

VNIVERSITAT
E VALÈNCIA

Departament de Medicina Preventiva i Salut Pública,
Ciències de l'Alimentació, Toxicologia i Medicina Legal



TESIS DOCTORAL

VALORACIÓN
ANTROPOMÉTRICA Y NUTRICIONAL
EN
NIÑOS
CON
TRASTORNO DEL ESPECTRO AUTISTA

Defendida por:
Salvador Marí Bauset
Ldo. En Farmacia

Dirigida por:
Dra. María M. Morales Suárez-Varela
Dr. Agustín Llopis González

VALENCIA, 2014

Dña. María M. Morales Suarez-Varela, Catedrática de Medicina Preventiva y Salud Pública de la Universidad de Valencia y D. Agustín Llopis González, Profesor Titular de Medicina Preventiva y Salud Pública de la Universidad de Valencia

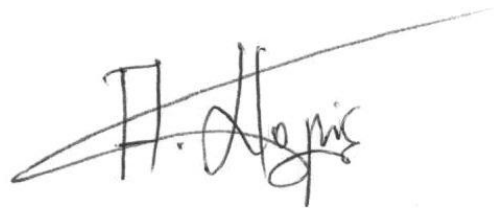
HACEN CONSTAR QUE:

D. Salvador Marí Bauset ha realizado bajo su dirección el presente trabajo, titulado **“Valoración antropométrica y nutricional de los niños con Trastorno del Espectro Autista”**, y que autorizan para optar al Grado de Doctor por la Universidad de Valencia, al considerar que se han alcanzado los objetivos inicialmente previstos.

Y para que conste, firman el presente certificado en Valencia, a 15 Octubre de dos mil catorce.



Fdo. M Morales Suarez-Varela



Fdo. Agustín Llopis González

A mis padres, Salvador y Carmen (†)

A toda mi gran familia

*“Vita brevis, ars longa, occasio praeceps,
experimentum periculosum, iudicium difficile”*

(HIPÓCRATES)

*“Es mejor cojear por el camino
que avanzar a grandes pasos fuera de él.
Pues quien cojea en el camino,
aunque avance poco, se acerca a la meta,
mientras que quien va fuera de él,
cuanto más corre, más se aleja”*

(SAN AGUSTÍN)

*“El espíritu humano no comienza a comprender lo nuevo
hasta que fracasa en su intento
de reducir todo lo que conoce a lo que es antiguo”*

(BERGSON H.)

*“ Y le arrojó Yavé del jardín del Edén
a labrar la tierra
de la que había sido tomado”*

(Génesis 3,23)

*Y nació el dolor.
Pero Él en su infinita bondad
dio al hombre la inteligencia para vencerlo.
Desde entonces,
cuando el sufrimiento y la enfermedad se cernían sobre la Humanidad,
una ciencia y unos hombres han luchado, luchan y lucharán
por transformarlos en Esperanza.*

Agradecimientos

A mis Directores de Tesis, la Dra. María Morales Suárez-Varela y el Dr. Agustín Llopis González, por admitirme en su Departamento para realizar esta ilusionante tarea académica. Por animarme a no abandonar y rendirme cuando las fuerzas flaqueaban. Pero, por encima de todo, porque lograron con su magisterio acrecentar mi interés por la Epidemiología y la Salud Pública.

A Rafael Carbonell Peris, a la sazón, Director General de Ordenación y Centros Docentes; Susana Sorribes Membrado, Jefa de los Servicios Centrales de la Inspección Educativa; Asunción Blau Amorós y José L. Barrios Roda, Coordinadores del EOPAE (Equipo de Orientación Psicopedagógica de Apoyo Especializado) por posibilitar el acceso a los centros escolares y documentarme sobre el papel que la Conselleria de Educación, Formación y Empleo de la Generalitat Valenciana viene realizando en sus centros docentes con programas específicos para personas con TEA, especialmente en educación infantil y primaria. A todos los directores y profesores de los colegios que han colaborado y sin cuya participación hubiera sido imposible este trabajo. De modo especial por su implicación, entre otros que se han diluido en mi memoria, Antonio Trejo, Francisco Fons, José Javier Ortiz, Alicia Barberá, Antonio Zamora, Vicente Gimenez, José L. Esqueira, Cristina Martín, Nieves Ruiz, Cintia, Jesús Ruiz, Carmen Barona, M^a José Salcedo, Pepe Miñana, Ricardo Rovira, Concha Tomás, Emilia Martínez, Emma Arnau, Rosa Grau, José Eduardo Rubio,... Igualmente, y de manera especial, a todos los padres que anónimamente se avinieron a colaborar sin más recompensa que mi gratitud.

A Juan Carlos Martínez, presidente de ASPAU por el interés que siempre mostró en este proyecto; a Mira'm, Red Cenit y Cedin con los que he conocido de primera mano los problemas e inquietudes de los padres de niños con TEA.

A los coautores de los artículos fruto de esta Tesis.

A Silvia Lladosa, Investigadora del Dep. de Estadística e Investigación Operativa de la Universidad de Valencia por su valiosa contribución en el tratamiento estadístico de los datos.

A Amparo, Cristina, Inma, Paquita Amelia, Sonia y José Pascual porque con su trabajo liberaron horas al mío para poder realizar esta Tesis.

A Francisco Pérez Chanzá, mi estrecho colaborador, sin cuya insustituible ayuda y sin sus conocimientos informáticos hubiera sido interminable el diseño, maquetación y presentación de tablas y gráficos.

A todos cuantos en mí siempre confiaron.

A Amelia, mi mujer, impagable secretaria que nunca escatimó horas, robadas a su descanso, en la revisión y transcripción del texto.

A mis hijos, para que siempre tengan presente que nunca es tarde para ver realizados la más alta de las metas, la más hermosa de las ilusiones, el más inalcanzable de los sueños, el más grande de los ideales y el más noble afán.

Y ¡como no! A mis adorados y adorables: Teresa, Blanca, Meli-Meli, Álvaro,.....,.....,.....,.....

D.O.M.

----- 000 -----

Prólogo

La Salud Pública es definida como el arte y la ciencia de prevenir enfermedades, promover la salud elevando el nivel de bienestar físico, psíquico y social y prolongar la vida mediante los esfuerzos organizados de la sociedad. Es responsabilidad de los gobiernos, por tanto, la implantación, planificación y ejecución de actividades propias de los servicios de salud a las que deben acompañar políticas igualmente tendentes a la promoción de la salud en la población: educación, vivienda, urbanismo y obras públicas, entre otras. Hoy en día, y como concepto más evolucionado de salud pública, se habla de salud comunitaria. Ésta implica la participación activa de la sociedad civil involucrándose en la planificación, administración, gestión, control y evaluación de las políticas de salud.

Como instrumento de la Salud Pública podemos considerar la Epidemiología, entendida como el estudio de los determinantes y la distribución de la frecuencia de las enfermedades en la población. Su utilidad comprende la planificación, toma de decisiones, evaluación y control de las actuaciones asistenciales, investigando, de un lado, la causa de las enfermedades a partir de la observación o experimentación y de otro, la distribución de las enfermedades o de sus factores de riesgo, estimando las necesidades de salud y evaluando los resultados de los programas implantados.

Y el Trastorno de Espectro Autista (TEA), objeto de nuestro estudio, supone un importante reto para la Salud Pública. Se encuentra entre los trastornos mentales con una elevada prevalencia, ocupando los primeros lugares junto con la discapacidad intelectual, la epilepsia y la parálisis cerebral. La incorporación progresiva del niño con TEA en su entorno mas inmediato genera problemas de convivencia como consecuencia de una limitada, cuando no ausente, socialización.

Y si por una parte se han editado multitud de publicaciones, ya sean artículos o libros, que lo han convertido en uno de los más estudiados de entre los propios de la Psiquiatría Infantil, no es menos cierto que el conocimiento que la sociedad posee de este trastorno es más bien escaso. De otra, el incremento de la prevalencia del TEA en los últimos años; los escasos trabajos publicados sobre la antropometría, la alimentación y la nutrición de los niños con el mencionado diagnóstico; el impacto que las restricciones dietéticas impuestas por padres o cuidadores o la propia selectividad alimentaria, definida como característica del trastorno, puedan tener en el

logro de un adecuado crecimiento; las repercusiones futuras fruto de una dieta hipotéticamente alejada de las recomendaciones nutricionales; el deterioro de la calidad de vida autopercebida, las cargas familiares y el detracer recursos de los limitados y siempre escasos presupuestos destinados por las distintas Administraciones del Estado para la Salud Pública, la Educación Especial y la Dependencia justifican esta Tesis.

El presente trabajo lleva a cabo un estudio sobre las características antropométricas y nutricionales de los niños con TEA, considerada la importancia que tiene el conocimiento de éstas y la estrecha relación que existe entre la alimentación y el nivel de salud de los individuos. Promover estilos de vida saludables, determinados al menos en gran parte por los hábitos dietéticos, son imprescindibles para obtener y mantener una óptima calidad de vida así como prevenir determinadas patologías crónico-degenerativas que irán apareciendo a lo largo del ciclo vital. Esta realidad, *a priori*, podría verse comprometida en gran medida, de una parte, por una de las características nucleares que se definen en el TEA, como es la selectividad alimentaria. De otra, por las dietas intencionadamente restrictivas, fundamentalmente con la exclusión de gluten y caseína, a la que son sometidos por sus padres.

----- 000 -----

Esta memoria se organiza, en síntesis, en dos partes. La primera, introductoria, en la que someramente se define el Neurodesarrollo y sus etapas. Se define el TEA como una disfuncionalidad estructural del cerebro, en la que el Neurodesarrollo se manifiesta no sólo retrasado sino cualitativamente alterado y se detallan brevemente las bases genéticas, neuroquímicas, neurológicas y cognitivas, así como la prevalencia, clínica, etiología, evaluación e intervención del mismo. Igualmente se definen las recomendaciones y objetivos nutricionales para la población española que se concretan en la Dieta Mediterránea como paradigma de alimentación saludable.

La segunda parte consiste, utilizando como estrategia de investigación un diseño de casos y controles, en comprobar si se presentan o no diferencias estadísticamente significativas comparando antropométrica y nutricionalmente los niños con TEA con los niños con Desarrollo Típico (DT) del mismo grupo etario y, seguido, de ambos respecto a las recomendaciones y/u objetivos nutricionales para la población española. Por último, y dentro de la muestra de niños con TEA, se contrastan aquellos sometidos a dieta de exclusión de caseína-gluten (GF/CF) respecto a aquellos con dieta libre.

Previamente se han realizado tres revisiones sistemáticas que hacen referencia a los siguientes aspectos: a) La selectividad alimentaria, como característica del TEA; b) sus efectos en la antropometría y la ingesta nutricional; c) la dieta de exclusión de gluten y caseína, su efectividad y su seguridad. Todo ello, con objeto de conocer el estado de la cuestión en la actualidad.

Se formula como primera hipótesis que los niños con TEA presentan valores antropométricos y una ingesta diferente en macro y micronutrientes respecto a los niños con desarrollo típico (DT). Como segunda hipótesis que la adherencia a las recomendaciones nutricionales para la población española también diferiría entre ambos grupos de niños, con TEA y con desarrollo típico. Como tercera hipótesis, que dentro de la muestra de niños con TEA, los sometidos a dieta de exclusión gluten-caseína (GFCF) muestran resultados antropométricos y nutricionales distintos al resto de participantes con TEA y con dieta libre.

Los resultados obtenidos en esta memoria tienen la intención de servir como resumen de la evidencia científica disponible en la actualidad, aportar nuevos conocimientos en el campo de la Epidemiología Nutricional de los niños con TEA, así como alumbrar futuras vías de investigación que sean de utilidad tanto a la comunidad científica como a los profesionales implicados en el diagnóstico, la evaluación e intervención en las personas con TEA. Del mismo modo, pretende favorecer la implementación de diseños de intervención nutricional, racionalizar esfuerzos y hacer más eficiente la participación de los diferentes Organismos gubernamentales.

----- 000 -----

Esta Tesis se estructura alrededor de nueve artículos en: *Journal of Child Neurology*, *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *Research in Autism Spectrum Disorders*, *Journal of Pediatrics* y *PEDIATRICS*, así como en cuatro comunicaciones presentadas en el European Congress of Epidemiology, 2013 (Aarhus, Dinamarca) publicada en *European Journal of Epidemiology*, Congreso Ibero-Americano de Epidemiología y Salud Pública, 2013 (Granada, España) publicada en *Gaceta Sanitaria*, IX Congresso da Associação Portuguesa de Epidemiologia y XXXII Reunión Científica de la Sociedad Española de Epidemiología, 2014 (Alicante, España) publicada en *Gaceta Sanitaria* y III World Congress on Public Health Nutrition, 2014 (Las Palmas de Gran Canaria, España).

----- 000 -----

La Salud Pública ha acompañado mi trayectoria profesional desde sus comienzos y a lo largo de toda ella: como farmacéutico con Oficina de Farmacia, en el ejercicio profesional de los Análisis Clínicos y explícitamente en los dieciséis años en que desempeñé el cargo de Inspector Farmacéutico Municipal de Picassent.

La culminación de la vida académica, a mí entender, pasa indefectiblemente por la realización de la Tesis Doctoral. Esta meta, mejor sueño, la he visto realizada en los albores del atardecer de mi vida, cuando contemplo con gratitud que se ha cumplido en mis hijos el relevo de la antorcha, como la sugerente estatua que preside la plaza de mi vieja Universidad matritense. Para llegar a ella mi formación se ha asentado sobre unos cimientos que comenzaron con una ciencia experimental básica: Ciencias Biológicas, en su rama fundamental, cursada en la Universidad de Valencia. A ésta le siguió una licenciatura de ciencia aplicada: Farmacia con Grado, en la Universidad Complutense de Madrid, la Especialidad en Análisis Clínicos, el Diplomado de Sanidad y el Grado de Nutrición y Dietética en la Universidad San Pablo-CEU de Madrid. Ambos itinerarios, el profesional y el académico, determinaron la elección para el tercer ciclo del programa de post-grado impartido en el Dep. de Medicina Preventiva y Salud Pública de la Universidad de Valencia.

Y si bien he tenido que “repetir el examen” para el ya obtenido Grado (hoy DEA), ello me ha servido para conocer los cambios introducidos en la enseñanza universitaria durante estos casi cuarenta años que median entre aquella prueba (¿como puedo olvidar los tres ejercicios, uno de ellos consistente en el estudio de los 50 temas, resumen de la carrera, y la extracción de la bola correspondiente a uno de ellos, extraído al azar, y exponerlo públicamente ante el Tribunal!) y los cursos de Doctorado actuales. Con sus luces y sus sombras, se ha pasado de un sistema pedagógico básicamente memorístico a un modelo más activo y participativo: trabajos individuales o en grupo, lecturas críticas y revisiones de artículos, elaboración de protocolos o propuestas de investigación, búsqueda en bases de datos bibliográficas,...Pero no sólo eso. Me ha proporcionado los instrumentos necesarios para emprender esta nueva singladura.

....Y me he reencontrado compartiendo aula y bancos con compañeros a los que doblaba o triplicaba en edad y que han sido la ventana por la que ha entrado el aire fresco de mi añorada juventud.

----- 000 -----

Índice General

Índice

1. Introducción	1
1.1. Neurodesarrollo	3
1.1.1. Concepto	3
1.1.2. Sinaptogénesis, Apoptosis, Mielinización	6
1.1.3. Diferenciación celular, Encefalización, Corticogénesis	7
1.1.4. Etapas del Neurodesarrollo Típico	8
1.2. TEA (Trastorno del Espectro Autista)	12
1.2.1. Antecedentes	12
1.2.2. Bases Genéticas	13
1.2.3. Bases Neuroquímicas	20
1.2.4. Bases Neurológicas	21
1.2.5. Bases Cognitivas	23
1.2.6. Prevalencia	25
1.2.7. Etiología	27
1.2.8. Clínica. Fenotipo clínico	35
1.2.9. Evaluación	43
1.2.10. Intervención	43
1.2.10.1. Psicoterapéutica	43
1.2.10.2. Farmacológica	45
1.2.10.3. Tratamientos alternativos	45
1.2.11. Alimentación y Nutrición. Dieta Mediterránea	46
1.2.11.1. Fundamentos teóricos	46
1.2.11.2. Alimentación del niño en edad escolar	50
1.2.11.3. Alimentación en niños con TEA	54
1.2.11.4. Requerimientos de Energía y Nutrientes en la edad escolar	55
1.2.12. Nutrigenética, Nutrimentación y TEA	65
2. Objetivos	67
3. Métodos y Participantes	71
3.1. Metodología General del Estudio	73
3.1.1. Revisión sistemática	73
3.1.2. Estudio caso-control: Diseño de la investigación	76
3.2. Participantes y Metodología específica	79
3.2.1. Participantes	79
3.2.1.1. Criterios de selección	79
3.2.1.2. Banco de Datos	80
3.2.2. Recogida de datos	81
3.2.3. Medidas antropométricas	82
3.2.4. Evaluación dietética	82
3.2.5. Variables de interés	85
3.2.5.1. Variables demográficas	85
3.2.5.2. Variables antropométricas	85
3.2.5.3. Variables alimentarias	85
3.2.5.4. Variables Nutricionales	85
3.2.6. Estimación de la Adecuación de Nutrientes	85

3.3. Análisis Estadístico	86
3.3.1. Análisis Descriptivo Univariante	87
3.3.2. Análisis Bivariante	87
3.3.2.1. Diferencia de Medias (test-d Student)	87
3.3.2.2. Comparación de proporciones (test χ^2 y prueba exacta de Fisher)	88
3.3.3. Modelos Multivariables	88
3.3.3.1. Regresión Lineal Múltiple	89
3.3.3.2. Regresión Logística	90
4. Resultados	93
4.1. Revisión Sistemática	95
4.1.1. Selectividad Alimentaria	95
4.1.2. Valoración Antropométrica y Adecuación Nutricional	97
4.1.3. Dieta de Exclusión GF/CF	99
4.2. Estudio Caso-control	10
4.2.1. Valoración antropométrica I	1
4.2.2. Valoración antropométrica II	10
4.2.3. Valoración Nutricional I	3
4.2.4. Valoración Nutricional II	5
4.2.5. Ingesta de grasas en niños con TEA	10
4.2.6. Dieta de exclusión en niños con TEA	6
	109
	110
5. Discusión	113
5.1. Selectividad Alimentaria	115
5.2. Análisis Antropométrico	120
5.3. Análisis Nutricional	123
5.4. Análisis de la Dieta CF/CF	131
5.5. Limitaciones	135
5.5.1. Problemas conceptuales y de validez de constructo	135
5.5.2. Limitaciones metodológicas	136
5.5.3. Limitaciones estadísticas	137
5.6.. Limitaciones de nuestro estudio	137
6. Conclusiones	139
6.1. Niños con TEA	141
6.2 Niños con TEA y dieta GF/CF	142
6.3. Directrices futuras e implicaciones para la práctica	143
7. Referencias	145
8. Anexos	165
8.1. Certificado del Comité de Ética	
8.2. Resolución de la Conselleria de Educació	
8.3 Consentimiento Informado	

9. Publicaciones y Comunicaciones a Congresos

- 9.1. **“Food Selectivity in Autism Spectrum Disorders: A Systematic Review”**.
J Child Neurol. 2013.
DOI:10.1177/0883073813498821.
- 9.2. **“Anthropometric Measurements and Nutritional Assessment in autism spectrum Disorders: A systematic review”**. *Res Autism Spectr Disord*. 2014.
DOI:10.1016/j.rasd.2014.08.012
- 9.3. **“Evidence of the gluten free and casein free diet in autism spectrum disorders : a systematic review”**. *J Child Neurol*. 2014.
DOI: 10.1177/0883073814531330.
- 9.4. **“Are There Anthropometric Differences Between Autistic and Healty Children”**.
J Child Neurol. 2013; 28(10) ,1226-32.
- 9.5. **“The anthropometric measures of Spanish children with Austism Spectrun Disorder”**
Res Autism Spectr Disord.
DOI:10.1016/j.rasd.2014.09.013
- 9.6. **“Nutritional status of children with autism spectrum disorders (ASDs): a case-control-study”**. *J Autism Dev Disord* .2014.
DOI: 10.1007/s10803-014-2205-8
- 9.7. **“Nutritional Status in Children with Autism Spectrum Disorders in Spain: a case-control study”** (Bajo revisión en *PEDIATRICS*).
- 9.8. **“Fat intake in children with autism disorder in Mediterranean area. Valencia (Spain)”**. (Bajo revisión en *J Child Neurol*).
- 9.9. **“Nutritional impact of gluten and/or casein free diets in children with Autism Spectrum Disorder.”** (Enviado a revisión a *J Pediatr*).
- 9.10. **European Congress of Epidemiology. Non-communicable disease epidemic: epidemiology in action (EuroEpi 2013 and NordicEpi 2013)**. Aarhus, Denmark. From 11 to 14 August 2013. **“Food selectivity in autism spectrum disorders: a systematic review”**. *Eur J Epidemiol* (2013). 28:S123.P-140.
- 9.11. **Congreso Ibero-Americano de Epidemiología y Salud Pública, Granada, España**. 4-6 Octubre 2013. **“Dieta de exclusión caseína/gluten en el Trastorno del Espectro Autista: Rev. Sist.”**. *Gac Sanit*. (2013). 27:79.P-534.
- 9.12. **IX Congresso da Associação Portuguesa de Epidemiologia** 3-5 de Septiembre 2014. Alicante, España. **“Dieta de exclusión caseína-gluten: impacto nutricional en niños con trastorno del espectro autista”**. *Gac Sanit*. (2014).28: 44-45.P-387
- 9.13. **III Word Congress of Public Health Nutrition** . 9-12 November 2014, Las Palmas de Gran Canaria, Spain. **“Nutritional status of children with Autism Spectrum Disorder”**. (aceptado).

Listado de Abreviaturas

Listado de Abreviaturas

AA	Aminoácidos
ADI-R	<i>Autism Diagnostic Interview-Revised</i>
ADN:	Ácido desoxirribonucleico
ADOS-G	<i>Autism Diagnostic Observation Schedule Generic</i>
AGM	Ácidos grasos monoinsaturados
AGP	Ácidos grasos poliinsaturados
AGP ω -3	Ácidos poliinsaturados ω -3
AGP ω -6	Ácidos grasos poliinsaturados ω -6
AGS	Ácidos grasos saturados
AI	Adequate Intake
ALA	Ácido α -linolénico
AMDR	Acceptable Macronutrient Distribution Range
AMP	Adenosinmonofosfato
ARN	Ácido ribonucleico
ARNm	Ácido ribonucleico mensajero
CARS	<i>Childhood Autism Rating Scale</i>
CEE	Centro de Educación Especial
CEIP	Colegio Público de Educación Infantil y Primaria
CF	<i>Casein free</i>
CFCA	Cuestionario de Frecuencia de Consumo de Alimentos
CHAT	<i>Checklist for Autism in Toddlers</i>
CIE-10	Clasificación Internacional de Enfermedades 10ª Revisión
CNV	Variantes del número de copias
CyL	Comunicación y Lenguaje
DHA	Ácido docosahexaenoico
DRI	Dietary Reference Intakes
DS	Desviación típica o estándar
DSM-5	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5ª Ed.</i>
DSM-4 TR	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-4 Text Revision</i>
DT	Desarrollo típico
EAR	Estimated Average Requirement
ECV	Enfermedades cardiovasculares
EER	Estimated Energy Requirement
EPA	Ácido eicosapentaenoico
ERGE	Enfermedad por reflujo Gastroesofágico
FGCF	<i>Gluten free-casein free</i>
g	gramos
G.R.	Grado de recomendación
GABA	Ácido gamma-aminobutírico
GAD	Glutamato descarboxilasa
GARS-2	<i>Gilliam Autism Rating Scale 2ª Ed.</i>
GC	<i>Gluten/Caseína</i>
GF	<i>Gluten free</i>
GI:	Gastrointestinales
H ₁	Hipótesis alternativa
H ₀	Hipótesis nula
HPLC	<i>High-performance liquid chromatography</i>

HTA	Hipertensión arterial
IA	Ingestas adecuadas
IDR	Ingestas dietéticas de referencia
IMC	Índice de masa corporal
IR	Ingestas recomendadas
ISCIII	Instituto de Salud Carlos III
ISRS	Inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina
<i>LC-MS/MS</i>	<i>Liquid chromatography tandem mass spectrometry</i>
M-CHAT	Modified Checklist for Autism in Toddlers
<i>MMR</i>	<i>Measles, mumps, and rubella</i>) Sarampión, paperas, rubeola
<i>m-TOR</i>	<i>mammalian target of Rapamycin</i>
N.E.	Nivel de evidencia
ND	Neurodesarrollo
N.I.	Nivel de intensidad
NT	Neurotransmisores
<i>OR</i>	<i>odds ratio</i>
p	Brazo corto de los cromosomas
PAL	<i>physical activity level</i>
PET	Tomografía por emisión de protones
PCR	Proteína C Reactiva
q	Brazo largo de los cromosomas
RDA	Recommended Dietary Allowance
SN	Sistema nervioso
SNC	Sistema nervioso central
<i>SNP</i>	<i>Single nucleotide polymorphism</i>
TEA	Trastorno del espectro autista
<i>TEACCH</i>	<i>Treatment and Education of Autistic related Communication Handicapped Children</i>
TCL	Teoría Central del Límite
TGD	Trastorno generalizado del desarrollo
TND	Trastorno del neurodesarrollo
ToM	Teoría de la mente
UL	Tolerable Upper Intake Level
VET	Valor energético total

----- 000 -----

1. Introducción

1.1 Neurodesarrollo

El ser humano ha basado su éxito evolutivo en el desarrollo de su cerebro. Un cerebro que aprende y se modifica a sí mismo continuamente hasta el fin de nuestros días. Entre los hitos que nos confieren esta capacidad inusitada para sentir que sentimos, para conocer que conocemos, para saber que sabemos podríamos destacar: la imitación, la predicción, la capacidad de elaborar simulaciones mentales y nuestro gran cerebro social. La soledad es un enemigo silencioso e invisible que de forma lenta e insidiosa va empobreciendo las conexiones neuronales, de ahí que las relaciones interpersonales sean tan importantes como el ejercicio físico, la estimulación cognitiva o una dieta equilibrada: Nuestro cerebro va entretejiendo sus neuronas con el contacto con nuestros semejantes (Tirapu X, 2011). El sistema nervioso (SN) regula las funciones motoras, sensitivas, cognitivas y emocionales que permiten la mejor adaptación del individuo al medio. Este complejo proceso es propio y característico para cada especie. El SN interactúa de modo constante con el entorno y de manera más o menos eficaz permite ir adquiriendo y perfeccionando habilidades. Cuando estas competencias adquiridas quedan por debajo del umbral considerado típico se considera que existe un trastorno del Neurodesarrollo (ND), como es el caso del Trastorno del Espectro Autista (TEA). Por tanto, el desarrollo del ser humano se corresponderá con sus habilidades motoras, sensitivas, emocionales y cognitivas, regidas por el sistema nervioso y mediadas por mecanismos adaptativos fruto de la compleja interacción genético-ambiental.

1.1.1 Concepto

Se entiende por ND todo el proceso de formación y maduración del sistema nervioso central (SNC). La extraordinaria complejidad de la mente humana requiere de un sistema igualmente complejo y sofisticado que regule y orqueste su formación. Alteraciones que afecten a cualquiera de los procesos celulares implicados, tanto anatómica como funcionalmente, pueden dar lugar a la aparición de problemas neurológicos y psiquiátricos. Este desarrollo organizativo del SNC está regido por el código genético y por factores epigenéticos internos (vías de señalización, moléculas-guía, neurotransmisores) o procedentes de la interacción con el medio externo: nutrición, educación, posibles agresiones. En la escala de los mamíferos, el hombre es el que nace más dependiente del cuidado de otros y presenta una trayectoria madurativa somática y, sobre todo, cerebral más prolongada. Igualmente, posee un cerebro único en

cuanto a la sofisticación anatomofuncional y en cuanto a la expresión de proteínas que son exclusivas de su especie, aun teniendo una constitución genómica muy similar a la de los primates más evolucionados (Delgado JM,1998).

La masa encefálica de un niño de año y medio pesa el triple que al nacimiento; en ese año y medio ha realizado enormes progresos en su desarrollo motor y psicológico, pasando de la postura cuadriflexa y las conductas primitivas propias del recién nacido, ligadas a la pura supervivencia, hasta la autonomía locomotriz, la utilización de las manos de manera única frente a la de las especies próximas, la capacidad representativosimbólica que le permite jugar imaginativamente, el acceso al lenguaje y, en fin, las capacidades de compartir atención y de hacer conjeturas acerca de los estados mentales de sus semejantes. Este veloz salto no tiene parangón con el resto del desarrollo, que se completa a un ritmo mucho más pausado y en el que interviene la plasticidad cerebral entendida como la capacidad del SN para adaptar su estructura y función, en circunstancias normales, con arreglo a la experiencia; y, en circunstancias de pérdida patológica, para remodelarse y reactualizar las potencialidades de su programa genético.

Los principales mediadores de las distintas capacidades funcionales del cerebro son los circuitos neuronales. Estos consisten en el conjunto de componentes que interrelacionan con el fin de generar una función específica. Pueden ser un grupo de neuronas encargadas de recibir información y, una vez elaborada, transmitirla a otros circuitos, pero también pueden comprender redes de regiones cerebrales interconectadas que, acopladas, integran una gran cantidad de información y realizan funciones cognitivas y de regulación más complejas, de ahí que su estructura y función cambie constantemente. La generación de estos circuitos neuronales presupone un proceso dinámico que se va desarrollando a lo largo del tiempo (Artigas-Pallarés J et al, 2011).

El ND se caracterizaría por un crecimiento continuo, que sería periódicamente interrumpido por breves periodos de rápido cambio. Éstos marcan la transición de un estadio de desarrollo a otro cualitativamente diferente en el que emergen nuevas competencias con la adquisición de una habilidad cognitiva nueva, reflejo del establecimiento y refinamiento de nuevos circuitos cerebrales. El sustrato anatómico en el que se sustentan, el cerebro, presenta unas propiedades que posibilitan dicha presencia. El desarrollo de los circuitos neuronales en distintas regiones del cerebro del niño no es homogéneo ni paralelo en el tiempo, es decir, es “heterocrónico” (Neotenia).

Por tanto, en el ser humano, el establecimiento de estos circuitos tiene lugar en distintos momentos para distintas regiones, durante un período relativamente prolongado, lo que podría suponer la aparición de una nueva forma de organización funcional, cualitativamente diferente de la que presentan especies filogenéticamente próximas, aunque más antiguas. El desarrollo sigue una secuencia jerárquica, en la que las regiones sensoriales y motoras primarias, filogenéticamente más antiguas, maduran antes que las regiones asociativas, como la corteza prefrontal o las cortezas supralímbica y parietotemporal asociativa. Como parece lógico, en la especie humana, la funcionalidad de las regiones de asociación sólo tendrían sentido una vez que las regiones sensoriomotoras han madurado, ya que su cometido es integrar y promover la información que se procesa inicialmente en estas últimas. Así mismo, el cerebro presenta una organización vertical, en la que las estructuras más recientes están en lo más alto de la jerarquía, ejerciendo un papel de regulación de las estructuras más antiguas, así como de autorregulación del desarrollo cortical. Esta labor está desempeñada, principalmente, por la corteza prefrontal, que, en la especie humana, ha experimentado un considerable crecimiento hasta alcanzar el 29% del total del cortex (Diamond A, 2002). Sin embargo, hay que tener en cuenta que el desarrollo de los procesos cognitivos no depende únicamente de la maduración de regiones cerebrales específicas, como la la corteza prefrontal, sino también de la maduración de las conexiones entre ellas. Para que los distintos circuitos neuronales se integren en un único sistema cognitivo, es necesario que estén bien comunicados. Igualmente, el cerebro como estructura, goza de la propiedad de la plasticidad, que aunque limitada, define la dinámica de las conexiones y la actividad molecular como fenómeno adaptativo de las distintas fases del desarrollo y períodos vitales. Está condicionada al aprendizaje y las experiencias.

Conocer el ND típico es imprescindible para comprender mejor la emergencia alterada, disarmónica y retrasada de las distintas habilidades que sucesivamente van manifestándose en el TEA mostrando una trayectoria de desarrollo atípico con una organización que sigue unas características propias. Podría entenderse, por tanto, como una disfuncionalidad estructural del cerebro, que se manifiesta como un trastorno grave e incapacitante del desarrollo social y cognitivo, que afecta el desarrollo psicológico. Si bien no esta identificada una causa específica, se admite un sólido soporte genético (Artigas-Pallarés J et al, 2011).

1.1.2 Sinaptogénesis. Apoptosis. Mielinización

La sinaptogénesis es el proceso en virtud del cual se establece el contacto neuronal a partir del crecimiento y la arborización de las dendritas y axones. Estas prolongaciones son dirigidas según el programa genético y el papel intermedio de factores de crecimiento y quimiotácticos que dan lugar a las sinapsis. Su formación en el SNC humano tiene lugar durante la vida embrionaria y fetal, los comienzos de la vida posnatal y durante la vida adulta. Una vez que se alcanza la maduración anatómica estructural, van a desarrollar un importante proceso de maduración funcional y, además, se van a ver expuestas a muy diversos mecanismos de plasticidad de origen mixto (genético y medioambiental).

Las primeras sinapsis funcionales en el cerebro humano son evidentes a partir del 40º día de vida embrionaria. Estos mecanismos son especialmente críticos y vulnerables durante el período perinatal y neonatal. La arborización de las neuronas y la sinaptogénesis son muy activas durante el tercer trimestre de gestación –período fetal tardío– y el primer año y medio de vida extrauterina; los contactos sinápticos son muy abundantes en este período, pero luego van a decrecer en número, para hacerse más selectivos y eficaces. Todo ello como resultado de procesos aditivos (dendritificación, sinaptogénesis) y sustractivos, ‘poda’ de dendritas, retracción axonal y muerte programada del cuerpo neuronal (apoptosis). La ‘poda’ de las prolongaciones y la apoptosis neuronal no ocurren por simple competencia con otras neuronas cuyas sinapsis son más sólidas y selectivas: la neuronas muertas en el proceso natural del desarrollo tienen genéticamente programado un ciclo vital más breve tras haber acompañado a las demás neuronas en el primer brote de crecimiento y en la expansión polisináptica inicial. La mielinización consiste en la formación de vainas de mielina alrededor de los axones, con la función de incrementar la velocidad de transmisión de los impulsos eléctricos en más de 100 veces. La mielina es una sustancia proteolipídica producida por los oligodendrocitos, que envuelve los axones y dendritas para facilitar la conducción del potencial de acción. Las bandas de mielina a lo largo de una prolongación neuronal dejan entre sí pequeños tramos desnudos (nodos de Ranvier), de tal manera que la despolarización axonal sólo será posible desde una banda desnuda saltatoria a la siguiente. El incremento en la velocidad de procesamiento aumenta la eficacia del sistema neuronal, ya que permite mejorar la capacidad para combinar de manera precisa información de múltiples fuentes. En concreto, comienza en el tercer

mes de gestación y continúa hasta la edad adulta. Poco después del nacimiento se produce la mayor parte de la mielinización. Tras el primer año, el cerebelo y todas las regiones del cuerpo calloso ya la han comenzado. Paralelamente se desarrollarán las áreas de asociación parietales y temporales. La mielinización del encéfalo progresa hasta la adolescencia en sentido centrífugo y posteroanterior. Las últimas áreas serán la corteza parietal posterior y la prefrontal, que no se completarán hasta entrada la edad adulta (Alberts B, 2010).

1.1.3 Diferenciación celular. Encefalización. Corticogénesis

La embriogénesis conduce a la encefalización durante los tres primeros meses de gestación en la especie humana; a lo largo del tercer mes es reconocible la morfología grosera de los hemisferios cerebrales con sus comisuras interhemisféricas, el tronco cerebral y el brote cerebeloso. El segundo trimestre de gestación (período fetal precoz) da lugar a que se establezca la arquitectura de la corteza cerebral, gracias a la migración radial y tangencial de las neuronas inmaduras para situarse de forma estratificada dando lugar a las distintas capas corticales. El córtex prefrontal irá progresivamente conectando con la práctica totalidad de las áreas corticales, subcorticales y límbicas, lo que le proporcionará información tanto del mundo interno, donde residen las emociones, como externo en el que se desenvuelve la persona.

