

Konceptualni modeli kao pomoć u prehrani djece s autizmom

Krpan, Ana

Undergraduate thesis / Završni rad

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Food Technology and Biotechnology / Sveučilište u Zagrebu, Prehrambeno-biotehnološki fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:159:724190>

Rights / Prava: [Attribution-NoDerivatives 4.0 International](#)/[Imenovanje-Bez prerada 4.0 međunarodna](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-14**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Food Technology and Biotechnology](#)



Sveučilište u Zagrebu
Prehrambeno-biotehnološki fakultet

Preddiplomski studij Nutricionizam

Ana Krpan

7300/N

KONCEPTUALNI MODELI KAO POMOĆ U PREHRANI DJECE S AUTIZMOM

ZAVRŠNI RAD

Predmet: Modeliranje i optimiranje u nutricionizmu

Mentor: Prof. dr. sc. *Jasenska Gajdoš Kljusurić*

Zagreb, 2021.

TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

Završni rad

**Sveučilište u Zagrebu
Prehrambeno-biotehnološki fakultet
Preddiplomski sveučilišni studij Nutricionizam**

**Zavod za procesno inženjerstvo
Laboratorij za mjerenje, upravljanje i automatizaciju**

**Znanstveno područje: Biotehničke znanosti
Znanstveno polje: Nutricionizam**

KONCEPTUALNI MODELI KAO POMOĆ U PREHRANI DJECE S AUTIZMOM *Ana Krpan, 0058209522*

Sažetak:

Autizam je kompleksni razvojni poremećaj karakteriziran otežanim uspostavljanjem socijalne interakcije, poteškoćama u komunikaciji te stereotipnim obrascima ponašanja. Zasada još nije razvijen pristup koji se bazira na etiologiji ovog poremećaja već se simptomi liječe različitim intervencijama od kojih mnogo obećavaju one koje se zasnivaju na prehrani. Roditelji i skrbnici djece s autizmom odlučuju se na nutritivne strategije koje uključuju različite režime prehrane te suplementaciju probioticima, vitaminima i mineralima čiji smo utjecaj razmotrili u ovom radu, a dostupni su na internetu. Pronađeno je kako mnoge od istraživanih intervencija mogu ublažiti neke od simptoma autizma. Unatoč brojnim istraživanjima na ovome području, i dalje ne postoji konsenzus oko optimalne nutritivne intervencije. Koncept tretmana autizma nutritivnim intervencijama prikazan je konceptualnim modelima te je na taj način pojednostavnjen.

Ključne riječi: autizam, konceptualni model, nutritivne intervencije, suplementacija

Rad sadrži: 33 stranice, 6 slika, 1 tablicu, 65 literaturnih navoda, 2 priloga

Jezik izvornika: hrvatski

Rad je u tiskanom i elektroničkom obliku pohranjen u knjižnici Prehrambeno biotehnološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Kačićeva 23, 10000 Zagreb

Mentor: Prof.dr.sc. Jasenka Gajdoš Kljusurić

Datum obrane: 13. rujna 2021.

BASIC DOCUMENTATION CARD

Bachelor thesis

**University of Zagreb
Faculty of Food Technology and Biotechnology
University undergraduate study Nutrition**

**Department of Process engineering
Laboratory for measurement, regulation and control**

**Scientific area: Biotechnical Sciences
Scientific field: Nutrition**

CONCEPTUAL MODELS AS A NUTRITION ASSISTANCE FOR CHILDREN WITH AUTISM

Ana Krpan, 0058209522

Abstract:

Autism is a complex developmental disorder characterized by difficulty establishing social interactions, communication difficulties, and stereotypical patterns of behaviour. So far, an approach based on the etiology of this disorder has not been developed, but the symptoms are treated with various interventions, many of which are promising for those based on diet. Parents and caregivers of children with autism decide on nutritional strategies that include different diets and supplementation of probiotics, vitamins and minerals, the impact of which we discussed in this paper and are available online. It has been found that many of the interventions studied can alleviate some of the symptoms of autism. Despite numerous studies in this area, there is still no consensus on optimal nutritional interventions. The concept of treating autism with nutritional interventions is presented in conceptual models and is thus simplified.

Key words: autism, conceptual model, dietetic interventions, supplementation

Thesis contains: 33 pages, 6 figures, 1 table, 65 references, 2 supplements

Original in: Croatian

Thesis is in printed and electronic form deposited in the library of the Faculty of Food Technology and Biotechnology, University of Zagreb, Kačićeva 23, 10000 Zagreb

Mentor: PhD Jasenka Gajdoš Kljusurić, full professor

Defence date: September 13th, 2021.

Sadržaj

1. UVOD	1
2. TEORIJSKI DIO	2
2.1. Povijesni pregled	2
2.2. Određenje autizma	3
2.2.1. Etiologija	3
2.2.2. Klasifikacija i dijagnostički kriteriji	4
2.2.3. Obilježja autizma	5
2.2.4. Epidemiologija	6
2.3. Komorbiditeti i pridružena stanja	6
2.4. Nutritivni status	8
2.5. Nutritivne intervencije	10
2.5.1. Prehrana bez glutena i kazeina (GFCF)	10
2.5.2. Ketogena prehrana	11
2.5.3. Specifična dijeta s ugljikohidratima	12
2.5.4. Ostale intervencije	12
2.6. Suplementi	13
2.6.1. Probiotici	13
2.6.2. Folat i vitamin B ₁₂	14
2.6.3. Vitamin C	15
2.6.4. Vitamin B ₆ i magnezij	16
2.6.5. Karnitin	17
2.6.6. Cink	17
2.6.7. Vitamin D	18
2.6.8. Željezo	18
2.7. Konceptualni modeli	18
2.7.1. Konceptualni modeli u nutricionizmu	18
2.7.2. Autizam i konceptualni modeli	19
3. EKSPERIMENTALNI DIO	21
3.1. Ispitanici	21
3.2. Metode	21
4. REZULTATI I RASPRAVA	22
5. ZAKLJUČAK	27
6. POPIS LITERATURE	28
7. PRILOZI	

1. UVOD

Autizam pripada skupini pervazivnih poremećaja koje obilježavaju nenormalnosti uzajamne interakcije i obrazaca komunikacije te ograničena i ponavljajuća skupina interesa i aktivnosti (Ljubičić i sur., 2015).

Pervazivne poremećaje bismo još mogli odrediti kao skupinu razvojnih poremećaja čija etiologija nije razjašnjena, međutim smatra se da uključuje međudjelovanje genetskih te okolišnih čimbenika koji utječu na signalizaciju stanica, metaboličke, imunosne te epigenetičke procese.

Obzirom da ne postoje bioloških markeri za autizam, dijagnoza za većinu slučajeva ovisi o različitim bihevioralnim čimbenicima. Prevalencija u svijetu danas iznosi 1-2% te je uočen trend porasta prevalencije autizma što se najčešće objašnjava promjenom dijagnostičkih kriterija. Djeca s poremećajem iz autističnog spektra često pokazuju selektivnost prema hrani te su gotovo uvijek prisutni i razni komorbiditeti.

Roditelji ove djece često se odlučuju za različite nutritivne intervencije i primjenu suplemenata čiji ćemo učinak razmotriti u ovome radu. Internet je izvor predloženog jelovnika kojega smo analizirali u radu.

Kako bi se pojednostavili prvi koraci u prilagođavanju prehrane smjernicama, analizirali smo i konceptualne modele koji slikama, bojom i oblicima pomažu uočiti slijed i korake za prehrambenu regulaciju metabolizma u autistične i djece s poremećajima iz spektra autizma.

2. TEORIJSKI DIO

2.1. Povijesni pregled

Sve do početka dvadesetog stoljeća, društvene ili jezične poteškoće kod pojedinaca nisu bile predmet medicinskih istraživanja niti su pobuđivale interes šire javnosti. Znanstvenici su godinama pokušavali utvrditi normalan razvojni tok djetinjstva te pritom odvojiti i definirati devijantna stanja koja su od tog odstupala a koja su uglavnom povezivali s društvenom ili emocionalnom deprivacijom.

Termin *autizam* prvi je koristio švicarski psihijatar Eugen Bleuer 1911. godine kao jedan od simptoma koji se javlja kod shizofrenije a koji služi kao bijeg od stvarnosti za oboljele. Sam autizam je prvi opisao Leo Kanner, vodeći dječji psihijatar svoje generacije te autor mnogih knjiga i udžbenika koji opisuju autizam i poteškoće u razvoju. U svojem radu iz 1943. godine pod naslovom *Autistični poremećaji afektivnih veza* izdvojio je jedanaestero djece čija su zajednička obilježja bila nedovoljno izražena socijalna interakcija, društvena izoliranost, određeni ponavljajući pokreti, nedostatak mašte te eholalija. Osim navedenih smetnji u komunikaciji i govoru, ta su djeca bila potpuno fizički zdrava. Svih jedanaestero djece potjecalo je iz imućnih obitelji što je dovelo do mišljenja da odsutnost i hladan pristup roditelja (pogotovo majke) može imati ulogu u patogenezi ovog poremećaja. Kanner tvrdi kako majčino nesvjesno odbijanje djeteta kod djeteta izaziva osamljenost i povlačenje u sebe (Kanner, 1943), međutim brojnim je istraživanjima opovrgnuto ovo mišljenje, te se smatra da uzrok leži u kombinaciji raznih genetskih i okolišnih čimbenika. S obzirom na to da se ovaj poremećaj javlja u ranoj životnoj dobi, Kanner ga je nazvao "infantilni autizam", pri čemu je smatrao da su autistična djeca normalne inteligencije dok je njihove slabije mentalne sposobnosti pripisivao nemogućnosti uspostavljanja kontakta. Djetetovo često dobro mehaničko pamćenje, ozbiljan izraz lica i nedostatak tjelesnih nedostataka išli su u prilog ovoj tvrdnji, međutim, danas je poznato kako se autizam i mentalna retardacija gotovo uvijek pojavljuju zajedno. Samo godinu kasnije, austrijski psihijatar Hans Asperger opisuje djecu normalne inteligencije, urednog jezičnog razvoja, suženih interesa, siromašne ekspresije te fizičke nespretnosti (Asperger, 1944). Uz navedene karakteristike, također je prisutan i manjak empatije. Ovo stanje Asperger naziva "autističnom psihopatijom", a koje je danas poznato kao Aspergerov sindrom. Znanstvenici su dugi niz godina smatrali da postoji premalo razlika između ova dva

poremećaja da bi se smatrala zasebnim stanjima, a danas ih oboje svrstavamo u poremećaje iz autističnog spektra.

2.2. Određenje autizma

2.2.1. Etiologija

Premda etiologija autizma nije u potpunosti razjašnjena i danas se smatra da ona predstavlja kombinaciju različitih genetskih i okolišnih čimbenika. Komplikacije u trudnoći, preboljene virusne i bakterijske infekcije te uzimanje raznih lijekova predstavljaju samo neke od mogućih uzroka. Potonje se najčešće povezuje s konzumacijom valporata, lijeka koji se koristi kod epilepsije i bipolarnog poremećaja, a koji je prepoznat kao mogući rizik za razvoj autističnog poremećaja. Osim valporata, kao perinatalni rizični faktori spominju se i antidepresivi kao i organofosforni pesticidi (posebno klorpirifos). Rana oštećenja središnjeg živčanog sustava također se povezuju s kliničkom slikom autizma. Moguće uzroke pronalazimo i u imunološkoj disfunkciji pojedinaca s autizmom, a ona uključuje disfunkciju T-stanica, povećani broj aktiviranih B i NK stanica te povišenu razinu proupalnih citokina. Citokini su proteini koji djeluju kao imunoregulatori, a brojna istraživanja pokazuju kako neravnoteža razine citokina može imati značajnu ulogu kao rizični faktor za pojavu autizma i ostalih neurorazvojnih defekata. Istraživanje koje su proveli Smith i sur. (2007) pokazuje kako primjena proupalnog citokina IL-6 u miševa rezultira deficitima karakterističnim za poremećaje iz spektra autizma kod mladunčadi miševa, dok neka istraživanja pokazuju kako majčin imunosni sustav putem citokina može utjecati na razvoj djetetova mozga i na taj način utjecati na pojavu simptoma karakterističnih za autizam. Jedan od glavnih poremećaja koji se najviše spominjao prilikom pretrage literature za ovaj rad je sindrom fragilnog X. Sindrom fragilnog X, poznat i kao Martin-Bellov sindrom, najučestaliji je nasljedni oblik mentalne retardacije koja nastaje zbog produljenja slijeda istovjetnih tripleta CGG u genu FMR1. Ova se bolest nasljeđuje X vezano dominantno. Produkt FMR-1 gena je FMRP (*Fragile X Mental Retardation Protein*), regulatorni protein koji veže m-RNA u neuronima. Ovaj protein ima vrlo važnu ulogu u regulaciji sinteze bjelančevina u centralnom živčanom sustavu. Prevalencija ovog sindroma kod pojedinaca sa poremećajem iz spektra autizma iznosi oko 2,1% (Zafeiriou i sur., 2007). Anatomske karakteristike ovog sindroma su velika lubanja, dugo lice, klempave uši te vrlo

izbočeno čelo. Dokazi za povezanost FMRP i autizma proizlaze iz činjenice da je FMRP obilno prisutan u hipokampusu i malom mozgu koji su često oštećeni kod pojedinaca s poremećajem iz autističnog spektra. Najviše je istraživanja provedeno na području genetike autizma, a značajnu ulogu gena u etiologiji ovog poremećaja potvrđuje i činjenica da se autizam među braćom i sestrama javlja u oko 3% slučajeva što je gotovo 100% veća frekvencija nego u općoj populaciji. Kao jedan od najkontroverznijih mogućih uzroka autizma često se spominje cjepivo u ranoj dobi, posebice MPR cjepivo za rubeolu, ospice i zaušnjake. Osim MPR, mnogo se diskusije vodilo i o cjepivu koje sadrži timersal, konzervans na bazi žive, međutim ni za jedno od ova dva cjepiva nisu pronađeni dokazi koji bi potvrdili povezanost između autizma i cjepiva.

