

Ανασκόπηση Review

Έχει θέση η διατροφή στη θεραπεία παιδιών με διαταραχές του φάσματος του αυτισμού;

Μ. Γώγου,¹ Γ. Κολιός²

¹Β' Παιδιατρική Κλινική ΑΠΘ, ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη,
²Εργαστήριο Φαρμακολογίας, Ιατρική Σχολή ΔΠΘ, Αλεξανδρούπολη

Ψυχιατρική 2020, 31:57–69

Ο αυτισμός είναι μια νευροαναπτυξιακή διαταραχή που συνεπάγεται σημαντική οικονομική και κοινωνική επιβάρυνση. Τα τελευταία χρόνια διατυπώνεται η υπόθεση ότι συγκεκριμένες διατροφικές παρεμβάσεις μπορούν να έχουν θετικά αποτελέσματα στους ασθενείς αυτούς. Σκοπός της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης είναι να παρουσιάσει βιβλιογραφικά δεδομένα σχετικά με την επίδραση συγκεκριμένων διατροφικών παρεμβάσεων σε κλινικές παραμέτρους με αυτισμό. Ως βασική πηγή αναζήτησης χρησιμοποιήθηκε το Pubmed. Δεν τέθηκε χρονικός περιορισμός ως προς το έτος δημοσίευσης των μελετών. Αξιολογήθηκαν μελέτες προοπτικές, που έχουν διεξαχθεί σε πληθυσμούς παιδιών και αξιολογούν τη μεταβολή κλινικών παραμέτρων του αυτισμού. Συνολικά αξιοποιήθηκαν μελέτες που διερευνούσαν την επίδραση που είχε στα συμπτώματα του αυτισμού η χορήγηση αμινοξέων, λιπαρών οξέων, βιταμινών/ιχνοστοιχείων, καθώς και η εφαρμογή συγκεκριμένων μορφών διαίτας (ελεύθερη καζεΐνης/γλουτένης, κετογονική). Ο μηχανισμός δράσης των διατροφικών παρεμβάσεων στους συγκεκριμένους ασθενείς περιλαμβάνει κυρίως τη ρύθμιση των επιπέδων των νευροδιαβιβαστών και την τροποποίηση της εντερικής μικροχλωρίδας. Πιο συγκεκριμένα, η N-ακετυλοκυστεΐνη βρέθηκε ότι ελαττώνει σημαντικά τα συμπτώματα της ευερεθιστότητας στα παιδιά αυτά. Η δράση της αυτή φαίνεται ότι οφείλεται στις αντιγλουταμινεργικές και αντιοξειδωτικές της ιδιότητες. Όσον αφορά στα λιπαρά οξέα, είναι γνωστό ότι σχετίζονται με τον μεταβολισμό της ντοπαμίνης και της σεροτονίνης, ενώ χαμηλά επίπεδα έχουν καταγραφεί σε ασθενείς με νευροψυχιατρικά νοσήματα. Ωστόσο, η χορήγησή τους σε παιδιά με αυτισμό δεν βελτίωσε σημαντικά τις κλινικές τους παραμέτρους. Τα διαθέσιμα στη βιβλιογραφία δεδομένα για τη D-κυκλοσερίνη, τη διμεθυλγλυκίνη, καθώς και βιταμίνες και ιχνοστοιχεία είναι είτε λίγα είτε διφορούμενα. Παράλληλα, στη βιβλιογραφία εντοπίσαμε κλινικές μελέτες που έδειχναν ευνοϊκή επίδραση της διαίτας ελεύθερης γλουτένης και καζεΐνης και της κετογονικής διαίτας στην κλινική εικόνα παιδιών με αυτισμό. Τέλος,

αξίζει να αναφερθεί ότι για καμία από τις παραπάνω παρεμβάσεις δεν διαπιστώθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες μέτριας ή σοβαρής βαρύτητας. Σε γενικές γραμμές, τα υπάρχοντα δεδομένα είναι ενθαρρυντικά. Απαιτούνται περισσότερες τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες προκειμένου να τεκμηριωθεί ακριβέστερα η επίδραση συγκεκριμένων διατροφικών παρεμβάσεων σε κλινικές παραμέτρους του αυτισμού.

Λέξεις ευρετηρίου: Αυτισμός, αμινοξέα, λιπαρά οξέα, βιταμίνες, θεραπευτικές δίαιτες.

Εισαγωγή

Ο αυτισμός είναι μια διαταραχή της ανάπτυξης που περιλαμβάνει ελαττωμένη κοινωνική αλληλεπίδραση, προβληματική επικοινωνία, καθώς και περιορισμένη, επαναλαμβανόμενη και στερεότυπη συμπεριφορά. Η έναρξη των συμπτωμάτων αυτών τοποθετείται πριν από την ηλικία των 3 ετών.¹ Υπολογίζεται ότι το 2013 περίπου 22 εκατομμύρια άνθρωποι παγκοσμίως έφεραν τη διάγνωση του αυτισμού.² Επιπλέον, σύμφωνα με τα δεδομένα του Κέντρου Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων των ΗΠΑ η ολική συχνότητα του αυτισμού παγκοσμίως εκτιμάται σε 1 ανά 68 παιδιά.³

Παρόλο που ο αυτισμός θεωρείται νευροψυχιατρική διαταραχή, εμφανίζει στενή συσχέτιση με το γαστρεντερικό σύστημα. Πιο συγκεκριμένα, τα παιδιά με αυτισμό παρουσιάζουν μια υπερεκλεκτικότητα στη διατροφή τους με αποτέλεσμα συχνά το ημερήσιο διαιτολόγιό τους να είναι εξαιρετικά περιορισμένο. Συγχρόνως, επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν ότι διάφορα μη ειδικά γαστρεντερολογικά συμπτώματα εμφανίζονται αρκετά πιο συχνά μεταξύ παιδιών με αυτισμό.⁴ Ιδιαίτερη σημασία, όμως, φαίνεται να έχει και το εντερικό μικροβίωμα στην ανάπτυξη αυτισμού. Πιο συγκεκριμένα, μελέτες που έχουν διεξαχθεί τα τελευταία 15 έτη, έχουν δείξει τα παιδιά με αυτισμό εμφανίζουν ελαττωμένη ποικιλία στη σύνθεση του εντερικού μικροβιώματος αλλά και ελαττωμένες συγκεντρώσεις συγκεκριμένων βακτηρίων στα κόπρανά τους.^{5,6}

Ο αυτισμός συνεπάγεται σημαντική οικονομική επιβάρυνση τόσο σε οικογενειακό επίπεδο όσο και σε επίπεδο κοινωνίας. Οι βασικότερες αιτίες αυτής της οικονομικής επιβάρυνσης είναι η αδυναμία εύρεσης εργασίας, οι ιδιαίτερες εκπαιδευτικές ανάγκες των παιδιών αυτών, η ανάγκη για πιο στενή επιτήρησή τους αλλά και οι θεραπευτικές παρεμ-

βάσεις που σχετίζονται με τον αυτισμό. Δεδομένου του υψηλού κόστους του αυτισμού για την κοινωνία η αναζήτηση θεραπευτικών προσεγγίσεων είναι υψίστης σημασίας. Σαφής αντιμετώπιση δεν υπάρχει προς το παρόν, ενώ πυλώνας της θεραπευτικής προσέγγισης των ατόμων αυτών είναι η ειδική εκπαίδευση, η ψυχοθεραπεία και η θεραπεία συμπεριφοράς.⁷ Τα τελευταία χρόνια διατυπώνεται η υπόθεση ότι συγκεκριμένες διατροφικές παρεμβάσεις μπορούν να έχουν θετικά αποτελέσματα στους ασθενείς αυτούς.⁸

Σκοπός της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης είναι να παρουσιάσει βιβλιογραφικά δεδομένα σχετικά με την επίδραση συγκεκριμένων διατροφικών παρεμβάσεων σε κλινικές παραμέτρους παιδιών με αυτισμό.

