

Effetti di una dieta gluten free sui sintomi gastrointestinali e indici comportamentali per i bambini con disordini da spettro autistico: un trial clinico di tipo random

Faezeh Ghalichi, Jamal Ghaemmaghami, Ayyoub Malek, Alireza Ostadrahimi

Tabriz, Iran

Contesto: i fattori genetici ed ambientali sono entrambi responsabili per l'eziologia dei disordini dello spettro autistico (ASD). Sebbene studi epidemiologici siano stati condotti per chiarire l'associazione tra limiti dietetici (diete restrittive) ed ASD, le conclusioni rimangono poco chiare. Questo studio è stato svolto per indagare l'effetto di una dieta gluten free (GFD) sui sintomi gastrointestinali e sugli indici comportamentali di bambini con ASD.

Metodi: in questo trial clinico di tipo random, 80 bambini a cui erano stati diagnosticati ASD dall'Autism Diagnostic Interview - Revised (ADI - R) sono stati divisi in due gruppi per 6 settimane: GFD (n=40) ed alimentazione regolare (RD) (n=40). All'inizio ed alla fine dell'intervento sono stati effettuati il questionario ROME III per valutare i sintomi gastrointestinali ed il questionario Scala 2 di Valutazione Diagnostica per i Disturbi dell'Autismo di Gilliam (GARS - 2) per valutare le caratteristiche psicometriche.

Risultati: Degli 80 bambini, il 53,9% aveva anomalie gastrointestinali. Nel gruppo GFD la maggioranza dei sintomi gastrointestinali è diminuita in maniera significativa ($P < 0.05$) dopo la GFD (40.57% vs 17.10%) ma è aumentata in maniera irrisoria nel gruppo RD (42.45% vs 44.05%). L'utilizzo della GFD ha portato ad una diminuzione significativa dei disordini comportamentali (80.03 ± 14.07 vs 75.82 ± 15.37 , $P < 0.05$) ma ad un aumento irrisorio nel gruppo RD (79.92 ± 15.49 vs 80.92 ± 16.24).

Conclusioni: Questo studio ha suggerito che la GFD potrebbe essere efficace nel controllo dei sintomi gastrointestinali e nei comportamenti ASD.

World J Pediatr June 2016; Online First

Introduzione

I disordini dello spettro autistico (ASD) (disordine dello spettro autistico; disordine pervasivo dello sviluppo, non diversamente specificato; sindrome di Asperger) sono gravi disordini neuroevolutivi con caratteristiche diagnostiche che includono invalidità qualitative nelle interazioni sociali (es. mancanza di reciprocità sociale, incapacità marcata a sostenere il contatto oculare, mancanza di attenzione multitasking), invalidità qualitative nella comunicazione (es. mancanza di sviluppo linguistico, ecolalia, uso stereotipato e ripetuto del linguaggio), e schemi comportamentali, interessi ed attività limitati, reiterati e stereotipati.^[1]

Secondo l'Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network dei Centri per il Controllo e la Prevenzione Malattie, l'incidenza dell'ASD è aumentata da circa 1/88 bambini nel 2012 a 1/68 nel 2014. Questo significa che l'incidenza stimata è aumentata del 30% tra il 2012 ed il 2014. Secondo il Centro Controllo Malattie, i bambini di sesso maschile affetti da ASD erano 5 volte di più delle bambine (1/54 vs 1/252).^[2] L'Iran è uno dei paesi con una bassa incidenza di ASD ed un'incidenza di 6.26/10000 nei bambini di 5 anni.^[3]

Attualmente l'eziologia dell'ASD rimane sconosciuta; fattori genetici ed ambientali sono comunque implicati.^[4] L'ASD è un disturbo complesso e clinicamente eterogeneo con uno spettro di sintomi.^[5] Nel passato, l'ASD era ritenuto un disturbo meramente psicologico o neurologico. Ma ad oggi, ci sono prove evidenti per affermare che colpisce molteplici apparati del corpo, per esempio quello metabolico, gastrointestinale, immunologico, mitocondriale e neurologico.^[6] Le co-morbilità vengono espresse come sintomi funzionali e sintomi cronici fondamentali che includono la celiachia.^[5]

I ricercatori^[7,8] ritengono che ci sia un collegamento tra i disturbi comportamentali e la celiachia in alcuni casi di ASD celiaci. La celiachia, conosciuta anche come enteropatia da glutine, è una patologia infiammatoria immunomediata nella quale mangiare certi tipi di prodotti a base di cereali scatena una reazione immunitaria che causa danni all'intestino tenue. Il glutine è presente nel grano, nella segale, nell'orzo e nel malto.^[9] Il grano è uno dei maggiori componenti dell'alimentazione iraniana (>150 kg a persona l'anno). In Iran è stata riscontrata un'alta diffusione di celiachia (1/66).^[10]

