

SPEKTRUM AUTYZMU A DYSFUNKCJE UKŁADU POKARMOWEGO I DIETOTERAPIA
AUTISM SPECTRUM AND DIGESTIVE SYSTEM DYSFUNCTIONS
AND DIET THERAPY

MONIKA SZEWCZAK^{1,2}, WALDEMAR BIADUŃ³

¹ ABSOLWENTKA KIERUNKU DIETETYKA, WYDZIAŁ NAUK MEDYCZNYCH,
WYŻSZA SZKOŁA NAUK SPOŁECZNYCH Z SIEDZIBĄ W LUBLINIE,
UL. ZAMOJSKA 47, 20-031 LUBLIN

² CENTRUM „WYBIERZ ZDROWIE” I „INSIGNIS”
– CENTRUM EDUKACJI I WSPOMAGANIA W ROZWOJU W LUBLINIE

³ WYDZIAŁ NAUK MEDYCZNYCH,
WYŻSZA SZKOŁA NAUK SPOŁECZNYCH Z SIEDZIBĄ W LUBLINIE,
UL. ZAMOJSKA 47, 20-031 LUBLIN

Streszczenie

Spektrum autyzmu staje się coraz poważniejszym problemem społecznym i medycznym. Jest to tym bardziej istotne, że etiopatogeneza choroby jest nadal niejasna. Nieustannie dyskutowane są jej przyczyny, wśród których wymienia się zarówno czynniki genetyczne jak i środowiskowe, w tym wpływ spożywanego pokarmu. Najnowsze badania sugerują daleko idący związek między dietą, składem mikroflory jelitowej, stanem układu pokarmowego i funkcjonowaniem mózgu. Pojęcie „oś mikrobiota-jelito-mózg” weszło na stałe do języka naukowego. Nowe spojrzenie ukształtowało się przy znaczącym udziale odkryć w dziedzinie epigenetyki i nutrigenomiki. Pojawiły się zatem nowe możliwości terapii autyzmu. Okazało się, że decydującą rolę mogą odegrać diety eliminacyjne, czyli odpowiednio dobrane składniki pożywienia, które w znacznym stopniu będą łagodzić objawy ASD.

Słowa kluczowe: autyzm, dzieci, dieta, terapie pokarmowe.

Abstract

The autism spectrum is becoming an increasingly serious social and medical problem. This is all the more important as the etiopathogenesis of the disease is still unclear. Its causes are constantly discussed, including both genetic and environmental factors, including the effect of consumed food. Recent research suggests a far-reaching relationship between diet, the composition of the gut microflora, the health of the digestive system and brain function. The term „microbiota-gut-brain axis” has entered the scientific language for good. The new insight has been shaped by significant contributions from epigenetics and nutrigenomics. Thus, new options for the treatment of autism have emerged. It turned out that elimination diets, i.e. properly selected food ingredients, that will significantly alleviate the symptoms of ASD, can play a decisive role.

Keywords: autism, children, diet, food therapies.

WPROWADZENIE

W ostatnich latach coraz bardziej widoczny staje się ogólny wzrost zainteresowania zdrowym odżywianiem. Niewątpliwie przynosi to pozytywne skutki. Fakt ten nabiera szczególnego znaczenia w przypadku tych dzieci, które cierpią zarówno z powodu alergii pokarmowych jak i zaburzeń zachowania. Ich rodzice oraz specjaliści poszukują skutecznych rozwiązań dietetycznych, co – w obliczu trudności terapeutycznych – staje się tym bardziej istotne. Problem wpływu terapii żywieniowych na funkcjonowanie dzieci ze spektrum autyzmu budzi wiele kontrowersji. Jednak wiele najnowszych badań wskazuje na wyraźny związek między dysfunkcjami układu pokarmowego i konsumpcją pewnych produktów spożywczych a objawami autyzmu i zaburzeniami zachowania.

Praca ma na celu ukazanie zaburzeń ze spektrum autyzmu w świetle najnowszych odkryć oraz przedstawienie potencjalnej roli terapii pokarmowych u chorych na ASD dzieci.

ISTOTA I PRZYCZYNY AUTYZMU

Chorobę po raz pierwszy rozpoznał i zdefiniował w 1943 r. amerykański psychiatra Leo Kanner, który opisał nietypowe zachowania wycofanego i „żyjącego w swoim świecie” 5-letniego chłopca. Badacz nazwał ją autyzmem, od greckiego wyrazu αὐτός (autós) czyli „sam” (Melillo, 2017). Objawia się on zwykle przed 3 rokiem życia i częściej dotyczy chłopców niż dziewcząt. Choroba jest opisywana jako zaburzenie przejawiające się odmiennym, nietypowym odbiorem świata, co wiąże się z dużymi trudnościami w życiu codziennym i relacjach społecznych. Nie da się jej zdiagnozować w oparciu o wyniki badań laboratoryjnych (Pisula, 2012). Z tego względu dokonano scalenia wszystkich jednostek w dużą i niejednorodną grupę złożonych fenotypowo i etiologicznie tzw. zaburzeń ze spektrum autyzmu (ASD, autism spectrum disorder). W jej obrębie wyróżniono autyzm dziecięcy, zespół Aspergera, autyzm atypowy i inne nieswoiste całościowe zaburzenia rozwojowe. Posługiwanie się określeniem „spektrum autyzmu” pozwala uniknąć wątpliwości diagnostycznych i problemów z klasyfikacją zaburzeń (Gerhant i in., 2013).

Ostatnio obserwuje się wyraźny (6-10-krotny) wzrost częstości występowania autyzmu. W krajach rozwiniętych prevalencję szacuje się na 1%-1,5%, a w USA to poważne zaburzenie neurorozwojowe dotyka już jedno na 45 dzieci. Wzrost wynika częściowo z poprawy kryteriów diagnostycznych. Jednak w świecie nauki podkreśla się coraz bardziej negatywny wpływ zmieniających się warunków środowiskowych. W opinii badaczy autyzm staje się bardzo poważnym problemem zdrowotnym i edukacyjnym (Özerk, 2016; Sealey i in., 2016; Vuong, Hsiao, 2017).

W ASD mamy do czynienia z tzw. triadą autystyczną, która obejmuje zahamowanie rozwoju społecznego, dysfunkcje w komunikacji werbalnej i niewerbalnej oraz zaburzenia behawioralne. Zaburzenia mogą występować w różnym nasileniu, począwszy od

objawów najlżejszych po silne zachowania dysfunkcyjne. Charakterystyczne symptomy, które opisuje się najczęściej, to izolacja od otoczenia, powtarzalność działań, obojętność w relacjach z innymi połączona z brakiem empatii oraz agresja lub brak umiejętności nawiązywania więzi społecznych. Obserwuje się również głęboką niezdolność do standardowych zachowań niewerbalnych (np. kontaktu wzrokowego), czy niemożność dzielenia się zainteresowaniami, osiągnięciami i radością z innymi. Wczesnym objawem autyzmu u dzieci może być ustawianie przedmiotów rzędami bądź segregowanie klocków czy zabawek według kolorów. Wzbudzające niepokój zachowania mogą przejawiać się także całkowicie pochłaniającym hobby lub powtarzającymi się ruchami ciała (Wasilewska i in., 2009; Kessik, 2010; Sealey i in., 2016). Znaczna liczba dzieci, u których zdiagnozowano chorobę, cierpi na utratę nabytych wcześniej umiejętności, co sugeruje neurodegenerację lub rodzaj postępującej encefalopatii pojawiającej się po urodzeniu (Hooker, 2014).

Osoby ze spektrum autyzmu borykają się z szeregiem chorób współistniejących. Podstawowym objawom często towarzyszą zespół nadpobudliwości z deficytem uwagi (ADHD), zakłócenia snu, lęki, niepełnosprawność intelektualna, choroby psychiczne, napady padaczkowe i zaburzenia żołądkowo-jelitowe. Niekiedy pojawiają się dysfunkcje układu immunologicznego z towarzyszącą im osłabioną odpornością, nadwrażliwością na metale ciężkie i skłonnością do infekcji dróg oddechowych i układu pokarmowego. Opisane symptomy bardzo różnią się u poszczególnych chorych, w zależności od ich stanu zdrowia (Walsh, 2014; Pulikkan i in., 2019).

Etiopatogeneza ASD jest nadal niejasna. Bardzo istotnymi czynnikami wyzwalającymi chorobę mogą być predyspozycje genetyczne, stan metaboliczny organizmu oraz zakażenia i inne czynniki środowiskowe. Wśród tych ostatnich bardzo często wymienia się pestycydy, ftalany, rozpuszczalniki, polichlorowane bifenyle, substancje zapachowe i metale ciężkie, zwłaszcza glin stosowany w szczepionkach jako adiuwant. Większość z nich to składniki kosmetyków i herbicydów. Jednak nadal obszar powiązań między różnymi czynnikami prowadzącymi do pojawienia się autyzmu pozostaje mało rozpoznany i jest przedmiotem wielu kontrowersji (Sealey i in., 2016; Mold i in., 2018; Pulikkan i in., 2019).

