KUIDAS TOITUMINE, DIEET JA TOIDULISANDID VÕIVAD AUTISMI MÕJUTADA

Anna Kawicka, Bożena Regulska-Ilow.How nutritional status, diet and dietary supplements can affect autism. A review. Rocz Panstw Zakl Hig 2013;64(1):1-
Department of Dietetics, Wroclaw Medical University, Wroclaw, Poland
Tõlkis Inge Raie.

Autism on neuroarengu häire koos sümptomidega, mis kerkivad esile kogu patsiendi elu jooksul. ASD (Autism Spectrum Disorder) iseloomustavad sotsiaalsed ja kommunikatiivsed kahjustused, samuti piiratud, korduvad huvid ning käitumine. Poolas kannatab ca 50 000 inimest autismi käes, neist 1/5 on lapsed.

Epidemioloogilised uuringud näitavad, et autismi esinemine sageneb, mis võib olla tingitud paremast diagnoosimisest. Autismi ravis on elulise tähtsusega varane diagnoosimine, mis parandab patsiendi tervise kvaliteeti.

Usutakse, et haiguse arengut mõjutavad nii geneetilised faktorid kui keskkonnamõjud. Veel enam, spetsialistid rõhutavad esmaste sümptomite - nagu psüholoogilised, seedetrakti ja ainevahetusega seotud - ilmnemisel adekvaatse diagnoosi tähtsust. **Tavaravi baseerub käitumusliku ja toitumisteraapia kombinatsioonil koos farmakoteraapiaga**.
Näiteks sobiva dieedi korraldamisega võib nõrgendada haiguse ägedust nagu ka vähendada psühholoogilisi ja seedetraktiga seotud sümptomeid. Paljud teaduslikud uuringud on osutanud, et autismi patogenees võib alguse saada juba looteeas. Raseduse ajal peaksid spetsialistid pöörama tähelepanu ema ainevahetushäiretele, mis võivad suurendada laste ASD riski. Üks dietoloogide ülesanne on hinnata ema toitumist nii enne rasedust kui raseduse ajal, et vajadusel muuta toitumist ning parandada ainevahetushäireid.
Seega on autismiravi oluline osa lapse/patsiendi toitumise parandamine, et ära hoida seedetraktiga seotud probleeme.

Rakendades dieete ning kohandades neid individuaalsete haigussümptomitega peab jälgima nii toitumisjuhiseid kui patsiendi toidueelistusi. Spetsialistid rõhutavad ka, et pidev ASD laste toitumise jälgimine on vajalik. Tähtis on ka alustada dieediteraapiaga autislike patsientide ebaõigest toitumisest tingitud ülekaalu või rasvumise korral. Tihti on toitumisteraapia siiski ebapiisav, et autismi efektiivselt ravida. Paljud uuringud osundavad autislike patsientide puhul meditsiinilisele ja psühholoogilisele sekkumisele lisaks vajadusele vähendada toitainete defitsiiti oomega-3 rasvhapete, probiootikumide, vitamiinide ning mineraalide kompleksi lisamisega. Õigesti suunatud toiduainete individuaalne välistamine võib samuti viia autismi sümptomite ning seedehäirete leevenemisele. Nii vanemad kui hooldajad peaksid olema teadlikud nii toitumisteraapia kasudest kui ASD patsientide ravimonitooringu vajadusest. Siinkohal esitatakse ülevaade toitumisfaktoritest, toitumisravist ning toidulisanditest ASD patsientidele.

SISSEJUHATUS

ASD iseloomustab tõsiste neuroarengu häirete kompleks, mida klassifitseeritakse kui PDD *(Pervasive Developmental Disorders – pervasiivsed arenguhäired)*. Haigus avaldub tihti esimese 3 eluaasta jooksul. (23) Seda iseloomustavad sotsiaalse suhtlemise häired, kõne hiline areng ning piiratud käitumistavad, mida käsitletakse käitumishäire triaadina. Lisaks avaldub autistlikel lastel tihti tõsiseid käitumishäireid nagu agressiivsus, raevuhood ning enesevigastamised.(17,36)

ASD esinemine on tõustrendis kogu maailmas. Hinnanguliselt esineb autismi vähemalt 10-20-l 10 tuhande sündiva imiku kohta aastas. (11) 1998 diagnoositi autism 1/250 USA lastest, samas kui 2007 oli see arv juba 1/150. (16,75) Haigus avaldub 4 korda sagedamini poistel, samas kui tüdrukutel võib haigus olla intensiivsem. (70) Poolas on hetkeseisuga ca 50 000 inimest autistlike häiretega, neist 1/5 lapsed .(6)

Arvatakse, et haiguse põhjustab nii geneetiliste kui keskkonna mõjurite koostoime. (73) Autismi arenemises võivad olla tähtsal kohal seedetrakti häired. (25) Ebatäielik võime seedida gluteeni ja kaseiini peensooles ning suurenenud mittelagundatud/ hüdrolüüsitud peptiidide imendumine soolest võib kahjustada närvisüsteemi. Need peptiidid võivad demonstreerida bioloogilist aktiivsust sarnaselt endogeensete opiodsete peptiididega. (13, 14, 78). Autismipatsiendid võivad kannatada ka lekkiva soole sündroomi käes, põletike ja ebanormaalse bakterite ülekasvu all, mis viivad soolestiku motoorika häireteni. (40,57,86) Teised sümptomid hõlmavad mao alahappesust ning vähenenud soole disaharidaaside (suhkrut lõhustavate ensüümide) aktiivsust sooles. (37) Kushak (53) viis läbi autistlikel lastel ligi 500 gastroskoopiat ja biopsiat, mis näitas, et seedetrakti krooniline põletik sh söögitorupõletik, gastriit ja enteriit olid väga levinud probleemid. 55% lastest täheldati disahharidaaside ja glükoamülaasi vähenenud taset (sh laktaasi ja sukraasi madal tase), osutades niimoodi tärklise ainevahetuse, süsivesikute imendumise ja soolestiku häiretele. Lisaks täheldati kaasuvaid seedetrakti sümptomeid nagu kõhuvalud, gaasid ja puhitused, krooniline kõhulahtisus ehk diarröa, allergiad ja toidutalumatus. Selline laialdane seedesüsteemi sümptomite esinemine ASD patsientidel osundab veenvalt toitumisteraapia vajadusele lisaks senisele tavaravile. Kahjuks monitoorivad siiski veel vähesed arstid ja toitumisspetsialistid autislike patsientide toitumist.

EMA AINEVAHETUSEHÄIRED JA AUTISMI RISK

Arvukad uurimused näitavad, et autismi patogenees saab alguse juba lapse sünnieelsel aeregujärgul. (19,41,55) Neuroloogilised ja käitumuslikud düsfunktsionaalsused, mis iseloomustavad ASD, võivad olla seotud ema ainevahetuse häiretega kas enne rasedust või sellel ajal. (20)

Juhtumipõhises uuringus hindas Krakowiak seda (50), kas ainevahetuse häirete esinemine raseduse ajal (sellised nagu diabeet, kõrge vererõhk ja ülekaal) on seotud laste autismi riskidega. Jõuti järeldusele, et see oht. on olemas. Samuti võib esineda rohkem teisi arenguhäireid, kui ema on ülekaaluline või tal on II tüübi diabeet. Leiti, et nii viimatimainitud kui raseduaegne diabeet on sagedamini emadel, kes kannavad ASD diagnoosiga lapsi (9,3% versus 6,4%).