Come summenzionato, i bambini affetti da ASD soffrono spesso di malesseri gastrointestinali come reflusso esofageo, dolori addominali, diarrea, costipazione e gonfiori.^[11] Esistono poche teorie sui malesseri intestinali. La più importante è la disbiosi intestinale che è caratterizzata da un'alterazione della microflora e da una crescita eccessiva di microrganismi patogeni. Questi microrganismi producono tossine che interagiscono con le sinapsi neuronali.^[12] La disbiosi può essere causata anche da un eccessivo uso di antibiotici^[6]. Inoltre, un mal funzionamento della mucosa intestinale ed una cattiva attività dell'enzima per la digestione dei carboidrati portano ad un malassorbimento di proteine come il glutine, la gliadina e la caseina che può causare infiammazioni e si ritiene svolgano la funzione di neuropeptidi ed alterino le funzioni neurologiche^[12]. I neuropeptidi causano reazioni avverse nell'attenzione, nella crescita cerebrale, nell'interazione sociale e nell'apprendimento^[13]. Questi peptidi si legano ai recettori oppioidi e, modulando i livelli oppioidi nel cervello, danneggiano il sistema nervoso centrale, una teoria conosciuta come "eccesso di oppioidi"^[14-17]. Nei bambini affetti da ASD, i peptidi non vengono trasformati in amminoacidi e sono presenti nelle urine, una variabile conosciuta come livello di peptide nelle urine (UPL), che è stata misurata in molti studi^[15]. Al contrario, alcuni esperimenti

non hanno riscontrato concentrazioni alte in modo anormale di peptidi oppioidi né nel plasma né nel sistema nervoso di pazienti affetti da ASD^[18,19]. Inoltre, in pochi studi i peptidi oppioidi non sono stati rilevati nelle urine di bambini autistici^[20,21].

Le somiglianze tra il meccanismo della celiachia ed il malassorbimento di proteine come il glutine, la gliadina e la caseina, suggeriscono che ci possa essere un collegamento tra la celiachia e l'ASD^[18]. Goodwin et al^[22] sono arrivati alla conclusione che ci sia una correlazione tra l'autismo ed il malassorbimento ed anche tra la sensibilità al glutine e l'insufficienza cognitiva. Successivamente, McCarthy e Coleman^[23] non hanno trovato prove di celiachia in un piccolo gruppo di persone sensibili al glutine. Questo studio non ha trovato alcuna associazione tra l'autismo e la celiachia^[23]. In uno studio caso-controllo, non è stata trovata alcuna associazione in 120 pazienti celiaci e non-celiaci ed in 11 pazienti autistici.^[24] I pazienti che seguivano una dieta priva di glutine mostravano un miglioramento in un certo numero di attività comportamentali^[16,25]. Gli anticorpi anti gliadina deamidati e gli autoantigeni transglutaminasi 2 sono i due marcatori sierologici sensibili della celiachia. Lau et al^[26] hanno scoperto che i livelli di celiachia con marcatori sierologici specifici non erano diversi da quelli dei pazienti con ASD. Comunque, c'era una maggiore reattività al glutine. Secondo il loro studio, il meccanismo dei marcatori anormali immunologici al glutine differivano da quelli per la celiachia. L'aumentata risposta dell'antigene anti gliadina e la sua associazione con sintomi gastrointestinali potrebbe essere dovuta ad un meccanismo di permeabilità immunologica e/o intestinale. Le ricerche su alimentazioni controllate hanno incluso sia il glutine che la caseina perché la scomposizione di questi due prodotti è simile.^[21] In questo studio si è voluto limitare il glutine in quanto molecola che causa sensibilità nei pazienti celiaci e ASD. Il nostro obiettivo era in parte valutare l'effetto della dieta priva di glutine. Quindi, l'effetto comportamentale della caseina non è stato considerato.

Questo studio ha voluto indagare gli effetti della dieta priva di glutine sui sintomi gastrointestinali e sugli indici comportamentali nei bambini affetti da ASD.

Metodi

Partecipanti

Questi test clinici hanno preso in considerazione 80 bambini tra i 4 ed i 16 anni ai quali era stata diagnosticato ASD. La diagnosi era stata confermata da uno psicologo attraverso l'Autism Diagnostic Interview-Revised (ADI-R).^[27] I bambini erano stati scelti dall'Organizzazione Iraniana per l'Educazione Speciale a Tabriz fra quelli affetti da disturbi pervasivi dello sviluppo, dopo un semplice campionamento casuale. I criteri d'inclusione erano: pazienti ai quali era stata diagnosticato l'ASD da uno psichiatra, tra i 4 ed i 16 anni, senza particolari restrizioni alimentari riportate dai genitori. I criteri di esclusione erano: pazienti con disabilità intellettuali ai quali non fosse stato diagnosticato ASD tramite uso di ADI-R da uno psicologo, bambini con difficoltà nell'alimentazione riportate dai genitori, degenti e bambini con malattie aggiuntive o anomalie diagnosticate da uno psichiatra.