2.2.2. Klasifikacija i dijagnostički kriteriji

Poremećaji iz autističnog spektra uglavnom se dijagnosticiraju u prve tri godine života. Prema Dijagnostičkom i statističkom priručniku za duševne poremećaje (engl. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM) iz 1994. godine, poremećaj iz autističnog spektra donedavno je promatran kao skupina neurorazvojnih pervazivnih poremećaja koja obuhvaća: autistični poremećaj, Aspergerov poremećaj, Rettov poremećaj, pervazivni razvojni poremećaj koji nije drugačije specificiran i dezintegrativni poremećaj u djetinjstvu (Cepanec i sur., 2015). Kako bi se dijagnosticirao autizam, potrebna je prisutnost barem 6 od mogućih 12 simptoma koji su svrstani u tri domene: dva simptoma iz društvene, barem jedan iz komunikacijske te barem jedan simptom iz bihevioralne domene. S obzirom na to da se saznanja i pogledi na razna zdravstvena stanja mijenjaju kroz godine, vrlo je važno da Dijagnostički priručnici prate te promjene kako bi se mogle davati što preciznije dijagnoze i procjene razvojnih poremećaja. Novo izdanje DSM iz 2013. godine donosi značajne promjene u dijagnostičkim kriterijima sa svrhom održavanja dijagnostičke osjetljivosti te poboljšanjem dijagnostičke specifičnosti. U ovoj verziji poremećaj iz autističnog spektra više ne uključuje podskupine, već predstavlja jedinstveno stanje koje je definirano stupnjevima potpore koje pojedinac zahtjeva. Položaj pojedinca u spektru sada je određen težinom poremećaja (poremećaj iz spektra autizma 1. stupnja, 2. ili 3. stupnja) DSM-5 nalaže kako pojedinci moraju ispuniti sva tri društvena kriterija (poteškoće u društvenoj i emocionalnoj recipročnosti, deficite u neverbalnoj komunikaciji, te deficite u razvijanju, razumijevanju i održavanju odnosa) te dva od mogućih četiri bihevioralna kriterija (ponavljanje u

govoru te pokretima, opsesivno inzistiranje na zadržavanju istog i poznatog, restriktivni interesi te neuobičajen odgovor na senzorske podražaje). Također, ova verzija priručnika stavlja naglasak na važnost otkrivanja simptoma u ranoj životnoj dobi, ali i omogućava postavljanje dijagnoze za one čiji se simptomi manifestiraju tek kasnije u životu. Ovo je veliki pomak u dijagnostici u usporedbi s verzijom priručnika iz 1994. godine koji je više bio usmjeren na djecu školske dobi, a nije bio od značajne važnosti za postavljanje dijagnoze kod manje djece. Osim DSM, u primjeni se kao alat za postavljanje dijagnoze poremećaja autističnog spektra koristi i ICD-11 (engl. International Classification of Diseases and Related Health Problems -Međunarodna klasifikacija bolesti i srodnih zdravstvenih problema), a na snazi je trenutno verzija objavljena 2017. godine (WHO, 2021) koji spaja veći broj poremećaja u jednu kategoriju pod nazivom Poremećaj iz spektra autizma, uz potkategorije povezane s mogućim pridruženim poteškoćama (primjerice, prisutnost ili odsutnost intelektualnih teškoća).

2.2.3. Obilježja autizma

Simptomi poremećaja iz autističnog spektra manifestiraju se kao bihevioralne karakteristike koje se različito prezentiraju ovisno o dobi, govornim i kognitivnim sposobnostima. Poteškoće u govoru i komunikaciji mogu se uočiti još od prve godine djetetova života što obično uključuje epizode besmislenog govora, neusklađenost vokalnih obrazaca te smanjenu učestalost i raznolikost komunikacijskih formi. Za približno ¼ djece s poremećajima iz autističnog spektra uočena je regresija kod govornih i socijalnih vještina već u dobi između 18 i 24 mjeseci (Hyman i sur., 2020). Postavljanje dijagnoze u dobi mlađoj od 18 mjeseci uglavnom se ne preporuča zbog snižene stabilnosti dijagnoze, nedostataka mjernih instrumenata te otežanog razlikovanja autizma od intelektualnih poteškoća (Cepanec i sur., 2015). Međutim, već se i u dobi od 18 mjeseci mogu uočiti simptomi karakteristični za poremećaje iz autističnog spektra. Autistično dijete već od dojenačke dobi može pokazivati neobično ponašanje: previše je mirno ili izrazito nemirno, ne reagira na osobe i predmete oko sebe, a u trećem mjesecu izostaje prvi smijeh (Bujas Petković, 2000). Također može pokazivati česte i bezrazložne promjene raspoloženja te autoagresivno i destruktivno ponašanje.

Karakteristični socijalni deficiti djece s poremećajem iz autističnog spektra uključuju poteškoće u razumijevanju izraza lica, iniciranju socijalnih interakcija, odgovoru na pokušaje interakcije od strane druge djece kao i poteškoće u odgovoru na tuđe emocije (Gillis i sur., 2010). Uz sve

navedeno, često je prisutan nedostatak kontakta očima, manjak interesa za interakciju s drugom djecom te slabo odazivanje na vlastito ime (Volkmar i sur., 2005).

2.2.4. Epidemiologija

Prevalencija autizma značajno raste otkako su provedene prve epidemiološke studije čiji su rezultati pokazivali prevalenciju od 4 slučaja na 10 000 djece, dok se danas procjenjuje kako prevalencija u svijetu iznosi oko 1-2% (Lai i sur., 2013). Porast broja slučajeva najvjerojatnije je posljedica promjena dijagnostičkih koncepta i kriterija, kao i činjenice da se dijagnoza postavlja u sve ranijoj dobi. Osim toga, danas se osobe za roditeljstvo odlučuju u sve kasnijoj dobi, što neki znanstvenici povezuju s učestalijom pojavom poremećaja autističnog spektra. Provedena su razna istraživanja koja se bave određivanjem porasta prevalencije pod utjecajem promjena dijagnostičkih praksi od kojih većina pokazuje pozitivnu korelaciju. Zanimljiva je i činjenica da autizam češće pogađa muškarce nego žene te je oko 4 puta učestaliji kod muškaraca, dok kod pojedinaca prosječne inteligencije taj omjer raste do čak 8:1 u korist muškaraca (Fombonne, 2003). U posljednjih se 20 godina ipak navode rezultati koji pokazuju smanjenje tog omjera na 3:1 u korist muškaraca. Ova se razlika često pripisuje genetici ili spolnim hormonima, međutim smatra se kako kognitivni ili neurološki faktori također mogu imati značajnu ulogu. Nadalje, žene s poremećajem iz spektra autizma često dijagnozu dobivaju kasnije u životu, kada su autistične karakteristike i kognitivne poteškoće više izražene (Lai i sur., 2015). Razne studije sugeriraju kako postoji određena razlika u simptomima između spolova: npr. dječaci će u odnosu na djevojčice pokazivati višu stopu restriktivnih ponavljajućih ponašanja u ranom djetinjstvu (Beggiano i sur., 2017). Neki znanstvenici sugeriraju potrebu za uvođenjem rodno specifičnih normi za muškarce i žene, dok ostali smatraju da su ključni i najvažniji simptomi poremećaja iz spektra autizma identični za oba spola.

2.3. Komorbiditeti i pridružena stanja

Autizam uglavnom dolazi udružen s mnogim popratnim patološkim stanjima od kojih su najčešća gastrointestinalne smetnje, poremećaji spavanja, razni neurološki i imunološki poremećaji, a sve više dokaza upućuje na povezanost autizma s urođenim poteškoćama metabolizma kao što su

mitohondrijska disfunkcija, poremećaj metabolizma folata, fenilketonurija i razna druga stanja. Neke od urođenih poteškoća metabolizma povezanih s autizmom uključuju fenilketonuriju, homocistenuriju te deficit S-adenozilhomocistein hidrolaze. Fenilketonurija nasljedni je poremećaj do kojeg dolazi zbog smanjene aktivnosti enzima fenilalanin hidroksilaze koja pretvara fenilalanin u tirozin. Posljedično dolazi do povišene koncentracije fenilalanina u krvi te toksične razine u centralnom živčanom sustavu, što može dovesti do oštećenja mozga motoričkih deficita te značajnih i progresivnih intelektualnih poteškoća. Tretman fenilketonurije uključuje doživotno izbacivanje svih namirnica bogatih fenilalaninom (meso, riba, jaja, orašasti plodovi, mahunarke, mlijeko). Homocistenurija nastaje zbog mutacije CBS gena što sprječava konverziju homocisteina u cistation, a zbog čega dolazi do povišene razine homocisteina u krvi. Ako se ne liječi, može doći do pojave raznih simptoma kao što su osteoporoza, tromboembolija te dislokacija intraokularne leće (Žigman i sur., 2021). Tretman homocistenurije uključuje suplementaciju vitaminima B6 i B12 te suplementaciju folatom. Također se preporučuje prehrana siromašna metioninom, odnosno izbjegavanje namirnica kao što su meso, mliječni proizvodi, orašasti plodovi i soja. Deficit S-adenozilhomocistein hidrolaze očituje se kroz miopatiju uz povišenu razinu kreatin kinaze, bihevioralne poteškoće, kašnjenja u razvoju te bolesti jetre. Ovome se poremećaju također može pristupiti kroz promjenu prehrane u vidu smanjenog unosa proteina/metionina te uz suplementaciju kreatinom i fosfadtilkolinom. Još jedan od poremećaja koji vežemo uz autizam je i mitohondrijska disfunkcija. Mitohondrijska disfunkcija definira se kao redukcija broja mitohondrija, njihove gustoće ili funkcije, a budući da upravo mitohondrij regulira produkciju energije u obliku ATP kao i ostale životno važne funkcije, njegova smanjena aktivnost može doprinijeti pojavi raznih bolesti. Klinički aspekti mitohondrijske disfunkcije kod pojedinaca sa poremećajem iz spektra autizma uključuju neuobičajenu neuro-razvojnu regresiju, gastrointestinalne probleme, motoričke smetnje te umor i letargiju. Postoji nekoliko biomarkera koji se koriste kod dijagnostike pojedinaca s mitohondrijskom disfunkcijom, a to su piruvat, laktat, alanin te kreatin kinaza. Istraživanje koje su proveli Frye i Rossingol pronašlo je abnormalne biomarkere mitohondrijske disfunkcije kod djece s autizmom, pri čemu je prevalencija iznosila oko 5% (Frye i Rossingol, 2012). Slične rezultate možemo pronaći u još nekoliko istraživanja, međutim i dalje postoji potreba za daljnjim istraživanjima na ovom području. Uz mitohondrijsku funkciju vežemo i pojavu oksidativnog stresa koji nastaje uslijed akumulacije slobodnih radikala u stanici. Brojne studije potvrđuju prisutnost oksidativnog stresa kod pojedinaca sa poremećajem iz autističnog spektra. Također su pronađene povišene razine indikatora lipidne peroksidacije,

kao i razine prooksidanata poput perkloretilena, heksana te nekih teških metala (živa, olovo, arsen) u pojedinaca s autizmom. Vrlo je važno spomenuti i gastrointestinalne probleme koji su među najčešćim komorbiditetima koje povezujemo uz poremećaje iz autističnog spektra. Poremećaje prehrane kod djece s autizmom prvi spominje Kanner u svome radu *Autistični poremećaji afektivnih veza* (Kanner, 1943). Prevalencija gastrointestinalnih poteškoća kod djece s autizmom varira između 9 i 91% (Madra i sur., 2020), a najčešće prisutni komorbiditeti uključuju proljev, konstipaciju te bol u području abdomena. Ozbiljnost simptoma karakterističnih za autizam često je u korelaciji s ozbiljnošću gastrointestinalnih tegoba (Doeniyas, 2018). Također je prisutna i hiperpermeabilnost crijeva. Integritet intestinalne barijere te barijere između krvi i mozga kompromitiran je kod većine pojedinaca s autizmom. Kao rezultat toga, patogeni mikroorganizmi, peptidi iz hrane koji nisu potpuno metabolizirani, bakterijski metaboliti te ostale bakterijske komponentne, lakše će ući u krvotok. Uz autizam također vežemo i poremećaje spavanja, što se pripisuje abnormalnostima u sekreciji melatonina. Poremećaji spavanja kod djece s poremećajem iz spektra autizma prisutni su u 40-85% slučajeva te uključuju kraće trajanje sna, buđenje više puta po noći te dulje vrijeme koje je potrebno da se zaspi. Neke studije pronašle su povezanost poremećaja spavanja i razvojne regresije kod autizma kao i abnormalnosti u genima povezanim s cirkadijskim ritmom. Osim svega navedenog, dobro je poznata i abnormalna imunosna funkcija kod pojedinaca s autizmom, a koja uključuje pojavu raznih upala te abnormalnu regulaciju citokina. Također, djeca s poremećajem iz autističnog spektra imaju 2 puta veću vjerojatnost za razvoj alergija na hranu od ostale djece, kao i 28% veću vjerojatnost za razvoj respiratornih alergija kao i 50% veću vjerojatnost za razvoj kožnih alergija (Guifeng i sur., 2018).