Veelgi enam, kõrge vererõhu esinemine ja ülekaalulisus esinesid sagedamini emadel, kel on ASD lapsed (3,7% versus 1,3% ning 21,5% versus 14,3%). Ainevahetushäired on sagedasemad naistel, kelle järglastel on diagnoositud ASD võrreldes kontrollgrupi isikutega (28,6 % versus 19,4%). Selle uuringaga võib kinnitada seost enne rasedust esinevate ja rasedusaegsete ainevahetushäirete ja sagenenud autismi vahel.
Gardener (31) viis läbi epidemioloogiliste uuringute metaanalüüsi, mis viitas ema ainevahetushäirete ja autismi tekke vahelistele seostele. Arvestades 50 sünnieelset faktorit, sh diabeet ja kõrge vererõhk, näitasid autorid, et raseduskomplikatsioonid võivad suurendada järglaste autismi riske.

ASD LASTE TOITUMISE JA TOIDUEELISTUSTE HINDAMINE

2009. aastal jõudis USA gastroenteroloogia konverents üksmeelele ASD patsientide soolestiku häirete monitoorimise küsimustes (5). Jõuti kokkuleppele, et pediaatrid peavad ASD lastel läbi viima rutiinseid antropomeetrilisi mõõtmisi osana toitumise hindamisest.
ASD patsientidel esineb nii **ülekaalulisust kui alatoitumise ohtu** toidust ebapiisava energia saamise ja toitainete ebaõige imendumise tõttu soolestikus. Igasugune kõrvalekalle normaalsest toitumisest (ülekaal, rasvumine, kurtumus) ASD patsientidel peaks olema seega signaal spetsialistile, et vajalik on kiire toitumise korrigeerimine (5).
Uuringud, mis on hinnanud autistlike laste toitumist ja dieeti leidsid, et lapsed olid alakaalulised toidu piisavast kaloraažist hoolimata; laste päevased toiduratsioonid ei sisaldanud piisavas koguses kiudaineid, kaltsiumi, kaaliumi, rauda ja vitamiini D (74).
Herdoni uuring (35) analüüsis makro-ja mikrotoitaineid erinevates toidugruppides, mida anti ASD diagnoosiga lastele (n=46) ja seda võrreldi tavalise (n=31) normikohase arenguga lastega. ASD lapsed tarbisid oluliselt rohkem B6 vitamiini ja vitamiini E kui kontrollgrupp ning vähem piimatooteid; viimast seostatakse ka kaltsiumi puudusega. Sarnaseid erinevusi on täheldatud ka GF-CF dieedil olevatel lastel (gluteenivaba ja kaseiinivaba dieet). Oluline osa lapsi mõlemas grupis ei täitnud toitumissoovitusi kiudainete, kaltsiumi, raua ja D vitamiini osas.
Levy (56) hindas 62 ASD lapse individuaalset toitumist, et selgitada, kas ASD patsientide seedetraktihaigused on seotud nende toitumisega. Tulemusi võrreldi soovituslike toitumisnormidega (RDA) enegriasisalduse, valkude, süsivesikute ning rasvade osas. Leiud näitasid, et energiasisalduse, süsivesikute ja rasvade tasemed vastasid soovitustele, samas kui keskmine valgutarbimine ületas soovitusliku normi keskmiselt 211% (vahemik 67-436%). Neil patsientidel esines ka rohkem häireid seedekulga poolt nagu kõhulahtisus ning kõhukinnisus. Rõhutati seost teatud toiduainete ja seedekulgla probleemide vahel ning ka seda, et autism ravi oluline komponent on valikuline dieet.
Ho ja Eaves (38) analüüsisid ASD diagnoosiga (keskmine vanus 13,3 aastat) Kanada laste toitumist, hinnates erinevate toiduainete tarbimist ja sellega kaasnevaid positiivseid tulemusi kolme päeva jooksul. Toidusedel koostati ASD laste hooldajate ja vanematega koostöös ning analüüsiti energiasisaldust,

mineraalainete, vitamiinide, süsivesikute, valkude ja rasvade sisaldust. Tulemusi võrreldi soovituslike normidega (RNI reference nutrient intakes) Kanada elanikkonnale.
Nende laste valgutarbimine vastas soovitavale, samas kui süsivesikute ja rasvade tarbimine oli liiga kõrge võrreldes tervete lastega; 42,6% testitud lastest olid ülekaalulised ja neist peaaegu pooled olid madala füüsilise aktiivsusega. Uuring näitas, et **ülekaalulisus võib korrelleeruda autismi ilmingutega**.
Curtini (18) uuringu eesmärk oli hinnata ASD esinemist ülekaaluliste laste ja täiskasvanute patsientide hulgas (n=85, 272 last vanuses 3-17a). Informatsiooni koguti telefoniintervjuude kaudu lapsevanematega ja ASD laste hooldajatega ning neid kasutati Rahvuslikus Laste Tervise Uuringus *(National Survey of Children's Health)*. Leiti et ASD diagnoosiga laste hulgas esines ülekaalulisust rohkem kui tervete laste seas (30,4% vs 23,6%) ning tõdeti, et lisauuringuid on vaja, mõistmaks paremini faktoreid, mis põhjustavad selle grupi elanikkonna ülekaalu.
Autistlike laste toitumisharjumusi ja toidutarbimist (n=19 vs n=1) võrreldes normaalse arenguga kontrollgrupiga uuris ka Johnson (44). Tulemused näitasid käitumuslikke erinevusi kahe grupi vahel, kuigi toitumises ei täheldatud suuri erinevusi. Samalaadsed tulemused sai ka Schreck (77), kes leidis, et **märkimisväärsed käitumuslikud probleemid seostusid autistlike laste toidueelistuste ning toitumisega**. Viimane näitas ka kontrollgrupiga võrrelduna adekvaatset puuviljade ja köögiviljade, piimatoodete ning tärkliste tarbimist.

Seedevaevuste esinemine ASD patsientidel

Alles hiljuti veel peeti autismi nagu ka teisi arenguhäireid kesknärvisüsteemi haigusteks. Meditsiinilised uuringud on ignoreerinud erinevaid kaasuvaid häireid nagu seedetrakti ja immuunsüsteemi düsfunktsioonid. Tulemusena said patsiendid vaid psühiaatrilist ja terapeutilist abi ning seeläbi jäid pikaajalised seedetraktivaevused püsima terve nende elu. (5) ASD laste seedetrakti düsfunktsioonid on sagedasemad kui tervetel lastel.

Teine probleem on sümptomite diagnoosimine, kuna enamik autistlikke lapsi ei ole võimelised oma vanemaid ja/või hooldajaid teavitama oma seedehäirtest. *Autism Treatment Network* (ATN) osundab, et seedevaevuseid nagu kõhulahtisus ja kõhukinnisus esineb peaaegu pooltel ASD lastel ning nende esinemine sageneb vanusega.
Horvathi jt (39) poolt läbi viidud uuringud hindasid ülemise seedetrakti osa struktuuri ja funktsioneerimist autiastlikel patsientidel, kel olid seedevaevused. Sagedasemad sümptomid olid kõhulahtisus, kõhukinnisus ja puhitused. ASD lastel (69,4%) esines söögitoru reflukstõbe, gastriiti ja kaksteistsõrmiksoole põletikku. Lisaks omasid 58,3% ASD lastest ensüümaatilisi kõrvalekaldeid, mis mõjutasid süsivesikute seedimist, samas pankrease funktsioonis muutusi ei täheldatud. Järeldati, et **söögitoru reflukshaigus ning disahhariidide ebapiisav imendumine võivad kaasa aidata patsientide arenguhäirete tekkimisele**.