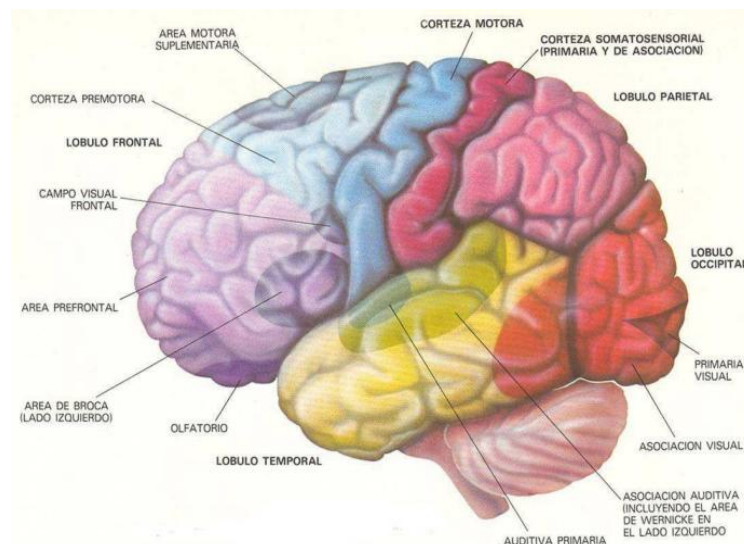


Fig. 1.1 Córtex cerebral (tomado de Neuroanatomía Atlas, Martin JH, 1999)

Esta complejidad de conexiones hace que el córtex prefrontal no madure, que no adquiera su tamaño definitivo, conexiones y mielinización hasta el final de la adolescencia (hacia los 22-24 años). Es, por tanto, la última área de asociación en madurar (fig.1.1).

Los neuroblastos van a alcanzar, al tiempo de la migración hacia la corteza, las características de neuronas maduras, con su delicada y específica función de conducir información bioeléctrica. La dotación de ADN nuclear de las neuronas induce la síntesis de proteínas estructurales de su citoesqueleto y de los canales de flujo iónico; rige los procesos de arborización y sinaptogénesis, así como la síntesis de proteínas y de otras moléculas como neurotransmisores. Mientras tanto, los espongioblastos han madurado hacia células gliales, con diversas variedades: los astrocitos van a cumplir las funciones de guiar, sostener y nutrir las neuronas; los oligodendrocitos cumplen la función de generar y mantener la cobertura miélica de las prolongaciones neuronales en el SNC (en las raíces y nervios periféricos, las células gliales que realizan una función similar a los oligodendrocitos son las células de Schwann). Por último, las células microgliales, que tienen su origen en el mesodermo, se reparten en todo el sistema nervioso central y poseen la función de fagocitar los detritus de las neuronas muertas por apoptosis y también de los componentes celulares dañados por agresiones al SN.

Dado que el desarrollo no está determinado únicamente por la genética, sino que la experiencia, el aprendizaje y, en general, el medio ambiente juegan un papel esencial, el periodo pre y perinatal del desarrollo del cerebro es altamente vulnerable a acontecimientos como prematuridad, bajo peso al nacer, infecciones o hipoxia, que pueden tener importantes repercusiones sobre el curso normal del ND (Sarnat HB, 2006).

1.1.4 Etapas del Neurodesarrollo Típico

Las edades a las que ocurren estas transiciones las describió Piaget J (1953,1967), uno de los padres del constructivismo. Los estadios del ND comprenderían las siguientes etapas: primera infancia (0-2 años), período preescolar (2-6 años), período escolar (6-12 años) y adolescencia (12-20 años).

Durante los dos primeros trimestres de gestación, se forma la arquitectura básica del cerebro. Posteriormente, y a lo largo de los primeros años de vida, tienen lugar cambios en los circuitos neuronales y en las conexiones que mantienen entre sí, lo que permite que la funcionalidad del cerebro vaya, progresivamente, en aumento.

El número absoluto de neuronas y su migración están prácticamente terminados en el segundo trimestre de la gestación, sin embargo no existe una posibilidad ilimitada de generar nuevas células para compensar un daño si lo hubiere. Y aunque en algunas áreas como el hipocampo se forman nuevas neuronas, incluso en la edad adulta, se

requiere que además de ser reemplazadas ocupen las posiciones apropiadas y se reconecten dentro de la complicada red neuronal.

Al final del quinto mes de gestación se completa la proliferación neuronal tras alcanzar 100.000 millones de células nerviosas que al final del primer semestre completan el proceso de migración. A partir de entonces se optimiza el desarrollo de las interconexiones neuronales, la poda selectiva (apoptosis) y la mielinización. Si bien las células necesarias para la supervivencia están mielinizadas en los primeros años, las propias de las funciones ejecutivas finalizan la mielinización hacia el final de la adolescencia y primeros años de la madurez.

La densidad sináptica es otro parámetro que permite observar la secuencia jerárquica de desarrollo. En concreto, la cima en la densidad de sinapsis en la corteza prefrontal ocurre alrededor del año y coincide con el incremento de la tasa metabólica en esta región.

Con respecto a los patrones metabólicos, observados por medio de tomografía por emisión de positrones (PET), en el recién nacido se aprecia, como era de esperar, una mayor actividad en las estructuras más antiguas filogenéticamente. Desde los 6 hasta los 12 meses, el consumo metabólico en la corteza prefrontal experimentará un aumento significativo, lo que explica la adquisición durante este período de un gran número de habilidades. A partir de los 18 meses, la tasa de consumo de glucosa es similar a la del adulto y los circuitos que comenzaron a madurar hace ya 12 meses se encuentran instaurados, lo que permitirá al niño adquirir habilidades cada vez más complejas. Nada más nacer, el bebé recibe información del entorno por medio de los órganos sensoriales. Estos responden cuando detectan un estímulo, ya sea auditivo, olfativo, visual, táctil o gustativo. Los bebés, hasta los 2 meses, responden a los sonidos dentro de la frecuencia del habla, con preferencia frente a otros sonidos rítmicos. Asimismo, son capaces de identificar a su cuidador estando dormidos, en función del olor y la forma en la que son acunados. A las pocas semanas, ya pueden percibir los perfiles y la profundidad de los objetos y muestran una preferencia hacia figuras compuestas por líneas curvas y rostros humanos. Entre los 2 y 3 meses, el bebé es capaz de percibir los colores y la estructura global de una imagen y puede reconocer el rostro de su madre. Entre el sexto y el noveno mes de vida, el bebé es capaz de extraer información sobre la forma cuando la imagen completa está ausente, así como de percibir los movimientos humanos y las emociones faciales como un todo organizado y con significado. El recién nacido

muestra pequeños períodos de alerta durante las dos primeras semanas. Sin embargo, aunque su mirada parezca fruto del azar, la capacidad para seleccionar información ya está en marcha, aunque de manera muy primitiva. Entre los 2 y los 3 meses el bebé comienza a estar más tiempo despierto, mirando a su alrededor y poniendo en práctica los circuitos visuales. Al final del segundo mes, y provocado por el gran cambio cortical que se ha producido, los procesos atencionales ya pueden controlar el movimiento ocular y son capaces de centrar su mirada en una pequeña área del rostro de su madre y establecer contacto ocular.

Entre los 6 y 18 meses, los niños son capaces de seguir la mirada de otra persona, pero no necesariamente dirigir su atención hacia un objeto motivo de fijación. Ésta es una habilidad que dominarán al cumplir un año y que es de vital importancia para el desarrollo del lenguaje. Durante el sexto mes el niño comienza a seguir instrucciones dadas por el adulto, imitándole y dirigiendo su atención sobre aquello que despierta su interés. Por último, existe una relación lineal entre la edad y el tiempo que los niños pueden mantener la atención visual. Este aumento en el tiempo durante el cual pueden estar atentos hace que puedan focalizarse en un objeto o rostro, analizarlo con más precisión y utilizar esa información para guiar su conducta.

A los 3 meses se produce un aumento en la velocidad con la que los bebés son capaces de reconocer un acontecimiento vivido. El bebé actúa e influye en el ambiente, cuando sonríe obtiene la atención de los padres o cuidadores, lo que provoca que esta nueva conducta se repita. Además la repetición es un proceso esencial para el afianzamiento de una habilidad y el desarrollo de un proceso cognitivo. Por lo tanto, el condicionamiento jugaría un papel importante en el fortalecimiento de conductas que el bebé tiene adquiridas en cada momento.

A partir de los 6 meses, la maduración del hipocampo se ha relacionado con la mejora gradual y progresiva de la memoria explícita, que se prolongará durante los años siguientes. Así, a partir de los 9 meses, los bebés empiezan a imitar las conductas que ha realizado otro adulto tras una demora y son capaces de anticipar el futuro basándose en experiencias básicas del pasado reciente. A los 8 meses es el momento en el que los bebés balbucean con sonidos vocálicos y consonánticos repetidos en sílabas (ma-ma-ma; pa-pa-pa). Al final del primer año ya son capaces de comprender palabras sencillas. También se suceden en el cerebro una serie de cambios tanto anatómicos como funcionales que inciden de manera preferente sobre la corteza prefrontal y su conexión con la corteza parietal.

Aunque a esta edad tan temprana aún no se puede hablar de funciones ejecutivas, sí es cierto que esta serie de cambios están reflejando la preparación del cerebro para adquirir los requisitos que darán lugar, al final del período preescolar, al pleno desarrollo de éstas.

En resumen, durante los primeros meses de vida extrauterina su cerebro está continuamente interaccionando con el entorno para establecer los primeros circuitos, imprescindibles para que los procesos cognitivos se construyan sobre unos cimientos sólidos. En la etapa de 2-6 años los cambios cognitivos aparecen al tiempo que se inicia la maduración de la corteza prefrontal y las conexiones que mantiene con el lóbulo temporal medial. Estos hechos hacen que sea posible realizar operaciones mentales con los contenidos de la memoria, así como utilizar estrategias de codificación y recuperación de la información. Los cambios que se producen en la corteza prefrontal y que dan lugar a la maduración de la función ejecutiva podrían ser el factor subyacente a la aparición de la teoría de la mente, el control motor y la regulación emocional durante esta etapa.

En el período escolar, de los 6 a 12 años, los niños han aumentado su capacidad lingüística, lo que les hace aprender a leer y escribir. Desarrollan estrategias de memoria para almacenar la información aprendida y utilizarla cuando lo necesiten. Dado que la preparación para la vida adulta se basa en el aprendizaje de las normas sociales, básicas para la convivencia, el niño practica participando en juegos cuyas reglas no se pueden quebrantar y controlando su conducta para no hacerlo, porque ya es consciente de la imagen que puede transmitir y de que de ésta dependerá su relación con ellos en el futuro.

Durante la adolescencia se dan conductas tendentes a la búsqueda de sensaciones y de independencia, a vivir nuevas experiencias para la adquisición de las habilidades necesarias para madurar y llegar a convertirse en personas adultas. Lo que diferencia a los adolescentes de los adultos, más que el desarrollo de sus capacidades cognitivas, es el desarrollo personal, cuya meta final es lograr la madurez en el ámbito emocional, social y moral.

1.2 TEA

1.2.1 Antecedentes

El término autismo fue utilizado por primera vez por el psiquiatra suizo E. Bleuler en 1.911 para referirse a determinados pacientes diagnosticados de esquizofrenia que presentaban un cuadro típico de aislamiento. Leo Kanner del Johns Hopkins Hospital del Baltimore en 1943 utilizó el término “autismo infantil precoz como el más adecuado para describir el cuadro clínico caracterizado por dificultades de interacción personal, tendencia al aislamiento y de falta de adaptación social” de un grupo de 11 niños. Un año más tarde el psiquiatra y pediatra vienés Hans Asperger, siendo aún estudiante de medicina y desconociendo el trabajo de Kanner, eligió la expresión “psicopatía autista” para referirse a 4 niños que presentaban graves dificultades de adaptación social, con una capacidad intelectual aparentemente normal y una expresión verbal aceptable, pero con una intensa perturbación de la comunicación mímica y gestual. El trabajo de Asperger, escrito en alemán, no fue conocido por la comunidad científica hasta pasadas cuatro décadas en que fue traducido al inglés (Wing L, 1981). El sustantivo autismo y el adjetivo autista, por tanto, han estado ligados a la historia y terminología de este trastorno desde las primeras descripciones hasta nuestros días. El trastorno autista según *el Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders de la American Psychiatric Association (DSM 4-TR)* y *la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10)* junto a otras entidades clínicas emparentadas (síndrome de Rett, trastorno desintegrativo infantil, trastorno de Asperger y Trastorno Generalizado del Desarrollo no especificado) se encuadraban en el epígrafe de los Trastornos Generalizados del Desarrollo (TGD). Sin embargo, desde hace unos años se viene hablando de TEA (Trastorno del Espectro Autista) para describir la variabilidad cualitativa, considerada como un *continuum*, de los síntomas que se presentan, si bien esta denominación no estaba incluida todavía en los sistemas de clasificación de enfermedades antes mencionado. En este trabajo se hará referencia preferentemente a TEA. El término autismo se reservará para referirse a aquellos autores que lo citan como tal y en función del contexto, ya que todo indica que en la quinta versión del DSM, publicada el 18 de mayo de 2013 (por tanto, ya vigente), se ha excluido el síndrome de Rett y se agrupan el resto bajo la denominación genérica de TEA, mas acorde con una visión dimensional del mismo en detrimento de la consideración categorial de las anteriores versiones (Artigas-Pallarés J et al, 2011).

1.2.2 Bases genéticas

Como consecuencia del darwinismo social, de tan nefastas consecuencias, la genética como proceso involucrado en las características cognitivas y conductuales, a la que ya hicieron referencia en sus trabajos tanto Kanner como Asperger, fue suplantado por las teorías basadas en la causalidad exclusivamente debida al entorno. Los máximos exponentes fueron el psicoanálisis de S. Freud y el conductismo, cuyo mas destacado representante fue J.B. Watson; planteamientos que tuvieron su mayor vigencia en la década de los cincuenta y sesenta, y aunque languideciendo, perviven en algunos sectores. A partir de las nuevas aportaciones de la genética en los años 90 se evidencian planteamientos más acordes con la influencia mutua que se da entre carga genética y medio ambiente.

Alteraciones en la función de las moléculas de adhesividad celular y de las proteínas de andamiaje neuronal, la presencia de mutaciones en genes reguladores de diversas proteínas de sinaptogénesis, la modulación sobre proteínas sinápticas que ejerce la vía m-TOR, desequilibrio entre redes excitatorias e inhibitoras de la sinaptogénesis, una alteración en los neurotransmisores glutamatérgicos y gabérgicos apoyan fuertemente la hipótesis de que una alteración en los mecanismos de homeostasis de las sinapsis del SNC desempeña un papel primordial en la génesis del TEA (Garcia-Peñas JJ, 2012). Sería, por tanto, el producto de múltiples interacciones genéticas complejas y mutaciones *de novo* que afectan a *loci* críticos. El defecto genético incidiría en alguna de las múltiples proteínas que actúan en la configuración y el funcionamiento dendrítico y sináptico así como en los mecanismos de transcripción. Los genes determinarían a priori la estructura y funcionalidad de las estructuras cerebrales, si bien la expresión, silenciamiento o modulación de los mismos vendría regulada por factores epigenéticos (tabla 1.1). Esta actividad mental generaría conductas que son la única parte observable del proceso. El fenotipo conductual sería, por tanto, un patrón característico de observaciones motoras, cognitivas, lingüísticas y sociales que, de forma consistente, se asociarían a un trastorno biológico, entre ellos el TEA (O'Brien G, 2002).

Del mismo modo, se definiría el fenotipo ampliado como aquel que se presenta entre familiares de pacientes con este trastorno, caracterizándose por la presencia de rasgos de alguno de sus síntomas: alteraciones en el lenguaje, funcionamiento social pobre, personalidad rígida o perfeccionista, alteración en la cognición social, déficit en el control ejecutivo y dificultades en el procesamiento de la información.

El inicial concepto de herencia mendeliana, según el cual un gen era causa necesaria y suficiente para expresar un carácter (fenotipo) y que se da en la mayoría de caracteres cualitativos: grupos sanguíneos, color de los ojos,..., es incompleta e inexacta, dado que un gen también puede expresar múltiples proteínas: v.g. un gen mutado puede inhibir una proteína, pero ésta a su vez puede regular la expresión o silenciamiento de múltiples genes. Ronald Fisher, en 1918, propuso un modelo de herencia poligénica para explicar cómo se heredaban los caracteres cuantitativos como la altura, el peso, la conducta, la inteligencia, etc, en el que distintos genes (que seguirían patrones de herencia mendeliana) contribuirían de manera aditiva al fenotipo final.

Por otro lado, la genética por sí sola no puede explicar toda la variabilidad fenotípica normal o alterada de la población. Para ello existen otros mecanismos de regulación cuya misión es señalar a la maquinaria celular si un gen debe o no ser expresado. Estos mecanismos reguladores/moduladores de la expresión génica, en la que no se altera la secuencia de ADN, se engloban dentro de la epigenética. La información epigenética posibilitaría los cambios reversibles en el ADN que actuando sobre los genes permiten que se expresen o silencien dependiendo del medio.

Dos seres humanos comparten alrededor del 99,5% de dicha secuencia, por lo que existe un 0,5% de variabilidad genética. Variabilidad que afecta bien la secuencia, su estructura o su regulación.

Las variantes de secuencia implican la presencia de cambios de la misma en el ADN (mutaciones). Las alteraciones más abundantes de este tipo son los cambios de un único nucleótido. Estos cambios pueden tener o no relevancia funcional según afecten a la proteína final, tanto por la implicación de un cambio en la composición proteica (si afectan a la región codificante del ADN) como en su regulación o procesamiento (regiones reguladoras no codificantes). Si estos cambios se encuentran en más del 1% de la población sana, se denominan polimorfismos de nucleótido simple (SNP, *single nucleotide polymorphism*), suponiendo que la variación no sea patológica. Sin embargo, cuando el cambio se encuentra en menos del 1% de los individuos sanos, se habla de “mutaciones puntuales”.

Las variantes estructurales se definen generalmente como regiones genómicas que presentan una disposición estructural distinta a la del genoma de referencia. El cambio puede deberse a una inversión del material genético, a una translocación (cuando una determinada secuencia se encuentra en un lugar distinto al habitual) o a pérdida

(delección) o ganancia (duplicación) de material genético, también llamados variantes de número de copias (*copy number variants*, CNV). Estos cambios estructurales pueden ser polimórficos y presentarse en más del 1% de la población sana.

Por último, la regulación se basa principalmente en tres procesos: a) evitando directamente la transcripción de los genes con marcas específicas sobre el ADN (hipermetilación de ADN); b) compactando la estructura del ADN, impidiendo la accesibilidad de la maquinaria de transcripción (desacetilación de las histonas); y c) degradando las moléculas de ARNm para evitar su traducción a proteínas (moléculas del ARN no codificante).

En muchas de las patologías complejas, como los trastornos del ND, los síntomas que aparecen son de carácter cuantitativo, donde el rasgo se presenta en mayor o menor grado. Estos rasgos cuantitativos están modulados por varios genes (cuya contribución individual es débil) y la expresión fenotípica está más fuertemente influida por el medio que los cualitativos, de manera que la variabilidad tanto de genotipos como de ambiente contribuye al hecho de que estas patologías presenten habitualmente una gran variabilidad fenotípica. La variabilidad génica conferirá cierto riesgo (aumentado o disminuido) a que aparezca una determinada característica fenotípica. Por ello estos genes se denominan genes de susceptibilidad o de predisposición genética.

Los genes codifican proteínas que intervienen en la estructura y fisiología cerebral. Entre ellas, la regulación del desarrollo neuronal, establecimiento de gradientes químicos que dirigen la migración y crecimiento neuronal, regulación de las conexiones neuronales, programación de la apoptosis, sinaptogénesis y mielinización o generación de patrones de activación y conectividad neuronal. Sobre este patrón genético de replicación, transcripción y traducción, se produce epigenéticamente el proceso inverso de transducción de señal. A partir de estímulos externos, actuando sobre un receptor de membrana al que se adhiere el ligando, se convierte el estímulo en respuesta, la cual, dentro de la célula, provoca la *cascada de señalización* o *ruta del segundo mensajero*, cuyo resultado es la amplificación de señal. Estas respuestas desencadenadas por las señales de transducción promoverán, entre otras, la regulación de la expresión génica (Artigas-Pallarés J et al, 2011).

Actualmente se han identificado, gracias al avance de la genética molecular (Persico A, 2006; Freitag CM, 2007; Álvarez L, 2010), diferentes polimorfismos de genes candidatos en el TEA que permiten establecer que se trata de un trastorno de base

genética. El desarrollo de las funciones superiores, mediadas por circuitos organizados jerárquicamente que incluyen dominios sensoriales, motores, sociales, emocionales y cognitivos, se encuentran alteradas.

Todo ello atribuible a los efectos combinados de genes con numerosas variantes alélicas en conjunción con el entorno. En este trastorno poligénico, cada gen contribuiría en pequeña medida al trastorno general y mediatizados por el entorno provocaría ese continuum que caracteriza al TEA con distintas gradaciones fenotípicas que estarían influidas por los estilos de vida (entre ellos la alimentación) y el medio ambiente, tanto en el periodo intrauterino como perinatal (Abrahams BS, 2008).

Los distintos genes involucrados se relacionan con diversas funciones madurativas, estructurales y celulares, destacando: a) genes de supresión tumoral; b) genes *homeobox* y genes reguladores de la segmentación corporal; c) genes reguladores de la proliferación y migración neuronal; d) genes que codifican canales iónicos dependientes de voltaje; e) genes reguladores de neurotransmisores y neuromoduladores; f) genes reguladores de sinaptogénesis; g) genes reguladores de apoptosis celular; h) genes reguladores de degradación proteica; i) genes reguladores de función mitocondrial; j) genes reguladores de factores neurotróficos; y k) genes reguladores de factores de transcripción nuclear. Recientes estudios de genes candidatos sobre TEA han identificado las siguientes regiones cromosómicas básicas asociadas: 2q, 3p, 6q, 7q, 9q, 15q, 16p, 17q, 22q y Xq.

La modulación génica interviene regulando la traducción de determinadas proteínas. Entre ellas la *reelina*, crucial para el control de los procesos de migración neuronal; las *neuroliginas*, moléculas de adhesión celular que desempeñan una función importante en la maduración sináptica y las *neurexinas*, proteínas neuronales que interactúan como promotoras de sinapsis con las *neuroliginas*. El correcto ensamblaje entre la *neurexina* presináptica y la *neuroligina* postsináptica es básico en la sinaptogénesis y en la correcta función evolutiva de las sinapsis. También se han encontrado alteraciones en las *cadherinas* y *protocadherinas*, moléculas que intervienen en la adherencia entre células pre- y postsinápticas. Las primeras actúan como moléculas de adhesión básica para el desarrollo de sinapsis excitatorias e inhibitorias.

Por otra parte, las *protocadherinas* parecen ser esenciales en el desarrollo de la especificidad sináptica. Otros genes están implicados en el desarrollo del cerebro humano. Con una función básica tipo gen *homeobox* tienen un papel importante en la

diferenciación celular, la migración radial, la migración tangencial y el mantenimiento de subtipos neuronales específicos en el córtex cerebral (crucial para el desarrollo de las funciones cognitivas) y son necesarios para el desarrollo de las interneuronas gabaérgicas; otros expresan la proteína de unión al ADN metilado, que predominan en regiones que son transcripcionalmente silentes (heterocromatina), en la región promotora de muchos genes y en la desacetilación de las histonas que compacta la cromatina y silencia la transcripción de señal nuclear reprimiéndola e induciendo anomalías en la densidad de receptores sinápticos del neurotransmisor excitatorio (glutamato) y del neurotransmisor inhibitorio GABA (a. gamma-aminobutírico).

Otras regiones cromosómicas sufren *de novo* deleciones y duplicaciones como en 16p11.2, duplicaciones de 15q11-13, deleciones y duplicaciones de 22q11.2, deleciones del *locus* de la neurexina 1 y duplicaciones de la región 17q12.

Otra vía que aparece estrechamente implicada es la vía de m-TOR (mammalian target of rapamycin) que regula rutas de señalización esenciales y está implicada en el crecimiento y proliferación celular, funcionando como interruptor entre el metabolismo anabólico y catabólico. Otros, en fin, intervienen sobre mecanismos transportadores o sobre receptores de serotonina, dopamina y oxitocina (Holt R, 2011).

Por último, en el ámbito de la epidemiología genética es importante considerar el término endofenotipo. En los trastornos del neurodesarrollo, entre otros, los endofenotipos (fenotipo intermedio, marcador biológico, rasgo subclínico, o marcador de vulnerabilidad) corresponderían a las alteraciones en las funciones bioquímicas, neurofisiológicas, neuroanatómicas o cognitivas, que están determinadas por factores genéticos y ambientales y que en conjunto muestran los procesos fisiopatológicos subyacentes al trastorno. Por tanto, hace referencia a los rasgos objetivos, hereditarios y cuantitativos que representan el riesgo genético para condiciones, como el TEA, que son de origen poligénico. En consecuencia, serían la expresión de la vulnerabilidad y su presencia indicador de riesgo aumentado.

Tabla 1.1 Genes candidatos para la etiopatogenia del autismo

Funciones que codifican	Genes involucrados
<i>Supresión tumoral</i>	PTEN (phosphatase and tensin homolog) en 10q23 ST7/RAY1 (suppressor of tumorigenicity protein 7) en 7q31.2 GSTP1 (glutathion-S-transferase-P1) en 11q13 TSC1 (tuberous sclerosis complex 1) en 9q34 TSC2 (tuberous sclerosis complex 2) en 16p13
<i>Segmentación /Homeobox</i>	HOXA1 (homeobox-protein A1) en 7p15 HOXB1 (homeobox protein Hox-B1) en 17q21.32 DLX1 (homeobox-protein DLX1) en 2q31.1 DLX2 (homeobox-protein DLX2) en 2q31.1 EN2 (engrailed-2) en 7q.36.3 ARX (aristaless-related homeobox) en Xp22
<i>Proliferación/ migración</i>	MAPK3 (mitogen-activated protein kinase 3) en 16p11.2 RELN (reelin) en 7q22 MET (mesenchymal-epithelial transition factor) en 7q31
<i>Canales iónicos dependientes del voltaje</i>	SCN1A (sodium channel, voltage-gated, type 1 alpha subunit) en 2q24.3 SCN2A (sodium channel, voltage-gated, type 2 alpha subunit) en 2q24.3 SCN7A (sodium channel protein type 7 alpha subunit) en 2q22 CACNA1G (calcium channel, voltage-dependent, T type, alpha 1Gsubunit) en 17q22
<i>Neurotransmisores y neuromoduladores</i>	GABRB3 (gamma-aminobutyric acid receptor subunit beta-3) en 15q11 GABRA4 (gamma-aminobutyric acid receptor subunit alpha-4) en 4p12 GRM8 (metabotropic glutamate receptor 8) en 7q31.33 GRM6 (metabotropic glutamate receptor 6) en 6q21 GAD (glutamic acid decarboxylase) en 2q31 DBH (dopamine beta hydroxylase) en 9q34 DRD5 (dopamine receptor D5) en 4p16.1 SLC6A4 (serotonin transporter/solute carrier 6 A4) en 17q11.1 NHE9/SLC9A9 (solute carrier family 9, sodium/hydrogen exchanger, member 9) en 3p14 OXTR (oxytocin receptor) en 3p25 PRL (prolactin) en 6p22.2-p21.3 PRLR (prolactin receptor) en 5p13

Tabla 1.1 (cont.) Genes candidatos para la etiopatogenia del autismo (cont.)

Funciones que codifican	Genes involucrados
<i>Sinaptogénesis</i>	NPTX2 (neuronal pentraxin-2) en 7q22.1 NLGN3 (neuroligin-3) en Xq13 NLGN4 (neuroligin-4) en Xp22 NRXN1 (neurexin-1-alpha) en 2q32 CNTN3 (contactin-3) en 3p12.3 CNTNAP2 (contactin associated protein-like 2) en 7q35 SHANK3 (SH3 and multiple ankyrin repeat domains 3) en 22q13 PCDH10 (protocadherin-10) en 4q28.3 CDH9 (cadherin 9, type 2, T1-cadherin) en 5p14 CDH10 (cadherin 10, type 2, T2-cadherin) en 5p14.2
<i>Apoptosis celular</i>	AGTR2 (angiotensin II receptor type 2) en Xq22 PRKCB1 (protein-kinase C-beta 1) en 16p11.2
<i>Degradación proteica</i>	UBE3A (ubiquitin-protein ligase E3A) en 15q11 HERC2 (Hect domain and RCC1-like-regulator chromosome condensation domain 2) en 15q13 DLX5 (distal-less homeobox 5) en 7q22 CDKL5 (cyclin-dependent kinase 5) en Xp22
<i>Función mitocondrial</i>	IMMPL2 (inner mitochondrial membrane peptidase 2-like) en 7q31 AGC1 (aspartate-glutamate-carrier-1 o SLC25A12: Calcium-binding mitochondrial carrier protein Aralar1) en 2q31
<i>Factores neurotróficos</i>	CADPS2 (calcium-dependent activator protein for secretion 2) en 7q31.32
<i>Transcripción celular</i>	RNF8 (E3 ubiquitin-protein ligase) en 6p21.3 MEFC2 (myocyte-specific enhancer factor 2C) en 5q14.3 DIA1 (deleted in autism-1 o c3orf58) en 3q24 MECP2 (methyl CpG binding protein 2) en Xq28 FOXP2 (forkhead box protein P2) en 7q31 WNT2 (wingless-type MMTV integration site type 2) en 7q31 TCAG-4133353, en 7q31

Tomado de The Genetics of Autism. Deborah K. Sokol, Debomoy K. Lahiri, Johnny L. Matson and Peter Sturme. Autism and Child Psychopathology Series. International Handbook of Autism and Pervasive Developmental Disorders. Springer Science, 2011.

1.2.3 Bases neuroquímicas

El potencial de acción desde una a otra neurona se transmite por mediación de los neurotransmisores (NT) a través de la hendidura sináptica: dopamina, noradrenalina, serotonina, ácido gamma-aminobutírico (GABA), a. glutámico, acetilcolina y ciertos péptidos, como las endorfinas y el factor de crecimiento neuronal. La actuación de los neurotransmisores induce la puesta en marcha de ‘segundos mensajeros’ (AMP cíclico, óxido nítrico, calcio,...) que, a su vez, son los que realizan la apertura de los canales iónicos en la membrana neuronal. Las alteraciones de la síntesis, el almacenamiento, la liberación o la degradación de los NT, o el cambio en el número o actividad de los receptores, pueden afectar a la neurotransmisión y producir TND como el TEA.

Se conocen diversas anomalías de la síntesis y del metabolismo del GABA y del glutamato, así como alteraciones en el ensamblaje y función de los receptores ligados a estos dos neurotransmisores lo que conduce a un desequilibrio entre mecanismos de excitación e inhibición sináptica. El GABA es el principal neurotransmisor inhibitorio en el cerebro. Su función es mantener el estado inhibitorio que contrarresta la excitación neuronal y desempeña un papel importante en diversos procesos del ND, como la migración, la proliferación y la diferenciación celular. Así, se ha descrito una disminución de las enzimas de dicho sistema y una disminución de la disponibilidad de GABA en pacientes con TEA. Su déficit en la neurotransmisión inhibitoria produce, en consecuencia, una hiperexcitabilidad de las neuronas. El GABA también regula la proliferación celular en algunas áreas cerebrales, y los receptores GABA están implicados, además, en la migración tangencial de las neuronas. Así mismo se ha descrito una regulación anormal de la síntesis de GABA desencadenando alteraciones en el sistema gabaérgico, principalmente en el sistema límbico, en el cerebelo (células de Purkinje) y en áreas corticales cerebrales.

Igualmente, la enzima glutamato-descarboxilasa (GAD) sintetiza GABA a partir de glutamato, principal neurotransmisor excitador en el cerebro. Está directamente implicado en funciones cognitivas (memoria, aprendizaje), plasticidad neuronal, desarrollo neuronal y neurodegeneración. Se ha descrito una alteración de la expresión del gen transportador del glutamato en pacientes con TEA.

1.2.4 Bases neurológicas

El TEA se caracteriza por una serie de anomalías estructurales y funcionales que varían con la edad del individuo afectado (fig. 1.2). Cambios topográficos causados por esta heterocronicidad pueden producir alteraciones citoarquitecturales compatibles con la neuropatología del TEA. Al nacer la circunferencia craneal de los niños con TEA es significativamente menor que la de niños con DT, pero hacia los 6-14 meses de edad ha aumentado considerablemente, considerándose el hallazgo estructural mejor documentado. A temprana edad los valores de la circunferencia craneal se consideran un índice preciso del tamaño del cerebro. Los niños con TEA tienen un volumen aumentado en comparación con los controles. Los volúmenes que más aumentan entre las edades de 2 y 4,5 años son el cerebelo y la sustancia blanca del cerebro. Esta macroencefalia parece tener especificidad regional (Courchesne E, 2003). La aceleración del crecimiento del cerebro precede y se asocia con la aparición de los síntomas clínicos. El patrón específico de crecimiento refleja la gravedad del diagnóstico. Las hipótesis manejadas en la actualidad para explicar este aumento del tamaño cerebral son básicamente tres: a) incremento de la neurogénesis; b) disminución de la muerte neuronal en la fase de poda y c) producción anormal de tejido no neuronal, como las células gliales. Este cambio volumétrico global es sugestivo de una afectación difusa en las redes y circuitos neurales, producida en el neurodesarrollo temprano. Este número excesivo de neuronas puede reflejar una sobreconectividad focal o local en detrimento de interacciones de grupos neuronales a 'larga distancia' (Bauman ML, 1991).

Cinco características neuropatológicas, en particular, se refieren: a) un aumento tanto en el volumen del cerebro como en el de la sustancia blanca en la infancia; b) la reducción del tamaño neuronal y el aumento de la densidad de células en el sistema límbico, con aumento de tamaño de la amígdala e hipocampo; c) un número reducido de células de Purkinje en el cerebelo; d) cambios relacionados con la edad, tamaño y número de células en el núcleo de la banda diagonal de Broca, los núcleos profundos del cerebelo y la oliva inferior y e) las malformaciones de la corteza cerebral y minicolumnopatías (Bauman ML, 2005).

Otras alteraciones neuroanatómicas se localizan en el tálamo e incluyen un aumento en la densidad celular, disminución en el tamaño de las neuronas, y disminución general en su volumen. El aumento del lóbulo frontal, parietotemporal y volumen cerebeloso también han sido asociados al TEA.

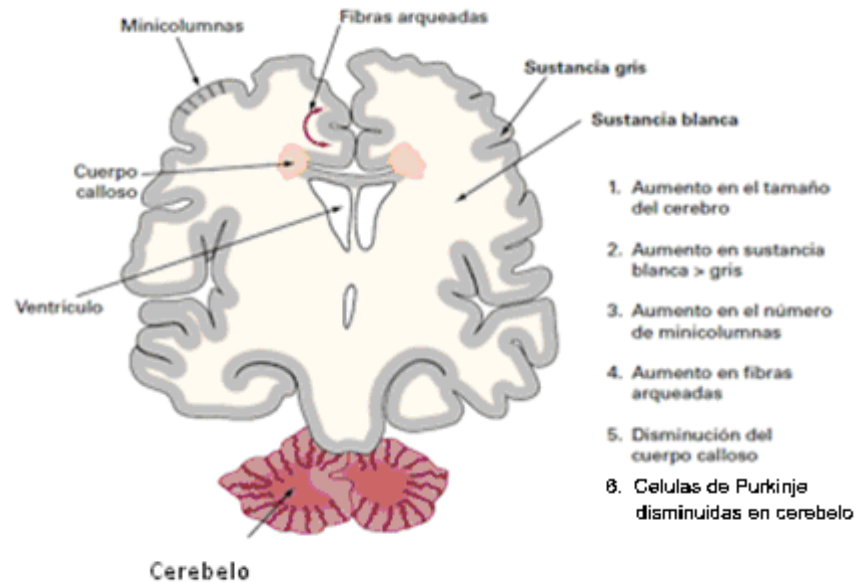


Fig.1.2 Hallazgos neuropatológicos más comunes en el TEA (Tomado de Casanova MF.2006)

Otra estructura persistentemente alterada es la de las minicolumnas (Casanova MF, 2002; 2006). Éstas se consideran la unidad básica anatómica y funcional de la corteza cerebral humana. Constan de 80-100 neuronas y se regulan por neuronas inhibitorias gabaérgicas intrínsecas y por circuitos excitadores extrínsecos. La distancia intercolumnar se denomina neuropilo y debe permanecer estable y constante para asegurar un correcto equilibrio entre mecanismos excitatorios e inhibitorios. Se consideran las unidades de procesamiento de la información en el córtex y en el TEA están aumentadas en numero y son estrechas, de tal manera que la reducción de este espacio intercolumnar limitaría las proyecciones de interneuronas inhibitorias productoras de GABA.