Przykładem jest nader ciekawa analiza Hookera (2014), który dokonuje ponownej analizy danych CDC (Centers for Disease Control and Prevention) dowodzących, że szczepionka MMR (zawiera glin) nie ma nic wspólnego z autyzmem. W jego ocenie był to fałszywy wniosek. Dostarcza on twardych dowodów wskazujących, że chłopcy szczepieni przed 24-36 miesiącem życia są bardziej narażeni na wystąpienie choroby. Jest to zgodne z rezultatami badań dotyczących zawierającego rtęć tiomersalu, który jest stosowany w wielu szczepionkach jako konserwant. U dzieci otrzymujących szczepionkę pojawiają się zaburzenia neurorozwojowe, w tym tiki, deficyt uwagi i autyzm. Istnieje daleko idące podobieństwo między skutkami zatrucia mózgu rtęcią i zmianami tego organu występującymi w ASD. W obu sytuacjach pojawiają się m.in. zmniejszony przepływ krwi w mózgu, zapalenie nerwów, aktywacja komórek glejowych, dysfunkcja komórek śródbłonna naczyń i mitochondriów, degeneracja mikrotubul, wzrost ilości APP

(białko prekursorowe amyloidu), stres oksydacyjny i peroksydacja lipidów, obniżony poziom glutationu, zakłócenie sygnalizacji wapniowej, GABAergicznej i glutaminergicznej, hamowanie syntezy IGF-1, upośledzenie metylacji i podwyższony poziom cytokin prozapalnych w mózgu. Sugeruje to, że rtęć może być przyczyną zmian w mózgu obserwowanych w autyzmie (Kern i in., 2012; Hooker i in., 2014; Modabbernia i in., 2017). Do podobnych wniosków doszli autorzy metaanalizy (Jafari i in., 2020) twierdzący, że metale ciężkie (rtęć, ołów) mają związek z tym schorzeniem.

Potwierdzają to również Mold i in. (2018) i podkreślają fakt, że u osób ze spektrum autyzmu zawartość glinu w mózgu jest niezmiennie wysoka, szczególnie w komórkach innych niż neurony. Metal ten jest adiuwantem najczęściej stosowanym w szczepionkach. Wykazuje silne działanie neurotoksyczne, będąc jednocześnie silnym stymulatorem reakcji odpornościowych. W związku z tym przypisuje mu się dużą zdolność wywoływania zaburzeń neuroimmunologicznych (Tomljenovic, Shaw, 2011). Nadal jednak niektórzy autorzy (Taylor i in., 2014; Modabbernia i in., 2017) podtrzymują, że między szczepieniami i autyzmem nie ma żadnego związku.

Warto w tym miejscu zwrócić uwagę na interesującą hipotezę tzw. „przeciążenia immunologicznego wywołanego szczepionką”. Wg jej autora (Classen, 2014) mamy do czynienia z epidemią chorób zapalnych, która towarzyszy jatrogennej stymulacji immunologicznej szczepionkami. Wiele dowodów wskazuje, że otyłość, cukrzyca typu 2 i inne choroby metaboliczne są silnie związane z immunizacją. Mogą być zatem przejawem reakcji układu odpornościowego na przeciążenie immunologiczne, które jest skutkiem harmonogramu szczepień. I to właśnie przyczynia się do autyzmu i innych chorób zapalnych. Wyzwania dla układu odpornościowego matki – szczepionki, które są obecnie rutynowo podawane kobietom w ciąży – niekiedy prowadzą do „zmian na całe życie w układzie odpornościowym dziecka”, a odpowiedź immunologiczna – wpływa na jego mózg.

Nawiązują do tego inni badacze, którzy sugerują, że autyzm jest efektem stanów zapalnych różnych regionów mózgu, z dysfunkcją układu odpornościowego w tle. Okazało się bowiem, że są z nim ściśle powiązane charakterystyczne zmiany poziomu cytokin. U chorych dzieci obserwuje się podwyższony poziom cytokiny przeciwzapalnej IL-37 i prozapalnej IL-18. Pojawiają się u nich również inne czynniki prozapalne, w tym IL-1 β , TNF- α i IL-8 (Kern i in., 2012; <https://kopalniawiedzy.pl/autyzm-zapalenie-IL-37-IL-8-spektrum-autyzmu>).

Jednym z najistotniejszych związków chemicznych sprzyjających autyzmowi wydaje się być glifosat, substancja czynna powszechnie stosowanego randapu. Zaburza on mikroflorę jelitową, perystaltykę jelit oraz trawienie białek i tłuszczów. Niestrawione białka wywołują nieszczelność bariery jelitowej i – w konsekwencji – mózgowej. Pojawiające się zjawiska autoimmunologiczne prowadzą do uszkodzeń osłonek mielinowych, osłabienia włókien nerwowych i zakłóceń komunikacji interneuronalnej. Sugeruje się także, że glifosat narusza mechanizmy metylacji DNA, powszechnie obserwowane w autyzmie (<https://www.collective-evolution.com/2019/06/04/glyphosate-autism-scientist-explains-the-indisputable-link-foods-that-reverse-autism-symptoms>). Jednym z czynników

ryzyka okazał się również paracetamol. Ekspozycja płodu na ten związek znacząco zwiększała występowanie ASD w dzieciństwie (Ji i in., 2020).

Tymczasem wg Gardenera i in. (2011) nie ma wystarczających dowodów, aby powiązać jakikolwiek czynnik okołoporodowy (np. cesarskie cięcie) lub noworodkowy z etiologią autyzmu, chociaż istnieją dowody sugerujące, że ekspozycja na szeroką gamę negatywnych czynników odpowiadających za ogólne pogorszenie stanu zdrowia noworodka może zwiększać ryzyko. Nadal mało wiemy na temat zależności między składnikami odżywczymi dla matki i związkami chemicznymi zaburzającymi gospodarkę hormonalną a ryzykiem ASD u potomstwa (Lyall i in., 2014). Wyniki kolejnych badań (Chavez, 2016) wyraźnie sugerują, że sposób porodu ma niekiedy decydujący wpływ na ukształtowanie się mikroflory jelita noworodka i późniejsze działanie osi „mikrobiom – jelita – mózg”. Modabbernia i in. (2017) uważają, że szczepienia (z ekspozycją na tiomersal), palenie papierosów przez matkę i techniki wspomaganego rozrodu nie mają związku z ryzykiem ASD. Natomiast powikłania porodowe związane z urazem lub niedokrwieniem i niedotlenieniem wykazują z nim silne powiązania. Ryzyko choroby wzmagają również niedobór witaminy D, otyłość i cukrzyca u matki oraz cięcie cesarskie. Niejednoznaczne dane otrzymano na temat skutków niedoboru kwasu foliowego i kwasów omega 3. Mechanizmy związku między czynnikami środowiska a ASD są zatem nieustannie przedmiotem dyskusji. Może bowiem chodzić zarówno o różną metodologię badań jak i związki nieprzyczynowe (koincydencje) bądź efekty związane z genami.

Ciekawym wątkiem w etiopatogenezie spektrum autyzmu jest wiek rodziców (<https://www.focus.pl/artykul/wiek-ojca-ma-znaczenie>). Późne ojcostwo zwiększa ryzyko choroby aż trzykrotnie. Podobne zależności obserwowano także w przypadku ADHD i zaburzeń afektywnych dwubiegunowych. Jest to tłumaczone „starzeniem się” spermatogenezy, które wzmacnia ryzyko pojawienia się mutacji w DNA plemników (Idring i in., 2014; Modabbernia i in., 2017). Wskazuje to jednoznacznie na wyraźny udział czynników genetycznych, z którymi – jeszcze do niedawna – wiązano ogromne nadzieje (Bailey, 1995). Oczekiwano bowiem, że nowe techniki badań DNA i rozwijająca się w szybkim tempie genomika doprowadzą do wyjaśnienia patogenezy autyzmu i opracowania skutecznej terapii. Na podstawie wskaźnika wysokiej odziedziczalności genetycy byli przekonani, że autyzm będzie pierwszym zaburzeniem behawioralnym, którego podłoże genetyczne zostanie ustalone. Było to jednak zbyt optymistyczne założenie.