Afzal (3) hindas kõhukinnisuse esinemist ASD lastel ning selle seost seedetrakti düsfunktsioonidega. ASD lastel täheldati kas mõõdukat või ägedat kõhukinnisust vastavalt 36%-l kontrollgrupi 9% vastu. Teine uuring Ibrahimi jt (42) poolt uuris, kas autismiga patsientidel oli suurenenud seedevaevuste risk võrreldes kontrollgrupiga; ASD lastel leiti kõhukinnisuse kõrgenenud sagedus (33,9% vs 17,6%) ning enam probleeme toitumisega (24,5% vs 16,1%). Leiti ka, et neurokäitumuslikud probleemid võivad esile kutsuda seedetrakti vaevusi. Edasine uuring Kazeki poolt (48) hindas seedetrakti häirete esinemist ASD patsientidel, kes olid neist teada andnud; kõikidel uuritud patsientidel leiti vajadus ülemise seedekulgla osa endoskoopiliseks uurimiseks. Nendest olid hea toitumisega 60% ja puuduliku toitumisega 17%; 23% olid ülekaalulised ja rasvunud.
Kroonilisi kõhuvalusid täheldati 80%-l ASD patsientidel. Histopatoloogiline analüüs näitas kaksteistsõrmiksooles põletikulisi muutusi ja mittespetsiifilist koliiti (jämesoole põletikku) 70%-l uuritud patsientidest. Sellest järeldati, et **seedevaevused võivad intensiivistada autistlike patsientide käitumishäireid.**

Vastupidi, juhtumipõhises uuringus Blacki jt poolt (8), mis hindas ASD laste seedesüsteemi häireid, ei leitud, et autistlikud lapsed kannataksid sagedamini seedesüsteemi düsfunktsiooni all. Seda hinnati dokumentide alusel: nende meditsiinilise läbivaatuse ja kroonilise seedekulgla põletiku esinemise, tsöliaakia, toidutalumatuse ning seedesüsteemi sümptomite põhjal.

Eeltoodu põhjal võib kokkuvõtvalt öelda, et kohane toitumusliku seisundi hindamine ja seedetrakti sümptomite toitumuslik ravi võib olla suure kasuga autismi ravis. Arstid ja toitumisnõustajad peaksid regulaarselt vestlema autistlike laste vanemate ja nende hooldajatega seedevaevuste üle ning võtma neid arvesse ravi osana.

TOITUMISTERAAPIA

Autismi ravis on väga oluline kohandada toitumist ja jälgida, et järgitaks parimaid toitumissoovitusi. Sobiv toiduvalik lubab kiiret leevendust haiguse sümptomitele ning peaks täiendama farmakoteraapilist ja käitumuslikku teraapiat. Teatud toitude tarbimist vähendades vähendame ka patsientide arvukaid seedekulgla vaevusi nagu: sooltepõletik, toidutalumatused ja – allergiad; bioloogilised ja viirusinfektsioonid.

Välistus (eliminatsiooni)dieedid

Need põhinevad otseselt ASD patsiente mõjutavate toitude vähendamisel või täielikul vältimisel; kõige sagedamini välistatakse allergeensed ja talumatust tekitavad toiduained. Võimaliku alatoitluse ohu tõttu peab sellised välistusdieedid üle vaatama arst ja/või toitumisnõustaja.
Trajkovski jt. uuringus (79) leiti mõnedel autistlikel patsientidel liigses hulgas IgG, IgE ja IgA antikehi vastusena toidule. On näidatud, et ASD lastel võib esineda

immuunsuse düsregulatsiooni (nt IgE olemasolu), mille tulemuseks on klassikaline allergiline reaktsioon. Välistusdieedi rakendamisel on täheldatud kliiniliste sümptomide paranemist.

Tüüpiline strateegia on ellmineerida toidust need ained, mis kujutavad reaalset allergia või toidutalumatuse riski. Väga sageli saab autistlike patsientide toitumisravi alguse GF-CF dieedist (gluteenivaba ja kaseiinivaba). GF-CF dieet tähendab nende produktide täielikku eemaldamist toidust. Toidust eemaldatakse nii gluteeniallikad kui toidud, kus on gluteeni vaid jälgedena.

See dieet peaks elimineerima ka kaseiini, mis on peamine valk lehmapiimas ja piimatoodetes. Täieliku piimatoodete eemaldamisega menüüst on oht kaltsiumi puudusele, mis on peamine luude ning hammaste ehituskivi laste toidus. Õnneks on olemas mitmeid alternatiive: näiteks kitse- või lambapiim, milles on lehmapiimale sarnaseid komponente, kuigi ka need võivad osutuda allergeenideks. Sel põhjusel soovitavad spetsialistid tihti soja- või riisipiima ja pärmihelbed melassi lisandiga võivad olla heaks asenduseks nt juustule (32).

Juhuvalikuga uuring Taanis nimega “ScanBrit” (87) kinnitas GF-CF dieedi mõju ASD laste sotsiaalsele käitumisele pärast 12- kuulist dieeti. Lapse käitumist hinnati vastavalt skaaladele ADOS (*Autism Diagnostic Observation Schedule*), GARS (*Gilliam Autism Rating Scale)* ja VABS *(Vineland Adaptive Behavious Scales)*. Pakutakse, et sobiva toitumise rakendamine võib omada olulist mõju patsientide psühhosotsiaalsele arengule. Elderi uuring (24) vaatles ka mõju, mida GF-CF dieet avaldas ASD lastele (n=15 vanuses 2-16 aastat). Haiguse sümptomeid käsitlevad tulemused ei olnud siiski statistiliselt veenvad, kuigi vanemad kinnitasid, et lapse käitumine paranes peale kolmekuulist dieeti.

Knivsbergi uuring (49) autistlike lastega näitas, et nende toidust gluteeni ja kaseiini eemaldamine andis palju suurema arengu paranemise kui kontrollgrupis. Gluteeni ja kaseiini eemaldamisega toidust saadi häid tulemusi ka Cornishi poolt (14)- Vanemad täitsid ka kolm päeva toidupäevikut - GF-CF dieedil olevad lapsed näitasid mõningast tsingi, kaltsiumi, raua, A vitamiini, B12 vitamiini ja riboflaviini puudujääki võrreldes lastega, kes ei järginud seda dieeti. GF-CF dieeti järgivate laste puu-ja juurviljade tarbimine oli suurem, samal ajal kui leiva ja kartuli tarbimine taas väiksem.
Käitumise osas ei täheldanud Seung (78) mingeid suuri muudatusi lastel, kes olid 6 nädalat GF-CF dieedil, kuid rõhutati, et tulemuste efektiivsuse mõõtmiseks on vaja pikemat ajaperioodi. Arvukad uuringud toetavad hüpoteesi, et GF-CF dieet on õigustatud patsientide puhul, kes saavad ASD ravi, kuid vaatamata kõrgele sobivusele peab patsientide toitumist kohandama nende individuaalsust arvestades.

Üks laste emotsionaalsete probleemide põhjusi võib olla ebaõige toitumine ning otsene seos toidu lisaainete tarbimisega: värvained, tööstuslikud lõhnaained ja säilitusained. Toiduained, millesse on töötlemise käigus lisatud keemilisi ühendeid, võivad samuti tekitada allergiaid ja talumatusi ning omada kantserogeenset ja mutageenset mõju. (60)

Feingoldi dieeti (toiduainete piiramine) kasutatakse sageli autistlike sümptomite raviks. Selle dieedi põhisoovitus on ära jätta värv- ja säilitusained ning elimineerida kõik vähegi ohtlikke aineid sisaldavad toidud oma päevamenüüst, samuti lisaained ja maitsetugevdajad. See puudutab ka salitsülaate, mida leidub aspiriinis, mõnedes hambapastades, suuloputusvedelikes, näopiimades, köhasiirupis, närimiskummis ning ka sellistes looduslikes toiduainetes nagu õunad, viinamarjad, kurk, apelsinid ja banaanid (29).

Ketogeenne diet

See on kõrge rasvasisaldusega, madala valgu- ja madala süsivesikutesisaldusega dieet, mida on kasutatud refraktoorset epilepsiat põdevate laste puhul (63). Klassikalise ketogeense dieediga saab ligi 90% energiast rasvadest ning ülejäänu valkudest ja süsivesikutest. Seda dieeti peaks jälgima umbes 2-3 aastat peale algset perioodi, kuni uriini ketoonide sisaldus jõuab nõutud tasemele. Selle dieedi vältel on keha ketoosi seisundis, kus energia tootmine toimub glükoosi asemel ketokehadest, mis moodustuvad rasvhapetest veres (66).

