

**lek. Anna Piwowarczyk**

**Znaczenie diety bezglutenowej i bezkazeinowej w terapii  
dzieci z zaburzeniami ze spektrum autyzmu**

**Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu  
w dyscyplinie nauki medyczne**

**Promotor: dr hab. n. med. Andrea Horvath**

**Klinika Pediatrii  
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego**



**Obrona rozprawy doktorskiej  
przed Radą Dyscypliny Nauk Medycznych  
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego**

**Warszawa 2021**

10.08.2021 *Allosett*  
10.09.2021 *A. Piwowarczyk*

# Streszczenie

## Znaczenie diety bezglutenowej i bezkazeinowej w terapii dzieci z zaburzeniami ze spektrum autyzmu

Zaburzenia ze spektrum autyzmu (ang. *autism spectrum disorders* – ASD) są coraz częściej rozpoznawane u dzieci. Terapia ASD opiera się przede wszystkim na indywidualnie dostosowanych interwencjach edukacyjnych i behawioralnych. Badacze na całym świecie poszukują wspomagających metod leczenia, które mogłyby poprawić funkcjonowanie osób z ASD. Diety eliminacyjne, m.in. z wykluczeniem glutenu i kazeiny (ang. *gluten free casein free diet* – GFCFD), są jedną z najczęściej stosowanych alternatywnych metod postępowania w celu zmniejszenia nasilenia objawów osiowych i zaburzeń towarzyszących. Obecnie brakuje jednoznacznych, wiarygodnych dowodów potwierdzających skuteczność i długofalowe bezpieczeństwo diet eliminacyjnych u dzieci z ASD. Uzasadnia to konieczność weryfikacji stosowania tego rodzaju interwencji w populacji chorych z ASD.

Celem projektu była: (1) ocena skuteczności GFCFD w redukcji nasilenia objawów autystycznych i towarzyszących, (2) ocena wpływu glutenu na funkcjonowanie oraz (3) analiza procesu podejmowania decyzji i monitorowania interwencji dietetycznych w grupie dzieci z ASD.

Projekt obejmuje trzy prace: przegląd systematyczny oceniający aktualny stan wiedzy na temat zastosowania diety bezglutenowej i bezkazeinowej w terapii dzieci z ASD, badanie interwencyjne poświęcone bezpośredniemu wpływowi glutenu na funkcjonowanie dzieci z ASD oraz przegląd podsumowujący dotychczasową wiedzę na temat diet z wykluczeniem kazeiny i glutenu oraz ich bezpieczeństwo u dzieci z ASD.

Pierwsza z publikacji stanowi przegląd systematyczny badań z randomizacją, w którym podsumowano dane dotyczące wpływu GFCFD na objawy osiowe i towarzyszące u dzieci z ASD. Przeszukano elektroniczne bazy danych medycznych Medline, Embase oraz Cochrane Library od kwietnia 2007 do sierpnia 2016 roku. Kryteria włączenia spełniło 6 badań z randomizacją. Z uwagi na znaczną różnorodność metodologii włączonych badań danych nie wykonano podsumowania w formie metaanalizy. W większości zmiennych nie wykazano istotnego wpływu GFCFD na główne objawy autyzmu, zachowania adaptacyjne, funkcjonowanie intelektualne oraz problemy towarzyszące. Statystycznie istotnie mniejsze

nasilenie objawów autystycznych m.in. w zakresie komunikacji (wg protokołu obserwacji do diagnozy ASD, ang. *Autism Diagnostic Observation Schedule* – ADOS) i interakcji społecznej (wg ang. *Gilliam Autism Rating Scale* – GARS) zidentyfikowano w jednym badaniu – wynik nie został jednak uznany za istotny klinicznie. W kolejnym badaniu odnotowano istotną poprawę w objawach autyzmu ocenianych według duńskiego narzędzia do diagnozy zachowań psychotycznych u dzieci (ang. *diagnosis of psychotic behavior in children* – DIPAB) (MD, średnia różnica:  $-5,6$ , 95% CI, przedział ufności:  $-9,02$  do  $-2,18$ ) – nie odniesiono się do efektu klinicznego, istotną poprawę zachowań adaptacyjnych w ocenie rodziców (na podstawie winelandzkiej skali zachowań adaptacyjnych, ang. *Vineland Adaptive Behavior Scale* – VABS) oraz nadaktywności i nieuwagi (na podstawie skali nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi, ang. *attention-deficit hyperactivity disorder rating scale-IV* – ADHD-RS-IV).

Zastosowana dieta pozostawała bez wpływu na objawy gastrologiczne u dzieci z ASD (3 badania). Nie odnotowano również niepożądanych skutków zastosowanych diet eliminacyjnych.