2.4. Nutritivni status

Djeca s poremećajem iz autističnog spektra često imaju neadekvatan unos raznih nutrijenata što može biti posljedica selektivnosti prema hrani te raznih patoloških stanja koja se često javljaju uz autizam. Danas se smatra kako djeca s poremećajem iz autističnog spektra imaju 5 puta veću šansu da razviju poremećaje u prehrani kao što su selektivnost prilikom odabira hrane, odbijanje hrane te premali unos hrane u odnosu na ostalu zdravu djecu (Madra i sur., 2020). Kod djece s autizmom uočena je visoka stopa pretilosti što se često pripisuje fizičkim poteškoćama i komorbiditetima koji prate autizam. Osim pretilosti, može se i javiti pothranjenost unatoč adekvatnom energetsom unosu zbog maldigestije i malapsorpcije vezane uz neke od

komorbiditeta. Također, djeca s poremećajem iz autističnog spektra pokazuju selektivnost prema hrani u većoj mjeri no što je to uobičajeno te biraju hranu prema teksturi, mirisu i boji. Istraživanje iz 1998. godine (Cornish, 1998) pokazuje kako je od 17 ispitane djece s autizmom njih 59% bilo voljno konzumirati manje od 20 namirnica, a zanimljiva studija iz 2004. godine (Schreck i sur., 2004) pokazuje kako su neka djeca s poremećajem iz autističnog spektra preferirala samo visokokaloričnu hranu kao što su prženi krumpirići i prženi pileći medaljoni zbog njihove žute boje. Selektivnost se također može očitovati u inzistiranju da se uvijek jede na istoj lokaciji ili da se koristi samo određeni pribor za jelo. Smatra se da je selektivnost u izboru hrane posljedica disfunkcije senzorske integracije, odnosno pretjerane osjetljivosti na podražaje. Istraživanje koje su proveli Herdon i sur. 2009 pokazalo je kako djeca s poremećajem iz autističnog spektra konzumiraju više vitamina B i E u odnosu na kontrolnu skupinu. Također je ustanovljeno kako konzumiraju manje mlijeka i mliječnih proizvoda što možemo povezati s prehranom bez glutena i kazeina na koju se često odlučuju roditelji djece s autizmom. Studija koju su proveli Zimmer i suradnici 2012. godine prijavljuje pak smanjenu konzumaciju vitamina B12, prenizak unos proteina, kalcija te vitamina D. Sharp i sur. su 2018 na uzorku od 279 djece s poremećajem autističnog spektra ustanovili neadekvatan unos vitamina D, A, E, kalcija, cinka, vlakana i folne kiseline. Istraživanje koje je 2015 godine provela Škapin, a gdje su prikupljeni podaci za analizu nutritivnog statusa djece s poremećajem iz autističnog spektra putem trodnevnog dnevnika prehrane, pokazalo je kako od 11 ispitane djece njih 100% premašilo preporuke za unos proteina, dok ih je većina premašila i preporučene vrijednosti za ugljikohidrate te ukupni dnevni energetske unos. Za skoro sve vitamine B skupine (osim folata) utvrđen je unos viši od preporučenog, dok je unos vitamina E i K bio ispod preporučene razine. Unos vitamina D bio je nedostatan kod sve ispitane djece, a skoro polovica ispitanika zabilježilo je i nedostatan unos vitamina A. Za skoro sve minerale zabilježen je adekvatan unos, izuzev kalcija i željeza. Istraživanje iz 2009. (Herdon i sur., 2009) pronašlo je niži unos željeza, kalcija i vitamina D, te povišen unos vitamina B i E u odnosu na kontrolnu skupinu, međutim autori ipak zaključuju kako djeca iz obje grupe imaju prenizak unos raznih nutrijenata. Većina istraživanja provedenih na ovom području ustvari daje različite rezultate te je teško donijeti konačni sud o tome koji su to specifični nutrijenti koji su manjkavi kod djece s autizmom. Najčešće se prijavljuje manjak kalcija, vitamina D i vitamina B skupine. Manjak kalcija i vitamina D može biti posljedica dijete bez glutena i kazeina koja se često prakticira. Unos makronutrijenata (proteina, masti i ugljikohidrata) uglavnom varira, a isto možemo zaključiti i za ukupni dnevni energetske unos.

2.5. Nutritivne intervencije

2.5.1. Prehrana bez glutena i kazeina (GFCF)

Prehrana bez glutena i kazeina jedna je od najčešćih nutritivnih intervencija na koju se odlučuju roditelji djece s poremećajem iz spektra autizma. Ovaj način prehrane podrazumijeva eliminaciju glutena, bjelancevine koja se nalazi u pšenici, raži i ječmu te eliminaciju kazeina, proteina kojeg nalazimo u mlijeku. Najčešći razlog provođenja ove vrste prehrane leži u činjenici da se probavom glutena i kazeina oslobađaju opioidni peptidi, odnosno egzorfini (gluteomorfin i kazomorfin) za koje se smatra da mogu imati ulogu u patogenezi autizma. Ovi opioidi mogu uzrokovati upalne procese u gastrointestinalnom traktu. Upalni procesi u gastrointestinalnom traktu povezani su s hiperpermeabilnosti crijeva, što onda povećava mogućnost da opioidni peptidi izvrše svoj sistemski učinak i imaju negativan utjecaj na ponašanje, pažnju, učenje i komunikaciju. Važno je napomenuti kako egzorfini imaju nizak afinitet za opioidne receptore te da u proteinima koje unosimo hranom postoje i aminokiselinski ostaci s antagonističkim djelovanjem na opioidne receptore. Osim toga, zasad još ne postoje istraživanja koja su uspjela dokazati abnormalno visoke koncentracije opioidnih peptida u plazmi ili živčanom sustavu djece s poremećajem iz spektra autizma. Međutim, svejedno ne treba ni zanemariti brojne pozitivne učinke prehrane bez glutena i kazeina koje su dokazala brojna istraživanja. Iako rezultati istraživanja učinkovitosti ove vrste prehrane variraju, nisu uočeni nikakvi štetni učinci. Istraživanje provedeno 2002. godine (Knivsberg i sur., 2002) pokazuje kako su djeca na prehrani bez glutena i kazeina ostvarila značajan napredak u vidu smanjenja karakterističnih autističnih obilježja u odnosu na kontrolnu skupinu. Slične rezultate pokazuje i istraživanje iz 2010 (Whiteley i sur., 2010) gdje su djeca na ovoj prehrani pokazala poboljšanja u vidu socijalne interakcije, pažnje te hiperaktivnosti. Međutim, postoje i istraživanja koja nisu zabilježila značajne razlike (Elder i sur., 2006, Hyman i sur., 2015). Ono što je važno napomenuti je kako postoje podaci o neadekvatnom unosu nekih mikronutrijenata (posebno kalcija) kod djece koja prakticiraju ovaj način prehrane, stoga je prehranu potrebno isplanirati kako ne bi došlo do deficita niti jednog nutrijenta. Uz sve navedeno, možemo zaključiti da ova vrsta prehrane može pomoći kod nekih simptoma autizma, međutim potrebno je obratiti pozornost na adekvatan prehrambeni unos.

2.5.2. Ketogena prehrana

Ketogena prehrana temelji se na izrazito niskom unosu ugljikohidrata, umjerenom unosu proteina te visokom unosu masti, pri čemu oko 80% dnevnog energetskeg unosa dolazi od masti. U nedostatku ugljikohidrata, tijelo počinje proizvoditi ketonska tijela (β -hidroksibutirat, acetoacetat i aceton) te primarni izvor energije postaju masti. Premda je danas popularna kao metoda redukcije tjelesne mase, ketogena prehrana se kao nutritivna intervencija najčešće spominje kod liječenja epilepsije pri čemu ima antikonvulzivne mehanizme. Neki od mehanizama djelovanja uključuju modifikacije sustava neurotransmitera, poboljšanje mitohondrijske funkcije kao i smanjenje oksidativnog stresa. Također može doći do reguliranja abnormalne cerebrokortikalne ekscitacije/inhibicije te poboljšanja neurološke aktivnosti. Svi ovi pozitivni učinci ketogene prehrane koji su uočeni kod tretmana epilepsije, a pogotovo pozitivni učinci na mitohondrijsku funkciju, dovode do zaključka kako bi ketogena prehrana mogla pomoći u ublažavanju određenih simptoma poremećaja iz autističnog spektra. Istraživanje iz 2017. (Ruskin i sur., 2017) na miševima koji su pokazivali antisocijalno ponašanje te određena repetitivna ponašanja konzistentna s fenotipom autističnog poremećaja, pokazalo je kako ketogena prehrana doprinosi značajnom smanjenju ovih simptoma. Istraživanje koje su 2003. godine proveli Evangeliou i sur., pokazalo je pozitivan ishod ketogene prehrane na 18 od 30 ispitanice djece s autizmom. Prilikom procjene poboljšanja autističnih simptoma korištena je Ljestvica za procjenu dječjeg autizma. Uz sve navedeno, neka istraživanja potvrđuju i promjene crijevnog mikrobioma (Nerwell i sur., 2016), dok su roditelji djece koja su prakticirala modificiranu ketogenu prehranu bez glutena i kazeina prijavili poboljšanja u vidu zadržavanja fokusa i kontakta očima, hiperaktivnosti te zanimanja za druge ljude. Istraživanje iz 2017. (El Rashidi i sur., 2017) uspoređivalo je učinak prehrane bez glutena i kazeina u odnosu na ketogenu prehranu kod djece s poremećajem iz spektra autizma. Obje su grupe pokazale poboljšanje određenih simptoma (za procjenu korištene Ljestvica za procjenu dječjeg autizma te Evaluacijski test za procjenu autizma), međutim bolje je rezultate ostvarila grupa na ketogenoj prehrani i to u pogledu kognitivnih sposobnosti te društvene interakcije. Unatoč pozitivnim rezultatima primjene ove vrste prehrane kod djece s poremećajem iz spektra autizma, važno je napomenuti da je kod istraživanja prisutno i dosta limitirajućih faktora kao što su vrlo mali broj ispitanika, razlike između duljine trajanja dijeta te njenog sastava, vrlo visoka stopa odustajanja ispitanika za vrijeme trajanja istraživanja te nutritivni deficiti.

S obzirom na to da je broj namirnica dosta ograničen, a unos ugljikohidrata drastično smanjen, postoji rizik od preniskog unosa prehrambenih vlakana. Ukoliko se ketogena prehrana prakticira kroz dulji vremenski period, može doći i do deficita raznih vitamina i minerala kao što su vitamin B1, folat, kalcij, magnezij, željezo i cink.