Como consecuencia, los patrones de activación y sincronización temporal de las redes corticales estarían alteradas favoreciendo las conexiones locales en detrimento de las proyecciones a largas distancias (teoría de la infraconectividad). La reducción en el cuerpo calloso confirma la existencia de una red de conexiones de corto alcance. Estas anomalías minicolumnares podrían aparecer ya durante el desarrollo fetal (Belmonte MK, 2004).

Así mismo, se han encontrado alteraciones neurofisiológicas en las llamadas neuronas espejo, situadas en el área de Broca, que inducirían una activación por imitación en respuesta a la visualización de estímulos psicomotores intencionales (Iacoboni M et al, 2006). Todo ello podría explicar por qué dichas personas, al tener reducidas o ausentes la imitación cerebral motriz consecutiva a la percepción del movimiento, presentarían dificultades en la comunicación y las relaciones sociales y como consecuencia evitarían un entorno social incomprensible (Cornelio-Nieto JO, 2009).

1.2.5 Bases cognitivas

La cognición es un proceso complejo que expresa la habilidad del cerebro para procesar, registrar y elaborar información y, de este modo, actuando en conjunción con la experiencia y el aprendizaje, generar la capacidad para aprender. La neuropsicología pretende establecer la relación de la conducta con el funcionamiento cerebral para, así, determinar como el cerebro realiza el procesado de la información y genera una conducta concreta. Dada la singular forma de manifestarse el TEA han aparecido distintos modelos neuropsicológicos explicativos de sus causas (Happé F, 1996).

La teoría de la disfunción ejecutiva, introducida por Damasio AR (1978), implica un déficit de habilidades de autocontrol en la acción y el pensamiento, falta de planificación de respuestas, memoria de trabajo y capacidad de generalización (Ozonoff S, 1995; Pennington BF et Ozonoff S, 1996; Hill EL, 2004; Tirapu X, 2011; Frith U, 2011). Sin embargo, la disfunción ejecutiva no ofrece una justificación convincente para los síntomas obsesivos o intereses restringidos.

La teoría de la falta de coherencia central, propuesta por Uta Frith (1989), implica la existencia de dificultades para integrar la información global a partir de la percepción de las partes. El resultado es un peculiar estilo de procesamiento de la información, que se caracteriza por una tendencia a tratar la información de forma inconexa, con una relativa incapacidad para situar e interpretar información dentro de un contexto más amplio y pertinente, más global, donde los hechos y los diferentes aspectos de una realidad se manifiestan conjuntamente (Happé FR, 2006).

La falta de coherencia central permite, a diferencia de la teoría del déficit de funciones ejecutivas, explicar el espectro restringido de intereses.

El déficit en la teoría de la mente (ToM), se debe a los etólogos Premack KD y Woodruff G (1978) y es la explicación que mas ha influido en la comprensión del TEA.

Hace referencia a la habilidad para comprender, capacidad para atribuir y predecir la conducta de otras personas, sus conocimientos, intenciones (tarea de Sally y Anne: test de la falsa creencia) y convicciones, la interpretación de emociones básicas, la capacidad de captar el discurso metafórico, las mentiras o la ironía, es decir, todas aquellas funciones que nos permiten ‘ponernos en el lugar del otro’ (Baron-Cohen S, 1985, 1993; Frith U, 1994; Tirapu X, 2007). Sin embargo, no ofrece una explicación convincente para explicar el espectro restringido y repetitivo de intereses. Tampoco justifica el inicio muy precoz de los síntomas, que suelen aparecer antes de la edad de adquisición de la ToM. Otras hipótesis pretenden proporcionar explicaciones cognitivas partiendo de bases neuroquímicas: la teoría del cerebro extremo masculinizado y la de la oxitocina.

La teoría del “TEA como cerebro extremo masculinizado” postula que estas personas exhiben un patrón masculino extremo en ciertas tareas cognitivas, como la sistematización (masculino), contrario a tareas que requieren empatía (femenino). Se sugiere la hipótesis de que estas diferencias se deben a la hiperandrogenización del cerebro en individuos con TEA (Baron-Cohen S, 2002). A los niños les gusta jugar con camiones y a las chicas con muñecas, lo que atribuimos a preferencias modeladas por la cultura sexista que invade nuestra sociedad y nuestra educación. Sin embargo, resulta curioso que a los chimpancés machos les des un carro y una muñeca y se desprendan inmediatamente de la muñeca y jueguen con el carro, mientras que las hembras hacen justo lo contrario. Es decir, poseemos unas características y preferencias que nos son propias dependiendo del sexo al que pertenecemos. Este fenómeno se denomina ‘elección de nicho’: la tendencia a elegir el entorno que se ajusta a nuestra naturaleza, y ese entorno, recíprocamente, nos moldea. La investigación del grupo de Baron-Cohen se centra en el TEA (que afecta a cuatro niños por cada niña). Esta teoría defiende que los niños con TEA tienen un problema de empatía. Puesto que empatizar les va peor a los varones que a las mujeres, tal vez este trastorno no sea más que una versión de un cerebro radicalmente masculinizado. Para ello calculó los niveles de testosterona en el líquido amniótico comprobando la relación inversa que existía entre ésta y la capacidad de mirar a los ojos. Estos estudios apoyan el vínculo potencial entre altos niveles de andrógenos y el TEA.

La oxitocina tiene un papel decisivo en las contracciones uterinas y en la eyección de la leche. Pero también está implicada con el apego a la madre, la sexualidad y la comunicación. La producción de oxitocina endógena se incrementa en el período inmediatamente posterior al parto y en el inicio de la lactancia, favoreciendo la sensación de unión amorosa hacia el recién nacido y disminuyendo el umbral del dolor. El parto programado, el uso de antagonistas de la oxitocina en el parto, la cesárea, el descarte de lactancia materna y la separación del bebé alteran la producción de oxitocina materna, y esto, además de en la conducta de la madre, puede manifestarse en la del niño (Gurnieri F et Neri G, 2009). Esto es especialmente significativo en lo que se refiere al inicio temprano de la lactancia, para la que el bebé humano está programado por la oxitocina y el olfato. Ese momento crucial en la vida del recién nacido es su primer e importantísimo contacto con su madre a través de la mirada y la comunicación sensorial. Dada la evidencia del papel de la oxitocina en la conducta social, comunicativa y emocional del neonato, se puede sugerir la relación del TEA con la alteración de la oxitocina natural.

1.2.6 Prevalencia

El primer estudio epidemiológico del autismo (1963-1964) se hizo en ciudades británicas e incluyó 78.000 niños entre 8-10 años de edad (Lotter V, 1966). Estimó una tasa de prevalencia de 4,5 por cada 10.000 individuos. Para entonces se utilizaba la definición de Kanner de autismo infantil precoz. Desde entonces, se han realizado un sinnúmero de estudios tratando de calcular la prevalencia de TEA en países de todo el mundo, incluyendo Alemania, Australia, Canadá, China, Dinamarca, Emiratos Árabes Unidos, España, Estados Unidos, Finlandia, Francia, India, Indonesia, Irán, Irlanda, Islandia, Israel, Japón, Noruega, Omán, Reino Unido, Singapur, Sudáfrica y Suecia. La comparación entre estudios es un reto debido a las variaciones en el uso de herramientas de evaluación y los cambios en criterios diagnósticos definidos en las publicaciones sucesivas del Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales y la Clasificación Internacional de Enfermedades. Debido a esto, se hace difícil evaluar los cambios en las tasas de prevalencia de TEA a través del tiempo y en diferentes países, y aún más difícil extrapolar si la prevalencia real está relacionada con el origen étnico, la ubicación geográfica o el año de evaluación.

Independientemente de las diferencias en las tasas de prevalencia entre diferentes países, la evidencia sugiere que la incidencia de TEA pudiera estar aumentando. Un hecho cada vez más evidente es que el TEA no es excepcional y debe ser considerado como un problema urgente de salud pública. En el futuro, idealmente, los estudios epidemiológicos deben aspirar a ser longitudinales en su análisis, desarrollarse en la misma ubicación geográfica. Además, los estudios de población realizados en diferentes países deben tratar de estandarizar las herramientas de evaluación y criterios de diagnóstico con el fin de hacer la comparación de resultados más consistente. Hasta entonces, las estimaciones de prevalencia del TEA de acuerdo con la fecha de nacimiento y localización geográfica será difícil y se podrán sacar pocas conclusiones sobre los cambios en las tasas de incidencia a través del tiempo. En España, desconocemos los datos reales de incidencia y prevalencia del TEA, ya que no existen estudios poblacionales. La mayoría de los trabajos realizados se basan en muestras de conveniencia, situaciones de oportunidad y accesibilidad a los casos, o estudios con sesgos de selección. Probablemente los datos más ajustados sean los que provienen de un estudio en la Comunidad de Madrid con una metodología de estimación indirecta basada en datos de otras poblaciones (Belinchón M, 2001). En éste los resultados obtenidos están más próximos al valor de 1 caso por cada 1000-1500 nacidos que a las estimaciones de Folch et al (1998) llevado a cabo en Cataluña y citado por Belinchón M (2001), el cual refiere una prevalencia estimada de 3,6 por 10.000. No se han realizado en España registros posteriores.

Estudios epidemiológicos de los TEA estiman que las tasas de prevalencia publicadas entre 1966-1991 se aproximan a 4,5/10.000 ateniéndonos a los criterios de Kanner; entre los años 1992-2001, las tasas se elevaron a 9-11/10.000, para pasar a 6,6/1000 el año 2002 (CDC, 2007; Neuschaffer CJ, 2007). Según la última publicación referida a 2008 (CDC, 2012) la prevalencia se ha incrementado hasta 11,3 por mil (1 de cada 88). Presenta una razón de masculinidad de 4:1. No se encuentran diferencias en función del nivel socioeconómico ni entre las diversas culturas estudiadas (Bagdahdli A, 2005). Con estos datos tan significativos, algunos expertos ya hablan de “epidemia”. Lo cierto es que hay muchos factores que influyen de forma directa en el aumento significativo de estas cifras (Fombonne E, 2009). En primer lugar, los clínicos son capaces de detectar el TEA a edades mucho más tempranas, con diagnósticos cada vez más precisos a la edad de 2 años. En segundo lugar y como consecuencia de las

modificaciones en los criterios clínicos, desde hace unos años, los investigadores y los clínicos consideran el autismo como ‘un espectro de alteraciones’ que varía de intensidad y gravedad, y que se puede presentar en una diversidad de formas en cada individuo. Es decir, entran más niños en esta categoría diagnóstica de los que podían aparecer con una definición más restringida. En tercer lugar, la aparición en el campo educativo de servicios especializados o de atención especializada a los niños con TEA favorece el que se atribuya con mayor frecuencia esta etiqueta diagnóstica, ya que los niños se podrían beneficiar de este tipo de apoyos, sobre todo en la escuela inclusiva. Por último, el aumento de la difusión que se está haciendo sobre la población general, acerca de las características de estos niños, hace que las familias y los profesionales alerten con mayor facilidad de la posible presencia de estos cuadros, aunque luego puedan resultar falsos positivos. Considerando lo expuesto, cada vez se ejerce mayor presión sobre la necesidad de realizar estudios epidemiológicos en los diferentes países. Así, es más fácil encontrar financiación para realizar investigaciones centradas en la detección precoz, la búsqueda de bases neurobiológicas, tratamientos especializados, etc. Aunque aún queda mucho camino por recorrer y muchas preguntas por resolver, no podemos obviar que en los últimos años han aparecido instrumentos de cribado que ofrecen una alta fiabilidad en la detección del TEA, se están unificando criterios diagnósticos que facilitan la detección y la formación de los profesionales de distintos campos comienza a ser una realidad en muchos países.

1.2.7 Etiología

El origen del autismo es desconocido. Sin embargo, más allá de cualquier duda razonable, se puede establecer que no hay ninguna relación causal entre las actitudes y las actuaciones de los padres (falta de afecto -refrigerator father or mother-) y el desarrollo del TEA. Estas teorías psicodinámicas, de inspiración psicoanalítica, vieron en el entorno familiar la causa exclusiva de la patología. Las investigaciones llevadas a cabo en las últimas décadas en el campo de la neurobiología y de la genética han hecho emerger progresivamente una concepción más orgánica poniendo de manifiesto la presencia de anomalías en el desarrollo, estructura y fisiología cerebral (Polleux F et al, 2004; Baron-Cohen S et al, 2005). Estas alteraciones se han relacionado con determinados factores prenatales sugerentes de alterar el neurodesarrollo y originar fenopatías. Entre éstas se incluiría el TEA, identificando como posibles causas el síndrome alcohólico fetal, exposición al misoprostol, intoxicación por plomo,

exposición fetal al ácido valproico y embriopatía talidomídica si su consumo se había producido entre las semanas 20 y 24 de gestación. El efecto tóxico de la talidomida en el neurodesarrollo se debería, en dicha etapa gestacional, a la hiperserotoninemia, circunstancia que también se da con la administración de ácido valproico. Como factores perinatales, aunque considerados con un interés secundario en la etiología del TEA, se han identificado padres de edad avanzada, intento de abortos, anestesia epidural, inducción del parto, parto de duración inferior a una hora, cesárea, test de Apgar (tono muscular, esfuerzo respiratorio, frecuencia cardíaca, reflejos y color de piel) inferior a seis en el primer minuto, enfermedades infecciosas como rubeola congénita, encefalitis herpética, infección congénita por citomegalovirus o por *Haemophilus influenzae*.

Existe prácticamente unanimidad en la comunidad científica para aceptar la base genética del TEA mediatizada por el entorno (Cuscó I et al, 2009). Las causas específicas se identifican en menos del 10% al 12% de los casos (Grether JK et al, 2009). Sin embargo, no siempre fue así. Desde que se acuñó el término “autismo” se han sugerido diferentes explicaciones más o menos verosímiles en función de la evidencia científica que las sustentaba.



Leo Kanner



Hans Asperger

Tanto Asperger como Kanner se posicionaron decididamente en favor del origen biológico, innato según Kanner (1949) y constitucional de acuerdo con Asperger, del autismo, ambos en fuerte oposición a las corrientes psicoanalíticas dominantes en la época. Ambos intuyeron el carácter genético al constatar rasgos similares a los de sus

pacientes en los padres: aislamiento social, carácter obsesivo e intereses especiales. Pero no sólo fue un atrevimiento enfrentarse al psicoanálisis, sino también a la interpretación de la sintomatología autista, al margen de la esquizofrenia. La argumentación para defender esta separación entre psicosis y autismo se sustentaba en el curso evolutivo estable del autismo, en contraposición al progresivo deterioro de la esquizofrenia, en la ausencia de alucinaciones, propia del autismo, y en la precocidad de aparición de los primeros síntomas. Respecto a la descripción clínica, ambos destacaban el escaso contacto visual, las estereotipias, la resistencia al cambio y el espectro restringido de intereses.

El diagnóstico de autismo se convirtió en una moda. En el fondo, todos los problemas mentales eran enfocados desde el psicoanálisis. No tenía ningún sentido preocuparse por cuestiones como la genética, la arquitectura o el funcionamiento del SN. Durante las décadas de los años cincuenta y sesenta, el debate generado tras la irrupción del término “autismo” se centró por un lado en la vinculación con la esquizofrenia y, por otro, en su interpretación freudiana. Las aportaciones de Kanner aterrizaron en territorios donde las teorías psicoanalíticas y conductistas tenían un fuerte arraigo, especialmente las primeras. El psicoanálisis, tendencia mayoritaria en la psiquiatría y psicología americana en tiempos de Kanner, acaparó un gran protagonismo en la configuración del autismo, viendo en el entorno familiar la causa exclusiva del trastorno. El personaje más relevante, cuya huella sigue presente, fue Bruno Bettelheim (1903-1990). Al igual que Kanner y Asperger, nació en Austria. Bettelheim se doctoró en historia del arte por la Universidad de Viena, lo cual le llevó a estudiar la influencia en el arte de los arquetipos de Jung y la interpretación del arte como expresión del inconsciente freudiano. Cuando Austria fue anexionada a Alemania en 1938, estuvo recluido en los campos de concentración de Dachau y Buchenwald durante 11 meses. Afortunadamente, una amnistía declarada por Hitler con motivo de su cumpleaños le permitió recuperar la libertad. Tras emigrar a USA desarrolló la mayor parte de su vida profesional como profesor de educación y de psicología en la Universidad de Chicago.

La traumática experiencia de Bruno Bettelheim en los campos de concentración fue el punto de partida para desarrollar su teoría sustentada en la repercusión en las primeras edades de la falta de calor materno. La teoría que se basa en este mecanismo causal, queda ilustrado muy gráficamente bajo la denominación de ‘madre nevera’ (*“refrigerator mother”*). Si bien Kanner había utilizado previamente este término

meramente para hacer referencia al temperamento frío y meticuloso de los progenitores de los niños autistas, fue Bettelheim quien lo explotó y divulgó en la literatura psicológica de su época. La teoría de la ‘madre nevera’ la explicaba Bettelheim estableciendo un paralelismo entre los síntomas del autismo y su vivencia en el campo de concentración, donde la relación con los carceleros le llevaba a un aislamiento y negación del mundo exterior. Sus teorías alcanzaron gran difusión tras la publicación del libro *The empty fortress: infantile autism and the birth of the self*. La interpretación más radical de las teorías de Bettelheim sostiene que la madre rechaza la existencia de su hijo. A ello se puede añadir la presencia de padres fríos, ausentes o de carácter débil.

Aunque Kanner siempre había defendido el carácter innato del autismo, se adhirió parcialmente, por un tiempo, a la teoría de la madre nevera, aceptando que este podía ser un factor coadyuvante. Bettelheim sostenía que los primeros días de la vida del bebé son críticos para el desarrollo. Tomando como ejemplo la lactancia, destacaba la importancia de aspectos formales, como la forma de sostener al pequeño durante la toma del pecho. Al margen de su contradictoria trayectoria profesional y personal, y de la validez de sus teorías, el impacto que generó su obra es innegable.

Progresivamente, tanto las aportaciones de Bettelheim como las de la escuela psicoanalítica en general, sobre todo en sus interpretaciones más radicales, han experimentado un fuerte declive, sobre todo a partir de la década de los años setenta, y han sido explícitamente desacreditadas por la mayoría de guías de buena práctica en el tratamiento del TEA. Por tanto, más allá de cualquier duda razonable, se puede establecer que no hay ninguna relación causal entre las actitudes de los padres y el desarrollo del trastorno.

Por otra parte, aunque el conductismo en los Estados Unidos no gozaba en las décadas de los cuarenta, cincuenta y sesenta del protagonismo y el prestigio del psicoanálisis, no tardó en introducirse en el campo del autismo. La base teórica conductista concibe al individuo como una “*tabula rasa*”, de modo que la conducta humana está moldeada y mantenida como un producto de las interacciones con el medio. En coherencia con este modelo, el autismo sería un estilo de conducta mediado por la respuesta a los estímulos del entorno. Aunque el tipo de interpretaciones difiere totalmente del psicoanálisis, existe una coincidencia en el nivel más básico, en el sentido de que en ambos casos su origen reside fundamentalmente en acontecimientos y situaciones acaecidos en la primera infancia. De todos modos, en el campo del autismo,

el conductismo ha hecho poco énfasis en la interpretación de los síntomas y se ha orientado a la intervención. Según el conductismo, los comportamientos autistas han sido adquiridos del mismo modo que se aprenden el resto de conductas. Desde este punto de vista, en teoría, la manipulación de los estímulos del entorno podría revertir las conductas desadaptativas. Los primeros pasos se orientaron a demostrar que los niños autistas, incluso profundos, son capaces de modelar conductas mediante el uso de refuerzos positivos o aversivos. Puesto que la gratificación verbal se veía poco eficaz, dado el aislamiento emocional del niño autista, se preconizaron refuerzos positivos del tipo de ofrecer comida o golosinas tras obtener una conducta considerada positiva. Por el contrario, las conductas maladaptativas, como autoagresión, rabietas, estereotipias, agresión a los demás y autoestimulación, se intentaban extinguir mediante estímulos aversivos. En este sentido, se propusieron técnicas como el ‘tiempo fuera’, negar la atención o la aplicación de descargas eléctricas, como recomendaba Løvaas OI (1987). Otros autores, más moderados, se conformaban con recomendar un bofetón, hacer una reprimenda verbal o usar la inmovilización.

Protagonista destacado fue también Bernard Rimland. A este psicólogo, padre de hijo autista de alto funcionamiento, se le puede atribuir una fuerte influencia en la historia del autismo de las últimas décadas. Fue el fundador de la Autism Society of America en 1965. Dos años más tarde desarrolló el Autism Research Institute, donde ocupó el cargo de director. Dedicó su vida al autismo, al trastorno por déficit de atención/hiperactividad, los trastornos del aprendizaje y la discapacidad mental, reivindicando con pasión los derechos de estos pacientes. Rimland fue, en su tiempo, uno de los más vehementes críticos de las teorías psicoanalíticas sobre el autismo. En 1964, en pleno auge de los planteamientos de Bettelheim, publicó el libro *Infantile autism: the syndrome and its implications for a neural theory of behavior*. Debido, en parte, a que la obra se iniciaba con un prólogo de Leo Kanner, alcanzó gran renombre y una considerable aceptación, abriendo paso a una línea opuesta a la del psicoanálisis. Su posicionamiento, decididamente neurobiológico le permitió alcanzar una considerable credibilidad en el cuestionamiento de las teorías de Bettelheim. Ello dio lugar a que éste, en su libro *The empty fortress*, cuestionara, con igual vehemencia, la postura biológica defendida tanto por Rimland como por el propio Kanner.

También gozó Rimland de un notable reconocimiento y respaldo por parte de los grupos de padres de niños con TEA, pues alguien les decía con firmeza, y desde un

posicionamiento científico, que no eran culpables de tener hijos con TEA. Este hecho puede explicar por sí solo el entusiasmo inicial que Rimland despertó entre estos colectivos. La aportación de Rimland en el campo del TEA y los trastornos del neurodesarrollo en general no se limita a la defensa sobre las bases biológicas, sino que, a finales de la década de los ochenta e inicios de los noventa, se posicionó firmemente a favor de intervenciones terapéuticas dentro del campo de la llamada medicina alternativa. Uno de los motivos que reforzó esta actitud fue el hecho de que, tras administrar vitamina B6 a su hijo, experimentó aparentemente una mejoría. Posteriormente realizó un estudio con vitamina B6 en un grupo reducido de pacientes, con resultados favorables (Rimland B, 1978). Sin embargo, estos resultados no se han visto apoyados tras una revisión publicada en Cochrane. El posicionamiento de Rimland en favor de tratamientos ‘alternativos’ generó un conflicto que ocasionó su separación de la Autism Society of America, por él fundada, cuando quiso forzar a que todos los afectados pertenecientes a la asociación recibieran tratamiento con vitamina B6. Obviamente, los padres de los afectados sostuvieron que la decisión de tratar a sus hijos les correspondía a ellos. Durante el último período de su vida profesional, así como su posicionamiento a favor de los llamados ‘tratamientos biológicos’ (dietas, vitaminas, minerales, secretina, quelantes, etc.), carentes de soporte científico, le distanció de los planteamientos de la medicina basada en la evidencia, quedando al margen de las líneas de investigación más aceptadas por la comunidad científica durante los últimos años. Por otro lado, su militancia en el campo de la medicina alternativa le ha llevado a defender la implicación del timerosal, presente en algunas vacunas, como una de las causas del supuesto aumento de la prevalencia del TEA en las últimas décadas.

La historia que sigue es una sucesión de fraudes y fanatismo que dan sustento a planteamientos radicales, alejados de la investigación y de las vigentes corrientes científicas. Por su repercusión cabe destacar el producido en 1998, cuando *The Lancet* publicó un trabajo firmado por Wakefield AJ, gastroenterólogo inglés, que generó una enorme polémica en los medios de comunicación. El motivo fue la conclusión de dicho trabajo respecto a una posible relación, mediada por un problema malabsortivo intestinal, entre el TEA y la administración de la vacuna MMR (rubéola, sarampión y paperas). El mecanismo por el cual se defendía esta causalidad se sustentaba en la suposición de que podría existir, debido a la inflamación intestinal, una absorción excesiva de neuropéptidos tóxicos con acción opiácea, los cuales podrían alterar las

funciones cerebrales en un estadio precoz del desarrollo. A estas propuestas se añadió la teoría de que la intolerancia al gluten y la caseína podrían ser también factores relacionados con el TEA. Adicionalmente, se aventuraba la hipótesis de que determinadas proteínas, presentes ellos, se convertían en péptidos con acción opiácea.

A partir de la difusión de estos datos aparecieron estudios muy sólidos que deslegitimaban las ideas sobre el efecto nocivo de la vacuna antisarampionosa. Si bien el trabajo de Wakefield parecía demostrar una clara causalidad entre vacuna del sarampión y un problema malabsortivo, pronto se desvanecieron las sospechas, por lo menos en la mayor parte del mundo científico. De hecho, los trabajos de Wakefield han sido considerados como fraudulentos, con pruebas abrumadoras al respecto, desveladas a partir de un trabajo de investigación periodística llevado a cabo por Brian Deer, periodista del *Sunday Times*. Dos días antes de la aparición en la prensa de la investigación de Deer, la revista *Lancet* calificó el trabajo de Wakefield como “desastrosamente deficiente”. Poco tiempo después, 10 de los 12 coautores se retractaron de las conclusiones expresadas en el artículo.

En otra línea paralela, se han vinculado las vacunas al autismo a causa del contenido en mercurio que contiene el timerosal utilizado como preservativo. La implicación del mercurio en el autismo se planteó a partir de un artículo en la revista *Medical Hypotheses* (Bernard S et al, 2001), donde se analizaban los síntomas del autismo y hallaban una semejanza con los síntomas de la intoxicación por mercurio (trastorno del movimiento, alteración del lenguaje y alteraciones psiquiátricas).

El tiomersal es el producto resultante de la combinación de etilmercurio y tiosalicilato. Es un derivado del mercurio de muy baja toxicidad y con potente poder antiséptico. La baja o nula toxicidad del timerosal ya se puso en evidencia tras haber sido utilizado como sustancia para el tratamiento de la meningitis durante una fuerte epidemia ocurrida en Indiana en 1929, época previa al descubrimiento de los antibióticos. Si bien el timerosal no funcionó como método curativo de las meningitis, quedó clara su inocuidad en la dosis de dos millones de microgramos, dosis 10.000 veces superior a la que contenían las vacunas. En el caso de que el timerosal estuviera implicado en el autismo, obviamente debería ser en los casos de autismo con regresión, es decir, que por lo menos pudiera existir alguna sospecha de que la sintomatología aparecía o empeoraba después de la exposición al timerosal. A partir de este razonamiento, Meilleur AA et Fombonne E (2009) compararon autistas con regresión

con autistas sin regresión, llegando a la conclusión de que la regresión no estaba relacionada con la exposición al tiomersal. Llama mucho la atención, y no deja de ser sorprendente, que en la presente década se hayan disparado preocupantes alarmas sobre la posible toxicidad de las insignificantes trazas de mercurio incorporadas durante un tiempo a algunas vacunas. En la primera mitad del siglo xx, el mercurio era el producto de elección para tratar infestaciones de gusanos y para tratar el dolor de la dentición en lactantes. El uso de estos compuestos fue asociado con una enfermedad, llamada acrodinia, cuyos síntomas eran fotofobia, anorexia, erupción cutánea y color rosado de manos y pies, con descamación y dolor. Esta enfermedad causó 103 muertes en Inglaterra y Gales en 1947; sin embargo no se describieron en los supervivientes desórdenes conductuales sugestivos de autismo.

Caso de existir alguna implicación entre determinadas vacunas y el autismo, la medida más radical para controlar este riesgo sería dejar de administrar tales vacunas. Evidentemente, dicha medida debería tomar en consideración los riesgos alternativos. Aunque no se ha llevado ningún estudio en este sentido, cuyas justificaciones éticas serían, por otro lado, muy cuestionables, existen diversas experiencias ecológicas que pueden aportar datos contundentes.

En Dinamarca se dejó de utilizar la vacuna con timerosal en 1990. Si tuviera alguna implicación con el autismo, se debería esperar que la incidencia disminuyera en la medida que los niños recibían la vacuna libre de mercurio. Sin embargo, no sólo no disminuyó el autismo, sino que siguió aumentando en la misma proporción que lo venía haciendo, y siguiendo la misma tendencia observada en otros países. En California se llevó a cabo un estudio similar, valorando la incidencia del autismo desde 1995 hasta 2007. A partir del año 2001 se había empezado a reducir la administración de vacunas con timerosal, y a partir del 2004 se habían eliminado por completo. A pesar de ello, los casos de autismo siguieron aumentando, y no se ha observado ningún retroceso en los últimos años. En Japón sólo se utilizó la vacuna MMR durante el período comprendido entre 1989 y 1993. La comparación de incidencia de autismo durante los períodos de inmunización y no inmunización no detectó ninguna diferencia.

Tampoco se observaron diferencias, en cuanto a la tasa de niños vacunados, al comparar 1.294 niños diagnosticados de TEA con un grupo control de 4.460. Sorprendentemente, la tasa de vacunados fue mayor en los controles (82,1% frente al 78,1%), aunque la diferencia no fue significativa y la edad de vacunación de ambos fue similar. Los resultados obtenidos se pueden resumir en la frase que da título a una revisión sobre este tema (Fombonne E, 2008): “El timerosal desaparece, pero el autismo permanece”.

También se pudo determinar que los niños con amalgamas que eran bruxistas o consumían chicle tenían niveles más altos de mercurio; pero, en contra de la hipótesis del mercurio, en este grupo no había más niños con autismo que en los no que no las tenían.

Otras explicaciones alternativas contemplan trastornos inmunitarios, malnutrición y carencias vitamínicas; infección intrauterina por virus de la rubeola; alergias alimentarias; intolerancia al gluten y la caseína; síndromes malabsortivos intestinales; disfunción tiroidea; uso de antipiréticos; zurdera; uso de fármacos durante el embarazo; teléfonos móviles; otras radiaciones electromagnéticas ambientales (microondas, entre otras) o epilepsia.

Como resumen podemos decir que existen suficientes datos clínicos, neuroanatómicos, bioquímicos, neurofisiológicos, genéticos e inmunológicos que sugieren que el TEA es un trastorno del neurodesarrollo con una clara base neurobiológica, muy probablemente tiene un origen prenatal y que afecta a la persona durante todo su ciclo vital.

1.2.8 Clínica. Fenotipo clínico

El término autismo fue introducido por primera vez en 1911 por el psiquiatra suizo Eugen Bleuler (1857-1939) al describir un comportamiento atípico de pacientes esquizofrénicos. La etimología del término ‘autismo’ deriva del idioma griego, específicamente de ‘autos’, que significa por cuenta propia, e ‘ismo’, un sufijo que denota acción o estado. Bleuler observó manifestaciones clínicas del autismo en sus pacientes esquizofrénicos al hacer referencia al alejamiento de la realidad que éstos mantenían. En efecto, muchos de los pacientes esquizofrénicos observados por Bleuler vivían de una manera retirada y socialmente inaccesibles. Bleuler intentó integrar el concepto del comportamiento autista en los criterios diagnósticos de la esquizofrenia, pero su objetivo nunca se materializó, ya que dicho trastorno tan sólo se encuentra

presente en un subgrupo de estos individuos y, por lo tanto, no se considera un elemento central de la patología. El autismo como un trastorno generalizado del desarrollo se describió unos pocos años después de su muerte.

El padre de la psiquiatría infantil, Leo Kanner (1894-1981), también se puede considerar como el padre del autismo. Después de emigrar de Austria a los Estados Unidos en 1924, Kanner fundó la clínica psiquiátrica de la Universidad Johns Hopkins. En 1938, Kanner comenzó el estudio de un grupo de niños que habían sido diagnosticados con esquizofrenia infantil y/o problemas emocionales. Cinco años más tarde, publicó su artículo sobre trastornos autistas del contacto afectivo, en el que describió una serie de 11 niños (ocho niños y tres niñas, todos menores de 11 años de edad) que sufrían de un síndrome que parecía afligir selectivamente a hijos de padres altamente inteligentes. Kanner describió a los niños como más felices cuando se quedaban solos, viviendo aislados como en una concha, manteniendo el deseo ansioso y obsesivo por la monotonía y con un lenguaje plagado de rituales verbales y ecolalia. Muchos de los niños descritos habían sido diagnosticados como ‘débiles mentalmente’, pero Kanner resaltó en ellos la falta del deterioro cognitivo. Por el contrario, observó un excelente uso del vocabulario, una memoria extraordinaria para acontecimientos del pasado y una memoria precisa para secuencias complejas. Llegó a la conclusión de que los niños estaban sufriendo de lo que calificó como ‘autismo infantil precoz’ y que, si bien su comportamiento era análogo al encontrado en la esquizofrenia, estos trastornos tenían una sintomatología intrínsecamente diferente.

Al mismo tiempo que Kanner notificaba sus observaciones, Hans Asperger (1906-1980), pediatra vienés, observó un patrón similar de comportamiento en cuatro niños remitidos al Hospital Universitario de Niños de Viena. En 1944, Asperger publicó su habilitación, o tesis doctoral, titulada *Psicopatía autista en la infancia*. En ella, identificó deficiencias de comportamiento y habilidades que mantenían una semejanza marcada a las características que Kanner había descrito anteriormente. A pesar de que él describió la psicopatía autista tan sólo un año después que el artículo de Kanner fuera publicado, la contribución de Asperger se mantuvo grandemente desconocida fuera de la literatura alemana hasta que fue traducida al inglés en 1981. Una vez traducida, se hizo claro que los historiales clínicos de Asperger repetían los hallazgos notificados por Kanner. En su tesis o habilitación, Asperger describió a sus pacientes como aislados, manteniendo intereses particulares, padeciendo graves dificultades en la integración

social, torpeza motora, pobreza emocional, movimientos estereotipados, mirada extraña, escasez de expresión facial y utilizando un lenguaje rebuscado e idiosincrásico. Tanto Kanner como Asperger son considerados pioneros de la investigación del autismo, ya que fueron los primeros en definir la condición como una entidad clínica distinta y reconocible en el campo de la psiquiatría infantil. Sin duda, es interesante que dos médicos austríacos en diferentes continentes, de forma independiente y al mismo tiempo, descubrieran el mismo trastorno y le hayan dado la misma etiqueta descriptiva. En efecto, ambos autores describieron a sus pacientes con síntomas similares: aislamiento social con problemas frecuentes de conducta agresiva y destructiva, torpes en la marcha, déficits del lenguaje (por ejemplo, la reversión de los pronombres) y tendencia a inventar palabras. Kanner y Asperger señalaron que aspectos no verbales de la comunicación también estaban afectados, incluyendo el contacto visual, la falta de gestos expresivos y la entonación vocal durante el habla. Además, cada uno de ellos reconoció otras características, como la deficiencia del juego imaginativo, los patrones repetitivos de actividades, movimientos corporales estereotipados, la fijación en ciertos objetos, respuestas extrañas a estímulos sensoriales, hipersensibilidad al ruido y habilidades especiales principalmente en cuanto a la memorización. Ambos autores señalaron que estos comportamientos autistas eran mucho más comunes en niños que en niñas. Mientras que las observaciones relacionadas a patrones de conducta eran muy parecidas, sus interpretaciones sobre las causas subyacentes eran marcadamente diferentes. Kanner estaba preocupado con los atributos que él pensaba que eran compartidos por los padres de niños con autismo. Asperger, sin embargo, consideraba el autismo como un trastorno heredado de la personalidad, subrayando, por lo tanto, una base genética para la condición.

El autismo, o ‘autismo clásico’, se define esencialmente por los mismos signos y síntomas señalados por Kanner. Alteraciones cualitativas en la interacción social a menudo se manifiestan como deterioro marcado en la mirada o en gestos comunicativos, expresiones faciales inadecuadas o limitadas, incapacidad para desarrollar relaciones con sus pares, disminución marcada en la tendencia a compartir intereses con otros de manera espontánea y falta de reciprocidad social o emocional. Deficiencias de comunicación a menudo incluyen retraso o falta de lenguaje hablado, deterioro en la capacidad de iniciar o mantener una conversación y uso estereotipado o repetitivo del lenguaje o lenguaje idiosincrásico. Las manifestaciones de los patrones

restrictivos y repetitivos de intereses o conductas con frecuencia incluyen preocupación absorbente por un tema de interés que es anormal en intensidad, adhesión inflexible a rutinas o rituales, selectividad en la ingesta alimentaria, manierismos motores estereotipados y repetitivos, por ejemplo, sacudir o girar las manos, como un aleteo (asterixis), o aun el cuerpo entero y preocupación con las partes de objetos.

