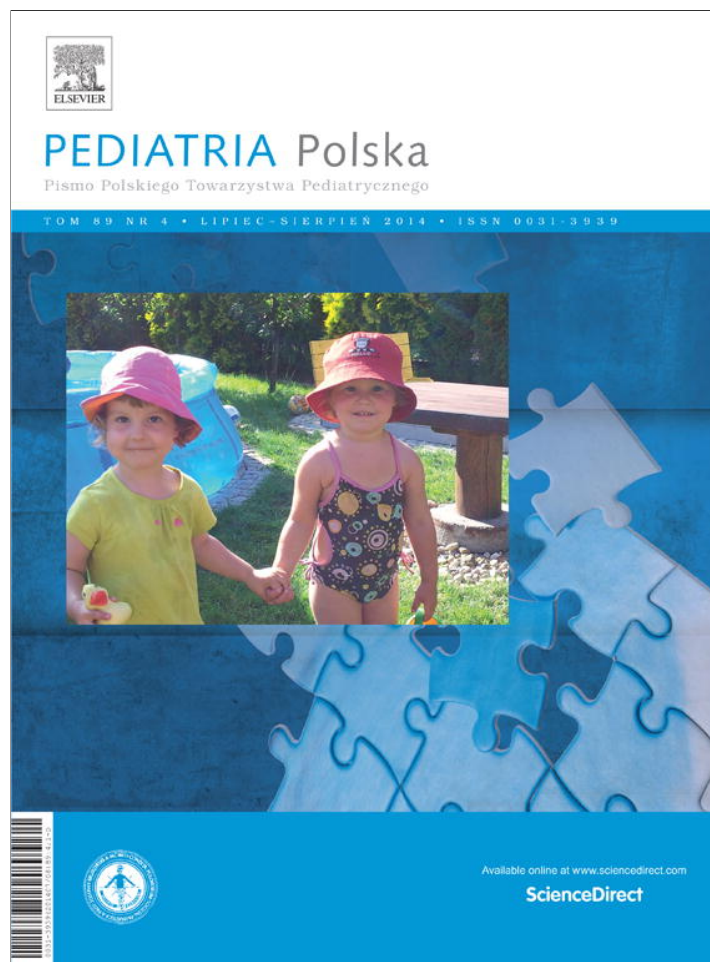


Provided for non-commercial research and education use.
Not for reproduction, distribution or commercial use.



This article appeared in a journal published by Elsevier. The attached copy is furnished to the author for internal non-commercial research and education use, including for instruction at the authors institution and sharing with colleagues.

Other uses, including reproduction and distribution, or selling or licensing copies, or posting to personal, institutional or third party websites are prohibited.

In most cases authors are permitted to post their version of the article (e.g. in Word or Tex form) to their personal website or institutional repository. Authors requiring further information regarding Elsevier's archiving and manuscript policies are encouraged to visit:

<http://www.elsevier.com/authorsrights>

Dostępne online www.sciencedirect.com

ScienceDirect

journal homepage: www.elsevier.com/locate/pepo

Praca poglądowa/Review

Zaburzenia przewodności pokarmowej i terapia żywieniowa dzieci z zaburzeniami ze spektrum autyzmu – aktualny stan wiedzy

Gastrointestinal tract disorders and nutritional therapy in children with autism spectrum disorders



Patrycja Szachta^{1,*}, Monika Frank¹, Mirosława Gałęcka¹, Iwona Ignys²

¹ Instytut Mikroekologii w Poznaniu, Poznań, Polska

² I Katedra Pediatrii, Klinika Gastroenterologii Dziecięcej i Chorób Metabolicznych UM w Poznaniu, Poznań, Polska

INFORMACJE O ARTYKULE

Historia artykułu:

Otrzymano: 13.12.2013

Zaakceptowano: 28.01.2014

Dostępne online: 10.02.2014

Słowa kluczowe:

- autyzm
- przepuszczalność jelitowa
- bariera jelitowa
- kazeina
- gluten
- teoria opioidowa
- alergologia IgG-zależna

Keywords:

- Autism
- Intestinal permeability
- Intestinal barrier
- Casein
- Gluten
- Opioid theory
- IgG-dependent allergy

ABSTRACT

The incidence of autism spectrum disorders is steadily growing. The ultimate cause of the disease still has not been determined. However with a high probability it is known that the pathogenesis of characterized disorders is multifactorial. One of the aspects that could have a negative impact on the patient's behavior is abnormal distribution of gluten, casein, and probably another nutrients, which is the result of epithelium of the small intestine enzymes deficiency. On this basis, so called opioid theory assumes that enzymatic deficiency leads to the formation of exorphins – substances with opioid activity. With proven coexistence of increased intestinal permeability in ASD patients, improperly digested food particles may be transported to the central nervous system (cerebrospinal axis – intestinal), adversely affecting the child's behavior. Reports of opioids food potential effects on the child's behavior, as well as frequently reported gastrointestinal disorders in ASD patients are the cause of the elimination diet implementation by a large group of parents and carers of children with ASD. Meanwhile, there is still no objective, randomized clinical trials, indicating elimination diet real impact for the patient with ASD. Reports regarding the effectiveness of nutritional therapy are derived mainly from therapists and parents/carers of children with autism spectrum disorders. The potential benefits, which may result from the possible modification of diet, point to the urgent need for well-designed clinical studies in this field.

© 2014 Polish Pediatric Society. Published by Elsevier Urban & Partner Sp. z o.o. All rights reserved.

* Adres do korespondencji: Instytut Mikroekologii w Poznaniu, ul. Sielska 10, 60-129 Poznań, Polska. Tel.: +48 61 862 63 15.

Adres email: pszachta@instytut-mikroekologii.pl (P. Szachta).

