diversifikuar). Kohëzgjatja e introduktimit të ushqimit komplementar është e rëndësishme në terma të ndikimit në diversitetin e mikrobiotës së foshnjës. Një introduktim i hershëm i ushqimeve të vajit (para tre muajve kundër më vonë) është i lidhur me një diversitet më të lartë të mikrobiomës së zorrës dhe një rritje në kompozimin e SCFA-së fecale (sidomos butirati) në 12 muaj. Sipas hulumtimit të fundit, përqëndrimet më të larta fecale të butiratit dhe propionatit të rriturit mund të lidhen me rezultate metabolike më të këqija; ndërkohë, nivelet më të larta serike të SCFA-ve mund të jenë të lidhura me shëndet më të mirë. Megjithatë, studimet ekzistuese nuk janë konkluzive për foshnjat. Një studim longitudinal paraprak i kryer nga Pannaraj et al. tregoi se heqja e hershme nga gjiri është e lidhur me një ndryshim më të shpejtë të kompozicionit të mikrobiotës së zorrës: për shembull, do të kishte një zvogëlim në Bifidobacteria spp. Vendosja dhe zhvillimi i mikrobiotës së foshnjës vazhdon edhe pas ushqimit komplementar, deri në moshën tre vjeçare, kur mikrobiota e zorrës së fëmijës duket më e ngjashme me atë të një të rrituri. Studimet e fundit sugjerojnë se një model tipik i mikrobiotës së zorrës së të rriturve mund të mos jetë i vendosur para adoleshencës. Për shembull, studimi

Learning Early About Peanut Allergy (LEAP) tregon se introduktimi i hershëm (4-11 muaj) i arrës në dietat e fëmijëve që kanë rrezik të lartë për zhvillimin e Alergjive të Arrës është efektiv në zvogëlimin e zhvillimit të alergjive të arrës, në krahasim me shmangien. Megjithatë, këto rezultate nuk duket të jenë të lidhura me ndryshime të veçanta në kompozicionin e mikrobiotës së zorrës, por më shumë me prodhimin e IgG4 specifik që luajnë një rol mbrojtës kundër zhvillimit të alergjive. Është propozuar që 17 javët e para të jetës janë një pikë kryesore, me introduktimin e ushqimit komplementar para kësaj kohe duket të lehtësojë sëmundjet alergjike, ndërsa introduktimi i ushqimeve solide pas kësaj kohe duket të promovojë tolerancën imune. Kjo është më shumë se sa për shkak të faktit që ushqimet e introduktuara pas moshës së 17 javëve janë kryesisht fruta dhe perime, të cilat konsiderohen të kenë potencial të ulët alergjik dhe janë në gjendje të promovojnë mekanizma imunologjikë jo-alergjikë specifikë. Frutat dhe perimet në fakt janë në gjendje të nxisin ndryshimin e qelizave. Fundja, një praktikë ushqimi komplementar duket se ndikon në kompozicionin e mikrobiotës së zorrës te fëmijët; konkretisht, ushqimi i udhëhequr nga fëmija është i lidhur me diversitetin më të ulët të mikrobiotës së zorrës dhe një zvogëlim në numrin e Lachnospiraceae , që është i lidhur me ndjeshmërinë ndaj vezës .

Dysbioza mikrobike e zorrëve; mund të paraprijë shfaqjen e Alergjive të Ushqimit. Faktikisht, reagimi alergjik rritet nga një ndryshim i hershëm në kompozicionin e mikrobiotës së zorrëve, i lidhur me një shkatërrim parakohe të barrierës epiteliale të zorrëve. Është treguar se ndjeshmëria ndaj ushqimit është e lidhur me një zvogëlim në diversitetin e mikrobiotës së zorrëve, së bashku me një rritje në shumëllojshmërinë e Enterobacteriaceae dhe një zvogëlim në shumëllojshmërinë e Bacteroidaceae dhe Ruminococcaceae. Përdorimi i tepërt i antibiotikëve është një faktor rreziku i rëndësishëm në shkaktimin e dysbiozes intestinale, pasi që ndryshon diversitetin e mikrobiotës së zorrëve. Bakteriet e zorrëve luajnë një rol kryesor në modulimin e tolerancës imune duke reduktuar popullimet bazofile cirkuluese, duke promovuar integritetin e barrierës epiteliale (sinjalet mikrobike janë në gjendje të modulojnë prodhimin e mukozës, mukinë dhe occludinë), dhe duke induktuar diferencimin e qelizave. Të dhënat e fundit tregojnë se një dietë e pasur me yndyra nxit një rritje në substancat alergjike, për shkak të një disekuilibri midis baktereve "të mira" dhe "të këqija" intestinale. Në veçanti, një dietë e pasur me yndyra rrit numrin total të mikroflorës anaerobe dhe numrin e Bacteroides spp. dhe zvogëlon shumëllojshmërinë