2003 aasta uuring oletab, et ketogeenne dieet võib leevendada ASD sümptome, kuna sellel dieedil oli hea toime pärast 6 kuud 30 autistliku lapse puhul vanuses 4-10 aastat. Olulist sotsiaalsete ja kommunikatiivsete oskuste paranemist täheldati 18-l juhul. Olulist paranemist täheldati kahel lapsel. Samas avaldusid tugevad autismi sümptomid lastel, kes ketogeennsel dieedil ei olnud. Komplikatsioone nagu seleeni defitsiit ei täheldatud. Oletati, et ketogeenset dieeti saab kasutada kui autismi sümptomite ravi. (26)

Canitano uuringud (12) vaatlesid epilepsia esinemist autistlikel lastel - 1/3 autislikel lastel vanuses 2-3 aastat võivad esineda epilepsia sümptomid. Sellest tekkis hüpotees, et ketogeenne dieet võib positiivselt mõjutada neuroloogiliste haiguste mehhanismi. Seejuures peab aga rõhutama, et ketogeense dieedi rakendamine nõuab nii arsti kui dietoloogi laialdasi kogemusi. Dieedi ajal tuleb kontrollida patsiendi vereseerumis esinevat ketokehade kontsentratsiooni; kui seda ei tehta, on suur risk, et kaasneb rida ainevahetuslikke häireid.

Spetsiifiline süsivesikutevaba dieet (SCD)

Seda dieeti tutvustas ja kirjeldas esmakordselt Gottschall (33) kui üht autismi ravi meetodit. Selle eesmärk on leevendada malabsorptsiooni sümptomeid ning vältida patogeense mikrofloora kasvu. Dieet soovitab põhiliselt monosahhariide, mille allikateks on puuviljad, mõned köögiviljad ning mesi ja piirab liitsüsivesikute tarbimist. Polüsahhariidide seedimine võtab olulisemalt kauem aega ning olles seetõttu ebaühtlaselt (ebasümmeetriliselt) jagunenud seedetraktis, võib see viia raskusteni imendumisel, mil toidujäägid muutuvad seedetrakti patogeensete bakterite kasvulavaks. Pärmseente kasv ning bakterid võivad kaasa tuua seedetraktis düsbioosi ja katarri koos bakteriaalsete ja seenelise päritoluga kõrvalsaaduste ning lima ülemäärase produktsiooni (10,30). Selle dieedi peamine eesmärk on seedetrakti normaalse funktsioneerimise taastamine ning patogeensete mikroorganismide arengu takistamine.

Soovituslikud toiduained on liha, munad, looduslik juust, kodus valmistatud jogurt, köögiviljad (kapsas, lillkapsas, sibulad, spinat, piprad), värsked puuviljad, pähklid (mandlid, brasiilia pähklid, kreeka pähklid), leotatud läätsed ja oad (33).

Madala oksalaatidesisaldusega dieet

Seedetrakti düsfunktsiooni korral on teatud ained nagu oksalaadid võimalikud laste neuroloogilise arengu kahjustajad (56). Kuigi autism on geneetiline haigus, võivad ainevahetusehäired kaasa tuua kliiniliste sümptomite ägenemise, sh oksalaatide kõrge kontsentratsioon vereseerumis. ASD patsientide puhul demonstreeris Konstantinowicz 3 korda kõrgemat plasma oksalaatide taset (59) võrreldes soovituslike normidega (5,6 mmol/l vs 1,84 mmol/l) ning 2,5 korda kõrgemat oksalaatide taset uriinis. Kõrgem oksalaatide kontsentratsioon vereseerumis ja uriinis võib seega olla üks ASD patogeneesi põhjusi.
Toiduained, mis on eriliselt oksalaatiderikkad, on spinat, peet, kakao, must tee, viigimarjad, sidrunikoor, rohelised õunad, tumedad viinamarjad, kiivid, mandariinid, maasikad, marjad, kaerahelbed, nisu, hirss, maapähklid, india pähklid, sarapuupähklid, mandlid ja mustikad (58).
Oksalaatide aktsepteeritav päevanorm (ADI) täiskasvanule on 250 mg/päevas. Samas võib tüüpilises lääne menüüs oksalaatide päevane annus ulatuda kuni 1000 mg/ päevas. Autistlikud patsiendid peaksid seega piirama oksalaatiderikaste toiduainete tarbimist 40-50 mg-ni päevas (72). Madala oksalaatide dieedi ajal peaksid patsiendid saama toetavaid sobilikke lisandeid nagu arginiin, tauriin, A- ja E vitamiine, glükoosamiini, glutatiooni, tiamiini, magneesiumit, CoA, tsitraati, magneesiumit, kaltsiumit ja tsinki.

Toidulisandid

Paulingi teooria kohaselt (64) võivad vaimsed häired tuleneda erinevatest häiretest biokeemilistes reaktsioonides, geneetilistes faktorites, toitumises ning vitamiinide ja/või mineraalainete puudujääkidest.
Tidulisandid, mida kasutatakse autismi ravis, ei tohiks provotseerida ega lasta ägeneda autismisümptomitel. Toidulisandeid peaks edasi manustama ka pärast seda, kui toitumisteraapia on aidanud parandada seedimist ja düsbioosi. Sellised lisandid nagu oomega-3 rasvhapped (RH), probiootikumid, B6-vitamiin magneesiumiga, vitamiinid C, A, D, B12, foolhape, raud jtmineraalained on autismi sümtomeid parandanud.

Oomega-3 rasvhapped

Oomega-3 rasvhapete (RH) defitsiit või ebapiisav tarbimine võib kaasa tuua närvisüsteemi ebanormaalse arengu lapseeas, mille tulemusena nõrgeneb kontsentreerumisvõime ning avalduvad hüperaktiivsus, düsleksia, düspraksia ja autistlikud häired (80).
Pilootuuringus hinnati, kas oomega-3 RH manustamine parandab käitumist ja suudab leevendada muid autismi sümptome. Uuringus oli 22 autistlikku last vanuses 5-17 aastat, keda uuriti 6 nädala jooksul, millise aja vältel nad said

toidulisandit, mis sisaldas EPAt ja DHAd (kalaõli) ning vitamiini E doosis 1,5 g/ päevas. Kontrollgrupp ei saanud lisandit, küll aga manustati neile E vitamiini. Tulemus näitas, et oomega-3 RH parandasid oluliselt laste kõnet ja artikulatsiooni - need lapsed olid ümbritsevate inimestega avatumad. Vastukaaluks aga ei näidanud Politi uuring, kus oomega -3 RH kasutati täiskasvanute ASD patsientide puhul, mingeid olulisi paranemisi ei haiguse raskuses ega sageduses ning seda ei lisandi tarbimise jooksul ega 6 nädalat pärast seda, kui lisandi manustamine oli lõpetatud.
NB! Lisand sisaldas nii 0,93g EPA-t ja DHA-t kui 5mg vitamiini E, et takistada lipiidide ülemäärast oksüdatsiooni. Ei tuvastatud mingit muutust täiskasvanute vaimses häires. EPA tarbimise efekti testiti ka uuringus, mille viisid läbi Johnson ja Hollander (45) ASD poisiga, et näha, kas ASD raskeid sümptomeid võib leevendada. Patsient kannatas tõsiste psühhiaatriliste sümptomite käes nagu raevuhood, agressioon, depressioon, ängistus ja sundmõtted. Rohkem kui 4-nädalase perioodi vältel tõsteti EPA doosi jätkuvalt ning 8 nädala jooksul sai patsient 540mg EPA-t päevas. Kui teraapia lõppes, märkasid nii spetsialistid kui lapsevanemad käitumise paranemist ning vähenesid hirm ja erutus. Siiski jõuti tulemusele, et vajaoleks laialdasi kliinilisi uuringuid, et saaks hinnata oomega-3 rasvhapete positiivset mõju autismi sümptomite leevendamisel.