0031-3939/\$ – see front matter © 2014 Polish Pediatric Society. Published by Elsevier Urban & Partner Sp. z o.o. All rights reserved.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.pepo.2014.01.007>

Choroby ze spektrum autystycznego – definicja, objawy i patogeneza

Pod pojęciem spektrum autystycznego ASD (*autism spectrum disorders*) grupowane są jednostki chorobowe mające charakter nieprawidłowości neurorozwojowych. W obrębie tej zróżnicowanej jednostki wyróżnia się autyzm dziecięcy, autyzm atypowy, zespół Aspergera oraz nieswoiste całościowe zaburzenie rozwojowe. Chorzy z zaburzeniami ze spektrum autyzmu wykazują nieprawidłowości w trzech płaszczyznach codziennego funkcjonowania: zachowaniu (stereotypia), komunikacji oraz interakcjach społecznych. Jest to triada zaburzeń, która w zależności od choroby występuje w różnym nasileniu, począwszy od objawów najłżejszych po silne zaburzenia funkcjonowania. U pacjentów ze spektrum autyzmu obserwuje się szereg charakterystycznych zachowań, z których najczęściej występujące to: wykonywanie powtarzających się działań, silna potrzeba stałości otoczenia, izolacja od otoczenia, agresja lub brak umiejętności nawiązywania więzi społecznych. Jednocześnie u chorych występuje silnie rozwinięte zdolności mechanicznego zapamiętywania (tzw. ponadzmysłowi geniusze, zespół sawanta).

Autyzm najczęściej objawia się do trzeciego roku życia dziecka, częściej u chłopców aniżeli u dziewcząt. Jest chorobą nieuleczalną, jednakże o zmiennym przebiegu. Gdy objawy pojawiają się przed ukończeniem pierwszego roku życia dziecka, mówi się o autyzmie wczesnodziecięcym, natomiast ich wystąpienie u dzieci rocznych oraz starszych to autyzm późny. Jak wspomniano, w trakcie rozwoju osobniczego przebieg choroby podlega modyfikacji, a u kilkudziesięciu procent chorych pojawiają się okresy remisji. Dokładna przyczyna defektów neurologicznych leżących u podłoża choroby po dziś dzień nie została ustalona [1]. Nieustannie są publikowane nowe badania wskazujące na potencjalne przyczyny rozwoju autyzmu [2, 3]. Nie zmienia to faktu, że obowiązujący, ogólnie przyjęty patomechanizm choroby nie został nadal ustalony, a w chwili obecnej dyskutowanych jest kilkadziesiąt czynników zaangażowanych w patogenezę. Wiadomo, że zaburzenia ze spektrum autyzmu nie mają podłoża psychogenne, chociaż początkowo uważano je za niespecyficzną postać schizofrenii. W chwili obecnej ASD nie są jednak klasyfikowane w kategorii psychoz. W rozwój opisanych zaburzeń neurorozwojowych zaangażowane są zarówno czynniki genetyczne jak i środowiskowe, a autyzm traktować należy jako zespół behawioralny, uwarunkowany wieloczynnikowo.

Predyspozycja genetyczna w ASD

U pacjentów z ASD odkryto występowanie licznych zaburzeń genetycznych (między innymi mutacje genów na chromosomie 4, 7, 15 czy X, zwłaszcza o charakterze delecji, duplikacji oraz inwersji), jednakże żadna z nich nie występuje u wszystkich przebadanych chorych. Co więcej, rzeczywiste występowanie zmian genetycznych udało się potwierdzić jedynie u 10% chorych. W opisywanej grupie pacjentów często stwierdza się jednak współwystępowanie innych chorób o podłożu genetycznym, między innymi fenyloketonurię

czy zespół kruchego chromosomu X. Zróżnicowanie objawów u pacjentów z ASD skłania jednak do odrzucenia tezy o wyłącznie genetycznym podłożu choroby. Opisywana jednostka jest najprawdopodobniej uwarunkowana swoistą podatnością genetyczną. W konsekwencji obserwuje się zwiększoną wrażliwość na czynniki pozagenetyczne, przyczyniające się do rozwoju choroby. Istotną, lecz nie wiodącą rolę czynników genetycznych w patogenezie autyzmu potwierdza chociażby rodzinne występowanie ASD. Zaburzenia ze spektrum autystycznego u jednego z bliźniąt jednojajowych generują wzrost ryzyka wystąpienia choroby u drugiego dziecka o około 60%, niemniej nie przesądzają o jej wystąpieniu. Wyraźnie wskazuje to na udział dodatkowego komponentu w patogenezie opisywanych zaburzeń neurorozwojowych [2].

Czynniki środowiskowe w ASD

Wyodrębniono wiele czynników biologicznych – środowiskowych – potencjalnie prowadzących do rozwoju zaburzeń ze spektrum autyzmu. Dość intensywnie analizuje się warunki życia płodowego oraz czynniki okołoporodowe. Do elementów predysponujących do występowania ASD u dziecka zaliczono między innymi: wiek matki powyżej 35. roku życia, komplikacje w przebiegu ciąży oraz porodu (np. krwawienia w I i II trymestrze, przedwczesny poród, ciąża przenoszona, mała urodzeniowa masa ciała) czy też przyjmowanie leków (np. kwas walproinowy) [4]. Analizowane czynniki mają zasadniczo jedną główną cechę wspólną, mianowicie potencjalnie destrukcyjny wpływ na ośrodkowy układ nerwowy. U pacjentów z ASD stwierdza się zmiany w strukturach układu nerwowego, z których najczęstsze to krótszy pień mózgu, brak jądra górnego oliwki czy zmniejszone jądro nerwu twarzewego. Tego typu zaburzenia pojawiają się na wczesnym etapie embriogenezy, co sugeruje istotne znaczenie tego etapu rozwoju w patogenezie choroby. Podobnie jak w przypadku zaburzeń genetycznych, nie udało się jednak wyodrębnić wspólnego dla wszystkich chorych czynnika uszkadzającego, występującego w trakcie rozwoju płodowego i/lub okołoporodowo.

Szerokim echem odbiło się opublikowane w prestiżowym czasopiśmie „Lancet” badanie wskazujące na korelacje pomiędzy występowaniem autyzmu po zaszczepieniu dziecka szczepionką przeciw odrze, śwince i różyczce MMR (*measles, mumps, rubella*) [5]. Mimo udowodnienia, że badanie zostało niewłaściwie przygotowane, a wyniki błędnie opisane, przekonanie o szkodliwości owej szczepionki doprowadziło do drastycznego zmniejszenia liczby szczepionych nią dzieci [6, 7]. Również obawy dotyczące szczepionki DPT, przeciwko błonicy, krztuścowi i tężcowi (*diphtheria, pertussis, tetanus*) i zawartego w niej tiomersalu, jako czynnika sprawczego autyzmu, nie zostało wystarczająco potwierdzone w badaniach naukowych [8].