De inicio precoz, los signos aparecen antes de los dos años en el 80 % de los casos (Rogers SJ et al, 1990), desembocando en una desorganización rápida e insidiosa de los recursos de comunicación e interacción del niño con su entorno. No existiendo ningún marcador específico, biológico o genético, su diagnóstico es clínico basado en la observación del comportamiento (CIE-10, DSM-5). Se define a partir de su fenotipo clínico (Filipek PA, 1999). Las causas específicas se identifican en menos de 10% a 12% de los casos (Grether JK et al, 2009; Muhle R et al, 2004).

Cuando corrían los últimos días del mes de mayo de 2013, se presentó la versión 5ª del DSM. De manera somera se especifican a continuación los cambios realizados respecto a la anterior edición. Si bien se ha de hacer constar que ésta no afecta a la metodología y los resultados de este trabajo si que suponen, a nivel clínico, una mayor sensibilidad y especificidad diagnóstica.

Si en el DSM 4-TR los Trastornos Generalizados del Desarrollo (TGD) se agrupaban dentro de los “Trastornos de Inicio en la Infancia, la Niñez o la Adolescencia”. En el DSM 5, el TEA se engloba en una nueva categoría denominada “Trastornos del Neurodesarrollo”. Ésta también incluye, además del Trastorno del Espectro Autista, el trastorno del desarrollo intelectual, de la comunicación, de aprendizaje, motores y el déficit de atención con hiperactividad. El TEA se convierte en el único diagnóstico posible de la actual categoría diagnóstica TGD. En el DSM 5 pasa a llamarse Trastorno del Espectro Autista. Ello, supone eliminar el resto de categorías diagnósticas (Síndrome de Asperger y TGD-NE, entre otras) como entidades independientes, además de sacar explícitamente el Síndrome de Rett de los actuales TGD. El cambio de nombre trata de enfatizar la dimensionalidad del trastorno en las diferentes áreas que se ven afectadas y la dificultad para establecer límites precisos entre los subgrupos. Igualmente se modifican los criterios diagnósticos y cambian respecto a los anteriores fusionándose las alteraciones sociales y comunicativas y manteniendo el referido a la rigidez mental y conductual, quedando como sigue:

A. Déficits persistentes en comunicación e interacción social a lo largo de diferentes contextos, que no se explica por retrasos evolutivos de carácter general, y se manifiesta en todos los síntomas siguientes:

- 1. Dificultades en la reciprocidad socio-emocional:** rango de comportamientos que van desde mostrar acercamientos sociales inusuales y problemas para mantener el flujo de ida y vuelta normal de las conversaciones, pasando por un reducido interés por compartir intereses, emociones y afecto y responder a ellos, hasta una falta total de iniciativa en la interacción social. Presentan un aislamiento social significativo con un interés escaso y furtivo hacia los demás, También pueden manifestarse muy activos en establecer interacciones sociales, pero de manera extraña, unilateral e intrusa. Presentan, en fin, una capacidad limitada de empatía.
- 2. Déficits en las conductas comunicativas no verbales usadas en la interacción social:** mientras unos pacientes no desarrollan ningún tipo de lenguaje, otros muestran una fluidez engañosa. Carecen todos de la habilidad de llevar a término un intercambio comunicativo recíproco. Las reacciones emocionales a los requerimientos verbales y no verbales son inadecuadas (evitación visual, incapacidad para entender las expresiones faciales, las posturas corporales o los gestos). Presentan, en suma, una falta total de expresividad emocional o gestual.
- 3. Dificultades para desarrollar y mantener relaciones apropiadas para el nivel de desarrollo** (más allá de aquellas desarrolladas con los cuidadores): rango de comportamientos que van desde dificultades para ajustar el comportamiento para encajar en diferentes contextos sociales, pasando por dificultades para compartir juegos de ficción y hacer amigos hasta una ausencia aparente de interés en la gente.

B. Patrones repetitivos y restringidos de conducta, actividades e intereses, que se manifiestan en, al menos, dos de los siguientes síntomas:

- 1. Conductas verbales, motoras o uso de objetos estereotipados o repetitivos:** movimientos motores estereotipados. Tanto la forma como el contenido de sus competencias lingüísticas son peculiares (ecolalia, frases idiosincrásicas, inversión pronominal e invención de palabras). Uso repetitivo de objetos.

2. **Adherencia excesiva a rutinas, patrones de comportamiento verbal y no verbal ritualizado o resistencia excesiva a los cambios:** rituales motores, insistencia en comer siempre lo mismo o seguir siempre el mismo camino, preguntas repetitivas o malestar extremo ante pequeños cambios.
3. **Intereses restringidos, intereses obsesivos que son anormales por su intensidad o el tipo de contenido:** apego excesivo o preocupación excesiva con objetos inusuales, intereses excesivamente circunscritos o perseverantes.
4. **Hiper o hipo-reactividad sensorial o interés inusual en aspectos del entorno:** indiferencia aparente al dolor, calor/frío, respuesta aversiva a sonidos o texturas específicas, oler o tocar objetos en exceso, fascinación por las luces u objetos que giran. La gran mayoría presentan un deterioro en el desarrollo del juego normal de simulación, ficción o fantasía, presentando como consecuencia una disminuida capacidad para entender, identificar y compartir las emociones e intenciones de los demás, lo que dificulta el proceso de anticipación. Así, los patrones de conducta son, a menudo, ritualistas y repetitivos. Presentan una gran resistencia al cambio y modificaciones insignificantes en el entorno pueden provocar profundo malestar atribuible a una sensibilidad inusual hacia determinados estímulos sensoriales (táctiles, auditivos o visuales). Algunos presentan fijaciones en intereses específicos y peculiares, como se da en la selectividad alimentaria.

C. Los síntomas deben estar presentes en la infancia temprana: aunque pueden no manifestarse plenamente hasta que las demandas del entorno excedan las capacidades del niño.

D. El conjunto de los síntomas limitan y alteran el funcionamiento diario.

Se deben cumplir los criterios A, B, C y D

El Síndrome de Asperger (SA) se elimina como categoría independiente, subsumiéndose en la categoría TEA. El comité de expertos entiende que los criterios diagnósticos del DSM-4 TR no son ni exactos ni fiables y valora que la etiqueta se ha utilizado de forma inexacta y poco rigurosa.

La investigación reciente revela que en el Trastorno Desintegrativo Infantil (TDI) la mayoría de los chicos pierden habilidades y puede ocurrir tras un desarrollo típico, por lo que establecer la frontera entre TEA con regresión y TDI no es fácil, no teniendo entidad suficiente como para separarlo del TEA. Se propone el término 'trayectoria evolutiva' para describir el modo en que aparecieron los síntomas.

Siguiendo la lógica del planteamiento dimensional que caracteriza el TEA en el DSM-5, el TGD no especificado desaparece y se incluye dentro de la categoría TEA. La razón principal es la dificultad para establecer límites precisos entre las categorías actuales dentro de los TGD.

Por último, el Síndrome de Rett abandona los actuales TGD, dado que se conoce el gen que causa la inmensa mayoría de los casos.

Todas estas características están recogidas, aunque agrupadas bajo distintos criterios, tanto en el DSM 5 de la Asociación Americana de Psiquiatría (<http://www.psych.org>) como en la Clasificación Internacional de Enfermedades CIE-10 de la OMS (<http://www.who.int>). Estas anomalías constituyen la base del diagnóstico pero con grados variables según la severidad del síndrome.

Así mismo, el TEA se presenta asociado a cuadros de depresión o comportamientos violentos (Leyfer OT et al, 2006) que frecuentemente son producto de la confusión o de la incapacidad para controlar el entorno. También pueden manifestar tics, cambios afectivos periódicos, irritabilidad, conducta oposicional (Eigsti IM, Shapiro T, 2003) e incluso, trastornos psicóticos. Las manifestaciones violentas de agresividad pueden expresarse como conductas autolesivas. Otros rasgos comunes asociados y no específicos incluyen epilepsia, ansiedad (Lainhart JE, 1999) y trastornos del sueño (Schreck KA et Mulick JA, 2000; Taylor MA et al, 2012). Las variaciones de la expresión conductual van acompañadas de una diversidad a nivel cognitivo que oscila desde una inteligencia normal e incluso superior hasta un profundo retraso mental (si bien hay que hacer notar que en las tres cuartas partes de los casos identificados como TEA converge una deficiencia intelectual). Igualmente se han descrito trastornos GI (Hortvath K et Perman JA, 2002).

1.2.9 Evaluación

Entre los instrumentos mas utilizados para el diagnóstico de TEA se encuentra la escala de evaluación para autismo durante la niñez (CARS) y la escala para el autismo de Gilliam segunda edición (GARS-2). Para la detección específica de los TEA pueden usarse como cuestionarios estandarizados la *Checklist for Autism in Toddlers* (CHAT) (Baron-Cohen et al. 1992) y la CHAT modificada (M-CHAT) (Robins et al, 2001), ésta última diseñada para mejorar la sensibilidad de la primera. Tiene un nivel de sensibilidad (capacidad del instrumento para detectar la enfermedad) del 87% y una especificidad (capacidad del instrumento para detectar a los niños sanos) del 99%. Uno de sus puntos fuertes es que lo rellenan directamente los padres. Los cuestionarios validados mas utilizados son el ADOS-G, The Autism Diagnostic Observation Schedule-Generic y el ADI-R, The Autism Diagnostic Interview-Revised (Lord C et al, 1994, 1999; Le Couteur et al, 2008).

1.2.10 Intervención

1.2.10.1 Psicoterapéutica

La formación de los niños con TEA así como la de sus padres y maestros es generalmente aceptada como la principal, si no la única, intervención eficaz (Lord C et al, 2001). A pesar de las diferencias conceptuales, estratégicas y de puesta en práctica, la mayor parte de los programas de tratamiento reconocen ciertos principios básicos: la necesidad de una intervención lo mas precoz, intensiva a la vez que extensiva, tanto de manera estructurada como en su medio natural e individualizada. Se ha de contar con la implicación de los padres, los cuales deben tener el protagonismo compartido junto al resto de agentes especializados que intervienen y con el requisito de adaptar el tratamiento a una evaluación precisa y regular de los resultados (American Academy of Pediatrics, 2001). Sin embargo, la evolución varía de un individuo a otro y no existe relación evidente entre los progresos observados y el recurso a una técnica concreta, si bien, las terapias psicoeducativas que aplican los principios de modificación de conducta (Lóvaas OI, 1987) y las técnicas basadas en las teorías del aprendizaje o el metodo TEACCH son consideradas como las herramientas fundamentales en las personas con TEA, tanto para fomentar su desarrollo como para afrontar los problemas de comportamiento (Myers SM, 2007).

Las actuaciones eficaces de detección pasan porque se consiga sensibilizar a la población general sobre las características más relevantes de los cuadros del TEA en edades muy tempranas y la formación directa a profesionales de distintos ámbitos (sanitarios, sociales y educativos), realizándolo con el mayor rigor posible; todo ello sobre la consideración de la dignidad de la persona como valor inalienable en cuanto única e irrepetible, independientemente de su situación o condición económica, cultural, creencias o ideología, de su condición de salud, capacidad de autonomía o incluso condición moral. Cada persona es un fin en sí mismo y un proyecto de vida. De esta premisa surge el concepto de intervención centrada en la persona. Es un enfoque holístico, ético y metodológico, que se basa, precisamente, en el reconocimiento de esos valores. La planificación centrada en la persona es un proceso, con el compromiso de las personas del entorno próximo, que procura ofrecer cuidados, enseñar habilidades, proporcionar apoyos y adaptar entornos con el único fin de que gocen de la mayor calidad de vida posible (Schalock R L y Verdugo MA 2002, 2005). Es dirigido por el propio individuo, de tal modo que su presencia y participación en todas sus fases es necesario e imprescindible.

En la actualidad, nadie se atreve a cuestionar la importancia que tiene para cualquier problema del desarrollo una detección e intervención temprana. Ambas tienen efectos positivos y ejercen una influencia directa sobre el pronóstico. Una detección precoz del diagnóstico facilita un proceso de estimulación inmediato y suele producir mejoras muy significativas en varios aspectos del ND (Rogers SJ et al, 1990), sobre todo en el comportamiento adaptativo, en la comunicación y en las habilidades funcionales en general, de tal modo que cuando la intervención se inicia antes de los 3 años de edad, se logran efectos mucho más positivos que cuando se inicia después de los 5 años. Igualmente, los niños con TEA necesitan una enseñanza muy especializada y específica en la que podamos garantizar no sólo aprendizajes funcionales, sino también aprendizajes formales, realizados en la escuela ordinaria (Riviere A, 1997; Wing L, 2002). La detección temprana no sólo tiene beneficios directos sobre los niños, sino que ejerce una influencia real sobre la estabilidad emocional y la calidad de vida en familia. Éstas desde que detectan los primeros problemas en sus hijos hasta que reciben el diagnóstico, están expuestas a unos altos niveles de estrés y la mayoría de ellas, a pesar de que tienen respuestas de afrontamiento muy distintas (desde el rechazo a la aceptación), describen que sienten mucha angustia por no saber cómo actuar. Máxime

cuando la sintomatología puede presentarse de forma abrupta (con desaparición de competencias sociales y comunicativas presentes anteriormente) o de forma más progresiva (lo que genera un tremendo desconcierto en las familias). Los síntomas que se alteran pueden afectar a algunos dominios y no a todos, por lo que la confusión en las familias es aún mayor. Pero, con todo, los TEA tienen algo que los diferencia de la mayoría de trastornos infantiles conocidos y es que el patrón de aparición de la sintomatología específica se hace evidente en la mayoría de los casos precedido de un desarrollo relativamente normal durante el primer año o año y medio de vida del niño. Mientras que la mayoría de las familias que tienen niños con otros problemas del ND lo saben casi desde el momento del nacimiento o incluso antes, las de los niños con TEA experimentan un gran desconcierto. Son varios los factores que pueden influir sobre esta percepción o sentimiento. En primer lugar, los TEA no tienen ningún indicador biológico o médico conocido. Además, los niños no muestran ningún patrón físico determinado que refleje anomalías en su desarrollo. Y, por último, en la mayoría de los casos no existen alteraciones motoras significativas que pudieran suponer un indicador de alarma más claro. Sin embargo, a partir de los 18 meses de edad muchas familias describen cambios significativos en el desarrollo de sus hijos, que lógicamente les llevan a manejar la idea de que hay variables externas que pueden ser la causa de ese cambio en su estado general y que suelen coincidir con eventos más o menos significativos del desarrollo de cualquier niño: le ha supuesto un verdadero trauma el comienzo de la guardería o escuela infantil, se ha dado cuenta de que le hemos dejado con sus abuelos en verano y ha sentido que le abandonábamos, presencia de enfermedades importantes (otitis de repetición, bronquiolitis, hospitalizaciones, etc.), lo que puede favorecer el que los padres justifiquen esos cambios por variables externas al niño y que generan una comprensible ansiedad. Estos aspectos pueden retrasar de forma directa la consulta con especialistas. La realidad refleja que muchos de los casos de TEA no son detectados hasta los 3 años de edad. Las investigaciones indican que a los 2 años de edad, el diagnóstico de TEA se puede considerar fiable. Por una parte, los padres tienen dificultades para detectar signos de las alteraciones comunicativas en edades tempranas, suelen definir a sus hijos como tranquilos, poco expresivos, etc.

En nuestro medio, el análisis de las respuestas a los cuestionarios elaborados por el Grupo de Estudio de TEA del Instituto Carlos III (ISCIII, 2006), muestra que “la familia es la primera en presumir que hay un problema. La edad media de sospecha se sitúa en torno a los 22 meses de edad. Se realiza la primera consulta casi cuatro meses después (26 meses), y se obtiene un primer diagnóstico específico alrededor de los 52 meses de edad”.

1.2.10.2 Farmacológica

Los tratamientos farmacológicos, para síntomas concretos o trastornos comórbidos, persiguen potenciar el beneficio que la persona va a obtener de las terapias psicoeducativas y mejorar su calidad de vida y la de su familia. Se ha de valorar, sin embargo, a la hora de instaurar una medicación tanto la calidad de vida, la evitación o control de los efectos adversos tanto a corto como a largo plazo, la información científicamente contrastada y el coste-efectividad. En la actualidad el antipsicótico más seguro y eficaz para controlar los episodios de conductas explosivas, agresividad y comportamientos autolesivos es la Risperidona ®, habiéndose aprobado por la Agencia Española del Medicamento en noviembre de 2.005 para dicha indicación. Para los trastornos afectivos o de ansiedad son aconsejables los ISRS dejando las benzodiacepinas como segunda elección por el efecto paradójico que pueden presentar. En los cuadros depresivos están indicados los tricíclicos o bien los ISRS. Para los trastornos del sueño se puede pautar Melatonina.

1.2.10.3 Tratamientos alternativos

Dado que las intervenciones disponibles no constituyen un tratamiento curativo, aunque avances importantes son posibles (Francis K, 2005), muchos padres se han volcado en terapias alternativas (Levy SE et al, 2005; Harrington JW et al, 2006; Hanson E et al, 2007) sin más justificación que la frustración y angustia producida ante tal diagnóstico y con el agravante de que son percibidos generalmente como desprovistos de riesgos. Entre éstos cabe citar los suplementos vitamínicos en megadosis, la administración de secretina, los antibióticos y antifúngicos, la exclusión de las vacunaciones, terapia con animales, la administración de quelantes y las dietas de restricción, fundamentalmente de gluten y caseína (Alpert M, 2007). Carecen de base científica sólida y sin datos experimentales que los avalen. Por tanto no se contemplan o están desaconsejados en las guías de buenas prácticas del TEA. A este respecto es conveniente considerar que si bien la falta de un tratamiento curativo ha despertado un

inusitado interés por avanzar y descubrir métodos eficaces de intervención, también ha producido en ocasiones desorientación, falsas expectativas y abusos. A todo ello hay que añadir los problemas derivados de la creciente repercusión que actualmente los medios de comunicación y las nuevas tecnologías de la información especialmente Internet, generan en este campo. La transmisión de información útil y bien documentada se acompaña, a menudo, de una difusión sin control de propuestas no contrastadas o demostradas, basadas en información testimonial o anecdótica, pero muy persuasivas emocionalmente, sobre todo, en personas particularmente predispuestas.

1.2.11 Alimentación y nutrición. Dieta mediterránea

1.2.11.1 Fundamentos teóricos

El desarrollo científico de la nutrición permite en la actualidad conocer en términos generales las sustancias indispensables para el hombre así como las cantidades en las que deben ser ingeridas para mantener un estado nutricional adecuado (SENC, 2001; FESNAD, 2010). Sin embargo, el proceso nutritivo es involuntario y sometido a las leyes fisiológicas de la digestión, absorción, distribución, metabolismo y excreción y por tanto dependerá en última instancia de la acertada o errónea selección de los alimentos. En este sentido, es imprescindible la correcta interpretación y aplicación de los principios científicos de la nutrición que nos permita conocer e implantar formas saludables en la elección y utilización de los alimentos, ajustada a unos patrones dietéticos definidos en función de la edad, el sexo, el estado fisiológico o fisiopatológico y la actividad física (Serra-Majem L et al, 2006).

Igualmente y habida cuenta que la alimentación es un proceso voluntario y educable que trasciende y escapa de los límites del mero reduccionismo mecanicista, hemos de contemplarla como un hecho social, cultural, que compartimos en un entorno determinado y en la que se involucran factores cognitivos, afectivos y conductuales.

Es, por tanto, necesario conocer y evaluar las pautas dietéticas para averiguar el grado de cumplimiento y la adherencia a una dieta variada, equilibrada, moderada, suficiente y agradable. Variada en cuanto participen todos los grupos de alimentos. Equilibrada en función del reparto de los principios inmediatos. Suficiente en tanto cubra los requerimientos del gasto energético total. Moderada entendida como aquella que limita la ingesta de determinados nutrientes considerados marcadores precoces de alteraciones fisiopatológicas futuras. Agradable por sus características organolépticas y palatabilidad. Estas características son satisfechas con creces por la Dieta Mediterránea.

Y si bien hay tantas como países bañados por el Mare Nostrum, aun no siendo homogéneas, todas se ajustan a un patrón común según los recursos de una sociedad que en los años 50 era predominantemente agrícola y con pocas influencias culturales externas. Incluía preferentemente una alimentación basada en los cereales (pan en Grecia, pasta en Italia y pan y arroz en España) a los que acompañan un elevado consumo de legumbres, frutas y verduras (entre ellas regularmente cebolla, tomate y ajo), presencia frecuente de pescado y frutos secos, consumo moderado de lácteos y vino, bajo consumo de productos cárnicos y ocupando un lugar de privilegio el aceite de oliva, privativo de la Dieta Mediterránea (tabla 1.2).

Tabla 1.2

	OBJETIVOS NUTRICIONALES INTERMEDIOS	OBJETIVOS NUTRICIONALES FINALES
Lactancia materna	4 meses (exclusiva)	≥ 6 meses
Fibra dietética	> 22 g/día	> 25 g/día
Folatos	> 300 µg/día	> 400 g/día
Calcio	≥800 mg/día	≥800 mg/día
Sodio (sal común)	< 7g/día	< 6 g/día
Yodo	150 µg/día	150 µg/día
Fluor	1 mg/día	1 mg/día
Actividad física	↑↑NI	PAL > 1,75
IMC (kg/m²)	< 25	21 - 23
Grasas totales	≤ 35 % VET	30-35 % VET
AGS	≤10 % VET	7-8 % VET 7 - 8 % VET
AGM	20 % VET	15 - 20 % VET
AGP	5 % VET	5 % VET
ω-6		8-10 g. a. linoléico(4-5% VET)
ω-3		0,2-2 g. a. linoléico(1% VET) + 200 mg DEXA
EPA + DHA		250 mg.
Colesterol	< 350 mg/día	< 300 mg/día
Hidratos de Carbono totales	> 50 %	50 - 55 %
Aliment. azucarados		Frecuencia<4/día
Frutas	> 300 g/día	> 400 g/día
Verduras y hortalizas	> 250 g/día	> 300 g/día
Alcohol (vino)	< 2 vasos/día	< 2 vasos/día

Objetivos Nutricionales para la población española.SENC,(2004, actualización 2011). PAL: physical activity level.

A esta variedad de alimentos se suman unas elaboraciones culinarias que optimizaban el color, el sabor y los aromas: hervidos, asados, frituras, aliñados y macerados que resaltan sus cualidades organolépticas.

Desde la perspectiva nutricional, las fuentes de lípidos, en cantidad y calidad (AGM, AGP ω -6, AGP ω -3, ratio ω -6/ ω -3), eran predominantemente de origen vegetal (aceite de oliva y frutos secos) y baja en grasas animales. El hierro y la Vit. B₁₂ estaban garantizadas con la modesta ingesta de productos cárnicos, fundamentalmente aves. Pan, pasta y arroz aseguraban los requerimientos de hidratos de carbono. Pescado, lácteos, carne y legumbres las proteínas. Frutas, verduras y legumbres la fibra, vitaminas y minerales (Martinez-Gonzalez MA et al, 2011). A estos macro y micronutrientes debemos incluir los fitoquímicos: carotenoides, fitosteroles, polifenoles, glicosinolatos, compuestos sulfurados, saponinas, politerpenos y a. fítico presentes.

Las ingestas recomendadas (DRIs) de macro y micronutrientes de los distintas sociedades científicas nacionales y organismos internacionales presentan valores homogéneos o a lo sumo diferencias mínimas y no significativas y que, prácticamente, se ajustan a los patrones nutricionales establecidos en la alimentación mediterránea. Sin embargo lo peculiar y diferenciador de ésta es la presencia de los fitoquímicos del aceite de oliva y de frutas y verduras con un rol hipocolesterimiente, hipotensor y quimioprotector en determinados cánceres (Henriquez P et al, 2012). Pese a ello, no se puede atribuir a un solo macro, micronutriente o a un fitoquímico concreto el efecto beneficioso de una dieta. El concurso de todos ellos, su sinergia, permite sustentar que en la Dieta Mediterránea concurren los suficientes elementos (fibra en vegetales y frutas, licopeno en tomates y sandías, aliína y otros organosulfurados en ajo y cebolla, AGP ω -3 procedentes del pescado, ingesta limitada de AGP ω -6 presentes en el aceite de girasol o maíz y elevada ingesta de AGM ω -9 del aceite de oliva, con un papel regulador del metabolismo de los AGP ω -6) que actúan como factores protectores (Alonso A et al, 2006, Martínez-González MA et al, 2008). Los ácidos grasos ω -3 son precursores de eicosanoides (prostaglandina E₃, tromboxano A₃ y prostaciclina), con actividad vasodilatadora, inhibidora de la agregación plaquetaria y antiinflamatoria. Los ω -6 son precursores de las prostaglandinas E₁ y E₂ y tromboxanos A₁ y A₂, con un destacado papel en la agregación plaquetaria, vasoconstricción y, como consecuencia, en la regulación de la tensión arterial, reactividad vascular y coagulación. Igualmente participan en la función inmune.

Del mismo modo, los fitonutrientes del aceite de oliva virgen (escualeno, como inhibidor de procesos tumorales, alfa-tocoferol como antioxidante, triterpenos – eritrodiol y uvaol- con función antiinflamatoria, antioxidante y vasodilatadora, el beta-sitosterol en su papel antitumoral e hipocolesterimiente, compuestos fenólicos -tirosoles e hidrotirosoles- con efectos antioxidantes, antiinflamatorios, vasodilatadores y antitrombóticos), de una parte atenúan determinados síntomas cognitivos y conductuales, al mismo tiempo que se mejoran aspectos biomédicos como el peso o el IMC (Zazpe I et al, 2011). De otra parte intervienen, a medio y largo plazo, sobre los procesos proinflamatorios e inmunoreguladores (fig 1.3).

Un nivel proinflamatorio bajo mantenido en el tiempo se asocia con un incremento del riesgo de determinados tipos de cáncer, síndrome metabólico, diabetes, hiperlipemia, HTA y osteoporosis (fig 1.4), entre otros (Mozaffarian D et al, 2011).

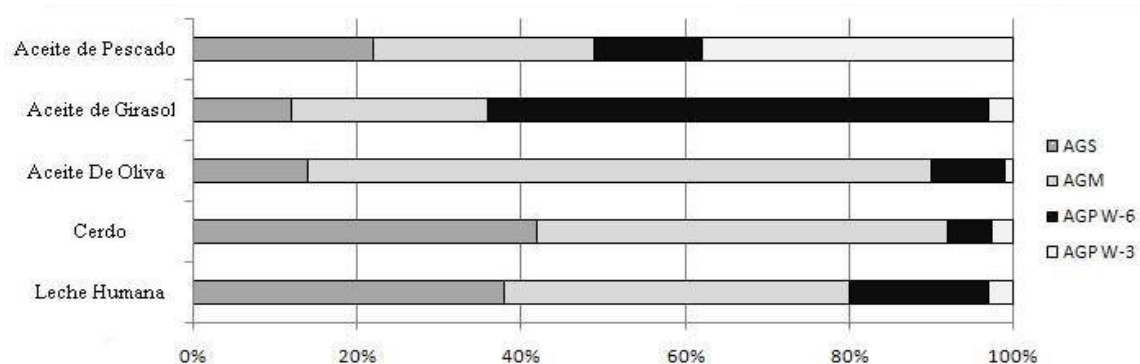


Fig 1.3 Composición porcentual de ácidos grasos de diversas fuentes grasas. Tabla de Composición de Alimentos. Ortega RM et al (2010). Elaboración propia.

Los resultados de los estudios publicados por Keys A (1980), permiten establecer una sólida base epidemiológica que evidencia la relación de la Dieta Mediterránea con un descenso de la prevalencia no solo de la patología cardiovascular, la primera estudiada, sino también de otras enfermedades crónico-degenerativas.

Estas primeras observaciones, realizadas a mitad del pasado siglo de la dieta que se consumía en la región de Cilento (Italia), pusieron de manifiesto el efecto beneficioso de la misma comparada con otros patrones de ingesta como la “dieta occidental”. Posteriores estudios han confirmado sus bondades (Serra-Majem L et al, 2006; Martínez-González MÁ et al, 2011; Henríquez Sánchez P et al, 2012).

Con estos supuestos es evidente que las recomendaciones nutricionales para la población española se fundamenten en ella, promoviendo como objetivo prioritario la adherencia a la misma (Ortega RM et al, 2004, 2010).

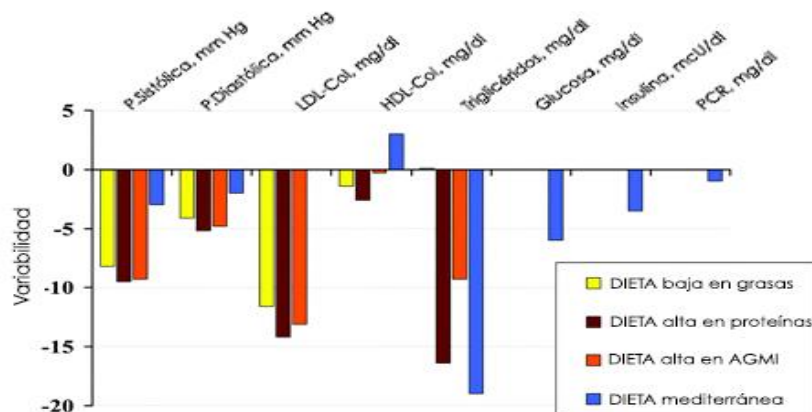


Fig. 1.4 Patrones dietéticos y factores de riesgo cardiovascular (Tomado de Mozaffarian D et al , 2011).

1.2.11.2 Alimentación del niño en edad escolar

Se entienden por crecimiento y desarrollo el conjunto de cambios fisiológicos y psíquicos que se producen en el ser humano desde su concepción hasta la edad adulta. Estos procesos son el resultado de la interacción de factores genéticos y las condiciones ambientales en las que vive el individuo. Si estas condiciones (físicas, biológicas, nutricionales, psicosociales) son favorables, el potencial genético se podrá manifestar de forma adecuada y se alcanzará un buen estado de salud en el niño (Alonso M, 2003).

El crecimiento es una de las características fisiológicas más importantes de la infancia y se define como el incremento en el tamaño corporal. Éste es el resultado de dos procesos celulares esenciales: el incremento del número de células (hiperplasia) y del tamaño celular (hipertrofia).

Los patrones de crecimiento en esta etapa se caracterizan porque éste es normalmente lento pero constante. En el período escolar, el peso tiende a aumentar con la edad, siendo el incremento de 2 a 3 kg al año, hasta que el niño tiene 9 ó 10 años de edad (Hernández M, 1988; Hernández M et al, 2001). A partir de los 6 años se produce el rebote adiposo, que consiste en el incremento de peso como preparación para la etapa puberal, aunque si es más precoz se asocia a IMC elevada en el adulto (Whitaker RC et al, 1998). Con respecto a la talla, ésta aumenta una media de 6 a 8 cm. anuales desde los dos años hasta la pubertad, con una pequeña aceleración entre los 7 y los 8 años (Carrascosa A et al, 2008).

El desarrollo del niño es particularmente importante dado que marcará las pautas futuras a nivel social, cognitivo y emocional. Éste hace referencia a la capacidad de diferenciación celular de los diferentes órganos, sistemas y tejidos y al logro de sus funciones específicas, denominándose grado de maduración al nivel del mismo alcanzado en un momento determinado. En la etapa escolar éstos, en general, se hacen más eficaces y semejantes a los del adulto.

Respecto al desarrollo motor, se observan cambios en la fuerza muscular, la resistencia y la coordinación motora, que aumentan de manera progresiva con el crecimiento, al igual que la capacidad para efectuar movimientos complejos. (Requejo A et Ortega RM, 2006). A los 6 años se inicia la sustitución de los dientes temporales por los permanentes con la velocidad o ritmo de aparición muy variable de un niño a otro. Como consecuencia de todo ello, las pautas dietéticas se caracterizan por:

- 1) Una disminución de las necesidades energéticas y plásticas respecto a la etapa precedente como consecuencia de la menor velocidad del incremento de la masa corporal.
- 2) La regulación del apetito es más perfecta que en el lactante y el aparato digestivo, tanto en su función digestivo-absortiva como en su papel de barrera, ha alcanzado un nivel de eficiencia que permite al niño tolerar una alimentación variada.
- 3) La importancia del gasto energético por ejercicio físico, que en esta etapa se caracteriza por una gran variabilidad individual dependiente de ciertos hábitos, actitudes y educación que, precisamente, se adquieren en este período, perdurarán habitualmente a lo largo del tiempo y que implican diferencias muy amplias en las necesidades energéticas.
- 4) Se consolidan los hábitos alimentarios y los patrones de ingesta.
- 5) Igualmente, pasan la mayor parte del tiempo en el colegio, lo que hace aumentar progresivamente la influencia de compañeros, amigos, profesores e ídolos deportivos.

Sin embargo, las consecuencias de un buen estado nutricional comienzan incluso antes de la concepción favoreciendo la ontogénesis con una correcta programación metabólica y un crecimiento físico y desarrollo mental adecuados.

Tabla 1.3 Ingesta recomendada de energía, macro y micronutrientes para la población española (6-9 a)

	ING. TOT.	PROTEINAS	E. PROT.	HC	E. HC	AZ. SENCILL	E. LIPIDOS
Unidades	Kcal	g	% VET	g	% VET	%	% VET
EDAD							
6-9 a	2000,00	≥36	≥15	≥130	≥50	≤10	≤35
	COLESTEROL	E. AGS	E. AGM	E. AGP	AGP+AGM/AGS	AGP/AGS	AGP Ω-6
Unidades	mg	% VET	% VET	% VET			g
EDAD							
6-9 a	<300	≤8	≤20	≤7	≥2	≥0,5	≤8
	AGP Ω-3	Ω-6/Ω-3	F.VEGETAL	TIAMINA	RIBOFLAV.	NIACINA	BIOTINA
Unidades	g		g	mg	mg	mg	mcg
EDAD							
6-9 a	≤2	≤4	≥25	≥0,8	≥1,2	≥13	≥12
	Vit. B6	B6/PROT	A.FÓLICO	Vit. B12	Vit. C	Vit. A	Vit. D
Unidades	mg	mg/g.	mcg	mcg	mg	mcg	mcg
EDAD							
6-9 a	≥1,4	>0,02	≥200	≥1,5	≥55	≥400	≥5
	Vit. E	Vit. E/AGP	Vit.K	A. PANTOT.	F	CALCIO	P
Unidades	mg	mg/g	mcg	mg	mcg	mg	mg
EDAD							
6-9 a	≥7	>0,4	≥55	≥3	≥1000	≥800	≥700
	CA/P	HIERRO	IODO	CINC	MAGNESIO	SODIO	POTASIO
Unidades		mg	mcg	mg	mg	mg	g
EDAD							
6-9 a	≥1	≥9	≥90	≥10	≥250	≤2400	≥2

Tomado de Moreiras O et al. Tabla de composición de alimentos. Dep. Nutrición.Universidad Complutense de Madrid. Ed. Pirámide, 14ªed.Madrid,2010.Elaboración propia.

Del mismo modo, las recomendaciones para una alimentación óptima durante la primera década de la vida (tabla 1.3), no debe buscar exclusivamente como objetivo fundamental un correcto desarrollo estaturoponderal y cognitivo del niño, sino prevenir determinados estados nutricionales inadecuados, por defecto o por exceso, que se relacionan con patologías de elevada prevalencia (ECV, HTA, diabetes, dislipemias, determinados tipos de cáncer, osteoporosis,...) y que se manifestarán normalmente a partir de la tercera o cuarta década de la vida, si no antes (trastornos menstruales, apnea del sueño y patologías psicosociales) como apuntan Must A et al (2003, 2009).

Pese a lo expuesto, en las tres últimas décadas y sobre todo en los países industrializados se han producido unos cambios profundos en los patrones de alimentación, caracterizados por un aumento del consumo de alimentos de origen animal en detrimento de los de origen vegetal (verduras, frutas, cereales y legumbres) junto a una incorporación creciente de productos elaborados industrialmente con un elevado contenido en sal, azúcares refinados y grasas *trans* (galletas con mantequilla, chocolate con leche, patatas fritas, patés, bollería industrial en general,...). Éstos les confieren una considerable palatabilidad, con la particularidad añadida de un menor poder saciante que las proteínas e HC a corto plazo. Este alto contenido en grasa, es, en parte, responsable del incremento de la prevalencia de obesidad en los países desarrollados, aunque se alejan del concepto de dieta prudente o moderada (Ortega RM et al, 2007). A mayor abundamiento, están apoyados por insistentes y persuasivas campañas audiovisuales.