2.5.3. Specifična dijeta s ugljikohidratima

Specifična dijeta s ugljikohidratima je način prehrane koji je primarno osmišljen za liječenje celijakije dvadesetih godina prošloga stoljeća. Također se može primjenjivati i kod Chronove bolesti, ulceroznog kolitisa, divertikulitisa te kroničnog proljeva. Cilj ovog načina prehrane je reducirati simptome malapsorpcije ugljikohidrata te rast patogene intestinalne mikrobiote putem restrikcije unosa složenih ugljikohidrata. Umjesto toga se preporuča viši unos monosaharida kroz određeno voće, povrće, med te orašaste plodove. Razlog za implementaciju ove dijeta kod djece s autizmom potječe od činjenice da je otežana probava ugljikohidrata ponekad prisutna kod pojedinaca s poremećajem iz autističnog spektra te da može doprinijeti komorbiditetima gastrointestinalnih simptoma kao i određenim bihevioralnim simptomima. Barnhill i sur. (2018) istraživali su učinak specifične dijeta s ugljikohidratima na gastrointestinalne poteškoće četverogodišnjeg dječaka s poremećajem iz autističnog spektra kojem je također dijagnosticiran sindrom fragilnog X. Nakon 16 tjedana uočeno je poboljšanje gastrointestinalnih simptoma (primarno kroz konzistentnost stolice) te redukcija nekih bihevioralnih simptoma kao što su repetitivno i ritualističko ponašanje, specifični strahovi te poboljšanje memorije. Premda ovaj način prehrane daje obećavajuće rezultate i često se koristi kao dijetetička intervencija bez kliničkog i stručnog vodstva, na ovom je području provesti dodatna istraživanja s obzirom na to da su dokazi za ovaj način prehrane prilično manjkavi.

2.5.4. Ostale intervencije

Polinezasićene masne kiseline (PUFA) predstavljaju jedan od ključnih faktora u normalnom razvoju mozga te imaju važnu ulogu u formiranju pamćenja i razvoju kognitivnih funkcija, pa sukladno tome mnoga istraživanja sugeriraju kako deficit PUFA može imati ulogu u patogenezi

autizma. Istraživanje provedeno 2016. godine (Jory, 2016) utvrdilo je značajno nižu razinu dokozaheksaenske (DHA), eikozapentaenske (EPA) te arahidonske (AA) masne kiseline, kao i snižen omjer omega 3 naprama omega 6 masnih kiselina kod pojedinaca s poremećajem iz spektra autizma. Bent i sur. u svome su istraživanju pokazali pozitivan učinak suplementacije omega 3 masnim kiselinama na hiperaktivnost ispitane djece s poremećajem iz spektra autizma. Slične su rezultate dobili Amminger i sur., (2007) dok su Yui i sur. (2012) pronašli pozitivan učinak suplementacije s DHA i AA na 13 ispitanika s autizmom i to u vidu poboljšanja socijalne interakcije. Razna su istraživanja pronašla i povišenu razinu oksalata u plazmi kod osoba s autističnim poremećajem. Korisna bakterija *Oxalobacter formigenes* metabolizira oksalat te na taj način prevenira njegov prijelaz kroz krv do mozga. Zbog različitih poteškoća u gastrointestinalnom traktu, uključujući i neuravnoteženu gastrointestinalnu floru, ova bakterija često zna biti slabo prisutna kod osoba s poremećajem iz autističnog spektra. Oksalat se potom nakuplja u organizmu te može uzrokovati razne poteškoće u radu živčanog sustava. Kao posljedica toga, prehrana siromašna oksalom počinje se koristiti kao nutritivna intervencija kod osoba s autizmom, međutim dokazi za njenu djelotvornost prilično su slabi. Osim svih navedenih načina prehrane, u kontekstu nutritivnih intervencija kod autizma spominje se još i dijeta s niskim udjelom fermentabilnih ugljikohidrata (Low-FODMAP) te prehrana koja isključuje unos bilo kakvih aditiva i bojila. FODMAP može doprinijeti smanjenju nekih gastrointestinalnih poteškoća, a inače se koristi kao nutritivni pristup kod sindroma iritabilnog crijeva.

2.6. Suplementi

2.6.1. Probiotici

Gastrointestinalni problemi jedan je od najčešćih komorbiditeta kod pojedinaca s autizmom, a brojna istraživanja potvrđuju povezanost težine bihevioralnih simptoma s gastrointestinalnim simptomima. Brojna su istraživanja pronašla razlike u mikrofiori pojedinaca s poremećajem iz spektra autizma u odnosu na kontrolnu skupinu. Neke od tih razlika uključuju niže razine bakterijskih vrsta kao što su *Prevotella*, *Coprococcus* te *Veillonellaceae*, kao i povišen broj bakterijske vrste *Clostridium*. Bakterijski rod *Clostridium* se inače povezuje sa tjeskobom, stresom te raznim bihevioralnim simptomima kod djece s autizmom. Crijevni mikrobiom stimulira

diferencijaciju stanica gastrointestinalnog trakta promovirajući oslobađanje hormona i neurotoksina koji utječu na mozak i ponašanje. Nadalje, mikrobiota može proizvoditi i neuroaktivne metabolite, te na taj način utjecati na vagusni živac i posljedično mijenjati ponašanje (Cox i Weiner, 2018). U posljednje se vrijeme sve više istražuju pozitivni učinci suplementacije probioticima s ciljem poboljšanja nekih simptoma autizma putem povoljnog utjecaja na crijevnu mikrofloru. Probiotici su živi mikroorganizmi koji, ako se konzumiraju u odgovarajućoj dozi kao dodatak hrani, imaju pozitivan učinak na zdravlje domaćina. Probiotici mogu ublažiti gastrointestinalnu disfunkciju kroz smanjenje hiperpermeabilnosti crijeva te stabilizaciju intestinalne barijere putem povećane produkcije mucina (Berding i Donovan, 2018). Također sudjeluju u proizvodnji probavnih enzima koji metaboliziraju potencijalno toksične supstance te moduliraju imunski odgovor. Razna istraživanja pokazuju redukciju crijevnih upalnih procesa te stabilizaciju crijevne mikrobiote kada se primjenjuju probiotici (Tomova i sur., 2015) kao i značajno poboljšanje simptoma karakterističnih za autizam nakon tri mjeseca suplementacije (Shaaban i sur., 2018). Postoji nekoliko mogućih mehanizama djelovanja probiotika na poboljšanje simptoma karakterističnih za autistični poremećaj. Jedan od njih vezan je za teoriju opioidnih peptida te se smatra se da probiotici mogu pomoći u procesiranju međuprodukata razgradnje glutena bez da ometaju propusnost crijeva. Također se smatra kako mogu pomoći regulirati disbiozu mikrobioma te smanjiti produkciju endotoksina i njihov utjecaj na živčani sustav, što bi u konačnici smanjilo hiperpermeabilnost crijeva. Iz svega navedenog možemo zaključiti kako suplementacija probioticima može pridonijeti smanjenju gastrointestinalnih poteškoća kod pojedinaca s autističnim poremećajem.

2.6.2. Folat i vitamin B₁₂

Folat ili vitamin B₉ neophodan je za mnoge metaboličke funkcije u organizmu. U biokemijskom putu razgradnje folata sudjeluju mnogi enzimi te različite grupe vitamina B, uključujući B₆ i B₁₂. Nakon što se molekule folata apsorbiraju u ileumu, one se reduciraju i metaboliziraju u jetri u formu 5-metilTHF te se koriste u stanici za sintezu DNA i RNA, kao i za konverziju homocisteina u metionin. Metionin je esencijalna aminokiselina potrebna za sintezu S-adenozilmetionin (SAM) koji predstavlja jedan najvažnijih metilirajućih agenasa. Prijenosom metilne skupine SAM se konvertira u S-adenozil-homocistein (SAH), a on se potom hidrolizira do homocisteina i adenoza.

Kada je prisutan deficit metionina ili je niska koncentracija SAM, homocistein se remetilir uz B₁₂ kao kofaktor te folnu kiselinu kao supstrat. Bioraspoloživost folata ovisi o vitaminu B₁₂ pa pri manjku vitamina B₁₂ nastaje i manjak folata, a nakuplja se homocistein. Kod osoba s poremećajem iz spektra autizma često je prisutna smanjena razina metilacije kao i smanjen antioksidativni kapacitet, što je jedan od razloga za suplementaciju vitaminom B₁₂. Provedena su brojna istraživanja nutritivnog statusa djece s autizmom te se često prijavljuje manjak vitamina B skupine, posebice vitamina B₁₂, B₆ i B₉. Često se deficit ova tri vitamina pojavljuje istovremeno. Istraživanje koje su 2011. proveli Adams i suradnici pokazuje kako je dodatak vitaminskih/mineralnih pripravaka kod djece s autizmom povećao razinu metilacije. Također se istražuje i suplementacija s metil-B12 (metilkobalaminom) pa je tako istraživanje iz 2016. godine pokazalo kako je suplementacija s metil-B12 subkutano kod djece s autizmom dovela do poboljšanja u staničnom metilacijskom kapacitetu ispitane djece (Hendren i sur., 2016). Osim toga, autizam se često povezuje i s manjkom folata, a razna istraživanja sugeriraju kako je suplementacija folatom kod trudnica povezana i s nižim rizikom za razvoj autističnog poremećaja. Osim toga, pojedinci s poremećajem iz autističnog spektra često imaju i manjak folata u cerebrospinalnoj tekućini. Ovaj se deficit u nekim slučajevima objašnjava antagonističkim djelovanjem cirkulirajućih serumskih autoantitijela na receptore za folat pri čemu blokiraju sintezu folata i transport u cerebrospinalnu tekućinu. U ovome se slučaju može preporučiti suplementacija folatom.

2.6.3. Vitamin C

Kao što je već ranije spomenuto, kod djece s autizmom često je prisutan i smanjen antioksidativni kapacitet, a s obzirom da vitamin C sudjeluje u brojnim procesima antioksidacije, često se koristi kao suplement kod djece s poremećajem iz autističnog spektra. Oksidativni stres kod pojedinaca s autizmom mjeri se kroz produkte lipidne peroksidacije, razinu glutaciona te putem antioksidansa uključenih u reakcije usmjerene protiv slobodnih radikala. Biomarkeri lipidne peroksidacije često su povišeni kod osoba s autizmom, dok su antioksidativni serumski proteini (transferin i ceruloplazmin) smanjeni. Nadalje, postoji pozitivna korelacija između smanjene razine ovih proteina i gubitka stečenih jezičnih vještina kod djece s autizmom (Chauhan i Chauhan, 2006). Osim oksidativnog stresa, zbog restriktivnog prehrambenog unosa i režima prehrane na koje se odlučuju roditelji ove djece, često može biti prisutan i deficit vitamina C. Postoji i nekoliko

zabilježenih slučajeva skorbuta kod djece s autizmom, za koji je poznato da se javlja uslijed kroničnog manjka vitamina C. Jedan takav slučaj zabilježen je kod desetogodišnjeg dječaka s dijagnozom autizma kod kojeg su simptomi skorbuta pogrešno tumačeni kao osteomielitis (Kinlin i sur., 2018). Randomizirana, dvostruko slijepa studija u trajanju od tri mjeseca određivala je utjecaj umjerene doze multivitaminskih/mineralnih pripravaka na djecu s dijagnozom autističnog poremećaja te je zabilježeno značajno poboljšanje gastrointestinalnih problema kao i problema sa spavanjem (Adams i Holloway, 2004). Pozitivan utjecaj suplementacije visokom dozom vitamina C možemo vidjeti i u istraživanju iz 1993. gdje je zabilježeno smanjenje nekih simptoma karakterističnih za autizam (Dolske i sur., 1993). U prilog ovim rezultatima ide i istraživanje koje su proveli Adams i sur. (2011) gdje je nakon suplementacije vitaminom C kod djece s autizmom značajno smanjena razina oksidativnog stresa (izraženo kao omjer oksidiranog i reduciranog glutationa).

2.6.4. Vitamin B₆ i magnezij

Vitamin B₆ ima ulogu u sintezi neurotransmitera, a s obzirom na to da pojedinci s poremećajem iz spektra autizma pokazuju neke simptome koji se tumače kao posljedica poteškoća u sustavu neurotransmitera, smatra se da bi vitamin B₆ mogao pomoći u ublažavanju tih poteškoća. Primjena megavitaminskih tretmana započela je pedesetih godina prošlog stoljeća kada su se koristili za liječenje shizofrenije. Vitamin B₆ (piridoksin) jedan je od prvih suplemenata za koji je zabilježen pozitivan učinak na jezične vještine djece s dijagnozom autizma, a dodatna su istraživanja pokazala slične rezultate. Kasnije su zabilježene i neke nuspojave suplementacije velikim dozama vitamina B₆ kao što su iritabilnost i pretjerana osjetljivost na zvukove, što je dovelo do kombinacije piridoksina s magnezijem koji je te nuspojave otklanjao. Međutim, unatoč povoljnim ishodima nekih istraživanja, važno je napomenuti da recentnije meta analize provedenih studija zaključuju kako ne postoji nikakva osnova za preporuku suplementacije vitaminom B₆ i magnezijem. U pitanje se dovodi kvaliteta provedenih studija, a osim toga Američko udruženje psihijatara kao i Američka akademija pedijatara zaključuje kako tretman mega dozama ovog vitamina nije opravdan.