Wieloczynnikowe uwarunkowanie choroby sprawia, że bez udziału podatności genetycznej pacjenta zadziałanie czynnika środowiskowego zewnętrznego (przykładowo w postaci szczepionki) nie będzie prowadziło do ujawnienia zaburzeń ze spektrum autyzmu. Do czynników zewnątrz przyczynowych, mogących prowadzić do ujawnienia się autyzmu u dzieci

predysponowanych, zaliczono także wrodzone infekcje wirusowe, zwłaszcza cytomegalowirusem lub wirusem różyczki. Wykazano częstsze występowanie zaburzeń ze spektrum autyzmu u dzieci matek, które w trakcie ciąży przechodziły zakażenie wspomnianymi wirusami [9, 10].

Wymienione powyżej czynniki środowiskowe stanowią jedynie nieliczne przykłady elementów analizowanych pod kątem ewentualnego związku z występowaniem ASD. Mimo wielu lat analiz, nadal brak jednego, wspólnego mianownika opisywanej choroby. Tymczasem zachorowalność na ASD rośnie w szybkim tempie, oscylując aktualnie wokół 20,6:10 000 osób [11, 12]. Ponad 10-krotny wzrost częstości występowania ASD nie może wynikać jedynie z poprawy kryteriów diagnostycznych i wykrywalności choroby [11]. Coraz częściej podnosi się więc wpływ zmieniających się warunków środowiskowych jako czynnika przyczyniającego się do ujawniania zaburzeń ze spektrum autystycznego.

Celem niniejszej pracy jest omówienie zespołu zwiększonej przepuszczalności jelitowej i w konsekwencji wzrostu przenikania toksyn do krwioobiegu i rozwoju nadwrażliwości pokarmowej u dzieci z ASD.

Bariera jelitowa i zespół jelitowo-mózgowy w zaburzeniach ze spektrum autyzmu

W zaburzeniach ze spektrum autyzmu współlistnieje szereg innych dolegliwości i objawów ze strony przewodu pokarmowego. U chorych stwierdzano występowanie bólów brzucha, zgagi, mdłości, wzdęć, zaparć czy biegunek, jednak ocena rzeczywistej skali i nasilenia problemu jest utrudniona, chociażby z uwagi na trudności w komunikacji z pacjentem [13]. Na podstawie dotychczas przeprowadzonych badań szacuje się, że częstość występowania zaburzeń żołądkowo-jelitowych wśród pacjentów z zaburzeniami autystycznymi jest znacznie wyższa aniżeli w populacji osób zdrowych, tj. bez obecności zaburzeń neurorozwojowych (9–84,1% vs 9–37%). [14]. Badania endoskopowe wykazały także zmiany o charakterze organicznym w obrębie przewodu pokarmowego pacjentów z ASD, między innymi przerost grudek chłonnych w jelicie krętym, *colitis nonspecifica*, zapalenie błony śluzowej żołądka, nacieki eozynofilowe, ropnie krypt i inne [14–17]. Zaobserwowano, że stan jelita w opisywanej grupie pacjentów może jednak ulec znaczącej poprawie po wdrożeniu diety, w tym przypadku bezglutenowej i bezkazeinowej. Odpowiednie postępowanie dietetyczne doprowadziło do znacznego zmniejszenia liczby komórek kwasochłonnych w nacieku zapalnym [18].

Szczególnie istotną rolę w nasileniu objawów choroby, a w konsekwencji także w jej leczeniu, odgrywać może zwiększona przepuszczalność błony śluzowej jelita, zwana również zespołem przepuszczalnego jelita LGS (*Leaky Gut Syndrome*). Opisany zespół równoważny jest z utratą selektywnej przepuszczalności bariery jelitowej. Jelito jest miejscem kontaktu pomiędzy elementami środowiska zewnętrznego (pokarm, bakterie, toksyny) a wnętrzem naszego organizmu, natomiast wspomniana bariera tworem morfologiczno-funkcyjnym, budowanym przez szereg elementów: enterocyty, których błony komórkowe połączone są ze sobą tzw. ścisłymi połączeniami (*tight junction*), desmosomy,

połączenia przylegające, kępki Peyera, warstwę śluzu, wydzielniczą immunoglobulinę A, limfocyty, komórki M i APC czy też bakterie autochtoniczne. Wymienione czynniki współpracują i uzupełniają się celem wypełnienia nadrzędnych funkcji bariery jelitowej: roli odpornościowej, ochronnej i odżywczej. W stanie zachowanej homeostazy, gdy błona śluzowa jelita jest nieuszkodzona, obserwuje się więc wybiórcze wchłanianie płynów, składników pokarmowych oraz elektrolitów. Szkodliwe i toksyczne dla organizmu czynniki, mikroorganizmy czy toksyny, są natomiast zatrzymywane przez składowe owej bariery. Dzięki temu nie ma kontaktu pomiędzy nimi a enterocytami, toteż nie przenikają one do układu krwionośnego. Utrata selektywnej przepuszczalności bariery jelitowej wiąże się ze zwiększonym przenikaniem obecnych w jelicie elementów: cząsteczek pokarmowych, toksyn czy drobnoustrojów. W konsekwencji tego procesu rozwija się przewlekły stan zapalny, wpływający nie tylko na rozwój dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego, lecz u dzieci z ASD potencjalnie także na pogorszenie zachowania.

Zwiększona przepuszczalność bariery jelitowej obserwowana jest w wielu jednostkach chorobowych, którym towarzyszy przewlekły stan zapalny o zróżnicowanym nasileniu. Wymienić tu należy chociażby chorobę Crohna, celiakię, cukrzycę, stwardnienie rozsiane czy choroby reumatyczne [19]. U podłoża tych i szeregu innych chorób występuje wspólny patomechanizm, wymagający współdziałania trzech czynników:

- podatności genetycznej, warunkującej nieprawidłową reakcję układu immunologicznego związanego z błonami śluzowymi na antygeny środowiskowe,
- obecności czynników środowiskowych, inicjujących proces chorobowy,
- interakcji antygenów środowiskowych z błoną śluzową jelita.

