

# Utjecaj prehrane na status bolesti kod djece i adolescenata s poremećajem iz spektra autizma

---

Maraš, Sara

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:159:449726>

*Rights / Prava:* [Attribution-NonCommercial-NoDerivs 3.0 Unported / Imenovanje-Nekomercijalno-Bez prerađivanja 3.0](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-11-14**



*Repository / Repozitorij:*

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



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

**Sara Maraš**  
7619/N

**Utjecaj prehrane na status bolesti kod djece i adolescenata s poremećajem  
iz spektra autizma**

**Završni rad**

**Predmet:** Osnove dijetoterapije

**Mentor:** Prof. dr. sc. *Ines Panjkota Krbavčić*

**Zagreb, 2021.**

## TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

Završni rad

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

**Zavod za poznavanje i kontrolu sirovina i prehrambenih proizvoda  
Laboratorij za kemiju i biokemiju hrane**

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

**Utjecaj prehrane na status bolesti kod djece i adolescenata s poremećajem  
iz spektra autizma**

***Sara Maraš, 0058213100***

**Sažetak:** Poremećaj iz spektra autizma (PSA) odnosi se na niz stanja koje karakterizira određeni stupanj narušenog socijalnog ponašanja, komunikacije i jezika te uzak raspon interesa i aktivnosti koji su ponavljajući i jedinstveni za pojedinca. Javlja se kod djece u razvoju, a zbog heterogenosti simptoma i manjka kvalitetne terapije liječnici i odgajatelji sve više se oslanjaju na nutritivne intervencije s ciljem ublažavanja simptoma. Cilj ovog istraživanja bio je napraviti pregled znanstvene literature i istražiti utjecaj prehrane na status bolesti i ublažavanje njenih simptoma. Rezultati istraživanja pokazali su da je najefikasnija metoda liječenja bila bezglutenska dijeta bez kazeina koja je, osim na gastrointestinalne simptome, povoljno utjecala na kognitivne i socijalne vještine djece. Također, kombinacija probiotika i prebiotika značajno je smanjila učestalost gastrointestinalnih komplikacija u djece s PSA. Uz individualan pristup svakom djetetu i prilagođenu prehranu, važna je edukacija roditelja i zdravstvenih djelatnika s ciljem ublažavanja simptoma i poboljšanja kvalitete života djece s PSA.

**Ključne riječi:** autizam, djeca, prehrana, terapija

**Rad sadrži:** 25 stranica, 1 slika, 1 tablica, 83 literaturna navoda, 0 priloga

**Jezik izvornika:** hrvatski

**Rad je u tiskanom i elektroničkom obliku pohranjen u knjižnici**

**Prehrambeno-biotehnološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Kačićeva 23,  
10 000 Zagreb**

**Mentor:** prof. dr. sc. Ines Panjkota Krbavčić

**Pomoć pri izradi:** Anja Vukomanović, mag. nutr.

**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 Food Quality Control**  
**Laboratory for Chemistry and Biochemistry**

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

**The impact of diet on disease status in children and adolescents with autism spectrum disorder**

***Sara Maraš, 0058213100***

**Abstract:** Autism Spectrum Disorder (ASD) refers to a set of conditions characterized by some degree of impaired social behavior, communication, and language, and a narrow range of interests and activities that are repetitive and unique to the individual. It occurs in developing children, and due to the heterogeneity of symptoms and lack of quality therapies, clinicians and caregivers increasingly rely on nutritional interventions to alleviate symptoms. The aim of this study was to review the scientific literature and examine the impact of diet on disease status and symptom relief. The results of the study showed that the most effective treatment method was a gluten-free diet without casein, which had a positive effect on the children's cognitive and social skills in addition to gastrointestinal symptoms. The combination of probiotics and prebiotics also significantly reduced the incidence of gastrointestinal complications in children with ASD. In addition to an individual approach to each child and an adapted diet, it is important to educate parents and healthcare professionals with the aim of alleviating symptoms and improving the quality of life of children with ASD.

**Keywords:** autism, children, diet, therapy

**Thesis contains:** 25 pages, 1 figure, 1 table, 83 references, 0 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, 10 000 Zagreb**

**Mentor:** PhD Ines Panjkota Krbavčić, Full professor

**Technical support and assistance:** Anja Vukomanović, MSc

**Defence date:** 13th September, 2021.

## **Sadržaj**

<b>1. Uvod</b> .....	<b>1</b>
<b>2. Teorijski dio</b> .....	<b>2</b>
2.1. Poremećaji iz spektra autizma i utjecaj na prehranu .....	2
2.1.1. Poremećaji hranjenja i nutritivni deficiti .....	3
2.1.2. Zdravstveni status djece i adolescenata s PSA .....	6
2.2. Prehrana i suplementacija u djece i adolescenata s PSA.....	7
2.2.1. Dijeta bez glutena i kazeina .....	7
2.2.2. Ketogena dijeta .....	9
2.2.3. Primjena probiotika i prebiotika .....	11
2.2.4. Dodaci prehrani .....	13
2.3. Uloga roditelja i odgajatelja .....	15
<b>3. Zaključak</b> .....	<b>17</b>
<b>4. Literatura</b> .....	<b>18</b>

## 1. Uvod

Poremećaj iz spektra autizma (PSA) odnosi se na niz stanja koje karakterizira određeni stupanj narušenog socijalnog ponašanja, komunikacije i jezika te uzak raspon interesa i aktivnosti koji su jedinstveni za pojedinca i koji se ponavljaju (WHO, 2021). Učinci PSA i težina simptoma razlikuju se od osobe do osobe i obično se dijagnosticiraju u djetinjstvu s brojnim karakterističnim znakovima koji se pojavljuju u dobi od 2 do 3 godine, iako se neka djeca s autizmom razvijaju normalno do 36 mjeseci kada prestanu stjecati ili izgube prethodno stečene vještine (Copeland, 2018).

Američka pedijatrijska akademija (AAP) preporučuje pregled specifičan za PSA za svu djecu u dobi od 18 do 24 mjeseca jer su to kritični intervali za rani društveni i jezični razvoj, a rana intervencija za PSA je jako značajna i pritom djelotvornija. Pojam „spektar“ predstavlja varijabilnost ozbiljnosti simptoma koji se kreću u rasponu od visoko funkcionalnih pojedinaca s blagim autizmom do teško oštećenih slučajeva koji zahtijevaju dugotrajnu specijalističku podršku, čestu kod zahvaćene djece. Osnovni simptomi se rijetko pojavljuju pojedinačno, već su obično povezani s drugim poremećajima, kao što su anksioznost i depresija, epilepsija, gastrointestinalni problemi, poremećaj hranjenja, poremećaj pažnje/hiperaktivnosti, nesposobnost učenja, intelektualna invalidnost i drugi (Essa i Qoronfleh, 2020).

Za dijagnosticiranje navedenih poremećaja koristi se „Dijagnostički i statistički priručnik za duševne poremećaje, peto izdanje“ (DSM-5) (eng. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*), objavljen od strane Američke psihijatrijske udruge (APA, 2013) te „Međunarodna klasifikacija bolesti i srodnih zdravstvenih problema“ (MKB-11) (eng. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, ICD-11*) koju je objavila Svjetska zdravstvena organizacija (WHO, 2021). Do nedavno se autizam smatrao rijetkom pojavom, ali u posljednjih 50 godina prešao je iz usko definiranog, rijetkog poremećaja u dobro istraženo cjeloživotno stanje koje je prepoznato kao prilično često i heterogeno (Lord i sur., 2018). S povećanjem prevalencije ove bolesti u svijetu, a uz nedovoljno izvora i tehnika liječenja, postavlja se pitanje koju bi ulogu u sprječavanju učestalosti pojave autizma i sličnih poremećaja mogla imati pravilna individualizirana prehrana te bismo li pomoću nje mogli smiriti simptome pojedinaca koji već pate od PSA.

Cilj ovog rada bio je pregledom literature istražiti povezanost prehrane i PSA u djece i adolescenata, odnosno utvrditi utječe li PSA na njihove prehrambene navike i uzrokuje li

nutritivne deficite te mogu li se simptomi bolesti ublažiti provođenjem određenih obrazaca prehrane i uvođenjem dodataka prehrani.

## **2. Teorijski dio**

### 2.1. Poremećaji iz spektra autizma i utjecaj na prehranu

Autizam se smatra heterogenim poremećajem koji obuhvaća niz različitih simptoma pod utjecajem genetskih i okolišnih čimbenika. Osim već navedenih osnovnih bihevioralnih simptoma, PSA sve više utječe i na probavni, imunološki, hepatobilijarni i endokrini sustav (Frye, 2015). Svi ti sustavi međusobno su povezani preko osi crijeva-mozak. Os crijeva-mozak je dvosmjerna komunikacijska mreža između središnjeg živčanog sustava i enteričkog živčanog sustava koji se nalazi u crijevima te povezuje emocionalna i kognitivna područja mozga s perifernim crijevnim funkcijama preko neuroimunoendokrinih medijatora (Mayer i sur., 2015). U novije vrijeme počela se otkrivati i poveznica između crijevnog mikrobioma i ove komunikacijske mreže. Cryan i sur. (2019) u svom radu su prikazali različite putove komunikacije između mikrobiote i mozga, kao što su imunološki sustav, metabolizam triptofana, vagusni živac i enterički živčani sustav uključujući metabolite mikrobiote, poput kratkolančanih masnih kiselina, peptidoglikana i aminokiselina razgranatog lanca. Također, napomenuli su da postoje brojni čimbenici koji mogu utjecati na sastav crijevne mikrobiote u ranom životu. Jedni od njih su okolišni stresni čimbenici, genetika, razne infekcije, način poroda, upotreba antibiotika i sl. Nadalje, smatra se da način prehrane može znatno utjecati na crijevnu mikrobiotu te posljedično i na kognitivni razvoj djeteta. Dokazano je da majčina prehrana tijekom trudnoće znatno doprinosi sveopćem razvoju fetusa. Nutritivni disbalans i pretilost trudnica izravno utječe na programiranje i ekspresiju gena fetusa, a čak doprinosi i neuroinflamatornim odgovorima koji utječu na razvoj mozga te posljedično može doći do neurorazvojnih poremećaja kod novorođenčadi. Stoga je potrebno obratiti pozornost na prehranu i okolišne čimbenike tijekom gestacijskog perioda kako bi se smanjila incidencija ovih poremećaja (Bordeleau i sur., 2021).