Szczegółowe badania ujawniły, że autyzmowi sprzyja ponad 500 genów i aż u 25% dzieci można zidentyfikować zmiany genetyczne sugerujące możliwość choroby (Miles, 2011). ASD okazało się więc genetycznie niejednorodne. Najnowsze dowody wskazują, że w wielu przypadkach jest ono powszechną manifestacją kliniczną kilku rzadkich zaburzeń genetycznych. Wraz z rozwojem genetyki molekularnej testy genomiczne stały się integralną częścią oceny ASD, wspomagając wczesną diagnozę. Sekwencjonowanie całego genomu może potencjalnie zwiększyć wydajność diagnostyki molekularnej nawet o 50%. Z drugiej strony należy podkreślić, że nawet jeśli takie badania mogłyby dostarczyć w wielu przypadkach jednoznacznej diagnozy, ich moc predykcyjna jest praw-

dopodobnie niska. Zmienna ekspresja i niepełna penetracja są najprawdopodobniej spowodowane wpływem epigenetycznego działania czynników środowiskowych i ich interakcji, których obecnie nie można oszacować. Największą wadą takiej diagnostyki jest fakt, że poznanie przyczyny genetycznej ani nie doprowadzi do ukierunkowanej interwencji opartej na dowodach, ani nie poprawi opieki lub planu leczenia danej osoby, czyli nic nie zmieni ((Yuen i in., 2015; Tammimies, 2016).

Obecnie uważa się, że w przypadku autyzmu to raczej środowisko ostatecznie decyduje, co się wydarzy. Ekspresja genów we wczesnym okresie rozwoju zmienia się bowiem z upływem czasu, w odpowiedzi na oddziaływanie czynników zewnętrznych. Szczegółowa analiza danych pozwala stwierdzić, że ryzyko pojawienia się ASD zależy od nich nawet w 60% (Walsh, 2014; Melillo, 2017). Geny mogą być w dużej mierze odpowiedzialne za ryzyko choroby, lecz sam jej rozwój w większym stopniu zależy od określonych czynników środowiskowych. Wiele z tych czynników jest ze sobą powiązanych, a ich identyfikacja i porównanie może ujawnić wspólny schemat zmian na poziomie molekularnym (Hallmayer i in., 2011; Grabrucker, 2013).

Wg niektórych badaczy (Moore, Shenk, 2017) termin „odziedziczalność”, używany obecnie w genetyce behawioralnej człowieka, jest jednym z najbardziej mylących w historii nauki. Nie można wpływu genów oddzielić od czynników środowiskowych. Wykazano ponad wszelką wątpliwość, że cechy kształtują się w interakcjach między czynnikami genetycznymi i niegenetycznymi, które zachodzą w każdym momencie rozwoju. Praktycznie nie ma takiego czegoś jak wpływ samych genów. Nie ma zatem większego sensu próbować ilościowo określić względne znaczenie dwóch różnych czynników, pozostających ze sobą w dynamicznych zależnościach. Sytuację dodatkowo komplikuje potencjalny wpływ mikroflory jelitowej na objawy związane z ASD. Mamy zatem do czynienia z siecią skomplikowanych interakcji między czynnikami środowiskowymi i genetycznymi, mikrobiotą, odpornością, fizjologią jelit i zachowaniem. Nowe odkrycia potwierdzają rolę mikrobiomu jako swoistego interfejsu między środowiskowymi i genetycznymi czynnikami ryzyka, które są związane ze spektrum autyzmu (Vuong, Hsiao, 2017).

AUTYZM – NIEPOŻĄDANE SKŁADNIKI DIETY I KONSEKWENCJE

Wiele symptomów powiązanych ze spektrum autyzmu ma bezpośredni związek z niedoborem składników odżywczych, negatywnymi reakcjami na określone substancje zawarte w produktach spożywczych bądź problemami z metabolizmem. Dlatego u dzieci dotkniętych tym schorzeniem te kwestie powinny być bezwzględnie brane pod uwagę (Reguła, 2013).

Dieta większości dzieci z autyzmem jest uboga w białko i błonnik, zaś bogata w cukry proste. Dominują w niej oczyszczone zboża, pieczywo z mąki pszennej, krakersy, prele, słodkie napoje, soki, wody smakowe i słodczyce. Wszystkie mają wysoki indeks glikemiczny, co skutkuje gwałtownymi zmianami stężenia glukozy we krwi. Te z kolei objawiają się zmiennym nastrojem, brakiem koncentracji i rozdrażnieniem (Reguła,

2013; Compart, Laake, 2015). Niestabilnej gospodarce węglowodanowej i dysfunkcjom w zachowaniu towarzyszy przerost patogennej mikroflory jelit, co kończy się dysbiozą. Dochodzi m.in. do nadmiernego namnożenia drożdży *Candida* spp. (Shaw, 2016; Gałęcka i in., 2018). Badania wykazują, że *Candida* trwale podnosi poziom kortyzolu oraz obniża produkcję serotoniny w jelicie, prowadząc do zaburzeń w układzie immunologicznym i OUN (Myłek, 2018). Niepożądane mikroorganizmy pojawiają się w nadmiarze także po stosowanych antybiotykach i preparatach hormonalnych, wskutek stresu czy nagromadzenia toksyn (Janus, 2011; Chavez, 2016).

Kazeina to białko mleka krowiego, koziego bądź owczego, występujące we wszystkich produktach mlecznych. Z kolei gluten jest białkiem roślinnym zbóż – pszenicy, jęczmienia, owsa i żyta. Powinny być one hydrolizowane w przewodzie pokarmowym. Jednak u dzieci z ASD bardzo często mechanizm ten zawodzi. Stwierdza się bowiem u nich niedobór dipeptylopeptydazy IV, enzymu rozkładającego zarówno kazeinę jak i gluten. W efekcie dochodzi do powstania odpowiednio kazomorfiny i gliadomorfiny – egzorfin wykazujących aktywność opioidową. Kumulują się one w organizmie, pojawiając się w płynie mózgowo-rdzeniowym, mleku matek karmiących oraz krwi i moczu osób cierpiących na autyzm. Podobne zjawisko obserwuje się również w depresji i schizofrenii. Egzorfiny pokonują barierę krew-mózg i nasilają zachowania nie-neurotypowe. Wpływają destrukcyjnie na funkcjonowanie mózgu, szczególnie mocno na ośrodki mowy i słuchu. Następstwa kliniczne są generalnie określane jako zespół jelitowo-mózgowy (gut-brain syndrome) (Sanctuary i in., 2018). Sytuację komplikuje fakt, że wielu chorych wytwarza przeciwciała. Cade i in. (2000) wykazali, że 87% spośród badanych 150 osób miało przeciwciała IgG przeciwko glutenowi, a 90% – kazeinie.

Kolejnym problemem dzieci z ASD są sztuczne dodatki w produktach spożywczych. Szacuje się, że 50% przypadków nadpobudliwości u tych chorych jest wywołanych przez obecne w żywności barwniki, aromaty i konserwanty, które wpływają na funkcjonowanie mózgu. Są to m.in. aspartam, sacharyna, kwas benzoesowy i jego sole, guma arabska, kwas fosforowy, karagen, czerwień koszenilowa i erytrozyna. W terapii jest zatem wskazane rozważenie diety Feingolda, w której zaleca się ich unikać. Dodatkowym niebezpieczeństwem są kosmetyki, zwłaszcza produkty do kąpieli i szampony. Niebezpieczne substancje wchodzi również w skład przyborów do zabawy czy nauki. Jeszcze jednym problemem dzieci autystycznych jest nadwrażliwość na fenole i salicylany, która prowadzi do astmy bądź pokrzywki (Kessick, 2010; Compart, Laake, 2015; Shaw, 2016; Myłek, 2018).

Nadwrażliwość to jeden z najistotniejszych mechanizmów leżących u podstaw ASD. Mamy tu do czynienia z dwoma możliwymi sytuacjami: alergią IgE-zależną i IgG-zależną. Pierwsza jest związana z mastocytami (komórki tuczne), które występują w skórze oraz śluzówce nosa, ucha, gardła, krtani, oskrzeli i jelit. Jej objawami są katar, kaszel, obrzęki, pokrzywka, wysypka, świąd, AZS, zaczerwienienie skóry, duszności, zapalenie oczu, uszu, gardła i krtani oraz biegunka i bóle brzucha. Mogą one wystąpić już po kilku-kilkunastu minutach. W diagnostyce wykorzystuje się testy wykrywające swoje przeciwciała IgE-zależne we krwi skierowane przeciwko konkretnym alergenom, np.

różnym składnikom pokarmów. Istotą alergii (nietolerancji pokarmowej) IgG-zależnej jest nieprawidłowa i nadmierna reakcja układu immunologicznego na – w sumie nieszkodliwe – składniki obecne w żywności. Może ona dotyczyć narządów zupełnie nie kojarzonych z reakcjami alergicznymi, co bardzo utrudnia prawidłową diagnozę zjawiska. Tym bardziej, że objawy występują z opóźnieniem od kilku godzin do 3 dni (Kaczmarek i in., 2011; Zawisza, 2013; Compart, Laake, 2015; Myłek, 2018).