Utrata selektywności bariery jelitowej może być więc istotnym czynnikiem spustowym, warunkującym ekspresję szeregu chorób.

Zwiększona przepuszczalność bariery jelitowej jest raportowana także u pacjentów z zaburzeniami autystycznymi [17, 20]. U tych chorych obserwuje się dodatkowo zaburzenie równowagi ekosystemu jelitowego, gdyż bakterie autochtoniczne stanowią istotny element składowy owej bariery. Prawdopodobnie współlistnienie owych nieprawidłowości – zwiększonej przepuszczalności i dysbiozy jelitowej – stwarza optymalne warunki dla przenikania czynników toksycznych i potencjalnie szkodliwych ze środowiska zewnętrznego do układu krwionośnego [14, 21]. Obecne w krwi czynniki toksyczne przekraczają drogą krążenia barierę krew-mózg i pogarszają stan pacjentów z zaburzeniami autystycznymi.

Teoria opioidowa i nadwrażliwość pokarmowa IgG-zależna u pacjentów z zaburzeniami ze spektrum autyzmu

Wzrost przepuszczalności bariery jelita cienkiego prowadzi do przenikania produktów trawienia przez nabłonek jelitowy. U dzieci z ASD w nasilaniu choroby mogą odgrywać rolę pochodne glutenu i kazeiny, które drogą krążenia

pokonują barierę krew–mózg. W konsekwencji u pacjentów tych obserwowana jest zmiana zachowania po spożyciu pokarmów bogatych w opisywane składniki.

Patogeneza opisywanych nieprawidłowości jest złożona. U dzieci z ASD stwierdza się deficyt dipeptylopeptydazy IV – peptydazy serynowej, odłączającej dipeptydy z N-końca polipeptydu w procesie tworzenia proliny. Opisywany enzym jest wiodący w procesie rozkładu kazomorfiny, a wstępne doniesienia o nim wskazują, że jego aktywność w organizmie dzieci z ASD może być silnie zmniejszona [14]. Kazomorfiną jest produktem trawienia białka krowiego mleka – kazeiny. Kluczowy jest fakt, że wykazuje ona właściwości opioidopodobne, wywołując objawy podobne jak po przyjęciu opiatów: morfiny lub heroiny (m.in.: halucynacje, zmiany w odczuwaniu temperatur, strachu, głodu czy bólu). Z uwagi na deficyt enzymatyczny, chorzy z ASD odczuwać mogą tego typu objawy po spożyciu produktów z mleka krowiego. Dipeptylopeptydaza IV, jako enzym rąbka szczoteczki nabłonka jelita cienkiego, bierze również udział w trawieniu glutenu. Produktem jego niepełnego rozkładu, warunkowanego opisywanym deficytem enzymatycznym, jest gliadomorfiną, o działaniu analogicznym do kazomorfiny. Deficyty enzymatyczne, występujące w ASD, są więc bezpośrednią przyczyną akumulacji tzw. egzorzfin, czyli substancji o aktywności opioidopodobnej. Wytwarzane z pożywienia egzorzfiny transportowane są bez przeszkód do ośrodkowego układu nerwowego, z uwagi na brak selektywnej przepuszczalności bariery jelitowej. Egzorzfiny wpływają destrukcyjnie na funkcjonowanie i rozwój mózgu, przez co zachowania charakterystyczne dla spektrum autyzmu znacznie się nasilają. Istotne znaczenie opisywanej peptydazy w prawidłowym trawieniu można zaprezentować na przykładzie myszy laboratoryjnych. Wykazano bowiem, że zwierzęta o obniżonej aktywności owego enzymu giną, jeżeli nie otrzymują diety bezglutenowej. Sugeruje się, że obniżenie aktywności dipeptylopeptydazy IV u dzieci z autyzmem może być warunkowane genetycznie bądź wynikać z zaburzeń autoimmunologicznych. U osób z zaburzeniami obserwowanymi od momentu narodzin, deficyt enzymu ma najprawdopodobniej podłoże genetyczne, podczas gdy u dzieci, u których autyzm rozwinął się w późniejszych etapach rozwoju, zmniejszenie aktywności enzymu może być wynikiem zaburzeń autoimmunologicznych [22]. Istotne jest, że egzorzfiny powstawać mogą także w drodze przemian innych pokarmów, np. ryżu [14].

Opisany mechanizm jest prawdopodobnie główną przyczyną poprawy zachowania oraz ustąpienia dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego u dzieci z ASD, którym wdrożono dietę bezglutenową i bezkazeinową [23, 24]. O słuszności omawianej hipotezy świadczą chociażby badania, w których wykazano obecność substancji opioidowych w moczu dzieci z opisywanymi zaburzeniami [25]. Co więcej, wdrożenie do leczenia owych pacjentów antagonistów opioidowych skutkowało znaczną poprawą zachowania i złagodzeniem objawów choroby.

Zespół przepuszczalnego jelita, zaburzona aktywność enzymatyczna rąbka szczoteczki, a w konsekwencji ekspozycja ośrodkowego układu nerwowego na opioidy, mogą stanowić istotny element patogenetyki zaburzeń ze spektrum autyzmu.

Omawiając potencjalny wpływ niedoborów enzymatycznych na funkcjonowanie pacjentów z ASD, ukazać należy analogię z inną enzymopatią – fenyloketonurią. Fenyloketonuria jest uwarunkowanym genetycznie niedoborem hydroksylazy fenyloalaninowej, prowadzącym do gromadzenia w organizmie aminokwasu – fenyloalaniny. Rezygnacja z diety eliminacyjnej (bazującej w tym przypadku na preparatach niskofenyloalaninowych) prowadzi nie tylko do opóźnienia umysłowego, lecz także częstokroć do pojawienia się objawów charakterystycznych dla spektrum autyzmu (m.in. lęk wobec obcych, niechęć do zmiany otoczenia). Pojawiają się także doniesienia, że w pewnej grupie pacjentów autyzm może współistnieć z fenyloketonurią [26].