Što se tiče metabolizma, on uključuje biokemijske procese pretvorbe hrane u energiju za rad stanica i u „građevne blokove“ za sintetiziranje staničnih komponenti te uklanjanje otpada (López-Otín i sur., 2016). S obzirom na heterogenost simptoma u osoba kojima je dijagnosticiran PSA, može se izdvojiti mala subpopulacija u kojoj je izražen čimbenik koji bitno doprinosi ovoj bolesti, a to je mitohondrijska disfunkcija. Ona ima značajne uloge u centralnom živčanom sustavu poput diferencijacije i sazrijevanja neuronskih matičnih stanica, formiranja

dendritičkih procesa i slično. Procjenjuje se da je prevalencija mitohondrijske disfunkcije u populaciji s autizmom oko 5,0 %, dok je prevalencija u općoj populaciji oko 0,01 % (Cheng i sur. 2017). Drugi znanstvenici primijetili su preklapanje simptoma kod poznatih metaboličkih poremećaja i autizma, pa je tako Frye (2015) u svom radu opisao 6 kategorija metaboličkih poremećaja koji bi mogli pokazivati fenotipsko preklapanje s PSA, uključujući: poremećaje energije, poremećaj serumske koncentracije kolesterola, nedostatak kofaktora (vitamina), poremećaje gabaergičkog, pirimidinskog i purinskog metabolizma te metabolizma aminokiselina.

Nadalje, gastrointestinalni poremećaji česti su komorbiditet u bolesnika s autizmom. Adams i sur. (2011) dokazali su snažnu povezanost gastrointestinalnih problema s težinom simptoma PSA i smatrali su da simptome pogoršavaju ili su djelomično prisutni zbog osnovnih gastrointestinalnih smetnji. Najčešći takvi problemi koji se javljaju u djece s PSA su abdominalna bol, dijareja, konstipacija, želučani refluks, a zabilježeni su i obrasci selektivne prehrane, manjak hranjivih tvari te promjene integriteta crijevnog epitela i povećana propusnost crijeva (Rudzki i Szulc, 2018).

Specifična prehrana djece s PSA te metabolički problemi koji nastaju u donjem dijelu probavnog sustava mogu imati veliki utjecaj na njihovo ponašanje i kvalitetu života iako im nije dijagnosticiran metabolički poremećaj. Njihova ograničena prehrana često je posljedica osjetljivosti na teksturu, okus, miris ili boju hrane (Mierau i Neumeyer, 2019). Ograničenje može biti i rezultat prilagodbe roditelja ili njegovatelja koji su uveli određene restriktivne dijete u nadi da će ublažiti glavne simptome PSA (Sathe i sur., 2017). Nadalje, gastrointestinalni distress često se zanemaruje kod ljudi s PSA koji imaju ograničene verbalne sposobnosti jer se nelagoda, kao rezultat više uzroka, može prikazati u obliku samoozljeđivanja, ponavljajućeg ili agresivnog ponašanja (Buie i sur., 2010). Mierau i Neumeyer (2019) također tvrde da na raspoloženje, koncentraciju i jednostavnost društvene interakcije utječe unos hrane kod osoba s i bez PSA. Primjerice, osoba bez PSA nakon preskočenog obroka može biti razdražljiva i imati blagi pad koncentracije, ali će moći objasniti uzrok tom ponašanju, dok osoba s PSA, koja nije verbalno komunikativna, može biti pogođena na isti način, ali izražava svoj umor i razdražljivost kroz samoozljeđivanje ili agresivno ponašanje.

### 2.1.1. Poremećaji hranjenja i nutritivni deficiti

Hranjenje je jedna od najvažnijih ljudskih aktivnosti koja osigurava pravilan rast i razvoj. Kronični problemi kod hranjenja uzrokuju u djece niz medicinskih problema, kao što su pothranjenost, zastoj u rastu, zakašnjeni razvoj, psihološki i socijalni deficiti te loša akademska



postignuća. Međutim, Sharp i sur. (2010) tvrde da su se tek nedavno počeli sustavno istraživati obrasci unosa hrane i hranjivih tvari povezanih s PSA, no i dalje postoje brojna neodgovorena pitanja koja se odnose na prevalenciju, posljedice i rješavanje problema prehrane u ovoj populaciji. Veći dio spoznaja o načinima hranjenja osoba s PSA dobiveno je iz individualnih razgovora s roditeljima ili studija slučajeva. Navedene studije slučajeva opisuju djecu s autizmom kao onu s neuobičajenim obrascima prehrane, ritualima vezanim uz pripremu i prezentiranje hrane, odbijanjem hrane i/ili pokazivanjem snažnih emocionalnih odgovora na novu hranu (Sharp i sur., 2013). Bandini i sur. (2010), kao najčešće dokumentirani problem prehrane u djetinjstvu navode selektivnost namirnica, odnosno konzumiranje malog broja namirnica ili odbijanje jedne ili više skupina namirnica. Iako ova selektivnost hrane pogađa oko 17 % zdrave djece, utvrđeno je da utječe na više od 45 % djece s autizmom (Schmitt i sur., 2008).

Raiten i sur. (1986) povezuju tipične obrasce ponašanja djece s PSA s drugim značajkama, kao što su nespremnost na promjene i senzorska osjetljivost, koji bi mogli objasniti idiosinkrastično<sup>1</sup> ponašanje u prehrani. Stoga je nerijetko da ova djeca imaju restriktivni poremećaj hranjenja, zbog čega se javlja i selektivnost i monotonija u prehrani te averzija prema određenim bojama, mirisima, temperaturama i osobito teksturi (Esteban-Figuerola i sur., 2019).

Najpotpunije provedeno istraživanje je metaanaliza koju su proveli Sharp i sur. (2013), gdje su uspoređivali unos energije i hranjivih tvari (ugljikohidrati, bjelančevine, masti, vlakna, kalcij, željezo, cink, vitamini A, C, D i E) u odnosu na rast, razvoj i zdravlje djece s autizmom i normalno razvijene djece. Također su razmotrili i probleme u ponašanju hranjenja tih dviju skupina. Utvrdili su značajno manji unos kalcija i bjelančevina kod autistične djece u usporedbi s ostalim ispitivanim nutrijentima. Osim toga, utvrdili su da je vjerojatnost djece s PSA da imaju probleme s hranjenjem pet puta veća od normalno razvijene djece. Takva djeca konzumiraju manje povrća i voća te njihovi uobičajeni prehrambeni obrasci uključuju jaku sklonost prema procesiranoj hrani i grickalicama.

Nadalje, u jednom pregledu elektroničke medicinske evidencije (Sharp i sur., 2018), koje je uključivalo skupinu od 70 djece s PSA i tešku selektivnost hrane procijenjenu u klinici za posebnu prehranu, njegovatelji su prijavili da je 67 % djece iz svojih obroka izostavilo svo povrće, a 27 % djece je izostavilo svo voće. Prehranu koja dijete dovodi do rizika od nutritivnog deficita za pet ili više hranjivih tvari konzumiralo je 67 % djece. Hranjive tvari kojima prijete deficit uključivale su vitamin D, vlakna, vitamin E, kalcij, cink i folnu kiselinu (Tablica 1).

---

<sup>1</sup> Idiosinkrastičan - koji sadrži idiosinkraziju, odnosno preosjetljivost na neku vrstu hrane, mirise, zvukove i slično ili odvratnost prema čemu, krajnju gadljivost (HJP, 2021)

Također, veća je vjerojatnost da će djeca u riziku za pet ili više nutritivnih deficita imati neprikladno ponašanje tijekom obroka (npr. plakanje, vikanje, okretanje glavom od hrane na stolu, bacanje stvari). Međutim, teška selektivnost hrane u autizmu nije ugrozila rast djece ili uzrokovala pretilost.

Tablica 1. Nutritivni status i rizik od nedovoljnog unosa hranjivih tvari u djece s teškom selektivnošću hrane i poremećajem iz spektra autizma (Sharp i sur., 2018)

<b>Hranjive tvari</b>	<b>% preporučene vrijednosti DRI*, medijan (25. - 75. kvartila)</b>	<b>Ispitanici koji su konzumirali &lt; 80 % preporučene DRI* vrijednosti, n (%)</b>
Energija	87,2 (58,8 - 106,9)	30 (42,8)
Proteini	181,7 (136,7 - 246,0)	3 (4,4)
Vitamin A	71,9 (25,7 - 98,6)	40 (57,1)
Vitamin B <sub>12</sub>	192,4 (71,4 - 259,6)	22 (31,4)
Vitamin C	168,5 (71,2 - 325,6)	19 (27,1)
Vitamin D	21,0 (3,7 - 39,0)	68 (97,1)
Vitamin E	22,5 (8,9 - 54,2)	58 (82,8)
Folna kiselina	74,2 (40,6 - 111,3)	38 (54,2)
Kalcij	64,9 (32,9 - 88)	50 (71,4)
Željezo	96,1 (72,5 - 144,3)	23 (32,8)
Cink	76 (45,8 - 120,7)	40 (57,1)
Vlakna	42,9 (28,7 - 56,8)	62 (91,2)
<b>Broj različitih hranjivih tvari čija je konzumacija &lt; 80 % preporučene vrijednosti DRI*</b>		<b>Ispitanici, n (%)</b>
1		1 (1,4)
2		3 (4,3)
3		7 (10,0)
4		4 (5,7)
5		8 (11,4)
6+		47 (67,1)

\*DRI = prehrambeni referentni unos (eng. *Dietary Reference Intake*)