W badaniach własnych u około 1/5 dzieci potwierdzono laboratoryjnie alergię pokarmową IgE-zależną lub nietolerancję pokarmową. W grupie chorych, którzy zmagali się z alergiami lub nietolerancjami, ponad połowa była uczulona na mleko krowie lub pszenicę (Szewczak, 2020). Zupełnie inne wyniki uzyskali Xu i in. (2018), którzy takie dysfunkcje wykazali aż u 87% pacjentów. Ta rozbieżność prawdopodobnie wynika z rzadkiego stosowania i wysokich kosztów tego typu diagnostyki w Polsce.

Stwierdzono, że jeśli matka w czasie ciąży cierpiała na alergię, ryzyko autyzmu u dziecka zwiększa się dwukrotnie. Alergeny, działające za pośrednictwem krwi i płynu owodniowego, stają się bowiem niebezpieczne już w trakcie życia płodowego. Okazało się, że pięćdziesięciodniowy płód reaguje skurczem oskrzeli na alergen podany matce alergicznie. Z kolei noworodek spożywa, wraz z mlekiem matki, makrocząsteczki pokarmów przedostające się z jej przewodu pokarmowego. Tuż po porodzie mogą rozwinąć się zatem objawy alergii w postaci sapki, kolki, zapalenia ucha środkowego, kataru, kaszlu, a także biegunek, wymiotów i wysypek. Takie zjawiska są często obserwowane u dzieci ze spektrum autyzmu. Pierwszą zasadą profilaktyki alergii u dziecka powinno więc być uporządkowanie zdrowia matki przynajmniej kilka miesięcy przed ciążą (Rossignol, 2016; Myłek, 2018).

Zbadano wpływ alergii pokarmowej na zaburzenia zachowania. Dzieci z migreną i padaczką były leczone dietą eliminacyjną. W efekcie przestały cierpieć z powodu bólów głowy i napadów drgawek. Dodatkowo poprawie uległo ich funkcjonowanie emocjonalne (Hozyasz i in., 2010; Hozyasz, 2016). Gdy błona śluzowa jelita regeneruje się, mikroszczeliny w jelicie zanikają. Oznacza to jednocześnie wyciszenie układu immunologicznego, dzięki czemu słabną reakcje alergiczne na problematyczne pokarmy.

Objawy, które wymagają u dziecka dalszej diagnostyki w kierunku alergii lub nietolerancji pokarmowej to: nadmierne pocenie w nocy, upodobanie lub szczególna niechęć do określonych pokarmów, krzyk bez wyraźnego powodu, moczenie nocne, spożywanie rzeczy, które nie są pokarmem (np. papieru, ziemi, mydła), nadpobudliwość przed wypróżnianiem czy stałe uczucie głodu lub jego brak (Kessick, 2010; Myłek, 2018). Testy badające alergię opóźnione są coraz powszechniejsze w laboratoriach diagnostycznych, lecz nadal sporadycznie brane pod uwagę przez lekarzy.

AUTYZM – MIKROBIOTA JELITOWA – MÓZG

Dzieci ze spektrum autyzmu bardzo często cierpią z powodu dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego, m.in. alergii i nietolerancji pokarmowych, refluksu żołądko-

wo-przelykowego, przerostu drożdży *Candida albicans* w jelitach, bóli brzucha, mdłości, zgagi, wzdęć, zaparc i biegunek (Wasilewska i in., 2009; Kral i in., 2013; Woeller, 2016). Szewczak (2020) wykazała, że zaparcia, biegunki czy wzdęcia pojawiały się u 65% ankietowanych chorych. Podobne wyniki przedstawili Gonzalez i in. (2005), którzy przeprowadzili badania dzieci w jednym z wenezuelskich szpitali. U 36% z nich stwierdzono biegunkę, 33 – zaparcia, zaś u 20 – wypróżnienia z zawartością śluzu i krwi.

Jelito jest podstawowym miejscem kontaktu elementów środowiska zewnętrznego i wnętrza organizmu. Bariere jelitową tworzą m.in. enterocyty, kępki Peyera, warstwa śluzu, wydzielnicza immunoglobulina A, limfocyty i mikroflora. Zdrowy układ pokarmowy uniemożliwia drobnoustrojom wyrządzenie organizmowi jakichkolwiek szkód oraz skutecznie ogranicza stany zapalne, napływ toksyn, alergenów i metali ciężkich (Walsh, 2014; (Kuligowska-Dudek, 2016; Myłek, 2018).

Większość osób z autyzmem ma kłopoty z przyjmowaniem pokarmów. Jedną z przyczyn są zaburzenia sensoryczne związane z ich odczuwaniem w jamie ustnej oraz nadwrażliwością na dźwięki i zapachy. Często też takie osoby nie gryzą pokarmu, połykając go w nierozdrobnionych kawałkach. W związku z tym składniki odżywcze zawarte w pożywieniu nie mogą być ani strawione, ani skutecznie wchłonięte w jelitach. Infekcje, antybiotyki, niestrawione białka, metale ciężkie, niewłaściwa dieta, alergeny, barwniki, konserwanty, pestycydy i nieprawidłowa mikroflora zasiedlająca jelita to tylko niektóre czynniki mające znaczący udział w uszkodzaniu błony śluzowej przewodu pokarmowego (White, 2003).

Pogorszenie stanu wyściółki jelita, z atrofią kosmków jelitowych włącznie, może obniżać zarówno aktywność enzymów trawiennych jak i samo wchłanianie składników pokarmowych. Badacze sugerują, że za dysfunkcje jelita odpowiada przede wszystkim obecność białka w diecie. Niekompletne trawienie zwiększa proces gnicia białek, co skutkuje zmniejszoną integralnością bariery jelitowej, zwiększoną odpowiedzią immunologiczną i zmianami w populacji drobnoustrojów (Walsh, 2014; Chavez, 2016; Sanctuary i in., 2018). Znaczny odsetek dzieci z autyzmem wytwarza niewystarczającą ilość wydzielniczych przeciwciał IgA, które bardzo skutecznie neutralizują antygeny pokarmowe oraz toksyny bakteryjne i wirusy (Sanctuary i in., 2018).

U wielu dzieci autystycznych pojawiają się problemy z właściwą mikroflorą jelit. Rozpoczynają się one u wielu z nich już w chwili urodzenia przez cesarskie cięcie lub z powodu problemów jelitowych matki. Infekcje bakteryjne, antybiotyki, nieodpowiednia dieta i brak bogatych w probiotyki pokarmów przyczyniają się do powiększania się nierównowagi między dobrymi i złymi bakteriami. Gwałtownie namnażająca się w takich warunkach populacja *Candida albicans* może prowadzić do znaczących uszkodzeń śluzówki jelita (Wasilewska i in., 2009; Janus, 2011; Chavez, 2016).

Ostatnie badania pokazują, że zmiany w mikrobiomie mogą modulować fizjologię przewodu pokarmowego, funkcje odpornościowe, a nawet zachowanie. Powiązania między poszczególnymi bakteriami a fenotypami istotnymi dla ASD sugerują, że dysbioza odgrywa ważną rolę w rozwoju i manifestacji objawów autyzmu. W ostatnich latach wielu badaczy podkreślało znaczenie upośledzenia mikroflory jelitowej w etiopatogene-

zie autyzmu, demencji i zaburzeniach nastroju. Dostępne dowody wskazują, że odgrywa ono kluczową rolę w rozwoju tych schorzeń (Mangiola i in., 2016; Vuong, Hsiao, 2017).

Badania kliniczne wykazały, że objawy żołądkowo-jelitowe i dysbioza są źródłem zaburzeń dwukierunkowej osi „mikrobiota-jelito-mózg”, które stają się ważnym czynnikiem generującym zachowania autystyczne. Problemy żołądkowo-jelitowe, obserwowane w większości przypadków autyzmu, sugerują, że ma on podłoże fizjologiczne. Ta sytuacja jest inicjowana przez dysbiozę i może zaburzyć koordynację wspomnianej osi. Usunięcie problemów żołądkowo-jelitowych pomaga złagodzić objawy, więc w terapii należy brać pod uwagę rolę probiotyków i środków niefarmakologicznych. Choć opisywane zaburzenia są niezaprzeczalnym faktem, u osób autystycznych nie ma jednego charakterystycznego profilu mikroflory jelita (Karakuła-Juchnowicz i in., 2016; Li, Zhou, 2016; Fattorusso i in. 2019; Pulikkan i in., 2019).