fecale të *Bifidobacteria* spp. Nëse kjo marrëdhënie bëhet e pavendosur, mund të ndodhin disa procese patologjike. Mikrobiota e zorrëve të fëmijëve të prekur nga FA karakterizohet nga një zvogëlim në *Bacteroides*, *Bifidobacteri*, dhe *Clostridi* spp., me një shumëllojshmëri në *Anaerobacter* spp. Në të njëjtën kohë, Azad et al. tregoi se ka një diversitet të ulët në speciet bakteriale në mikrobiotën e zorrëve të fëmijëve të ndjeshëm ndaj ushqimit, së bashku me një shumëllojshmëri relative në *Bacteroides* spp. Është treguar se, në mikrobiotën e zorrëve të foshnjave me FA, ka një zvogëlim në bakteriet prodhuese të butiratis, shoqëruar nga kolonizimi nga *Clostridium* *paraputrificum* dhe *tertium*. Për më tepër, ka dallime në kompozicionin e mikrobiotës së zorrëve të fëmijëve që kanë FA-në në tetë vitet e parë të jetës dhe atyre që nuk e kanë: në grupin e parë, *Firmicutes* janë më të përhapura, ndërsa, në të dytin, ka një shumëllojshmëri më të lartë të *Bacteroidota*. Në të ardhmen, përdorimi i prebiotikëve dhe probiotikëve (p.sh., *Lactobacillus rhamnosus*) mund të ndihmojë në modifikimin e kompozicionit të mikrobiotës së zorrëve, veçanërisht te fëmijët me histori familjare të atopisë dhe te ata që lindën me CS. Në të njëjtën kohë, qasje inovative, siç është përdorimi i sinbiotikëve dhe transplantimi i mikrobiotës fecale, mund të krijojnë ndryshime radikale në këtë fushë.

## **5.2 Stabilizimi i mikrobiotës intestinale dhe faktorët modulatorë**

Stabilizimi i mikrobiotës realizohet nga faktorë të ndryshëm ndërmjet mjedisit dhe bujtësit.

Varet shumë nga mosha e shtatzënisë, mosha e lindjes, mënyra e lindjes, ushqyerja e fëmijës, trajtimi me antibiotik dhe ekspozimi mjedisor. Duhet pasur parasysh se zorrën e bebes mund ta kolonizojnë si mikrobe të mira edhe ato të dëmshme, duke përcaktuar kështu një ndikim në shëndetin e fëmijës në tërësi. Gjatë zhvillimit të mikrobiotës, ndryshimet brenda llojit njihen si diversiteti alfa, ndërkohë ndryshimet ndërmjet llojit njihen si diversiteti beta. Me kalimin e moshës, diversiteti alfa rritet ndërkohë ai beta ulet.

Rreth moshës 6 muaj, ushqyerja me gji bëhet e pamjaftueshme për kërkesat nutricionalë të bebes. Paralelisht frekuenca e ushqyerjes me gji bie. Kjo situatë është derisa bebja shkon 2 vjeç. Ky kalim shoqërohet me ndryshime të mëdha, por duhet pasur parasysh që të bëhet kalim gradual për të pasur më shumë përfitim për mikrobiotën e bebes.



Shumica e ndryshimeve karakteristike janë:

Ngjashmëria me mikrobiotën e të rriturit. Ky stabilitet arrihet rreth moshës 2. 5-3 vjeç.

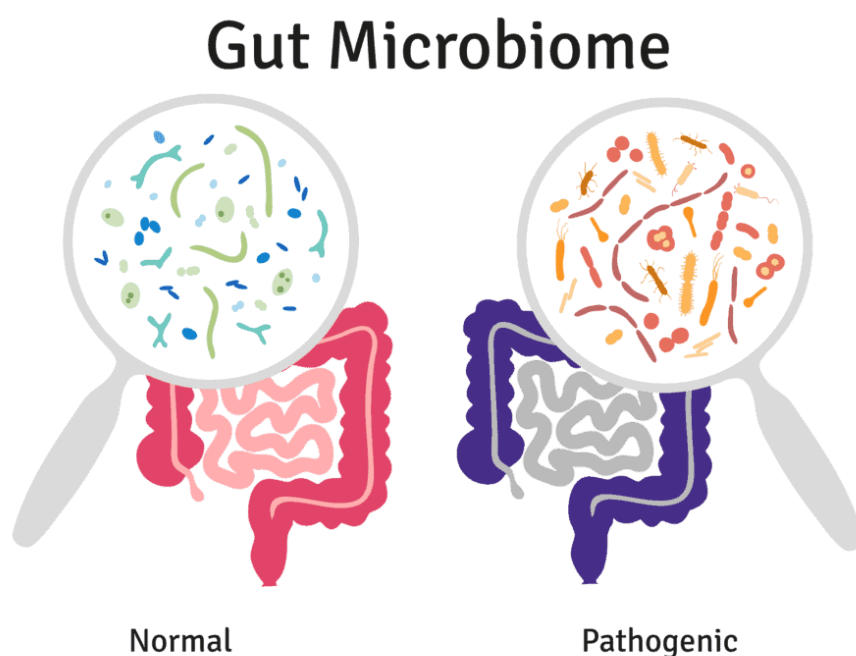
Duhet theksuar se faktorët e periudhës postnatale (pas lindjes) si stresi, prishja e ritmit cirkadine, vendndodhja gjeografike, stili i jetesës në familje dhe ekspozimi ndaj duhanit, alkoolit e drogave mund gjithashtu të ndikojë potencialisht në shkatërrimin e mikrobiotës. Po ashtu kanë një ndikim të madh ndërkomunikimet tru-zorrë.