Μέθοδος

Κριτήρια καταλληλότητας

Στη συγκεκριμένη ανασκόπηση αξιοποιήθηκαν μελέτες οι οποίες πληρούσαν τα εξής κριτήρια:

- Ήταν προοπτικές (τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες ή ανοιχτές προοπτικές μελέτες).
- Είχαν διεξαχθεί σε πληθυσμό παιδιών ή εφήβων με αυτισμό.
- Διερευνούσαν τη μεταβολή κλινικών παραμέτρων του αυτισμού.

Στρατηγική αναζήτησης

Ως βασική πηγή αναζήτησης χρησιμοποιήθηκε το Pubmed. Δεν τέθηκε χρονικός περιορισμός ως προς το έτος δημοσίευσης των μελετών. Αξιολογήθηκαν μελέτες γραμμένες στα Αγγλικά, Γαλλικά ή Γερμανικά. Οι όροι αναζήτησης που χρησιμοποιήθηκαν, ήταν οι εξής: "autism", "vitamins", "minerals", "aminoacids", "diet", "carnitine", "probiotics", "prebiotics", "fattyacids", "nutritional interventions", "dietary interventions", "diets".

Αφού ολοκληρώθηκε η βιβλιογραφική αναζήτηση, τα δεδομένα ταξινομήθηκαν, ελέγχθηκαν και αφαιρέθηκαν άρθρα λόγω ακαταλληλότητας της μεθοδολογίας ή λόγω διπλής καταγραφής. Από την ανασκόπησή μας εξαιρέθηκαν κατηγορίες διατροφικών συμπληρωμάτων για τις οποίες ανευρέθηκε στη βιβλιογραφία μία μόνο προοπτική μελέτη (εικόνα 1).

Αξιολόγηση της ποιότητας των δεδομένων

Η ποιότητα των ενδείξεων από τις μελέτες που ανευρέθηκαν αξιολογήθηκε με βάση τα κριτήρια της Αμερικανικής Ακαδημίας Νευρολογίας και κυμαίνεται από 1 έως 4.⁹ Στη συγκεκριμένη συστηματική ανασκόπηση αξιοποιήθηκαν μελέτες με επίπεδο ένδειξης 1 ή 2.

Περιγραφή των μελετών

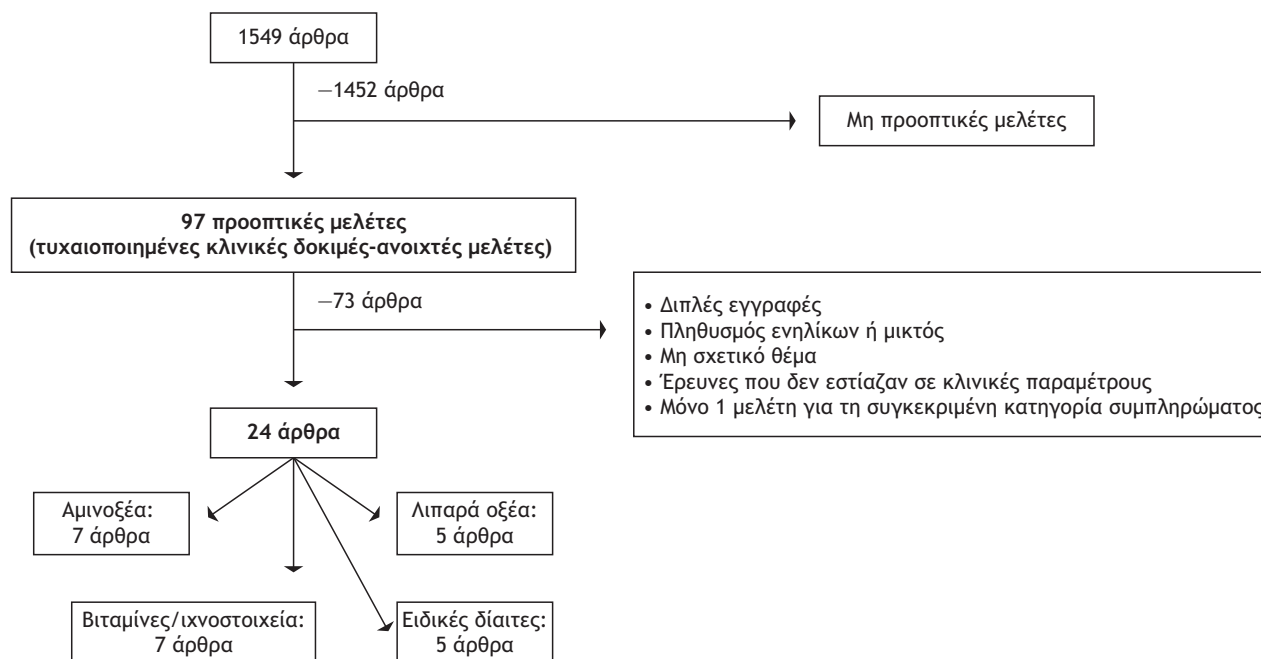
Η αναζήτηση στο Pubmed αρχικά εντόπισε 1549 άρθρα. Μετά την αφαίρεση όλων των μη προοπτικών μελετών έμειναν 97 άρθρα προς αξιολόγηση. Τα κριτήρια της αναζήτησής μας πληρούσαν συνολικά 24 άρθρα¹⁰⁻³³ (εικόνα 1). Από αυτά τα άρθρα, τα 21 αποτελούσαν τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες

(17 διπλά τυφλές, 4 μονά τυφλές) και οι 3 προοπτικές ανοιχτές μελέτες.

Τα έτη δημοσίευσης κυμαίνονται από το 1981 έως το 2016 με το 41,6% των άρθρων (δηλαδή 10 άρθρα) να έχουν δημοσιευθεί την τελευταία πενταετία. Το ηλικιακό εύρος των συμμετεχόντων κυμαίνεται από 2 έως 18 ετών και ο αριθμός των ατόμων που έλαβαν μέρος σε κάθε έρευνα από 9 έως 72 άτομα. Η διάρκεια της διατροφικής παρέμβασης κυμαινόταν από 2 εβδομάδες έως 24 μήνες.

Η αξιολόγηση των κλινικών παραμέτρων του αυτισμού έγινε με τη χρήση ειδικών ερωτηματολογίων – κλιμάκων αξιολόγησης. Σε ορισμένες μελέτες η σύγκριση αφορούσε σε συγκεκριμένες μόνο παραμέτρους του αυτισμού-υποκατηγορίες των παραπάνω εργαλείων αξιολόγησης που κατά κύριο λόγο περιελάμβαναν την ευερεθιστότητα, τις στερεοτυπίες, την υπερκινητικότητα και την απόσυρση.

Γενικά, στατιστικά σημαντική ευνοϊκή επίδραση σε μία ή περισσότερες κλινικές παραμέτρους του αυτισμού παρατηρήθηκε σε 10 μελέτες (41,6%). Στους πίνακες 1-4 παρουσιάζονται τα βασικά χαρακτηριστικά και τα σημαντικότερα ευρήματα των μελετών που ανευρέθηκαν ανά κατηγορία.



Εικόνα 1. Αναζήτηση μελετών στη βιβλιογραφία σχετικά με την επίδραση διατροφικών παρεμβάσεων σε κλινικές παραμέτρους παιδιών με αυτισμό.

Πίνακας 1. Προοπτικές μελέτες σχετικά με την επίδραση των αμινοξέων σε κλινικές παραμέτρους παιδιών με αυτισμό (TKM: τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη).