2.6.5. Karnitin

Često se spominje i suplementacija karnitinom. Karnitin se sintetizira u ljudskom organizmu iz aminokiselina lizina i metionina te ima esencijalnu ulogu u metabolizmu masnih kiselina. Endogeni karnitin biosintetizira se u organizmu kroz četiri koraka, pri čemu važnu ulogu ima TMHLE gen jer upravo on kodira za prvi enzim u ovome procesu. Mutacija TMHLE gena pronađena je kod četverogodišnjeg dječaka s autizmom kod kojeg je ispitivan utjecaj suplementacije karnitinom (Ziats i sur., 2015). Dječak je doživio dvije epizode neuro-razvojne regresije te mu je ustanovljen deficit karnitina. Nakon suplementacije regresija je završila te je počeo pokazivati napredak u vidu socijalne interakcije. Slični slučajevi, kao i činjenica da se u pojedinaca s autizmom ponekad prijavljuju niske razine karnitina u plazmi, sugerira kako suplementacija karnitinom ponekad može biti korisna. Potrebno je naglasiti kako je ta suplementacija korisna kod pojedinaca koji imaju poremećaj sinteze karnitina (10-20% slučajeva), dok za ostale vjerojatno nije potrebna (Demarquoy i Demarquoy, 2019).

2.6.6. Cink

Cink se također često suplementira kod djece s autizmom. Cink ima važnu ulogu u regulaciji neurogeneze te sudjeluje u kognitivnom razvoju i održava normalnu funkciju mozga. Stopa incidencije deficita cinka kod pojedinaca s autističnim poremećajem značajno je viša u odnosu na ostalu djecu iste dobi (Pfaender i Grabrucher, 2014). Deficit cinka posebno je naglašen u vrlo ranoj dobi, a neka su istraživanja pronašla sniženu razinu cinka kod djece s dijagnozom autizma te djece s poremećajem hiperaktivnosti i deficita pažnje (Yasuda i sur., 2011). Neki podaci pokazuju da osobe s poremećajem iz spektra autizma imaju sniženu razinu cinka u crvenim krvnim stanicama i do 40%, što predstavlja rizik od oksidativnog stresa (Kawicka i Regulaska-Ilow, 2013). Međutim, pretjerani unos cinka može negativno utjecati na funkcije probavnog sustava. Unatoč tome, cink se često koristi kao tretman u liječenju simptoma autizma. Cink također može negativno utjecati na status bakra u organizmu. Zabilježeno je kako djeca s autizmom često imaju povećan omjer bakra u odnosu na cink, što se ponekad povezuje s akumulacijom teških metala u organizmu. Zbog nedostatka recentnijih istraživanja o utjecaju suplementacije cinkom na pojedince s autističnim poremećajem, teško je donijeti konačni sud o benefitima ovog tretmana te možemo zaključiti kako se suplementacija preporuča ako je zabilježen deficit.

2.6.7. Vitamin D

Kod djece s autizmom vrlo često se prijavljuje manjak vitamina D. Osim za liječenje deficita, benefiti suplementacije vitaminom D očituju se kroz protuupalna svojstva, regulaciju T stanica, očuvanju mitohondrijske funkcije te regulacije glutaciona u mozgu. Neki autori naglašavaju i važnost vitamina D u regulaciji serotonina te sugeriraju kako bi suplementacija vitaminom D mogla biti učinkovita metoda povećanja koncentracije serotonina u mozgu bez negativnih posljedica (Patrick i Ames, 2014).

2.6.8. Željezo

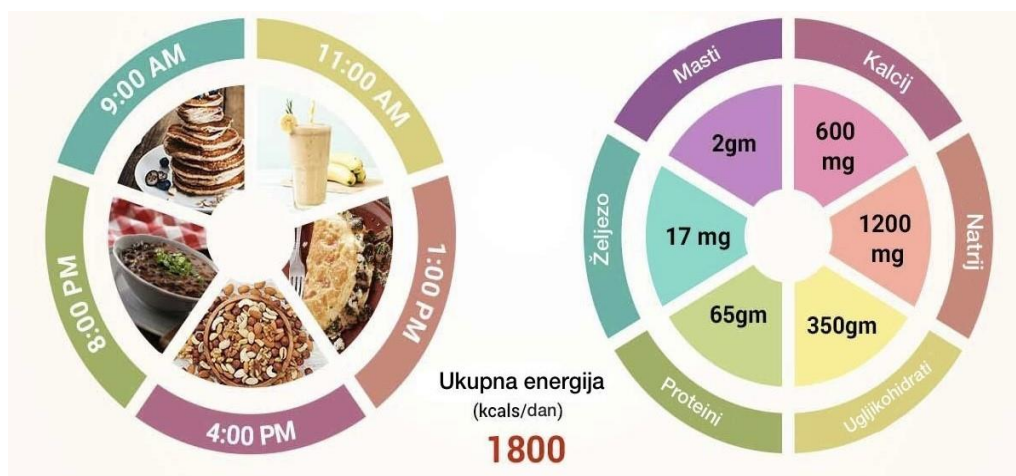
Osim svega navedenog, primjenjuje se i suplementacija željezom, čiji je deficit često zabilježen kod djece s autizmom. Već je spomenuto kako djeca s poremećajem iz spektra autizma često imaju poteškoća sa spavanjem, a neka istraživanja pokazuju kako suplementacija željezom može imati pozitivan utjecaj na obrazac spavanja (Dosman i sur., 2007).

2.7. Konceptualni modeli

Konceptualni (idejni) model predstavlja prikaz sustava te prenosi određenu ideju tj. daje logiku radu sustava korištenjem simbola i vizualizacijom problema pri čemu koristi dijagrame te različite boje i oblike.

2.7.1. Konceptualni modeli u nutricionizmu

U nutricionizmu se pomoću konceptualnih modela nastoji dati logiku sustavima koji obrađuju problematiku struke, sljedivosti procesa te za vizualizaciju određene problematike radi njenog pojednostavnjenja. S obzirom na to da svako dijete s poremećajem iz spektra autizma ima različite potrebe koje vrlo često ovise o komorbiditetima, teško je generalizirati s raspodjelom nutrijenata. Međutim, neki konceptualni modeli mogu dati približnu sliku o tome kako iskoristiti dostupne informacije i primijeniti ih u svakodnevnom životu (slika 1).

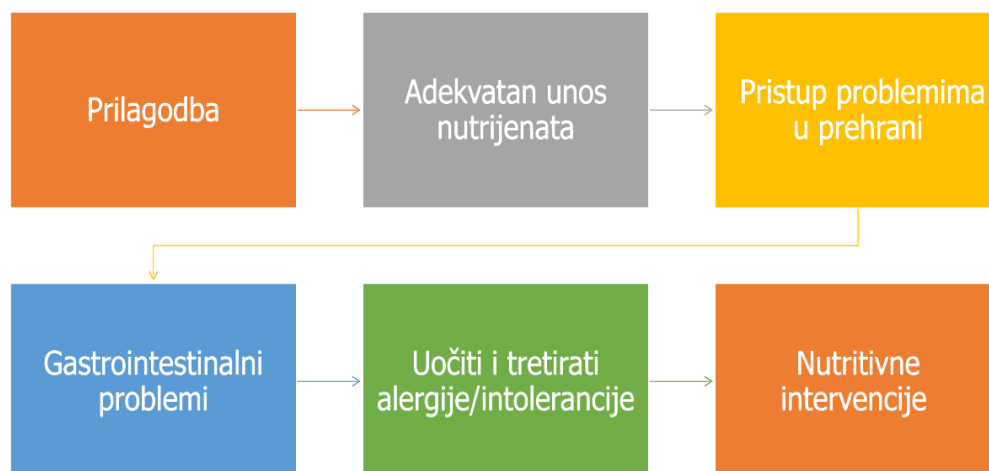


Slika 1: Konceptualni model korišten u prikazu preporučenog udjela određenih skupina namirnica za pojedince s autizmom (Firdous i Kovvada, 2021)

2.7.2. Autizam i konceptualni modeli

U ovom radu prikazani su najčešći komorbiditeti koji prate autizam, kao i ostali problemi koji uključuju selektivnost u odabiru hrane i česte deficite pojedinih nutrijenata. Također je dan pregled najčešćih nutritivnih intervencija kao i njihov učinak na simptome koji su karakteristični za ovaj poremećaj. Uzimajući sve podatke u obzir, izrađen je i konceptualni model kao pomoć nutritivnom pristupu kod autističnog poremećaja (Slika 2). Postupna prilagodba djeteta na promjene u prehrani trebao bi biti prvi korak s obzirom na to da je jedno od obilježja autizma "inzistiranje na istom". Također bi bilo korisno upoznati se s DRI vrijednostima (dnevni referentni unos, engl. Dietary Reference Intakes, DRI) i koristiti ih kao okvirni vodič s obzirom na to da ova djeca mogu imati različite potrebe za pojedinim nutrijentima. Spomenuto je već kako djeca s poremećajem iz spektra autizma pokazuju selektivnost prema hrani te često imaju poteškoće senzorske integracije zbog čega ima averziju prema određenim teksturama, mirisima, okusima i bojama. Potonje se može ublažiti posebnim terapijama dok se obrazac jedenja može ustaliti biranjem određenog vremena za hranjenje te micanjem onoga što bi djetetu moglo odvrćati pažnju za vrijeme obroka. Gastrointestinalni problemi česta su pojava te je u ovome radu navedeno koje intervencije doprinose ublažavanju ovih poteškoća. Gastrointestinalne poteškoće također mogu biti i posljedica nekih alergija i intolerancija na hranu pa je važno prepoznati i izbaciti problematične namirnice. Također, pregledom literature ustanovljeno je kako je

primjenom pojedinih nutritivnih intervencija (uključujući i primjenu suplemenata) moguće utjecati na ublažavanje pojedinih simptoma autizma.



Slika 2: Nutritivni pristup kod djece s autizmom prikazan kao konceptualni model

Roditelji će vrlo često pribjeći potrazi informacija na internetu te je iz tog razloga u nastavku analizirana energetska-nutritivna ponuda jednog tjednog jelovnika.

3. EKSPERIMENTALNI DIO

3.1. Ispitanici

Ciljana skupina ispitanika su djeca dobi 4-6 godina čija je dnevna energetska potreba oko 1600 kcal tj. 6700 kJ (Vučemilović i Vujić Šisler, 2007).

3.2. Metode

Smjernice prehrambene regulacije metabolizma autistične djece i djece s poremećajima iz spektra autizma (Doreswamy i sur., 2020) su prevedene kako bi se prikazala uspješna primjena osnovnih načela konceptualnog modeliranja.

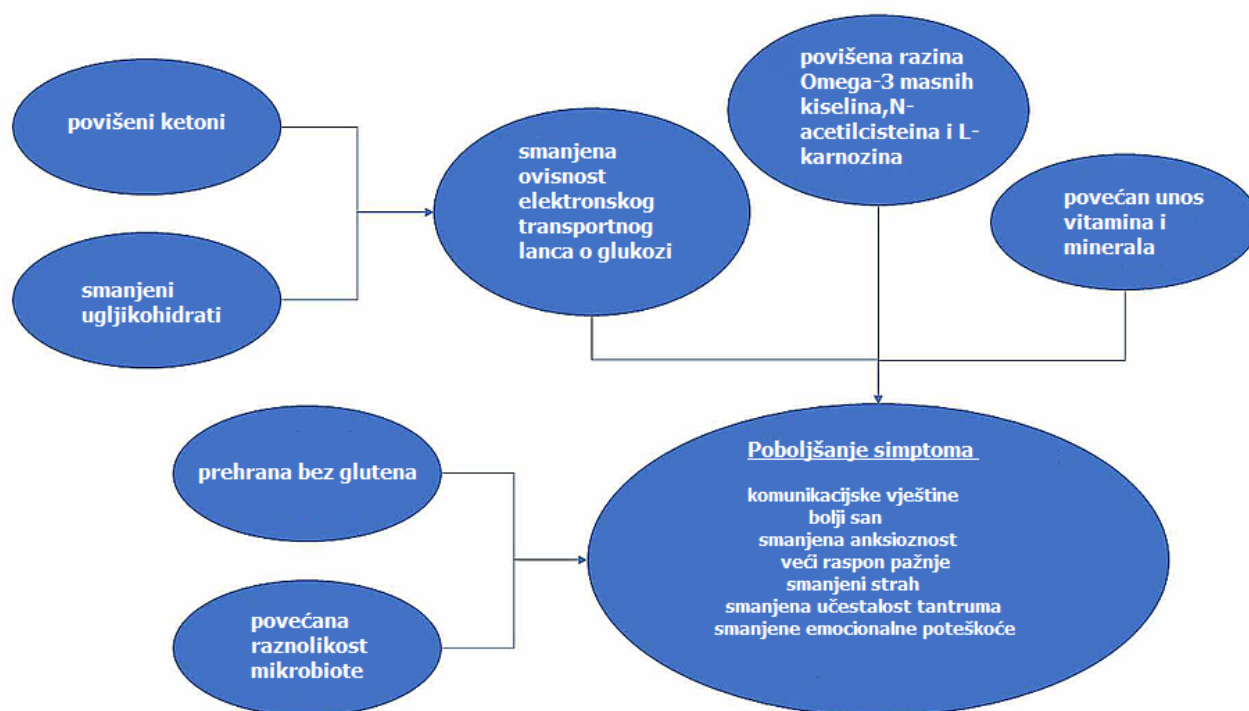
Preuzeti su jelovnici dostupni na internetu (prilog 1) te su prema danima za svaki obrok izračunate energetske i nutritivne ponude. Primjenom USDA tablica kemijskog sastava namirnica v. 19 (USDA, 2008) izračunata je energetska i nutritivna ponuda za jela iz tablice priloga 1.