Sa i takon ritmit cirkadian, gjithashtu ka një ndikim të madh në alterimin e mikrobiotës si dhe në metabolizmin e individit apo proceset inflamatore.

### 5.3 Ta kuptojmë dysbiozën intenstinale

Dysbioza do të konsiderohet si një devijim i statusit normal të mikrobiotës në nivel funksional dhe llojshmëri që lidhen me një sëmundje.

Në foshnjëri, dysbioza vjen si rezultat i lindjes parakohshme, lindjes cesariane, ekspozimit ndaj antibiotikëve (të nënës ose fëmijës), ushqyerjes me formulë, duhanpirja e nënës, përdorimi i medikamenteve nga nëna



**Figura 9.** Mikrobioma e zorrës në subjekte normale dhe të sëmurë

#### 5.4 Mikrobiota në shëndetin e mëvonshëm

Shumë sëmundje kanë lidhje direkte me disbiozën. Për sëmundje si astma, sindromi i zorrës së inflamuar (IBD), diabeti mellitus tipi 1 (T1DM) dhe obeziteti apo mbipesha, ka edhe shkaqe të tjera por kryesore mbetet mikrobiota.

Astma dhe sëmundjet alergjike: Një zhvillim i papërshtatshëm i mikrobiotës së zorrës ndikon në homeostazën imunitare gjatë vitit të parë të jetës duke rritur mundësinë për sëmundje alergjike.

Po ashtu përdorimi i antibiotikëve në 6 muajt e parë të jetës është një ndikim në shfaqjen e alergjive në ditët e para të jetës.

Janë vënë re diferenca të mëdha në mikrobiotën e fëmijëve të cilët kanë zhvilluar alergji me ata që nuk i kanë zhvilluar dhe është raportuar se ka pasur vlera të larta të *Bacteroidaceae*, *Clostridiaceae*, dhe *Enterobacteriaceae*, ndërkohë vlera të ulëta të *Bifidobacteriaceae* dhe *Lactobacillaceae* që lidhen me zhvillimin e alergjive, ekzemave apo astma te foshnjat.

IBD: Grup çrregullimesh inflamatore që prekin traktin gastrointestinal. Format kryesore janë koliti ulcerik (UC), që prek më shumë shtresën mukozale dhe submukozale të zorrës, dhe sëmundja Crohn (CD), që prek gjithë shtresën e traktit gastrointestinal, e njohur ndryshe si përfshirje transmurale.

Tipi 1 i Diabetit Mellitus (T1DM): T1DM, një sëmundje autoimune e karakterizuar nga një dëmtim i qelizave beta pankreatik që çojnë në insulinë rezistencë.

Mekanizëm tjetër është prishja e permeabilitetit (përshkueshmërisë) intestinale.

U vu re një rënie e llojshmërisë, dhe pasurisë së mikrobiotës, veçanërisht bakteret laktat-prodhuese si *Bifidobacterium*, dhe butirat prodhuese si *Bifidobacterium*, *Roseburia*, dhe *Faecalibacterium*

Mbipesha dhe obeziteti: mbipesha dhe obeziteti pediatrik janë një shkak për rritjen e riskut për (T2DM), dhe sëmundje kardiovaskulare. Fëmijët obez janë 5 herë më të prirur për të qenë edhe të rritur obez. Mikrobiota e zorrës te fëmijët obez ka hiperaktivitet të pazakonshëm metabolik duke paraprirë ndryshime sasiore më vonë.

Sipas disa studiuëve, një prodhim i pazakontë i molekulave dhe metabolikeve të mikrobiotës si lipopolysaccharide (LPS), SCFAs, acidi biliar etj., ndikojnë në shqetësime metabolike në personat obez. Këto shqetësime janë:

Rritje e energjisë së marrë dhe depozitim i dhjavit

Ndryshime në metabolizmin e yndyrnave dhe të glukozës

Ndryshime në funksionin barrierë të zorrës

Përgjigje e ulët antiinflamatore

Ndryshime në hormonin e ngopjes (Leptinë)

## **TEMA 6**

### **MIKROELEMENTET**

#### **6.1 Kalciumi**

Kalciumi është një mikronutrient i rëndësishëm për shëndetin e grave para dhe gjatë shtatzënisë. Kalciumi është i nevojshëm për funksionin normal të skeletit dhe të enëve të gjakut, kontraktimin e muskujve, transmetimin e nervave dhe sekretimin e hormoneve nga gjendrat. Duke qenë i domosdoshëm për integritetin dhe rritjen skeletore normale, ai është veçanërisht i rëndësishëm te nënat e reja. Për zhvillimin dhe rritjen normale të kockave fetale, kalciumi shpërndahet nga skeleti maternal. Megjithatë, efikasiteti i absorbimit të kalciumit rritet për 30-35% gjatë shtatzënisë (Hanson et al. 2015). RDA për kalciumin për gratë para dhe gjatë shtatzënisë është 1000-1300 mg dhe ofruesit e kujdesit shëndetësor duhet të inkurajojnë gratë të arrijnë dhe të mbajnë një dietë të mjaftueshme me kalcium para dhe gjatë shtatzënisë.