### 2.1.2. Zdravstveni status djece i adolescenata s PSA

Kada se govori općenito o poremećajima kod djece i adolescenata koji su u rastu i razvoju, pedijatri i doktori se moraju fokusirati i na psihičke i na fizičke parametre kako bi se djeca, uz poremećaj koji imaju, mogla adekvatno razvijati i umanjiti pojavnost drugih zdravstvenih problema. Pošto se djeca i mladi s dijagnosticiranim PSA u današnje vrijeme sve češće nalaze u fokusu medicinske struke, provode se istraživanja koja nastoje istražiti povezanost PSA s pridruženim dijagnozama kako bi se one prevenirale, a kvaliteta života u pacijenata s PSA poboljšala. Istraživanju koje su proveli Alabafu i sur. (2018) cilj je bio utvrditi prevalenciju epilepsije, migrene, astme, konstipacije, dijareje, laktoza intolerancije, celijakije, raka, dijabetesa, psorijaze te učestalost stolice i mokrenja u populaciji 9- i 12-godišnje djece podijeljenih na one s i bez neurorazvojnih poremećaja. Djeca s neurorazvojnim poremećajem imala su značajno veću prevalenciju epilepsije, dijareje, konstipacije, dnevne enureze<sup>2</sup> i enkopreze<sup>3</sup>. Kod djece s PSA, vjerojatnost za pojavu epilepsije i enkopreze je bio najveći u odnosu na usporednu skupinu. Djeca s poremećajem pozornosti s hiperaktivnošću (eng. *Attention Deficit Hiperactivity Disorder*, ADHD) pokazala su povezanost tog poremećaja s epilepsijom, astmom, laktoza intolerancijom, dijarejom, konstipacijom, enurezom i enkoprezom. Zaključno, djeca s PSA i ADHD-om imaju povećane izgleda za epilepsiju (za 5,2 puta), migrenu (za 3,2 puta), astmu (za 2,6 puta), rak (za 5,2 puta), dijareju (za 6,0 puta), konstipaciju (za 3,4 puta), enurezu (za 6,6 puta) i enkoprezu (za 10,4 puta). Na djecu s autizmom i poremećajima iz spektra autizma često utječu poremećaji hranjenja, a sklonost energetski gustim namirnicama s niskom nutritivnom vrijednošću može negativno utjecati na mentalno i fizičko stanje djece (Doreswamy i sur. 2020).

### 2.1.3. Važnost tjelesne aktivnosti u djece s PSA

Kako u zdravoj populaciji, tako se i kod osoba s poteškoćama javlja jedan od vodećih problema u svijetu, pretilost i tjelesna neaktivnost. Rezultati jednog istraživanja (Criado i sur., 2018) pokazali su da je u skupini djece s poremećajima iz spektra autizma prevalencija prekomjerne tjelesne mase iznosila 42,4 %, dok je za pretilost iznosila 21,4 % u usporedbi s kontrolnom skupinom kod koje je prevalencija iznosila 26,1 % za prekomjernu tjelesnu masu i 12,0 % za pretilost. Hill i sur. (2015) također navode da su djeca s PSA i manje sklona sudjelovanju u bilo kakvim tjelesnim aktivnostima, što posljedično opet dovodi do povećanja tjelesne mase.

---

<sup>2</sup> Enureza (inkontinencija mokraće) je nevoljno ispuštanje mokraće  $\geq 2$  puta na mjesec tijekom dana ili noći (HLZ, 2014).

<sup>3</sup> Enkopreza je voljno ili nevoljno ispuštanje stolice na neodgovarajućim mjestima u djeteta  $> 4$  god (HLZ, 2014).

Također, lijekovi poput antipsihotika, koji se koriste u liječenju autizma i PSA, mogu uzrokovati porast na tjelesnoj masi kao jednu od nuspojava (Criado i sur., 2018).

Intervencije i uvođenje promjena kod djece s PSA potrebne su ne samo u prehrani, nego i u tjelesnoj aktivnosti (kao obliku socijalne interakcije) kako bi se održavala adekvatna tjelesna masa, oslobađao stres i poboljšala kvaliteta života (Doreswamy i sur., 2020). Ono što vježbanje potiče je izlučivanje endorfina i monoaminskih neurotransmitera u mozgu oponašajući na taj način učinke antidepresiva i čineći tjelesnu aktivnost alternativom liječenju lijekovima. To su dokazali Zhao i Chen (2018) u svom istraživanju u kojem su ispitali učinke 12-tjednog strukturiranog programa tjelesne aktivnosti na socijalnu interakciju i komunikaciju kod djece s PSA. Svoj su program osmislili na temelju smjernica i preporuka o tjelesnoj aktivnosti te uspješnih prijašnjih istraživanja. Rezultati istraživanja pokazali su značajna poboljšanja u društvenoj interakciji, suradnji i samokontroli te sveukupno poboljšanje u komunikaciji s učiteljima, vršnjacima i suradnicima u nastavi. Zhao i Chen (2018) pokazali su da prilagođeni program tjelesne aktivnosti s prirodno integriranim elementima socijalne interakcije/komunikacije omogućuje pozitivan napredak i/ili uklanjanje određenih problema kod djece s PSA.

## 2.2. Prehrana i suplementacija u djece i adolescenata s PSA

Budući da djeca i adolescenti s poremećajima iz spektra autizma većinom pate od gastrointestinalnih problema, roditelji i odgajatelji počeli su se sve više oslanjati na nutritivne intervencije i implementirati pojedine dijete u djetetov i svoj svakodnevni život jer su se u nekim zdravstvenim aspektima pokazale djelotvornima. Također, znanstvenici se posvećuju istraživanjima utjecaja raznih dijeta na PSA zbog nedavno otkrivene neupitne povezanosti između crijeva i mozga (Collins i sur., 2012).

### 2.2.1. Dijeta bez glutena i kazeina

Gluten je protein koji se primarno nalazi u žitaricama, kao što su pšenica, raž i ječam. Njegove dvije glavne frakcije su glijadini ( $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ - i  $\omega$ -glijadin) i glutenini, koji sadrže znatan broj prolina u svojoj primarnoj strukturi, tvoreći tako velike, sporo probavljive ili neprobavljive peptide (Jabri i sur., 2005). Kod prevelike osjetljivosti na gluten, koja uključuje imunološke, morfološke i simptomatske manifestacije pri konzumaciji glutena, javljaju se razna zdravstvena stanja, kao što su celijakija (autoimuna bolest) i njezine podvrste te osjetljivost na gluten (Ludvigsson i sur., 2012).

Znanstvenici smatraju da opioidni peptidi, poput glutenskih egzorfina i kazomorfini dobivenih nepotpunom probavom glutena i kazeina iz mlijeka, mogu proći krvno-moždanu barijeru i izazvati neke neurološke ili neuropsihijatrijske simptome karakteristične za djecu s PSA. Taj učinak se češće ispoljava ako je propusnost crijeva poremećena zbog infekcije crijeva, disbioze ili upale izazvane imunološkim odgovorom na neku komponentu hrane. Tada peptidi lakše prolaze crijevnu barijeru i ulaze u krvotok. Također, djelomična probava glutena može inhibirati enzim dipeptidil peptidazu IV (DPP4), što opet može dovesti do crijevnih i ostalih simptoma kod bolesnika s celijakijom i osjetljivošću na gluten (Reichelt i sur., 2012; Pruimboom i de Punder, 2015). Nadalje, Lau i sur. (2013) uspoređivali su koncentraciju IgG antitijela na gliadin kod djece s PSA koja su imala gastrointestinalne probleme i djece koja ih nisu imala s njihovom zdravom braćom i kontrolnom skupinom. Rezultati su pokazali da djeca s PSA imaju povišene razine IgG antitijela u odnosu na kontrolnu skupinu i djecu s PSA koja nisu patila od gastrointestinalnih smetnji. To bi značilo da postoji mehanizam koji uključuje imunološke abnormalnosti ili abnormalnosti crijevne propusnosti, a razlikuje se od tipične celijakije.

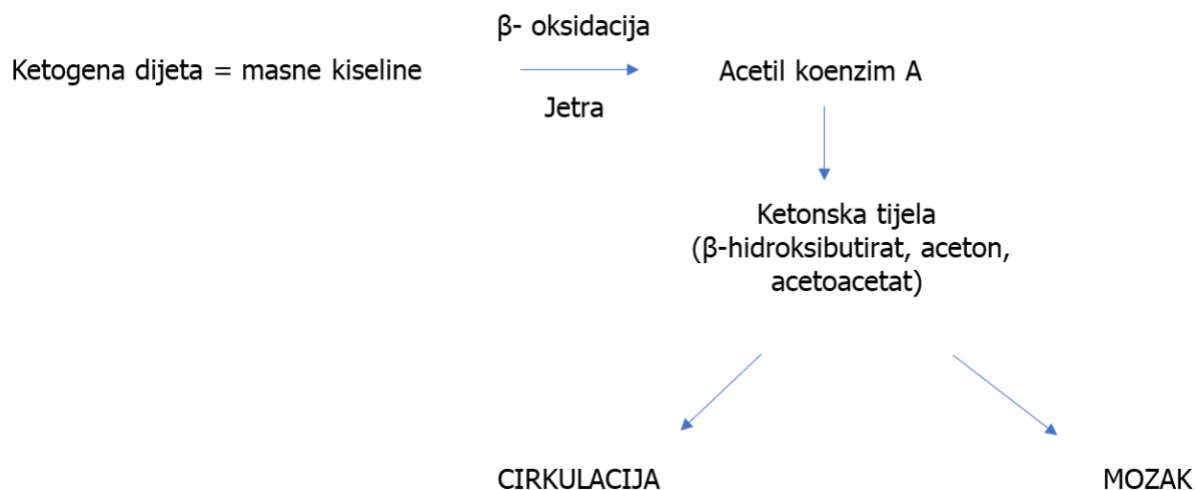
Kao terapija koja se preporuča za liječenje ovakvih poremećaja je isključenje glutena iz prehrane, a u nekim slučajevima i kazeina iz mlijeka. Provedeno je dosta istraživanja na ovu temu te rezultati variraju. Pregledni rad Croall i sur. (2021) opisuje povezanost PSA s nutritivnim intervencijama koje se fokusiraju na gluten te zaključuje da još nije dokazano da dijeta bez glutena i kazeina pomaže u liječenju PSA, no zabilježeno je nekoliko slučajeva gdje je dijeta umanjila simptome bolesti.