Iz dnevnih energetskih i nutritivnih ponuda su izračunate prosječne vrijednosti s pripadnim standardnim devijacijama. Korišten je Box-Whisker-ov graf u prikazu za distribuciju energije za pojedine obroke kao i za prosječne udjele makronutrijenata.

U kontekstu predloženih jelovnika i njihove analize, komentirane su dodatne upute (prilog 2) analizirane su u poglavlju rezultati.

4. REZULTATI I RASPRAVA

Stav znanstvenika koji se bave autizmom i poremećaja koji su iz spektra autizma (Doreswamy i sur., 2020) jasno naglašavaju važnost prehrane i njihove aktivnosti što su jasno prikazali (slika 3) u konceptualnom modelu koji slijedi:

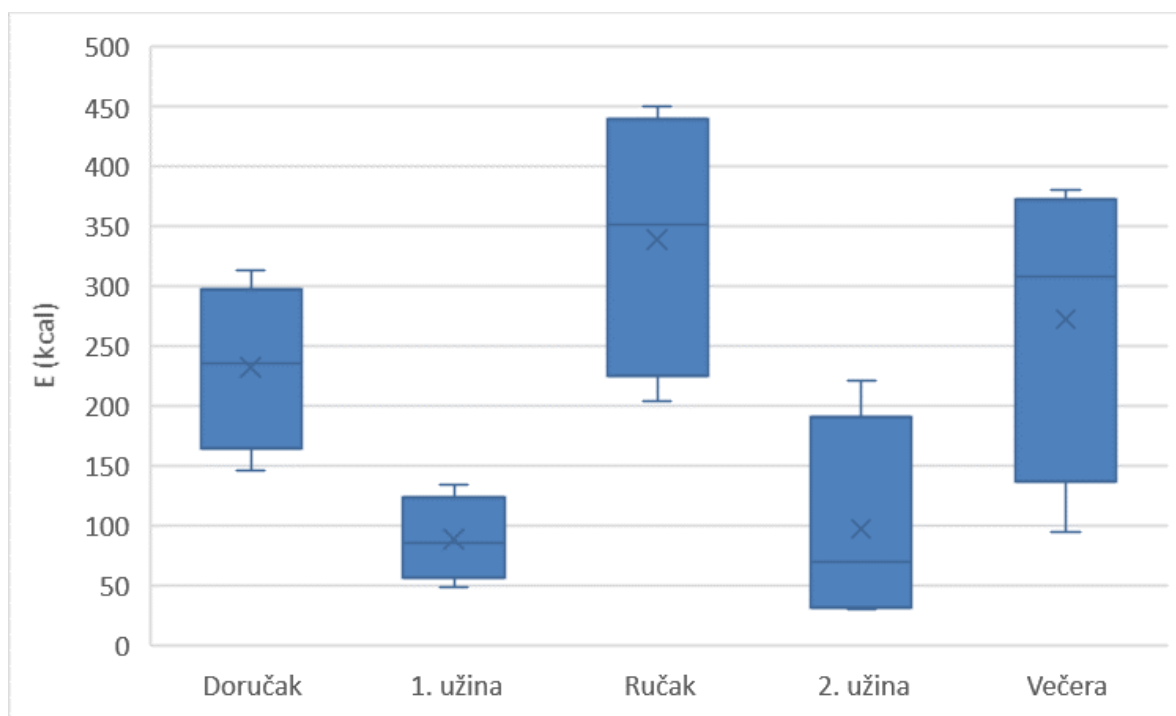


Slika 3: Prehrambena regulacija metabolizma u autistične i djece s poremećajima iz spektra autizma (Doreswamy i sur., 2020)

Zbog obilja dostupnih informacija te mogućnosti krive interpretacije istih, vrlo je važno konzultirati se s nutricionistom koji će, osim izrade plana prehrane, također educirati roditelje te osigurati individualan pristup problemu.

Tjedni jelovnik predložen u Prilogu 1, analiziran je u kontekstu energetske distribucije prema ponuđenih pet obroka. Kako je i u teorijskom dijelu naglašeno (Schreck i sur., 2004) iznimno je važno držati se ustaljenih navika/rutine te se tako predlaže određeno vrijeme za pojedini obrok: Doručak, u vremenu od 8:00-8:30, prijepodnevni međuobrok u 11:00-11:30, ručak u 14:00-14:30, poslijepodnevna užina od 16:00-16:30 te večera, 20:00-20:30 (Firdous i Kovvada, 2021).

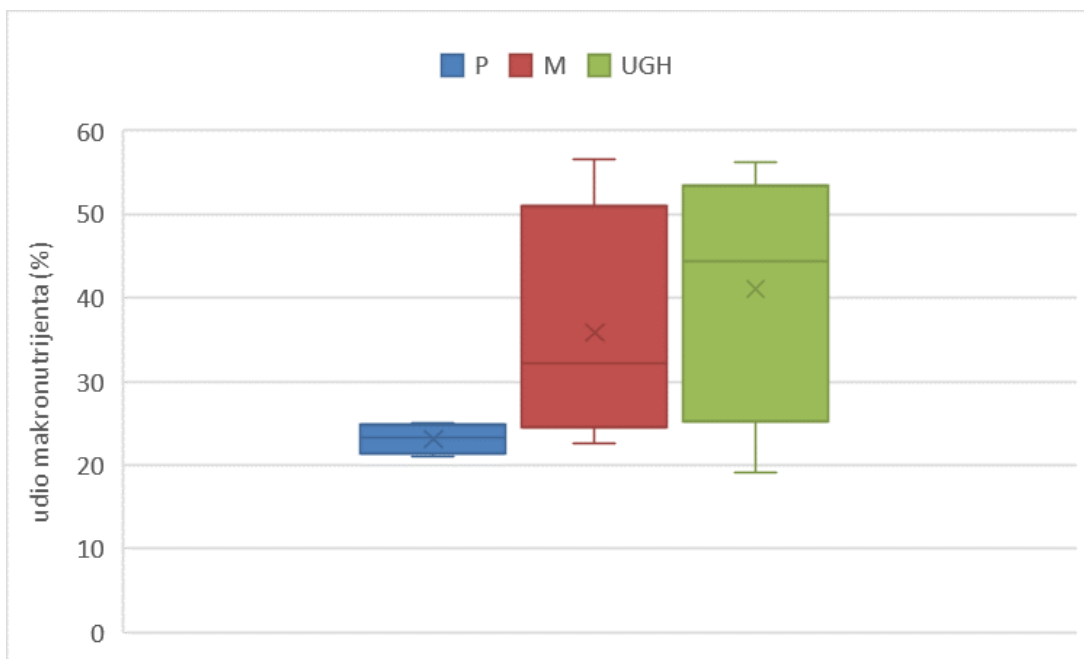
Prema rezultatima prikazanim na slici 4, vidljiva je energetska dominacija glavnih obroka i to redom, ručak kao najobilniji (340 ± 113 kcal), nakon čega slijedi večera (272 ± 130 kcal) te doručak (233 ± 70 kcal). Prosječne energetske vrijednosti prijedpodnevne užine su 88 ± 40 kcal, a poslijepodnevne 100 ± 88 kcal. Međutim prema rezultatima iz tablice 1 vidljivo je kako se iz tih jelovnika namiruje prosječno 900 kcal/dan, što je znatno ispod preporučenih vrijednosti od 1600 kcal/dan (Večemić i Vujić Šisler, 2007).



Slika 4: Distribucija energije kroz ponuđene dnevne obroke

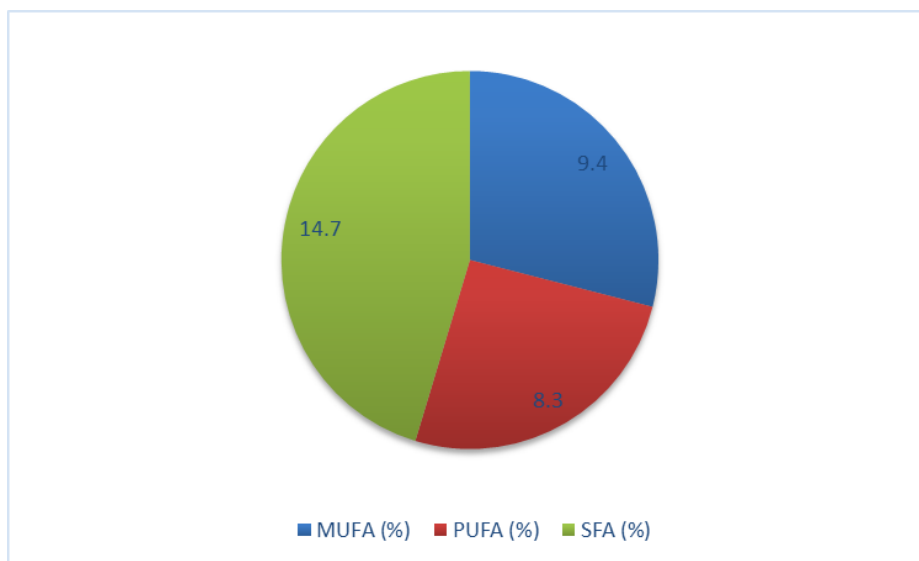
Udio proteina i ugljikohidrata u skladu je s preporukama (EFSA,2010) dok je udio masti blago povišen, što je vidljivo na slici 5. U tablici 1 predložen je prosječni dnevni unos energije i ostalih promatranih nutrijenata te je vidljivo kako prosječni unos energije iznosi 870 kcal/dan što je preniska vrijednost za djecu koja su starija od godinu dana.

U samim predloženim jelovnicima od Firdous i Kovvada (2021) ne navodi se kako bi kravlje mliječne proizvode trebalo zamijeniti biljnima, te se ne navodi izbjegavanje glutena, umjetnih sastojaka, dodanih šećera i slično (prilog 2) već je nužno dodatno proučiti preporuke prehrane za regulaciju metabolizma autistične, i djece s poremećajima iz spektra autizma (Doreswamy i sur., 2020).



Slika 5. Prosječan udio makronutrijenata u dnevnom energetsom unosu

Obzirom na naglašenu ulogu i važnost kvalitetnih masti u prehrani (slika 6), analiziran je i odnos udjela zasićenih, mononezasićenih i polinezasićenih masnih kiselina. Udio zasićenih masnih kiselina trebao bi iznositi manje od 10% (WHO,2020) te je iz slike 6 vidljivo je kako to nije slučaj kod jelovnika preuzetog sa interneta te bi unos zasićenih masti trebao biti znatno niži.



Slika 6: Prosječan udio masti u dnevnom energetsom unosu

Ovaj jelovnik dobar je primjer ponude jela i namirnica, međutim iz nekoliko je nedostataka vidljivo kako je za optimalnu ponudu potrebna stručna osoba, odnosno nutricionist koji će uskladiti sve potrebe pojedinca za energijom i nutrijentima.