Συγγραφείς	Έτος	Τύπος μελέτης	Πληθυσμός	Ηλικία	Συμπλήρωμα	Διάρκεια θεραπείας	Πρωτεύον σημείο έκβασης	Ευνοϊκή δράση; (στατιστικά σημαντική)	Χρήση Placebo;
Wink et al	2016	TKM (διπλή τυφλή)	31 παιδιά με αυτισμό	4-12 ετών	N-ακετυλοκυστεΐνη (60 mg/kg/ημ.)	12 εβδ.	Clinical Global Impressions Improvement scale	Όχι	Ναι
Minshavi et al	2016	TKM (διπλή τυφλή)	67 παιδιά με αυτισμό	5-11 ετών	D-κυκλοσερίνη (50 mg/εβδ.)	10 εβδ.	Social Responsiveness Scale score	Όχι	Ναι
Nikoo et al	2015	TKM (διπλή τυφλή)	40 παιδιά με αυτισμό	4-12 ετών	N-ακετυλοκυστεΐνη (600-900 mg/ημ.) συμπληρωματικά με ρισπεριδόνη	10 εβδ.	Ευρεθιστότητα (A aberrant Behavior Checklist)	Ναι	Ναι
Ghanizadeh et al	2013	TKM (διπλή τυφλή)	40 παιδιά με αυτισμό	3,5-16 ετών	N-ακετυλοκυστεΐνη (1200 mg/ημ.) συμπληρωματικά με ρισπεριδόνη	8 εβδ.	Ευρεθιστότητα (A aberrant Behavior Checklist)	Ναι	Ναι
Hardan et al	2012	TKM (διπλή τυφλή)	33 παιδιά με αυτισμό	3,2-10,7 ετών	N-ακετυλοκυστεΐνη (900 mg/ημ. για 4 εβδ., 900 mg/ημ. x2 για 4 εβδ., 900 mg/ημ.x3 για 4 εβδ.)	12 εβδ.	Ευρεθιστότητα (A aberrant Behavior Checklist)	Ναι	Ναι
Posey et al	2004	TKM (απλή τυφλή)	12 παιδιά με αυτισμό	>5 ετών	D-κυκλοσερίνη (0,7/1,4/2,8 mg/kg/ημ. με σταδιακή ↑ ανά 2 εβδ.)	8 εβδ.	Δεν διευκρινίζεται	Ναι (σε Clinical Global Impression Scale, A aberrant Behavior Checklist-Υποκλίμακα για την απόσυρση)	Ναι
Kern et al	2001	TKM (διπλή τυφλή)	37 παιδιά με αυτισμό	3-11 ετών	N,N-διμεθυλλυλικίνη (δόση ανάλογη με το βάρος σώματος)	4 εβδ.	Δεν διευκρινίζεται	Όχι	Ναι

Πίνακας 2. Προοπτικές μελέτες σχετικά με την επίδραση των λιπαρών οξέων σε κλινικές παραμέτρους παιδιών με αυτισμό (TKM: τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη).

Συγγραφείς	Έτος	Τύπος μελέτης	Πληθυσμός	Ηλικία	Συμπλήρωμα	Διάρκεια θεραπείας	Πρωτεύον σημείο έκβασης	Ευνοϊκή δράση; (στατιστικά σημαντική)	Χρήση Placebo;
Ooi et al	2015	Προοπτική ανοιχτή	41 παιδιά με αυτισμό	7-18 ετών	eicosapentaenoic, docosahexaenoic, arachidonic & linolenic acid (1 g/ημ.)	12 εβδ.	Δεν διευκρινίζεται	Ναι (σε όλες τις υποκλίμακες Social Responsiveness Scale)	Όχι
Bent et al	2014	TKM (διπλή τυφλή)	57 παιδιά με αυτισμό	5-8 ετών	eicosapentaenoic & docosahexaenoic acid (1,3 g/ημ.)	6 εβδ.	Υπερκινητικότητα (Aberrant Behavior Checklist)	Όχι	Ναι
Voigt et al	2014	TKM (διπλή τυφλή)	48 παιδιά με αυτισμό	3-10 ετών	docosahexaenoic acid (200 mg/ημ.)	6 μην.	Scores σε Clinical Global Impression Scale	Όχι	Ναι
Bent et al	2011	TKM (διπλή τυφλή)	27 παιδιά με αυτισμό	3-8 ετών	eicosapentaenoic & docosahexaenoic acid (1,3 g/ημ.)	12 εβδ.	Υπερκινητικότητα (Aberrant Behavior Checklist)	Όχι	Ναι
Amminger et al	2006	TKM (διπλή τυφλή)	22 παιδιά με αυτισμό	3-17 ετών	eicosapentaenoic & docosahexaenoic acid (1,5 g/ημ.)	6 εβδ.	Δεν διευκρινίζεται	Όχι	Ναι

Πίνακας 3. Προσοπτικές μελέτες σχετικά με την επίδραση βιταμινών και ιχνοστοιχείων σε κλινικές παραμέτρους παιδιών με αυτισμό (TKM: τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη).

Συγγραφείς	Έτος	Τύπος μελέτης	Πληθυσμός	Ηλικία	Συμπλήρωμα	Διάρκεια θεραπείας	Πρωτεύον σημείο εκβάσης	Ευνοϊκή δράση; (στατιστικά σημαντική)	Χρήση Placebo;
Bertoglio et al	2010	TKM (διπλή τυφλή) διασταύρωσης	30 παιδιά με αυτισμό	3-8 ετών	Methyl B12 (64,5 µg/kg υποδόρια ανά 3 ημ.)	12 εβδ.	Δεν διευκρινίζεται	Ναι (στα scores της Clinical Global Impression Scale)	Ναι
Findling et al	1997	TKM (διπλή τυφλή)	12 παιδιά με αυτισμό	3-17 ετών	Πυριδοξίνη (30 mg/kg/ημ.) + μαγνήσιο (10 mg/kg/ημ.)	10 εβδ.	Δεν διευκρινίζεται	Όχι	Ναι
Levine et al	1997	TKM (διπλή τυφλή) διασταύρωσης	9 παιδιά με αυτισμό	2,5-9 ετών	Ινositόλη (200 mg/kg/ημ.)	8 εβδ.	Δεν διευκρινίζεται	Όχι	Ναι
Toibert et al	1993	TKM (διπλή τυφλή) διασταύρωσης	15 παιδιά με αυτισμό	6-18 ετών	Πυριδοξίνη (200 mg/70 kg/ημ.) + μαγνήσιο (100 mg/70 kg/ημ.)	35 εβδ.	Δεν διευκρινίζεται	Όχι	Ναι
Dolske et al	1992	TKM (διπλή τυφλή) διασταύρωσης	19 παιδιά με αυτισμό	4-19 ετών	Ασκορβικό οξύ (8 g/70 kg/ημ.)	30 εβδ.	Δεν διευκρινίζεται	Ναι (scores σε Ritvo-Freeman Real Life Rating Scale)	Ναι
Martineau et al	1985	TKM (διπλή τυφλή) διασταύρωσης	60 παιδιά με αυτισμό	4-13 ετών	Πυριδοξίνη (30 mg/kg/ημ.) + μαγνήσιο (10-15 mg/kg/ημ.)	8 εβδ.	Δεν διευκρινίζεται	Ναι (scores σε Behavior Summarized Evaluations Scale)	Ναι
Lelord et al	1981	Προσοπτική ανοιχτή μελέτη	44 παιδιά με αυτισμό	3,5-16 ετών	Πυριδοξίνη + μαγνήσιο (δόσεις αναλογές με το σωματικό βάρος)	2 εβδ.	Δεν διευκρινίζεται	Όχι	Όχι

Πίνακας 4. Προοπτικές μελέτες σχετικά με την επίδραση που έχουν συγκεκριμένες δίαιτες αποκλεισμού διατροφικών παραγόντων σε κλινικές παραμέτρους παιδιών με αυτισμό (TKM: τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη).