Jedno od prvih takvih istraživanja proveli su Knivsberg i sur. (1995). Ispitivala se hipoteza prema kojoj bi djeca s PSA, koja imaju povišene peptide glutena i kazeina u 24-satnom urinu, trebala uvesti prehranu bez navedenih proteina kako bi potaknuli sposobnost učenja i smanjili simptome autizma. Istraživanje se provodilo kroz četiri godine s 15 ispitanika koji su bili na dijeti bez glutena i kazeina, a rezultati su pokazali poboljšanje u kognitivnim, socijalnim i komunikacijskim vještinama te smanjenje neuobičajenog ponašanja nakon prve godine provođenja dijete. Također je došlo i do normalizacije razine peptida u uzorcima urina, a ovakvi rezultati su se nastavili i u sljedeće tri godine primjene dijete. Novija istraživanja su u nutritivnu intervenciju uključila i druge parametre uz samu dijetu bez glutena i kazeina pa su tako Grimaldi i sur. (2018) uspoređivali 4 dijete: dijetu bez glutena i kazeina kojoj je dodan prebiotički pripravak, zatim istu dijetu, ali bez prebiotičkog pripravka te pravilnu, uravnoteženu prehranu kojoj nije ili je dodan prebiotički pripravak. Prema dobivenim rezultatima, došlo je do poboljšanja u socijalnom ponašanju te promjene sastava u crijevnoj mikrobioti i smanjenja abdominalne boli kod djece s PSA koja su provodila dijetu kombiniranu s prebiotičkim

pripravkom. Ovo je prvo istraživanje koje je pokazalo da kombinirana nutritivna intervencija ima više pozitivnog učinka kod djece s PSA od uvođenja samo jedne specifične dijeta. Nadalje, Adams i sur. (2018) proveli su istraživanje na istu temu, ali razlika je bila u tome što su uključili više nutritivnih intervencija kroz duži period (12 mjeseci). Prvi dan su započeli s vitaminsko-mineralnim dodacima prehrani, a nakon određenog broja dana postepeno su u dijetu uvodili i druge promjene. Dijeta koja se primjenjivala u ovom istraživanju bila je bez glutena i kazeina, a trajala je 155 dana. Ovim pristupom došlo je do poboljšanog nutritivnog statusa kod djece koja pate od PSA, a povećala se i sposobnost učenja i funkcioniranja. Roditelji koji su pratili svoju djecu, prijavili su i poboljšanje u ponašanju i smanjenje gastrointestinalnih simptoma. Iz dosadašnjih istraživanja koje su objedinili Croall i sur. (2021), svima je bilo zajedničko znatno poboljšanje u kognitivnim funkcijama djece i njihovom ponašanju te smanjenje gastrointestinalnih problema, što uvelike olakšava roditeljima i djeci nošenje s PSA.

### 2.2.2. Ketogena dijeta

Ketogena dijeta definira se kao prehrana s visokim udjelom masti, umjerenim udjelom proteina i niskim udjelom ugljikohidrata, koja rezultira sintezom ketonskih tijela u organizmu te se oni koriste kao primarni izvor energije umjesto glukoze. Zbog visokog unosa masnih kiselina, a smanjenog unosa ugljikohidrata, dolazi do povećane oksidacije masti u jetri pa se acetil - koenzim A (produkt oksidacije) prevodi u ketonska tijela,  $\beta$ -hidroksibutirat, aceton i acetoacetat, koji odlaze u krvotok i prolaze krvno-moždanu barijeru. Tamo poboljšavaju metabolizam energije i proizvodnju ATP-a, normaliziraju mitohondrijsku funkciju stimulirajući mitohondrijsku biogenezu i smanjujući oksidativni stres, što smanjuje smrt neurona, reguliraju neurotransmitere i povećavaju razinu  $\gamma$ -aminomaslačne kiseline (GABA), inhibiraju aktivaciju signalnog puta mTOR-a (mehanicističkog cilja rapamicina) i smanjuju napadaje. Nadalje, ketonska tijela moduliraju mikrobiotu crijeva (Slika 1) (Gogou i Kolios, 2018; Hartman i sur., 2007). Ketogena dijeta se prvenstveno počela koristiti kao terapija pri liječenju epilepsije jer ima učinak na posrednički metabolizam koji utječe na dinamiku ekscitacijskih i inhibitornih neurotransmiterskih sustava u mozgu, a također pokazuje i neuroprotektivna svojstva, pa se počela primjenjivati i kod neurodegenerativnih bolesti. Smatra se da aceton, jedno od ketonskih tijela, ima antiepileptičko djelovanje i igra važnu ulogu u zaštiti od epileptičkih napada (Hartman i sur., 2007).



Slika 1. Metabolizam ketonskih tijela (Li i sur., 2021)

PSA vrlo je heterogena bolest i uključuje velik broj komorbiditeta, a jedan od glavnih je, uz gastrointestinalne smetnje, i epilepsija. Istraživanje (Viscidi i sur., 2013) pokazalo je da 12 % djece s PSA ima epilepsiju, dok se prevalencija povećava prema adolescenciji i iznosi 26 %. Smatra se da bi ketogena dijeta bila učinkovita terapija za liječenje epilepsije, ali i glavnih simptoma PSA kod djece i adolescenata. Provedeno je nekoliko istraživanja koja su pratila utjecaj ketogene dijeta na simptome PSA (Evangelidou i sur., 2003; Herbert i Buckley, 2013; Lee i sur., 2018; Zarnowska i sur., 2018) i sva su pokazala pozitivne rezultate, tj. poboljšanje u kognitivnim funkcijama djece i ublažavanje simptoma epilepsije.

Lee i sur. (2018) implementirali su ulje s trigliceridima srednje dugog lanca (MCT) u modificiranu ketogenu dijetu bez glutena za djecu kod kojih je gluten morao biti isključen iz prehrane. Odgajatelji su trebali pratiti razinu ketona u urinu, jer je cilj bio održavati konstantno stanje ketoze, te provoditi dnevnik prehrane, dok se dijeta provodila 3 mjeseca. Nakon provedene dijeta, analiza krvi pokazala je značajno povećanje koncentracije β-hidroksibutirata, lipoproteina velike gustoće (HDL), lipoproteina male gustoće (LDL) i kolesterola u serumu. S druge strane, smanjio se udio eozinofilnih krvnih stanica i broj bijelih krvnih stanica. Što se tiče ponašanja koja su karakteristična za djecu s PSA, došlo je do poboljšanja u socijalnim vještinama pa znanstvenici pretpostavljaju da bi ketogena dijeta bila povoljna kod djece koja imaju problema s tom poddomenom ponašanja. Ovi rezultati pokazuju da PSA povezuje više čimbenika, kao što su metabolizam stanica, upalni procesi, crijevna mikrobiota i drugi, a koji zajedno povoljno utječu na ponašanja djece s PSA za vrijeme primjene ketogene dijeta. Ipak, pravi mehanizam ketogene dijeta i ketona još nije u potpunosti objašnjen i trebalo bi provesti dodatna istraživanja. Također, teško je uvesti ketogenu dijetu na duži period kod djece s PSA

s obzirom na njihovu selektivnu prehranu i izbjegavanje namirnica. Herbert i sur. (2013) imali su jednog ispitanika u svom istraživanju. Djevojčica je imala PSA i epilepsiju koju nije uspjela držati pod kontrolom putem lijekova. Uvođenjem modificirane ketogene dijeta, bez glutena i kazeina, nakon 14 mjeseci djevojčici se popravilo kliničko stanje i u osnovi više nije imala epileptičke napade, dok su se kroz godine smanjili i simptomi PSA. To pokazuje pozitivni potencijal uvođenja ketogene dijeta kod djece i adolescenata koji pate od PSA i epilepsije.

### 2.2.3. Primjena probiotika i prebiotika

Probiotici se definiraju kao jedna ili više kultura živih mikroorganizama koji, primjenjeni u ljudi ili životinja, djeluju korisno na domaćina, poboljšavajući svojstva autohtone mikroflore probavnog sustava domaćina (Havenaar i Huis in't Veld, 1992; Guarner i Schaafsma, 1998). S druge strane, prebiotici su neprobavljivi sastojci hrane koji korisno djeluju na domaćina pomoću selektivne stimulacije rasta i/ili aktivnosti jedne bakterijske vrste ili ograničenog broja bakterijskih vrsta u debelom crijevu, i tako poboljšavaju zdravlje ljudi (Gibson i Roberfroid, 1995). Probiotici se smatraju funkcionalnom hranom koja poboljšava simptome mikrobnih infekcija i smanjuje gastrointestinalne smetnje i crijevni disbalans, a jedne od poznatijih probiotskih kultura su *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus reuteri*, *Bifidobacteria* i dr. Njihove glavne funkcije u crijevima uključuju kompeticiju za hranjive tvari koji služe kao supstrati za rast mikroorganizama, biotransformaciju nekih tvari (npr. šećera) u fermentirane spojeve s inhibitornim svojstvima, izravni učinak na patogene mikroorganizme, smanjivanje upale, poticanje urođenog imunološkog odgovora i slično (Chidambaram i sur., 2020).