Informacje pomiędzy OUN a jelitami są przenoszone w obie strony w różny sposób, m.in. drogą neuronalną, endokrynną, metaboliczną i immunologiczną. System nerwowy reguluje perystaltykę jelit, trawienie, wydzielanie soków trawiennych, ma udział w przekazywaniu neuroprzekaźników do mózgu, np. 90% serotoniny jest wytwarzane w jelitach. Enteryczny układ nerwowy, nazywany „mózgiem jelitowym”, uczestniczy w regulacji aktywności przewodu pokarmowego oraz wpływa bezpośrednio na mięśnie, naczynia i błonę śluzową. Wyniki badań sugerują, że ocena unerwienia obwodowego jest użytecznym narzędziem do oceny potencjalnego ryzyka występowania chorób z autoagresji (Ciesielczyk, Thor, 2013; Karakuła-Juchnowicz i in., 2016). Wydaje się, że to stan zapalny jelit prowadzi do nieprawidłowości funkcjonowania neuronów, zaburzeń motoryki przewodu pokarmowego i innych przykrych dolegliwości. Zmiany morfologiczne czy molekularne mogą obejmować zanik komórek zwojowych, spadek liczby receptorów, apoptozę neuronów, zaburzenia funkcjonowania mitochondriów i metabolizmu komórkowego oraz zakłócenia działania neuroprzekaźników (Vasina i in., 2006).

W kontaktach między układem pokarmowym i OUN istotną rolę odgrywają również mechanizmy immunologiczne, w których uczestniczą m.in. grasicca, szpik kostny, migdałki, naczynia limfatyczne, limfocyty B i T, makrofagi, granulocyty czy komórki tuczne. Jeżeli jelita dziecka nie działają odpowiednio, np. w wyniku osłabienia odporności po cesarskim cięciu, choroby, zażywania antybiotyków czy zbyt dużego stresu matczynego, do jego organizmu mogą wnikać różne cząsteczki białkowe, pasożyty, bakterie i wirusy (Compart, Laake, 2015; Kuligowska-Dudek, 2016).

De Magistris i in. (2013) przeprowadzili szczegółowe badania, poparte diagnostyką laboratoryjną, dotyczące nieprawidłowej przepuszczalności jelitowej u dzieci z ASD. Wg nich występuje ona u nich wielokrotnie częściej niż u zdrowych (odpowiednio 25,6 i 2,3%). Nieprawidłowa przepuszczalność jelit może zatem odgrywać znaczącą rolę w nasileniu objawów autyzmu. Prowadzi ona bowiem do zwiększonego przenikania obecnych w jelicie niestrawionych cząstek pokarmowych i toksyn do krwi, a w konsekwencji do mózgu. Jest to oczywiste, gdyż krew i limfa w kosmkach jelitowych mają bezpośredni kontakt ze światłem jelita cienkiego. Istotnym efektem jest także interakcja antygenowych cząsteczek żywności z elementami układu immunologicznego. Tymcza-

sem problem ten u dzieci z ASD jest zwykle pomijany (McCandless, 2008; Wasilewska i in., 2009; Melillo, 2017; Sanctuary i in., 2018).

Okazuje się, że dla zachowania zdrowia mózgu dziecka autystycznego istotny jest jeszcze jeden mechanizm, tzw. bariera krew – mózg (BBB, blood brain barrier), który jest wysoce selektywna w regulacji przepływu cząsteczek między krwią a mózgiem. Jej podstawowymi elementami strukturalnymi są komórki naczyń włosowatych mózgu, astrocyty i pericyty. Istotną składową biochemiczną bariery są metalotioneiny (MT), obecne również w błonie śluzowej jelit. Zapobiegają one przenikaniu metali ciężkich do krwi i mózgu. Osłabienie ich aktywności obserwuje się w autyzmie, ADHD, schizofrenii i chorobie Alzheimera. Innym mechanizmem BBB jest działanie enzymów obecnych w perycytach i astrocytach. Mają one zdolność degradacji potencjalnie neuroaktywnych związków, zanim te zaczną działać śródmiaższowo. Ważną rolę w tych mechanizmach pełni także układ limfatyczny mózgu, który skutecznie oczyszcza go ze zbędnych składników. Jednak w pewnych okolicznościach środowiskowych dochodzi do znaczących zaburzeń funkcjonowania bariery. Wykazano to także w ASD (Walsh, 2014; Louveau i in., 2016; Koper-Lenkiewicz i in., 2018; Semyachkina-Glushkovskaya i in., 2018).

AUTYZM I TERAPIE POKARMOWE

Badania własne potwierdziły hipotezę, że dzieci ze spektrum autyzmu mocno ograniczają swe wybory żywieniowe tylko do tych produktów, które wywołują u nich dobre samopoczucie i, jednocześnie, mają formę uzależniającą – cukier, słodkie przekąski oraz produkty mleczne i pszeniczne. A jednym z pierwszych efektów jest nieprawidłowe funkcjonowanie mózgu.

Dieta oznacza specjalny sposób żywienia, który uwzględnia ilość i jakość spożywanych pokarmów. Ma ona dostarczyć niezbędne składniki pokarmowe, z dostosowaniem ich podaży do możliwości trawienia, wchłaniania i metabolizmu. Właściwie prowadzona dieta może poprawić stan zdrowia, łagodząc przebieg wielu chorób i dysfunkcji organizmu. Wiemy, że jest to realne, gdyż składniki naszej żywności mają duży „potencjał” epigenetyczny. Chodzi głównie o zmiany metylacji DNA, na które wpływają również choćby takie czynniki jak dieta matki w trakcie ciąży, stres, zakażenia wirusowe i bakteryjne, toksyny, leki, hormony oraz poziom cholicy, metioniny i witamin z grupy B. Należy podkreślić, że uwzględnienie zjawisk epigenetycznych znacząco zmieniło naukowe podejście do chorób przewlekłych, w tym spektrum autyzmu (Dmitrzak-Węglarz, Hauser, 2009; Seremak-Mrozikiewicz i in., 2014; Ciborowska, Rudnicka, 2016).

Leczenie dietetyczne polega na wprowadzeniu diety eliminacyjnej, w której wyklucza się na pewien czas – zazwyczaj do 8 tygodni, choć jest to uzależnione od wielu czynników – produkt dający objawy intensywnej nietolerancji, określony poprzez wnikliwą obserwację lub testy laboratoryjne. Termin „dieta eliminacyjna” jest stosowany zamiennie z pojęciami „terapia pokarmowa” i „interwencja pokarmowa”. Określoną dietę należy wprowadzać wtedy, gdy widoczne są nieprawidłowości natury metabolicznej,

biochemicznej i odżywczej, a takowe u osób ze spektrum autyzmu często występują. W ustaleniu pokarmów wywołujących dolegliwości bardzo pomocne stają się testy na utajone alergię pokarmową. Stanowi to punkt wyjścia w ustaleniu diety odżywczej, antyzapalnej, wspomagającej regenerację błonki układu pokarmowego i wspierającej rozwój chorego dziecka (Myłek, 2018).

Diety, których celem jest wykluczenie alergii i nietolerancji pokarmowych, stają się coraz powszechniejszą metodą wspomagania terapii chorych ze spektrum autyzmu. Interwencje żywieniowe mające na celu wyciszenie stanu zapalnego przewodu pokarmowego to praktyka dająca wymierne efekty, o ile stosowana jest ze skrupulatnością. Pogorszenie zachowania u osób chorych może być następstwem spożycia konkretnych pokarmów. Niepożądane reakcje mogą być wywołane prawie przez każdy składnik diety. Objawy są mocno zróżnicowane i zależne od rodzaju uczulającego pokarmu (Compart, Laake, 2015). Badania dotyczące wpływu różnych terapii pokarmowych na objawy autyzmu są prowadzone dopiero od niedawna. Ich wyniki są więc stosunkowo ubogim materiałem do analizy, tym bardziej że brakuje nadal danych z Polski. W świecie medycznym nie ma więc nadal jednoznacznej opinii o stosowaniu diet eliminacyjnych u dzieci z ASD (Elder i in., 2015; Piwowarczyk i in., 2018).

Obiecującą strategią leczenia ASD i dysfunkcji jelita może być zastosowanie terapeutycznych modulatorów osi „mikrobiota-jelito-mózg”, takich jak probiotyki i robakoterapia (Li, Zhou, 2016; Fattorusso i in., 2019). W przypadku autyzmu było to dotychczas stosowane jedynie w warunkach eksperymentalnych, ale z obiecującymi wynikami. Głębsza ocena roli mikroflory jelitowej w rozwoju zaburzeń ze spektrum autyzmu, a także rozwój arsenału terapeutycznego do modulowania mikroflory jelitowej są ważne dla lepszego leczenia ASD (Mangiola i in., 2016).