Συγγραφείς	Έτος	Τύπος μελέτης	Πληθυσμός	Ηλικία	Συμπλήρωμα	Διάρκεια θεραπείας	Πρωτεύον σημείο έκβασης	Ευνοϊκή δράση; (στατιστικά σημαντική)	Χρήση Placebo;
Hyman et al	2016	TKM (διπλή τυφλή)	14 παιδιά με αυτισμό	3-5 ετών	Ελεύθερη γλουτένης/καφεΐνης	12 εβδ.	Δεν διευκρινίζεται	Όχι	Ναι (με τη μορφή εβδομαδιαίων διαίων snack)
Whiteley et al	2010	TKM (απλή τυφλή)	72 παιδιά με αυτισμό	4-10 ετών	Ελεύθερη γλουτένης/καφεΐνης	24 εβδ.	Δεν διευκρινίζεται	Ναι (σε Attention-Deficit Hyperactivity Disorder – IV scale και υποκατηγορίες των Autism Diagnostic Observation Schedule, Gilliam Autism Rating Scale, Vinel and Adaptive Behaviour Scales)	Ναι
Elder et al	2006	TKM (διπλή τυφλή) διασταύρωσης	15 παιδιά με αυτισμό	2-16 ετών	Ελεύθερη γλουτένης/καφεΐνης	12 εβδ.	Δεν διευκρινίζεται	Όχι	Όχι
Knivsberg et al	2002	TKM (απλή τυφλή)	10 παιδιά με αυτισμό	5-10 ετών	Ελεύθερη γλουτένης/καφεΐνης	12 εβδ.	Δεν διευκρινίζεται	Ναι (γενική βελτίωση & βελτίωση στον τομέα της επικοινωνίας και της κινητικότητας)	Ναι
Evangelidou et al	2002	Προοπτική ανοιχτή μελέτη	30 παιδιά με αυτισμό	4-10 ετών	Κετογονική	6 μήν.	Δεν διευκρινίζεται	Σε 2 παιδιά (στατιστ. σημαντική η $\uparrow > 12$ IU στο score του Childhood Autism Rating Scale	Όχι

Αμινοξέα

Επιχειρώντας να ερμηνεύσουμε την επίδραση που μπορεί να έχει η χορήγηση αμινοξέων στα συμπτώματα του αυτισμού, θα πρέπει να λάβουμε υπόψη ότι η εύρυθμη λειτουργία και η ομαλή ανάπτυξη του εγκεφάλου εξαρτώνται από την ισορροπία των νευροδιαβιβαστών στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα. Ειδικότερα, στην περίπτωση του αυτισμού υπάρχουν δεδομένα που υποστηρίζουν μια δυσλειτουργία του γλουταμινεργικού συστήματος νευροδιαβίβασης. Μελέτες που έχουν διεξαχθεί μεταξύ ατόμων με αυτισμό (είτε σε ζώντες ασθενείς είτε μετά θάνατον), έχουν αναδείξει αυξημένη έκφραση γονιδίων που σχετίζονται με τις μεταβιβαστικές οδούς του γλουταμικού, ελαττωμένη συγκέντρωση του ενζύμου αποκαρβοξυλάση του γλουταμικού στον εγκεφαλικό φλοιό αυτών των ασθενών, καθώς και αυξημένα επίπεδα γλουταμικού στο πλάσμα και στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό παιδιών με αυτισμό.³⁴⁻³⁶ Με βάση τα δεδομένα αυτά, η καταστολή του γλουταμινεργικού νευροδιαβιβαστικού συστήματος θα μπορούσε να έχει ευνοϊκή επίδραση στους ασθενείς με αυτισμό.

Η D-κυκλοσερίνη (D-cycloserine) είναι ένα αμινοξύ που έχει δράση μερικού αγωνιστή στους N-μεθυλ-D-ασπαρτικού οξέος (NMDA) υποδοχείς γλουταμικού, και σε ποντίκια-πειραματικά μοντέλα για τον αυτισμό έχει βρεθεί ότι βελτιώνει ορισμένες από τις κλινικές παραμέτρους της νόσου (κυρίως την κοινωνικότητα και τις στερεοτυπίες).³⁷ Στην ανασκόπησή μας, σε μία από τις δύο μελέτες που βρέθηκαν στη βιβλιογραφία, η D-κυκλοσερίνη βελτίωνε σημαντικά το σύμπτωμα της απόσυρσης σε παιδιά με αυτισμό.

Η N-ακετυλοκυστεΐνη (N-acetylcysteine) αποτελεί πρόδρομη ουσία της κυστεΐνης και η χορήγησή της αυξάνει τα επίπεδα της κυστεΐνης στον οργανισμό, η οποία με τη σειρά της οξειδώνεται σε κυστίνη, ουσία που αποτελεί υπόστρωμα για τον αντιμεταφορέα γλουταμικού-κυστίνης. Η αύξηση της λειτουργίας του συγκεκριμένου αντιμεταφορέα έχει ως αποτέλεσμα τη μεταφορά γλουταμικού στον εξωκυττάριο χώρο, εκτός συναπτικών κυστιδίων και την επακόλουθη ενεργοποίηση του mGluR2/3 τύπου υποδοχέα γλουταμικού, ο οποίος με τη σειρά του εμπο-

δίζει τη συναπτική απελευθέρωση γλουταμικού και έτσι ασκείται ουσιαστικά αντιγλουταμινεργική δράση.³⁸ Παράλληλα, η N-ακετυλοκυστεΐνη ασκεί και αντιοξειδωτική δράση, καθώς αυξάνει τα επίπεδα της γλουταθειόνης (η κυστεΐνη αποτελεί δομικό συστατικό της γλουταθειόνης).³⁹ Γενικά, σε ασθενείς με αυτισμό υπάρχουν ενδείξεις αυξημένου επιπέδου οξειδωτικού stress και έτσι η αντιοξειδωτική προστασία θα μπορούσε να αποτελέσει μια επιπρόσθετη θεραπευτική παρέμβαση.⁴⁰ Σε 3 από τις 4 προοπτικές μελέτες που αναλύθηκαν στη συγκεκριμένη ανασκόπηση, η χορήγηση N-ακετυλοκυστεΐνη φάνηκε να έχει ευνοϊκή επίδραση στις κλινικές παραμέτρους του αυτισμού (ευερεθιστότητα).

Η διμεθυλγλυκίνη (dimethylglycine) παρουσιάζει δομή παρόμοια με αυτήν του ανασταλτικού νευροδιαβιβαστή γλυκίνη και μάλιστα έχει μεγαλύτερη ικανότητα διέλευσης του αιματοεγκεφαλικού φραγμού. Το σκεπτικό πίσω από τη χορήγηση διμεθυλγλυκίνης σε άτομα με αυτισμό είναι η δυνητική της επίδραση στην ισορροπία των νευροδιαβιβαστών.⁴¹ Το γεγονός ότι στη μία μελέτη που αξιολογήθηκε στην ανασκόπησή μας δεν αναδείχθηκε σημαντική ευνοϊκή επίδραση του συγκεκριμένου αμινοξέος στην κλινική εικόνα των παιδιών με αυτισμό, είναι πιθανό να οφείλεται σε σχεδιαστικά σφάλματα (μικρός αριθμός συμμετεχόντων, μικρή διάρκεια χορήγησης) και το θέμα χρήζει περισσότερης διερεύνησης προκειμένου να διαπιστωθεί αν υφίσταται όντως κάποια επίδραση.