Questi bambini sono stati casualmente divisi in 2 gruppi da 40 bambini ognuno, combinati in base all'età ed al sesso. La diagnosi di malessere

intestinale si è basata sul Questionario dei Sintomi Gastrointestinali Pediatrici - versione Roma III da un dietista che era all'oscuro degli obiettivi dello studio. Due dei bambini sotto dieta priva di glutine (GFD) non hanno terminato perché i genitori non sono riusciti a far loro osservare la dieta. Anche due bambini del gruppo alimentazione normale (RD) sono stati esclusi. Alla fine, c'erano 2 gruppi da 38 bambini ciascuno. Il primo gruppo ha osservato una GFD e l'altro ha continuato con RD per 6 settimane. La durata dell'alimentazione è stata basata sul periodo minimo per il raggiungimento di un risultato accettabile dal momento che era la prima volta che in Iran un'alimentazione ristretta veniva seguita da pazienti affetti da ASD^[21]. La GFD consisteva in pasta, biscotti e pane priva di glutine (Associazione celiaca iraniana, numero d'iscrizione 2895). I prodotti venivano distribuiti settimanalmente secondo le esigenze legate all'età. I partecipanti erano stati divisi in 3 categorie secondo l'età: gruppo 1 (4-8 anni), gruppo 2 (9-12 anni), gruppo 3 (13-16 anni). All'inizio della settimana, il primo gruppo riceveva un pacco di biscotti, 1 pacco di pasta e 4 forme di pane. Il secondo gruppo riceveva 2 pacchi di biscotti, 1 pacco di pasta e 7 forme di pane. Il terzo gruppo riceveva 2 pacchi di biscotti, 1 pacco di pasta e 9 forme di pane. I genitori dei pazienti venivano chiamati frequentemente per chiedere se ci fossero problemi legati alla dieta. Inoltre, ai genitori è stato consegnato un opuscolo contenente sia una lista di prodotti priva di glutine che con glutine e delle ricette iraniane per preparare pasti privi di glutine.

All'inizio ed alla fine dell'intervento, sono state raccolte informazioni demografiche tramite interviste ai genitori. È stata applicata anche la Scala 2 di Valutazione Diagnostica per i Disturbi dell'Autismo di Gilliam (GARS-2) dopo aver intervistato i genitori dei bambini. Inoltre, è stato riempito il questionario Roma-III nella versione genitori per bambini ed adolescenti. Il protocollo di studio è stato approvato dalla Commissione Etica dell'Università di Scienze Mediche di Tabriz ed è stato registrato nel sito del Registro Iraniano di Test Clinici (IRCT201404212017N20).

Misure

Autism Diagnostic Interview-REvised (ADI-R)

L'ADI-R che è stata somministrata in forma d'intervista semi-strutturata a chi si occupava di seguire i pazienti, copre aspetti dello sviluppo precedenti e vigenti.^[3] L'ADI-R consiste in 93 item organizzati in 3 ambiti funzionali: linguaggio/comunicazione; interazione sociale reciproca e comportamenti ed interessi limitati, reiterati e stereotipati.^[27] La versione iraniana di questa scala è stata standardizzata nel 2005 con coefficiente alpha di Cronbach maggiore di 0,80.^[28]

Scala 2 di Valutazione Diagnostica per i Disturbi dell'Autismo di Gilliam (GARS-2)

GARS-2 è un elenco di comportamenti progettato per bambini ed adolescenti tra i 3 ed i 22 anni basato sui criteri diagnostici per autismo del DSM-IV. Il GARS-2 consiste di 42 item (0-126 punti) raggruppati in 3 sub-scale: comportamenti stereotipati, interazione sociale e comunicazione. La versione iraniana è stata inizialmente corretta per chiarezza linguistica ed adeguatezza alla cultura iraniana con la collaborazione dell'Organizzazione Iraniana per l'Educazione Speciale (ISEO). È stato poi effettuato un test pilota con 15 famiglie iraniane proveniente da contesti socioeconomici differenti con un coefficiente alpha di Cronbach maggiore di 0.70.^[29]

Questionario ROMA III (Versione Relazione Genitori per Bambini ed Adolescenti)

Le entità cliniche a cui si rivolge il questionario ROMA III (0-191 punti) includono: 1) sindrome del vomito ciclico funzionale, ruminazione ed aerofagia; 2) disordini funzionali dello stomaco inclusa la dispepsia funzionale, la sindrome da colon irritabile, emicrania addominale e dolore addominale funzionale; 3) stipsi funzionale ed incontinenza fecale da mancata ritenzione.^[30] Il Questionario ROMA III è stato tradotto in persiano e l'accuratezza della traduzione è stata controllata da diversi corsi di traduzione Persiano-Inglese. La validità e l'affidabilità sono state testate a Damavand, Iran. I valori del coefficiente alpha di Cronbach erano superiori a 0.70 per tutti i principali sintomi inclusi nel questionario.^[31]

Analisi dei dati

Il Pacchetto Statistico per le Scienze Sociali (SPSS) versione 16.00 è stato utilizzato per l'analisi statistica. La normalità delle variabili è stata verificata dal test Kolmogorov-Smirnov. Le variabili categoriche sono state verificate utilizzando il test Chi-quadro e le variabili continue sono state verificate usando il test *t* per campioni indipendenti. Il test *t* per campioni accoppiati è stato usato per paragonare le differenze tra i due gruppi o all'interno dei singoli gruppi. Anche l'effetto della variabile casuale (età, genere) è stato adattato tramite l'analisi della covarianza (ANCOVA) utilizzando il modello generale lineare. I test statistici erano bilaterali ed un valore *P* minore di 0.05 era considerato statisticamente non significativo.

Risultati

La tabella 1 mostra le caratteristiche demografiche e sanitarie. Non c'è alcuna differenza statisticamente significativa in nessuna delle variabili demografiche incluso età, genere, età della diagnosi ed iperattività all'inizio dell'intervento. Il termine iperattività è stato acquisito tramite il profilo medico dei bambini.