Probiootikumid

Spetsiifiliste probiootiliste omadustega mikroorganismid on võimelised parandama toidu koostisosade kasutamist kehas, suurendama teatud vitamiinide sünteesi ning pidurdama teatud patogeenide arengut ning neil on mitmesugused immunsust moduleerivad toimed (85).
Spetsialistide arvamusele tuginedes näevad 1/5 USA arstidest probiootiliste lisandite tarbimist kui ühte viisi autismi ravis. Kuna ASD patsientidel esineb sageli seedehäireid nagu kõhukinnisus, äge kõhulahtisus, põletikulised seedetrakti haigused, ärritunud sole sündroom (IBS), võib probiootikumide kasutamine olla toetav ravi. Probiootikumidest võib saada kasu seedesüsteemi mikrofloora tasakaalu taastamisel ja säilitamisel ning seedetrakti limakihi taastamisel, millel on omakorda seedetrakti epiteelrakkudele kaitsev toime. (16).

Vitamiin B6 ja magneesium

Vitamiin B6 onkaasatud neurotransmitterite nagu serotoniini, aminovõihappe (GABA), dopamiini (DA), norepinefriini (NE) ehk noradrenaliini ja epinefriini (E) ehk adrenaliini sünteesi ning ASD patsientidel on täheldatud nende neurotransmitterite ebanormaalset biokeemilist sünteesi. Nii mineraalainete kui vitamiinide defitsiiti võib seostada seedetrakti funktsioonide kõrvalekalletega ning kahjustunud immuunsüsteemiga. Martineau (59) ravis ASD lapsi vitamiin B6 ja magneesiumilisanditega ning täheldas märkimisväärset käitumise paranemist võrreldes lastega, kes neid lisandeid ei saanud. Teine uuring Wongi ja Smith (88) poolt seevastu ei osutanud mingile efektile nendel ASD lastel, kes said CAM teraapiat *(complimentary and alternative medical therapy),* ei täheldatud mingit efekti paremal toitumisel ega toidulisanditel ega B6- vitamiini või magneesiumi manustamisel.

Ka Rimland (71) on uurinud B6- vitamiini mõju autistlike laste käitumisele. Tema uuring oli üks esimesi, mis keskendus B6- vitamiini kliinilisele kasutamisele autismi ravis. Hoolimata sellest, et nii autor kui lapsevanemad täheldasid käitumise paranemist, ei lubanud arvukad metodoloogilised küsitavused teha uuringust põhjapanevaid järeldusi. Adams (1) hindas ASD laste vereplasma vitamiini B6 taset ning leidis, et neil oli kontrollgrupist 75% kõrgem tase. See uuring täheldas ka püridoksaalkinaasi ja püridoksaal-5-fosfaadi madalat aktiivsust ASD lastel. On teada, et madal püridoksaali muutumine PLP-ks (mis on aktiivne kaasfaktor mitmete võtme tähtsusega neurotransmitterite sünteesis) võib esile kutsuda autismi neurokäitumuslikke häireid.
Adams ja Holloway (2) uurisid B6- vitamiini doosist sõltuvat efekti ASD sümptomitele - autistlikel lastel oli tähelepanuväärselt tõusnud selle vitamiini tase veres (75% kõrgem). Vitamiin B6 kõrgeid kontsentratsioone seostatakse kinaasi- ja oksüdaasiensüümide madala aktiivsusega, mis muundavad erinevad B6- vitamiini vormid aktiivseks püridoksaal-5-fosfaadiks. Järeldati, et tuleb manustada suuri vitamiini B6 annuseid, kui soovitakse mõjutada ASD sümptomeid.

Vitamiin C

Vitamiin C on oluline paljude biokeemiliste protsesside jaoks, mis hõlmavad neurotransmitterite sünteesi ning antioksüdantset toimet keha kaitsmisel vabade radikaalide eest. Vitamiin C imendumine toidust toimub peensooles, imendumisprotsent on kõrge (70-80%), kuid oluliselt suuremate tasemete korral (1 g/päevas) väheneb imendumise efektiivsus märgatavalt (7).

Adams ja Holloway (2) uurisid mõõdukates annustes C vitamiini sisaldavate multivitamiinilisandite toimet autismi sümptomitele. Vitamiin C madalamat seerumi taset täheldati laste puhul, kes said platseebot võrreldes lastega, kes said toidulisandit. Leiti, et kõrged C vitamiini annused võivad kaasa tuua une- ja seedesüsteemihäireid ASD sümptomitega inimestel. See uuring on siiski vastuoluline, kuna mõju võisid avaldada ka teised vitamiinid. Teine uuring Sankari (76) poolt näitas siiski C vitamiini seerumi normaalset taset ASD laste puhul.

Spetsialistid arvavad, et C-vitamiini lisandid sobivad autistlikele lastele, kel on madal seerumi C- vitamiini tase kui ka neile, kel see on normaalne, kuna on nähtud, et C vitamiini lisand võib omada positiivset mõju ASD patsentide patoloogilisele käitumisele. Arvatakse, et askorbiinhappe lisand hoiab äta aju glutamaatergilise süsteemi signalisatsiooni düsregulatsiooni (see on uuringute kohaselt seotud ASD-ga) ning seeläbi väheneb aju põletikuseisund (9).

Askorbiinhappe mõju ASD sümptomitele on uurinud Dolske (21) 18-l ASD lapsel (lapsed jaotati kahte uurimisgruppi), et näha, kas see võib olla farmakoloogilise ravi täienduseks. Esimene grupp sai askorbaat - askorbaat - platseebo lisandeid 10 nädala jooksul, teine grupp sai askorbaat - platseebo - askorbaat lisandeid. Lisandit manustati annuses 8g/70 kg/päevas ning tulemusi mõõdeti Ritvo-Freeman skaalal. Askorbiinhappega ravi näitas autismi ägedate sümptomite leevenemist. Tuleb aga rõhutada, et C- vitamiini taluvus võib ASD patsientide

puhul kõikuda, mistõttu tuleb patsiente jätkuvalt arstide ja dietoloogide poolt jälgida.

Vitamiin A

Kuigi toitumise hindamine ei ole üks autismi diagnoosimise meetodeid, võib see märkimisväärselt mõjutada sümptomite paranemist. Uyanik (81) teatas 8 -aastasest ASD lapsest, kel täheldati A vitamiini defitsiit, mis tõi kaasa kselophalmia (*xelophalmia*) ja epilepsiahood. Lapsega vestlusest selgus, et laps oli toitunud vaid praekartulitest ja joonud vett. Seerumi A- vitamiini tase oli oluliselt langenud -10mcg/l, samas kui normaalne referentstase on 50 mcg/l. Multivitamiinravi päädis (5000 USP/mg A vitamiini) käitumise paranemisega. Uuring näitas, et ASD patsientidel esinevad sageli vähemrängad A vitamiini puudujäägi sümptomid.

Megsoni (62) juhtumiuuring osutas sellele, et A- vitamiini lisamine võib olla efektiivne autismi sümptomite leevendamisel, eriti kui patsientidel puudub spetsiifiline geen, mis kodeerib valku, mis on oluline A vitamiini sünteesiks. Ravi näitas kõneoskuste ja pilkkontakti paranemist kahel ASD lapsel. Nende leidude kinnitamiseks on siiski veel vajalikud edasised ja põhjalikud uuringud.
On oluline märkida, et igasugust A vitamiini teraapiat tuleb läbi viia meditsiinipersonali ja toitumisspetsialisti järelvalve all, kuna erinevus retinooli terapeutilise ja toksilise doosi vahel on vaid väike.