#### **6.2 Vitamina B12**

Vitamina B12 është e nevojshme për formimin e qelizave të kuqe të gjakut dhe funksionin normal neurologjik. Për shkak të ruajtjes së lartë, deficienca e B12 është e rrallë, por mund të ndodhë te foshnjat e nënave që ndjekin një dietë vegane ose që mungon faktori intrinzik. Mungesa e B12 shkakton anemi megaloblastike (e karakterizuar nga qelizat e gjakut të cilat kanë volumin mesatar korpuskular të madh se 100 fL). Mungesa e vitaminës B12 tek nëna mund të shkaktojë gjithashtu komplikacione neurologjike për shkak të mielinizimit të dobët, duke përfshirë ndjesitë mpirje në ekstremitetet, ndjesitë motorike, dhe ndryshimet kognitive që përfshijnë humbjen e kujtesës, dezorientimin dhe madje demencën. Tek gratë që ndjekin dieta vegane të rrepta, rekomandohet suplementimi me vitaminën B12 me të paktën 2.4 µg/ditë (Hanson et al. 2015).

#### **6.3 Zinku**

Pasi që zinku është i domosdoshëm për rritjen normale, deficienca e rëndë e zinkut është lidhur me kufizimin e rritjes intrauterine. Zinku gjithashtu është i nevojshëm për funksionin normal imun dhe zhvillimin neurologjik (Hanson et al. 2015). Kërkesat për

zink gjatë shtatzënisë janë deri në 40% më të larta (IOM 2001). Defiçienca e zinkut shoqërohet zakonisht me në dieta hypoprteinike dhe hypokalorike.

#### **6.4 Kolina**

Kolina, një prekursor i acetilkolinës, është një lëndë ushqyese esenciale që ndihmon në sinjalizimin e membranës së qelizës dhe transportimin e lipideve përmes lipoproteineve. Kolina gjithashtu është e nevojshme për të sintetizuar fosfolipidet duke përfshirë fosfatidilkolinën dhe sfingomielinën, të dyja prej të cilave janë komponente të nevojshme të membranave qelizore. Gjatë shtatzënisë, kërkesat për koline rriten për shkak të kërkesës së lartë të nënës dhe ndarjes së shpejtë të qelizave të foshnjës. Kolina gjithashtu mund të ndikojë në proliferimin e qelizave stem dhe mungesa e kolinës mund të promovojë apoptozën qelizore. Si rezultat i mungesës, struktura e trurit mund të ndryshojë, duke rritur rrezikun e defekteve të tubit neural.

Përtej aftësisë për të sintetizuar neurotransmetues dhe molekula të nevojshme për funksionimin normal të trupit njerëzor, kolina gjithashtu luan një rol jetik në zhvillimin kognitiv. Gjatë fazave më të vona të shtatzënisë, hipokampusi (qendra e kujtesës së trurit) zhvillohet dhe vazhdon të zhvillohet pas lindjes dhe deri në moshën katër vjeç. Mungesa e kolinës në dietën e nënës gjatë periudhave kritike të zhvillimit fetal mund të shkaktojë ndryshime të përhershme në strukturën dhe funksionin e trurit të një fëmije, duke përfshirë hipokampusin. Evidenca te reja gjithashtu sugjerojnë se konsumi i mjaftueshëm i kolinës nga nënat gjatë shtatzënisë dhe laktacionit mund të ketë efekte të dobishme neurokognitive të përhershme në pasardhësit.

Përveç kësaj, të dhënat gjithashtu zbuluan se konsumi i kolinës nga ushqimet dhe pije nuk është optimal. Të dhënat nga, NHANES 2015–2016, tregojnë se gratë në moshë për të lindur, 20 vjeç dhe mbi, konsumojnë rreth 287 mg në ditë të kolinës nga ushqimet dhe pije, çka është shumë nën vlerat e rekomanduara

Ka një ndërthurje të rrugëve të folatit dhe kolinës në metabolizmin e homocisteinës, kolina në defiçit bëhet një nutrient kufizues gjatë defiçiensës së folatit, dhe anasjelltas, kur furnizimi me kolinë është i ulët, kërkesa për folat rritet. Një konsumim adekuat i kolinës duhet të sigurohet gjatë shtatzënisë. Kolina vjen nga pjesa lipidike e ushqimeve; vezët në veçanti janë një burim i mirë i kolinës dhe nuk duhet të kufizohen gjatë shtatzënisë (Hanson et al. 2015).

## **6.5 Folati**

Folati është një vitamina e grupit B e rëndësishme për shëndetin fetal dhe nënën, duke vepruar si një koenzimë kritike për sintezën e ADN-së dhe metabolizmin e aminoacidit. Folati është një term gjenerik që përfshin të dy formën natyrale të vitaminës (nga ushqimi) ose acid folik, një formë e zakonshme e gjetur në shtesat ushqimore dhe ushqimet e pasura. Për gratë në moshën për të lindur, folati është kritik për zhvillimin normal të tubit neural (zonën nga e cila formohet truri dhe mëlçia) në fetus brenda 28 ditëve pas konceptimit. Një nga funksionet kryesore të tjera të folatit është që ai siguron njësitë të vetme karboni për sintezën e bazave nitrogenore (purina dhe pirimidina) dhe metabolizmin e aminoacideve, duke bërë folatin të domosdoshëm për sintezën e ADN-së . Kjo rrugë metabolike është gjithashtu e rëndësishme për eritropoezën, e cila është në rritje të shpejtë gjatë shtatzënisë për të ndihmuar në rritjen e vëllimit të gjakut të nënës në përgatitje për fetusin.