Tabla 1.4

Factores nutricionales implicados en la función cognitiva.
* Vitaminas A, E, C, carotenos.
* Vitaminas implicadas en el metabolismo de la metionina/homocisteína (B ₆ , B ₁₂ , A. fólico).
* Minerales: hierro, cobre, aluminio, cinc, selenio, magnesio.
* Ingestión de flavonoides: vino, mosto, frutas, ciertos vegetales, té verde, aceite de oliva virgen, plantas(gingko biloba, ginseng).
* Etanol en cantidad moderada (1-6 bebidas a la semana: 10 g/día; equivalente a 100 ml de vino o 200 ml de cerveza).
* Escasa ingestión de grasas saturadas y ácidos grasos con configuración <i>trans</i> .
* Aporte de ácidos grasos monoinsaturados.
* Incremento en la ingestión de ácidos grasos ω -3 (α -linolénico y los derivados del pescado).
* Relación ω -6/ ω -3 no superior a 4-5.
* Dieta con una proporción entre hidratos de carbono y proteínas a favor de los primeros.
* Proteínas: Predominio de ciertos aminoácidos como tirosina y triptófano, que favorecen la síntesis y liberación de serotonina.

Tomado de Serra Majem L et Aranceta Bartrina J. Eds. Nutrición y Salud Pública. Masson. 2006.

A este fenómeno habrá que añadir la progresiva incorporación de la mujer al mundo laboral, mayor poder adquisitivo en niños que induce a consumir sin control familiar, así como la escolarización temprana en guarderías y colegios donde se realiza una importante cantidad de su dieta.

Del mismo modo, estos cambios en los estilos de vida, han derivado en una progresiva disminución del tiempo dedicado a la actividad física (suplantado por videojuegos, Internet o TV) lo que ha propiciado la aparición de obesidad/sobrepeso, ingesta de grasas elevada con un perfil lipídico aterogénico, a costa de una disminución de la ingesta de hidratos de carbono complejos.

1.2.11.3 Alimentación en Niños con TEA

Aunque puedan existir diferencias en las características biológicas de los niños con TEA y DT, por lo que conocemos a día de hoy, no existen evidencias para afirmar que los niños con TEA tienen unas necesidades metabólicas distintas de los niños con DT. Por tanto, los requerimientos nutricionales se consideran semejantes a los de los niños con DT (Schreck KA et al, 2004; Kranz S et al, 2006; Keen DV, 2007) y será el criterio utilizado en esta investigación (tabla 1.4).

En los niños con TEA se dan unas circunstancias que pueden dificultar la adecuación nutricional: de una parte, restricciones dietéticas impuestas por padres o cuidadores, de las que la dieta de exclusión de gluten-caseína es la mayoritariamente utilizada. De otra, por una de las características nucleares del autismo: el carácter restringido y estereotipado de intereses, entre los que se encontraría una alimentación con problemas de hiperselectividad regida por aversiones/rechazos o preferencias hacia determinados alimentos en detrimento de otros en función de la textura, color, sabor, forma, temperatura, e incluso, tipo de utensilios, forma y color de los envases o disposición y presentación de los platos. Igualmente puede presentarse una incorporación tardía de alimentos sólidos por dificultades en la masticación y deglución y, como ya se comentó, problemas gastrointestinales. También presentan en muchos casos una sensibilidad inusual hacia determinados estímulos sensoriales (entre otros, táctiles, gustativos, olfativos, auditivos o visuales). Esta singularidad podría incidir negativamente en el logro de una dieta adecuada, cuyo paradigma es la Dieta Mediterránea por los contrastados beneficios que su adherencia comporta.

1.2.11.4 Requerimientos de energía y nutrientes en la edad escolar

Energía

La energía es aportada a partir de los hidratos de carbono (4 kcal/g), proteínas (4 kcal/g), grasas (9 kcal/g) y fibra alimentaria (2 kcal/g) de la dieta. El balance energético dependerá de la ingesta calórica y del gasto energético (IOM, 2005). En los niños el requerimiento energético estimado viene determinado fundamentalmente por el metabolismo basal (60-75 %), la actividad física (10-50 %), el efecto termogénico de los alimentos (10 %) y el crecimiento ($\leq 3\%$). El desequilibrio energético en la alimentación del niño puede tener consecuencias negativas para su salud. Una baja ingesta de energía comporta la utilización de proteínas corporales como fuente de energía y una ingesta excesiva el incremento de los depósitos grasos, lo que podría ocasionar incremento ponderal y la aparición de sobrepeso y obesidad (IOM, 2005; Ortega RM et al, 2010).

Macronutrientes y fibra

Agua

El agua es alimento y nutrimento (Piédrola Gil G et al, 2008). El niño es especialmente susceptible a las pérdidas de líquido, por lo que sus necesidades de agua en relación con el peso corporal son muy elevadas, de tal manera que la ingesta debe cubrir gran parte de esos requerimientos junto con el contenido hídrico de los demás alimentos y bebidas de la dieta habitual. Las cantidades recomendadas se han estimado en aproximadamente 1,5-2 L/día en niños de de edad escolar. Es el componente más abundante (50 a 80% del peso corporal) y viene determinado por la edad, el género y la proporción de tejido adiposo.

Proteínas

Las proteínas están formadas por 20 aminoácidos de los cuales 9 son esenciales y se utilizan en el organismo principalmente para la formación y mantenimiento de los diferentes órganos y tejidos, participan en la función inmunitaria, regulación genética, función catalítica, en la homeostasis, en el equilibrio ácido-base y en el transporte plasmático de moléculas.

Fuentes alimentarias: Las proteínas de alta calidad biológica se encuentran en las carnes rojas, aves, cerdo, pescado, lácteos y huevos. Las procedentes del reino vegetal a menudo son incompletas al contener algún aminoácido esencial en cantidad insuficiente a ausente (AA limitante). Sin embargo, la combinación de diversos vegetales produce

proteínas de alto valor biológico, (complementación biológica: cereales, metionina +legumbres, lisina), sin colesterol y con menos purinas (Krause M, 2009).

Hidratos de carbono

La presencia de hidratos de carbono en la dieta es esencial para cubrir las necesidades energéticas. Los hidratos de carbono se pueden clasificar desde el punto de vista dietético en complejos y sencillos (Gil-Hernandez A, 2010).

Fuentes alimentarias: Cereales (arroz, pasta, pan, patatas) son buena fuente de HC complejos. Los HC sencillos se encuentran en el azúcar, miel, productos elaborados a partir de ellos y en menos cantidad en leche, frutas y verduras.

Fibra dietética

La fibra dietética se define como el residuo alimentario que es resistente a la hidrólisis por enzimas del tracto gastrointestinal y que puede ser fermentado por la microflora del colon y/o excretada parcialmente con las heces. La fibra alimentaria se clasifica en función de su solubilidad en agua como fibra insoluble y fibra soluble. La primera es escasamente degradada, parcialmente fermentable en el colon y no se disuelve en agua. Está constituida fundamentalmente por celulosa, lignina y almidón resistente. Es aportada principalmente por cereales y derivados. Aunque es insoluble es capaz de retener una pequeña cantidad de agua. Como no es fermentada por la flora intestinal en el colon, se excreta como tal por las heces, contribuyendo a que estas sean más voluminosas. La segunda es fermentable por parte de la flora microbiana intestinal dando como resultado ácidos grasos de cadena corta, se disuelve en agua y está constituida por hemicelulosas, gomas, mucílagos y pectinas. Es aportada en elevada proporción por legumbres, frutas, verduras y cereales. Cuando este tipo de fibra entra en contacto con el agua forma un gel que aumenta considerablemente su volumen, facilitando a la motilidad intestinal y reduciendo el tiempo de tránsito del contenido intestinal (Mataix J, 2005).

Desempeña funciones tales como la de retener agua, reducir la absorción de lípidos en el intestino, fijar ácidos biliares, regular el metabolismo de la glucosa, participar en el intercambio iónico y favorecer la microbiota intestinal. Debido a sus funciones ayuda en la prevención de algunas enfermedades de colon, como el estreñimiento o diarrea, diverticulosis y cáncer colorrectal, presentando también la capacidad de reducir el colesterol plasmático y la glucemia.

Lípidos

Los lípidos son la principal reserva de energía del organismo y son esenciales ya que forman parte de las membranas celulares, vehiculizan las vitaminas liposolubles (A, D, E, K), son precursores de hormonas y sales biliares, aportan ácidos grasos esenciales (AGE), entre los que se encuentran en la serie ω -3 el A. α -linolénico, EPA, DHA y el α -linoléico de la serie ω -6 y que no son sintetizados por el organismo. Dan palatabilidad a los alimentos.

Grupo estructuralmente heterogéneo pero con características físico-químicas similares en cuanto inmiscibles en agua y solubles en disolventes orgánicos. Se clasifican en simples (saturados, insaturados, grasas neutras y ceras), compuestos (fosfolípidos y glucolípidos) y heterolípidos insaponificables (colesterol, esteroides, vitaminas A, D, E, K y sales biliares).

Fuentes alimentarias: Aceites, mantequilla, margarinas y en menor cantidad en carnes, pescados grasos y derivados, huevos, leche entera o semi, quesos, postres y productos de bollería y repostería.

Los lípidos más importantes en la dieta, de forma cuantitativa, son los triglicéridos, formados por tres moléculas de ácidos grasos y una de glicerol. Éstos se pueden dividir en función del tipo de ácido graso que contienen: ácidos grasos saturados (AGS), ácidos grasos monoinsaturados (AGM) y ácidos grasos poliinsaturados (AGP).

Los AGS se encuentran en las grasas animales, como la mantequilla, manteca, sebo, etc., y en algunas grasas vegetales, como en el aceite de coco y de palma. El consumo excesivo de grasas saturadas está asociado con un aumento plasmático de colesterol total, LDL-colesterol y triglicéridos.

Los AGM están presentes en aceites vegetales (oliva, cacahuete o canola), en algunos frutos secos (avellana, almendras y cacahuetes) y en el aguacate y aceitunas. También aportan una cantidad importante de AGM algunas carnes, como por ejemplo, la carne de cerdo.

Los AGP están representados por los omega 3 y los omega 6. Los AGP ω -3 se encuentran principalmente en la grasa de pescado. Los pescados azules (salmón, trucha, atún, etc) son su mayor fuente, principalmente el eicosapentaenoico (EPA) y docosahexaenoico (DHA). Otras fuentes de ω -3, en forma de ácido α -linolénico (ALA), son algunos frutos secos (nueces) y semillas oleaginosas, vegetales, yema de huevo, pollo y carne de rumiantes y cerdos.

Los AGP ω -6 se encuentran presentes en grasas vegetales, como el aceite de maíz, girasol o soja, al igual que en grasas animales y en alimentos procesados. El más representativo es el ácido linoléico, que es precursor de otros ácidos grasos de la serie ω -6 como el araquidónico (ARA) y el A. γ -linolénico (GLA).

Teniendo en cuenta que los ácidos grasos omega-3 reducen la inflamación y los omega-6 la promueven y dados los hábitos de ingesta actuales, la recomendación pasa por aumentar el consumo de los primeros, sin renunciar al aporte de omega-6.

Los ácidos grasos trans están presentes en pequeñas cantidades en carnes, leche, y productos lácteos, ya que se forman de manera natural en el estómago de los rumiantes. Sin embargo, los trans presentes en alimentos procesados de origen industrial que contienen grasas total o parcialmente hidrogenadas, se forman en el proceso de hidrogenación catalítica parcial de los aceites vegetales comestibles. El aporte de este tipo de ácidos grasos en los alimentos industriales a la dieta es porcentualmente superior al de la carne y la leche de rumiantes. Estudios metabólicos han demostrado que los ácidos grasos trans elevan los niveles plasmáticos de LDL-colesterol y disminuyen los de HDL-colesterol (Serra LL y Aranceta J, 2006).

Colesterol

Aunque lípido, por su singularidad se considera aparte. El colesterol está presente en todos los alimentos de origen animal y forma parte de la membrana celular, es precursor de esteroides hormonales, ácidos biliares y vitamina D. Los fitosteroles, con una estructura molecular semejante, compiten con éste a nivel intestinal, lo que implica mayor síntesis de receptores LDL y consiguiente disminución de la colesterolemia. También se consideran anticarcinogénicos. Se encuentran en aceites vírgenes y frutos secos.

Micronutrientes

Vitamina A

El retinol se encuentra en alimentos de origen animal como el huevo, leche e hígado; los carotenoides se encuentran en verduras de hoja de color verde oscuro, frutas y verduras de color amarillo-naranja. La vitamina A es indispensable en el crecimiento y mantenimiento del tejido epitelial, la visión, la formación ósea, conservación de dientes, la respuesta inmune y en el estrés oxidativo, entre otros. Como fitonutriente cabe destacar el licopeno, sin papel de provitamina A, pero con un efecto protector como antioxidante, inmunomodulador y anticarcinogénico (Gil-Hernandez A, 2010).

Fuentes alimentarias: La vitamina A (en forma de retinol) se encuentra en el hígado, aceite de hígado de bacalao, anguila, paté, foie-gras, margarina, mantequilla, yema de huevo, caviar y quesos. En forma de carotenoides en verduras y hortalizas, zanahoria, espinacas, calabaza, escarola, acelga, pimiento, tomate, sandía, boniato, níscolo y níspero.

Vitamina D

Entre las formas con actividad vitamínica D, las más importantes son el ergocalciferol (vitamina D₂) de origen vegetal, y el colecalciferol (vitamina D₃) de origen de animal y obtenidas previa irradiación a partir de los rayos UV solares. Las vitaminas D₂ y D₃ precisan un metabolismo adicional, primero hepático y posterior renal, para dar la forma metabólicamente activa, la 1,25-dihidroxitamina D (calcitriol). La vitamina D (calcitriol) actúa principalmente como hormona esteroidea, interviniendo en la transcripción génica de los tejidos, en la absorción y metabolismo de calcio y fósforo y ayuda a la formación y mantenimiento de huesos y dientes, siendo esencial para el crecimiento y desarrollo del niño.

Fuente alimentarias: Aceite de hígado de bacalao, pescado azul (bonito, sardinas, atún, arenque y salmón), níscolo y champiñón, yema de huevo, margarina, cereales de desayuno fortificados, leche de vaca y de soja enriquecidas con Vit. D (Gil-Hernandez A, 2010).

Vitamina E

La vitamina E en estado natural tiene ocho diferentes formas de isómeros, cuatro tocoferoles y cuatro tocotrienoles, de los que el α -tocoferol es el más importante. Actúa preservando los AGP de la peroxidación lipídica en la membrana y otras estructuras celulares. Además, tiene propiedades antihemolíticas y participa en la síntesis de prostaglandinas. Su deficiencia puede ocasionar trastornos en el sistema neuromuscular, vascular y reproductor.

Fuentes alimentarias: Se encuentra en los aceites de girasol, maíz, cacahuete, colza, aceite de oliva virgen y de uva, frutos secos oleaginosos y semillas (pipas, avellana, piñón, almendras y cacahuete), germen de trigo, margarina vegetal, mahonesa elaborada con aceite de girasol, verduras de hoja verde, yema de huevo, hígado y crema con avellanas.

Vit. K

La vitamina K, también conocida como fitomenadiona o vitamina antihemorrágica, interviene en la coagulación sanguínea, en la síntesis de los factores II, VII, IX y X de la cascada de la coagulación y sobre el metabolismo óseo (síntesis de la osteocalcina).

Fuentes alimentarias: Leche y productos lácteos, carne, huevos, hígado, cereales integrales, fruta, vegetales verdes y aceites vegetales (soja, canola, semillas de algodón, oliva).

Tiamina (Vit. B1)

Tiene funciones esenciales en el metabolismo de los hidratos de carbono, síntesis de pentosas y procesos neurales.

Fuentes alimentarias: Se encuentra ampliamente distribuida en los alimentos, entre ellos carne de cerdo y derivados (lomo embuchado, jamón curado, bacon ahumado, jamón cocido, salchichón y chistorra), vísceras, legumbres secas (alubias, lentejas, garbanzos), germen de trigo, cereales para el desayuno, cacahuete, piñon, pistacho, avellana, nuez y pipas de girasol.

Riboflavina (Vit. B2)

Esta vitamina participa en el metabolismo de los hidratos de carbono, de los aminoácidos y lípidos, la respiración celular y tiene efecto antioxidante. Se encuentra muy distribuida en los alimentos (siendo los lácteos la fuente principal) y su deficiencia es poco frecuente.

Fuentes alimentarias: Ampliamente distribuida en los alimentos, al igual que la tiamina, especialmente en hígado y riñón, cereales para desayuno, ternera y pato, pescado azul, leche en polvo, queso de cabra, camembert, azul, brie y cheddar, levadura fresca, foie-gras, germen de trigo, yema de huevo y almendras (Mataix J, 2009).

Niacina (Vit. B3)

Precursora de NAD^+ y NADP^+ , interviene en las reacciones de óxido-reducción como coenzima y en reacciones no coenzimáticas tanto anabólicas como catabólicas de hidratos de carbono, proteínas y grasas.

Fuentes alimenticias: Puede encontrarse como tal (a. nicotínico, nicotinamida) o formado a partir del triptófano contenido en los alimentos: pescado azul (atún, bonito, caballa, salmón ahumado, pez espada), hígado, carne de ternera, conejo y pollo, cereales de desayuno, níscolo y champiñón, marisco (pulpo y sepia), embutidos (lomo embuchado, jamón curado y cocido, chorizo, bacon ahumado), cacahuetes y su crema.

Acido Pantoténico

Se encuentra en los alimentos en forma de ACP (proteína transportadora de acilos) y como coenzima A. Desempeña un papel imprescindible en el metabolismo lipídico.

Fuentes alimentarias: Como su nombre indica se encuentra prácticamente distribuido en todos los alimentos, fundamentalmente en las carnes, los cereales y las legumbres. En frutas y verduras se presenta en menor cantidad.

Piridoxina (Vit. B6)

Participa en la formación de neurotransmisores, formación de glóbulos rojos, absorción de Vit. B₁₂ y magnesio, metabolismo de aminoácidos, síntesis de ADN y ARN y en el funcionamiento de las células nerviosas, entre otras.

Fuentes Alimentarias: Es muy abundante en los alimentos, especialmente hígado, leguminosas, frutos secos y plátanos.

Biotina

Interviene en reacciones de carboxilación, en el ciclo de Krebs y el metabolismo de algunos aminoácidos.

Fuentes Alimentarias: Se encuentra abundantemente en casi todos los alimentos y es sintetizada también por la microbiota intestinal los más ricos son hígado, yema de huevo, harina de soja, cereales y levadura.

Vit. B12

Participa en la síntesis de ADN, ARN y proteínas, formación de glóbulos rojos, síntesis de neurotransmisores, modulación del sistema inmune y metabolismo del ácido fólico.

Fuentes Alimentarias: Son ricos el hígado, riñones y en general carnes, huevos y lácteos, los pescados (atún, sardina, almejas). Se encuentra presente de forma natural solo en el reino animal. En la actualidad se encuentran en el mercado productos enriquecidos.

Acido Fólico

Es esencial para la biosíntesis de ácidos nucleicos, especialmente importantes durante el desarrollo fetal y participan en la maduración de los glóbulos rojos, en la síntesis del ADN celular, así como en el desarrollo normal de la médula ósea y el tejido nervioso. Los folatos hacen referencia al que se encuentra presente en la naturaleza y como a. fólico en los alimentos fortificados. Su déficit junto con las de Vit. B₆ y B₁₂ produce un aumento en los niveles de homocisteína (Serra LL y Aranceta J, 2006).

Fuentes alimentarias: Hígado, foie-gras, legumbres (alubias, garbanzos, lentejas),

verduras de hoja verde (espinaca, col de Bruselas, espárrago, endivia, brécol y escarola), cereales de desayuno, levadura fresca, germen de trigo, harina de soja, cacahuete, castaña y huevo de gallina. También se encuentra en productos fortificados como harinas y cereales, así como en la leche y derivados.

Ácido Ascórbico (Vit. C)

Participa en reacciones de re-dox, en la formación de colágeno y carnitina, en la elasticidad de los vasos sanguíneos, en la formación de hemoglobina y presenta acción antioxidante. También favorece la absorción intestinal y utilización de los folatos y del hierro no hemo al facilitar la conversión de folacina a tetrahidrofolato y de hierro férrico a ferroso.

Fuentes alimentarias: Todas las frutas y verduras la contienen, aunque las que presentan mayor cantidad son el pimiento rojo y verde, la col de bruselas , fresón, cítricos, kiwi, mango, grosella, melón, coliflor, berro , espinaca y tomate.

Minerales

Calcio

Es el mineral mas abundante en el organismo (99% del cual forma parte del tejido óseo). El calcio participa en la formación y el mantenimiento de los huesos y dientes, transmisión nerviosa, metabolismo celular, regulación de la función del músculo cardiaco y en la coagulación (Krause, 2009).

Fuentes alimentarias: Leche y derivados (yogurt, quesos) que además de calcio contienen Vit. D, proteínas y lactosa que favorecen su absorción. Otros alimentos ricos son las conservas de pescado, pescados consumidos con espina (como las sardinas), algunas verduras (espinacas, brécol, acelga y col), legumbres (soja, garbanzos, alubias blancas y lentejas) y frutos secos oleaginosos (almendra, avellana y pistacho).

Fósforo

Sexto mineral mas abundante en el organismo (600 a 900 g) se encuentra en la estructura mineral ósea y los dientes junto con el calcio.

Fuentes alimentarias: Principalmente en quesos, legumbres (alubias, lentejas, garbanzos, soja), pescado (sardina enlatada, rape, lubina, carpa), cereales de desayuno, frutos secos oleaginosos (piñón, pistacho, almendra, cacahuete, nuez), semillas de sésamo, pipas de girasol, germen de trigo, yema, vísceras (hígado, sesos y riñones).

Hierro

Oligoelemento imprescindible en múltiples funciones biológicas, participa en las reacciones de óxido-reducción y forma parte de la estructura molecular de la hemoglobina y mioglobina.

El hierro es un mineral que se aporta a través de la alimentación en dos formas: hemo y no hemo. El primero se presenta en forma orgánica, encontrándose en la hemoglobina, en la mioglobina y en los citocromos, mientras que el hierro no hemo es el que se encuentra de forma inorgánica, principalmente como hidróxido férrico. El hierro hemo se absorbe mejor que el hierro no hemo, siendo las fuentes de hierro hemo los alimentos de origen animal y las de no hemo los de origen vegetal. A pesar de las mejoras en la dieta, la deficiencia en hierro es el segundo problema nutricional de importancia mundial tras la malnutrición calórica y la única importante en los países desarrollados. La principal consecuencia es la aparición de anemia ferropénica. Así mismo, el déficit de hierro en el niño produce alteraciones inmunológicas y neurológicas, que se relacionan con un menor desarrollo cognitivo.

Fuentes alimentarias: Hierro hemo: vísceras, carnes rojas, pescados (sardina, lubina, bacalao y caballa), mariscos (berberecho, sepia, almeja, mejillón, ostras, langostino y gamba). Como hierro no hemo, que es el más abundante, se encuentran: legumbres (lentejas, garbanzos, soja, alubias, guisantes), cereales integrales, verduras (espinacas y acelgas), frutos secos y semillas oleaginosas, germen de trigo y harina de soja.

Magnesio

La principal función del magnesio es estabilizar la estructura del ATP en reacciones enzimáticas dependientes del mismo, aunque también participa en múltiples reacciones metabólicas, en la transmisión nerviosa y en la actividad neuromuscular. El magnesio está ampliamente distribuido entre los alimentos y su deficiencia es poco frecuente.

Fuentes alimentarias: Legumbres (alubias, garbanzo, soja), cereales (arroz, trigo y cereales de desayuno), verduras de hoja verde (acelgas, espinacas), quesos, frutos secos oleaginosos (piñón, pistacho, almendra, cacahuete, nuez), semillas de sésamo y pipas de girasol, germen de trigo y chocolate negro.

Iodo

Interviene en la síntesis de las hormonas tiroideas, indispensables para el crecimiento y maduración del SNC y desarrollo somático posterior entre otras funciones celulares.

Fuentes alimentarias: Pescados de origen marino, mariscos , algas marinas, sal yodada, acelgas, espárragos, puerro, berro, zanahoria, leche y derivados lácteos, embutidos curados (salchichón, chorizo, jamón curado, jamón cocido), soja en grano, patata, huevo, cacahuete y avellanas.

Cinc

El cinc forma parte de metaloenzimas que intervienen en diversos procesos metabólicos, como la síntesis de proteínas, hidratos de carbono y lípidos y en la regulación del crecimiento óseo.

Fuentes alimentarias: Se encuentra ampliamente en los alimentos siendo las principales fuentes: vísceras, cordero, ternera, ostra cruda, bogavante , mejillón, soja, lenteja y alubia blanca, germen de trigo, quesos curados, cereales de desayuno ricos en fibra, frutos secos y semillas oleaginosas, brócoli, coliflor y yema de huevo.

Flúor

Participa en la asimilación del calcio, forma parte del esmalte dental, y previene la caries dental.

Fuentes alimentarias: En el agua de bebida sobre todo las fluoradas. También pescados de origen marino y el té, y en menor proporción carnes, huevos, cereales, verduras y frutas.

Potasio

Es el principal catión del líquido intracelular (El 98% se encuentra en este compartimento). Interviene, junto con el sodio y el cloro, en el mantenimiento del balance hidro-salino, equilibrio osmótico, equilibrio ácido-base. La carencia dietética de potasio es bastante infrecuente ya que la mayoría de los alimentos lo contienen en cantidad suficiente. Aunque la deficiencia de potasio se ha asociado a la aparición de hipertensión y osteoporosis.

Fuentes alimentarias: Mineral ampliamente distribuido en los alimentos, especialmente legumbres (alubia blanca, garbanzo, lenteja, soja), patata, verduras y hortalizas (espinacas, acelgas, col de Bruselas), frutas desecadas, frutos secos, aguacate y plátano, carnes de cerdo y ternera, pescado y marisco.

Sodio

El sodio es el principal electrolítico del líquido extracelular. Actúa en el mantenimiento del equilibrio ácido-base y en el balance hídrico (Serra LL y Aranceta J, 2006).

Fuentes alimentarias: Los alimentos sin procesar tienen un bajo contenido en sodio y raramente cubren las necesidades mínimas del ser humano. Las frutas y verduras apenas contienen sodio y las carnes y los pescados algo más. La mayor parte del sodio proviene de la sal de mesa que se añade en las elaboraciones culinarias y de los alimentos procesados: técnicas de salazón y curado, jamón, cecina, embutidos y pescado.

1.2.12 Nutrigenética y Nutrigenómica en TEA

Al tratar de las bases genéticas del TEA se consideró el carácter poligénico del trastorno así como de la influencia del medio en la expresión fenotípica. De manera que la variabilidad genotípica (genes candidatos o de susceptibilidad) junto a la ambiental determinarían el riesgo (aumentado o disminuido) de la aparición de una determinada característica. Este riesgo podría ser modulado en función de factores ambientales (factores de vulnerabilidad), y entre estos, la dieta es la cuantitativamente más importante, dado que se está continuamente expuesto a ella y ofrece la posibilidad intencionada de modificar y/o adaptar a los requerimientos concretos a cada persona. Existen ejemplos clásicos de trastorno monogénico que responden a la alteración de un solo gen como la fenilcetonuria o la hiperhomocisteinemia congénita. Este modelo se está ampliando para abarcar patologías complejas (Ordovás JM et al, 2004).

Estos incipientes logros son fruto de la secuenciación del Genoma Humano, obtenido hace poco más de una década, y aunque es largo el camino que queda por recorrer posibilitará el conocimiento y la interpretación de las diferentes respuestas nutricionales intra e inter-individuales en función de las características endofenotípicas del mismo. De ello se ocupan la Nutrigenética y la Nutrigenómica. La primera hace referencia al estudio del impacto de las variantes génicas sobre la función metabólica y/o fisiopatológica (cantidad de nutrientes requeridos, procesos de digestión, absorción y excreción). La segunda, trataría de la influencia de la dieta sobre los genes, de cómo los componentes biológicamente activos de los alimentos desencadenarían cambios en la expresión génica, cómo afecta a los polimorfismos en respuesta a éstos y cómo se interrelacionan con los procesos transcriptómicos, proteómicos y metabólicos. (Muller M et al, 2003; Ordovás JM et al, 2005; Mutch DM et al, 2005).

2. Objetivos

2.1 Objetivos generales

1.- Conocer los hábitos alimentarios, el estatus nutricional y las medidas antropométricas de los niños con Trastorno del Espectro Autista. Igualmente, y dentro de estos, las características alimentarias, nutricionales y antropométricas de aquellos con y sin dieta de restricción gluten-caseína (GF/CF).

2.2 Objetivos específicos

1.- Realizar una revisión bibliográfica sistemática sobre la antropometría y la nutrición de los niños con Trastorno del Espectro Autista desde 1970 hasta la actualidad. Ésta se estructuró en tres estudios:

a) la selectividad alimentaria.

b) la valoración antropométrica y nutricional.

c) la utilización y prevalencia de la dieta de exclusión de gluten-caseína, su efectividad y los riesgos nutricionales que ésta puede entrañar.

2.- Comparar el peso, la talla y el IMC de los niños con Trastorno del Espectro Autista y de los niños con Desarrollo Típico.

3.- Estimar la ingesta alimentaria, así como de los nutrientes de los niños con TEA.

4.- Comprobar la adherencia a las Ingestas Dietéticas de Referencia (DRIs), o en su defecto, de no estar definidas, las recomendaciones u objetivos nutricionales para la población española, en los niños con TEA .

5.- Evaluar las posibles diferencias antropométricas dentro del grupo de los niños con TEA con y sin dieta intencionalmente restrictiva (GF/CF).

6.- Estimar la ingesta alimentaria y nutricional de los niños con TEA comparando de una parte aquellos sometidos a dieta de exclusión de gluten/caseína (GF/CF) y de otra los que ingieren una dieta libre, no restrictiva.

7.- Comprobar la adecuación de los niños con TEA, con y sin dieta de restricción (GF/CF) respecto a las DRIs/objetivos o recomendaciones nutricionales para la población española en el grupo de edad estudiado.

3. Métodos y Participantes

3.1 Metodología general del estudio

En las publicaciones incluidas en esta memoria se exponen brevemente los procedimientos empleados en los artículos publicados. Por ello, a continuación, se describen con mayor amplitud los fundamentos metodológicos en los que se ha basado la realización del presente estudio.

3.1.1 Revisión sistemática

Este diseño de investigación, en cuanto analítico, observacional y retrospectivo, posibilita recurrir como estrategia metodológica a las bases de datos bibliográficas. Ello nos ha permitido rastrear la evidencia identificando, evaluando y sintetizando los trabajos de investigación publicados hasta la fecha. Nos proporciona un resumen objetivo, fiable y accesible de los conocimientos actuales respecto a una pregunta específica (en nuestro caso v.g. ¿afecta el carácter restringido de intereses, como la selectividad alimentaria, a la ingesta nutricional?, ¿y a las medidas antropométricas?, ¿procede, en función de la evidencia científica, someter a los niños con TEA a una dieta de exclusión gluten-caseína?, ¿se da una mejoría conductual o biomédica?, ¿es segura esta dieta?...). Por ello, necesario es conocer el estado de la cuestión con el fin de averiguar el número, la calidad y los resultados obtenidos de los artículos recuperados. Dada la singularidad de las características de los niños con TEA y que hacen referencia a las limitaciones dietéticas y su impacto, procede centrar la búsqueda bibliográfica en los siguientes aspectos: a) la selectividad en la elección de alimentos, b) la valoración antropométrica y nutricional en los niños con TEA, c) la utilización y prevalencia de la dieta de exclusión gluten-caseína, d) su efectividad y e) los riesgos que ésta pudiera entrañar.

Para ello se ha realizado una revisión sistemática de los datos de la literatura médica desde el año 1970 hasta 2014. A partir de estos artículos y en función de la calidad metodológica del diseño del estudio se definieron diferentes niveles de evidencia y así establecer recomendaciones clasificadas según grados que puedan servir de guía y orientación en la evaluación de los distintos artículos y como consecuencia desarrollar la planificación más conveniente de pautas conductuales y dietéticas dirigidas a pacientes con TEA. Los criterios de utilización de fuentes de información se apoyaron, en línea con lo propuesto por el Sistema Nacional de Salud, en la base de datos Medline. Eventualmente se consultaron otras bases de datos (Cochrane Library, Scielo,

ScienceDirect y Embase). Para la búsqueda se manejaron las palabras clave adecuadas al tema. La última búsqueda se realizó el 26 de Enero de 2014. En la revisión se estimó: el tamaño muestral, el modelo de diseño, los criterios de evaluación, los resultados, el nivel de evidencia y el grado de recomendación.

El instrumento al que se ha recurrido para clasificar la evidencia o formular recomendaciones sobre los artículos revisados es el propuesto por la Asociación Europea para el Estudio de la Obesidad (Tsigos C et al, 2008) y que consiste en una versión simplificada del sistema propugnado por la *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SING: Red Escocesa Intercolegiada sobre Guías de Práctica Clínica, 2008). La escala propone dos atributos para evaluar la calidad de las evidencias científicas disponibles (niveles de evidencia): el diseño del estudio y el riesgo de sesgo. Para la clasificación del diseño del estudio se utilizan los números del 1 al 4 (tabla 3.1). Para evaluar el riesgo de sesgo, signos que informan sobre el grado de cumplimiento de los criterios clave relacionados con ese potencial riesgo (++ , + y -). En función de esta valoración de la calidad de la evidencia científica de los estudios (tabla 3.2), se utilizan grados para clasificar la fuerza de las recomendaciones (A,B,C,D).

Tabla 3.1 Niveles de Evidencia

1	1++	Meta-análisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de ECA o ECA con un riesgo muy bajo de sesgo
	1+	Meta-análisis bien realizado, revisiones sistemáticas de ECA o ECA con un bajo riesgo de sesgo.
	1-	Meta-análisis bien realizado, revisiones sistemáticas de ECA o ECA con un alto riesgo de sesgo.
2	2++	Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de casos y controles o de cohortes.
	2+	Estudio de casos y controles o de cohortes de alta calidad con un riesgo muy bajo de confusión o sesgo y una alta probabilidad de que la relación sea casual.
	2-	Estudio de casos y controles o de cohortes de alta calidad con un riesgo bajo de confusión o sesgo y una probabilidad moderada de que la relación sea casual.
3		Estudios no analíticos, por ejemplo, informes de casos clínicos, y series de casos.
4		Opinión experto/s.

SIGN, Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2008

Para la evaluación y síntesis de la evidencia científica se tuvieron en cuenta la validez interna de los estudios, la existencia o no de significación estadística, la precisión de los resultados (intervalos de confianza, importancia y magnitud de los resultados) y su aplicabilidad. Para la formulación de recomendaciones, la calidad de la evidencia científica así como la cantidad, la generalización de resultados, su aplicabilidad y su impacto clínico.

Los artículos seleccionados fueron analizados para evaluar el nivel de evidencia que ellos aportan en función de:

- Criterios y definición de la homogeneidad del grupo de participantes estudiado.
- La existencia de grupo control y la pertinencia de su elección.
- El modo de atribución del régimen experimental (aleatorio o no).
- El conocimiento que se tiene del tratamiento por parte del paciente, familiares y el resto de observadores (abierto, simple o doble ciego).
- El carácter del régimen alimentario (más o menos estricto) de haberlo y su grado de cumplimiento.
- La elección de los criterios de evaluación, incluidos los instrumentos (cuestionarios, escalas,..) para estimar el progreso bajo tratamiento, de existir.
- La presencia de factores de confusión como podrían ser, entre otros, diversos tratamientos farmacológicos asociados, o el recurso simultáneo a uno o mas procedimientos de intervención que podrían afectar los criterios de evaluación elegidos.