Λιπαρά οξέα

Όσον αφορά στα λιπαρά οξέα, είναι γνωστό ότι το Κεντρικό Νευρικό Σύστημα είναι πλούσιο σε πολυακόρεστα λιπαρά οξέα και κυρίως δοκοσαεξανοϊκό και αραχιδονικό οξύ, τα οποία δεν μπορεί να συνθέσει ο ανθρώπινος οργανισμός και έτσι παρέχονται αποκλειστικά μέσω της διατροφής. Τόσο το δοκοσαεξανοϊκό όσο και το αραχιδονικό οξύ φαίνεται ότι διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη του εγκεφάλου και στη νευρωνική σηματοδότηση. Πιο συγκεκριμένα, πειραματικές μελέτες σε επίμυες έδειξαν ότι η χορήγηση δίαιτας πλούσιας σε αραχιδονικό οξύ συνέβαλε στη νευροανάπτυξη στην περιοχή του ιπποκάμπου των πειραματόζωων. Παράλληλα, το δοκοσαεξανοϊκό οξύ έχει βρεθεί

ότι παρουσιάζει στενή συσχέτιση με τον μεταβολισμό της σεροτονίνης και της ντοπαμίνης εντός του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος και, όπως είναι γνωστό, οι δύο αυτοί νευροδιαβιβαστές κυριαρχούν στη νεύρωση του μεταιχμιακού συστήματος του κροταφικού λοβού, το οποίο εμπλέκεται στην έκφραση του συναισθήματος και στην κοινωνική αλληλεπίδραση.⁴²⁻⁴⁴

Από την άλλη πλευρά, σύμφωνα με επιδημιολογικές μελέτες, τα επίπεδα των λιπαρών οξέων στο πλάσμα παιδιών με αυτισμό είναι σημαντικά χαμηλότερα σε σύγκριση με υγιείς εθελοντές, ενώ συγχρόνως πληθυσμοί με χαμηλή διαιτητική πρόσληψη λιπαρών οξέων βρίσκονται σε υψηλότερο κίνδυνο να εμφανίσουν ψυχιατρικά νοσήματα.⁴⁵ Ιδιαίτερη αναφορά αξίζει να γίνει και στη διαφαινόμενη σχέση μεταξύ λιπαρών οξέων και της διαταραχής ελλειμματικής προσοχής-υπερκινητικότητας, αν και τα βιβλιογραφικά δεδομένα μέχρι στιγμής έχουν χαμηλό επίπεδο ένδειξης.^{46,47}

Ωστόσο, σύμφωνα με τα αποτελέσματα της ανασκόπησής μας, η χορήγηση λιπαρών οξέων σε άτομα με αυτισμό δεν φαίνεται να επιδρά σημαντικά σε κλινικές παραμέτρους της νόσου με εξαίρεση μία μελέτη, στην οποία παρατηρήθηκε σημαντική βελτίωση.¹⁷ Ωστόσο, στη συγκεκριμένη μελέτη είχε χορηγηθεί διατροφικό συμπλήρωμα που περιείχε 4 διαφορετικά λιπαρά οξέα, καθώς και βιταμίνη E, οπότε δεν είναι σαφές ποιο ακριβώς από όλα τα συστατικά ήταν αυτό που βοήθησε.

Βιταμίνες και ιχνοστοιχεία

Επιπροσθέτως, έχει μελετηθεί και η επίδραση της χορήγησης βιταμινών και ιχνοστοιχείων σε κλινικές παραμέτρους του αυτισμού. Είναι, επίσης, χαρακτηριστικό το εύρημα ότι η χορήγηση βιταμινών σε ασθενείς με αυτισμό είναι μια ιδιαίτερως δημοφιλής πρακτική μεταξύ των θεραπόντων ιατρών τους. Γενικά, έρευνες που έχουν γίνει εδώ και δεκαετίες, έχουν δείξει ότι παιδιά με αυτισμό παρουσιάζουν συχνά χαμηλότερα επίπεδα βιταμινών αλλά και ιχνοστοιχείων στο πλάσμα σε σχέση με υγιή παιδιά. Το εύρημα αυτό υποδηλώνει ότι οι βιταμίνες και τα ιχνοστοιχεία ίσως διαδραματίζουν έναν ρόλο στην παθοφυσιολογία του αυτισμού. Η παραπάνω υπόθεση είναι εύλογη, αν σκεφτεί

κανείς ότι πολλές βιταμίνες (A, C, D, E, ομάδας B) και ιχνοστοιχεία (μαγνήσιο, χαλκός, σελήνιο) είναι απαραίτητα για την παραγωγή νευροδιαβιβαστών, καθώς συμμετέχουν στις αντιδράσεις σύνθεσής τους ως συνένζυμα.^{48,49}

Ειδικότερα, η βιταμίνη B6 (πυριδοξίνη) και το μαγνήσιο υπεισέρχονται στην παραγωγή αρκετών νευροδιαβιβαστικών ουσιών (σεροτονίνη, ντοπαμίνη, νορεπινεφρίνη), ενώ η χορήγησή τους ως θεραπευτική μέθοδος σε παιδιά με αυτισμό χρονολογείται από τη δεκαετία του 1970.⁵⁰ Από τις 4 προοπτικές μελέτες που συμπεριελήφθησαν στην ανασκόπησή μας, σημαντική ευνοϊκή επίδραση της συγχορήγησης πυριδοξίνης και μαγνησίου διαπιστώθηκε σε μία μόνο μελέτη. Όσον αφορά στην επίδραση άλλων βιταμινών, το ασκορβικό οξύ έχει βρεθεί ότι βελτιώνει τα συμπτώματα του αυτισμού σε πειραματόζωα επηρεάζοντας τη λειτουργία του ντοπαμινεργικού συστήματος σηματοδότησης, ενώ η ινοσιτόλη αυξάνει τα επίπεδα σεροτονίνης.^{51,52} Το γεγονός, όμως, ότι στη βιβλιογραφία ανευρέθη μόνο μία προοπτική μελέτη για την επίδραση καθεμιάς από αυτές τις βιταμίνες, δεν επιτρέπει την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων.

Ειδικές δίαιτες

Μια άλλη διατροφική παρέμβαση που έχει μελετηθεί στη βιβλιογραφία, είναι οι ειδικές δίαιτες και ειδικότερα η δίαιτα ελεύθερη γλουτένης και καζεΐνης και η κετογονική. Όσον αφορά στη δίαιτα ελεύθερη γλουτένης και καζεΐνης, η λογική της βασίζεται στην υπόθεση ότι οι ασθενείς με αυτισμό παρουσιάζουν ανεπαρκή διάσπαση των πρωτεϊνών που λαμβάνουν με τη διατροφή τους με αποτέλεσμα την απορρόφηση και την είσοδο στην κυκλοφορία του αίματος πεπτιδίων προερχόμενων από τα μόρια της γλουτένης και της καζεΐνης. Εξάλλου, σε μελέτες έχουν βρεθεί αυξημένα επίπεδα των συγκεκριμένων πεπτιδίων στα ούρα ασθενών με αυτισμό. Τα πεπτίδια αυτά είναι γνωστό ότι επιδρούν στους υποδοχείς οπιοειδών του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος και συμβάλλουν στην εμφάνιση της συμπτωματολογίας του αυτισμού.⁵³ Με άλλα λόγια, η συγκεκριμένη δίαιτα στοχεύει στην αποφυγή της περίσσειας οπιοειδούς δράσης. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της ανασκόπησής

μας, σε μία μόνο κλινική μελέτη βρέθηκε ευνοϊκή επίδραση αυτής της δίαιτας στα συμπτώματα του αυτισμού.