D vitamiin

Granti ja Soles (34) uuringus vaadeldi D-vitamiini puudust rasedatel emadel, et näha, kas see võib olla lapse autismi riskifaktoriks. Oletati, et piisav D- vitamiini manustamine võib vähendada autismi riski seeläbi, et toetb aju ja immuunsüsteemi arengut.
Kalueff (46) oletas, et D vitamiinil on neuroneid kaitsev toime ning see võib mõjutada aju neurotransmitterite interaktsooni, hormoone ja neurotransmittereid, mis mõjutavad patsiendi käitumisest. Kalueffi ja Tuohimaa (47) teises ettekandes vaadeldi D vitamiini nootroopilisi ja pleiotroopilisi omadusi - D vitamiini positiivsed küljed toodi esile seoses aju düsfunktsiooniga, mis kaasnes D vitamiini defitsiidiga kliinilise toitmise ajal.
Katse hiirtega (27) näitas et D vitamiini puudus on usaldusväärne bioloogiline riskifaktor neuropsühhiaatriliste häirete korral ning võib toimida kui neuroaktiivne steroid, mõjutades otseselt aju arengut.

Vitamiin B12 ja foolhape

B12-vitamiini defitsiit toob kaasa megaloblastilise aneemia ja närvisüsteemi häired. B12-vitamiin toimib koosmõjus foolhappega, mille puudujääk on iseloomulik seedesüsteemi düsfunktsiooni ja epilepsiaga inimeste puhul.
Pineles (65) diagnoosis pöörduva optilise neuropaatia, mis tulenes sooletraktist pärinevast B12 -vitamiini puudusest kolmel autismiga patsiendil. Neil tuvastati nägemisnärvi atroofia ning patsientide küstlustest nähtus nende tõsine söömishäire, kõrvalekalle eriti loomsete toitainete tarbimisel. Ravi oli B12-

vitamiini musklisisene manustamine, mille tulemusena kõigi kolme patsiendi sümptomid leevenesid. Eeldati, et need juhtumid toovad esile ASD laste toitumise puudujäägid ning sellega kaasnevad arvukad meditsiinilised probleemid.
Teada on, et ASD patsientidel esineb foolhappe puudust aju-seljaaju ehk tserebospinaalses vedelikus (CSF). Seda puudust võib selgitada ASD patsientidel folaadi retseptorite(FR)vastaste seerumi autoantikehade ringlemisega veres. Folaadi autoantikehad seovad folaathappe retseptoreid ja blokeerivad foolhappe sünteesi, mis omakorda pärsib folaadi transporti tserebrospinaalvedelikku autistlikel patsientidel, kellelesineb tserebraalne folaadi defitsiidi sündroom (CFD) (69). See mehhanism võib olla üks tavalisemaid faktoreid, mis mängivad võtmerolli ASD patogeneesis.
Ramaekersi (68) uuringu eesmärgiks oli kindlaks teha, kas ASD lastel, kel on neuroloogilised häired, täheldatakse CFD. Folaadi transpordi katkemine kesknärvisüsteemi tuli esile kahel ASD patsiendil, mis võib olla tingitud folaadi retseptorkohtade (FR) seondumisest antikehadega. Seerum foolhappe kontsentratsioonid ei erinenud kontrollgrupi omadest, CSF folaadi kontsentratsioonid olid aga madalad 23-l 25st. Pärast foolhappe suu kaudu manustamist paranesid 12 kuu möödudes patsientide tervisenäitajad.
Seega FR autoantikehade varajane avastamine võib olla võtmefaktoriks ASD tõkestamisel ning sobivaks ravivalikuks. Lisaks võivad folaadirikkad toidud olla alternatiiviks farmakoteraapiale või seda ning toitumist toetada.

Raud

ASD patsientidel esinev raua defitsiit võib põhjustada une- ja närvisüsteemi häireid. Dosmani (22) uuring vaatles seost seerum ferritiini ning ASD laste unehäirete vahel (n=33). Selles uuringus täheldati ebapiisavat raua saamist toidust 69%-l eelkoolieas ja 35%-l kooliealistel lastel. Lapsevanemad ja hooldajad kurtsid, et ASD lastel esineb seedehäireid, millest võib arvata, et imendumise häired võivad olla raua defitsiidi põhjuseks. Kõik lapsed said suu kaudu raualisandeid 8 nädala jooksul, neist 77% olid eelnevalt kannatanud unehäirete all. Selle ravi käigus nähti olulist paranemist, millest võib järeldada, et ASD lastel esineb seos rauapuuduse ja unehäirete vahel. Pärast raua manustamist tõusis seerum ferritiini tase märgatavalt 16-lt mg/l 29-le mg/l, kusjuures selget seost toiduraua ning seerumi ferrtiini vahel ei täheldatud. Seega on tarvis jälgida ka ASD laste rauapuudust.

Latifi (54) uuringus vaadeldi seerum ferritiini taset ASD (Aspergeri sündroomiga) lastel. Aneemiat koos rauapuudusega leiti kuuel lapsel, 12-l oli madal ferritiini tase (rauavarud kehas). Kognitiivse funktsiooni häirumine, kasvu aeglustumine, puudulik kontsentreerumisvõime ning tujukõikumised autistlikel lastel võivad olla seotud rauapuuduse ning aneemiaga. See uuring näitas, et paljudel ASD lastel oli madal seerumi ferritiinitase, mis võib olla üks faktoreid, miks esineb järjest rohkem ASD.

Tsink ja vask

Autistlikel inimestel on tsingi tase vere punalibledes 40% madalam, mis toob endaga kaasa oküdatiivse stressi. Tsingi liig jälle häirib seedimist. Hoolimata

sellest kasutatakse tsingilisandeid kui autismi ravi ühte põhielementi üha enam. (43, 61).
Tsingi lisamine vähendab vase kontsentratsiooni kehas, mida näeb sageli ASD patsientidel. Vask omab aga prooksüdatiivseid toimeid ning seega ASD patsientidel ei ole vaselisandeid vaja, isegi väikesed vasekogused võivad endaga kaasa tuua käitumuslikke häireid. ASD patsientidel on täheldatud kõrgemat seerum vase taset tsingi suhet (1,63) võrreldes normaalse arenguga indiviididega (1,15) (84).

Tsingi lisand võib kaasa tuua seerumi mangaani kontsentratsiooni vähenemise. Seega on soovituslik, et mangaani manustatakse koos tsingiga vahekorras 1:6 ehk 5 mg tsinki ning 30 mg mangaani. Mangaani kasutamine ravi otstarbel võib viia üledoosini ning spetsialistid peaksid seega perioodiliselt monitoorima vereproove (61).
Fabel (28) uuris tsingi defitsiidi esinemist, madalat tsingi/vase vahekorda ning kõrget ja tokasilist vasekontsentratsiooni ASD laste seerumis. Keskmine tsingi:vase vahekord oli 0,608, mis oli tublisti allapoole soovituslikku, mille puhul madalaim näitaja on tervete laste korral 0,7. See vahekord võib olla ka toksiliste raskmetallide nagu elavhõbe markeriks ASD laste puhul.
Walsh (82, 83) kogus 3500 ASD lapse kohta andmed nende tsingi ja vase defitsiidist ning liiast ja järeldas uurimuses, et umbes 2-3 mg tsinki/kg kohta oleks vajalik tase ASD patsientide puhul.

Järeldused

Lõpetuseks võime öelda, et autismil võivad olla olulised seosed seedesüsteemi ainevahetusehäiretega. Üksinda on toitumisteraapia autismi efektiivseks raviks ebapiisav. Paljud uuringud demonstreerivad aga vajadust lisada autistide toidusedelisse oomega-3 rasvhappeid, probiootikume, vitamiine ja mineraalaineid kombinatsioonis meditsiinilise ja psühholoogilise raviga. Õigesti korraldatud eliminatsioonidieet vastavalt patsiendi individuaalsele vajadusele võib kaasa tuua autismi sümptomite ja seedehäirete leevenemise. Vanemad ja hooldajad peaksid seega olema teadlikud toitumisteraapia kasudest ning ASD patsientide õige jälgimise vajalikkusest.