Tabla 3.2 Grados de recomendación

A	Al menos un metanálisis, revisión sistemática o ECA clasificados como 1++ y directamente aplicable a la población diana, o una revisión sistemática o ECA con un cuerpo de evidencia consistente principalmente en estudios clasificados como 1+, directamente aplicable a la población diana y que demuestren una consistencia global en sus resultados.
B	Un cuerpo de evidencia, que incluya los estudios clasificados como 2++, directamente aplicable a la población diana y que demuestren una consistencia global en sus resultados o evidencias o extrapoladas de estudios clasificados como 1++ o 1+.
C	Un cuerpo de evidencia que incluya los estudios clasificados como 2+, directamente aplicables a la población diana y que demuestren una consistencia global en sus resultados o evidencias extrapoladas de estudios clasificados como 2++.
D	Nivel de evidencia 3 o 4 o evidencias extrapoladas de estudios clasificados como 2+

Los estudios clasificados como 1- y 2- no deben usarse en el proceso de elaboración de recomendaciones por su alto potencial de sesgos. SIGN, Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2008

Así mismo, la revisión sistemática se adecuó a las normas metodológicas establecidas para su publicación (Friedenreich CM, 1993; Fromm P et al, 1993) y responde a las recomendaciones de la declaración PRISMA (Liberati A et al, 2009; Urrutia G, 2010). Como criterios de inclusión se han considerado revisiones sistemáticas y artículos originales a texto completo, desde 1970 hasta 2014, así como resúmenes de las referencias bibliográficas de los trabajos identificados. Éstos debían contener las formulaciones teóricas definidas en el apartado de los objetivos.

Los participantes, de cualquier edad, tenían que cumplir los criterios DSM-4 TR para TEA y la variable de resultado estar relacionada con alguno de los posibles síntomas biomédicos, como los parámetros antropométricos y nutricionales, o conductuales del TEA. No se limitó la búsqueda por idiomas. Se excluyeron los estudios que no evaluaron resultados finales en salud, así como los estudios que no estaban sujetos a dieta de restricción caseína-gluten realizada bajo supervisión de los investigadores.

3.1.2 Estudio caso-control: Diseño de la investigación

La Epidemiología trata de reconocer y prevenir los errores sistemáticos a través de un correcto diseño de la investigación y de las estrategias de la recogida de datos (De Irala et al, 2004). En este contexto, el estudio de casos y controles, en cuanto analítico, observacional y retrospectivo, representa una estrategia muestral seguida en nuestro estudio y, a partir de la cual, se seleccionó a la población de estudio en función de la presencia (casos) o ausencia (control) de la condición TEA. Una vez seleccionados los casos y los controles se comparó la exposición relativa de cada grupo a diferentes variables o características que pudieran tener relevancia para el desarrollo del trastorno (Lazcano-Ponce E et al, 2001).

Los estudios de casos y controles fueron empíricamente empleados por John Snow en 1854 en Londres. En sus investigaciones sobre las causas de una epidemia de cólera que diezmó la población de determinados barrios, comparó enfermos y sanos respecto al lugar de residencia y suministro de agua potable. Lane Clayton, en 1926, también lo utilizó en un trabajo sobre factores reproductivos y cáncer de mama. Sin embargo, es en los años cincuenta del pasado siglo cuando se identifica como un diseño epidemiológico específico por Mantel N y Haenszel W, entre otros. Estos autores proporcionaron las primeras bases metodológicas para su aplicación y análisis. Finalmente, en los años setenta, Miettinen OS establece la concepción moderna de este tipo de estudio, presentando las bases teóricas del diseño. Los estudios de casos y controles se constituyen en una alternativa costo-efectiva para identificar factores de riesgo y capaz de generar hipótesis para estudios posteriores.

En este sentido, la principal diferencia entre los diseños de cohorte y de casos y controles se encuentra en la selección de los sujetos de estudio. Un estudio de cohorte selecciona sujetos a partir de la exposición; se parte de un grupo de individuos inicialmente exentos de la enfermedad o evento de estudio y se les sigue en el tiempo, con el fin de registrar la ocurrencia del suceso. Por contraste, en el estudio de casos y

controles se seleccionó a los sujetos de estudio en función de la presencia o ausencia del trastorno. El grupo control se utilizó fundamentalmente para estimar la proporción de individuos expuestos y no expuestos en la población que da origen a los casos. Por esta razón, los procedimientos para la selección de los controles quedarán definidos en la medida que se expliciten claramente los criterios de inclusión de los casos, así como de la población de donde proceden éstos. Cuando los casos se obtienen de una población claramente definida en tiempo y lugar, como en nuestro caso, y éstos constituyen una muestra representativa de los eventos en estudio, la selección de controles se puede realizar mediante un muestreo aleatorio simple de la base poblacional.

De lo expuesto se puede sintetizar que en los estudios caso-control los participantes proceden de dos grupos, según sean casos (con la condición o evento en estudio) o controles (sin el evento). Un buen estimador para medir la asociación entre la exposición y el evento es la odds ratio (OR) o razón de posibilidades (también conocida como razón de ventajas, razón de productos cruzados, razón de suertes, razón de oportunidad relativa, razón de ventajas, razón de momios, razón de desigualdad relativa, cociente de probabilidades relativas, oportunidad relativa, razón de oposiciones o relación de probabilidad, entre otras).

En el análisis se compararon la exposición de los casos con las de los controles y los resultados se presentaron usando la razón de posibilidades (odds ratio, OR). Ésta se obtuvo a partir del cálculo de la posibilidad (odds) de exposición de los casos dividido entre la posibilidad (odds) de exposición de los controles. La OR estima, igualmente, la medida de la intensidad de la asociación entre variables. La forma más común de resumir estos datos categóricos es la tabla de contingencia 2x2. Se trata de una tabla de doble entrada, donde en cada celda figurará el número de individuos que poseen una característica determinada de uno de los factores analizados en las filas y en las columnas se situarán los atributos estudiados (TEA vs DT).

La odds ratio estimada [$OR = (axd)/(cxb)$] será tanto mayor cuanto lo sea el número de casos expuestos y el de controles no expuestos, y menor cuanto mayor sea el número de casos no expuestos y el de controles expuestos. La interpretación de los resultados puede resumirse del siguiente modo: si la OR fuera igual a uno, la exposición no está asociada con el evento; si la OR fuera menor de uno, la exposición está asociada de manera inversa con el evento, esto es, la exposición disminuye la posibilidad de desarrollar el evento y sería considerada factor de protección; si la OR fuera mayor de

uno, la exposición se encuentra asociada positivamente con el evento, lo que implicaría que la exposición aumenta la posibilidad de desarrollar el mismo.

	Casos	Controles	Total
Expuestos	a	b	a + b
No expuestos	c	d	c + d
Total	a + c	b + d	a + b + c + d

El diseño de casos y controles y en concreto la aplicación de las tablas de contingencia permite comparar proporciones. Esta cuestión se resuelve valiéndose de la χ^2 de Pearson para investigar la posible relación entre la presencia o ausencia del TEA y el riesgo (o no) de satisfacer en nuestro caso las DRIs o los objetivos nutricionales para la población española, cómo afecta el trastorno en el grado de cumplimiento de las recomendaciones nutricionales, así como la solidez de dicha asociación.

En nuestro diseño de caso-control se han seguido las recomendaciones tendentes a controlar y minimizar los posibles sesgos. La representatividad, simultaneidad y homogeneidad se han garantizado dado que tanto los casos como los controles han participado en un elevado porcentaje de la población fuente, se han tomado de los mismos centros del área estudiada y se han realizado al mismo tiempo. El sesgo de selección de casos se ha controlado recurriendo a los registros de escolaridad de los centros de educación especial y de los centros con educación inclusiva. El sesgo de selección de controles se ha limitado mediante un muestreo aleatorio simple de la base poblacional de los mismos centros. Así mismo, se ha atendido a la recomendación de escoger cuatro controles por cada caso (Wacholder S,1992), lo que aumentó la potencia del estudio.

El sesgo de medición o información se ha verificado a través del control y seguimiento de las encuestas nutricionales remitidas por padres y cuidadores y que posteriormente fueron cegadas para el autor. Para ello primeramente se preparó un listado con la identificación numérica y los nombres y apellidos de los participantes, bien con TEA o con DT. A continuación se elaboró una segunda tabla en la que fueron excluidas las filiaciones de los integrantes y en la que solamente constaba un número de identificación anónimo. Sobre esta nueva tabla se aplicó el programa informático nutricional y una vez

devueltos los resultados se recuperó la tabla original en la que figuraba el evento en cuestión (niños con TEA o con DT). Del mismo modo, el autor cumplimentó personalmente las mediciones antropométricas las cuales se obtuvieron por duplicado y promediadas.

Igualmente, considerando que los distintos subgrupos de edad difieren en cuanto a los requerimientos energéticos y de macro y micronutrientes, el posible sesgo de confusión que podría presentarse al elegir participantes de distintos estratos etarios se ha procurado controlar optando por el subgrupo de edad de 6-9 años, para quien las recomendaciones nutricionales para la población española son idénticas. Pese a ello, posteriormente se ha recurrido a la modelización utilizando la regresión lineal para variables continuas y comparar ambos grupos. La regresión logística fue utilizada para comparar ambos grupos respecto a las recomendaciones nutricionales (variables categóricas: cumple/no cumple). Con ambos modelos estadísticos se pretende eliminar el error sistemático que pudieran introducir otras variables como la edad, el sexo, el peso, la talla, ingesta energética total o tipo de dieta (GFCF o dieta libre, según proceda).

3.2 Participantes y metodología específica

3.2.1 Participantes

3.2.1.1 Criterios de selección

Se adoptaron los siguientes criterios de inclusión:

- Participación voluntaria y autorización firmada de los padres o tutores legales del escolar de los centros seleccionados.
- Edad comprendida entre 6 y 9 años de niños de ambos sexos.
- Estar libre de enfermedades (endocrinas, metabólicas...) que puedan modificar la ingesta o utilización de los nutrientes.
- No estar tomando habitualmente fármacos que puedan modificar la ingesta, utilización o necesidades de nutrientes.
- Por último, en aquellos niños con TEA sometidos a dieta de exclusión GFCF, la intervención con dicha dieta de restricción debía, al menos, haber sido administrada de modo continuado en los últimos tres meses previos al estudio.
- Se consideró solo el diagnóstico, no la severidad del trastorno.

Como criterios de exclusión:

- Ausencia de autorización firmada por parte de los padres o tutores legales.
- Inasistencia al centro los días concertados para hacer las pruebas o entrevistas.
- Presencia de enfermedades (endocrinas, metabólicas...) que pudieran contribuir a modificar la ingesta o utilización de los nutrientes y / o en los hábitos de actividad física.
- Consumo de fármacos que pudieran interferir (v.g. los antipsicóticos atípicos, estabilizadores del ánimo, antidepresivos tricíclicos, los esteroides y estimulantes, entre otros) que podrían modificar la ingesta de alimentos, el uso o necesidades o por otros medios interferir en los resultados del estudio.
- Estar fuera del rango de edad marcado en el estudio.
- No cumplimentar correctamente el registro nutricional.
- Por último, dado que el objetivo del estudio es la valoración de la ingesta alimentaria, se han rechazado los niños con aportes de suplementos vitamínicos o minerales administrados en los tres últimos meses anteriores a su participación.

3.2.1.2 Banco de datos

Consta de un total de 600 niños, de los cuales 105 estaban diagnosticados clínicamente de TEA (casos) y 495 correspondían a niños con desarrollo típico (grupo control).

Los casos (niños con TEA) se reclutaron en los Centros Públicos, tanto de Enseñanza Primaria (CEIP) dotados de aula de educación inclusiva (CyL: Unidad Específica de Comunicación y Lenguaje) como de Educación Especial (CEE), del área metropolitana de Valencia. Todos cumplían los criterios diagnósticos de TEA. Estos se basaron en los cuestionarios ADOS-G, The Autism Diagnostic Observation Schedule- Generic, y ADI-R, The Autism Diagnostic Interview-Revised (Lord C et al 1994, 1999; Le Couteur et al, 2008). Dicha evaluación fue realizada por psicólogos clínicos. La población elegible de los centros citados estaba compuesta por 121 niños con TEA. Se excluyeron 12 por no cumplir los criterios de inclusión establecidos. Posteriormente, se perdieron 4 resultados por no completar el registro, quedando un tamaño muestral final de 105 participantes, lo que supuso una participación del 96 %.

Los controles (niños con DT) en número de 495 se reclutaron en los mismos Centros de Enseñanza Infantil y Primaria (CEIP). De los 27 centros del área, se

eligieron 27 aulas, a partir de un muestreo estocástico simple con una tabla de números aleatorios. Ello se tradujo en 573 alumnos con DT, de los cuales 54 fueron excluidos por no cumplir alguno de los criterios de inclusión. De los restantes 519, 24 no cumplimentaron correctamente el registro, quedando incorporada a la base de datos una muestra final de 495 niños. La participación fue del 95%.

En ambos grupos la invitación a participar fue precedida de la correspondiente autorización administrativa concedida por el Director General de Ordenación y Centros Docentes de la Comunidad Valenciana. El trabajo de campo se realizó durante el curso escolar 2012-13.

Los niños del banco de datos, de ambos sexos, pertenecían a la misma área geográfica y similar nivel cultural y socioeconómico. La realización del estudio fue precedido de la aceptación por los padres de ambos grupos del Consentimiento Informado en el que se exponían las pruebas a realizar. Para ello, en cada centro se organizaron reuniones informativas con los padres, los cuales mostraron un elevado interés en participar. Del mismo modo, se garantizó la confidencialidad en cumplimiento de la Ley de Protección de Datos. Así mismo, el estudio contó con la aprobación del Comité de Ética del Hospital Universitario Dr Joan Peset de Valencia. Para la realización del diseño caso-control se partió de estos 600 niños de la base de datos: 105 correspondían a los casos (niños con TEA) de los cuales 93 eran niños y 12 niñas y los 495 restantes (266 niños y 229 niñas) pertenecían a la muestra de niños con DT.

Así mismo, de los 105 niños con TEA, 20 (17 niños y 3 niñas) estaban sometidos a la dieta GF/CF, mientras 85 (76 niños y 9 niñas) tenían una dieta libre. La proporción por sexo es atribuible a la mayor prevalencia de los TEA en los niños, lo cual se refleja en la muestra de la población escolar estudiada.

3.2.2 Recogida de datos

A los padres de aquellos niños seleccionados en función de los criterios de elegibilidad aplicados se les explicó las características del estudio. Fueron entrevistados y se cumplimentó un cuestionario para obtener información sobre la edad de sus hijos, los antecedentes del nacimiento y su historia clínica. En la misma entrevista se recolectaron los datos antropométricos de los niños y se les facilitó a los padres un cuestionario para cumplimentar las ingestas de tres días, uno de ellos festivo.

3.2.3 Medidas antropométricas

Las medidas antropométricas se obtuvieron en los propios Centros en el momento de la visita, utilizando técnicas estándar: para la talla (en centímetros) el estadiómetro telescópico SECA 213, con división milimétrica e intervalo de 60-200 cm. Los individuos se colocaban de pie, descalzos, con la cabeza de forma que el plano de Frankfurt, que une el borde inferior de la órbita de los ojos y el superior del meato auditivo externo, fuese horizontal, con los pies juntos, rodillas estiradas, talones, nalgas y espalda en contacto con la pieza vertical del aparato medidor. Los brazos permanecieron a lo largo de los costados con las palmas dirigidas hacia los muslos. La pieza horizontal y móvil del aparato se bajó hasta contactar con la cabeza del individuo, presionando ligeramente el pelo. En el marcador se leyó la unidad completa más cercana. La medición se efectuó al finalizar una inspiración máxima, y el resultado se registró en cm. con un decimal.

Para el peso (en kilogramos) se utilizó en todos los participantes una báscula electrónica homologada SECA modelo 813 con intervalo 0-220 Kg y división de 100 g. Se pesó a los participantes en ropa interior, descalzos, de pie en el centro de la báscula, con los brazos colgando a los costados, sin apoyo y con el peso distribuido sobre ambos pies. El Índice de Masa Corporal (IMC en Kg/m^2) se calculó a partir del peso y la talla y fue convertida en percentiles. El bajo peso se definió para un IMC inferior al percentil 5º por edad y sexo. Se consideró sobrepeso para valores a partir del percentil 85º y obesidad en aquellos con percentil superior a 95º. Como peso normal se delimitó el comprendido entre los percentiles 5º y 85º. Aunque se puede sospechar que los padres o cuidadores sobre o subestiman la altura y el peso de su hijo, no se encuentran diferencias entre el auto-informe y el examen físico presencial (Huybrechts I et al, 2006; Scholtens S et al, 2006; Dubois L et Girard M, 2007). Pese a ello se adoptó el criterio de realizar las mediciones por el autor, obtenidas por duplicado y promediadas. Igualmente, se obtuvo el z-score utilizando el software OMS Anthro v.3.2.2 enero 2011 (Onis et al., 2007).

3.2.4 Evaluación dietética

Antes de tratar el registro nutricional es conveniente realizar las siguientes consideraciones previas: Si bien inicialmente se recurrió a los registros de 7 días (Bhingam SA, 1987; Nelson M et al, 1989), elegir un registro de tres días obedeció al hecho contrastado de que, si bien no había diferencia estadísticamente significativa

respecto al registro de siete días, si que era mayor el número de abandonos por la monotonía y reiteración de los ítems que había que cumplimentar, lo cual dificultaba grandemente el progreso en el trabajo de campo. Herndon A (2009), entre otros, comparó las medias de los resultados obtenidos en registros de más de tres días cotejando los 3 primeros días y los tres últimos en cada nutriente para comprobar si esta decisión afectaba sus resultados. Las medias encontradas no diferían en más del 5%. El registro de tres días se considera actualmente el *gold standard* y en consecuencia se ha convertido en la práctica habitual (Barrett-Connor E, 1991; Institute of Medicine, 2001; Martin-Moreno JM, 2007).

A los padres/cuidadores se les explicó la forma de cumplimentar el registro y se les pidió que anotaran el tamaño de las porciones estimadas para cada alimento con una guía visual, utilizando el formulario suministrado. En éste debían anotar todos los alimentos, bebidas, dietéticos y preparados consumidos sin olvidar el agua ingerida y otros líquidos en las comidas o entre horas, así como zumos, yogures, refrescos y otros alimentos del tipo aperitivos o bollería industrial.

De los alimentos consumidos se debía identificar, a ser posible, marca y sus características: tipo de aceite, mantequilla, margarina, contenido en grasa de los lácteos, si los alimentos eran bajos en calorías, enriquecidos, o el tipo de pan (integral, blanco, de molde...), entre otras. Igualmente, debían cuantificarse preferentemente por pesada o en su defecto en medidas caseras (vasos, tazas, platos grande, mediano y pequeño, cuchara sopera, de postre, de café,...) considerando los restos. Otros datos que se solicitaban incluían etiquetas de los alimentos con su composición, los ingredientes añadidos y las recetas caseras, el tipo de elaboración culinaria, así como el entorno en las que se llevaban a cabo, (en casa, solos, en familia) y su duración. Estos datos debían cumplimentarse durante tres días, uno de ellos festivo.

Cuando los niños realizaron la comida principal en el comedor escolar los cuidadores fueron instruidos, al igual que previamente los padres, para referir en el cuestionario el tamaño y la cantidad ingerida de la ración así como de los restos sobrantes. Tras la explicación previa se les facilitó a ambos, padres y cuidadores, un número de teléfono de información y asistencia al que pudieran dirigirse ante cualquier duda que se les pudiera presentar durante la cumplimentación del registro. Así mismo, en el caso de datos faltantes o incompletos, se estableció contacto telefónico con los padres.

Pese a todas las recomendaciones se presentó un impedimento a la hora de valorar la ingesta de agua. Si bien los padres y cuidadores informaron adecuadamente de la misma, también se ingería en las horas de recreo de las fuentes situadas en los patios de los colegios y directamente de ellas, sin vasos y, por tanto, sin control de su ingesta, y en su caso, de la cantidad consumida. Ante la imposibilidad de cuantificar la ingesta real y obtener resultados fiables por subregistros, se han omitido los resultados de la misma.

La ingesta de todos los participantes se procesó sobre la base de los grupos de alimentos consumidos, obteniendo a partir de estos las correspondientes evaluaciones nutricionales. Los registros de los alimentos consumidos se utilizaron para calcular la ingesta de calorías, macro y micronutrientes, con el programa informático DIAL® para la Evaluación de Dietas y Gestión de Datos Nutricionales, desarrollado por el Departamento de Nutrición y Dietética de la Universidad Complutense de Madrid. Este software abierto permite añadir nuevos alimentos a la base de datos, permitiendo incorporar su composición nutricional a partir de las etiquetas y agregar igualmente alimentos fortificados o enriquecidos. El programa DIAL también facilita el cálculo del Índice de Alimentación Saludable-95 (IAS). Esta herramienta está compuesta por 10 ítems: 5 hacen referencia a la ingesta de alimentos clave: cereales, frutas, verduras, productos lácteos y carne-pescado-huevos. Los 5 restantes aluden a la adhesión a las recomendaciones nutricionales (ingesta de grasas totales, grasas saturadas, colesterol y sal, y a la variedad de los alimentos). En función de la puntuación obtenida se considera “dieta saludable” para > 80 puntos; "necesita mejorar" para resultados comprendidos entre 50 a 80 puntos; y "dieta pobre" para valores ≤ 50 puntos. En el ítem “variedad de alimentos” las puntuaciones más altas indican un consumo de un mayor número de grupos de alimentos: El consumo de ≤ 6 grupos de alimentos durante tres días corresponde a una puntuación de 0 y de ≥ 16 grupos de alimentos a una puntuación de 10. Una ingesta de ≥ 11 grupos de alimentos durante este período (puntuación = 5) se toma como punto de corte e indica una alta probabilidad de que la ingesta sea adecuada para los micronutrientes.

3.2.5 Variables de interés

3.2.5.1 Variables demográficas

Edad: variable cuantitativa continua expresada en meses.

Sexo: variable dicotómica que toma los valores 1 en el caso de varones y 0 para mujeres.

Dieta: variable dicotómica con valores de 1 para la dieta restrictiva GC/CF y 0 para la libre.

TEA: variable dicotómica con valores de 1 si el niño presenta el TEA y 0 para el DT.

3.2.5.2 Variables antropométricas

Talla: variable cuantitativa continua expresada en centímetros.

Peso: variable cuantitativa continua expresada en Kilogramos.

IMC: variable cuantitativa continua expresada en Kg/cm².

3.2.5.3 Variables alimentarias

Cereales, Legumbres, Verduras, Frutas, Lácteos, Carnes, Pescados, Huevos, Pastelería y Aceites y Grasas. Fueron consideradas como variables cuantitativas continuas y presentadas en gramos comestibles. El programa informático nutricional devuelve la porción comestible a partir de los gramos totales de alimento.

3.2.5.4 Variables nutricionales

Se estimaron como variables cuantitativas continuas. Energía, fibra vegetal y macronutrientes [Ingesta total (kcal), Proteínas (% VET), Carbohidratos (% VET), y Lípidos (% VET)]; perfil lipídico [AGS (VET %), AGM (VET %), AGP (VET %), AGP ω -6, AGP ω -3, ω -6/ ω -3, AGP + AGM/AGS, AGP/AGS, Colesterol]; vitaminas [Tiamina, Riboflavina, Niacina, Vit. B₆, Folato, Vit. B₁₂, Vit. C, Vit. A, Vit. D, Vit. E, Vit. K, A. Pantoténico y Biotina]; minerales [Calcio, P, Hierro, Iodo, Cinc, Magnesio, Sodio, Potasio, Flúor].

3.2.6 Estimación de la Adecuación de Nutrientes

Las Ingestas Dietéticas de Referencia (de ahora en adelante por sus siglas en inglés: DRIs) incluyen el Requerimiento Estimado de Energía (EER), la Ingesta Diaria Recomendada (RDA), el Requerimiento Promedio Estimado (EAR), la Ingesta Adecuada (AI), el Nivel Superior de Ingesta Tolerable (UL) y el Rango Aceptable de Distribución de Macronutrientes (AMDR). Para cada uno de los nutrientes, los niños fueron clasificados con riesgo de ingesta inadecuada en función de si (o no) incumplan las DRIs o los objetivos nutricionales propuestos para la población española en dicho

grupo de edad. En concreto, se utilizó el EAR para micronutrientes cuando estaba definido. La AI para aquellos nutrientes sin EAR establecido (fibra, flúor, sodio, potasio, vitamina K y ácido pantoténico). También se calculó el porcentaje de la energía suministrada por proteínas, grasas e hidratos de carbono y se comparó con las AMDRs.

La distribución del consumo de nutrientes ha sido ajustada para la variación día a día con el enfoque probabilístico desarrollado por investigadores de la Universidad del Estado de Iowa y garantiza que los datos reflejarán la ingesta habitual. Por otra parte, para estimar la probabilidad de inadecuación y evaluar la prevalencia de la insuficiencia de ingesta de nutrientes (EAR cut-point method) se obtuvo el z-score, de la siguiente manera: $z\text{-score} = (\text{ingesta de nutriente estimado} - \text{EAR}) / \text{DS de la EAR}$. En esta memoria, como regla general, se consideró la dieta como adecuada para un determinado nutriente, si cubría como mínimo su correspondiente z-score e inadecuada si no lo alcanzaba. La excepción estaba representada por la energía procedente de los lípidos y sodio en los que la valoración se realizó a la inversa.

La adecuación de la dieta se realizó por comparación con las DRIs para la población española en el grupo de edad de 6 a 9 años elaboradas por el Dep. de Nutrición de la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid (Moreiras O et al, 2009). En aquellas que no constan, se han seguido las recomendaciones propuestas por el Comité Científico para la Alimentación de la Comisión Europea (Scientific Committee on Food, 1993), la Food and Nutrition Board/Institute of Medicine (IOM, 2001), así como los objetivos nutricionales para la población española propuestos por la SENC (2001,2004) y por la FESNAD (2010). El número de niños superaron considerablemente al de las niñas en la muestra de niños con TEA. Como se ha señalado, sin embargo, este fue un reflejo de la relación en las escuelas, lo cual está en consonancia con la proporción de sexos conocida en el TEA, si bien las recomendaciones dietéticas para la población española son las mismas para los niños y niñas en este grupo de edad (6-9 años).

3.3 Análisis estadístico

La Estadística se ocupa de estimar y controlar el error aleatorio (Greenhalgh T, 1997). En este trabajo, para minimizar el azar, se han calculado los valores-p, los intervalos de confianza y aplicado pruebas de contraste de hipótesis. Igualmente se ha contado con un adecuado tamaño muestral.

3.3.1 Análisis Descriptivo Univariante

El análisis estadístico de este estudio consta de tres partes: la primera consistió en un análisis descriptivo de la muestra. Las herramientas de la Estadística Descriptiva univariante explican de una forma adecuada el conjunto de los datos que constituyen la muestra de estudio. En nuestro caso, describen las características de los participantes (antropométricas, dietéticas y nutricionales) para obtener de cada una de las variables, tratadas independientemente, los correspondientes estimadores (estadísticos). El análisis de las variables categóricas se realizó mediante frecuencias y porcentajes. En las variables continuas se calcularon medidas de tendencia central (media y mediana), de dispersión (desviación estándar) y de posición (mínimo, máximo y cuartiles).

3.3.2 Análisis Bivariante

3.3.2.1 Diferencia de medias (Test-t de Student)

Utilizando dicha prueba se establecen comparaciones entre las características antropométricas, alimentarias y nutricionales (variables cuantitativas continuas) de los niños con TEA y los niños con DT (variable dicotómica). Interesa comprobar si existen diferencias en los valores antropométricos, alimentos y nutrientes entre los niños estudiados, según casos (niños con TEA) y controles (niños con DT), así como también examinar si existen diferencias estadísticamente significativas en estas variables entre niños con TEA con dieta de restricción GF/CF y dieta libre. Para la distribución-t utilizada y a partir de la diferencia de medias entre ambos grupos, se consideró la significación estadística cuando los valores obtenidos para un IC del 95% (p -valor $< 0,05$) no incluyen el 0.

Para poder ser aplicado a las variables estudiadas se comprobó que éstas provienen de una distribución normal. El Teorema Central del Límite¹ permite afirmar que las medias de las variables siguen una distribución normal, cumpliendo así las condiciones de aplicabilidad del test-t. La aplicación de técnicas no paramétricas (test de Kruskal-Wallis) han proporcionado resultados idénticos al test-t de Student.

¹TCL: sean X_1, X_2, \dots, X_n variables independientes aleatoriamente distribuidas, cada una de ellas con función de distribución F . El TCL asegura que la sucesión de las sumas estandarizadas de dichas variables converge a una variable aleatoria normal tipificada $Z \sim N(0, 1)$.

3.3.2.2 Comparación de proporciones (Test ji-cuadrado y prueba exacta de Fisher).

Utilizando la prueba ji-cuadrado se compararon, a partir de las correspondientes tablas de contingencia 2x2 (Fletcher RH, 2007; Hulley SB, 2007), las proporciones entre grupos, las medidas de asociación (OR) y se comprobó la adecuación de la dieta de los grupos estudiados respecto a las DRIs u objetivos nutricionales (cumplen, no expuestos/no cumplen, expuestos) con un valor α a dos colas de 0,05. Se consideró que existía diferencia con un nivel de significación α de 0,05 entre ambas proporciones cuando los valores obtenidos para un intervalo de confianza del 95% no incluyen el 1.

Para poder realizar este tipo de contrastes sobre tablas de contingencia 2x2, hay que tener en cuenta ciertos requerimientos acerca del tamaño muestral. Se puede aplicar el test de la χ^2 a los datos de una tabla de contingencia solo cuando las frecuencias esperadas sean suficientemente grandes. Estas condiciones exigen que los valores esperados de al menos el 80 % de las celdas sean mayores de 5. En la práctica y en el caso de trabajar con tablas 2x2, suele permitirse que una de las celdas muestre frecuencias esperadas por debajo de este valor.

Para interpretar la Odds Ratio en las tablas de contingencia, se tuvieron en cuenta dos circunstancias:

Validez de los límites: la frecuencia esperada de todos los grupos será mayor de 5.

Significación estadística: Los resultados son significativos cuando la unidad no está incluida para el intervalo de confianza elegido (IC 95%).

En el caso de que las condiciones de aplicabilidad del test χ^2 no se cumplieran, se ha utilizado el test exacto de Fisher como el más indicado para analizar la asociación de dos variables dicotómicas.

3.3.3 Modelos multivariantes

Tienen como objetivo explicar un fenómeno tomando en consideración distintas variables independientes simultáneamente, dado que habitualmente pueden existir múltiples causas que puedan explicarlo y estudiar la dispersión de la variable de interés teniendo en cuenta la relación de ésta con las variables explicativas. A partir de modelos probabilísticos podremos obtener estimaciones puntuales, por intervalos de confianza y calcular contrastes de hipótesis.

La elección del modelo estadístico más adecuado a los datos de estudio dependerá de la naturaleza de las variables de interés; es decir, si éstas son continuas o categóricas y de su

propia distribución. En nuestro caso, las variables de interés (dependientes, de resultado, predichas o respuesta) son las que hacen referencia a los alimentos y los nutrientes.

3.3.3.1 Regresión Lineal Múltiple

El modelo estadístico que mejor se ajusta a los del estudio es el de regresión lineal, debido a la continuidad de las variables de interés. Para explicar cada uno de los alimentos y nutrientes, se plantea un modelo para cada una de las variables respuesta, tomando como variables explicativas las variables demográficas, antropométricas, el tipo de dieta y el factor TEA.

La regresión lineal exige los siguientes supuestos para garantizar su correcta aplicación: a) normalidad de las variables respuesta, b) linealidad (entre las variables respuesta y las explicativas), c) homocedasticidad (es decir, se exige que para todo el recorrido de la variable explicativa la varianza del error sea constante) y d) independencia de los errores. Estas condiciones se han confirmado para todas las variables de nuestro estudio aplicando el test de Shapiro y los gráficos de residuos P-P y Q-Q.

Tras comprobar las condiciones de aplicabilidad y una vez modelizada cada una de las variables respuesta se extrajo la información acerca de la relevancia o significación de cada una de las variables explicativas sobre la respuesta, por medio del p-valor. Por otro lado, la estimación de los parámetros del modelo (β_i) nos indicará la relación de cada una de las variables explicativas con la variable respuesta. Dependiendo del signo de las estimaciones, existirá una relación ascendente o descendente entre la respuesta y la explicativa.

Se han considerado los siguientes factores:

Variable respuesta: Cada uno de los alimentos y nutrientes estudiados.

Variables explicativas: Edad, Sexo, Peso, TEA, ingesta calórica total y tipo de Dieta. (La variable IMC no se ha incluido en la modelización por obtenerse a partir de las variables peso y talla).

Aquella variable explicativa categórica cuyo valor de la estimación sea positivo implica que presenta para una determinada variable dependiente resultados superiores que el de su complementaria. Si el coeficiente estimado es negativo indica valores menores para la variable respuesta respecto a dicho factor. Cuando se trata de variables continuas también evalúan la magnitud del efecto de tal modo que si tienen

estimaciones positivas, indican que por cada unidad que aumente o disminuya la variable independiente la variable respuesta lo hará del mismo modo según el valor de la estimación. El valor p orientará la significación estadística.

Por el Teorema Central del Límite se asume que la media de todas las variables respuesta sigue una distribución normal. Del mismo modo, durante todo el estudio se ha considerado un nivel de significación inferior a 0.05. Por lo que respecta a la notación utilizada se ha de tener en cuenta: Los resultados de la modelización únicamente representan uno de los niveles de las variables categóricas (factores).

3.3.3.2 Regresión Logística

Para el modelo de regresión logística se consideró como variable de interés la cumplimentación/no cumplimentación de las DRIs para cada nutriente. La aplicación de este modelo es la más adecuada cuando la variable de interés es dicotómica. La presencia de variables independientes (de exposición, explicativas o predictoras) como sexo, edad, factor TEA, peso, talla, IMC, ingesta calórica total y tipo de dieta pueden intervenir como factores de confusión de las variables a estudiar (nutrientes), en relación a la variable categórica cumplen/no cumplen las DRIs/objetivos nutricionales. Tal circunstancia hace que la comparación bruta (cruda) entre la variable explicativa y la variable de resultado adolezca de debilidad estadística y comprometa la validez de los resultados. Por ello se ha recurrido al análisis multivariable por su capacidad para controlar, ajustar y corregir dichas variables de confusión (Martínez-González MA, 2008).

El modelo de regresión logística nos permite cuantificar la presencia de diversos factores en la probabilidad de ocurrencia de un determinado suceso, en nuestro caso, en la probabilidad de cumplimentar las recomendaciones para los nutrientes los niños con TEA y los niños con DT. En la modelización logística consideramos el factor TEA, sexo, edad, peso, talla, ingesta calórica total y tipo de Dieta, como variables explicativas. En nuestro caso resulta de interés la interpretación de la OR. Generalmente en el caso de las variables dicotómicas la OR cuantifica el riesgo que representa poseer el factor correspondiente a no poseerlo (suponiendo siempre que el resto de variables del modelo permanecen constantes). Y para las variables continuas la OR cuantifica el cambio en el riesgo cuando se aumenta una unidad de ésta (permaneciendo constantes el resto de variables).

Los valores de las OR están asociados a la categoría de niños con TEA. Las OR mayores que 1 (menores que 1) indicarán factor de riesgo (efecto protector) para la variable en cuestión (niños con TEA). Dada una OR con un valor definido γ indica que dicha variable predictora aumenta/disminuye γ veces las posibilidades de incumplir (inadecuación de los requerimientos nutricionales) respecto a una determinada variable respuesta, según γ sea $>$ ó $<$ que la unidad.

Para finalizar esta sección es necesario realizar dos consideraciones que nos permitan interpretar adecuadamente los resultados obtenidos y cómo el p-valor va a influir en la decisión de tomar una variable como estadísticamente significativa o no. En primer lugar se debe definir qué se entiende por nivel de significación o riesgo α . Éste representa la probabilidad de rechazar la hipótesis nula (H_0) siendo verdadera, y que el investigador se fija de antemano (normalmente un 5% para una cola o 2,5% para cada una de las dos colas) estableciendo el riesgo de equivocarse que está dispuesto a asumir (considerar el resultado obtenido fruto del azar). Es, por tanto, una decisión “a priori”. En segundo lugar el valor-p, el cual puede definirse como la probabilidad de que se obtengan determinados datos u otros más alejados de H_0 , condicionados a que H_0 fuera cierta. Es decir, se corresponde con la probabilidad de rechazar erróneamente la hipótesis nula y, por tanto, con el nivel de significación más pequeño que puede escogerse, para el cual se rechazaría la hipótesis nula con las observaciones de dicha variable. Esto implica que rechazaremos la hipótesis nula si el p-valor obtenido es menor o igual al nivel de significación elegido, es decir, rechazaremos H_0 cuando p-valor $\leq 0,05$.