Tabella 1. Caratteristiche demografiche e sanitarie dei gruppi di studio alla linea di base (n=76).

Variabili	Totale n=76	Dieta priva di glutine GFD n=38	Dieta regolare RD n=38	Valore P
Età (y), media±SD	7,92±3,37	7,84±3,55	8,00±3,22	0,84
Età di diagnosi (y), media±SD	3,90±2,25	3,55±2,02	4,25±2,44	0,18
Sesso, n (%)				
Maschi	56 (73,7)	28 (73,7)	28 (73,7)	1,00
Femmine	20 (26,3)	10 (26,3)	10 (26,3)	1,00
Iperattivi, n (%)	37 (97,4)	16 (42,1)	21 (55,3)	0,25

SD: deviazione standard. Le variabili categoriali sono state analizzate mediante un test biassiale Chi-quadrato e variabili continue mediante test *t* indipendente

Esiti gastrointestinali

Secondo il questionario ROME III, il 53,9% dei pazienti aveva anomalie gastrointestinali; il 55,3% di essi apparteneva al gruppo GFD ed il 52,6% al gruppo RD. Non ci sono differenze significative tra i due gruppi ($P = 0,81$).

Lo stato gastrointestinale, basato sul questionario ROME III, dei due gruppi è mostrato nella Fig. 1. Il test t per campioni accoppiati ha rivelato una diminuzione rilevante (57,56%) nel punteggio medio dello stato gastrointestinale del gruppo GFD ($P < 0,001$). Al contrario, il gruppo RD guadagna (6,74%) nel punteggio medio dello stato gastrointestinale, e non è stato osservato alcun risultato significativo ($P = 0,40$).

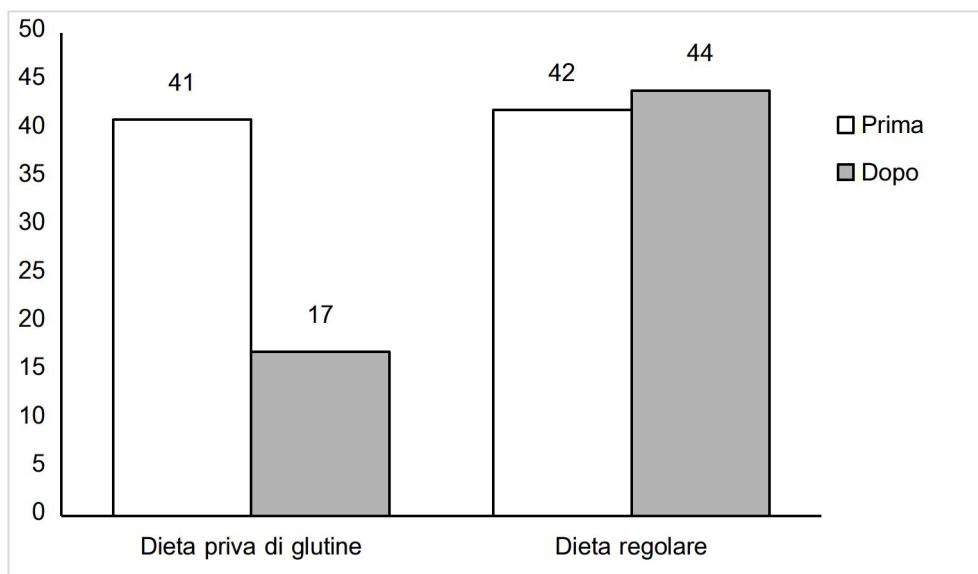


Fig. 1. Confronto dei punteggi gastrointestinali prima e dopo l'intervento nei gruppi di studio.

I risultati delle misurazioni gastrointestinale basati sul questionario ROM III sono mostrati nella tabella 2. Il test di McNemar ha rivelato differenze significative prima e dopo la GFD nel gruppo GFD riguardo a problemi allo stomaco ($P = 0,04$) ed al gonfiore ($P = 0,005$). Per contro, non c'erano differenze significative nel gruppo RD.

Tabella 2. Comparazione dei sintomi gastrointestinali tra gruppi al basale e follow up.

Variabili	Dieta priva di glutine GFD (n=38)		Valore P	Dieta regolare RD (n=38)		Valore P
	Basale	6 settimane		Basale	6 settimane	
Mal di stomaco, n(%)	11 (28,9)	7 (18,4)	0,04	10 (26,3)	12 (31,6)	0,16
Gonfiore, n(%)	21 (55,3)	13(34,2)	0,005	18 (47,4)	19 (50)	0,56
Costipazione, n(%)	19 (50,0)	2 (5,3)	<0,001	14 (36,8)	18 (47,4)	0,046
Diarrea, n(%)	1 (2,6)	2 (2,6)	1,00	3 (7,9)	5 (13,2)	0,31

Le variabili categoriali sono state analizzate dal test del punteggio di Wilcoxon e/o dal test t indipendente.

Il test di Wilcoxon ha dimostrato che ci sono differenze significative nella costipazione e diarrea prima e dopo l'intervento nel gruppo GFD ($P < 0,001$). Comunque, non ci sono differenze significative nel gruppo RD ($P > 0,999$).