Specjalna dieta węglowodanowa (SCD, specific carbohydrates diet) jest stosowana m.in. w zapaleniu jelita grubego, chorobie Crohna, zespole jelita drażliwego i celiakii. Zapobiega ona wzdęciom, fermentacji i wzrostowi ilości kwasów organicznych. Jej założeniem jest unikanie jakichkolwiek węglowodanów złożonych, z disacharydami włącznie. Można stosować jedynie świeże owoce, miód, warzywa nie zawierające skrobi oraz fermentowane warzywa i owoce. Oprócz cukrów prostych akceptowalne są m.in. produkty takie jak tłuszcze, mięso, jaja, ryby, sery i silnie fermentowane jogurty. Dieta ma pozwolić na odbudowę mikroflory jelitowej oraz poprawę trawienia i wchłaniania składników odżywczych. Wzrost spożycia produktów białkowych, błonnika i tłuszczów oraz eliminacja produktów o wysokim IG z diety prowadzi do złagodzenia negatywnych objawów ASD, przynosząc wymierne korzyści (Kessick, 2010; Compart, Laake, 2015; Ciborowska, Rudnicka, 2016; Myłek, 2018; Szewczak 2020).

Modyfikacją SCD jest tzw. dieta GAPS (Gut and Psychology Syndrom) nawiązująca do zespołu psychologiczno-jelitowego, który opisuje nieprawidłowości powstałe na tle zależności pomiędzy funkcjonowaniem mózgu człowieka, a jego układem trawiennym i odpornościowym. Ważne w niej jest odpowiednie łączenie określonych składników w posiłku w celu optymalnego trawienia produktów i zrównoważenia składu mikrobioty w jelicie. W diecie zaleca się długo gotowane na świeżym mięsie wywary i warzywa

poddane fermentacji oraz dodawanie do każdego posiłku naturalnych tłuszczów, np. masła, kokosów, tłoczonej na zimno oliwy, smalcu czy tłuszczu z kaczki. Bardzo istotne są również kwas chlebowy, koktajle mleczne, jogurt, kefir i śmietana. Dieta powinna też zawierać świeżo wyciskane soki z owoców, warzyw i ziół, by wspomóc organizm w leczeniu stanów zapalnych i detoksykacji. Żywność powinna być pozyskiwana z ekologicznych upraw i hodowli. Stosowanie protokołu GAPS przez minimum 18-24 miesięcy daje naprawdę spektakularne efekty (McCandless, 2008; Kessick, 2010; Shaw, 2016).

Duży potencjał we wspomaganiu rozwoju dzieci ze spektrum autyzmu mają różne wersje diety ketogennej, czyli terapie pokarmowe o zwiększonej ilości tłuszczów, przy jednoczesnej redukcji węglowodanów. W trakcie ketozy z tłuszczu są produkowane ciała ketonowe (aceton, acetoctan, kwas β -hydroksymasłowy), które stanowią źródło energii dla mózgu. Diety te wykazują szeroką skuteczność kliniczną w typowych napadach padaczkowych, padaczce lekoopornej i epilepsji. Bada się też możliwości ich stosowania w leczeniu innych zaburzeń neurologicznych, w tym guzów mózgu, choroby Alzheimera i ALS (Gonzales i in., 2005; de Magistris i in., 2013). Pozytywny wpływ diety ketogennej u dzieci z zachowaniami autystycznymi przedstawili już jakiś czas temu Evangeliou i wsp. (2003). Chorzy spożywający posiłki ketogenne uzyskali lepsze wyniki w zakresie poznania i socjalizacji w porównaniu do grupy dietetycznej GFCF (bez mleka i glutenu). Na wymierność jej efektów wskazuje także Szewczak (2020). Wg specjalistów dieta Atkinsa może być ona zalecana jako terapia wspomagająca (Evangeliou i in., 2003; Kalamian, 2019). Ale nadal diety ketogenne są traktowane jako kontrowersyjne, mają wiele ograniczeń i nie powinny być stosowane m.in. przy niewydolności wątroby i kamicy dróg żółciowych (Hozyasz i in., 2010; De Magistris i in., 2013; Kalamian, 2019).

Dieta bezglutenowa i bezkazeinowa (GFCF) była jedną z pierwszych diet dla dzieci z autyzmem. Po jej wdrożeniu obserwuje się znaczne zmniejszenie nacieków eozynofilnych w śluzówce jelita u dzieci (Elder, 2008; Hozyasz, 2016). Opisywano również zaskakujące złagodzenie objawów zarówno behawioralnych jak i fizycznych po eliminacji glutenu i kazeiny w diecie (Knivsberg i in., 2002; Wasilewska i in., 2009; Reichelt i in., 2012; Compart, Laake, 2015; Sanctuary i in., 2018). Tym niemniej niektóre analizy zalecają ostrożność we wdrażaniu diety, albo wręcz podważają jej zasadność (Elder i in., 2015; Piwowarczyk i in., 2018). Ma to niewątpliwie związek choćby z możliwością wystąpienia niedoboru wielu witamin w trakcie takiej terapii.

Zasadniczo wszystkie badania, w których stosowano diety eliminacyjne wskazują, że prowadzą one do poprawy funkcjonowania osób z autyzmem. Następuje ona w różnym czasie – od kilku tygodni do roku (Whiteley i wsp., 1999; Adams i wsp., 2018). Ale istotny jest również wiek chorego. Walsh (2014) sugeruje, że leczenie biomedyczne powinno zostać wdrożone przed zakończeniem kluczowego etapu dojrzewania mózgu. Zaznacza, że po szóstym roku życia terapie, które skutecznie zwalczają stres oksydacyjny, zatrucie toksynami, osłabienie odporności, alergię pokarmową czy nadmiar *Candida albicans* będą przynosić poprawę, ale różnego stopnia osłabienie funkcji poznawczych czy społecznych pozostanie.

Stosowanie samej diety eliminacyjnej u dziecka ze spektrum okazuje się często niewystarczającą interwencją. Bardzo ważne jest wykluczenie dodatków takich jak sztuczne barwniki, aromaty czy środki konserwujące oraz wsparcie diety suplementacją celowaną. Okazuje się bowiem, że często problemy fizjologiczne mają związek z zaburzeniami detoksykacji. Przypuszcza się, że chorzy mają zakłócone możliwości oczyszczania organizmu z wielu związków chemicznych. Wykluczenie wspomnianych produktów staje się więc niejako obowiązkiem w dietach eliminacyjnych, które bez spełnienia tego warunku mogą nie przynieść żadnych efektów.

PODSUMOWANIE

Autyzm był przez dziesięciolecia traktowany jako choroba mająca wyłącznie podłoże psychiczne. Wśród przyczyn wymieniano czynniki sugerujące, że główną rolę w powstawaniu zaburzeń odgrywają rodzice. Etiologia i patogeneza schorzenia nie uwzględniała czynników biologicznych i środowiskowych.

Wraz z burzliwym rozwojem genomiki, nutrigenomiki i epigenetyki oraz badań nad znaczeniem mikroflory jelit dla organizmu pojawiły się nowe koncepcje i odkrycia. Okazało się, że etiopatogeneza zaburzeń ze spektrum autyzmu jest skomplikowana i wieloczynnikowa. Uznano, że ASD ma podłoże neurorozwojowe, a fundamentalne znaczenie mają zmiany w budowie i funkcjonowaniu mózgu. Badania dowiodły również, że decydujące znaczenie w rozwoju choroby mają czynniki natury genetycznej i środowiskowej. Jak się szacuje, autyzmowi może „sprzyjać” nawet ponad 500 genów. Czynniki środowiskowe działają natomiast przede wszystkim przez tzw. oś mikrobiota-jelita-mózg, choć niektórzy badacze istotną rolę przypisują także szczepionkom.

Fakty te jednoznacznie wskazują na, zupełnie niezauważany do niedawna, bardzo istotny udział pożywienia w profilaktyce, etiopatogenezie i terapii autyzmu. Składniki pokarmowe decydują bowiem o składzie naszych bakterii jelitowych, jakości funkcjonowania układu pokarmowego i – pośrednio – pracy mózgu, a tym samym zachowaniu. Umiejętnie stosowane diety eliminacyjne w dużym stopniu łagodzą objawy autyzmu. Przynosi to tym większe efekty, im wcześniej zostaną wdrożone.