Ljudska crijeva najveće su skladište bakterija u cijelom tijelu i imaju značajnu fiziološku ulogu u metabolizmu, probavi, imunološkoj i endokrinoj, ali i neurološkoj aktivnosti. Zdrava mikrobiota sastoji se od velikog broja bakterija, od čega su 2 glavna bakterijska koljena *Bacteroidetes* i *Firmicutes* (u koja ubraja vrste, npr. *Lactobacillus*, *Ruminococcus*, *Clostridium*) koje čine do 90 % mikroorganizama u crijevima. Ostala važna bakterijska koljena su *Proteobacteria*, *Actinobacteria* i *Verrucomicrobia* (Donaldson i sur., 2016). Uspoređivanjem crijevnog mikrobioma zdrave djece i djece s PSA, znanstvenici su otkrili da djeca s PSA imaju poremećenu crijevnu mikrobiotu i disbalans između dobrih i loših mikroorganizama koji nastanjuju ljudska crijeva. Većina gram negativnih bakterija sadrži lipopolisaharide u svojim vanjskim membranama koji ispoljavaju zloćudni učinak na imunološki sustav domaćina. Bakterije koje sadrže lipopolisaharide i prisutne su u velikom broju kod djece s PSA su *Bacteroides vulgatus* i *Desulfovibrio*. Drugi važni rod gram negativnih bakterija je *Prevotella*. Ona se koristi kao biomarker zdravih crijeva, a može se naći u većim količinama u crijevima osoba čija je prehrana bogata ugljikohidratima biljnog porijekla i ribljim uljem koje je



neophodno za normalni razvoj mozga. Također ima ulogu i u proizvodnji vitamina B<sub>1</sub>. Manjak ove bakterije kod djece s PSA upućuje na njihovu siromašnu i restriktivnu prehranu što može uvelike utjecati na simptome bolesti i disbalans u crijevima (Krajmalnik-Brown i sur., 2017; Qiao i sur., 2018). Što se tiče gram pozitivnih bakterija, kod pacijenata s PSA pronađena je povišena koncentracija reda *Clostridium* i njegovih vrsta *Clostridium boltae* i *Clostridium histolyticum*. Ove bakterije oslobađaju enterotoksine koji oštećuju tkivo crijeva, što rezultira dijarejom, a mogu pridonijeti i povećanoj apsorpciji molekula kao što su opioidni peptidi glutena i kazeina. Nadalje, korisna bakterija poput roda *Bifidobacterium* je pronađena u vrlo malim količinama kod djece s PSA (Krajmalnik-Brown i sur., 2017).

Shaaban i sur. (2018) proveli su istraživanje na 30 djece s PSA, dobi 5 do 9 godina u kojem su primjenjivali suplementaciju probioticima kroz tri mjeseca. Prije početka suplementacije, napravili su testove kako bi definirali stanje crijevne mikroflore i gastrointestinalnih simptoma. Pokazalo se da djeca s PSA imaju znatno manji broj bakterija roda *Bifidobacterium* od kontrolne skupine. Terapija se sastojala od praha mrkve kojem su dodana tri probiotička soja: *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus rhamnosus* i *Bifidobacterium longum*. Rezultati su pokazali povećanje koncentracije bakterija roda *Bifidobacterium* i *Lactobacillus* u uzorcima stolice djece s PSA te smanjenje učestalosti nekih gastrointestinalnih problema, kao što su konstipacija, nadimanje i abdominalna bol.

Nadalje, Grimaldi i sur., (2018) procjenjivali su utjecaj prebiotika galaktooligosaharida u kombinaciji s eliminacijskom dijetom na gastrointestinalne simptome i koncentracije mikrobnih sojeva u crijevima. Zaključili su da kombinirana intervencija daje pozitivne rezultate kod djece koja pate od PSA. Nakon 6 tjedana terapije, došlo je do promjena u sastavu crijevne mikroflore i metaboličkoj aktivnosti te poboljšanja u socijalnom ponašanju. Novije istraživanje (Wang i sur., 2020) također je uključilo prebiotike u intervenciju koja je trajala između 30 i 108 dana. Znanstvenici su imali dvije faze istraživanja. U prvoj fazi su uspoređivali razliku u crijevnoj mikroflori, kratkolančanim masnim kiselinama u fecesu i neurotransmiterima u plazmi između djece s PSA i kontrolne skupine bez PSA. S obzirom na kontrolnu skupinu, djeca s PSA imala su povišenu razinu patogenih bakterija, kao što su rodovi *Clostridium* i *Ruminococcus* te smanjenu razinu dobrih bakterija poput bakterija reda *Bifidobacteriales* i vrste *Bifidobacterium longum*. Nadalje, potvrđene su i smanjene koncentracije octene, propionske i maslačne kratkolančane masne kiseline, što ukazuje na smanjenu aktivnost crijevne mikrobiote i stoga slabiju fermentaciju neprobavljivih sastojaka hrane u crijevima. Druga faza sastojala se od nutritivne intervencije probioticima (*Bifidobacterium longum* i *Bifidobacterium lactis*, te *Lactobacillus rhamnosus* i *Lactobacillus paracasei*) i fruktooligosaharidima kod jedne skupine

djece s PSA, dok se drugoj skupini davao placebo. Rezultati su pokazali povišene razine vrste *Bifidobacterium longum*, a smanjenu razinu bakterijskih vrsta iz reda *Clostridium* nakon probiotičke intervencije, dok se kod placebo skupine stanje nije promijenilo. Što se tiče kratkolančanih masnih kiselina, njihove koncentracije su se povisile uslijed poboljšane aktivnosti crijevne mikrobiote i dosegle razinu jednaku onoj kod kontrolne skupine. Međutim, probiotici nisu uspjeli modulirati neke neurotransmitere i metabolite kao što su glutamin, acetilkolin, histidin, histamin i dr. S obzirom na to da poremećena mikroflora izaziva razne gastrointestinalne probleme kod ove djece, znanstvenici smatraju da kombinacija probiotika i prebiotika može poboljšati kliničko stanje djece s PSA. Također, smatraju da bi se trebala provesti dodatna istraživanja s različitim kombinacijama probiotika koji bi mogli modulirati neurotransmitere i metaboličke poremećaje jer su prethodna istraživanja dokazala da povezanost između njih postoji.

#### 2.2.4. Dodaci prehrani

Djeca i adolescenti koji pate od PSA često imaju neobične prehrambene navike, jako su izbirljivi i većinom jedu nutritivno siromašnu, a energijom bogatu hranu. Posljedica toga može biti deficit mnogih vitamina i mineralnih tvari koji su uz makronutrijente jako važni u rastu i razvoju (Sharp i sur., 2013). Primarna uloga vitamina i mineralnih tvari je da djeluju kao enzimski kofaktori i sudjeluju u brojnim vitalnim reakcijama u organizmu, a također su neki i jaki antioksidansi koji sudjeluju u smanjenju oksidativnog stresa. Istraživanja su pokazala da je kod djece s PSA poremećena metilacija, smanjena koncentracija glutationa te povećan oksidativni stres (James i sur., 2004; James i sur., 2009). Adams (2015) je u svom radu objedinio svoja prijašnja istraživanja vezana uz suplementaciju vitaminima i mineralnim tvarima kod djece i odraslih s PSA. Iz njegovih radova se također može vidjeti da je metabolički status djece s PSA narušen. Postoje značajne razlike biomarkera između djece koja pate od ovog poremećaja i zdrave djece, a uključuju niske koncentracije biotina, glutationa, S-adenozilmetionina, uridina, ATP-a, nikotinamid adenin dinukleotida (NADH), nikotinamid adenozin dinukleotid fosfata (NADPH) te sulfata i triptofana u plazmi. Vitaminsko-mineralnom suplementacijom došlo je do poboljšanja u nutritivnom i metaboličkom statusu djece s PSA, a većina biomarkera je dosegla normalne ili približno normalne koncentracije u organizmu.

Nadalje, jedni od kritičnih mikronutrijenata kod djece s PSA su vitamini B skupine, prvenstveno B<sub>6</sub>, B<sub>9</sub> i B<sub>12</sub> jer se s njihovim deficitom povezuju neurorazvojni poremećaji, psihološke bolesti i demencija. Frye i sur. (2018) proveli su istraživanje na 48 djece s nesindromskim PSA i oštećenjima u govoru, kojima su kroz 12 tjedana davali velike doze folne kiseline ili placebo.

Rezultati su pokazali značajno poboljšanje u govoru i komunikacijskim vještinama kod djece koja su primala suplementaciju, dok se kod djece koja su primala placebo nije vidio učinak. Sljedeće istraživanje (Hendren i sur., 2016) fokusiralo se na vitamin B<sub>12</sub>. Pošto je u djece s PSA uočena slabija sposobnost metilacije deoksiribonukleinske kiseline (DNK), a s time i povećanje oksidativnog stresa, djeca s PSA su kroz 8 tjedana primali metilkobalamin ili placebo. Naime, metilkobalamin (aktivni oblik vitamina B<sub>12</sub>) je glavni kofaktor reakcija stanične metilacije i antioksidativne obrane. Suplementacija aktivnim oblikom vitamina B<sub>12</sub> dovela je do kliničkog poboljšanja u grupi koja ga je primala, odnosno do poboljšanja metabolizma metionina i kapaciteta stanične metilacije.

Što se tiče vitamina D, u novije vrijeme počinje se otkrivati njegova nova uloga u organizmu i povezivati ga se s nastankom neurorazvojnih bolesti. Naime, vitamin D ima važnu ulogu u razvoju i funkciji mozga, kao što je diferencijacija neurona, proliferacija i apoptoza stanica, imunomodulacija, smanjenje oksidativnog stresa i slično, a receptori vitamina D su široko rasprostranjeni na imunološkim stanicama, u posteljici tijekom trudnoće i mozgu (Bivona i sur., 2019). Wang i sur. (2021) su u svojoj metaanalizi potvrdili da djeca i adolescenti s PSA imaju niže koncentracije vitamina D u usporedbi sa svojim zdravim vršnjacima. Smanjena koncentracija ovog vitamina u ranoj životnoj dobi dovodi do 54 % većeg rizika od kasnije dijagnosticiranog PSA (Wang i sur., 2021), a potvrđeno je i da su djeca s dijagnosticiranim PSA imali nedostatak vitamina D tijekom gestacijskog razdoblja, što je moglo utjecati na njihov razvoj (Vinkhuyzen i sur., 2018). U istraživanju koje su proveli Feng i sur. (2017) postavljene su dvije hipoteze: koncentracija vitamina D u serumu je smanjena kod djece s PSA proporcionalno s težinom bolesti i liječenje vitaminom D<sub>3</sub> može biti korisno za znatan broj djece s PSA. Prije i nakon suplementacije vitaminom D<sub>3</sub> koja je trajala 3 mjeseca, provedeni su testovi evaluacije simptoma bolesti i mjerenje koncentracije 25-hidroksivitamina D u serumu. Rezultati su potvrdili obje hipoteze te se ispostavilo da su mlađa djeca koja pate od PSA imali puno bolje rezultate od starije djece nakon primjene suplementacije.