Przeprowadzony przegląd systematyczny wskazał na brak wysokiej jakości badań, dzięki którym możliwa byłaby rzetelna ocena wpływu zastosowanej GFCFD w grupie dzieci z ASD, szczególnie opartej na „podwójnej” interwencji (wykluczenie z diety dwóch głównych składników pokarmowych: mleka i glutenu). [Eur. J. Nutr., 2018, 57: 433–440]

Wnioski te były podstawą do zaplanowania i przeprowadzenia badania z randomizacją, metodą pojedynczo zaślepionej próby, z grupą kontrolną, którego celem była ocena wpływu glutenu na funkcjonowanie dzieci z ASD. Do badania zakwalifikowano 66 polskich dzieci w wieku 36–69 miesięcy z rozpoznaniem ASD, funkcjonujących w normie intelektualnej oraz pozostających na diecie bezglutenowej (ang. *gluten free diet* – GFD) przez min. 8 tygodni. Diagnozę ASD weryfikowano przed włączeniem dziecka do udziału w badaniu za pomocą przesiewowego kwestionariusza komunikacji społecznej (ang. *Social Communication Questionnaire* – SCQ). Dzieci włączone do badania przydzielano losowo do grupy kontrolnej – kontynuującej GFD lub interwencyjnej, która rozpoczynała dietę zwykłą, z przynajmniej jednym głównym posiłkiem dziennie zawierającym gluten, przez kolejne 6 miesięcy. Ocena funkcjonowania dzieci w obszarze: (1) objawów autyzmu prowadzona przez psychologa oraz rodziców (według SCQ, ADOS-2, VABS-2 i ASRS – ang. *Autism Spectrum Rating Scale*), (2) funkcjonowania intelektualnego (według skali wykonaniowej Leitera) i (3) objawów gastrologicznych (wg III klasyfikacji rzymskiej zaburzeń czynnościowych przewodu pokarmowego) odbyła się dwukrotnie: na początku i po zakończeniu interwencji. Uczestnicy

badania pozostawali pod opieką dietetyka przez cały okres badania. Interwencja dietetyczna pozostawała bez istotnego wpływu na zakres funkcjonowania dzieci w porównaniach międzygrupowych we wszystkich badanych obszarach. Podobnie jak w przypadku badań analizowanych w przeglądzie dotyczącym GFCFD w ASD w obu grupach badanych zaobserwowano istotną statystycznie poprawę w przypadku kilku parametrów (według SCQ, subdomenie ograniczonych wzorców zainteresowań w ADOS-2 oraz ASRS – wynik ogólny) w porównaniach wewnątrzgrupowych.

Podsumowując, dieta bez ograniczeń glutenu wydaje się nie mieć istotnego wpływu na funkcjonowanie dzieci z ASD w wieku przedszkolnym. [J. Autism Dev. Disord., 2020; 50(2): 482–490]

Ostatnia publikacja z cyklu stanowi podsumowanie w języku polskim dotychczasowych danych dotyczących wpływu GFCFD/GFD na funkcjonowanie dzieci z ASD. Zidentyfikowano 9 prac, 3 nowe w tym obszarze od momentu opublikowania przeglądu systematycznego. Analiza badań potwierdza wnioski dotyczące stosowania GFCFD/GFD u dzieci z ASD, zarówno w zakresie nasilenia objawów autyzmu, jak i dolegliwości gastrologicznych.

W opracowaniu odniesiono się również do bezpieczeństwa diet eliminacyjnych u dzieci z ASD, w tym m.in. niedoborów żywieniowych i zaburzeń wzrastania. Jak dotąd, w dostępnej literaturze nie opisywano poważnych działań niepożądanych w tym zakresie, jednak w żadnym z badań z randomizacją nie porównywano zapisów diety z normami zalecanego dziennego spożycia podstawowych składników odżywczych, witamin i mikrośladników szacowanych dla porównywalnej grupy zdrowej populacji. Wskazano również na aspekt podejmowania decyzji o wprowadzeniu diety eliminacyjnej i jej monitorowania bez wsparcia profesjonalistów ds. żywienia dzieci. [SMP 2020, T. 17: 647–652]

Podsumowując całość projektu badawczego:

- (1) nie wykazano istotnego wpływu GFCFD na funkcjonowanie dzieci z ASD, poza niewielkimi różnicami w pojedynczych obszarach ocenianych na podstawie standaryzowanych skal oceny objawów autyzmu i zaburzeń towarzyszących;
- (2) nie stwierdzono wpływu glutenu na funkcjonowanie dzieci z ASD w wieku przedszkolnym. Zaobserwowano całościową poprawę funkcjonowania dzieci w okresie obserwacji bez względu na zastosowaną dietę (bezglutenowa vs. zawierająca gluten);
- (3) wykazano niewystarczające wsparcie profesjonalistów zajmujących się żywieniem dzieci w obszarze podejmowania decyzji o zastosowaniu diety eliminacyjnej i jej zbilansowania wobec rodziców dzieci z ASD.