Risultati comportamentali

Le misurazioni comportamentali dei due gruppi sono mostrate in tabella 3. Si sono rilevate differenze significative nei comportamenti stereotipati, nella comunicazione e nelle interazioni sociali prima e dopo l'intervento GFD nel gruppo GFD ($P < 0.05$). Comunque non si sono rilevate differenze significative nel gruppo RD ($P > 0.05$).

Tabella 3. Confronto di misure comportamentali, tra gruppi al basale e follow up.

Variabili	Dieta priva di glutine GFD (n=38)		Valore P	Dieta regolare RD (n=38)		Valore P
	Basale	6 settimane		Basale	6 settimane	
Comportamenti stereotipati, media \pm SD	17,61 \pm 6, 74	14,5 \pm 7,9 2	<0,00 1*	18,92 \pm 5, 89	19,32 \pm 6, 27	0,25*
Comunicazione, media \pm SD	33,87 \pm 8, 31	32,97 \pm 9, 28	0,017 †	32,53 \pm 9, 48	32,58 \pm 9, 40	0,81†
Interazione sociale, media \pm SD	19,00 \pm 50 ,00	2,00 \pm 5,3 0	<0,00 1*	14,00 \pm 36 ,80	18,00 \pm 47 ,40	0,046 *
Punteggio totale, media \pm SD	18,14 \pm 19 ,36	14,91 \pm 16 94	0,002 †	18,99 \pm 21 ,50	20,72 \pm 22 ,72	0,054 †
Indice di autismo, media \pm SD	80,03 \pm 14 ,07	75,82 \pm 15 ,37	0,001 *	79,92 \pm 15 ,49	80,92 \pm 16 ,24	0,12*

SD: deviazione standard. *: t test accoppiato; †: Il test del rango di Wilcoxon.

Le sub-scale comportamenti stereotipati e interazione sociale hanno mostrato un decremento significativo nel gruppo GFD ($P < 0.05$) (Tabella 4). La Fig. 2 illustra le differenze in comportamenti stereotipati, comunicazione e interazione sociale tra i due gruppi. L'ANCOVA ha rivelato decrementi significativi nei comportamenti stereotipati, nella comunicazione e nelle interazioni sociali in un sottogruppo di bambini con ASD dopo l'aggiustamento delle variabili preliminari.

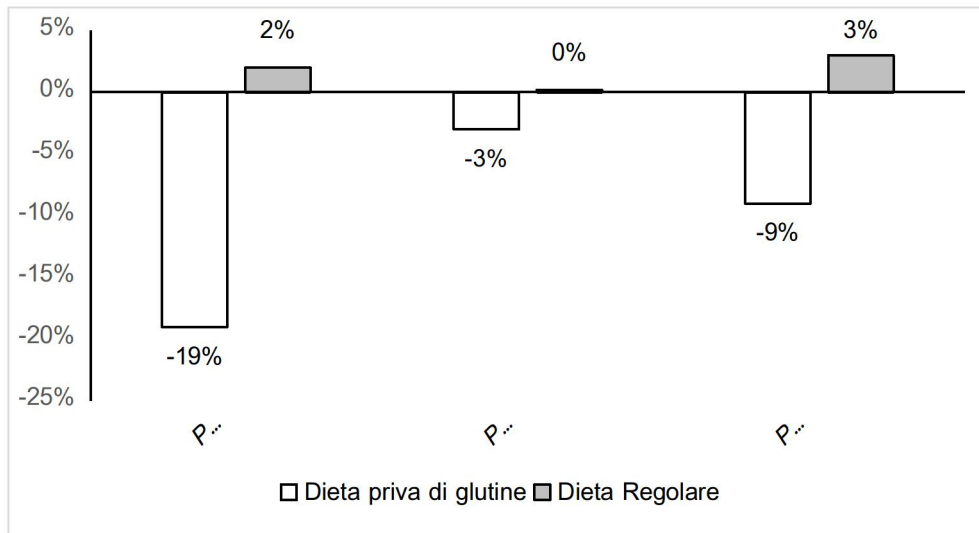


Fig. 2. Variazione percentuale delle differenze nei comportamenti stereotipati, comunicazione e interazione sociale tra i gruppi di studio al basale e al follow-up.

Il coefficiente di correlazione di Pearson ha mostrato che non c'erano correlazioni significative tra le misure comportamentali, gastrointestinali e sierologiche prima e dopo l'intervento GFD ($P < 0.05$)

Tabella 4. Elementi delle sottoclassi nel questionario GARS-2

Sottoclassi	Elemento	Valore P
Comportamenti stereotipati	Guarda le mani o gli oggetti per 5 secondi	0,031
	Mangia cibi speciali e non ama gli alimenti che la maggior parte della gente mangia	0,031
	Odora o annusa oggetti	0,039
	Si gira intorno a se stesso o si muove in un ritmo speciale	0,022
	Movimenti improvvisi	0,012
Interazione sociale	Evita il contatto visivo	0,016
	Comportamenti stereotipati ripetitivi	<0,001
	Comportamento negativo e aggressivo per gli ordini	0,031

Le variabili sono state analizzate dal test firmato.