Nieprawidłowy rozkład glutenu i kazeiny oraz wynikająca z tego obecność epitopów antygenowych we krwi inicjuje dodatkowo produkcję swoistych przeciwciał IgG, łączących się z antygenem pokarmowym w kompleksy immunologiczne. Kumulacja kompleksów antygen–swoiste przeciwciała IgG prowadzi do rozwoju stanów zapalnych, które w wyniku nieprawidłowej diety dziecka przyjmują postać przewlekłą. Miana przeciwciał IgG swoistych względem glutenu i kazeiny są niezwykle wysokie w surowicy dzieci z ASD, w porównaniu z dziećmi bez zaburzeń neurorozwojowych. Wykazały to nie tylko obserwacje empiryczne autorów niniejszego badania, lecz także prace innych badaczy [24]. Badania Trajkovskiego i wsp. przeprowadzone u dzieci z objawami ze spektrum autyzmu wykazały, że stężenie przeciwciał klasy IgG w kierunku α -laktalbumin, β -laktoglobulin i kazeiny były znacząco wyższe niż u ich zdrowego rodzeństwa [27]. Co więcej, po wprowadzeniu odpowiedniej diety eliminacyjnej obserwuje się tendencję do znacznie opóźnionego zmniejszania miana IgG, w porównaniu z grupą kontrolną. Owo opóźnienie może być powodem, dla którego rzeczywista efektywność diety bezglutenowej i bezkazeinowej obserwowana jest najwcześniej po kilku tygodniach restrykcyjnej eliminacji [28].

Z obserwacji własnych autorów, dietetyków i rodziców wynika, że każde odstępianie od diety (czyli wdrożenie nawet minimalnych ilości glutenu i kazeiny) prowadzi do pogorszenia zachowania i jednoczesnej indukcji procesów zapalnych w organizmie, co dodatkowo pogarsza stan pacjenta. Autorzy niniejszej analizy sugerują, że może to wynikać ze współistnienia u dzieci nadwrażliwości pokarmowej IgG-zależnej oraz nieprawidłowego rozkładu enzymatycznego pokarmów (w myśl teorii opioidowej). Z tego względu u pacjenta z ASD ze stwierdzoną nadwrażliwością pokarmową niezwykle istotne jest restrykcyjne przestrzeganie wdrożonych zaleceń żywieniowych. Prawidłowo prowadzona dieta bezkazeinowa (popularnie zwana dietą bezmleczną) i bezglutenowa prowadzi do znacznej poprawy zachowania i złagodzenia objawów choroby u niektórych chorych z zaburzeniami autystycznymi. Obserwacje te raportowane są przez coraz większą grupę klinicystów i rodziców pacjentów. Według badania ankietowego przeprowadzonego w 2006 roku wśród rodziców i opiekunów dzieci z ASD aż 30% wdrażało u swojego dziecka opisaną dietę eliminacyjną, obserwując po kilku tygodniach znaczącą poprawę zachowania [23, 29].

Nie zmienia to faktu, że nadal brak jest prawidłowo zaprojektowanych i przeprowadzonych analiz oceniających

skuteczność diety bezglutenowej i bezkazeinowej u pacjentów ze spektrum zaburzeń autystycznych. W przeprowadzonych dotychczas analizach wykazano istotne złagodzenie objawów choroby w wyniku interwencji dietetycznej, niemniej braki metodologiczne (np. brak grupy kontrolnej) uniemożliwiają uznanie przedstawionych wyników przez świat naukowy [30, 31]. Przytoczyć należy jednakże randomizowane badanie z grupą kontrolną prowadzone przez Whiteley'a i wsp. Wspomniana 2-etapowa analiza, oceniająca rzeczywistą efektywność diety bezglutenowej i bezmlecznej u dzieci z ASD trwała przez 24 miesiące. Do pierwszego etapu zakwalifikowano 72 dzieci, w wieku 4–11 lat, które losowo były przydzielane do grupy poddawanej (A) bądź niepoddawanej (B) interwencji dietetycznej. Do oceny wpływu diety na zachowania autystyczne wykorzystano skalę ADOS (*Autism Diagnostic Observation Schedule*) i GARS (*Gilliam Autism Rating Scale*), do oceny stopnia rozwoju skalę VABS (*Vineland Adaptive Behaviour Scales*), natomiast dla oceny nasilenia niedoborów uwagi i nadpobudliwości skalę ADHD-IV (*Attention-Deficit Hyperactivity Disorder – IV scale*). Oceny przeprowadzono w momencie rozpoczęcia projektu, a następnie po 8 i 12 miesiącach. Po roku analizę ukończyło 26 dzieci w grupie badanej oraz 29 dzieci w grupie kontrolnej. Wykazano istotną statystycznie różnicę w skalach ADOS, GARS i ADHD-IV na korzyść dzieci poddawanych interwencji dietetycznej. Tak obiecujące wyniki skłoniły badaczy do otwartej kontynuacji badania (etap 2), polegającej na wprowadzeniu interwencji dietetycznej do grupy kontrolnej B. Pacjenci z obu grup A i B byli na diecie eliminacyjnej, bezglutenowej i bezmlecznej, przez kolejne 12 miesięcy. Etap ten ukończyło 18 pacjentów z grupy A i 15 z grupy B. Analizy wieloczynnikowe dostarczyły pewnych dowodów na trwałą poprawę kliniczną w wyniku zastosowanej diety, aczkolwiek autorzy wskazują również na udział efektu *platau* opisywanej interwencji dietetycznej. Konkludując, bezglutenowa i bezmleczna interwencja dietetyczna może być czynnikiem o potencjalnie korzystnym wpływie na parametry rozwojowe u pewnej części pacjentów z ASD [32]. Nagłą koniecznością jest przeprowadzenie większej liczby odpowiednio zaprojektowanych badań naukowych, oceniających rzeczywistą efektywność diety eliminacyjnej u pacjentów z ASD. Jest to o tyle niezbędne, że skuteczność terapii żywieniowej jest od kilkadziesiąt lat empirycznie obserwowana i raportowana [23].

Praktyczne ujęcie terapii żywieniowej u osób z zaburzeniami ze spektrum autyzmu i potencjalne przyczyny niepowodzeń dietetycznych

Ponieważ dieta eliminacyjna u pacjentów z ASD jest wysoce popularna także w Polsce, celowe jest przedstawienie praktycznych wskazań odnośnie do wskazanej terapii żywieniowej.