Από την άλλη πλευρά, στα πλαίσια ελέγχου παιδιών με αυτισμό για την ύπαρξη μεταβολικού νοσήματος έχουν διαπιστωθεί σε αρκετές περιπτώσεις αυξημένα επίπεδα κετονικών σωμάτων στα ούρα. Το εύρημα αυτό είναι πιθανό να υποδηλώνει ανεπάρκεια στην παραγωγή ενέργειας στα μιτοχόνδρια και ειδικότερα την ύπαρξη ελλείμματος στην οξείδωση της γλυκόζης με αποτέλεσμα τη χρήση εναλλακτικών «καυσίμων». Την υπόθεση αυτή ενισχύουν τα αποτελέσματα μελετών με τη χρήση PETscan στις οποίες διαπιστώθηκε ελαττωμένη κατανάλωση γλυκόζης στην έλικα του προσαγωγίου.^{54,55} Το σκεπτικό της κετογονικής δίαιτας (υψηλή περιεκτικότητα σε λίπη, χαμηλή περιεκτικότητα σε υδατάνθρακες) είναι ότι προσφέροντας περισσότερες κετόνες στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα συμβάλλει στην αποτελεσματικότερη παραγωγή ενέργειας και ομαλοποιεί τη λειτουργία του εγκεφάλου.⁵⁶ Στη μοναδική προοπτική μελέτη επί του θέματος που βρέθηκε στη βιβλιογραφία, η ευνοϊκή επίδραση σε 2 ασθενείς δεν μπορεί να γενικευθεί και απαιτείται περισσότερη διερεύνηση.

Μια δυσκολία που εμφανίζουν συχνά οι οικογένειες των παιδιών στα οποία εφαρμόζονται οι παραπάνω δίαιτες είναι οι περιορισμοί που συνεπάγονται, καθώς και ο απαιτητικός τρόπος παρασκευής των γευμάτων (π.χ. ακρίβεια στη δόση ορισμένων συστατικών).⁵⁶ Κάτι άλλο που θα πρέπει να αναφερθεί είναι ότι ένας δυνητικός κίνδυνος που υπάρχει όταν εφαρμόζονται περιοριστικές δίαιτες, είναι η έλλειψη θρεπτικών συστατικών (π.χ. ασβεστίου, βιταμινών, πρωτεϊνών). Για τον λόγο αυτόν τα παιδιά αυτά πρέπει να βρίσκονται υπό στενή παιδιατρική παρακολούθηση αλλά και να εισάγονται υποκατάστατα στη διατροφή, όπου αυτό είναι εφικτό. Σε γενικές γραμμές και σύμφωνα με τα υπάρχοντα βιβλιογραφικά δεδομένα, οι συγκεκριμένες δίαιτες εφαρμόζονται ως εναλλακτική θεραπευτική προσέγγιση σε ασθενείς με απουσία ανταπόκρισης στις συμβατικές θεραπείες. Όσον αφορά στην ασφάλεια των συγκεκριμένων διατροφικών παρεμβάσεων, σε καμία από τις μελέτες δεν διαπιστώθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες μέτριας ή σοβαρής βαρύτητας.

Περιορισμοί

Στους περιορισμούς αυτής της ανασκόπησης συγκαταλέγονται ο σχετικά μικρός αριθμός των συμμετεχόντων σε κάθε μελέτη, ο μικρός αριθμός μελετών ανά είδος διατροφικής παρέμβασης, καθώς και το γεγονός ότι σε ορισμένες μελέτες χρησιμοποιήθηκε συνδυασμός διατροφικών συμπληρωμάτων με αποτέλεσμα να μην είναι απολύτως σαφές σε ποιο ακριβώς οφείλεται η επίδραση που διαπιστώθηκε. Παράλληλα, οι μελέτες που αναλύθηκαν παρουσιάζουν εκσεσημασμένη ετερογένεια στη μεθοδολογία τους (ακόμη και οι μελέτες για την ίδια διατροφική παρέμβαση). Η ετερογένεια αφορά στις μεθόδους αξιολόγησης των κλινικών παραμέτρων του αυτισμού (διαφορετικές κλίμακες-ερωτηματολόγια), σε ποιες ακριβώς κλινικές παραμέτρους εστιάζει η κάθε μελέτη αλλά και τη διάρκεια της κάθε παρέμβασης. Από την άλλη πλευρά, πρέπει να αναφερθεί ότι η εκτίμηση μέσω ερωτηματολογίων είναι πιο αντικειμενική μέθοδος σε σύγκριση με την άμεση κλινική παρατήρηση. Αξιοσημείωτο είναι, επίσης, το ότι οι περισσότερες από τις μελέτες που ανευρέθησαν είχαν πολλαπλά σημεία έκβασης και συνήθως δεν ορίζουν με σαφήνεια το πρωτεύον σημείο έκβασης, γεγονός που περιορίζει εν μέρει τη στατιστική ισχύ των αποτελεσμάτων.

Συμπέρασμα

Συμπερασματικά, τα βιβλιογραφικά δεδομένα σχετικά με την επίδραση διατροφικών παρεμβάσεων στην πορεία του αυτισμού είναι σε γενικές γραμμές ενθαρρυντικά και κυρίως όσον αφορά στα συμπτώματα της απόσυρσης και της ευερεθιστότητας. Ο μηχανισμός δράσης τους στους συγκεκριμένους ασθενείς περιλαμβάνει κυρίως τη ρύθμιση των επιπέδων των νευροδιαβιβαστών και την τροποποίηση της εντερικής μικροχλωρίδας. Στο μέλλον απαιτούνται περισσότερες τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες προκειμένου να τεκμηριωθεί ακριβέστερα η επίδραση συγκεκριμένων διατροφικών παρεμβάσεων σε κλινικές παραμέτρους του αυτισμού. Επιπλέον, θα άξιζε να μελετηθεί και η επίδραση επιπρόσθετων διατροφικών παραγόντων, όπως τα προβιοτικά και πρεβιοτικά. Απαραίτητη προϋπόθεση για την επιτυχή διεξαγωγή αυτών των μελετών είναι η στενή ιατρική παρακολούθηση των ασθενών προς αποφυγή διατροφικών ελλείψεων.

Is there place for nutrition in the treatment of children with autism spectrum disorder?

M. Gogou,¹ G. Kolios²

¹2nd Department of Pediatrics, University General Hospital AHEPA, Thessaloniki,

²Laboratory of Pharmacology, Medical School of Democritus University of Thrace, Alexandroupolis, Greece

Psychiatriki 2020, 31:57–69

Autism is a neurodevelopmental disorder associated with significant social and financial burden. In recent years there has been an increasing interest in the use of dietary interventions as a complementary therapeutic option for these patients. The aim of this systematic review is to provide literature data about the effect of specific dietary interventions on clinical aspects of children with autism. For this reason, a literature search was conducted using Pubmed as the medical database source. No year-of-publication restriction was placed. Prospective studies conducted in pediatric populations and evaluating changes in clinical aspects of autism were considered. Types of dietary interventions evaluated in these studies included amino acids, fatty acids, vitamins/minerals, as well as specific diets (free of gluten/casein, ketogenic). The underlying mechanism of action of nutritional interventions in this pediatric population mainly includes regulation of neurotransmitters levels, as well as modification of gut microbiota. More specifically, N-acetylcysteine was shown to exert a beneficial effect on symptoms of irritability. This beneficial effect could be attributed to its antiglutamergic and antioxidative properties. With regards to fatty acids, it is known that they are involved in dopamine and serotonin metabolism, while low values of fatty acids have been reported in serum of patients with various neuropsychiatric disorders. However, their administration in children with autism did not make any difference in terms of clinical aspects of the disease. On the other hand, available literature data about effect of D-cycloserine, dimethylglycine and vitamins/minerals was either few or controversial. In parallel, we were able to identify in literature clinical studies showing a beneficial effect of gluten/casein-free and ketogenic diet on clinical phenotype of autism. Finally, it should be highlighted that no moderate or serious adverse events were reported in any of the above nutritional interventions. In general, current literature data is encouraging. Nevertheless, more randomized clinical trials are needed to more clearly confirm the effect of specific dietary interventions on clinical aspects of autism.