## **6.6. Jodi**

Një mikronutrient që vepron bashkë me gjendrën tiroide. Glanda tiroide përdor jodin nga ushqimi për të prodhuar dy hormone tiroide, duke përfshirë tiroksinën (T4) dhe trijodotironinën (T3). Gjatë shtatzënisë, kërkesat për jod rriten me  $\geq 50\%$  për shkak të rritjes së prodhimit të hormoneve tiroide të nënës të nevojshme për të furnizuar fetusin, i cili nuk ka një glandë tiroide plotësisht funksionale deri në 20 javë gestacion. Në fetus, jodi është i rëndësishëm për zhvillimin normal të trurit dhe sistemit nervor.

## **6.7 Acidet yndyrore Omega-3**

Acidet yndyrore Omega-3 përfshijnë acidin alfa-linolenik (ALA, 18:3n3), acidin eikosapentaenoik (EPA, 20:5n3), acidin dokosapentaenoik (DPA<sub>n</sub>3, 22:5n3) dhe acidin dokosahexaenoik (DHA, 22:6n3). Acidet yndyrore Omega-3, veçanërisht DHA-ja, janë të rëndësishme për mbështetjen e një shtatzënie të shëndetshme. Ka një transport aktiv i DHA dhe lipideve të tjera poli të pangopura kryesisht në placentë për të mbështetur kërkesat e larta për rritjen fetale, veçanërisht gjatë trimestrit të fundit. Nënata që kanë konsum të shëndetshëm të DHA lindin foshnjë me më shumë DHA në gjak dhe funksion vizual më të mirë. Konsumi i vazhdueshëm i EPA dhe DHA është gjithashtu i rëndësishëm për mbajtjen e shëndetit kardiovaskular të nënës, pasi ata reduktojnë disa faktorë të rrezikut për sëmundje, duke përfshirë zvogëlimin e

triglicerideve dhe LDL, rritjen e HDL dhe modulimin e presionit të gjakut, ritmin e zemrës dhe përputhshmërinë arteriale . Niveli i acideve yndyrore omega-3 në gjakun e nënës gjatë shtatzënisë është treguar të korrelojë me nivelet e insulinës dhe adipozitetin. Linjat e reja të kërkimit kanë treguar se DHA-ja prenatal në gjysmën e dytë të shtatzënisë ndryshon epigenomin e foshnjës.

## **6.8 Vitamina A**

As deficienca as teprica e vitaminës A gjatë shtatzënisë nuk duhet të rrezikohen, pasi mund të shkaktojë defekte në lindje që përfshijnë zhvillimin jonormal të syve, kafkës, mushkërive dhe zemrës (Hanson et al. 2015). Deficienca e vitaminës A tek nena është e lidhur me rritjen e rrezikut të vdekshmërisë së nënës, lindjes para kohe, kufizimin e rritjes intrauterine dhe pesha e ulët e lindjes, dhe mund të shkaktojë një verbëri natyrale të nënës (Hanson et al. 2015). Megjithatë, për shkak të konsumimit të kufizuar të produkteve të qumështit dhe perimeve dhe frutave të pasura me karotene, deficienca është e zakonshme në vendet me të ardhura të ulëta. Në zonat ku deficienca është shumë e shpeshtë (p.sh. Paqësorin Perëndimore, Azia Jugore), suplementimi mund të rekomandohet në fund të shtatzënisë. Megjithatë, konsumi i lartë i vitaminës A në fillim të shtatzënisë është teratogjen; për këtë arsye, nuk rekomandohet suplementimi në popullatat që kanë të mjaftueshëm vitaminë A. Gratë shtatzënë duhet të këshillohen të shmangin suplementet MMN që përmbajnë më shumë se 5000 IU (1500 µg) vitaminë A. Gjithashtu, suplementet MMN duhet të përmbajnë vitaminë A në formën e beta-karotenit në vend të retinolit (Hanson et al. 2015).

## **6.9 Karotenoidet**

Karotenoidet luteina dhe zeaksantina luajnë role të rëndësishme gjatë zhvillimit të syrit dhe trurit të foshnjës. Luteina dhe zeaksantina janë gjetur të akumulohen në syrin të fetusit që në momentin e 17 deri në 22 javëve të shtatzënisë. Prandaj, nëna duhet të ketë konsum të mjaftueshëm të luteines për të furnizuar nevojat e saj të veta së bashku me nevojat e foshnjës së saj. Studimet kanë treguar se luteina jo vetëm është prezent dhe shpesh karotenoidi me dominues në gjakun e nënës gjatë shtatzënisë, por që ndërsa niveli i luteinit zakonisht rritet gjatë shtatzënisë, nivelet e karotenoidëve të tjerë mbeten konstante .

Niveli i luteinës në gjakun e foshnjës dhe plazmën e nënës arrin kulmin gjatë tremujorit të tretë, një periudhë e zhvillimit aktiv retinian dhe neural. Nga karotenoidët e pranishëm në placentë, luteini dhe zeaksantina ishin më të përhapur dhe nivelet ishin ndjeshëm të korrelluara me nivelet në serum të nënës dhe gjakun e foshnjës.