REFERENCES

1. Adams B.J., George F., Audhya T.: Abnormally high plasma levels of vitamin B6 in children with Autism not taking supplements compared to controls not taking supplements. J. Altern. Complement. Med. 2006, 12,59-63.
2. Adams J.B., Holloway Ch.: Pilot study of a moderate dose multivitamin/mineral supplement for children with Autistic Spectrum Disorder. J. Altern. Complement. Med. 2004, 10, 1033-1039.
3. Afazal N., Murch S., Thirrupathy K. et al..: Constipation with acquired megarectum in children with autism. Pediatrics 2003, 112, 939-942.
4. Amminger P.G., Berger G.E., Schafer M.R. et al.: Omega-3 fatty acids supplementation in children with Autism: A double-blind randomized, placebo-controlled pilot study. Biol. Psychiatry 2007, 61, 551-553.
5. Autism Society of America: Zaburzenia przewodu pokarmowego u pacjentów ze stwierdzonym spectrum autyzmu (ASD). Podsumowanie Raportu Konsensusu 2009.

6. Baron-Cohen S., Bolton. P.: Autyzm. Fakty. Krajowe Towarzystwo Autyzmu Oddział w Krakowie, Kraków 1999.
7. Bates C.J.: Bioavalilability of vitamin C. Eur. J. Clin. Nutr. 1997, 51, 28-33.
8. Black C., Kaye J. A., Jick H.: Relation of childhood gastrointestinal disorders to autism: nested case-control study using data from the UK General Practice Research Database. BMJ 2002, 325, 419-421.
9. Blaylock R.L., Strunecka A.: Immune-Glutamatergic Dysfunction as a Central Mechanism of the Autism Spectrum Disorders. Curr. Med. Chem. 2009, 16, 157-170.
10. Bolte E.R.: Autism and Clostridium tetani. Med. Hypotheses 1998, 51, 133-144.
11. Bryson S.E.: Brief report: epidemiology of autism. J. Autism Dev. Disord. 1996, 26, 165-167.
12. Canitano R., Luchetti A., Zappella M.: Epilepsy, electroencephalographic abnormalities, and regression in children with autism. J. Child. Neurol. 2005, 1, 27-31.
13. Cass H., Pringras P., March J. et al.: Absence of urinary opioid peptides in children with autism. Arch. Dis. Child 2008, 93, 745-750.
14. Cornish E.: Gluten and Casein free diets in autism: a study of the effects on food choice and nutrition. J. Hum. Nutr. Dietet. 2002, 15, 261–269.
15. Critchfield W.J., Hemert S., Ash M. et al.: The potential role of probiotics in the management of childhood Autism Spectrum Disorders. Gastroenterol. Res. Pract. 2011, 1-8.
16. Croen L.A., Grether J.K., Selvin S.: Descriptive epidemiology of autism in a California population: Who is at risk? J. Autism Dev. Disord. 2002, 32, 217-224.
17. Crowley D.M.: Autism Spectrum Disorders (ASD) diagnosis, therapies and their perceived effectiveness-extract from a report of a parent survey. ACNEM Journal 2009, 28, 11-16.
18. Curtin C., Anderson S.E., Must A., Bandini L.: The prevalence of obesity in children with autism: a secondary data analysis using nationally representative data from the National Survey of Children's Health. BMC Pediatrics 2010, 10, 1-5.
19. Dionne G., Boivin M., Seguin J.R. et al.: Gestational diabetes hinders language development in offspring. Pediatrics 2008, 122, 1073-1079.
20. Dodds L., Fell D.B., Shea S. et al.: The role of prenatal, obsteric and neonatal factors in the development of autism. J. Autism Dev. Disord. 2011, 41, 891-902.
21. Dolske M.C., Spollen J., McKay S. et al.: A preliminary trial of ascorbic acid as supplemental therapy for autism. Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psych. 1993, 17, 765-774.
22. Dosman C.F., Brian J.A., Drmic I.E. et al.: Children with Autism: effect of iron supplementation on sleep and ferritin. Dev. Med. Child Neurol. 2006, 48, 1006-1011
23. Dover C.J., Le Couteur A.: How to diagnose Autism. Arch. Dis. Child. 2007, 92, 540-545
24. Elder J.H., Shankar M., Shuster J.: The gluten-free, casein-free diet in autism results of a preliminary double blind clinical trial. J. Autism Dev. Disord. 2006, 36, 413-420.
25. Erickson C.A., Stigler K.A., Corkins M.R. et al.: Gastrointestinal factors in autistic disorder: a critical review. J. Autism Dev. Disord. 2005, 35, 713-727.
26. Evangeliou A., Vlachonikolis I., Mihailidou H. et al.: Application of a ketogenic diet in children with autistic behaviour: pilot study. J. Child. Neurol. 2003, 18, 113-118
27. Eyles D.W., Cui X., Kesby J.P. et al.: Developmental vitamin D deficiency causes abnormal brain development. J. Psyneuen. 2009, 345, 247-257.
28. Faber S., Zinn G.M., Kern J.C., Kingston H.M.S.: The plasma zinc/serum cooper ratio as a biomarker in children with Autism Spectrum Disorders. Informa. HealthCare 2009, 14, 171-180.
29. Feingold B.F.: Why is your child hyperactive? Random House, New York 1975.
30. Finegold M.S., Molitoris D., Song Y. et al.: Gastrointestinal microflora studies in late-onset autism. CID 2002, 35, 6-16.
31. Gardener H., Spiegelman D., Buka S.L.: Prenatal risk factors for autism: comprehensive meta-analysis. BJ Psych. 2009, 195, 7-14.
32. Gibiński M., Sikora M.: Spożywcze i niespożywcze zastosowanie ß-glukanów. Wydawnictwo Uniwerystetu Rolniczego w Krakowie, Kraków 2009.
33. Gottschall E.: Digestion-gut-autism connection: the specific carbohydrate diet. Med. Veritas 2004, 1, 261-271.
34. Grant W.B., Soles C.M.: Epidemiologic evidence supporting the role of maternal vitamin D deficiency as a risk factor for the development of infantile autism. Derm. Endocrinol. 2009, 1, 4, 223-228.
35. Herdon A., DiGuiseppo C., Johnson S.L. et al.: Does nutritional intake differ between children with Autism Spectrum Disorders and children with typical development? J. Autism Dev. Disord. 2009, 39, 212-222.
36. Hertz-Piciotto I.: Environmental factors in autism. Epidemiology 2004, 15, 92.
37. Hjiej H., Doyen C., Couprie C. et al.: Substitutive and dietetic approaches in childhood autistic