Key words: Autism, amino acids, fatty acids, vitamins, therapeutic diets.

Βιβλιογραφία

1. Myers SM, Johnson CP; American Academy of Pediatrics Council on Children With Disabilities. Management of children with autism spectrum disorders. *Pediatrics* 2007, 120:1162–1182, doi: 10.1542/peds.2007-2362
2. Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015, 386:743–800, doi: 10.1016/S0140-6736(15)60692-4
3. Center for Disease Control and Protection. *Data & Statistics on Autism Spectrum Disorder*. Available from <http://www.cdc.gov/ncbddd/autism/index.html>
4. Lightdale JR. The Gut Speaks: Reframing the Role of Pediatric Gastroenterologists Caring for Children With Autism and Gastrointestinal Symptoms. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016,63:313–314, doi: 10.1097/MPG.0000000000001319
5. Finegold SM, Molitoris D, Song Y, Liu C, Vaisanen ML, Bolte E et al. Gastrointestinal microflora studies in late-onset autism. *Clin Infect Dis* 2002, 35:6–16, doi: 10.1086/341914

6. Adams JB, Johansen LJ, Powell LD, Quig D, Rubin RA. Gastrointestinal flora and gastrointestinal status in children with autism--comparisons to typical children and correlation with autism severity. *BMC Gastroenterol* 2011, 11:22, doi: 10.1186/1471-230X-11-22
7. Francis K. Autism interventions: a critical update. *Dev Med Child Neurol* 2005, 47:493–499, doi: 10.1017/s0012162205000952
8. Grossi E, Melli S, Dunca D, Terruzzi V. Unexpected improvement in core autism spectrum disorder symptoms after long-term treatment with probiotics. *SAGE Open Med Case Rep* 2016, 4:2050313X16666231, doi: 10.1177/2050313X16666231
9. Neurology. *The official journal of the American Academy of Neurology*. Available from <http://www.neurology.org/site/misc/NeurologyFiller.pdf>
10. Wink LK, Adams R, Wang Z, Klaunig JE, Plawecki MH, Posey DJ et al. A randomized placebo-controlled pilot study of N-acetylcysteine in youth with autism spectrum disorder. *Mol Autism* 2016, 7:26, doi: 10.1186/s13229-016-0088-6
11. Minshawi NF, Wink LK, Shaffer R, Plawecki MH, Posey DJ, Liu H et al. A randomized, placebo-controlled trial of D-cycloserine for the enhancement of social skills training in autism spectrum disorders. *Mol Autism* 2016, 7:2, doi: 10.1186/s13229-015-0062-8
12. Nikoo M, Radnia H, Farokhnia M, Mohammadi MR, Akhondzadeh S. N-acetylcysteine as an Adjunctive Therapy to Risperidone for Treatment of Irritability in Autism: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial of Efficacy and Safety. *Clin Neuropharmacol* 2015, 38:11–17, doi: 10.1097/WNF.0000000000000063
13. Ghanizadeh A, Moghimi-Sarani E. A randomized double blind placebo controlled clinical trial of N-acetylcysteine added to risperidone for treating autistic disorders. *BMC Psychiatry* 2013, 13:196, doi: 10.1186/1471-244X-13-196
14. Hardan AY, Fung LK, Libove RA, Obukhanych TV, Nair S, Herzenberg LA et al. A Randomized Controlled Pilot Trial of Oral N-acetylcysteine in Children with Autism. *Biol Psychiatry* 2012, 71:956–961, doi: 10.1016/j.biopsych.2012.01.014
15. Posey DJ, Kem DL, Swiezy NB, Sweeten TL, Wiegand RE, McDougale CJ. A Pilot Study of D-Cycloserine in Subjects With Autistic Disorder. *Am J Psychiatry* 2004, 161:2115–2117, doi: 10.1176/appi.ajp.161.11.2115
16. Kern JK, Miller VS, Cauller PL, Kendall PR, Mehta PJ, Dodd M. Effectiveness of N,N-Dimethylglycine in Autism and Pervasive Developmental Disorder. *J Child Neurol* 2001, 16:169–173, doi: 10.1177/088307380101600303
17. Ooi YP, Weng SJ, Jang LY, Low L, Seah J, Teo S et al. Omega-3 fatty acids in the management of autism spectrum disorders: findings from an open-label pilot study in Singapore. *Eur J Clin Nutr* 2015, 69:969–971, doi: 10.1038/ejcn.2015.28
18. Bent S, Hendren RL, Zandi T, Law K, Choi JE, Widjaja F et al. Internet-Based, Randomized Controlled Trial of Omega-3 Fatty Acids for Hyperactivity in Autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2014, 53:658–666, doi: 10.1016/j.jaac.2014.01.018
19. Voigt RG, Mellon MW, Katusic SK, Weaver AL, Matern D, Mellon B et al. Dietary Docosahexaenoic Acid Supplementation in Children With Autism. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014, 58:715–722, doi: 10.1097/MPG.0000000000000260
20. Bent S, Bertoglio K, Ashwood P, Bostrom A, Hendren RL. A Pilot Randomized Controlled Trial of Omega-3 Fatty Acids for Autism Spectrum Disorder. *J Autism Dev Disord* 2011, 41:545–554, doi: 10.1007/s10803-010-1078-8
21. Amminger GP, Berger GE, Schäfer MR, Klier C, Friedrich MH, Feucht M. Omega-3 Fatty Acids Supplementation in Children with Autism: A Double-blind Randomized, Placebo-controlled Pilot Study. *Biol Psychiatry* 2007, 61:551–553, doi: 10.1016/j.biopsych.2006.05.007
22. Bertoglio K, Jill James S, Deprey L, Brule N, Hendren RL. Pilot study of the effect of methyl B12 treatment on behavioral and biomarker measures in children with autism. *J Altern Complement Med* 2010, 16:555–560, doi: 10.1089/acm.2009.0177
23. Findling RL, Maxwell K, Scotese-Wojtila L, Huang J, Yamashita T, Wiznitzer M. High-Dose Pyridoxine and Magnesium Administration in Children with Autistic Disorder: An Absence of Salutary Effects in a Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *J Autism Dev Disord* 1997, 27:467–478, doi: 10.1023/a:1025861522935
24. Levine J, Aviram A, Holan A, Ring A, Barak Y, Belmaker RH. Inositol treatment of autism. *J Neural Transm (Vienna)* 1997, 104:307–310, doi: 10.1007/s007020050200
25. Tolbert L, Haigler T, Waits MM, Dennis T. Brief Report: Lack of Response in an Autistic Population to a Low Dose Clinical Trial of Pyridoxine Plus Magnesium. *J Autism Dev Disord* 1993, 23:193–199, doi: 10.1007/bf01066428
26. Dolske MC, Spollen J, McKay S, Lancashire E, Tolbert L. A preliminary trial of ascorbic acid as supplemental therapy for autism. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1993, 17:765–774, doi: 10.1016/0278-5846(93)90058-z
27. Martineau J, Barthelemy C, Garreau B, Lelord G. Vitamin B6, magnesium, and combined B6-Mg: therapeutic effects in childhood autism. *Biol Psychiatry* 1985, 20:467–478, doi: 10.1016/0006-3223(85)90019-8
28. Lelord G, Muh JP, Barthelemy C, Martineau J, Garreau B, Callaway E. Effects of Pyridoxine and Magnesium on Autistic Symptoms--Initial Observations. *J Autism Dev Disord* 1981, 11:219–230, doi: 10.1007/bf01531686
29. Hyman SL, Stewart PA, Foley J, Cain U, Peck R, Morris DD et al. The Gluten-Free/Casein-Free Diet: A Double-Blind Challenge Trial in Children with Autism. *J Autism Dev Disord* 2016, 46:205–220, doi: 10.1007/s10803-015-2564-9
30. Whiteley P, Haracopos D, Knivsberg AM, Reichelt KL, Parlar S, Jacobsen J et al. The ScanBritandomised, controlled, single-blind study of a gluten- and casein-free dietary intervention for children with autism spectrum disorders. *Nutr Neurosci* 2010, 13:87–100, doi: 10.1179/147683010X12611460763922
31. Elder JH, Shankar M, Shuster J, Theriaque D, Burns S, Sherrill L. The gluten-free, casein-free diet in autism: results of a preliminary double blind clinical trial. *J Autism Dev Disord* 2006, 36:413–420, doi: 10.1007/s10803-006-0079-0
32. Evangelidou A, Vlachonikolis I, Mihailidou H, Spilioti M, Skarpalezou A, Makaronas N et al. Application of a ketogenic diet in children with autistic behavior: pilot study. *J Child Neurol* 2003, 18:113–118, doi: 10.1177/08830738030180020501