BIBLIOGRAFIA

1. Adams J. B., Tapan A. J., Geis E., Gehn E., Fimbres V., Pollard E. L., Mitchell J., Ingram J., Hellmers R., Laake D., Matthews J. S., Li K., Naviaux J., Naviaux R., Adams R. B., Coleman D. M., Quig D. (2018), Comprehensive nutritional and dietary intervention for autism spectrum disorder: a randomized, controlled 12-month trial, *Nutrients*, 10, 369.
2. Bailey A., Le Couteur A., Gottesman I., Bolton P., Simonoff E., Yuzda E., Rutter M. (1995), Autism as a strongly genetic disorder: evidence from a British twin study, *Psychological Medicine*, 25, 1, s. 63-77.
3. Cade R., Privette M., Fregly M., Rowland N., Sun Z., Zele V., Wagemaker H., Edelstein C., (2000), Autism and schizophrenia: intestinal disorders, *Nutritional Neuroscience*, 3, s. 57-72.

4. Chavez L. G. (2016), Problemy żołądkowo jelitowe u osób z zaburzeniami ze spektrum. W: (Shaw W., red.) *Autyzm. Więcej niż podstawy. Leczenie zaburzeń ze spektrum autyzmu*, Fraszka Edukacyjna Warszawa, s. 115-116, 118-122, 125-127.
5. Ciborowska H., Rudnicka A. (2016), *Dietetyka. Żywnienie zdrowego i chorego człowieka*. PZWL Warszawa, s. 219-224, 293.
6. Ciesielczyk K., Thor P. J. (2013), Zaburzenia kontroli nerwowej przewodu pokarmowego i ból trzewny w nieswoistych chorobach zapalnych jelit, *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej*, 67, s. 304-312.
7. Classen J. B. (2014), Review of vaccine induced immune overload and the resulting epidemics of type 1 diabetes and metabolic syndrome, emphasis on explaining the recent accelerations in the risk of pre-diabetes and other immune mediated diseases, *Journal of Molecular and Genetic Medicine*, S1: 025.
8. Compart P., Laake D. (2015), Jak ugryźć ADHD. Kompletny przewodnik po dietach bezmlecznych i bezglutenowych. Foksal Warszawa, s. 18-21, 23-29, 36-44, 46-48, 50-58, 64-68.
9. de Magistris L., Picardi A., Siniscalco D., Riccio M. P., Sapone A., Cariello R., Abbadessa S., Medici N., Lammers K. M., Schiraldi C., Iardino P., Marotta R., Tolone C., Fasano A., Pascotto A., Bravaccio C. (2013), Antibodies against food antigens in patients with autistic spectrum disorders. *BioMed Research International*, 729349.
10. Dmitrzak-Węglarz M., Hauser J. (2009), Mechanizmy epigenetyczne w chorobach psychicznych i zaburzeniach funkcji poznawczych, *Psychiatria*, 6 (2), s. 51-60.
11. Elder J. H. (2008), The gluten-free, casein-free diet in autism: an overview with clinical implications, *Nutrition in Clinical Practice*, 23, s. 583-588.
12. Elder J. H., Kreider C. M., Schaefer N. M., de Laosa M. B., 2015, A review of gluten- and casein-free diets for treatment of autism: 2005-2015. *Nutrition and Dietary Supplements*, 7, s. 87-101.
13. Evangeliou A., Vlachonikolis I., Mihailidou H., Spilioti M., Skarpalezou A., Makaronas N., Prokopiou A., Christodoulou P., Liapi-Adamidou G., Helidonis E., Sbyrakis S., Smeitink S. (2003), Application of a ketogenic diet in children with autistic behavior: pilot study, *Journal of Child Neurology*, 18, s. 113-118.
14. Fattorusso A., Di Genova L., Dell'Isola G. B., Mencaroni E., Esposito S. (2019), Autism spectrum disorders and the gut microbiota, *Nutrients*, 11 (3), s. 521.
15. Gałęcka M., Basińska A. M., Bartnicka A. (2018), Znaczenie mikrobioty jelitowej w kształtowaniu zdrowia człowieka – implikacje w praktyce lekarza rodzinnego, *Forum Medycyny Rodzinnej*, 12 (2), s. 50-59.
16. Gardener H., Spiegelman D., Buka S. L. (2011), Perinatal and neonatal risk factors for autism: a comprehensive meta-analysis, *Pediatrics*, 128 (2), s. 344-355.
17. Gerhant A., Olajosy M., Olajosy-Hilkesberger L. (2013), Neuroanatomiczne, genetyczne i neurochemiczne aspekty autyzmu dziecięcego, *Psychiatria Polska*, 47 (6), s. 1101-1111.
18. Gonzalez L., Lopez K., Navarro D., Negron L., Rodriguez F. L., Martinez M., Sabra A. (2005), Endoscopic, histologic and immunologic characteristics of the digestive mucosa in autistic children with gastrointestinal symptoms, *Archivos Venezolanos de Puericultura y Pediatría*, 69 (1), s. 19-25.
19. Grabrucker A. M. (2013), Environmental factors in autism, *Frontiers in Psychiatry*, 3 (118), s. 1-13.
20. Hallmayer J., Cleveland S., Torres A. et al. (2011), Genetic heritability and shared environmental factors among twin pairs with autism, *Archives of General Psychiatry*, 68 (11), s. 1095-1102.
21. Hooker B. (2014), Measles-mumps-rubella vaccination timing and autism among young african american boys: a reanalysis of CDC data, *Translational Neurodegeneration*, 3, 16.
22. Hooker B., Kern J., Geier D. et al. (2014), Methodological issues and evidence of malfeasance in research purporting to show thimerosal in vaccines is safe, *BioMed Research International*, 247218.
23. Hozyas K. K. (2016), Nieceliakalna nadwrażliwość na gluten (NCNG) – choroba ponownie odkryta. *Family Medicine & Primary Care Review*, 18 (1), s. 79-83.
24. Hozyas K. K., Gryglicka H., Żółkowska J. (2010), Dieta bezglutenowa a leczenie zaburzeń ze spektrum autyzmu – skrótowny przegląd piśmiennictwa, *Przegląd Gastroenterologiczny*, 5 (4), s. 195-201.

25. <https://www.collective-evolution.com/2019/06/04/glyphosate-autism-scientist-explains-the-indisputable-link-foods-that-reverse-autism-symptoms/>
26. <https://www.focus.pl/artykul/wiek-ojca-ma-znaczenie>
27. <https://kopalniawiedzy.pl/autyzm-zapalenie-IL-37-IL-8-spektrum-autyzmu,30916>
28. Idring S., Magnusson C., Lundberg M., Ek M., Rai D., Svensson A. C., Dalman C., Karlsson H., Lee B. K. (2014), Parental age and the risk of autism spectrum disorders: findings from a Swedish population-based cohort, *International Journal of Epidemiology*, 43, 1, s. 107-115.
29. Jafari H., Rahmatian A., Sayehmiri F., Rafiei M. (2020), The relationship between the level of copper, lead, mercury and autism disorders: a meta-analysis, *Pediatric Health, Medicine and Therapeutics*, 11, s. 369-378.
30. Janus A. (2011), Nie daj się zjeść grzybom Candida, *IPS Warszawa*, s. 11, 13, 14, 19, 22-26, 67, 68, 139-143, 147, 148, 200-209, 224-227.
31. Ji Y., Azuine R. E., Zhang Y. et al. (2020), Association of cord plasma biomarkers of in utero acetaminophen exposure with risk of attention-deficit/hyperactivity disorder and autism spectrum disorder in childhood, *JAMA Psychiatry*, 77 (2), s. 180-189.
32. Kaczmarek M., Wasilewska J., Jarocka-Cyrta E., Cudowska B. (2011), Polskie stanowisko w sprawie alergii pokarmowej u dzieci i młodzieży. *Postępy Dermatologii i Alergologii*, 28 (5), s. 331-367.
33. Kalamian M. (2019), Dieta ketogeniczna w walce z rakiem. *Vivante Białystok*, s. 51-54, 97-103.
34. Karakuła-Juchnowicz H., Dzikowski M., Pelczarska A., Dzikowska I., Juchnowicz D. (2016), The brain-gut axis dysfunctions and hypersensitivity to food antigens in the etiopathogenesis of schizophrenia. *Psychiatria Polska*, 50 (4), s. 747-760.
35. Kern J. K., Geier D. A., Audhya T., King P. G., Sykes L. K., Geier M. R. (2012), Evidence of parallels between mercury intoxication and the brain pathology in autism, *Acta Neurobiologiae Experimentalis*, 72 (2), s. 113-53.
36. Kessick R. (2010), Autyzm i dieta. O czym warto wiedzieć. *Fraszka Edukacyjna Warszawa*, s. 9-11, 13, 14, 17-20, 23-27.
37. Knivsberg A. M., Reichelt K. L., Høien T., Nødland M. (2002), A randomised, controlled study of dietary intervention in autistic syndromes. *Nutritional Neuroscience*, 5 (4), s. 251-61.
38. Koper-Lenkiewicz O., Kamińska J., Lewoniewska S., Wilińska E. (2018), Rola bariery krew-płyn mózgowo-rdzeniowy i bariery krew-mózg w utrzymaniu homeostazy ośrodkowego układu nerwowego, *Polski Przegląd Neurologiczny*, 14 (4), s. 200-208.
39. Kral T.V., Eriksen W. T., Souders M. C., Pinto-Martin J. A. (2013), Eating behaviors, diet quality and gastrointestinal symptoms in children with autism spectrum disorders: a brief review, *Journal of Pediatric Nursing*, 28 (6), s. 548-56.
40. Kuligowska -Dudek B. (2016), Dieta bez mleka i glutenu. *Poligraf Brzezia Łąka*, s. 16, 20-22, 25, 26, 30-32.
41. Louveau A., Smirnov I., Keyes T. J., Eccles J. D., Rouhani S. J., Peske J. D., Derecki N. C., Castle D., Mandell J. W., Lee K. S., Harris T. H., Kipnis J. (2016), Structural and functional features of central nervous system lymphatic vessels, *Nature*, 523 (7560), s. 337-41.
42. Li Q., Zhou J. M. (2016), The microbiota-gut-brain axis and its potential therapeutic role in autism spectrum disorder, *Neuroscience*, 2;324, s. 131-139.
43. Lyall K., Schmidt R. J., Hertz-Picciotto I. (2014), Maternal lifestyle and environmental risk factors for autism spectrum disorders, *International Journal of Epidemiology*, 43, 2, s. 443-464.
44. Mangiola F., Ianaro G., Franceschi F., Fagioli S., Gasbarrini G., Gasbarrini A. (2016), Gut microbiota in autism and mood disorders, *World Journal of Gastroenterology*, 22 (1), s. 361-368.
45. McCandless J. (2008), Dzieci z głodującymi mózgami. Przewodnik terapii medycznych dla chorób spektrum autyzmu, *Fraszka Edukacyjna Warszawa*, s. 50-58.
46. Melillo R. (2017), Autyzm. Zapobieganie zaburzeniom ze spektrum autyzmu, ich diagnozowanie i terapia oraz zalecenia dla rodziców, *Harmonia Universalis Gdańsk*, s. 29-30, 31-32, 36, 39-44, 88-89, 116-120.
47. Miles, J. H. (2011), Autism spectrum disorders – a genetics review, *Genetics in Medicine*, 13, 4, s. 278-294.