Gluten jest białkiem pochodzenia roślinnego zawartym w pszenicy, jęczmieniu, życie, orkiszu. Z uwagi na zanieczyszczenie na etapie upraw, zbioru oraz otrzymywaniu produktów występuje również w owsie. Natomiast kazeina obecna jest we wszystkich rodzajach mleka zwierzęcego

oraz produktach z niego otrzymywanych. Peptydy, które wykrywano są w moczu dzieci z ASD, są nierozłożonymi formami owych białek (β -kazomorfin, gliadomorfin).

Dieta eliminacyjna w ASD wymaga bardzo restrykcyjnego podejścia. Konieczne jest wykluczenie glutenu i białek mleka nie tylko jako surowców żywnościowych i wchodzących w skład gotowych produktów, ale również zwrócenie uwagi na ich obecność w kosmetykach, lekach, środkach higieny osobistej, jak również detergentach i środkach czystości (szampony, mydła, proszki i płyny do prania). Dieta powinna być odpowiednio zbilansowana i nadzorowana przez dietetyka. Jeśli nie ma możliwości zbilansowania diety pod kątem wartości odżywczej we wszystkie niezbędne składniki odżywcze, szczególnie mikro- i makroelementy, konieczne jest wdrożenie suplementacji. Na podstawie obserwacji dietetyków oraz doniesień rodziców i pacjentów z ASD, dieta dzieci z autyzmem jest standardowo niezbilansowana pod kątem wartości odżywczej (ze względu na wybiórcze łaknienie i spożywanie jedynie wybranych, najczęściej wysokoprzetworzonych bogatych w pszenicę i gluten produktów, przez pacjenta z ASD). Występowanie niedoborów żywieniowych w ASD znajduje potwierdzenie w licznych analizach naukowych. Przytoczyć należy chociażby badanie Arnolda i wsp. [33], w którym odnotowano niedobory żywieniowe u osób z ASD, co nie jest zaskakujące, ponieważ ściśle preferencje żywieniowe wielu osób autystycznych i diety lecznicze mogą być nieodpowiednie pod względem żywieniowym. W badaniu tym u 36 autystycznych dzieci, będących zarówno na diecie eliminacyjnej jak i bez diety wykazano znaczne niedobory aminokwasów, zgodne z konsekwencjami ubogiego w białko pożywienia. Niedobory te występowały istotnie częściej niż w dobranej wiekowo i płciowo grupie kontrolnej [33]. Zacytować należy także badania Dosmana i wsp. [34] oraz Hedigera i wsp. [35], w których wskazano, że bez względu na fakt wdrożenia diety eliminacyjnej bądź jej braku, u dzieci z opisywanymi zaburzeniami obserwuje się niskie spożycie wapnia, witaminy D i niedobory żelaza, a w konsekwencji upośledzony rozwój kości i zaburzenia snu. W tym aspekcie, wdrożenie diety eliminacyjnej pod kontrolą wykwalifikowanego dietetyka odbędzie się z korzyścią dla pacjenta, chociażby z uwagi na wprowadzenie pełnowartościowych produktów w codziennym żywieniu.

Raz jeszcze należy podkreślić, że w świetle aktualnych badań stosowanie diety z eliminacją glutenu i białek mleka nie może być traktowane jako rutynowe podejście do terapii osób z ASD. Stosowanie diety z eliminacją glutenu i mleka, jak również wdrożenie diety eliminacyjnej z rotacją, o której będzie mowa w dalszej części tego opracowania, powinno być rozważane indywidualnie, w zależności od przypadku klinicznego i po wykonaniu specjalistycznych badań, potwierdzających rzeczywiste występowanie nadwrażliwości pokarmowej u pacjenta.

Produkty nieprawidłowego rozkładu glutenu i kazeiny są z pewnością najlepiej poznanym elementem teorii opioidowej w autyzmie, należy jednak podkreślić, że prawdopodobnie nie jest jedynym. Enzymy rąbka szczoteczki nabłonka jelita cienkiego biorą bowiem również udział w przekształcaniu szeregu innych składników. Pływie z tego prosty wniosek, że pogorszenie zachowania u dzieci z ASD może być

następstwem spożycia również innych niż tylko tych, które zawierają gluten i mleko, pokarmów. Innymi słowy, mimo wdrożenia (niejako *a priori*) diety eliminującej mleko i gluten, celowe może okazać się badanie miana swoistych przeciwciał IgG względem innych składników pokarmowych i wdrożenie kompleksowej terapii żywieniowej.

Stosunek środowiska alergologicznego do koncepcji oznaczania stężenia swoistych przeciwciał IgG względem alergenów pokarmowych nadal pozostaje krytyczny. Część lekarzy uważa, że pojawienie się swoistych przeciwciał IgG względem pokarmów jest fizjologiczną reakcją organizmu, będącą wyrazem ekspozycji na dany alergen w codziennej diecie [36]. Należy jednak odnotować, że coraz liczniejsza grupa lekarzy i dietetyków obserwuje wymierną skuteczność diety eliminacyjno-rotacyjnej, opartej na wynikach testów na nadwrażliwość IgG-zależną. Z tego względu testy te stają się coraz powszechniejszym narzędziem w praktyce lekarskiej. Ocena stężenia swoistych IgG względem składników pokarmowych wykonywana jest za pomocą testów immunoenzymatycznych ELISA, testów aktywacji neutrofilii czy też makromacierzy białkowych, służących do oceny pHilościowej. Kliniczna użyteczność diet, wdrożonych na podstawie testów immunoenzymatycznych, potwierdzona została w kilkudziesięciu jednostkach chorobowych, również mediuowanych immunologicznie takich jak: nieswoiste choroby zapalne jelit, astma oskrzelowa, przewlekłe zapalenie zatok przynosowych, migreny czy zespół nadwrażliwego jelita [37, 38]. Negatywny stosunek do testów oceniających alergię IgG-zależną w praktyce alergologicznej nie powinien być zatem kryterium wykluczającym użyteczność owego badania w diagnostyce i leczeniu zaburzeń żołądkowo-jelitowych w ASD.