Bitno je naglasiti i ulogu antioksidansa s obzirom na to da djeca s PSA imaju povišen oksidativni stres i upalne procese u organizmu, što značajno utječe na simptome bolesti i može ih pogoršati (James i sur., 2004). Znanstvenici su pritom proveli istraživanja u kojima su pratili utjecaj vitamina C, E i A na oksidativni stres i na smanjenje simptoma bolesti (Al-Gadani i sur., 2009; Gumprich i Rockway, 2014; Guo i sur., 2018). Guo i sur. (2018) su pretpostavili da niska koncentracija vitamina A može biti jedan od rizičnih čimbenika razvoja PSA s ozbiljnijim simptomima. U svom istraživanju mjerili su koncentraciju serotonina u serumu jer je on pokazatelj hiperserotonemije, koja je karakteristična za djecu s PSA i može utjecati na

simptome bolesti, te koncentraciju vitamina A. Pokazalo se da je koncentracija serotonina u serumu bila povećana kod djece s PSA dok su imali deficit vitamina A. Suplementacijom vitaminom A došlo je do smanjenja koncentracije serumskog serotonina, a koncentracija vitamina A se vratila u referentni interval te su se poboljšali i neki simptomi PSA. Osim vitamina, fitokemikalije (npr. sulforafan) također imaju jako antioksidativno djelovanje i povezuju se sa smanjenjem simptoma kod PSA. Singh i sur. (2014) proveli su istraživanje sa sulforafanom dobivenog iz klica brokule kako bi provjerili njegov učinak na simptome kod mladih muškaraca s blagim do ozbiljnim PSA. Nakon 18 tjedana suplementacije, rezultati su pokazali značajno poboljšanje u socijalnoj interakciji, prevenciji abnormalnog ponašanja i verbalnoj komunikaciji.

Esencijalne masne kiseline, prvenstveno omega-3, potrebne su za normalni razvoj neurona i živčanog sustava, a također sudjeluju u održavanju crijevne stanične membrane. Dokazano je da djeca s PSA imaju manjak esencijalnih masnih kiselina što može doprinijeti težini simptoma. To su prikazali Mazahery i sur., (2017) u svojoj metaanalizi, gdje su djeca s PSA imala niže koncentracije eikozapentaenske kiseline (EPA), dokozaheksaenske kiseline (DHA) i arahidonske kiseline te niži omjer ukupnih omega-3 i omega-6 masnih kiselina u usporedbi sa zdravom djecom. Također, pokazalo se da je suplementacija omega-3 masnim kiselinama imala pozitivni utjecaj na smanjenje socijalne povučенosti i restriktivnih ponašanja i interesa. Nadalje, u istraživanju koje s proveli Adams i sur. (2018), a koje je uključilo nekoliko različitih prehrambenih intervencija za djecu s PSA, prema komentarima roditelja, kod simptoma bolesti najviše je pomogla suplementacija esencijalnim masnim kiselinama, a zatim vitaminsko-mineralnim dodacima prehrani.

### 2.3. Uloga roditelja i odgajatelja

PSA se najčešće javlja u ranijoj dobi, dok su djeca još mala i razvijaju se. Zbog toga je veoma bitno uvesti rane intervencijske programe koji uključuju široke spektre komunikacijskih i socijalnih vještina te pravilnu nutritivnu intervenciju. Glavnu ulogu u tome, osim liječnika, dječjeg psihijatra i profesionalnog terapeuta, imaju i roditelji te odgajatelji u vrtićima i školama. Danas se roditelji smatraju najvažnijim čimbenikom u svim načinima liječenja djece s PSA i zaslužni su za većinu promjena u ponašanju djece i ublažavanju simptoma. Althoff i sur. (2019) u svom radu objedinili su istraživanja koja su dokazala efikasnost intervencije posredovane roditeljima kod djece s PSA. Pokazalo se da je roditeljska intervencija imala snažne učinke na povećanje sveukupne dječje pažnje, a također postoje dokazi za poboljšanje u govoru i izražavanju, neverbalnoj komunikaciji, započinjanju i odgovaranju na interakciju, ponašanju, prilagodljivom funkcioniranju, igri, poboljšanju simptoma PSA te socijalne komunikacije.

Nadalje, u istraživanju koje se bavilo utjecajem tjelesne aktivnosti na status bolesti djece s PSA (Sefen i sur., 2020), potvrđeno je da sudjelovanje roditelja u terapijskim intervencijama dovodi do pozitivnog i učinkovitijeg ishoda primjenjivanih tretmana. Da bi se uopće postigao takav roditeljski učinak, vrlo je bitna rana edukacija svih članova obitelji o ovom poremećaju, kako bi se lakše razumjela situacija u kojoj se nalaze, smanjila napetost i stres te pružila bolja pomoć djeci s PSA. Što se tiče prehrane, s obzirom na njihov poremećaj selektivne prehrane i izbirljivosti, može doći do deficita bitnih hranjivih tvari i pogoršanih simptoma ako roditelji ne reagiraju na vrijeme. Također, zbog sve češće primjene nutritivne intervencije, koja unatoč tome još nije dovoljno istražena, roditelji i odgajatelji implementiraju različite restriktivne dijetе kod djece s PSA jer smatraju da će pozitivno utjecati na glavne simptome PSA, ali ipak može rezultirati lošim ishodom. Stoga je bitno savjetovanje s liječnicima i nutricionistima.

Provedeno je mnogo istraživanja na roditeljima s djecom koja pate od PSA jer se smatra da su pod velikim svakodnevnim stresom, što nerijetko dovodi do pojave depresije, anksioznosti i drugih psiholoških problema (Nealy i sur., 2012; Bonis, 2016). Ključni čimbenici koji doprinose velikom stresu su varijabilnost simptoma ovog poremećaja koji mogu biti blagi ili jako teški, veliki financijski troškovi koji su potrebni za liječenje i ublažavanje simptoma poremećaja (mogu se i povećati ako jedan roditelj mora napustiti radno mjesto kako bi se mogao brinuti za dijete) te napeti odnosi između članova obitelji (Sim i sur., 2017). Ovakve stresne situacije mogu utjecati i na djecu s PSA te pogoršati njihove simptome, stoga se danas preporuča obiteljska terapija i grupe za potporu koje pomažu u edukaciji roditelja i odgajatelja koji se prvi put susreću s ovom bolesti (Hyman i sur., 2020).

### 3. Zaključak

Provođenje pravilne prehrane kod djece i adolescenata s PSA predstavlja velik izazov s obzirom na njihovu izbirljivost, žudnju za namirnicama niske nutritivne gustoće te zdravstvena stanja koji utječu na način prehrane, kao što su gastrointestinalne smetnje, osjetljivost na gluten, laktoza intolerancija, alergije i ostalo. Da bi se ti izazovi savladali, potreban je individualan i interdisciplinarni pristup svakom djetetu kako bi se pronašao optimalan način prehrane koji će ublažiti simptome bolesti, ne dovodeći pritom do nutritivnih deficita. Prema dosadašnjim istraživanjima, kombinirana nutritivna terapija pokazala se najefikasnijom metodom liječenja ovih poremećaja.

Dijeta bez glutena u kombinaciji s dijetom bez kazeina dala je pozitivne rezultate kod djece s PSA koja su patila od čestih gastrointestinalnih smetnji (nadutost, konstipacija, dijareja) i boli u abdomenu, a utjecala je i na poboljšanje kognitivnih sposobnosti te općeg ponašanja djece. Iako je primjena ketogene dijetete pokazala pozitivan utjecaj na djecu s PSA, potrebna su dodatna istraživanja kako bi se utvrdio točan mehanizam kojim ta dijeta djeluje na ublažavanje simptoma bolesti. Pozitivan utjecaj pokazala je i modificirana ketogena prehrana, bez glutena i kazeina, ali na umu treba imati i to da je strogu ketogenu dijetu teško primijeniti u djece s PSA s obzirom na njihovu izrazito selektivnu prehranu. Nadalje, dodaci prehrani poput vitamina, mineralnih tvari i omega-3 masnih kiselina jako su važni kod PSA zbog svog antioksidativnog i protuupalnog djelovanja te uloge kao enzimskih kofaktora. Suplementacija se preporučuje ako je utvrđen deficit mikronutrijenata kod djeteta s PSA jer se manjak mikronutrijenata povezuje s narušenim imunološkim sustavom, oksidativnim stresom, metaboličkim poremećajima i ostalim. Bitnu ulogu u nutritivnoj intervenciji imaju probiotici i prebiotici. Primjena kombinacije probiotika i prebiotika dovela je do značajnog ublažavanja gastrointestinalnih simptoma u djece s PSA. Oni pomažu u održavanju normalne crijevne mikrobiote, pošto je djeci s PSA ona narušena uslijed selektivne i jednolične prehrane, što posljedično dovodi do upalnih procesa u organizmu i ispoljavanja simptoma PSA.

U konačnici, neophodan je individualan pristup svakom djetetu s PSA, a kombinirana nutritivna intervencija s bezglutenskom dijetom bez kazeina trebala bi biti prvi izbor u nutritivnoj terapiji, pri čemu je uloga nutricionista važna kako bi se spriječili nutritivni deficiti. Nadalje, kako bi se individualna nutritivna terapija u djece s PSA mogla uspješno primijeniti, neophodna je edukacija roditelja i zdravstvenih djelatnika, kako o PSA, tako i o prehrani, a sve s ciljem ublažavanja simptoma i poboljšanja kvalitete života djece s PSA i njihovih članova obitelji.

#### 4. Literatura

Adams J. B. (2015) Vitamin/mineral supplements for children and adults with autism. *Vitamins & Minerals*, **3**: 127.