Luteini dhe zeaksantina kanë role të përcaktuara si. Prania e tyre në sy mund të shërbejë si një faktor mbrojtës kundër dëmtimit oksidativ gjatë zhvillimit të hershëm për shkak të aktivitetit metabolic të lartë të indeve, pasurisë së acideve yndyrore polivarg gjata të gjata, dhe vaskularitetit. Përtej mbrojtjes, këto karotenoidë gjithashtu mbështesin zhvillimin neurologjik duke stabilizuar mikrotubulat, duke stabilizuar dhe modifikuar permeabilitetin e membranave .

#### **6.10 Nevoja për mikronutrientë**

Foshnjat ndryshojnë dramatikisht në 24 muajt e parë të jetës dhe çdo fëmijë mund të ndryshojë shumë në terma të rritjes, zhvillimit dhe modeve të ushqimit ). Në momentin e lindjes, foshnjat humbin rreth 5%–10% të peshës trupore, deri në rreth dy javë moshë, kur kanë vendosur stil të mirë të ushqimit, fillojnë të fitojnë peshë dhe rriten. Nga lindja deri në dy vjet moshë, foshnjat dhe fëmijët e vegjël kanë norma ekstremisht të larta metabolike dhe nevojat kalorike. Foshnjat, për shembull, kërkojnë rreth 50 kalori për paund në ditë për të mbështetur rritjen e shpejtë dhe një normë bazale metabolike të lartë. Pas dy deri në tre muajve moshë, nevojat kalorike zvogëlohen në rreth 40 kalori për paund dhe mbeten në këtë nivel deri në moshën tre vjet.

Tabela ofron sasitë e rekomanduara ditore për nutrientët kyç të nevojshëm për rritjen dhe zhvillimin e shëndetshëm (në çdo fazë). Nutrientë si yndyrnat, duke përfshirë acidet yndyrore esenciale, linoleik dhe alfa-linolenik, janë një determinant i rëndësishëm i furnizimit të energjisë gjatë vitit të parë të jetës dhe duhet të jenë të mirë furnizuar në dietë. Edhe pse nuk është vendosur një DRI për karotenoidet si luteini dhe zeaksantina, ka një numër rritës i dëshmive që këto nutrientë janë të rëndësishme për zhvillimin e sistemeve vizuale dhe nervore dhe kanë një ndikim pozitiv në rezultatet e shëndetit.

Në tabelën më poshtë do të keni sipas grupmoshave, nevojën për mikronutrientë



**Tabela 1:** Nevojat ditore per mikronutriente

Nutrient	Infants 0–6 Months	Infants 7–12 Months	Children 1–3 Years
Carbohydrate	60 g/day *	95 g/day *	130 g/day
Total Fiber	ND	ND	19 g/day *
Protein	9.1 g/day *	11.0 g/day	13 g/day
Total Fat	31 g/day *	30 g/day *	ND
Linoleic Acid (Omega-6)	4.4 g/day *	4.6 g/day *	7.0 g/day *
Alpha-Linolenic Acid (Omega-3)	0.5 g/day *	0.5 g/day *	0.7 g/day *
Vitamin A	400 µg RAE/day *	500 µg RAE/day *	300 µg RAE/day
Vitamin C	40 mg/day *	50 mg/day *	15 mg/day
Vitamin D	400 IU/day *	400 IU/day *	600 IU/day
Vitamin E	4 mg/day *	5 mg/day *	6 mg/day
Vitamin K	2.0 µg/day *	2.5 µg/day *	30 µg/day *
Vitamin B6	0.1 mg/day *	0.3 mg/day *	0.5 mg/day
Vitamin B12	0.4 µg/day *	0.5 µg/day *	0.9 µg/day
Choline	125 mg/day *	150 mg/day *	200 mg/day *
Folate	65 µg/day *	80 µg/day *	150 µg/day
Calcium	200 mg/day *	260 mg/day *	700 mg/day
Iodine	110 µg/day *	130 µg/day *	90 µg/day
Iron	0.27 mg/day *	11 mg/day	7 mg/day
Zinc	2 mg/day *	3 mg/day	3 mg/day
Lutein	--†	--†	--†
Zeaxanthin	--†	--†	--†

Abbreviations: DRI = Dietary Reference Intake, g/day = grams per day, IU = International Units, kg = kilograms, mg/day = milligrams per day, ND = not determined, PUFA = polyunsaturated fatty acids, RAE = retinol activity equivalents, µg/day = micrograms per day, yrs.=years. \* Represents Adequate Intake (AI). † Daily recommended values not established in the United States. Information for this table collected from [7,8,9,10,11,12].

Në moshën gjashtë muajsh, kërkesat për nutrientët e tjerë, si hekur dhe zinku, rriten dramatikisht. Në këtë kohë, nevoja për hekur dhe zink rritet, pasi kërkesa fiziologjike për kilogram peshë trupore bëhet më e madhe. Për shkak të rritjes së shpejtë dhe