33. Knivsberg AM, Reichelt KL, Høien T, Nødland M. A Randomised, controlled study of dietary intervention in autistic syndromes. *Nutr Neurosci* 2002, 5:251–261, doi: 10.1080/10284150290028945
34. Purcell A, Jeon O, Zimmerman A, Blue ME, Pevsner J. Postmortem brain abnormalities of the glutamate neurotransmitter system in autism. *Neurology* 2001, 57:1618–1628, doi: 10.1212/wnl.57.9.1618
35. Fatemi SH, Halt AR, Stary JM, Kanodia R, Schulz SC, Realmuto GR. Glutamic acid decarboxylase 65 and 67 kDa proteins are reduced in autistic parietal and cerebellar cortices. *Biol Psychiatry* 2012, 52:805–810, doi: 10.1016/s0006-3223(02)01430-0
36. Shinohe A, Hashimoto K, Nakamura K, Tsujii M, Iwata Y, Tsuchiya KJ et al. Increased serum levels of glutamate in adult patients with autism. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006, 30:1472–1477, doi: 10.1016/j.pnpbp.2006.06.013
37. Modi ME, Young LJ. D-cycloserine facilitates socially reinforced learning in an animal model relevant to autism spectrum disorders. *Biol Psychiatry* 2011, 70:298–304, doi: 10.1016/j.biopsych.2011.01.026
38. Baker DA, Xi ZX, Shen H, Swanson CJ, Kalivas PW. The origin and neuronal function of in vivo nonsynaptic glutamate. *J Neurosci* 2002, 22:9134–9141, PMID: 12388621
39. Ghanizadeh A, Akhondzadeh S, Hormozi M, Makarem A, Abotorabi-Zarchi M, Firoozabadi A. Glutathione-related factors and oxidative stress in autism, a review. *Curr Med Chem* 2012, 19:4000–4005, doi: 10.2174/092986712802002572
40. Damodaran LPM, Arumugam G. Urinary oxidative stress markers in children with autism. *Redox Rep* 2011, 16:216–222, doi: 10.1179/1351000211Y.0000000012
41. Livine S, Myhre G, Smith G, Bums J. Effect of nutritional supplement containing N, N-dimethylglycine (DMG) on the racing standard bred. *Equine Pract* 1982, 4:16–18
42. Wainwright PE. Dietary essential fatty acids and brain function: a developmental perspective on mechanisms. *Proc Nutr Soc* 2002, 61:61–69, doi:10.1079/pns2001130
43. Bazan NG. Lipid signalling in neural plasticity, brain repair, and neuroprotection. *Mol Neurobiol* 2005, 32:89–103, doi: 10.1385/MN:32:1:089
44. Hibbeln JR, Umhau JC, Linnoila M, George DT, Ragan PW, Shoaf SE et al. A replication study of violent and nonviolent subjects: cerebrospinal fluid metabolites of serotonin and dopamine are predicted by plasma essential fatty acids. *Biol Psychiatry* 1998, 44:243–249, doi: 10.1016/s0006-3223(98)00143-7
45. Bell JG, MacKinlay EE, Dick JR, MacDonald DJ, Boyle RM, Glen AC. Essential fatty acids and phospholipase A2 in autistic spectrum disorders. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2004, 71:201–204, doi: 10.1016/j.plefa.2004.03.008
46. Noaghiul S, Hibbeln JR. Cross-national comparisons of seafood consumption and rates of bipolar disorders. *Am J Psychiatry* 2003, 160:2222–2227, doi: 10.1176/appi.ajp.160.12.2222
47. Raz R, Gabis L. Essential fatty acids and attention-deficit-hyperactivity disorder: a systematic review. *Dev Med Child Neurol* 2009, 51:580–592, doi: 10.1111/j.1469-8749.2009.03351.x
48. Adams JB, Audhya T, Vogelaar E. *Nutritional abnormalities in autism and the effect of nutritional supplementation*. Paper presented at Conference of the National Autism Society of America, Pittsburgh, 16–20 July, 2003
49. Golnik AE, Ireland M. Complementary alternative medicine for children with autism: a physician survey. *J Autism Dev Disord* 2009, 39:996–1005, doi: 10.1007/s10803-009-0714-7
50. Coleman M, Steinberg G, Tippet J, Bhagavan HN, Coursin DB, Gross M et al. A preliminary study of the effect of pyridoxine administration in a subgroup of hyperkinetic children: a double-blind crossover comparison with methylphenidate. *Biol Psychiatry* 1979, 14:741–751, PMID: 497303
51. Tolbert LC, Thomas TN, Middaugh LD, Zemp JW. Ascorbate blocks amphetamine-induced turning behavior in rats with unilateral nigro-striatal lesions. *Brain Res Bull* 1979, 4:43–48, doi: 10.1016/0361-9230(79)90056-x
52. Rahman S, Neuman RS. Myo-inositol reduces serotonin (5-HT₂) receptor induced homologous and heterologous desensitization. *Brain Res* 1993, 631:349–351, doi: 10.1016/0006-8993(93)91557-9
53. Whiteley P, Rodgers J, Savery D, Shattock P. A Gluten-Free Diet as an Intervention for Autism and Associated Spectrum Disorders: Preliminary Findings. *Autism* 1999, 3:45–65, doi: 10.1177/1362361399003001005
54. Poggi-Travert F, Martin D, Billette de Villemeur T, Bonnefont JP, Vassault A, Rabier D et al. Metabolic intermediates in lactic acidosis: compounds, samples and interpretation. *J Inher Metab Dis* 1996, 19:478–488, doi: 10.1007/bf01799109
55. Haznedar MM, Buchsbaum MS, Wei TC, Hof PR, Cartwright C, Bienstock CA et al. Limbic circuitry in patients with autism spectrum disorders studied with positron emission tomography and magnetic resonance imaging. *Am J Psychiatry* 2000, 157:1994–2001, doi: 10.1176/appi.ajp.157.12.1994
56. Posey DJ, McDougale CJ. Pharmacotherapeutic management of autism. *Expert Opin Pharmacother* 2001, 2:587–600, doi: 10.1517/14656566.2.4.587

Αλληλογραφία: Μ. Γώγου, Υψηλάντου 5, 553 37 Θεσσαλονίκη, Τηλ: 2310-943 862, e-mail: mariaangogou@gmail.com