Adams J. B., Audhya T., Geis E., Gehn E., Fimbres V., Pollard E. L., Mitchell J., Ingram J., Hellmers R., Laake D., Matthews J. S., Li K., Naviaux J. C., Naviaux R. K., Adams R. L., Coleman D. M., Quig D. W. (2018) Comprehensive Nutritional and Dietary Intervention for Autism Spectrum Disorder- a Randomized, Controlled 12-Month Trial. *Nutrients* **10**(3): 369.

Adams J. B., Johansen L. J., Powell L. D., Quig D., Rubin R.A. (2011) Gastrointestinal flora and gastrointestinal status in children with autism--comparisons to typical children and correlation with autism severity. *BMC Gastroenterology* **11**: 22.

Alabaf S., Gillberg C., Lundström S., Lichtenstein P., Kerekes N., Råstam M., Anckarsäter H. (2018) Physical health in children with neurodevelopmental disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders* **49**: 83-95.

Al-Gadani Y., El-Ansary A., Attas O., Al-Ayadhi L. (2009) Metabolic biomarkers related to oxidative stress and antioxidant status in Saudi autistic children. *Clinical Biochemistry* **42**: 1032-1040.

Althoff C. E., Dammann C. P., Hope S. J., Ausderau K. K. (2019) Parent-mediated interventions for children with autism spectrum disorder: a systematic review. *American Journal of Occupational Therapy* **73**, 7303205010.

American Psychiatric Association - APA (2013) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5. izd., American Psychiatric Publishing

Bandini L. G., Anderson S. E., Curtin C., Cermak S., Evans E. W., Scampini R., Maslin M., Must A. (2010) Food selectivity in children with autism spectrum disorders and typically developing children. *Journal of Pediatrics* **157**(2): 259-264.

Bent S., Lawton B., Warren T., Widjaja F., Dang K., Fahey J. W., Cornblatt B., Kinchen J. M., Delucchi K., Hendren R. L. (2018) Identification of urinary metabolites that correlate with clinical improvements in children with autism treated with sulforaphane from broccoli. *Molecular Autism* **9**: 35.

Bivona G., Gambino C., Iacolino G., Ciaccio, M. (2019) Vitamin D and the nervous system. *Neurological Research* **41**: 827-835.

Bonis S. (2016) Stress and Parents of Children with Autism: A Review of Literature. *Issues in Mental Health Nursing*, **37**(3): 153-163.

Bordeleau M., Fernandez de Cossio L., Chakravarty M. M., Tremblay M. E. (2021) From maternal diet to neurodevelopmental disorders: a story of neuroinflammation. *Frontiers in Cellular Neuroscience* **14**, 612705

Buie T., Campbell D. B., Fuchs G. J., Furuta G. T., Levy J., Vandewater J., Whitaker A. H., Atkins D., Bauman M. L., Beaudet A. L., Carr E. G., Gershon M. D., Hyman S. L., Jirapinyo P., Jyonouchi H., Kooros K., Kushak R., Levitt P., Levy S. E., Lewis J. D., Winter H. (2010) Evaluation, diagnosis, and treatment of gastrointestinal disorders in individuals with ASDs: a consensus report. *Pediatrics* **125**(Suppl. 1): 1-18.

Cheng N., Rho J. M., Masino S. A. (2017) Metabolic Dysfunction Underlying Autism Spectrum Disorder and Potential Treatment Approaches. *Frontiers in Molecular Neuroscience* **10**: 34.

Chidambaram S. B., Tuladhar S., Bhat A., Mahalakshmi A. M., Ray B., Essa M. M., Bishir M., Bolla S.R., Nanjiaiah N. D., Guillemin G. J., Qoronfleh M. W. (2020) Autism and gut-brain axis: role of probiotics, *Advances in Neurobiology* **24**, 587-600.

Collins S., Surette M. Bercik P. (2012) The interplay between the intestinal microbiota and the brain. *Nature Reviews Microbiology* **10**: 735-742.

Copeland J. N. (2018) What is Autism Spectrum Disorder? APA- American Psychiatric Association, <<https://www.psychiatry.org/patients-families/autism/what-is-autism-spectrum-disorder>> Pristupljeno 19. veljače 2021.

Criado K. K., Sharp W. G., McCracken C. E., De Vinck-Baroody O., Dong L., Aman M.G., McDougle C. J., McCracken J. T., Eugene Arnold L., Weitzman C., Leventhal J. M., Vitiello B., Scahill L. (2018) Overweight and obese status in children with autism spectrum disorder and disruptive behavior. *Autism* **22**(4): 450-459.

Croall I. D., Hoggard N., Hadjivassiliou M. (2021) Gluten and Autism Spectrum Disorder. *Nutrients* **13**, 572.

Cryan J. F., O'Riordan K. J., Cowan C. S. M., Sandhu K. V., Bastiaansen T. F. S., Boehme M., Codagnone M. G., Cusotto S., Fulling C., Golubeva A. V., Guzzetta K. E., Jaggard M., Long-Smith C. M., Lyte J. M., Martin J. A., Molinero-Perez A., Moloney G., Morelli E., Morillas E., O'Connor R., Cruz-Pereira J. S., Peterson V. L., Rea K., Ritz N. L., Sherwin E., Spichak S., Teichman E. M., van de Wouw M., Ventura-Silva A. P., Wallace-Fitzsimons S. E., Hyland N.,



- Clarke G., Dinan T. (2019) The Microbiota-Gut-Brain Axis. *Physiological Reviews* **99**: 1877-2013.
- Donaldson G. P., Lee S. M., Mazmanian S. K. (2016) Gut biogeography of the bacterial microbiota. *Nature Reviews Microbiology*, **14**: 20-32.
- 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. *Cureus* **12**(12): e12222.
- Essa M. M., Qoronfleh M. W. (2020) Personalized Food Intervention and Therapy for Autism Spectrum Disorder Management, 1. izd., Springer. str.4
- Esteban-Figuerola P., Canals J., Fernandez-Cao J. C., Val V. A. (2019) Differences in food consumption and nutritional intake between children with autism spectrum disorders and typically developing children: A meta-analysis. *Autism* **23**(5): 1079-1095.
- Evangeliou A., Vlachonikolis I., Mihailidou H., Spilioti M., Skarpalezou A., Makaronas N., Prokopiou A., Christodoulou P., Liapi-Adamidou G., Helidonis E., Sbyrakis S., Smeitink J. (2003) Application of a ketogenic diet in children with autistic behavior: pilot study. *Journal of Child Neurology* **18**(2): 113-118.
- Feng J., Shan L., Du L., Wang B., Li H., Wang W., Wang T., Dong H., Yue X., Xu Z., Staal W. G., Jia F. (2017) Clinical improvement following vitamin D3 supplementation in Autism Spectrum Disorder. *Nutritional Neuroscience*, **20**(5): 284-290.
- Frye R. E., Rose S., Slattery J., MacFabe D. F. (2015) Gastrointestinal dysfunction in autism spectrum disorder: the role of the mitochondria and the enteric microbiome. *Microbial ecology in health and disease* **26**, 27458.
- Frye R. E., Slattery J., Delhey L., Furgerson B., Strickland T., Tippet M., Sailey A., Wynne R., Rose S., Melnyk S., Jill James S., Sequeira J. M., Quadros E. V. (2018) Folinic acid improves verbal communication in children with autism and language impairment: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Molecular Psychiatry* **23**(2): 247-256.
- Gibson G. R., Roberfroid M. B. (1995) Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *The Journal of Nutrition*, **125**(6): 1401-1412.
- Gogou M., Kolios G. (2018) Are therapeutic diets an emerging additional choice in autism spectrum disorder management? *World Journal of Pediatrics* **14**(3): 215-223.

Graf A. E., Lallier S. W., Waidyaratne G., Thompson M. D., Tipple T. E., Hester M. E., Trask A. J., Rogers L. K. (2016) Maternal high fat diet exposure is associated with increased hepcidin levels, decreased myelination, and neurobehavioral changes in male offspring. *Brain, Behavior and Immunity* **58**: 369-378.

Grimaldi, R., Gibson, G. R., Vulevic, J., Giallourou, N., Castro-Mejía, J. L., Hansen, L. H., Leigh Gibson, E., Nielsen, D. S., Costabile, A. (2018) A prebiotic intervention study in children with autism spectrum disorders (ASDs). *Microbiome* **6**(1): 133.

Guarner F., Schaafsma G. J. (1998) Probiotics. *International Journal of Food Microbiology* **39**(3): 237-238.

Gumpricht E., Rockway S. (2014) Can  $\omega$ -3 fatty acids and tocotrienol-rich vitamin E reduce symptoms of neurodevelopmental disorders? *Nutrition* **30**: 733-738.

Guo M., Zhu J., Yang T., Lai X., Liu X., Liu J., Chen J., Li T. (2018) Vitamin A improves the symptoms of autism spectrum disorders and decreases 5-hydroxytryptamine (5-HT): A pilot study. *Brain Research Bulletin* **137**: 35-40.

Hartman, A. L., Gasior M., Vining E. P., Rogawski M. A. (2007) Neuropharmacology of the Ketogenic Diet. *Pediatric Neurology*, **36**(5): 281-292.

Havenaar R., Huis in't Veld J. H. J. (1992): Probiotics: A General View. U: "The Lactic Acid Bacteria in Health and Disease" vol. 1. (B.J.W. Wood, ed.) Elsevier Applied Science, London, 151-170.

Hendren R. L., James S. J., Widjaja F., Lawton B., Rosenblatt A., Bent S. (2016) Randomized, placebo-controlled trial of methyl B12 for children with autism. *Journal of Child Adolescent Psychopharmacology* **26**(9): 774-783.

Herbert M. R., Buckley J. A. (2013) Autism and dietary therapy: case report and review of the literature. *Journal of Child Neurology*. **28**(8): 975-982.

Hill A. P., Zuckerman K. E., Fombonne E. (2015) Obesity and Autism. *Pediatrics* **136**(6): 1051.