Dieta wdrażana na podstawie opisywanych badań bazuje na eliminacji wszelkich pokarmów, na które wykazano obecność swoistych IgG w wysokich mianach u danego pacjenta.

Wykonanie badań owej nadwrażliwości pokarmowej i wdrożenie na ich podstawie diety eliminacyjnej z rotacją wydaje się być celowe dla tych pacjentów z zaburzeniami ze spektrum autyzmu, którzy:

- nie stosowali dotychczas żadnej terapii żywieniowej (diety eliminacyjnej), a nie osiągają poprawy z wykorzystaniem terapii behawioralnej czy pozostałych standardowych metod postępowania,
- stosują dietę bezglutenową, bez białek mleka i odczuwają poprawę, ale nie są w pełni zadowoleni z efektów,
- obserwują bardzo dużą wrażliwość (definiowaną jako nasilenie objawów choroby), w efekcie niezamierzonych błędów żywieniowych, w trakcie stosowania diety z wykluczeniem glutenu i białek mleka, z jednoczesną koniecznością stosowania diety eliminacyjnej przez kolejnych kilka tygodni, dla osiągnięcia poprawy,
- wykazują objawy uznawane za pomocne w identyfikacji osób z zaburzeniami autystycznymi odnoszących korzyści z wprowadzenia diety bezglutenowej [23]:
 - częste zmiany zachowania, epizody agresywnego zachowania
 - niejednolity wzorec snu
 - biegunka, zaparcia, wzdęcia, gazy
 - zmiany skórne w okolicy odbytu

- objawy refluksu żołądkowo-przełykowego
- nawracające zapalenia uszu i infekcje górnych dróg oddechowych
- alergia pokarmowa w wywiadzie
- geofagia.

Celowość badania opóźnionej alergii pokarmowej i w dalszej konsekwencji wdrożenie odpowiedniej diety potwierdzają również obserwacje przeprowadzone przez Hozyasza. U 1/3 badanych chorych z zaburzeniami ze spektrum autyzmu w dzieciństwie diagnozowano IgE-niezależną nadwrażliwość na gluten, objawiającą się zaburzeniami ze strony przewodu pokarmowego. Jednocześnie wdrożenie po kilku latach eliminacji diety standardowej, zawierającej gluten, nie prowadziło do rozwoju podobnych dolegliwości [25].

Dieta stosowana na podstawie badań nadwrażliwości pokarmowej IgG-zależnej wymaga restrykcyjnego podejścia do eliminacji produktów, na które stwierdzono alergię, co więcej, powinna spełniać jednocześnie wymóg diety eliminacyjnej i rotacyjnej. Rotacja polega na spożywaniu pokarmów, na które nie stwierdzono alergii, a które pochodzą z tej samej rodziny, tylko jednego dnia. Ponowne spożycie tych produktów dozwolone jest dopiero po 3 dniach przerwy czyli dnia 4. i ponownie jedynie w ten jeden, konkretny dzień. O przynależności produktów do poszczególnych grup w przypadku produktów pochodzenia roślinnego decyduje ich systematyczne pokrewieństwo, a produktów pochodzenia zwierzęcego – ich przynależność zoologiczna. Stosowanie zasady rotacji w diecie eliminacyjnej zmniejsza ryzyko wystąpienia nadwrażliwości na produkty spożywcze, które były wcześniej tolerowane. Zasadność stosowania diety rotacyjnej jest potwierdzona obserwacjami dietetyków i samych pacjentów. W przypadku stwierdzenia lub podejrzenia alergii pokarmowych dieta taka ma zastosowanie zarówno w diagnostyce, jak i terapii żywieniowej alergii. Ryzyko rozwoju nowych nadwrażliwości jest bowiem związane ze zwiększoną przepuszczalnością jelitową. Prawidłowo zbilansowana dieta eliminacyjna z rotacją nie stanowi zagrożenia dla zdrowia organizmu – warunkuje jego odpowiednie odżywienie i zaopatrzenie w niezbędne składniki odżywcze, o ile jest prowadzona pod opieką wykwalifikowanego dietetyka.

Istotne jest także podkreślenie, że nadwrażliwość pokarmowa IgG-zależna diagnozowana jest jedynie u pewnej grupy dzieci z ASD. Wśród tych pacjentów poprawa funkcjonowania i eliminacja zaburzeń trawiennych w następstwie wdrożenia leczenia dietetycznego jest realna. Z kolei u pozostałych dzieci wyniki badań wykazują znikomą nadwrażliwość. Opisywanego postępowania żywieniowego nie można więc zalecać jako uniwersalnej terapii u wszystkich dzieci z ASD, a dieta powinna być wdrażana dopiero w następstwie rzeczywistego potwierdzenia zaburzeń.

Pacjenci z ASD, rodzice i/lub terapeuci, którzy zdecydują się na prowadzenie terapii żywieniowej, powinni wykonywać badania nadwrażliwości pokarmowej w oparciu o wiarygodne, poddawane kontroli zewnątrzlaboratoryjnej testy diagnostyczne, o ustalonej czułości i swoistości (ELISA). Należy uczulić na ten fakt, gdyż na polskim rynku jest obecnych szereg zestawów diagnostycznych (również do samodzielnego wykonania przez pacjenta), których jakość i przydatność jest wątpliwa.

Wkład autorów/Authors' contributions

PS – koncepcja pracy, zebranie danych, interpretacja danych, akceptacja ostatecznej wersji, przygotowanie literatury. MF – zebranie danych, interpretacja danych, akceptacja ostatecznej wersji, przygotowanie literatury. MG, II – interpretacja danych, akceptacja ostatecznej wersji, przygotowanie literatury.

Konflikt interesu/Conflict of interest

Nie występuje.

Finansowanie/Financial support

Nie występuje.