Discussione

Negli anni passati, sono stati condotti studi^[16,22-26] per identificare la connessione tra Disturbo dello Spettro Autistico ASD e glutine, nel tentativo di determinare la specificità degli antigeni coinvolti nella celiachia e la loro connessione patogena con ASD. In studi diversi, la percentuale di bambini con ASD che soffriva di disturbi gastrointestinali varia ma tutti gli studi concordano

sul fatto che le anomalie gastrointestinali sono comuni nel ASD^[18]. Jyonouchi^[32] rileva che i bambini piccoli sono più sensibili a certe proteine a causa dell'immaturità della mucosa intestinale. Questo potrebbe spiegare l'alta incidenza nel nostro studio di anomalie gastrointestinali. Inoltre, gonfiore e costipazione, che sono risultati essere i sintomi prevalenti, sono stati rilevati rispettivamente nel 21% e nel 19% dei bambini. In modo simile Levy e colleghi^[33] riportano un'incidenza dei sintomi gastrointestinali del 54%. Nel nostro studio, l'incidenza dei sintomi gastrointestinali nei bambini diminuiva significativamente (57,56%). L'alta incidenza dei sintomi gastrointestinali nei bambini con ASD è collegata ad allergie alimentari^[32]. La ridotta incidenza dei sintomi gastrointestinali nel nostro studio potrebbe essere dovuta all'eliminazione del glutine. Inoltre, si rileva una forte evidenza che i sintomi gastrointestinali sono associati con pattern di comportamenti aggressivi nei bambini con ASD.^[34] Perciò la ridotta incidenza di sintomi gastrointestinali nel nostro studio potrebbe essere attribuibile ai comportamenti aggressivi mitigati.

Altri studi^[5,35] indicano la riduzione di pattern comportamentali tipici del ASD e il miglioramento delle tappe di sviluppo in almeno alcuni bambini sottoposti a dieta priva di glutine, dieta priva di caseina, o dieta priva di entrambe. Mari-Bauset et al^[19] raccomandano una dieta priva di glutine e caseina per quei bambini diagnosticati con intolleranza o allergie al glutine e/o caseina. Non ci sono sufficienti evidenze scientifiche per supportare una dieta priva di glutine e caseina^[36,37]. Harris and Card^[12] riportano il miglioramento dei sintomi gastrointestinali e dei pattern comportamentali in bambini sottoposti a dieta priva di glutine e caseina. Comunque i punteggi della Gastrointestinal Symptoms Rating Scale (GSRS) e della Childhood Autism Rating Scale (CARS) non hanno supportato questa associazione.

Contrariamente ai sintomi gastrointestinali, i comportamenti autistici (5,32%), i comportamenti stereotipati (18,97%) la comunicazione (3,45%) e le interazioni sociali (9,15%) mostrano leggeri miglioramenti. Lievi miglioramenti nella comunicazione potrebbero essere stati dovuti alla breve durata del regime alimentare. Comunque, Leung et al^[38] hanno riportato che non c'erano differenze significative nella comunicazione verbale e non verbale tra i soggetti sottoposti a dieta priva di glutine e caseina e quelli sottoposti a regime alimentare regolare. Un altro studio^[39] ha trovato che una dieta priva di glutine e caseina in bambini con sintomi gastrointestinali, allergie alimentari e sospetta intolleranza alimentare era efficace nel migliorare comportamenti ASD, sintomi fisici, e comportamenti sociali in confronto a quelli che non presentavano tali anomalie. In aggiunta è stato dimostrato che una dieta priva di glutine e caseina dovrebbe essere prescritta ai bambini che presentano spiccati cambiamenti comportamentali, e/o a quelli con allergie, intolleranze alimentari verso il glutine o la caseina^[18]. Mulloy^[40] ha anche trovato che la dieta priva di glutine e caseina non era efficace nel trattamento dei sintomi centrali di ASD, come i deficit sociali e comunicativi e i comportamenti stereotipati/ripetitivi. Quegli studi che hanno escluso il latte dalla dieta dei bambini, hanno dimostrato il miglioramento dei comportamenti autistici.^[41] Nel nostro studio, i risultati del questionario GARS-2 hanno dimostrato nessuna correlazione tra il punteggio totale gastrointestinale e la severità del disturbo autistico ($P=0.599$). Al contrario, Adams e al^[11] hanno trovato che i risultati del Gastrointestinal Severity Index a 6 item (6-GSI) erano significativamente correlati con quelli del Autism Treatment Evaluation Checklist (ATEC) ($r=0.60$, $P<0.001$). Inoltre, c'era una forte correlazione dei sintomi gastrointestinali

con l'autismo, che indica che i bambini con autismo complesso possono avere sintomi gastrointestinali più complicati.

Il nostro studio presenta delle limitazioni. Per prima cosa il nostro campione era limitato e l'eterogeneità dei soggetti ha limitato i risultati dello studio. Comunque, i risultati relativi ai sottogruppi di soggetti indicano che i bambini di età compresa fra i 4 e gli 8 anni hanno mostrato una riduzione significativa dei sintomi gastrointestinali ($P < 0.001$) e dei comportamenti autistici ($P = 0.002$). Inoltre, la breve durata dell'intervento ha rappresentato un'altra importante limitazione al nostro studio. Secondo, i genitori dei soggetti non erano all'oscuro dell'intervento, questo ha influenzato la loro consapevolezza rispetto ai comportamenti dei bambini. Al contrario, c'è la possibilità di un sovra dimensionamento, ad esempio i genitori potrebbero aver dichiarato effetti positivi quando gli effetti potevano non esserci o non essere così importanti come riportato. Inoltre, a causa di una educazione limitata, basso profilo economico e mancanza di conoscenza e comprensione dei comportamenti autistici, la cooperazione parentale è stata debole. Terzo, anche se i genitori hanno provato a nascondere i cibi proibiti e sono stati attenti ai cibi nascosti, non sono sempre riusciti in questo intento. Perciò avremmo potuto avere risultati migliori replicando lo studio in un setting controllato abbassando la possibilità di interrompere la dieta.