Es, por tanto, un resultado obtenido “a posteriori” como consecuencia del análisis de los datos. Sin embargo, al interpretar los valores comprendidos entre 0,05 y 0,1 hablaríamos de falta de (no alcanza) dicha significación, pudiendo concluir que el resultado obtenido sugiere una asociación, existe una tendencia o se aproxima a ella, de tal modo que desde la perspectiva de su significación clínica la aceptación o rechazo (a diferencia de la significación estadística) será función de la magnitud del efecto o resultado y del tamaño muestral (Greenhalgh T, 1997).

El análisis estadístico realizado en este estudio se ha llevado a cabo mediante la tabla de cálculo EXCEL® y y posteriormente transferidos al software SPSS® (Statistical Package for Social Sciences) v 19.

4. Resultados

Los principales resultados de la presente Tesis aparecen descritos en los nueve artículos que se citan a continuación y que aparecen recogidos en el capítulo 9. Publicaciones en el que también se incluyen las Comunicaciones presentadas a los Congresos de Aarhus (Dinamarca), Granada, Alicante y Las Palmas de Gran Canaria.

4.1 Revisión sistemática

4.1.1 Selectividad alimentaria

El objetivo de la primera de las publicaciones (***“Food Selectivity in Autism Spectrum Disorders: A Systematic Review”***) de esta Tesis fue realizar una revisión de los artículos publicados desde 1970 hasta la fecha sobre la selectividad alimentaria en el TEA.

Los problemas de selectividad en la ingesta no son privativos de los niños con TEA ya que un porcentaje elevado de los niños en general manifiestan dificultades y rechazos a la hora de comer durante los primeros años de vida. Esta circunstancia va atenuándose con la edad aunque no desaparezca por completo. Por otra parte, la "selectividad alimentaria" es un término polisémico en los artículos revisados que hace referencia bien a rechazar los alimentos, a un repertorio limitado de los mismos o a la ingesta de un único alimento frecuentemente. Por tanto, no existe consenso y dificulta la evaluación uniforme de los resultados de los distintos trabajos. Estos problemas en la ingesta presentan un amplio espectro, desde leves problemas que no implican riesgos considerables para la salud, pasando por aquellos que son relevantes por implicar un peligro de desnutrición o sobreingesta, hasta la necesidad de intervención con sonda de alimentación (Williams KE et al, 2010). Los niños con TEA presentan, normalmente, una incorporación tardía de alimentos sólidos en la dieta por dificultades en la masticación, así como rechazo de comidas nuevas con problemas de hiperselectividad que se manifiestan por la repulsión o preferencia de determinados alimentos en función del color, textura, forma, temperatura y sabor. También por el tipo de utensilios utilizados, forma y color de los envases o disposición y presentación de los platos.

El primer análisis del comportamiento alimentario de niños con TEA pone de manifiesto que aceptan o rechazan los alimentos en función de su naturaleza (O'Bannion D et al, 1978). Estudios posteriores confirman esta selectividad (Ahearn WH et al, 2001; Field D et al, 2003), según los cuales más de la mitad de éstos son comedores selectivos. Ambos trabajos no cuentan con grupo control con lo cual la validez del ensayo es débil. La ausencia de un grupo control es una dificultad grave si consideramos que los niños con desarrollo psicomotor normal pueden también seleccionar sus alimentos y presentar manías sin que ello afecte aparentemente su estado nutricional (Davis CM, 1928). Schreck KA et al (2004, 2006) y Tomchek SD et al (2007), encuentran mayor sensibilidad olfativa y gustativa en niños con TEA. Twachtman-Reilly J et al (2008), comparando niños con TEA y niños con DT confirman que la elección alimentaria de los primeros es más limitada, corroborada por el estudio de Sharp WG et al (2010). Seiverling LJ et al (2010, 2011) refieren preferencia por las texturas blandas y semilíquidas, lo que reduce la ingesta total de bebidas. Así mismo, otros estudios han aludido a la selectividad dietética de los niños con TEA (Raiten DJ et Massaro, 1986; Clark JH et al, 1993; Ahearn WH et al, 2001; Ahearn WH, 2003; Najdowski AC et al, 2003; Buckley SD et al, 2005; Luiselli JK et al, 2005; Dominick KC et al, 2007; Keen DV, 2008; Martins Y et al, 2008; Schmitt L et al, 2008; Johnson CR et al, 2008; Cermak SA et al, 2010; Emond A, 2010; Maskey M et al, 2012; Zimmer MH et al, 2012), lo que podría implicar según los resultados encontrados un mayor riesgo de trastornos nutricionales y consiguientemente una alteración de sus medidas antropométricas, considerando que las curvas de crecimiento estatural, ponderal y el IMC constituyen, *a priori*, métodos de evaluación idóneos, aunque indirectos, del estatus nutricional (Roche AF,1983; Gordon CC,1988).

En la tabla 1 del artículo (cf. capítulo Publicaciones, apartado 9.1) se describe en detalle el tamaño muestral, el modelo de diseño, los criterios de evaluación e intervención, los resultados, el nivel de evidencia y el grado recomendación de los artículos recuperados. Todos los artículos revisados muestran unanimidad en cuanto a la selectividad alimentaria, aunque la calidad de las evidencias disponibles son débiles.

4.1.2 Valoración antropométrica y adecuación nutricional

El segundo artículo (*“Anthropometric measurements and nutritional assessment in autism spectrum disorders: A systematic review”*) realiza una revisión sistemática de la valoración antropométrica y nutricional en el TEA siguiendo la metodología del artículo anterior.

Una ingesta adecuada de macro y micronutrientes son esenciales para la salud humana. La función plástica y energética, así como el papel que desempeñan como coenzimas, precursores de neurotransmisores, formación de las membranas, entre otras, los hacen imprescindibles para que el organismo alcance un óptimo crecimiento. Sin embargo, en el Trastorno del Espectro Autista (TEA) al presentar, entre otros, problemas de selectividad alimentaria y/o restricciones dietéticas, pueden manifestar alteraciones en su estado nutricional y como consecuencia en sus parámetros antropométricos. La búsqueda arrojó 30 publicaciones que satisfacen los criterios de inclusión de un grupo de 652 estudios potenciales (cf. tabla 1 del capítulo Publicaciones, apartado 9.2). aBMI), nueve evalúan la ingesta nutricional en términos de calorías totales, macro y/o micronutrientes y otros nueve informan de ambos tipos de variables, antropométricas y nutricionales.

Los grados de recomendación fueron asignados de la siguiente manera: Entre todos los estudios con datos antropométricos, cuatro estudios (19%) fueron clasificados como Grado B, diez (48%) fueron asignados a C, tres (14%) a D y cuatro (19%) no fueron clasificados por no alcanzar los niveles de evidencia mínimos recomendados. En cuanto a los estudios que proporcionaron datos sobre la ingesta, se consideró que ninguno cumplía los criterios de Grado A, tres (17%), cinco (28%), y tres (17%) eran asignados a los grados de recomendación B, C y D respectivamente. Siete (38%) se quedaron sin calificar por los mismos motivos expuestos anteriormente.

De los artículos que hacen referencia a las medidas antropométricas solo Bolte S, Hediger ML, Herndon AC muestran el mayor nivel de evidencia y grado de recomendación (2++, B). No obstante, sus resultados son discrepantes. Herndon et al. (2009) llegaron a la conclusión de que había pocas diferencias en la ingesta nutricional entre los niños con TEA y DT y no encontraron diferencias significativas en el IMC entre ambos grupos. Para Hyman et al. (2012), a pesar de que los padres de los niños con ASD los caracterizaban como "muy difíciles de alimentar" y "muy exigentes con la comida" refieren diferencias en los patrones de peso según la edad: los niños con

TEA de 2 a 5 años fueron más propensos a tener sobrepeso u obesidad, mientras que entre los de 6 a 11 años, más niños presentaron bajo peso que en el grupo de referencia. Hediger et al. (2008) encontraron que los pesos y el IMC eran superiores en los niños con ASD, mientras que eran significativamente más bajos que los niños con DT. Por el contrario, Bölte et al. (2002) refieren IMC significativamente menores en el grupo con TEA.

Por lo que se refiere a los estudios de valoración nutricional se informan resultados heterogéneos, siendo los de Hediger ML et al, Herndon AC et al, y Hyman SL et al, los de mayor nivel de evidencia (2++, B). Herndon et al. (2009), encontraron que la ingesta de hierro y calcio fue significativamente más baja en la muestra de niños con TEA, al mismo tiempo que el consumo de vitamina B6 y vitamina E era superior a la de los niños con DT. Hediger et al. (2008) refieren la baja ingesta de calcio y vitamina D, con o sin libre de caseína dieta, en niños con TEA, así como un pobre desarrollo óseo. Hyman et al. (2012), sin embargo, observaron que la ingesta de macro y micronutrientes no difería significativamente de la población de referencia americana de la misma edad y sexo.

En la tabla 4 y tabla 5 del artículo (cf. capítulo Publicaciones, apartado 9.2) se analizan ampliamente los resultados antropométricos y nutricionales, respectivamente, de los trabajos recuperados.

4.1.3 Dieta de exclusión GF/CF

El tercer artículo (*“Evidence of the gluten free and casein free diet in autism spectrum disorders (ASDs): a systematic review”*) describe la revisión sistemática de la dieta de exclusión GF/CF en los niños con TEA.

Para valorar la efectividad de la dieta de exclusión se tuvieron en cuenta las variables dependientes tanto conductuales (comunicación verbal y no verbal, estereotipias, conductas disruptivas) como biomédicas (péptidos urinarios, anticuerpos antigliadina, antiendomiso, bioquímica hemática, inmunoglobulinas, EEG,...). La literatura científica sobre este tema es relativamente escasa.

La adopción de la dieta GF/CF como tratamiento alternativo intencionalmente restrictivo es un fenómeno poco estudiado. En la literatura, las cifras encontradas son muy variables y oscilan desde un 20% a un 70% de los casos, según autores. Por ejemplo, Harrington et (2006) informaron tasas del 66%, Wong et al (2006) 30%, Herndon et al (2009) 31,1%, Bandini et al (2010) 20,7%, Hall et al (2012) y Sharp et al (2013) 30%.

Como se puede apreciar en la tabla 3 (cf. apartado 9.3 del capítulo Publicaciones) se exponen los trabajos con los resultados de la efectividad atribuida a la dieta GF/CF.

Entre estos estudios solo siete [Sponheim E, 1991(2++,B); Elder JH et al, 2006 (1+,A); Seung HK et al, 2007 (1+,A); Mulloy A et al, 2010,2011 (ambos 1+,A); Hyman SL et al, 2010 (1+,A); Harland SW, 2012] podían considerarse con suficiente evidencia científica al tratarse de ensayos aleatorios, controlados y enmascarados aunque adolecían de un tamaño muestral reducido. Estos dos últimos se encuentran en fase de elaboración, si bien Hyman SL refiere unos resultados preliminares en los que no encuentra mejoría significativa. Millward C et al (2008) y Mulloy A et al (2010, 2011) refieren en sus estudios sendas revisiones sistemáticas, que son evaluadas con el mayor nivel de evidencia y grado de recomendación. Significativamente, los estudios que refieren resultados positivos son clasificados en los niveles más bajos de evidencia, mientras que el resto dan resultados negativos para la intervención dietética de exclusión GC.

La tabla 4 (cf. apartado 9.3 del capítulo Publicaciones) ilustra los trabajos que hacen referencia a la seguridad de la dieta de exclusión GF/CF. Estos son igualmente muy escasos. De los estudios recuperados Konstantynowicz J et al (2007) y Hediger ML et al (2008) muestran el mayor nivel de evidencia. En los resultados encontrados existe

cierta unanimidad en cuanto a los riesgos nutricionales de la citada dieta. Los estudios recuperados revelaron el suficiente grado de consenso sobre los riesgos que podrían estar asociados a este tipo de dieta de restricción.

Ninguno de los estudios proporciona evidencias concluyentes que justifiquen dicha dieta en cuanto a su efectividad ni su salubridad.

4.2 Estudio de casos y controles

4.2.1 Valoración antropométrica I

El primero de ellos, cuarto publicado (“*Are There Anthropometric Differences Between Autistic and Healthy Children?*”), junto al que se expone en el apartado 4.2.3 sirvieron de estudio piloto de las medidas antropométricas y de la valoración nutricional respectivamente, para conocer si se presentaban diferencias y de este modo realizar una investigación mas amplia de los citados factores en los niños con TEA que justificasen profundizar en el estudio de los mismos.

Para este trabajo se partió de 44 casos elegibles identificados. De ellos 4 fueron contactados pero se negaron a participar; quedando el tamaño muestral en 40 niños que se inscribieron en el estudio. Tanto los niños con TEA como aquellos con DT tenían edades comprendidas entre los 6 y 9 años de edad. El grupo de referencia estaba formado por 113 niños con DT. La Tabla 1 del artículo (cf. apartado 9.4 del capítulo Publicaciones) resume las características antropométricas (edad, peso, talla e IMC) de los 2 grupos, niños con TEA y niños con DT, estratificados por sexo.

Tabla 1. Comparación de las principales características de los participantes (niños con TEA vs. DT)

	TEA sexo (%) media ± DS (n=40)	Rango	DT sexo (%) media ± DS (n=113)	Rango	p ^a
Niñas	5 (13%)		50 (44%)		0.01
Niños	35 (87%)		63 (56%)		0.01
Edad(años)	7.01±1.01	6.01-9.75	8.34±1.19	6.08-9.99	0,01
BMI (kg/m ²)	15.85±2.07	13.00-22.00	18.46±3.40	13.00-28.00	<0.01

Hubo diferencias significativas en el promedio de edad entre los casos y los controles y también entre los subgrupos de niños con y sin TEA, aunque no entre las niñas. En concreto, los niños con TEA eran significativamente más jóvenes que los niños con DT (6,90 vs 8,29 años). En cuanto a la altura y el peso, se encontraron diferencias significativas entre los 2 grupos, tanto en su totalidad como por sexo, siendo los niños con TEA más bajos y con menor peso. Este mismo patrón se observó comparando el IMC, que en general fue significativamente menor en los niños con TEA, aunque encontramos que la diferencia no fue estadísticamente significativa para

el subgrupo de niñas ($p = 0,102$). Los resultados del ANOVA de una vía confirmaron diferencias significativas en el peso, la altura e IMC.

Tabla 2. Distribución de los percentiles del IMC en niños con TEA y DT.

	Percentiles del IMC			
	Infrapeso (≤ 5)	Peso saludable (>5 to 85)	Sobrepeso (≥ 85 to <95)	Obesidad (≥ 95)
Total*, n (IMC, kg/m ²)				
Niños con TEA (casos)	8 (20%)	28 (70%)	4 (10%)	0 (0%)
Niños con DT (controles)	10 (9%)	55 (49%)	31 (27%)	17 (15%)

IMC: Índice de masa corporal. TEA: Trastorno del espectro autista., DT: desarrollo típico.

* χ^2 global p-valbr = 0.02, Grados de libertad:=3.

La tabla 2 de la publicación (cf. apartado 9.4 del capítulo Publicaciones) muestra la distribución de percentiles ≤ 5 , > 5 a < 85 , ≥ 85 a < 95 , y ≥ 95 para el IMC en cada uno de los grupos utilizando los valores de los controles como punto de referencia. Se encontró que la distribución del IMC estaba desplazada a la izquierda (bajo peso) en los niños con TEA. La diferencia fue estadísticamente significativa ($p = 0,024$).

En la Tabla 3 (cf. capítulo Publicaciones, apartado 9.4), se compararon las odds ratio (OR) cruda y ajustada por edad y sexo de los IMC de los niños con TEA frente a los controles. La OR ajustada indica una mayor probabilidad de tener bajo peso entre los niños con TEA en general, pero las niñas no podían ser analizadas por separado debido al pequeño tamaño de la muestra. En resumen, los niños con TEA tenían más probabilidades de tener bajo peso (\leq percentil 5) que los niños con DT (OR ajustada 2,41).

4.2.2 Valoración antropométrica II

El quinto artículo (*“The anthropometric measures of Spanish children with Autism Spectrum Disorder”*), consistió igualmente en la realización de la valoración antropométrica de niños con TEA. Siguiendo la misma metodología que los anteriores estudios, contó con un tamaño muestral mayor. Un total de 105 niños con TEA cumplían los criterios de elegibilidad en el estudio, 93 varones (89%) y 12 niñas (11%); el mayor número de niños refleja la distribución por sexo para el TEA entre los niños candidatos. Como referencia, se incluyeron 495 niños TD, 266 (54%) niños y 229 (46%) niñas, identificadas como controles elegibles para este estudio. Ambos grupos con edades comprendidas entre los 6 y 9 años.

Los principales resultados obtenidos se describen con mayor amplitud en la citada publicación. La Tabla 1 del artículo (cf. apartado 9.5 del capítulo Publicaciones), resume las principales características de los niños del estudio (edad, peso, talla, índice de masa corporal y el IMC z-score) así como de los datos del registro de tres días, uno de ellos festivo (ingesta energética total, el Índice de Alimentación Saludable, IAS, y la variedad de alimentos). La tabla muestra los resultados para ambos grupos en general y estratificadas por sexo. Únicamente se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la altura ($p = 0,01$) en los niños con TEA en general, pero no las niñas, siendo más bajos que los niños con DT. Además, aunque las diferencias no fueron significativas, los resultados sugieren que puede haber una asociación entre la condición TEA (análisis de los niños y niñas juntos) y peso menor ($p = 0,05$). Pese a los valores antropométricos observados, no se encontraron diferencias significativas para el IAS que en ambos grupos se calificó como "debe mejorar", ni para la puntuación z de la "variedad de alimentos."

La Tabla 2 del artículo (cf. capítulo Publicaciones, apartado 9.5) muestra la distribución de los percentiles de IMC en niños con y sin TEA clasificando los resultados en percentiles ≤ 5 , >5 a <85 , ≥ 85 a < 95 y ≥ 95 (correspondientes a infrapeso, peso normal, sobrepeso y obesidad, respectivamente) para cada grupo, utilizando los valores correspondientes a los niños con DT como punto de referencia. Este análisis reveló que el IMC de los niños con TEA se desplazó hacia los valores extremos, con una mayor proporción de niños con TEA y bajo peso u obesidad ($p=0,03$ vs. $p=0,04$, respectivamente) en comparación con sus pares con DT.

Table 2. Distribution of BMI percentile in children with ASD and with TD children.

	Total*	Infrapeso	Peso saludable	Sobrepeso	Obesidad
Percentiles		≤ p5	> p5 a < p85	≥ p85 a < p95	≥ p95
IMC (Kg/m2)		(≤ 13.8)	(>13.8 a <20.72)	(≥20.72 a <22.9)	(≥ 22.9)
Niños con TEA	105 (100%)	12 (11%)	79 (75%)	6 (6%)	8 (8%)
Niños con DT	495 (100%)	20 (4%)	399 (81%)	53 (10%)	23 (5%)
p-valor**		0.03**	0.81	0.11	0.04**

* $\chi^2 = 12.857$, $df=3$, p -valor<0.01. Se aplicó la corrección de Bonferroni.

** p-valor indica si para cada rango de percentil (bajo peso, peso saludable, sobrepeso, obesidad) hubo diferencias significativas entre las proporciones en niños con TEA y niños con DT.

Por último, en la Tabla 3 del mismo (cf. capítulo Publicaciones, apartado 9.5) los niños con TEA se comparan con los controles por categoría de IMC de la misma edad y estratificado por sexo, utilizando los niños con DT como referencia. Las OR ajustadas indican mayores probabilidades de tener bajo peso en el total del grupo como en los niños, pero no en las niñas, con TEA (OR = 3,03 y OR = 2,39, respectivamente), en comparación con aquellos con DT. En las niñas, aunque también hubo un mayor riesgo de bajo peso, el tamaño de la muestra era demasiado pequeño para poder extraer conclusiones.

Tabla 3. OR ajustadas por categorías de IMC en niños con TEA tomando los niños con DT como referencia.

Percentiles IMC (Kg/m ²)	Niños con TEA n(%)			Niños con DT n(%)			OR (95%IC)	OR (95%IC)	OR (95%IC)
	Total*	Female	Male	Total	Female	Male			
	105(100)	12(13)	93(87)	495(100)	229(46)	266(54)			
Infrapeso ≤ p5 (≤13.80)	12 (11)	2(17)	10(11)	20(4)	7(3)	13(5)	3.03**	4.88	2.39**
Peso saludable >p5 to < p85 (>13.80 to <20.72)	79(75)	9(75)	70(75)	399(81)	189(83)	210(79)	1 (ref)	1(ref)	1(ref)
Sobrepeso ≥p85 to <p95 (≥20.72to<22.90)	6(6)	0(0)	6(6)	53(11)	23(10)	30(11)	0.57	-	0.62
Obesidad ≥ p95 ^t (≥22.90)	8(8)	1(8)	7(8)	23(5)	10(4)	13(5)	1.68	1.70	1.67
							0.64, 4.36	0.20, 14.58	0.64, 4.35

* χ^2 global= 11.623, $df=7$, p -valor<0.01. Se aplicó la corrección de Bonferroni.

** p-valor fueron significativas para ambos sexos y para los chicos (<0.01 and 0.04, respectivamente).

4.2.3 Valoración nutricional I

El sexto artículo (*“Nutritional status of children with autism spectrum disorders (ASDs): a case-control study”*), consistió en un estudio observacional de casos y controles de los factores nutricionales en niños con TEA y DT de edades comprendidas entre 6 y 9 años. Un total de 40 niños (35 niños y 5 niñas) participaron en el estudio. Los resultados se compararon con el grupo de referencia de 113 niños con DT (63 niños y 50 niñas).

Aunque los datos obtenidos se desarrollan ampliamente en el apartado de Resultados de la citada publicación, debemos destacar de manera resumida que:

a) la tabla 3 (cf. apartado 9.6 del capítulo Publicaciones), compara ambos grupos y muestra que los niños con TEA consumen menos fluoruro ($p = 0,02$) y más vitamina E ($p = 0,001$); b) la tabla 4 presenta las ingestas de los dos grupos en comparación con los DRIs. Las OR muestran que los niños con TEA tenían 5,55 veces más riesgo de incumplir con las recomendaciones de calcio que los niños con DT, 3,28 veces mayor para proteínas, 3,28 veces mayor para vitamina C y 5,24 veces mayor para el hierro; c) se observa una baja ingesta de hidratos de carbono y fibra, y una ingesta excesiva de lípidos y colesterol comunes a ambos grupos, si bien la proporción de no cumplir con las recomendaciones eran más altas entre los niños con DT. La mayoría de los niños con DT consumen menos de la cantidad recomendada de vitamina E. La ingesta de calcio, vitaminas C, D y hierro era más frecuentemente inadecuada en los niños con TEA; d) la tabla 5 resume el número de nutrientes para los que la ingesta fue inadecuada en los dos grupos respecto a las DRIs, no observándose diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos; e) pese a las diferencias de ingesta observadas en algunos macro y micronutrientes, las puntuaciones medias del Índice de Alimentación Saludable fueron similares en los niños con TEA y DT (media \pm DS: $65,34 \pm 10,75$ vs $66,10 \pm 10,58$, $p = 0,70$), que se corresponden con una dieta que "necesita mejorar" en ambos casos. Por otro lado, se encontró que 4 (10%) niños con TEA y 7 (6%) niños con DT tenían dietas pobres [$\chi^2 = 0,64$; $p = 0,42$]. Para el factor "variedad de alimentos", las puntuaciones fueron $3,38 \pm 2,34$ y $3,40 \pm 2,19$ ($p = 0,96$), respectivamente.

4.2.4 Valoración nutricional II

El séptimo artículo (*“Nutritional Status in Children with Autism Spectrum Disorders in Spain: a case-control study”*) enviado a revisión a *PEDIATRICS*, se basó en el estudio nutricional de la muestra de 105 niños con TEA y 495 niños con DT, a partir de un registro de tres días, uno de ellos festivo. La muestra estudiada es la misma que en el quinto artículo. La edad de ambos grupos estaba comprendida entre los 6 y 9 años.

La Tabla 1 del artículo (cf. apartado 9.7 del capítulo Publicaciones), resume las principales características de los niños del estudio (edad, peso, talla, índice de masa corporal, el IMC z-score, ingesta energética total, el Índice de Alimentación Saludable (IAS) y la “variedad de alimentos”). La tabla muestra los resultados para ambos grupos en general y apareadas por sexo. Únicamente se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la altura ($p = 0,01$) en los niños con TEA en general, pero no las niñas, siendo más bajos que los niños con DT.

Además, aunque las diferencias no fueron significativas, los resultados sugieren que puede haber una asociación entre la condición TEA (análisis de los niños y niñas juntos) y menor peso ($p = 0,05$). En particular, los resultados fueron similares para el IAS de los niños con y sin TEA, calificándose la dieta de ambos grupos como "debe mejorar". La puntuación z de la “variedad de alimentos” también es semejante en los dos grupos.

Por otro lado, las puntuaciones individuales del IAS reflejan que sólo 9 (9%) niños con TEA y 31 (6%) de niños con DT tenían dietas pobres. Asimismo, no hubo diferencias entre los grupos en el porcentaje de niños que no alcanzaron el punto de corte para la variedad de alimentos adecuada, 67 (64%) de niños con TEA y 323 (65%) de niños con DT que consumen ≤ 11 grupos de alimentos durante 3 días ($\chi^2 = 0,08$, $p = 0,78$), ni, sorprendentemente, en las puntuaciones de la “variedad de alimentos”, con media (DS) de 3,72 (2,60) vs 3,53 (2,31), respectivamente ($p=0,48$).

La Tabla 2 del artículo (cf. capítulo Publicaciones, apartado 9.7). compara el promedio crudo de ingesta de nutrientes en los dos grupos. Teniendo en cuenta los macronutrientes, la ingesta de grasa fue superior (36.65 ± 4.87 vs. 36.93 ± 4.35) y la de hidratos de carbono inferior (44.91 ± 5.10 vs. 45.08 ± 4.39) a las AMDRs en ambos grupos, aunque sin diferencias estadísticamente significativas. Los niños con TEA tenían significativamente mayor ingesta de fibra, hierro, folato, vitaminas B₆, E y K, y una menor ingesta de calcio.

Tabla 1. Principales características de los niños con TEA y DT

	Niños con TEA (n= 105)			Niños con DT (n= 495)			p-valor* (95% IC**)		
	n(%)			n(%)					
	Total	Niñas	Niños	Total	Niñas	Niños	Total	Niñas	Niños
	105(100)	12(11)	93(89)	495(100)	229(46)	266(54)			
	Media (DS)			Media (DS)					
Edad(meses)	93.68 (14.76)	100.58 (17.47)	93.78 (14.24)	95.46 (13.51)	96.34 (13.24)	94.71 (13.72)	0.22 -4.67, 1.11	0.29 -3.61, 12.09	0.25 -5.21, 1.35
Peso (kg)	28.3 (7.64)	29.19 (6.98)	28.19 (7.75)	29.77 (7.04)	29.90 (7.29)	29.65 (6.83)	0.05 -2.98, 0.04	0.74 -4.95, 3.53	0.08 -3.14, 0.22
Altura (cm)	126.62 (9.54)	126.92 (9.30)	126.58 (9.62)	129.10 (9.03)	128.66 (8.76)	129.48 (9.25)	0.01 -4.40, -0.55	0.54 -6.86, 3.39	0.01 -5.11, -0.69
IMC (kg/m2)	17.42 (3.06)	17.88 (2.62)	17.36 (3.12)	17.67 (2.65)	17.84 (2.72)	17.52 (2.60)	0.44 -0.89, 0.39	0.96 -1.54, 1.62	0.67 -0.89, 0.58
IMC z-score	0.69 (1.50)	1.02 (1.23)	0.65 (1.53)	0.82 (1.20)	0.89 (1.19)	0.76 (1.20)	0.37 -0.51, 0.11	0.71 -0.56, 0.82	0.53 -0.46, 0.24
Kcal/día	1955 (288)	2056 (345)	1942 (279)	1961 (288)	1975 (292)	1948 (283)	0.86 -81.46, 41.47	0.62 -90.89, 252.89	0.85 -72.80, 60.80
IAS	65.32 (10.79)	65.69 (9.95)	65.27 (10.94)	66.17 (10.22)	67.01 (10.04)	65.45 (10.34)	0.43 -3.03, 1.33	0.66 -7.18, 4.54	0.89 -2.67, 2.31
Variedad de alimentos	3.72 (2.60)	3.50 (2.71)	3.75 (2.61)	3.53 (2.31)	3.44 (2.29)	3.62 (2.31)	0.45 -0.31, 0.69	0.93 -1.29, 1.41	0.65 -0.44, 0.71

*Test-t deStudent se utilizó para comparar los valores de las variables en los niños con TEA y DT (significación se estableció para $p<0.05$)

**95% IC para estimar la diferencia de medias.

IMC: Índice de masa corporal.

IAS: Índice de alimentación saludable.

La Tabla 3 del artículo (cf. capítulo Publicaciones, apartado 9.7) resume la comparación entre grupos tras ajustar por edad, sexo, peso, altura, la ingesta energética total y el tipo de dieta (de exclusión GF/CF o libre). Los niños con TEA consumieron significativamente menos cereales y productos lácteos y más legumbres y verduras. Tras la modelización, además de los nutrientes que se indican en la Tabla 2, se agregaron el zinc, magnesio y potasio que presentaban igualmente valores significativamente superiores en los niños con TEA.

La Tabla 4 del artículo (cf. capítulo Publicaciones, apartado 9.7) presenta las proporciones de ambos grupos con inadecuación nutricional en comparación con las DRIs o, en su caso, a los objetivos nutricionales para la población española del grupo de edad estudiado. Podemos observar :a) una ingesta inadecuadamente baja y común a ambos grupos de hidratos de carbono (91% vs. 87,47%), fibra (90% vs. 96.97%), vitamina D (83% vs. 84.24%) y yodo (63% vs. 65.66%), así como una ingesta excesiva de grasa (71% vs. 69,49%) en los niños con TEA y con DT, respectivamente. b) la inadecuación de la ingesta de sodio (96% vs. 100%) fue significativamente menor que en los niños con TD; c) ambos grupos consumen poco flúor; d) la mayoría de los niños

con DT consumen menos de la cantidad recomendada de vitamina E y e) la inadecuación fue proporcionalmente escasa en ambos grupos para riboflavina, vitamina A y calcio aunque fue más común en los niños con TEA.

La Tabla 5 resume el riesgo de ingesta inadecuada de nutrientes. La OR ajustada muestra que los niños con TEA tenían un mayor riesgo de no cumplir con las recomendaciones: 2,37 veces para la tiamina, 19,56 veces para la riboflavina, 1,52 veces mayor para vitamina C y 3,75 veces mayor para calcio, mientras que el riesgo de inadecuación era mayor en los niños TD para fibra, vitamina E y sodio.

4.2.5 Ingesta de grasas en niños con TEA

El artículo octavo (*“Fat intake in children with autism spectrum disorder in mediterranean area. Valencia, Spain”*), enviado a revisión a *Journal of Child Neurology*, tiene como objetivo el estudio de la cantidad y calidad de la ingesta grasa. Se ha seguido la misma metodología y utilizado la misma muestra que los artículos quinto y séptimo.

La Tabla 2 de este artículo (cf. apartado 9.8 del capítulo Publicaciones) muestra la comparación cruda de la cantidad y calidad de la ingesta grasa entre ambos grupos. La Tabla 3 (cf. apartado 9.8 del capítulo Publicaciones) refiere los resultados tras el análisis de regresión lineal múltiple. Esta modelización muestra que había diferencias mínimas en el IAS y la ingesta de AGM entre ambos grupos. Además, no hubo diferencias significativas en la grasa total, colesterol y ω -6/ ω -3. Sin embargo, los niños con TEA tenían menor ingesta de AGS ($\beta = -0,55$, 95% IC -1,04 a -0,06) y AGP ω -3 ($\beta = -0,01$, IC del 95%: -0,03 a -0,01), y un mayor consumo de AGP totales ($\beta = 0,61$, IC 95% 0,26,0,96), y superiores ratios (AGP + AGM) / AGS ($\beta = 0,15$, IC del 95%: 0,05 a 0,25), AGP / AGS ($\beta = 0,07$ IC 95%: 0,04 , 0,11) y ω 6 / ω 3 ($\beta = 7,54$, IC del 95% 2,60, 12,48) que los niños con DT.

En la tabla 4 del artículo (cf. apartado 9.8 del capítulo Publicaciones), se muestra el riesgo de incumplimiento respecto a las DRIs y/o los objetivos para la población española. En los niños con TEA, el riesgo de no cumplir los objetivos fue mayor para los AGP (OR = 1,84, IC 95% 1,13, 3,01) y menor para la relación AGP/AGS (OR = 0,42, IC 95% 0,25, 0,72). Los objetivos nutricionales para la población española fueron utilizados como puntos de corte para los AGP ω -6 y ω -3. Las ingestas de los AGP ω -6 y ω -3 fueron deficitarias y muy deficitarias, respectivamente, tanto en los niños con TEA como en aquellos con DT. Las ingestas de AGP ω -6 y ω -3 eran muy bajas (3,36 g vs. 3,28 g de AGP ω -6 y 0,14 g vs. 0,16 g de AGP ω -3 para los casos y controles, respectivamente). Como consecuencia la ratio ω -6/ ω -3 fue mucho mas elevada que los objetivos nutricionales en el 99% de los niños de ambos grupos. La ratio ω -6/ ω -3 en nuestras muestras fue 28,21 y 22,35 en los niños con TEA y niños con DT, respectivamente. Estas observaciones están desarrolladas en detalle en el apartado de Resultados del artículo ocho en la sección de Publicaciones.

4.2.6 Dieta de exclusión GF/CG en niños con TEA

La novena publicación (*“Nutritional impact of gluten and/or casein free diets in children with Autism Spectrum Disorder”*) actualmente sometida a revisión en *Journal of Pediatrics*, evalúa la ingesta de 20 niños con TEA y dieta de exclusión GF/CF comparada con 85 niños con TEA y dieta común, así como la inadecuación de cada uno de los grupos a las DRIs u objetivos nutricionales para la población española en el grupo de edad de 6 a 9 años. El total de los niños reclutados en este estudio (115) corresponden a la muestra de niños con TEA considerados como casos en los artículos precedentes. La ratio entre los niños TEA con y sin dieta GF/CF es de 23.52% (95% IC: 15.29, 34.20).

La Tabla 1 del artículo (cf. apartado 9.9 del capítulo Publicaciones) expone las principales características de la investigación y las diferencias entre los dos grupos: Los niños con TEA y dieta GF/CF presentan significativamente menor peso e IMC, así como menor ingesta energética total. Pese a ello, el IAS (que en ambos grupos se clasifica como “necesita mejorar”) no fue significativamente diferente. Del mismo modo, solo 2 (10%) de los casos y 7 (8%) de los controles presentaban una dieta pobre ($\chi^2=0.06$; $p=.80$). Tampoco se encontraron diferencias entre los dos grupos para el ítem “variedad de los alimentos”. Esta variable no mostraba diferencias entre grupos y era muy limitada. La media (DS) fue de 3.50 (2.59) vs. 3.78 (2.61) con un $p=.67$, respectivamente. Del mismo modo, no hubo diferencias entre los grupos en el porcentaje de niños que no llegan al punto de corte (≤ 11 grupos de alimentos durante 3 días) para una adecuada “variedad de alimentos”: 14 (70%) de los niños con dieta GF/CG vs. 53 (62%) de aquellos que no tienen restricciones en la dieta ($\chi^2 = 0,41$, $p = 0,52$).

Tabla1. Principales características de la investigación de los niños con TEA con y sin dieta GF/CF.

	Dieta GF/CF	Dieta no restrictiva		95% IC**	p-valor*
	Media(DS)	Media(DS)	Diferencia de medias		
Edad(meses)	91.20 (16.20)	94.03 (14.50)	-2.83	-5.29 , 10.96	.45
Peso (Kg)	24.47 (5.98)	29.17 (7.70)	-4.70	1.42 , 7.89	<.01
Altura (cm)	123.30 (11.01)	127.40 (9.05)	-4.10	-1.35 , 9.57	.13
IMC(Kg/m2)	15.92 (2.22)	17.75 (3.12)	-1.83	0.64 , 3.07	<.01
IMC z-score	-0.02 (1.16)	0.86 (1.52)	-0.88	-1.50 , -0.26	<.01
Kcal/día	1817 (298)	1987 (277)	-170	-311.66 , -28.61	.03
IAS score	67.42 (10.51)	64.82 (10.86)	2.60	-2.77 , 7.97	.33
Variedad de alimentos	3.50 (2.59)	3.78 (2.61)	-0.28	-1.59 , 1.04	.67

Test-t de Student fue usado para comparar los valores de los niños con TEA y dieta GF/CG y libre.