Etyka/Ethics

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

PIŚMIENNICTWO / REFERENCES

- [1] Blake J, Hoyme HE, Crotwell PL. A brief history of autism, the autism/vaccine hypothesis and a review of the genetic basis of autism spectrum disorders. *S D Med* 2013. Spec no: 58–65.
- [2] Muhle R, Trentacoste SV, Rapin I. The genetics of autism. *Pediatr* 2004;113(5):472–486.
- [3] Stromland K, Nordin V, Miller M, Akerstrom B, Gillberg C. Autism in thalidomide embryopathy: a population study. *Dev Med Child Neurol* 1994;36(4):351–356.
- [4] Chomiak T, Turner N, Hu B. What We Have Learned about Autism Spectrum Disorder from Valproic Acid. *Patholog Res Int* 2013;2013:712758.
- [5] Wakefield AJ, Murch SH, Anthony A. Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children (Retracted article). *Lancet* 1998;351(9103):637–641.
- [6] Murch SH, Anthony A, Casson DH. Retraction of an interpretation. *Lancet* 2004;363:750.
- [7] Hilton S, Hunt K, Langan M. Reporting of MMR evidence in professional publications: 1988–2007. *Arch Dis Child* 2009;94:831–833.
- [8] Barrett RP. Is there an autism epidemic? *Brown University Child and Adolescent Behavior Letter* 2004;20:7–8.
- [9] Chess S. Autism in children with congenital rubella. *J Autism Child Schizophr* 1971;1(1):33–47.
- [10] Stubbs EG. Autistic symptoms in a child with congenital cytomegalovirus infection. *J Autism Child Schizophr* 1978; 8(1):37–43.
- [11] Witusik A, Gałeczki P. Autyzm – epidemiologia, diagnoza i terapia. Wrocław 2009.
- [12] The 2011 Interagency Autism Coordinating Committee Strategic Plan for Autism Spectrum Disorder Research – January 18, 2011.
- [13] [www. http://iacc.hhs.gov/strategic-plan/2011/index.shtml](http://iacc.hhs.gov/strategic-plan/2011/index.shtml). Pobrano dnia 08.01.2014.
- [14] Kral TV, Eriksen WT, Souders MC, Pinto-Martin JA. Eating Behaviors, Diet Quality, and Gastrointestinal Symptoms in Children With Autism Spectrum Disorders: A Brief Review. *J Pediatr Nurs* 2013;28(6):548–556.
- [15] Wasilewska J, Jarocka-Cyrta E, Kaczmarski M. Patogeneza zaburzeń przewodu pokarmowego u dzieci z autyzmem. *Pol Merk Lek* 2009;27(157):40–43.
- [16] MacDonald TT, Domizio P. Autistic enterocolitis; is it a histopathological entity? *Histopathol* 2007;50(3):371–379.
- [17] Wakefield AJ, Ashwood P, Limb K. The significance of ileocolonic lymphoid nodular hyperplasia in children with autistic spectrum disorder. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005;17(8):827–836.
- [18] Horvath K, Perman JA. Autism and gastrointestinal symptoms. *Curr Gastroenterol Rep* 2002;4(3):251–258.
- [19] Ashwood P, Anthony A, Pellicer AA. Intestinal lymphocyte populations in children with regressive autism: evidence for extensive mucosal immunopathology. *J Clin Immunol* 2003;23(6):504–517.
- [20] Arrieta MC, Bistriz L, Meddings JB. Alterations in intestinal permeability. *Gut* 2006;55(10):1512–1520.
- [21] D'Eufemia P, Cell M, Finocchiaro R. Abnormal intestinal permeability in children with autism. *Acta Paediatr* 1996;85:1076–1079.
- [22] Reichelt KL, Knivsberg AM. The possibility and probability of a gut-to-brain connection in autism. *Ann Clin Psychiatry* 2009;21:205–211.
- [23] Mehl-Madrona L.: Autism. An Overview. Pobrano dnia 30.09.2013.
- [24] <http://www.healing-arts.org/children/autism-overview.html>.
- [25] Hozyasz KK, Gryglicka H, Żółkowska J. Dieta bezglutenowa a leczenie zaburzeń ze spektrum autyzmu – skrótyowy przegląd piśmiennictwa. *Prz Gastrol* 2010;5(4):195–201.
- [26] Lucarelli S, Frediani T, Zingoni AM, Ferruzzi F, Giardini O, Quintieri F, et al. Food allergy and infantile autism. *Panminerva Med* 1995;37(3):137–141.
- [27] Reichelt KL, Knivsberg AM. Can the pathophysiology of autism be explained by the nature of the discovered urine peptides? *Nutr Neurosci* 2003;6(1):19–28.
- [28] Baieli S, Pavone L, Meli C, Fiumara A, Coleman M. Autism and phenylketonuria. *J Autism Dev Disord* 2003;33(2): 201–204.
- [29] 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 Other Dev Disabl* 2008;23(3):176–185.
- [30] Elder JH. The gluten-free, casein-free diet in autism: an overview with clinical implications. *Nutr Clin Pract* 2008;23:583–588.
- [31] Green VA, Pituch KA, Itchon J. Internet survey of treatments used by parents of children with autism. *Res Dev Disabil* 2006;27:70–84.
- [32] Millward C, Ferriter M, Calver S, Connell-Jones G. Gluten- and casein-free diets for autistic spectrum disorder. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;2:CD003498.
- [33] Arnold GL, Hyman SL, Mooney RA, Kirby RS. Plasma amino acids profiles in children with autism: potential risk of nutritional deficiencies. *J Autism Dev Disord* 2003;33: 449–454.
- [34] Dosman C, Adams D, Wudel B, Vogels L, Turner J, Vohra S. Complementary, holistic, and integrative medicine: autism spectrum disorder and gluten- and casein-free diet. *Pediatr Rev* 2013;34(10):e36–e41.
- [35] Hediger ML, England LJ, Molloy CA, Yu KF, Manning-Courtney P, Mills JL. Reduced bone cortical thickness in

- boys with autism or autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord* 2008;38(5):848–856.
- [36] Łoś-Rycharska E, Czerwionka-Szaflarska M. Alergia pokarmowa typu III. *Pediatrics Polska* 2013;88(3):258–262.
- [37] Zawisza E. Reakcje pokarmowe – nie mediowane IgE. *Alergia* 2010;3:47–48.
- [38] Gałęcka M, Szachta P, Bartnicka A, Cichy W. Alergia IgG-zależna a wybrane choroby przewodu pokarmowego. *Prz Gastroenterol* 2013;8(4):225–229.