normës metabolike gjatë kësaj faze, dendësia e nutrientëve të ushqimeve të ofruara në dietë duhet të jetë e lartë. Produktet e qumështit, drithërat dhe perimet gjethore duhet të përfshihen në dietë kur është e mundur, pasi ato janë burime kyçe të proteinave, kalciumit dhe vitaminës D, të cilat nevojiten për të mbështetur rritjen e kockave të shëndetshme dhe për të parandaluar raketizmin. Gjithashtu, ushqimet që ofrojnë nivele të mjaftueshme të vitaminës A, C, B6, B12 dhe folate janë veçanërisht të rëndësishme për të përfshirë në dietat e fëmijëve të vegjël, pasi mund të ndihmojnë në parandalimin e mangësive të rëndësishme të nutrientëve, në rritjen e absorbimit të hekurit jo-heme dhe në promovimin e rritjes dhe zhvillimit të shëndetshëm. Një studim i foshnjave amerikane mes 18 dhe 36 muajve tregon një përdorim shumë të ulët të DHA-s rreth 20 mg në ditë, e cila përputhet me raportet e NHANES për përdorimin e 20 mg/ditë tek fëmijët nën 6 vjeç. Korigjimi i kësaj mangësie çoi në përmirësimin e shëndetit të tyre të frymëmarrjes.

### **Si të di nëse bebi ka mungesë në mikronutrientëve?**

Njohja e shenjave të mungesës në mikronutrientë te foshnjat dhe fëmijët e vegjël është jetike për ndërhyrjen e hershme dhe zhvillimin optimal. Ndërsa këto shenja mund të ndryshojnë në varësi të mungesës së veçantë të nutrientëve, disa tregues të zakonshëm përfshijnë:

- Rritje e ngadaltë krahasuar me fëmijët e tjerë të të njëjtes moshë
- Zhvillim i vonuar i mësimin dhe zhvillimi kognitiv
- Sëmundje të shpeshta dhe sistemi i dobët imunitar
- Anemi e mundshme
- Oreks i ulët

Megjithatë, është e rëndësishme të kujtohet se këto shenja mund të shkaktohen gjithashtu nga faktorë tjerë të pashkaktuar nga ushqimi. Prandaj, konsultimi me një profesionist të kujdesit shëndetësor është i rëndësishëm për të diagnostikuar dhe adresuar me saktësi nënshtrimin e nënës dhe fëmijës ose çdo mungesë potenciale.

## Referenca

1. Cusick, S.E., and Georgieff, M.K. "The first 1,000 days of life: The brain's window of opportunity." UNICEF Nutrition (2016).
2. Heather C. Hamner, Jennifer M. Nelson, Andrea J. Sharma, Maria Elena D. Jefferds, Carrie Dooyema, Rafael Flores-Ayala, Andrew A. Bremer, Ashley J. Vargas, Kellie O. Casavale, Janet M. de Jesus, Eve E. Stoody, Kelley S. Scanlon, Cria G. Perrine, "Improving Nutrition in the First 1000 Days in the United States: A Federal Perspective", *American Journal of Public Health* 112, no. S8 (October 1, 2022): pp. S817-S825.
3. Goyal, D., et al. "Neurodevelopmental outcomes of preterm infants and the first 1000 days: A systematic review." *Frontiers in Pediatrics* (2021).
4. Bhutta, Z.A., et al. "Evidence-based interventions for improvement of maternal and child nutrition: What can be done and at what cost?" *The Lancet* 382.9890 (2013): 452-477.
5. Black, R.E., et al. "Maternal and child undernutrition and overweight in low-income and middle-income countries." *The Lancet* 382.9890 (2013): 427-451.
6. Blanton, L.V., et al. "Human nutrition, the gut microbiome, and the immune system: envisioning the future." *The Lancet* 395.10227 (2020): 52-61.
7. Bäckhed, F., et al. "The importance of the microbiome for human health in the first 1000 days." *Nature* 533.7602 (2016): 103-107.
8. Koletzko, B., et al. "The importance of the developmental origins of health and disease (DOHaD) concept." *Annals of Nutrition and Metabolism* 70.3 (2017): 223-240.
9. Martin, C.R., et al. "Postnatal nutrition and growth: Key elements in the first 1000 days." *Nutrition Reviews* 74.3 (2016): 197-213.
10. Tobi, E.W., et al. "DNA methylation signatures link prenatal famine exposure to growth and metabolism." *Nature Communications* 5 (2014): 559

11. Hanson, M.A., and Gluckman, P.D. "Developmental origins of health and disease: Moving from biological concepts to interventions and policy." *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 131 (2015): S3-S5.
12. Keats, E.C., et al. "Effective interventions to address maternal and child malnutrition: An update of the evidence." *The Lancet Child & Adolescent Health* 5.5 (2021): 367-384.
13. Prado, E.L., and Dewey, K.G. "Nutrition and brain development in early life." *Nutrition Reviews* 72.4 (2014): 267-284.
14. Zhou Y, Xu Y. Nutrition and Metabolism in the First 1000 Days of Life. *Nutrients*. 2023 May 30;15(11):2554. doi: 10.3390/nu15112554. PMID: 37299517; PMCID: PMC10255198.
15. Heather C. Hamner, Jennifer M. Nelson, Andrea J. Sharma, Maria Elena D. Jefferds, Carrie Dooyema, Rafael Flores-Ayala, Andrew A. Bremer, Ashley J. Vargas, Kellie O. Casavale, Janet M. de Jesus, Eve E. Stoodly, Kelley S. Scanlon, Cria G. Perrine, "Improving Nutrition in the First 1000 Days in the United States: A Federal Perspective", *American Journal of Public Health* 112, no. S8 (October 1, 2022): pp. S817-S825.
16. Schwarzenberg SJ, Georgieff MK; Committee on Nutrition. Advocacy for improving nutrition in the first 1000 days to support childhood development and adult health. *Pediatrics*. 2018;141(2):e20173716. <https://doi.org/10.1542/peds.2017-3716>
17. Vats H, Saxena R, Sachdeva MP, Walia GK, Gupta V. Impact of maternal pre-pregnancy body mass index on maternal, fetal and neonatal adverse outcomes in the worldwide populations: a systematic review and meta-analysis. *Obes Res Clin Pract*. 2021;15(6):536–545. <https://doi.org/10.1016/j.orcp.2021.10.005>
18. Marchi J, Berg M, Dencker A, Olander EK, Begley C. Risks associated with obesity in pregnancy, for the mother and baby: a systematic review of reviews. *Obes Rev*. 2015;16(8):621–638. <https://doi.org/10.1111/obr.12288>