disorder: interests and limits. Encephale 2008, 34, 496-503.
38. Ho H. H., Eaves L. C.: Nutrient intake and obesity in children with autism. Focus Autism Dev. Disabil. 1997, 12, 187–193.
39. Horvath K., Papadimitriou J.C., Rabsztyn A. et al.: Gastrointestinal abnormalities in children with autistic disorder. J. Ped. 1999, 135, 559-563.
40. Horvath K., Perman J.A.: Autism and gastrointestinal symptoms. Curr. Gastroenterol. Rep. 2002, 4, 251-258.
41. Hultman Ch.M., Sparen P., Cnattingius S.: Perinatal risk factors for infantile autism. Epidemiol. 2002, 13, 417-423.
42. Ibrahim S.H., Voight R., Katustic S.K. et al.: Incidence of gastrointestinal symptoms in children with Autism: A population-based study. Pediatrics 2009, 124, 680-686.
43. Isaacson H.R., Moran M.M., Hall A.: Autism: a retrospective outcome study of nutrient therapy. J. Appl. Nutr. 1996, 48, 110.
44. Johnson C.R., Handen B.L., Mayer-Costa M., Sacco K.: Eating habits and dietary status in young children with autism. J. Dev. Phys. Disabil. 2008, 20, 437-448.
45. Johnson S.M., Hollander E.: Evidence that eicosapentaenoic acid is affective in treating Autism. J. Clin. Psychiatry 2003, 64, 848-849.
46. Kalueff A.V., Minasyan A., Keisala T. et al.: The vitamin D neuroendocrine system as a target for novel neurotropic drugs. CNS Neurol. Disord. Drug Targets 2006, 5, 363-371
47. Kalueff A.V., Tuahimaa P.: Neurosteroid hormone vitamin D and its utility in clinical nutrition. Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care 2007, 10, 12-19
48. Kazek B., Jamroz E., Grzybowska-Chlebowczyk U. et al.: Gastrointestinal disturbances in patients with autistic spectrum disorders. Neurol. Dziec. 2010, 19, 27-31.
49. Knivsberg A.M., Reichelt K.L., Nodland M.: A randomized, controlled study of dietary intervention in autistic syndromes. Nutr. Neurosci. 2002, 5, 251-261.
50. Konstantynowicz J., Porowski T., Zoch-Zwierz W. et al.: A potential pathogenic role of oxalate in autism. Eur. J. Ped. Neurol. 2011, 30, 1-7.
51. Krakowiak P., Walker Ch.K., Bremer A.A. et al.: Maternal metabolic conditions and risk for autism and other neurodevelopmental disorders. Pediatrics 2012, 129, 1-8.
52. Kuhlthau K., Orlich F. Hall T.A. et al.: Health-related quality of life in children with Autism Spectrum Disorders: results from the Autism Treatment Network. J. Autism Dev. Disord. 2010, 40, 721-729.
53. Kushak R., Buie T.: Intestinal dissacharidase deficiency in children with autism spectrum disorders. J. Pediatr Gastroent. 2002, 35, 436.
54. Latif A., Heinz P., Cook R.: Iron deficiency in Autism and Asperger Syndrome. Autism 2002, 6, 103-114.
55. Leonard H., Klerk N., Bourke J. et al.: Maternal health in pregnancy and intellectual disability in the offspring: A population-based study. Ann. Epidemiol. 2006, 16, 448-454.
56. Levy S., Souders M.C., Ittenbach R.F. et al.: Relationship of dietary intake to gastrointestinal symptoms in children with autistic spectrum disorders. Biol. Psych. 2007, 61, 492-497.
57. Lightdale J.R., Siegel B., Heyman M.B.: Gastrointestinal symptoms in autistic children. Clin. Perspect. Gastroenterol. 2001, 1, 56-58.
58. Marcason W.: Where Can I Find Information the Oxalate Content of Foods? J. Am. Diet. Assos. 2006, 106, 627-628.
59. Martineau J., Barthelemy C., Gerreau B., Lelord G.: Vitamin B6, magnesium, and combined B6-Mg: therapeutic effects in childhood autism. Biol. Psych. 1985, 20, 467-478.
60. McCann D.: Food additives and hyperactive behavior in 3-year-old and 8/9-year-old children in the community: a randomized, double-blinded, placebo- controlled trial. Lancet 2007, 370, 1560-1567.
61. McGinnis W.R.: Oxidative stress in Autism. CME 2004, 10, 22-36
62. Megson, M.N.: Is Autism a G-alpha Protein Defect Reversible with Natural Vitamin A? Med. Hypotheses 2000, 54, 979-983.
63. Neal E.G., Chaffe H., Schwartz R.H. et al.: The ketogenic diet for the treatment of childhood epilepsy: a randomised controlled trial. Lancet Neurol. 2008, 7, 500-506.
64. Pauling L.: Orthomolecular psychiatry. Science 1968, 160, 265-271.
65. Pineles S.L., Avery R., Liu G.T.: Vitamin B12 optic neuropathy in Autism. Pediatrics 2010, 126, 967-970.
66. Plogsted S.: The Ketogenic diet. ICAN 2012, 2, 370-376.
67. Politi P., Cena H., Comelli M. et al.: Behavioral effects of omega-3 fatty acid supplementation in young adults with severe Autism: An open label study. Arch. Med. Res. 2008, 39, 682-685.
68. Ramaekers V.T., Blau N., Sequeira J.M. et al.: Folate receptor autoimmunity and cerebral folate

deficiency. in low-functioning Autism with neurological deficits. Neuropediatrics 2007, 38, 276-281.
69. Ramaekers V.T., Rothenberg S.P., Sequeira J.M. et al.: Autoantibodies to folate receptors in the cerebral folate deficiency syndrome. N. Engl. J. Med. 2005, 352, 1985-1991.
70. Rapin I.: Autism in search of a home in the brain. Neurology 1999, 52, 902-904.
71. Rimland B., Callaway E., Dreyfus P.: The effects of high doses of vitamin B6 on autistic children. Am. J. Psychiatry 1978, 135, 427-475.
72. Robertson W.G.: Role of dietary intake and intestinal absorption of oxalate in calcium stone formation. Nephron. Physiol. 2004, 98, 64-71.
73. Rodier P.M., Hyman S.L.: Early environmental factors in autism. MRDD 1998, 4, 121-128.
74. Sadowska J., Cierebiej M.: Evaluation of the nutrition manner and nutritional status of children with autism. Preliminary investigations. Pediatria Współczesna. Gastroenterologia, Hepatologia i Żywienie Dziecka 2011,
75. Saemundsen E., Juliusson H., Hjaltested S. et al.: Prevalence of autism in an urban population of adults with severe intellectual disabilities- a preliminary study. JIDR 2010, 54, 727-735.
76. Sankar D.: Plasma Levels of Folates, Riboflavin, Vitamin B6, and Ascorbate in Severely Disturbed Children. Journal of Autism and Developmental Disorders 1979,9, 73-82.
77. Schreck K.A., Williams K., Smith A.F.: A comparison of eating behaviors between children with and without autism. J. Autism Dev. Disord. 2004, 34, 433-438.
78. Seung H., Rogalski Y., Shankar M., Elder J.: The gluten-and casein-free diet and autism: communication outcomes from a preliminary double-blind clinical trial. J. Med. Speech-Language Pathol. 2007, 15, 337-345.
79. Trajkovski V., Petlichkovski A., Efinska-Mladenovska O.: Higher plasma concentration of food-specific antibodies in persons with autistic disorder in comparison to their siblings. Focus Autism Dev. Disabl. 2008, 23, 176-185.
80. Tsalamanio E.: Omega-3 Fatty Acids: Role in the Prevention and Treatment of Psychiatric Disorders. Curr. Psychiatr Rev. 2006, 2, 215-234.
81. Uyanik O.: Food Faddism Causing Vision Loss in an Autistic Child. Child Care Health Dev. 2006, 32, 601-602.
82. Walsh W.J., Usman A., Tarpey J.: Disordered metal metabolism in a large Autism population. Proceedings of the Amer. Psych. Assn. New Research, New Orleans, May, 2001 (Abstr.).
83. Walsh W.J., Usman A.: Nutrient supplements and methods for treating Autism and for preventing the onset of Autism. U.S. Palent. Application 2001, 09/998.342.
84. Walsh W.J.: Metallothionein deficiency in Autism Spectrum Disorder. National Conference of the Autism Society of America. Seattle. Washington 2004, 7-10, 342-349.
85. Weichselbaum E.: Potential benefits of probiotics – main findings of an in-depth review. Brit. J. Communit. Nurs. 2010, 15, 3.
86. White J.F.: Intestinal pathophysiology in autism. EBM 2003, 228, 639-649.
87. Whiteley P., Haracopos D., Knivsberg A.M. et al.: The ScanBrit randomized, controlles, single-blind study of a gluten- and casein-free dietary intervention for children with autism spectrum disorders. Nutr. Neurosci. 2010,13, 87-100.
88. Wong H.H., Smith R.G.: Patterns of complementary and alternative medical therapy use in children diagnosed with autism spectrum disorders. J. Autism Dev. Diord. 2006, 36, 901-909.