Tablica 1: Prosječan dnevni unos energije i nutrijenata (prema jelovnicima priloga 1)

promatrano	Srednja vrijednost $\pm$ st. devijacija	Preporuke*
Energija (kcal)	869,2 $\pm$ 14,9	1600
Energija (kJ)	3638,4 $\pm$ 62,4	6690
Voda (g)	704,5 $\pm$ 381,4	-
Proteini (g)	48,8 $\pm$ 3	40-60
Masti (g)	36,3 $\pm$ 15,9	53-62
Ugljikohidrati (g)	86,8 $\pm$ 42,5	200-240
MUFA (g)	9 $\pm$ 7,8	-
PUFA (g)	8 $\pm$ 6,3	-
SFA (g)	14,1 $\pm$ 9,7	$\leq$ 18
Kolesterol (mg)	150,7 $\pm$ 65	-
Prehrambena vlakna (g)	9,5 $\pm$ 3,9	> 16
Vitamin A (μ g RAE)	530,6 $\pm$ 543	700
Vitamin E (mg)	2,9 $\pm$ 1,3	8
Vitamin K (μ g)	34 $\pm$ 9,1	20
Vitamin D (μ g)	0 $\pm$ 0	5
Tiamin (mg)	0,7 $\pm$ 0,2	0,8
Riboflavin (mg)	0,6 $\pm$ 0,1	0,9
Niacin (mg)	10,1 $\pm$ 3,3	10
Pantotenska kiselina (mg)	2,4 $\pm$ 0,8	4
Vitamin B6 (mg)	1 $\pm$ 0,3	0,5
Folat (μ g)	147,9 $\pm$ 77,1	300
Vitamin B12 (μ g)	1,8 $\pm$ 1,9	1,5
Vitamin C (mg)	97,6 $\pm$ 108,3	70
Kalcij (mg)	353,9 $\pm$ 280,1	700
Željezo (mg)	8,5 $\pm$ 2,2	8
Magnezij (mg)	206,7 $\pm$ 45,2	120
Fosfor (mg)	634 $\pm$ 68,2	600
Cink (mg)	4,1 $\pm$ 0,4	5
Bakar (μ g)	964 $\pm$ 63,8	500-1000
Mangan (mg)	2,3 $\pm$ 1	1,5-2
Selen (μ g)	63,2 $\pm$ 25,4	15-45
Natrij (mg)	465 $\pm$ 210,9	410

*Vučemilović i Vujić Šisler (2007), djeca 4-6 godina

U tablici 1 su crveno označene vrijednosti onih promatranih značajki prehrane, po jelovnicima iz priloga 1, koje značajno odstupaju od preporučenih. Za vitamin D se pokazalo kako u USDA tablicama za izabrane namirnice „nema” vitamina.

Upravo navedeno ukazuje kako internetski izvori koji će biti „prva informacija“ nisu usklađeni s potrebama i osnovnim načelima iznimno specifičnih obrazaca prehrane kao što je prehrana autistične djece i djece s poremećajima iz spektra autizma. Iz tog razloga, važna je intervencija stručne osobe, odnosno nutricionista koji će sve specifične potrebe ove djece uskladiti te osigurati individualan pristup problemu.

Nutricionist će se najprije konzultirati s roditeljima i djetetom kako bi se utvrdile averzije prema određenoj hrani te poteškoće kao što su gastrointestinalni problemi, problemi sa spavanjem, antropometrijske karakteristike i ostale potrebne informacije. Nakon prikupljenih podataka i procjene trenutnih prehrambenih obrazaca, nutricionist će preporučiti individualnu prehranu koja će ispuniti sve energetske i nutritivne potrebe djeteta. Ovaj korak uključuje optimiranje jelovnika prema dobi djeteta i njegovim specifičnim prehrambenim potrebama. Također može roditeljima pružiti uvid u najnovija saznanja vezana za nutritivne intervencije kao što su prehrana bez glutena i kazeina ili ketogena prehrana te pružiti objektivno mišljenje o benefitima i potencijalnim problemima ovih prehrambenih intervencija. Vrlo je važno da nutricionist roditeljima pruži i edukativni aspekt ovog procesa te ih uputi na pravi izvor informacija. Edukativni aspekt ovog procesa može pomoći roditeljima pri snalaženju u obilju informacija koje su dostupne o prehrani djece s poremećajem iz spektra autizma. Nutricionist također može surađivati i s terapeutom kako bi se razvio individualan program pomoći kod hranjenja. Ovo može uključivati optimiranje prostora gdje se jede, npr. prilagodbu svjetla, zvukova i mirisa koji bi djetetu mogli odvrćati pažnju. Na ovaj način moguće je postići optimalan tretman u vidu prehrane koji može dovesti do ublažavanja simptoma karakterističnih za autistični poremećaj.

5. ZAKLJUČAK

- Autizam često prate komorbiditeti izravno ili neizravno povezani s prehranom, stoga se posljednjih godina sve više istražuje utjecaj prehrane na patofiziologiju ovog poremećaja kao i utjecaj na simptome autizma.
- Zbog raznih komorbiditeta te selektivnosti u izboru hrane, kod ove se djece često bilježi manjak raznih nutrijenata. Prehrana bez glutena i kazeina najčešće je korištena nutritivna intervencija te se njenom primjenom mogu ostvariti poboljšanja u vidu socijalne interakcije, pažnje, hiperaktivnosti te može pridonijeti smanjenu gastrointestinalnih poteškoća.
 - Primjena konceptualnih modela mogla bi biti od velike pomoći kod prikaza pozitivnih utjecaja ketogene prehrane i specifične dijeta s ugljikohidratima.
- Osim navedenih intervencija, često se primjenjuje i suplementacija vitaminima, mineralima i ostalim pripravcima. Suplementacija vitaminom C može smanjiti razinu oksidativnog stresa, dok željezo ima pozitivan utjecaj na obrazac spavanja koji je često poremećen kod djece s poremećajem iz spektra autizma.
 - Karnitin može biti koristan kod pojedinaca s poremećajem sinteze karnitina, dok za ostale nije potrebna suplementacija. Za vitamin D je poznato kako ima protuupalna svojstva, a osim toga je važan za očuvanje mitohondrijske funkcije koja je vrlo često narušena kod djece s autizmom.
 - Suplementacijom probioticima postiže se redukcija crijevnih upalnih procesa te doprinosi ublažavanju gastrointestinalne disfunkcije čime se posljedično smanjuje hiperpermabilnost crijeva.
- Konceptualni model/i pokazuju pojednostavljeni prijenos osnovnih informacija kao što su preporuke i intervencije koje se koriste kod prehrambene regulacije metabolizma u autistične djece i djece s poremećajima iz spektra autizma.
- Unatoč nizu informacija dostupnih na internetu, analiza predloženih jelovnika pokazuje kako je potrebno provesti niz dodatnih usklađenja takvih jelovnika (sa smjernicama, preporukama i sl.) te je nutricionist i njegova znanja nezaobilazni element u sigurnijem planiranju jelovnika koji neće dovesti do energetskeg i nutritivnog deficita, koji mogu dodatno ugroziti imunološki sustav pojedinca.

6. POPIS LITERATURE

Adams J., Audhya T., McDonough-Means S., Rubin R.A., Quig, D., Geis, E., Gehn, E., Loresto, M., Mitchell, J., Atwood, S., Barnhouse, S., Lee, W. (2011) Effect of a vitamin/mineral supplement on children and adults with autism *BMC Pediatr.* **11**:111.

Adams, J.B., Holloway, C. (2004) Pilot Study of a Moderate Dose Multivitamin/Mineral Supplement for Children with Autistic Spectrum Disorder. *J Altern Complement Med* **10**: 1033-1039

Amminger GP, Berger GE, Schäfer MR, Klier C, Friedrich MH, Feucht M. (2007) Omega-3 fatty acids supplementation in children with autism: a double-blind randomized, placebo-controlled pilot study *Biol Psychiatry* **61**(4):551–553.

Asperger, H. (1944) Die „Autistischen Psychopathen“ im Kindesalter. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten* **117**:76–136

Barnhill, K., Devlin, M., Moreno, H. T., Potts, A., Richardson, W., Schutte, C., Hewitson, L., (2018) Brief report: Implementation of a specific carbohydrate diet for a child with autism spectrum disorder and Fragile X Syndrome. *Journal of Autism and Developmental Disorders* **50**: 1800–1808.

Beggiano, A., Peyre, H., Maruani, A., Scheid, I., Rastam, M., Amsellem, F., Gillberg, C.I., Leboyer, M., Bourgeron, T., Gillberg, C., Delorme R. (2017) Gender Differences in Autism Spectrum Disorders: Divergence Among Specific Core Symptoms. *Autism Research* **10**: 680–689.

Bent S, Bertoglio K, Ashwood P, Bostrom A, Hendren RL. (2011) A pilot randomized controlled trial of omega-3 fatty acids for autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord* **41**: 545–54.

Berding, K., & Donovan, S. M. (2018). Diet can impact microbiota composition in children with autism spectrum disorder. *Frontiers in Neuroscience* **12**:1–16.

Bujas-Petković Z. (2000) Autizam i autizmu slična stanja (Pervazivni razvojni poremećaji). *Paediatr Croat*, **44**: 217-222.

Cepanec, M., Šimleša S., Stošić J. (2015) Rana dijagnostika poremećaja iz autističnog spektra – teorija, istraživanja i praksa. *Klinička psihologija* **2**:203-224.

Chauhan, A., Chauhan, V. (2006) Oxidative stress in autism. *Pathophysiology* **13**:171–181.

Cornish E (1998) A balanced approach towards healthy eating in autism. *J Hum Nutr Diet.* **11**:501-509.

Cox LM, Weiner HL. (2018) Microbiota signaling pathways that influence neurologic disease. *Neurotherapeutics* **15**(1): 135–145.

Demarquoy, C., Demarquoy J. (2019) Autism and carnitine: A possible link. *World J Biol Chem.* **10**: 7–16.

Doeniyas C. (2018) Dietary interventions for autism spectrum disorder: New perspectives from the gut-brain axis. *Physiol Behav.* **194**: 577-582.

Dolske M.C., Spollen J., McKay S., Lancashire E., Tolbert L. (1993) A preliminary trial of ascorbic acid as supplemental therapy for autism. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* **17**(5):765-774.

Doreswamy S., Bashir A., Guarecuco, J.E., Lahori S.,, Baig A.,, Narra L.R., Patel P., Heindl S.E. (2020) Effects of Diet, Nutrition, and Exercise in Children With Autism and Autism Spectrum Disorder: A Literature Review. <<https://www.cureus.com/articles/45247-effects-of-diet-nutrition-and-exercise-in-children-with-autism-and-autism-spectrum-disorder-a-literature-review>> Pristupljeno 7. rujna, 2021.

Dosman C.F., Brian J.A., Drmic I.E., Senthilselvan, A., Harford, M.M., Smith, R.W., Sharieff, W., Zlotkin, S.H., Moldofsky, H., Roberts, S.W. (2006) Children with Autism: effect of iron supplementation on sleep and ferritin. *Dev. Med. Child Neurol.* **48**: 1006-1011.

EFSA (2010) European Food Safety Authority [https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/toc/10.1002/\(ISSN\)1831-4732.021217](https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/toc/10.1002/(ISSN)1831-4732.021217) pristupljeno 10. rujna 2021.

El-Rashidy, O., El-Baz, F., El-Gendy, Y., Khalaf, R., Reda, D., Saad, K. (2017). Ketogenic diet versus gluten free casein free diet in autistic children: A case-control study. *Metabolic Brain Disease*, **32**:1935–1941

Evangelidou A, Vlachonikolis I, Mihailidou H, Spilioti M, Skarpalezou A, Makaronas N (2003) Application of a ketogenic diet in children with autistic behavior: pilot study. *J Child Neurol.* **18**(2):113–118

Filipek PA, Juranek J, Nguyen MT, Cummings C, Gargus JJ. (2004). Relative carnitine deficiency in autism. *J Autism Dev Disord*, **34**:615–23

Firdous DH, Kovvada D.T. (2021) Diet Chart For Autism <<https://www.lybrate.com/topic/autism-diet>> Pristupljeno 7. rujna, 2021.

Fombonne, E. (2003). The prevalence of autism. *Journal of the American Medicine Academy*, **289**: 87–91

Gillis, J. M., Callahan, E. H., Romanczyk, R. G. (2010). Assessment of social behavior in children with autism: The development of the behavioral assessment of social interactions in young children. *Research in Autism Spectrum Disorders* **5**: 351-360.

Grant WB, Cannell JJ. (2013) Autism prevalence in the United States with respect to solar UV-B doses: an ecological study *Dermatoendocrinol.* **5**:159–64

Guifeng X.U., 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 Network Open* **2**:1-9.

Harrison Elder J., Shankar, M., Shuster, J., Theriaque, D., Burns, S., Sherrill L. (2006) The Gluten-Free, Casein-Free Diet In Autism: Results of A Preliminary Double Blind Clinical Trial. *Journal of Autism and Developmental Disorders* **36**: 413-420.

Hendren R, James S.J., Widjaja F., Lawton, B., Rosenblatt, A., Bent, S. (2016) Randomized, placebo-controlled trial of methyl B12 for children with autism. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* **26**:774–783.

Herdon A., DiGuseppo C., Johnson S.L. (2009) Does nutritional intake differ between children with Autism Spectrum Disorders and children with typical development? *J. Autism Dev. Disord.*, **39**: 212-22

Hyman, S.L., Levy, S.E., Myer, S.M. (2020) Identification, Evaluation, and Management of Children With Autism Spectrum Disorder. *Pediatrics* **145**: 1-66.