19. Section on Breastfeeding. Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics*. 2012;129(3):e827–e841. <https://doi.org/10.1542/peds.2011-3552>
20. English LK, Obbagy JE, Wong YP, et al. Timing of introduction of complementary foods and beverages and growth, size, and body composition: a systematic review. *Am J Clin Nutr*. 2019;109(suppl\_7):935S–955S. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqy267>
21. Centers for Disease Control and Prevention. Timing of introduction of complementary foods—United States, 2016–2018. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(47):1787–1791. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6947a4>
22. S, Pan L, Sherry B, Li R. The association of sugar-sweetened beverage intake during infancy with sugar-sweetened beverage intake at 6 years of age. *Pediatrics*. 2014;134(suppl 1):S56–S62. <https://doi.org/10.1542/peds.2014-0646J>
23. Bailey RL, Stang JS, Davis TA, et al. Dietary and complementary feeding practices of US infants, 6 to 12 months: a narrative review of the federal nutrition monitoring data. *J Acad Nutr Diet*. 2021:S2212–2672(21)01384-8. <https://doi.org/10.1016/j.jand.2021.10.017>
24. Spill MK, Johns K, Callahan EH, et al. Repeated exposure to food and food acceptability in infants and toddlers: a systematic review. *Am J Clin Nutr*. 2019;109(suppl 7):978S–989S. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqy308>
25. Stoody EE, Spahn JM, Casavale KO. The Pregnancy and Birth to 24 Months Project: a series of systematic reviews on diet and health. *Am J Clin Nutr*. 2019;109(suppl 7):685S–697S.
26. Wu X, Jackson RT, Khan SA, Ahuja J, Pehrsson PR. Human milk nutrient composition in the United States: current knowledge, challenges, and research needs. *Curr Dev Nutr*. 2018;2(7):nzy025. <https://doi.org/10.1093/cdn/nzy025>
27. World Health Organization. Ten steps to successful breastfeeding. Available at: <https://www.who.int/teams/nutrition-and-food-safety/food-and-nutrition-actions-in-health-systems/ten-steps-to-successful-breastfeeding>

28. Centers for Disease Control and Prevention. Nutrition, physical activity, and obesity: data, trends and maps. Available at: <https://www.cdc.gov/nccdphp/dnpao/data-trends-maps/index.html>.
29. Pantazi AC, Balasa AL, Mihai CM, Chisnoiu T, Lupu VV, Kassim MAK, Mihai L, Frecus CE, Chirila SI, Lupu A, Andrusca A, Ionescu C, Cuzic V, Cambrea SC. Development of Gut Microbiota in the First 1000 Days after Birth and Potential Interventions. *Nutrients*. 2023 Aug 20;15(16):3647. doi: 10.3390/nu15163647. PMID: 37630837; PMCID: PMC10457741.
30. Robertson R.C., Manges A.R., Finlay B.B., Prendergast A.J. The Human Microbiome and Child Growth—First 1000 Days and Beyond. *Trends Microbiol*. 2019;27:131–147. doi: 10.1016/j.tim.2018.09.008.
31. Valdes A.M., Walter J., Segal E., Spector T.D. Role of the gut microbiota in nutrition and health. *BMJ*. 2018;361:k2179. doi: 10.1136/bmj.k2179.
32. Nuriel-Ohayon M., Neuman H., Koren O. Microbial changes during pregnancy, birth, and infancy. *Front. Microbiol*. 2016;7:1031. doi: 10.3389/fmicb.2016.01031.
33. Christian P., Lee S.E., Angel M.D., Adair L.S., Arifeen S.E., Ashorn P., Barros F.C., Fall C.H., Fawzi W.W., Hao W., et al. Risk of childhood undernutrition related to small-for-gestational age and preterm birth in low- and middle-income countries. *Int. J. Epidemiol*. 2013;42:1340–1355. doi: 10.1093/ije/dyt109.
34. Hansen C.H.F., Nielsen D.S., Kverka M., Zakostelska Z., Klimesova K., Hudcovic T., Tlaskalova-Hogenova H., Hansen A.K. Patterns of Early Gut Colonization Shape Future Immune Responses of the Host. *PLoS ONE*. 2012;7:e34043. doi: 10.1371/journal.pone.0034043.
35. Tamburini S., Shen N., Wu H.C., Clemente J.C. The microbiome in early life: Implications for health outcomes. *Nat. Med*. 2016;22:713–722. doi: 10.1038/nm.4142.