Inoltre, escludere il grano che è uno dei cereali importanti, poco costosi e accessibili nella dieta orientale, specialmente nei bambini con ASD che hanno un olfatto delicato, porta ad una struttura ed un gusto dei cibi impegnativi.^[34] Infine, i disturbi psichiatrici, specialmente l'ASD, sono influenzati da cambiamenti stagionali e ritmi circadiani. Sono stati riportati cambiamenti di comportamento e di funzionamento cognitivo in questi casi.^[16]

In conclusione, questo piccolo trial clinico randomizzato, indica che ASD ha una natura eterogenea e sembra improbabile che tutti possano beneficiare di una dieta priva di glutine.^[5,35] I nostri risultati supportano l'uso di una dieta priva di glutine nel trattamento di alcuni bambini con ASD, e sottolinea l'importanza di ulteriori ricerche riguardo ai fattori biologici e al regime alimentare, ottimizzando e attenuando la dieta nel trattamento di questi bambini. In aggiunta, un altro aspetto da tenere in considerazione è la ricerca di sottopopolazioni ASD che possano meglio rispondere al trattamento.

Ringraziamenti

Gli autori ringraziano il supporto finanziario del Nutrition Research Centre, Tabriz University of Medical Sciences e Iranian Special Education Organization per i bambini con disturbi pervasivi dello sviluppo e i soggetti che hanno partecipato a questo studio.

Finanziamenti: Nutrition Research Center, Tabriz University of Medical Sciences.

Approvazione etica: Ethics Committee of Tabriz University of Medical Sciences registrato presso il sito Iranian Registry of Clinical Trials (IRCT201404212017N20).

Conflitto di interessi: Gli autori dichiarano che non esiste conflitto di interessi.

Contributi: Faezeh Ghalichi ha proposto il progetto e scritto l'articolo. Faezeh Ghalichi è il garante

Riferimenti

- 1 American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM5), 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Press, 2013.
- 2 CDC. Centers for Disease Control and Prevention. Prevalence of autism spectrum disorders. MMWR Surveill Summ 2012;61:1-18. Available at: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/ss6103a1.htm> (accessed September 11, 2013).
- 3 Samadi SA, Mahmoodizadeh A, McConkey R. A national study of the prevalence of autism among five-year-old children in Iran. *Autism* 2012;16:5-14.
- 4 Santaella ML, Varela Y, Linares N, Disdier OM. Prevalence of autism spectrum disorders in relatives of patients with selective immunoglobulin A deficiency. *P R Health Sci J* 2008;27:204-208.
- 5 Whiteley P, Shattock P, Knivsberg AM, Seim A, Reichelt KL, Todd L, et al. Gluten- and casein-free dietary intervention for autism spectrum conditions. *Front Hum Neurosci* 2013;6:344.
- 6 Randolph-Gips M, Srinivasan P. Modeling autism: a systems biology approach. *J Clin Bioinforma* 2012;2:17.
- 7 Genuis SJ, Bouchard TP. Celiac disease presenting as autism. *J Child Neurol* 2010;25:114-119.
- 8 Barcia G, Posar A, Santucci M, Parmeggiani A. Autism and Coeliac Disease. *J Autism Dev Disord* 2008;38:407-408.
- 9 Buie T. The Relationship of Autism and Gluten. *Clin Ther* 2013;35:578-583.
- 10 Rostami Nejad M, Rostami K, Emami M, Zali M, Malekzadeh R. Epidemiology of celiac disease in Iran: a review. *Middle East J Dig Dis* 2011;3:5-12.
- 11 Adams JB, Johansen LJ, Powell LD, Quig D, Rubin RA. Gastrointestinal flora and gastrointestinal status in children with autism--comparisons to typical children and correlation with autism severity. *BMC Gastroenterol* 2011;11:22.
- 12 Harris C, Card B. A pilot study to evaluate nutritional influences on gastrointestinal symptoms and behavior patterns in children with Autism Spectrum Disorder. *Complement Ther Med* 2012;20:437-440.
- 13 Johnson CR, Handen BL, Zimmer M, Sacco K, Turner K. Effects of gluten free/casein free diet in young children with autism: a pilot study. *J Dev Phys Disabil* 2011;23:213-225.
- 14 Panksepp J. A neurochemical theory of autism. *Trends Neurosci* 1979;2:174-177.
- 15 Reichelt K, Knivsberg A, Lind G, Nødland M. Probable etiology and possible treatment of childhood autism. *Brain Dysfunction* 1991;4:308-319.
- 16 Whiteley P, Rodgers J, Savary D, Shattock P. A gluten-free diet as an intervention for autism and associated spectrum disorders: preliminary findings. *Autism* 1999;3:45-65.
- 17 Shattock P, Whiteley P. Biochemical aspects in autism spectrum disorders: updating the opioid-excess theory and presenting new opportunities for biomedical intervention. *Expert Opin Ther Targets* 2002;6:175-183.
- 18 Mulloy A, Lang R, O'Reilly M, Sigafos J, et al. Gluten-free and casein-free diets in the treatment of autism spectrum disorders: A systematic review. *Res Autism Spect Dis* 2009;217:2-12.