48. Modabbernia A., Velthorst E., Reichenberg A. (2017), Environmental risk factors for autism: an evidence-based review of systematic reviews and meta-analyses, *Molecular Autism*, 8, 1, s. 1-16.
49. Mold M., Umar D., King A., Exley Ch. (2018), Aluminium in brain tissue in autism, *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 46, s. 76-82.
50. Moore D. S., Shenk D. (2017), The heritability fallacy, *Wiley Interdisciplinary Reviews: Cognitive Science*, 8 (1-2).
51. Mylek D. (2018), *Oswoić alergię*, Burda książki, Warszawa, s. 27-33, 37-42, 50-60, 73-77, 135-155, 370-380, 381, 382, 390-396.
52. Özerk K. (2016), The Issue of Prevalence of Autism/ASD, *International Electronic Journal of Elementary Education*, 9 (2), s. 263-306.
53. Pisula E. (2012), Autyzm. Od badań mózgu do praktyki psychologicznej. GWP Sopot, s. 11-13, 58-69.
54. Piwowarczyk A., Horvath A., Łukasik J. et al., (2018), Gluten- and casein-free diet and autism spectrum disorders in children: a systematic review, *European Journal of Nutrition*, 57, s. 433-440.
55. Pulikkan J., Mazumder A., Grace T. (2019), Role of the gut microbiome in autism spectrum disorders, *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 1118, s. 253-269.
56. Reguła J. (2013), Charakterystyka i ocena wybranych diet alternatywnych, *Forum Zaburzeń Metabolicznych*, 4 (3), s. 115-121.
57. Reichelt K. L., Tveiten D., Knivsberg A. M., Brønstad G. (2012), Peptides' role in autism with emphasis on exorphins. *Microbial Ecology in Health and Disease*, 23.
58. Rossignol D. (2016), Zastosowanie tlenoterapii hiperbarycznej (HBTO) w leczeniu autyzmu. W: Shaw W. (red.) *Autyzm. Więcej niż podstawy. Leczenie zaburzeń ze spektrum autyzmu*, Fraszka Edukacyjna, Warszawa, s. 88, 89, 94-97.
59. Sanctuary M. R., Kain J. K., Angkustsiri K., German J. B. (2018), Dietary considerations in autism spectrum disorders: the potential role of protein digestion and microbial putrefaction in the gut-brain axis, *Frontiers in Nutrition*, 5, s. 1-20.
60. Sealey L. A., Hughes B. W., Sriskanda A. N., Guest J. R., Gibson A. D., Johnson-Williams L., Pace D. G., Bagasra O. (2016), Environmental factors in the development of autism spectrum disorders, *Environment International*, 88, s. 288-298.
61. Semyachkina-Glushkovskaya O., Abdurashitov A., Dubrovsky A., Pavlov A., Shushunova N., Maslyakova G., Navolokin N., Bucharskaya A., Tuchin V., Kurths J. (2018), The interaction between the meningeal lymphatics and blood-brain barrier, *Proceedings of the SPIE*, Volume 10495, id. 104950J 5.
62. Seremak-Mrozikiewicz B., Bieniek K., Tokarz A. (2014), Metylacja DNA – wpływ wybranych naturalnych składników diety, *Postępy Biologii Komórki*, 3, s. 417-428.
63. Shaw W. (2016), *Autyzm. Więcej niż podstawy. Leczenie zaburzeń ze spektrum autyzmu*, Fraszka Edukacyjna Warszawa, s. 55-59, 60-66.
64. Szewczak M. (2020), *Wpływ terapii pokarmowych na funkcjonowanie dzieci ze spektrum autyzmu*, praca licencjacka, WSNS Lublin.
65. Tammimies K., Falck-Ytter T., Bölte S. (2016), Quo Vadis clinical genomics of ASD?, *Autism*, 20 (3), s. 259-261.
66. Taylor, L. E., Swerdfeger, A. L., Eslick, G. D. (2014), Vaccines are not associated with autism: an evidence-based meta-analysis of case-control and cohort studies. *Vaccine*, 32 (29), s. 3623-3629.
67. Tomljenovic, L., Shaw C. A. (2011), Do aluminum vaccine adjuvants contribute to the rising prevalence of autism? *Journal of Inorganic Biochemistry*, 105, 11, s. 1489-99.
68. Vasina V., Barbara G., Talamonti L., Stanghellini V., Corinaldesi R., Tonini M., De Ponti F., De Giorgio R. (2006), Enteric neuroplasticity evoked by inflammation, *Autonomic Neuroscience*, 126-127, s. 264-272.
69. Vuong H. E., Hsiao E. Y. (2017). Emerging roles for the gut microbiome in autism spectrum disorder, *Biological Psychiatry*, 81 (5), s. 411-423.
70. Walsh W. J. (2014), *Zdrowy Mózg*, Vital Warszawa, s. 163-170, 172-175, 238, 323-327.
71. Wasilewska J., Jarocka-Cyrta E., Kaczmarek M. (2009), Patogeneza zaburzeń przewodu pokarmowego u dzieci z autyzmem, *Polski Merkuriusz Lekarski*, 2009, 27, 157, s. 40-44.

72. White. J. (2003), Intestinal pathophysiology in autism, *Experimental Biology and Medicine*, 228 (6), s. 639-649.
73. Whiteley P., Rodgers J., Savary D, Shattock P. (1999), A gluten-free diet as an intervention for autism and associated spectrum disorders: preliminary findings, *Autism*, 3 (1), s. 45–65.
74. Woeller A. (2016), Typowe dziecko ze zdiagnozowanym autyzmem. W: Shaw W. (red.) *Autyzm. Więcej niż podstawy. Leczenie zaburzeń ze spektrum autyzmu*, Fraszka Edukacyjna Warszawa, s. 71-78, 80, 85.
75. Xu G., Snetselaar L.G., Jing J., Liu B., Strathearn L., Bao W. (2018), Association of food allergy and other allergic conditions with autism spectrum disorder in children, *JAMA*, 1 (2), s. 1-9.
76. Yuen R. K., Thiruvahindrapuram B., Merico D. et al. (2015), Whole-genome sequencing of quartet families with autism spectrum disorder, *Nature Medicine*, 21 (2), s. 185-191.
77. Zawisza E. (2013), Reakcje pokarmowe – niemediowane IgE, *Alergia*, 3, s. 47-48.