HJP (2021) Idiosinkrazija. HJP - Hrvatski jezični portal, <[https://hjp.znanje.hr/index.php?show=search\\_by\\_id&id=fVtiURI%3D](https://hjp.znanje.hr/index.php?show=search_by_id&id=fVtiURI%3D)>. Pristupljeno 23. srpnja 2021.

HLZ (2014) MSD Priručnik dijagnostike i terapije. HLZ - Hrvatski liječnički zbor, <<http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/pedijatrija/poteskoce-u-ponasanju/enkopreza>>. Pristupljeno: 23. srpnja 2021.

HLZ (2014) MSD Priručnik simptoma bolesti. HLZ - Hrvatski liječnički zbor, <<http://msd-prirucnici.placebo.hr/msd-simptomi/inkontinencija-mokrace-u-djece>>. Pristupljeno: 23. srpnja 2021.

Hyman S.L., Levy S. E., Myers S. M.; COUNCIL ON CHILDREN WITH DISABILITIES, SECTION ON DEVELOPMENTAL AND BEHAVIORAL PEDIATRICS (2020) Management of children with autism spectrum disorder. *Pediatrics* **145**(1): e20193447.

Jabri B., Kasarda D. D., Green P. H. (2005) Innate and adaptive immunity: the Yin and Yang of celiac disease. *Immunological Reviews* **206**: 219-231.

James S. J., Cutler P., Melnyk S., Jernigan S., Janak L., Gaylor D. W., Neubrand J. A. (2004) Metabolic biomarkers of increased oxidative stress and impaired methylation capacity in children with autism. *American Journal of Clinical Nutrition* **80**(6): 1611-1617.

James S. J., Melnyk S., Fuchs G., Reid T., Jernigan S., Pavliv O., Hubanks A., Gaylor D. W. (2009) Efficacy of methylcobalamin and folinic acid treatment on glutathione redox status in children with autism. *American Journal of Clinical Nutrition* **89**(1): 425-430.

Knivsberg Reichelt K. L., N dland M., H ien T. (1995) Autistic Syndromes and Diet: a follow-up study. *Scandinavian Journal of Educational Research* **39**(3): 223-236.

Krajmalnik-Brown R., Kang D.-W., Park J., Labaer J., Ilhan Z. (2019) Microbiome Markers and Therapies for autism spectrum disorder. U.S. Patent No. 16/118,061.

Lau N. M., Green P. H., Taylor A. K., Hellberg D., Ajamian M., Tan C. Z., Kosofsky B. E., Higgins J. J., Rajadhyaksha A. M., Alaedini A. (2013) Markers of Celiac Disease and Gluten Sensitivity in Children with Autism. *PLoS One* **8**(6): e66155.

Lee R., Corley M. J., Pang A., Arakaki G., Abbott L., Nishimoto M., Miyamoto R., Lee E., Yamamoto S., Maunakea A. K., Lum-Jones A., Wong M. (2018) A modified ketogenic gluten-free diet with MCT improves behavior in children with autism spectrum disorder. *Physiology & Behavior* **188**: 205-211.

Li Q., Liang J., Fu N., Han Y., Qin J. (2021) A ketogenic diet and the treatment of Autism spectrum disorder. *Frontiers in Pediatrics* **9**: 650624.

L pez-Ot n C., Galluzzi L., Freije J. M. P., Madeo F., Kroemer G. (2016) Metabolic control of longevity. *Cell* **166**(4): 802-821.

Lord C., Elsabbagh M., Baird G., Veenstra-Vanderweele J. (2018) Autism Spectrum Disorder. *Lancet (London, England)* **392**(10146): 508-520.

- Ludvigsson J. F., Leffler D. A., Bai J. C., Biagi F., Fasano A., Green P. H., Hadjivassiliou M., Kaukinen K., Kelly C. P., Leonard J. N., Lundin K. E., Murray J. A., Sanders D. S., Walker M. M., Zingone F., Ciacci C. (2013) The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut* **62**(1): 43-52.
- Martin C. R., Osadchiy V., Kalani A., Mayer E. A. (2018) The brain-gut-microbiome axis. *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology* **6**(2): 133-148.
- Mayer E. A., Tillisch K., Gupta A. (2015) Gut/brain axis and the microbiota. *The Journal of Clinical Investigation* **125**(3): 926-938.
- Mazahery H., Stonehouse W., Delshad M., Kruger M. C., Conlon C. A., Beck K. L., von Hurst P. R. (2017) Relationship between long chain n-3 polyunsaturated fatty acids and autism spectrum disorder: systematic review and meta-analysis of case-control and randomised controlled trials. *Nutrients* **9**(2): 155.
- Mierau S. B., Neumeier A. M. (2019) Metabolic interventions in autism spectrum disorder. *Neurobiology of Disease* **132**: e104511.
- Nealy C. E., O'Hare L., Powers J. D., Swick D. C. (2012) The Impact of Autism Spectrum Disorders on the Family: A Qualitative Study of Mothers' Perspectives. *Journal of Family Social Work*, **15**(3): 187-201.
- Pruimboom L., de Punder K. (2015) The opioid effects of gluten exorphins: asymptomatic celiac disease. *Journal of Health, Population and Nutrition* **33**: 24.
- Qiao Y., Wu M., Feng Y., Zhou Z., Chen L., Chen F. (2018) Alterations of oral microbiota distinguish children with autism spectrum disorders from healthy controls. *Scientific Reports* **8**, 1597.
- Raiten D. J., Massaro T. (1986) Perspectives on the nutritional ecology of autistic children. *Journal of Autism and Developmental Disorders* **16**: 133-143.
- Reichelt K. L., Tveiten D., Knivsberg A.-M., Brønstad G. (2012) Peptides' role in autism with emphasis on exorphins. *Microbial Ecology in Health & Disease* **23**: 18958.
- Rudzki L., Szulc A. (2018) "Immune Gate" of Psychopathology-The Role of Gut Derived Immune Activation in Major Psychiatric Disorders. *Frontiers in Psychiatry* **9**: 205.
- Sathe N., Andrews J. C., McPheeters M. L., Warren Z. E. (2017) Nutritional and Dietary Interventions for Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review. *Pediatrics* **139**(6): e20170346.

- Schmitt L., Heiss C. J., Campdell E. (2008) A comparison of nutrient intake and eating behaviors of boys with and without autism. *Topics in Clinical Nutrition*, **23**(1), 23-31.
- Schopler, E. (1987) Specific and nonspecific factors in the effectiveness of a treatment system. *American Psychologist*, **42**(4): 376-383.
- Sefen J., Al-Salmi S., Shaikh Z., AlMulhem J. T., Rajab E., Fredericks S. (2020) Beneficial Use and Potential Effectiveness of Physical Activity in Managing Autism Spectrum Disorder. *Frontiers in Behavioral Neuroscience* **14**, 587560.
- Shaaban S. Y., El Gendy Y. G., Mehanna N. S., El-Senousy W. M., El-Feki H. S. A., Saad K., El-Asheer O. M. (2018) The role of probiotics in children with autism spectrum disorder: a prospective, open-label study. *Nutritional Neuroscience*, **21**(9): 676-681.
- Sharp W. G., Berry R. C., McCracken C., Nuhu N. N., Marvel E., Saulnier C. A., Klin A., Jones W., Jaquess D. L. (2013) Feeding problems and nutrient intake in children with autism spectrum disorders: a meta-analysis and comprehensive Review of the literature. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, **43**(9): 2159-2173.
- Sharp W. G., Jaquess D. L., Morton J. S., Herzinger C. (2010) Pediatric feeding disorders: A quantitative synthesis of treatment outcomes. *Clinical Child and Family Psychology Review*, **13**: 348-365.
- 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. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics* **118**(10): 1943-1950.
- Sim A., Vaz S., Cordier R., Joosten A., Parsons D., Smith C., Falkmer T. (2017) Factors associated with stress in families of children with autism spectrum disorder. *Developmental Neurorehabilitation* **21**(3): 155-165.
- Singh K., Connors S. L., Macklin E. A., Smith K. D., Fahey J. W., Talalay P., Zimmerman A. W. (2014) Sulforaphane treatment of autism spectrum disorder (ASD). *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **111**(43): 15550-15555.
- Viscidi E. W., Triche E. W., Pescosolido M. F., McLean R. L., Joseph R. M., Spence S. J., Morrow E. M. (2013) Clinical Characteristics of Children with Autism Spectrum Disorder and Co-Occurring Epilepsy. *PLoS ONE*, **8**(7): e67797.

Vuong H. E., Hsiao E. Y. (2017) Emerging roles for the gut microbiome in autism spectrum disorder. *Biological Psychiatry* **81**(5): 411-423.

Wang Y., Li N., Yang J. J., Zhao D. M., Chen B., Zhang G. Q., Chen S., Cao R. F., Yu H., Zhao C. Y., Zhao L., Ge Y. S., Liu Y., Zhang L. H., Hu W., Zhang L., Gai Z. T. (2020) Probiotics and fructo-oligosaccharide intervention modulate the microbiota-gut brain axis to improve autism spectrum reducing also the hyper-serotonergic state and the dopamine metabolism disorder. *Pharmacological Research* **157**: 104784.

Wang, Z., Ding, R., Wang, J. (2021) The Association between Vitamin D Status and Autism Spectrum Disorder (ASD): A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients* **13**(1): 86.

WHO (2021) Autism spectrum disorders. WHO - *World Health Organisation*, <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/autism-spectrum-disorders>>. Pristupljeno 08. veljače 2021.

WHO (2021) International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD). WHO - *World Health Organization*, <<https://www.who.int/standards/classifications/classification-of-diseases>> Pristupljeno 08. veljače 2021.

Zhao M., Chen S. (2018) The Effects of Structured Physical Activity Program on Social Interaction and Communication for Children with Autism. *BioMed Research International* **2018**, 1825046.

Zarnowska I., Chrapko B., Gwizda G., Nocuń A., Mitosek-Szewczyk K., Gasior M. (2018) Therapeutic use of carbohydrate-restricted diets in an autistic child; a case report of clinical and 18FDG PET findings. *Metabolic Brain Disease* **33**(4): 1187-1192.

## 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.*

  
ime i prezime studenta