Hyman, S.L., Stewart, P.A., Foley, J. (2016) The Gluten-Free/Casein-Free Diet: A Double-Blind Challenge Trial in Children with Autism. *J Autism Dev Disord* **46**:205–220

Jory J. (2016) Abnormal fatty acids in Canadian children with autism. *Nutrition* **32**: 474–477.

- Kawicka A., Regulska-Ilow B. (2013) How nutritional status, diet and dietary supplements can affect autism. A review. *Rocz Panstw Zakl Hig.* **64**:1-12.
- Kanner L. (1943) Autistic disturbances of affective contact. *Nervous Child* **2**:217-250
- Kinlin, L.M., Blanchard, A., Silver S., Morris, S.K. (2018) Scurvy as a mimicker of osteomyelitis in a child with autism spectrum disorder. *International Journal of Infectious Diseases* **69**: 99–102.
- Knivsberg, A.M., Reichelt, K.L., Høiena, T., nødland, M. (2002) A Randomised, Controlled Study of Dietary Intervention in Autistic Syndrome. *Nutritional Neuroscience* **5**: 251–261.
- Lai M.C., Lombardo M.V., Baron-Cohen S. (2014) Autism. *Lancet* **383**:896-910.
- Lai, M.C., Baron-Cohen S., Buxbaum, J.D. (2015) Understanding autism in the light of sex/gender. *Molecular Autism* **6**:1-5.
- Lee RWY, Corley MJ, Pang A (2018) A modified ketogenic gluten-free diet with MCT improves behavior in children with autism spectrum disorder. *Physiol Behav* **188**:205–211
- Ljubičić, M., Šare, S., Markulin, M. (2015). Temeljne informacije o zdravstvenoj njezi osoba s autizmom. *Sestrinski glasnik* **19**: 231-233.
- Madra, M., Ringela, R., Margolis, K.G. (2020) Gastrointestinal Issues and Autism Spectrum Disorder. *Child Adolesc Psychiatric Clin N Am.* **29**: 501–513.
- Navarro, F., Liu, Y., Rhoads, J.M. (2016) Can probiotics benefit children with autism spectrum disorders? *World J Gastroenterol.* **22**: 10093-10102.
- Newell CB, Bomhof MR, Reimer RA (2016) Ketogenic diet modifies the gut microbiota in a murine model of autism spectrum disorder. *Mol Autism* **7**:1-6
- Patrick R.P., Ames B.N. (2014) Vitamin D hormone regulates serotonin synthesis. Part 1: relevance for autism. *FASEB J* **28**:2398-413.
- Pfaender S., Grabrucker, A.M. (2014) Characterization of biometal profiles in neurological disorders. *Metallomics.* **6**: 960–977.
- Rossignol D.A., Frye R.E. (2012) Mitochondrial dysfunction in autism spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis. *Mol Psychiatry* **17**:290–314.

Ruskin DN, Murphy MI, Slade SL, Masino SA. (2017) Ketogenic diet improves behaviors in a maternal immune activation model of autism spectrum disorder. *PLoS One* **12**: 1-14

Sandler R.H., Finegold S.M., Bolte E.R., Buchanan C.P., Maxwell A.P., Väisänen M.L., (2000) Short-term benefit from oral vancomycin treatment of regressive-onset autism. *J Child Neurol* **15**(7):429–435.

Schreck, K.A.; Williams, K.; Smith, A.F. (2004) A comparison of eating behaviors between children with and without autism. *J. Autism Dev. Disord.* **34**, 433–438

Shaaban S.Y., El Gendy Y.G., Mehanna N.S. (2018) The role of probiotics in children with autism spectrum disorder: a prospective, open-label study. *Nutr Neurosci.* **21**:676–681.

Sharp, W.G., Postorino, V., McCracken, C.E., Berry, R.C., Criado, K.K., Burrell, L., Scahill, L. (2018) Dietary Intake, Nutrient Status, and Growth Parameters in Children with Autism Spectrum Disorder and Severe Food Selectivity: An Electronic Medical Record Review. *J Acad Nutr Diet* **10**:1943-1950.

Smith, S.E., Li, J., Garbett, K., Mirnics, K., Patterson, P.H. (2007) Maternal Immune Activation Alters Fetal Brain Development through Interleukin-6 *The Journal of Neuroscience* **27**:10695–10702.

Tomova A.H., Husarova V, Lakatosova S. (2015) Gastrointestinal microbiota in children with autism in Slovakia. *Physiol Behav.* **138**:179–187.

Volkmar, F., Chawarska, K., Klin, A. (2005). Autism in Infancy and Early Childhood. *Annual Review of Psychology* **56**: 315-336.

Vučemilović LJ., Vujić Šisler LJ. (2007) Prehrambeni standard za planiranje prehrane djece u dječjim vrtiću - jelovnici i normativi. HUMS, Zagreb.

Whiteley, P., Haracopos, D., Knivsberg, A.M., Reichelt, K.L., Parlar, S., Jacobsen, J., Seim, A., Pedersen, L., Schondel, M., Shattock, P. (2010) The ScanBrit randomised, controlled, singleblind study of a gluten- and casein-free dietary intervention for children with autism spectrum disorders. *Nutritional Neuroscience* **13**: 87-100.

WHO (2021) World Health Organisation <<https://www.who.int/standards/classifications/classification-of-diseases>> Pristupljeno 8.rujna 2021.

WHO (2020) World Health Organisation <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/healthy-diet>> pristupljeno 10.rujna 2021

Williams JG, Higgins JP, Brayne CE. Systematic review of prevalence studies of autism spectrum disorders. *Arch Dis Child*. 2006, **91**:8–15

Yasuda, H., Yoshida, K., Yasuda, Y., Tsutsui, T. (2011) Infantile zinc deficiency: Association with autism spectrum disorders. *Sci Rep*. **1**: 129.

Yui K, Koshiba M, Nakamura S., (2012) Effects of large doses of arachidonic acid added to docosahexaenoic acid on social impairment in individuals with autism spectrum disorders. *J Clin Psychopharmacol*. **32**:200–206.

Zafeiriou, D.I., Ververi, A., Vargiami, E. (2007) Childhood autism and associated comorbidities. *Brain & Development* **29**: 257–272.

Ziats, M.N., Comeaux M.S., Yang Y., Scaglia F., Elsea S.H., Sun Q., Beaudet A.L., Schaaf C.P. (2015) Improvement of regressive autism symptoms in a child with TMLHE deficiency following carnitine supplementation. *Am J Med Genet*. **167**:2162–2167.

Zimmer MH, Hart LC, Manning-Courtney P, Murray DS, Bing NM, Summer S. (2012) Food variety as a predictor of nutritional status among children with autism. *J Autism Dev Disord.*, **42**:549-556.

7. PRILOZI

Prilog 1. Plan prehrane (Firdous i Kowada, 2021)

Ponedjeljak	
Doručak (8:00-8:30 AM)	Salata s povrćem i 2 bjelanjka (1 šalica)+sok od naranče(1 čaša)
Međubrok (11:00-11:30 AM)	Kokosova voda (1 čaša)
Ručak (2:00-2:30 PM)	Kvinoja s povrćem (1 šalica)
Međubrok (4:00-4:30 PM)	Voćni smoothie (1 čaša)
Večera (8:00-8:30 PM)	Tikvica i salata s kozicama s naribanim kokosom (1 šalica)
Utorak	
Doručak (8:00-8:30 AM)	Paleo tart s kokosom i borovnicama (1/2 šalice) i 1 čaša soka od ananasa
Međubrok (11:00-11:30 AM)	Kokosova voda (1 čaša)
Ručak (2:00-2:30 PM)	Pečeni losos i riža (1 šalica)
Međubrok (4:00-4:30 PM)	Voda s iscijeđenim sokom limete (1 čaša)
Večera (8:00-8:30 PM)	Salata sa slanutkom i indijskim svježim sirom (1/2 šalice)
Srijeda	
Doručak(8:00-8:30AM)	Smoothie (banana, limun, jagode, jogurt) + 5-6 badema
Međubrok (11:00-11:30AM)	Svježi sir (1/2 šalice) s medom (2 jušne žlice)

Ručak (2:00-2:30PM)	Pečeni losos s kokosovim mlijekom (1 šalica)
Međubrok (4:00-4:30PM)	4-5 badema i 5-6 groždica
Večera (8:00-8:30PM)	Salata s avokadom, kozicama i jogurtom (1/2 šalice)
Četvrtak	
Doručak (8:00-8:30AM)	Kvinoja s jabukom i orasima (1 šalica)
Međubrok (11:00-11:30AM)	Grožđe (1 šalica)
Ručak (2:00-2:30PM)	Zeleni tajlandski curry s piletinom i rižom (1 šalica)
Međubrok (4:00-4:30PM)	Jogurt (1/2 šalice) s krastavcem narezanim na trakice (4)
Večera (8:00-8:30PM)	Juha od leće s rižom (1/2 šalice)
Petak	
Doručak (8:00-8:30AM)	Muesli s mlijekom i jagodama (1 šalica)
Međubrok (11:00-11:30AM)	Kokosova voda (1 čaša)
Ručak (2:00-2:30PM)	Pečena piletina i salata od kvinoje (1 šalica)
Međubrok (4:00-4:30PM)	Mrkva narezana na trake (4) sa senfom i korijanderom
Večera (8:00-8:30PM)	Riba sa salatam od špinata i jogurta (1 šalica)
Subota	
Doručak (8:00-8:30AM)	Kajgana (2 jaja) s pečenom rajčicom (2) i gljivama (1/2 šalice) i zeleni čaj (1 šalica)

Međuobrok (11:00-11:30AM)	Nar (1/2 šalice)
Ručak (2:00-2:30PM)	Curry s kokosom i rižom (1 šalice)
Međuobrok (4:00-4:30PM)	Svježe rajčice s malo soli (2 rajčice srednje veličine)
Večera (8:00-8:30PM)	Salata s povrćem
Nedjelja	
Doručak (8:00-8:30AM)	Palačinke sa zobenim brašnom (4-5 malih) + javorov sirup (2 jušne žlice)
Međuobrok (11:00-11:30AM)	Shake s bananom (1 čaša)
Ručak (2:00-2:30PM)	Omlet s gljivama (1 serviranje)
Međuobrok (4:00-4:30PM)	Sušeno voće
Večera (8:00-8:30PM)	Curry s grahom (1/2 šalice) i ¼ svježeg limuna

Prilog 2. Dodatne preporuke (Firdous i Kovvada, 2021)

Hrana koju je potrebno izbjegavati:

1. Mliječni proizvodi: Kada kazein dospije u želudac, proizvodi se egzorfin koji se veže za opioidne receptore što može uzrokovati otežanu koncentraciju, imunost na bol te omamljenost
2. Gluten: Tijelo može početi proizvoditi antitijela za gluten, posljedično uzrokujući upalne procese
3. Kukuruz : Nema posebnih benefita od konzumacije ove namirnice
4. Šećer: Izbjegavanje šećera i rafiniranih ugljikohidrata može imati pozitivan utjecaj na koncentraciju te može smanjiti impulzivnost
5. Umjetni sastojci: Izbjegavati aditive, konzervanse, umjetna bojila, umjetne okuse i umjetne zaslađivače

Ostali korisni savjeti:

1. Ograničiti unos hrane i pića slabe nutritivne vrijednosti (brza hrana)
2. Ponuditi adekvatne porcije: na tanjuru ne smije biti previše niti premalo
3. Pokušati hranu učiniti zanimljivijom koristeći različite oblike i boje
4. Ponuditi novu hranu u početku dana (kada dijete nije sito ili umorno)
5. Ponuditi novu/drugačiju hranu kada je dijete gladno ili žedno
6. Ako je moguće, uključiti dijete u pripremu hrane
7. Vitaminske i mineralne suplemente usitniti i dodati u hranu (dodati u npr. maslac od kikirikija kojemu se okus neće promijeniti)
8. Imati pri ruci omiljenu igračku kako se dijete ne bi igralo s hranom već s igračkom

Namirnice jednostavne za konzumaciju:

1. Zamjene za mlijeko: osigurati proizvod koji je bez kazeina
2. Kruh bez glutena: proizvode se od npr. rižinog brašna te je okus i tekstura drugačija
3. Zamjena za sir: utvrditi da proizvod ne sadrži kazein
4. Meso: Važno je provjeriti sastojke pretpakiranog ili smrznutog mesa jer neki začini mogu sadržavati gluten
5. Ostalo: svježe voće i povrće siguran je izvor hrane koja ne sadrži gluten ili kazein

Izjava o izvornosti

Izjavljujem da je ovaj završni rad izvorni rezultat mojeg rada te da se u njegovoj izradi nisam koristio drugim izvorima, osim onih koji su u njemu navedeni.

Ana Krpan