- 19 Mari'-Bauset S, Zazpe I, Mari-Sanchis A, Llopis-González A, Morales-Sua'rez-Varela M. Evidence of the gluten-free and casein-free diet in autism spectrum disorders: a systematic review. *J Child Neurol* 2014;29:1718-1727.
- 20 Hunter LC, O'Hare A, Herron WJ, Fisher LA, Jones GE. Opioid peptides and dipeptidyl peptidase in autism. *Dev Med Child Neurol* 2003;45:121-128.
- 21 Elder JH, Shankar M, Shuster J, Theriaque D, Burns S, Sherrill L. The gluten-free, casein-free diet in autism: results of a preliminary double blind clinical trial. *J Autism Dev Disord* 2006;36:413-420.
- 22 Goodwin MS, Cowen MA, Goodwin TC. Malabsorption and cerebral dysfunction: a multivariate and comparative study of autistic children. *J Autism Child Schizophr* 1971;1:48-62.
- 23 McCarthy DM, Coleman M. Response of intestinal mucosa to gluten challenge in autistic subjects. *Lancet* 1979;2:877-878.
- 24 Pavone L, Fiumara A, Bottaro G, Mazzone D, Coleman M. Autism and celiac disease: failure to validate the hypothesis that a link might exist. *Biol Psychiatry* 1997;42:72-75.
- 25 Cade R, Privette M, Fregly M, Rowland N, Sun Z, Zele V, et al. Autism and schizophrenia: Intestinal disorders. *Nutr Neurosci* 2000;3:57-72.
- 26 Lau NM, Green PH, Taylor AK, Hellberg D, Ajamian M, Tan CZ, et al. Markers of Celiac Disease and Gluten Sensitivity in Children with Autism. *PLoS One* 2013;8:e66155.
- 27 Samadi A, McConkey R. Indicators of Autism in Iranian Children. *Intech* 2013;1:29-48.
- 28 Sasanfar R, Toloie A. Standardizing and normalizing the autism diagnostic interview-Revised on Iranian Population. The Iranian Special Education Organisation, Tehran, Iran, 2006.
- 29 Samadi SA, McConkey R. The utility of the Gilliam autism rating scale for identifying Iranian children with autism. *Disabil Rehabil* 2014;36:452-456.
- 30 Rasquin A, Di Lorenzo C, Forbes D, Guiraldes E, Hyams JS, Staiano A, et al. Childhood functional gastrointestinal disorders: child/adolescent. *Gastroenterology* 2006;130:1527-1537.
- 31 Safaee A, Moghimi-Dehkordi B, Pourhoseingholi MA, Vahedi M, Habibi M, Pourhoseingholi A, et al. Bloating in irritable bowel syndrome. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench* 2011;4:86-90.
- 32 Jyonouchi H. Food allergy and autism spectrum disorders: is there a link? *Curr Allergy Asthma Rep* 2009;9:194-201.
- 33 Levy SE, Souders MC, Ittenbach RF, Giarelli E, Mulberg AE, Pinto-Martin JA. Relationship of dietary intake to gastrointestinal symptoms in children with autistic spectrum disorders. *Biol Psychiatry* 2007;61:492-497.
- 34 Prince Y. The association between children with Autism and gastrointestinal symptoms. *McNair Scholars Research Journal* 2013;6:88-104.
- 35 Whiteley P, Haracopos D, Knivsberg AM, Reichelt KL, Parlar S, Jacobsen J, et al. The ScanBrit randomised, controlled, singleblind study of a gluten- and casein-free dietary intervention for children with autism spectrum disorders. *Nutr Neurosci* 2010; 13:87-100.
- 36 Millward C, Ferriter M, Calver S, Connell-Jones G. Gluten and casein-free diets for autistic spectrum disorder. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;2:1-12.
- 37 Millward C, Ferriter M, Calver S, Connell-Jones G. Gluten and casein-free diets for autistic spectrum disorder. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;2:1-24.
- 38 Seung H, Rogalski Y, Shankar M, Elder J. The Gluten- and Casein-free diet and Autism: communication outcomes from a preliminary double-blind clinical trial. *J MED SPEECH-LANG PA* 2007;15:337-345.
- 39 Pennesi CM, Klein LC. Effectiveness of the gluten-free, casein-free diet for children diagnosed with autism spectrum disorder: Based on parental report. *Nutr Neurosci* 2012;15:85-91.

40 Mulloy A, Lang R, O'Reilly M, Sigafos J, Lancioni G, Rispoli M. Addendum to "gluten-free and casein-free diets in treatment of autism spectrum disorders: A systematic review". *Res Autism Spect Dis* 2011;5:86-88.

41 Lucarelli S, Frediani T, Zingoni AM, Ferruzzi F, Giardini O, Quintieri F, et al. Food allergy and infantile autism. *Panminerva Med* 1995;37:137-141.

Received October 21, 2014
Accepted after revision January 22, 2015