* $p<0.05$ fue considerado significativo.

**95%IC para la estimación de la diferencia de medias.

IMC: Índice de masa corporal

IAS : Índice de alimentación saludable.

La Tabla 2 y la Tabla 3 del artículo (cf. apartado 9.9 del capítulo Publicaciones) comparan la ingesta de nutrientes entre grupos. Como era de esperar, los niños con TEA y dieta GF/CF tienen ingestas significativamente más bajas de calcio, fósforo y ácido pantoténico, atribuibles a la exclusión de productos lácteos (aunque algunos solo parcialmente), al mismo tiempo que mostraban una menor ingesta energética total y un mayor consumo de legumbres. Igualmente, estos niños consumían más fibra, hierro, magnesio, así como un menor consumo de AGS, con una mejor *ratio* AGP + AGM/AGS y AGP/AGS que los niños con TEA sin dieta de exclusión.

La inadecuación nutricional fue comprobada en ambos grupos comparados con las DRIs o los objetivos nutricionales, si procedía (tabla 4, cf. apartado 9.9 del capítulo Publicaciones). Se observó una gran proporción de ambos grupos incumpliendo sin diferencias significativas para los hidratos de carbono (95% vs. 90.59%), fibra (80% vs. 92.9%), vitamina D (95% vs. 80%), iodo (80% vs. 58.82%), fluoruro (100% vs. 100%), sodio (50% vs. 67.07%), AGM (74.81% vs. 83.53%), AGP (76,11% vs. 61.18%) respectivamente. Para la ingesta de AGS (75 vs. 97.6%) el incumplimiento es significativamente menor en los niños con TEA y dieta de restricción. ($p=0.01$). Una gran proporción de los niños con TEA y dieta GF/CF tenían una ingesta inadecuada de calcio (95% vs. 35.3%) y en los niños con TEA y dieta común para la ingesta de grasas (50% vs. 76.47%, $p=0.04$) y la *ratio* PUFA/SFA (35 vs. 65.88%, $p=0.04$). Estos resultados están ampliamente desarrollados en la publicación de referencia.

Por otra parte, una proporción mayoritaria de niños de ambos grupos (con dieta GF/CF y dieta no restrictiva) cumplieron las ingestas recomendadas para el resto de ítems estudiados.

5. Discusión

El presente estudio es el primero transversal que analiza en España las características inherentes al Trastorno del Espectro Autista en relación con la antropometría, alimentación y nutrición de niños de 6 a 9 años de edad con dicha condición. La tasa de participación de los que cumplían los criterios de selección fue superior al 95 % lo que le dota de una elevada validez interna. Fue concebido y diseñado para establecer posibles asociaciones entre el TEA y las variables citadas.

La intención que anima estas letras que siguen es completar aquellos datos que no se encuentran en los diferentes artículos publicados y/o enviados a revisión por las limitaciones de espacio que imponen los “*journals*” a los que se remitieron.

5.1 *Selectividad Alimentaria*

En primer lugar, antes de iniciar el estudio de los datos antropométricos y nutricionales se estimó la importancia de la selectividad alimentaria, considerada una de las características nucleares del TEA, sus causas y consecuencias y por tanto posible factor que puede influir en aquellos.

En general, los estudios previos refieren problemas en la alimentación incluyendo rechazo de alimentos, variedad limitada de alimentos, alta frecuencia de ingesta de un solo alimento (resultados que no han sido observados en esta memoria) y problemas conductuales a la hora de comer como características clínicas referidas en el TEA. Diversos estudios previos definen las posibles causas de esta selectividad.

Ante todo, las interacciones entre los sistemas sensoriales y motores no pueden ser ignorados ya que un enfoque puramente conductual para tratar a estos niños negaría el impacto de dificultades sensorimotoras orales en la alimentación. Retraso y mayores problemas en las habilidades motoras tanto finas como gruesas se dan en mayor proporción que en los controles según refieren Provost B et al (2007), Ming X et al (2007) y Matson ML et al (2011). Brisson J et al (2012) refieren problemas de anticipación motora en niños con TEA frente a los de DT. Las habilidades motoras del niño no serían adecuadas para manejar la comida y la reacción conductual resultante puede ser de miedo, agresión o huida.

Del mismo modo, las dificultades en niños con “selectividad alimentaria” acompañadas de náuseas, vómitos y/o atragantamientos, podrían desarrollarse secundariamente a trastornos sensorimotores, considerando la negativa del niño como una respuesta de adaptación conductual (Overland L, 2011). Tachtman-Reilly J et al (2008) exponen, entre otros, los problemas de modulación sensorial (hipo e hiperreactiva) en su dimensión auditiva, visual, gustativa, olfativa, táctil, vestibular y propioceptiva que sobrellevan los niños con TEA. Ello podría incidir negativamente en la consecución de una dieta adecuada que desembocaría en alteraciones metabólicas que irían desde las patologías crónico-degenerativas por sobreingesta de determinados alimentos a situaciones carenciales y desnutrición por déficit de otros.

Respecto a los problemas GI, autores como Dohan FC (1966), Goodwin S et al (1971), Cade R et al (2000), Erickson CA et al (2005), Xia W et al (2010), Adams JB et al (2011), Wang LW et al (2011), Souza NC et al (2012) refieren en sus trabajos alteraciones en mayor proporción que en los niños con DT. Otros trabajos han reportado una alta prevalencia de síntomas de malabsorción (Valicenti-McDermott MD et al, 2008), sin embargo Black C et al (2002) y Whitehouse AJ et al (2011) no han encontrado tales diferencias, resultado que también concuerda con el de Ibrahim SH et al (2009), quien tras agrupar los síntomas que caracterizan los trastornos GI en cinco categorías (estreñimiento, diarrea, distensión abdominal, reflujo gastroesofágico y selectividad alimentaria) solo encontró diferencias significativas para estreñimiento y selectividad alimentaria, atribuibles al trastorno neuroconductual del TEA y no a patología digestiva primaria. Maenner MJ et al (2012) muestran que determinados comportamientos del TEA como rechazo de alimentos, entre otros, se asociaron significativamente con problemas GI, sin embargo, el rechazo era frecuente en niños con y sin desorden GI, lo que sugiere que pueden tener una utilidad limitada en su capacidad diagnóstica.

Otro factor a tener en cuenta, y no menos importante, son los problemas de masticación por patologías dentales. Los artículos que hacen referencia a la salud bucal, en concreto la prevalencia de caries, son muy escasos y con resultados dispares. Mientras que De Moor R et al (1997) no encuentran diferencias significativas entre niños con TEA y DT, Namal N et al (2007) y Subramaniam P et al (2011) refieren una menor presencia de caries en niños con TEA respecto a los controles con DT. Resultados opuestos exponen Loo CY et al (2008) y Jaber MA (2011).

Por otra parte, de no existir factores identificables de etiología orgánica o fisiológica como origen directo o indirecto de las perturbaciones en las habilidades alimentarias y conductuales [limitaciones en el procesamiento sensorial, dificultades oromotoras en la masticación y deglución y problemas GI, como procesamiento sensorial alterado (Tachtman-Reilly J et al, 2008); dificultades oromotoras (Matson ML et al, 2011); problemas gastrointestinales (GI) como estreñimiento, diarrea, distensión abdominal, reflujo gastroesofágico (Coury DL et al, 2012)], la selectividad alimentaria se puede aceptar que es manifestación de esos intereses restringidos y atribuible a la rigidez conductual (Ledford JR et Gast DL, 2006) que caracterizan el TEA. Estos problemas conductuales juegan un papel importante en los hábitos alimentarios de los niños con TEA. Su alimentación está regida por aversiones/rechazos o preferencias hacia determinados alimentos en detrimento de otros. La textura, color, sabor, forma, temperatura, e incluso, tipo de utensilios, forma y color de los envases o disposición y presentación de los platos, son algunos de los rasgos con los que se presentan. Desde una perspectiva conductual Hsu WS et Ho MH (2009) encuentran en su estudio una mayor prevalencia de comportamientos rituales a la hora de comer en los niños con TEA respecto al grupo con DT.

La etiología de los trastornos en la alimentación implicaría, por tanto, un complejo modelo de interacción biológica con la presencia de vulnerabilidades fisiológicas asociadas a una disfunción sensorial, motora, cognitiva y emocional (Lockner DW et al, 2008), de tal modo que las conductas repetitivas y lo restringido de sus intereses, una de las características nucleares del autismo, serían consecuencia de éstas. Martins Y et al (2008) y Nadon G et al (2011) también sustentan esta hipótesis.

La selectividad alimentaria, que como se comentó más arriba, no difería significativamente entre ambos grupos de niños, con y sin TEA, en nuestras observaciones, podría, según los autores citados, implicar un mayor riesgo de trastornos nutricionales y consiguientemente una alteración de las medidas antropométricas. En los niños con TEA, como ya se refirió en diversos estudios anteriores, confluyen dos circunstancias que pudieran tener una repercusión directa en los patrones dietéticos. Por una parte, el carácter restringido de intereses, entre los que se incluiría la citada selectividad alimentaria. De otra, las dietas intencionadamente restrictivas, entre ellas las de exclusión GF/CF.

Estas circunstancias podrían incidir negativamente en la consecución de una dieta adecuada que podría ocasionar alteraciones metabólicas que irían desde las patologías crónico-degenerativas por sobreingesta de determinados alimentos a situaciones carenciales y desnutrición por déficit de otros.

El primer análisis del comportamiento alimentario de niños con TEA pone de manifiesto que aceptan o rechazan los alimentos en función de su naturaleza (O'Bannion D et al, 1978). Estudios posteriores confirman esta selectividad (Ahearn WH et al, 2001; Field D et al, 2003), según los cuales más de la mitad de éstos son comedores selectivos. Ambos trabajos no cuentan con grupo control con lo cual la validez del ensayo es muy débil. La ausencia de un grupo control es una dificultad grave si consideramos que los niños con desarrollo psicomotor normal pueden también seleccionar sus alimentos y presentar manías sin que ello afecte aparentemente su estado nutricional (Davis CM, 1928). Schreck KA et al (2004, 2006) y Tomchek SD et al (2007), encuentran mayor sensibilidad olfativa y gustativa en niños con TEA. Twachtman-Reilly J et al (2008), comparando niños con TEA y niños con DT confirman que la elección alimentaria de los primeros es más limitada, corroborada por el estudio de Sharp WG et al (2010). Seiverling LJ et al (2010, 2011) refieren preferencia por las texturas blandas y semilíquidas, lo que reduce la ingesta total de bebidas. Asimismo, otros estudios han aludido a la selectividad alimentaria de los niños con TEA (Raiten DJ et Massaro, 1986; Clark JH et al, 1993; Ahearn WH et al, 2001; Ahearn WH, 2003; Najdowski AC et al, 2003; Buckley SD et al, 2005; Luiselli JK et al, 2005; Dominick KC et al, 2007; Keen DV, 2008; Martins Y et al, 2008; Schmitt L et al, 2008; Johnson CR et al, 2008; Cermak SA et al, 2010; Emond A, 2010; Maskey M et al, 2012; Zimmer MH et al, 2012), lo que podría implicar (Schreck KA et al, 2004; Twachtman-Reilly J et al, 2008) según las evidencias disponibles un mayor riesgo de trastornos nutricionales.

Sin embargo, los problemas de selectividad en la ingesta no son privativos de los niños con TEA u otras discapacidades. Kerwin, ML et al (2005) informan que aunque más del 60% de los padres encuestados indicaron que sus niños con TEA tenían fuertes preferencias alimentarias, sólo el 6,7% de estos padres describen a sus hijos como inapetentes. Aproximadamente el 25% de todos los niños sufren problemas de alimentación durante los primeros años de vida, cifra puede aumentar hasta un 80% en los niños con dificultades de desarrollo (Bryant-Waugh R et al, 2010). Sin embargo,

cabe destacar que esta situación va atenuándose con la edad aunque no desaparezca por completo. Para Nadon G et al (2011) cerca del 90% de los niños en edad preescolar y escolar con TEA no tratan la información sensorial, en particular táctil, olfativa, visual y auditiva de la misma manera que sus compañeros con DT de su misma edad.

Para Schreck KA et al (2006) los padres manifestaban que el 72% de sus hijos mostraban un repertorio limitado de alimentos y el 57% rechazo. Se rehusaron principalmente por su presentación, el uso de determinados útiles o cuando alimentos diferentes se servían en el mismo plato (48,6%). Otros factores incluyeron: las características del menaje (13,8%), la textura de los alimentos (6,5%) y problemas oromotores (23,2%). Cornish E (1998) refiere que un 70 % de los niños de la muestra estudiada eran comedores selectivos. Por su parte, Klein U et Nowak AJ (1999) muestran que el 53% de los participantes eran reacios a probar alimentos nuevos. Williams PG et al (2000) exponen quejas en el 67% de los padres, siendo dicha selectividad determinada por la textura (69%), apariencia (58%), sabor (45%), olor (36%), temperatura (22%), reticencia a probar alimentos nuevos (69%) y poca variedad alimentaria (60%). Para Whiteley P et al (2000) el 83% de los padres informaron que sus hijos ingerían un repertorio restringido de alimentos. Igualmente, Schmitt L et al (2008) encuentran que el 70 % de los niños con TEA elegían su comida en función de la textura, comparado con el 11% de los niños sin TEA. Bandini LG et al (2010) exponen que los niños con TEA exhiben más rechazo a la comida que los niños con DT (41,7% de los alimentos que se les ofrecieron frente al 18,9%). Adams JB (2011) refieren un 53 % de dieta limitada. Pese a la selectividad en el comportamiento alimentario referida en los estudios citados, ninguno encuentra que ésta afecte la cobertura de los requerimientos en energía y macronutrientes de manera grave y cuyos resultados concuerdan en líneas generales con los obtenidos en esta memoria. En el presente estudio, tanto el Índice de Alimentación Saludable, cuyo resultado fue "hay que mejorar" en ambos casos, la variedad alimentaria y el porcentaje inadecuado de nutrientes no fue significativamente diferente entre los niños con TEA y DT. En cualquier caso, no se encontraron datos que puedan confirmar una limitada variedad de alimentos en los niños con TEA diferente de la que presentan los niños con DT en este grupo de edad. Este hallazgo puede ser explicado porque los padres cuyos hijos son diagnosticados con TEA prestan especial atención y cuidados a la dieta de sus hijos.

5.2 Análisis Antropométrico

El siguiente objetivo consistió en evaluar la asociación entre los niños con TEA y las variables antropométricas. Éste es el primer estudio que describe el estado físico de los niños con TEA en España a partir de un tamaño muestral elevado.

Sobre la base de los datos disponibles en la literatura previa a este estudio, la hipótesis que se podría inferir es que el crecimiento sería diferente entre ambos grupos.

Comportamientos atípicos en la alimentación, la adopción de dietas de exclusión como la GF/CF y el peculiar estilo de vida de los niños con TEA (con diferentes niveles de actividad física, así como habilidades sociales características y la mala interacción social) son factores que implican riesgos de ingesta excesiva o insuficiente. Esto daría lugar a medidas antropométricas anormales. En el presente trabajo, se encontró que en general los valores de IMC e IMC z-score crudos de los niños con TEA no fueron significativamente diferentes a las de los niños de TD. Igualmente no hubo diferencias significativas en la ingesta de energía total, el IAS o la variable tipificada “variedad de alimentos”. El hallazgo más relevante del estudio fue que, a diferencia de algunas investigaciones previas, al categorizar a los niños por el IMC (bajo peso, saludable, sobrepeso u obesidad), la distribución del grupo con TEA estaba desplazada a valores extremos, con más niños con bajo peso u obesidad, que entre los niños de la TD. Además en el TEA, las OR ajustadas por sexo y edad para las distintas categorías de IMC mostraron un alto riesgo de tener bajo peso en los niños en general y en los chicos, pero no en las chicas, siendo sus pesos significativamente inferiores a los de los controles (niños con DT).

La razón de por qué el IMC sería distinta en los niños con TEA no está clara. En los niños de la edad estudiada, el crecimiento es muy sensible al balance entre la ingesta y el gasto energético. El comportamiento alimentario anormal en los niños con TEA podría resultar en una diferente ingesta de energía. Sin embargo, en nuestra muestra, la ingesta de alimentos no presenta un riesgo dado que las estimaciones de la ingesta de energía fue similar en ambos grupos. Por otra parte, además de afectar a la ingesta, hecho que no se presenta, es razonable suponer que estos comportamientos anormales podrían afectar el gasto de energía. Específicamente, se ha sugerido que la hiperactividad en los niños con TEA podría influir en las características antropométricas (Bolte S et al, 2002). Además, así como la actividad, también podrían presentarse

mayores niveles de estrés que conducirían a un aumento del gasto energético (Alpert M, 2007; Keen DV, 2008; Schreck KA et al, 2004). Otros mecanismos posiblemente implicados que podrían afectar el crecimiento en los niños con TEA incluyen diversas comorbilidades (por ejemplo, enfermedades gastrointestinales), la falta de apetito, o factores neuroendocrinos o genéticos (Neuschaffer CJ, 2008).

Hasta la fecha han sido escasos los estudios sobre el crecimiento de los niños con TEA y los resultados han sido inconsistentes o incluso contradictorios. Sin embargo, a pesar de estas debilidades, los datos disponibles son motivo de preocupación permanente.

Keen DV (2008) constata que una alteración importante del crecimiento estaturponderal parece muy rara, a pesar de la primera alusión al tema hace ya más de 50 años (Kanner L, 1943) y de la mención recurrente a trastornos del comportamiento alimentario. De acuerdo con nuestros resultados, existe evidencia de que los niños con TEA están en riesgo de tener bajo peso. Hace más de diez años, Lesinskiene S et al (2002) apuntaron que aunque los niños con TEA raramente tenían deficiencias de nutrientes, fueron significativamente más propensos que los niños con DT a tener problemas de alimentación y su crecimiento físico estaba retrasado. Más recientemente, varios grupos han informado de bajo peso en los niños con TEA (Al-Farsi YM et al, 2011; Marí-bauset S et al, 2013). Sadowska J et Cierebiej M (2011) observaron que en el 30 % de la muestra estudiada el peso corporal permanecía demasiado bajo, con una altura normal para su edad y sexo.

Por otra parte, Whiteley P et al (2004) encontraron un crecimiento superior a la media (en términos de altura, el peso y el IMC) en comparación con la población de referencia en la mayoría de los niños con TEA. Estudios previos han encontrado altos índices de sobrepeso y/u obesidad entre los niños con TEA (Ho HH et al, 1997; Xiong N et al, 2009; Xia W et al, 2010; Souza NC et al, 2012; Biçer AH et Alsaffar AA, 2013). La única anomalía anatómica descrita a partir de una muestra de 75 niños con TEA hace referencia a un déficit del desarrollo óseo que se manifiesta por una reducción del espesor óseo cortical (Hediger ML et al 2008; Neumayer AM et al, 2012), aunque se encontraron valores aumentados de peso, talla reducida e IMC elevada en la muestra estudiada (Hediger ML et al 2008). Memari AH et al (2012) refieren que la prevalencia de obesidad fue aproximadamente tres veces mayor en los niños con TEA respecto a los valores de referencia de las encuestas nacionales para edad y sexo. En los EE.UU.,

muchos niños con TEA tienen sobrepeso o son obesos, pero ésta es una tendencia que refleja el patrón observado en la población infantil general y se ha atribuido a los hábitos alimenticios en el país (Briefel R et Johnson CJ, 2004; Curtin C et al, 2010). Sin embargo, otros autores han llegado a la conclusión de que, a pesar de los hábitos alimenticios anormales en muchos niños con TEA, los patrones de peso son similares en estos y aquellos con TD (Lainhart JE et al, 2006; Herndon AC et al, 2009; Evans EW et al, 2012; Zimmer MH et al, 2012). Emond A et al (2010) no encuentran diferencias en los valores de peso, talla e IMC respecto a los controles, pese a que los padres de los niños con TEA informaron que eran comedores difíciles, selectivos y muy exigentes, con una introducción tardía a los alimentos sólidos y resistiéndose a probar nuevos alimentos, las mediciones de la ingesta de energía y nutrientes de los niños con TEA fue comparable a los controles de la misma edad. Herndon A et al (2009) encontraron pocas diferencias en la ingesta de nutrientes entre los niños con TEA y niños con DT, aunque aquellos eran “difíciles de alimentar” y “muy exigentes en su alimentación” y no observaron diferencias significativas para el IMC de ambos grupos. Sharp WG et al (2012), encuentran que la mayoría de niños (65 %) con TEA estaban en rango normal para su edad y sexo.

En cuanto a la altura, nuestros resultados son consistentes con los de Hediger ML et al (2008), quienes observaron que los niños con TEA tenían alturas inferiores, aunque también encontraron mayor peso e IMC. Es preocupante que estos autores también reportaran una reducción en el grosor cortical del hueso, sobre todo entre aquellos con dietas de restricción. Otros estudios previos han encontrado que los niños con TEA tienen alturas normales (para su edad y sexo) y sin diferencias significativas entre ellos y los controles (Lainhart JE et al, 2006; Emond A et al, 2010; Sadowska J et Cierebiej M, 2011).

Dentro de estos resultados contradictorios, algunos investigadores (Hyman SL et al, 2012) han informado de patrones en el IMC de los niños con TEA por edad, encontrando que los niños de 2 a 5 años tenían sobrepeso u obesidad y aquellos comprendidos entre los 6 y 11 años mostraban bajo peso, en comparación con una cohorte emparejada. Nuestros resultados son compatibles con el estudio, el más grande sobre la ingesta de nutrientes de los alimentos en los niños con TEA hasta la fecha, de Hyman SL: los niños que estudiamos y los que caen en el rango de edad más alta de este estudio, tienen un alto riesgo de tener bajo peso. Otros autores han observado los

patrones de crecimiento por sexo (Mouridsen SE et al, 2002, 2008) e informaron que los niños, pero no las niñas, con TEA tenían un IMC más bajo que sus pares con DT. Se ha sugerido que las diferencias por género pueden estar relacionados con los niveles de actividad física más bien que con los hábitos alimentarios (Bolte S et al, 2002).

5.3 Análisis Nutricional

A continuación se analizó la ingesta de los niños con TEA comparada con los niños con DT y de ambos respecto de las DRIs/objetivos nutricionales para la población española en este grupo de edad. Es importante destacar una vez más que dichas recomendaciones españolas conforman el patrón de Dieta Mediterránea. De tal modo que la mayor o menor adecuación de la ingesta de los niños con TEA tendrá como referente el modelo mediterráneo de dieta.

La dieta está constituida por una variedad de alimentos y nutrientes que son consumidos en cantidades variables componiendo un patrón dietético determinado. Aunque puedan existir diferencias en las características biológicas de los niños con TEA y DT, por lo que conocemos a día de hoy, no existen evidencias para afirmar que los niños con TEA tienen unas necesidades metabólicas distintas a los niños con DT. Por tanto, los requerimientos nutricionales se consideran semejantes a los de los niños con DT en cuanto a la exigencia de lograr una dieta adecuada (Schreck KA et al, 2004; Kranz S et al, 2006; Alpert M, 2007; Keen DV, 2008), aunque, como hemos comentado anteriormente, a la exigencia de una nutrición con las características definidas puede contraponerse una alimentación restrictiva ya desde la etapa preescolar (Dubois L et al, 2007).

En nuestra investigación partíamos de la hipótesis de que los niños con TEA tendrían una ingesta significativamente diferente que los niños con DT para los alimentos, los macro y micronutrientes. Se encontró una ingesta mayor de legumbres, verduras y hortalizas y mayor calidad lipídica en los niños con TEA. Ello confirmaría la adherencia a los patrones de la Dieta Mediterránea, propia de la región objeto de nuestro estudio y nutricionalmente diferente de la “western diet”, y que estaría propiciada por los cuidados de los padres.

Los trabajos de investigación que han estudiado la nutrición de los niños con TEA han reportado resultados contradictorios sobre el alcance de las deficiencias alimentarias en esta población. Herndon AC et al (2009) encuentran resultados consistentes con los obtenidos en nuestro estudio con mayor ingesta para frutas, verduras y menor de

lácteos en los niños con TEA respecto a los niños con DT. Sin embargo, otras investigaciones previas refieren en niños con selectividad alimentaria, como es el caso de los niños con TEA, ingesta inadecuada, por escasa, de vegetales y frutas y otros alimentos ricos en fibra tales como cereales integrales, legumbres y frutos secos, así como carnes magras (Kranz S et al, 2006; Dubois L et al, 2007; Dovey TM et al, 2008; Johnson CR et al, 2008; Emond A et al, 2010; Evans EW et al, 2012). Estos resultados serían compatibles con el diferente modelo de dieta.

Para macro y micronutrientes en nuestra memoria se observó que la ingesta de niños con TEA fue significativamente mayor que los niños con DT para la fibra, vit. B6, ácido fólico, vit. E, vit. K, hierro, zinc, magnesio, potasio y menor para el calcio.

De los estudios con los que contamos comparando la ingesta nutricional de niños con TEA y niños con DT, dos de ellos datan de hace alrededor de treinta años (Shearer TR et al, 1982; Raiten DJ et Massaro T, 1986) y dado que los criterios diagnósticos han cambiado en el tiempo transcurrido, las comparaciones con los resultados recientes deben tomarse con la debida cautela. En el clásico estudio de Raiten DJ et Massaro T (1986), a partir de un registro de siete días con 40 niños con TEA comparados con 36 con DT, pese a la selectividad, los niños con TEA tenían una ingesta significativamente mayor de energía total, hidratos de carbono, proteínas, pero no de grasa. Sin embargo, dado el tiempo transcurrido desde que se publicó su estudio y los patrones de alimentación han cambiado en ese período, se deben adoptar ciertas reservas al establecer comparaciones con los datos actuales. Levy SE et al (2007) muestran que los aportes de energía, glúcidos y lípidos en un registro de tres días no difiere de las ingestas recomendadas, aunque el consumo de proteínas es superior al igual que ocurre en el niño con DT y Adams JB et al (2011) sustentan como hipótesis en su artículo que la insuficiencia nutricional de proteínas observada, desequilibrios metabólicos o alteraciones en la digestión proteica en los niños con TEA pueden desempeñar un papel esencial en dicho trastorno. Por otra parte, Shearer TR et al (1982) e Hyman SL, et al, (2012) en un registro de tres días, refieren ingestas significativamente más bajas de energía total en los niños con TEA. Más recientemente, varios estudios (Emond A et al, 2010; Johnson CR et al, 2008; Lockner DW et al, 2008) no encontraron diferencias significativas en la ingesta nutricional (por ejemplo, energía total, proteínas, carbohidratos y grasas) en comparación con los niños con DT, a pesar de que los niños con TEA presentan más problemas de conducta durante la comida (Johnson CR et al, 2008).

Por otra parte, los niños con TEA tenían una ingesta significativamente superior que los niños con DT para niacina, tiamina y riboflavina (Raiten, DJ et Massaro T. 1986). Otros estudios refieren menor ingesta de vit. A (Raiten, DJ et Massaro T, 1986; Hyman SL et al, 2012; Shearer TR et al, 1982), vit. C (Raiten, DJ et Massaro T, 1986; Emond A et al, 2010; Hyman SL et al, 2012; Shearer TR et al, 1982), Vit. D (Emond A et al, 2010) o riboflavina (Hyman SL et al, 2012; Shearer TR et al, 1982). Por último, Raiten, DJ, Massaro T. (1986) encontraron una ingesta significativamente más elevada de calcio, fósforo y hierro. Sin embargo, Hyman SL et al (2012) a pesar de haber encontrado la ingesta significativamente más baja de calcio, zinc y fósforo, llegaron a la conclusión de que los niños con TEA consumen una cantidad similar de nutrientes que los controles. Iguales resultados refieren Shearer TR et al (1982) aunque la dieta de restricción GF/CF no estaba tan implantada como alternativa dietética en aquellos años. Latif A et al (2002) en su estudio encuentran una alta prevalencia de deficiencia de hierro en niños con TEA al igual que Herndon A et al (2009). Dosman CF et al (2007) refieren que el 69 % de los niños con TEA en edad preescolar y el 35% de los de edad escolar tenían ingesta deficiente de hierro. Bilgiç A et al (2010) encuentran también que los valores de hierro eran significativamente bajos en una muestra de niños con TEA en comparación con los datos de los niños con DT en edad preescolar. Estos resultados difieren de los encontrados por Reynolds A et al (2012) y que no hemos encontrado tampoco en nuestro estudio.

Nuestra segunda hipótesis contemplaba que la adecuación nutricional a las DRIs y/o a los objetivos nutricionales para la población española para el grupo de edad estudiado, sería diferente en los niños con TEA y con DT. Sin embargo, solo se encontró que la ingesta de sodio era inadecuadamente elevada por la mayoría de niños de ambos grupos. Por otro lado, un menor número de niños con TEA consumen menos de la cantidad recomendada de vitamina E. Los niños con TEA muestran una ingesta de riboflavina, vit. A, y calcio deficiente con mas frecuencia que los niños con DT.

Estudios previos (Zimmer MH et al, 2012) refieren una baja ingesta de proteínas o encuentran (Cornish, E. 1998; Levy SE et al, 2007; Sadowska J et al, 2011; Souza NC et al, 2012) un desequilibrio de macronutrientes con ingesta de lípidos y proteínas superior a las recomendaciones. Por último, otros observan que la ingesta de energía, las grasas, las proteínas eran adecuadas en la mayoría de los niños con TEA (Levy SE et al, 2007; Xia W, et al, 2010). Varias investigaciones (Hyman SL et al, 2012;, Kranz S et

al, 2006, Sadowska J et al, 2011, Herndon AC et al.,2009) informan de resultados similares a los nuestros con una baja ingesta de fibra, en comparación con el DRIs.

Igualmente, (Cornish E et al, 1998;. Moore C et al., 2004; Lindsay RL et al, 2006; Hediger ML et al,2008; Herndon AC et al.,2009; Sadowska J et al., 2011; Hyman SL et al, 2012; Zimmer MH et al, 2012; Neumeyer AM et al, 2013) muestran resultados similares a los nuestros para la ingesta de vitamina D, inferior a las recomendaciones nutricionales.

Por otra parte, aunque en nuestro estudio se refiere una ingesta adecuada de vit. E, estudios anteriores (Suitor CW et al, 2002; Herndon AC et al.,2009), refieren ingestas inferiores a las recomendadas en la mayoría del grupo de niños con TEA.

En cuanto al resto de vitaminas, mientras algunos estudios han observado que la niacina, vit. B1 y vit. B2 eran adecuadas en la mayoría de los niños con TEA (Xia W, et al, 2010), otros encuentran que una proporción elevada de niños con TEA tenían una ingesta inferior a la recomendada de riboflavina, niacina o a. pantoténico (Shearer TR et al.,1982; Cornish, E.1998; Lindsay RL et al, 2006, respectivamente). Además, se encontró una baja ingesta de vit. B12 (Zimmer MH et al 2012), vit. B6 (Cornish, E, 1998; Xia W et al, 2010) y folato (Cornish, E, 1998). Por el contrario, Sadowska J et al, (2011) encuentra valores adecuados para las vitaminas hidrosolubles (vitaminas del grupo B, vit. C y vit. K). Otros autores muestran que las ingestas fueron inferiores a los valores nutrimentales de referencia para la vit. A (Xia W et al, 2010) y Sadowska J et al (2011) refieren ingestas adecuadas. También se encuentran ingestas inferiores para vit. C en Cornish, E (1998) y Xia W et al, (2010) o vit. K (Lindsay RL et al, 2006). A pesar de esto, sin embargo, su tasa de crecimiento no fue en general afectada (Xia W et al, 2010).

Estudios previos encontraron una ingesta de calcio inferior a las DRIs (Ho HH et al, 1997; Cornish, E. 1998; Suitor CW et al, 2002; Briefel R et al, 2004; Johnson CR et al, 2008; Herndon AC et al.,2009; Bandini LG et al, 2010; Sadowska J et al, 2011).

Otros autores (Ho HH et al, 1997; Cornish, E. 1998; Dosman CF et al, 2007; Johnson CR et al, 2008; Herndon AC et al, 2009; Bilgiç A et al, 2010; Xia W et al, 2010; Sadowska J et al, 2011) informan que los niños con TEA eran mayoritariamente deficitarios en hierro y no cumplían las DRIs. Sin embargo, tanto Shearer TR et al (1982) como Reynolds A et al, 2012 muestran resultados que coinciden con nuestras observaciones y que difieren de estos hallazgos previos.

Varios autores observaron resultados mixtos para el magnesio respecto a las DRIs: desde aquellos que refieren una ingesta adecuada (Xia W et al, 2010; Sadowska J et al, 2011; Zimmer MH et al, 2012) hasta los que encuentran inferiores a las recomendaciones en la mayoría de niños con TEA (Levy SE et al, 2007). Respecto a otros minerales, Xia W et al (2010) y Zimmer MH et al (2012) refieren inadecuación por déficits en zinc. Sadowska J et al (2011), observan ingesta elevada de zinc, sodio y fósforo, si bien estos valores no fueron significativamente diferentes que el resto de la población de referencia. Por último, Lindsay RL et al, 2006 refiere que, por regla general, las ingestas medias de macronutrientes, vitaminas y minerales excedían las DRIs, mientras que, por el contrario, Ho HH et al (1997) observaron que la mayoría de los niños con TEA no cumplía con las ingestas de nutrientes recomendadas en general.

Por último, en la tercera hipótesis, a pesar de la insuficiencia de la ingesta de uno o más de los macro y micronutrientes en nuestra muestra y en varios de los estudios identificados, la diferencia en el IAS y en la "variedad de alimentos" entre los grupos, no fue significativa en nuestra investigación, clasificándose la dieta como "necesita mejorar" en ambos casos. Estos resultados cuantitativos son compatibles con varios resultados de estudios previos (Raiten, DJ et Massaro T, 1986; Johnson CR et al, 2008; Lockner DW et al, 2008; Hyman SL et al, 2012) aunque estas investigaciones no hacen mención expresa a estas variables. Recientemente, dos artículos (Graf-Myles J et al, 2013; Johnson CR et al, 2014) han estudiado explícitamente la relación TEA e IAS. El primero, que coincide con nuestros hallazgos, no encuentra diferencias entre ambos grupos. El segundo (que no contó con controles) refiere que los niños con TEA comen una gama más estrecha de alimentos, directamente proporcional a la severidad de la condición. Este resultado no es comparable con nuestros resultados por cuanto en esta memoria solo se ha considerado el diagnóstico y no su severidad.

Además, las puntuaciones en el componente 10 del IAS ("la variedad en la dieta") no fueron significativamente diferentes, un hallazgo que puede ser explicado por la especial atención y cuidados en la dieta que los padres dedican a los niños. En cualquier caso, no se encontraron datos que confirmen la limitada variedad de alimentos en los niños con TEA.

El papel desempeñado por la dieta en el desarrollo cognitivo infantil y la salud mental en general es de creciente interés para pacientes, padres, profesionales de la salud y responsables de políticas públicas. Sin embargo, estos trastornos son complejas condiciones en las que los factores ambientales, entre ellos nutricionales, juegan un importante papel. Por ello se ha profundizado en el estudio dietético, considerado la necesidad de conocer las características del perfil y la calidad de la ingesta lipídica en los niños con TEA.

Cualquier análisis de la ingesta de grasas debe contemplarse desde una doble perspectiva: por un lado, las grasas (su cantidad y su calidad) desempeñan un papel esencial en el neurodesarrollo, especialmente en la infancia, el período estudiado; y por otro, una ingesta desequilibrada de grasas puede aumentar los riesgos metabólicos asociados con la aparición de enfermedades crónico-degenerativas (enfermedad cardiovascular, hipertensión arterial, síndrome metabólico, diabetes, dislipemias, obesidad, entre otras) a partir de la tercera o cuarta década del ciclo vital, si no antes (Must A et al. 2003; 2009). Por ejemplo, Meiri G et al (2009) y Kim EK et al (2010) observaron tasas significativamente mayores de dislipemia en los niños con TEA que en los niños con DT, que atribuyen a una mayor ingesta de grasa o alteraciones en el metabolismo de los lípidos.

Pocos estudios se centran en el consumo espontáneo a través de la dieta (aceites vegetales, frutos secos y pescado). Observaciones previas han destacado el papel de los distintos componentes lipídicos de las grasas ingeridas. El colesterol es esencial en la producción de esteroides neuroactivos (v.g. pregnanolona, androsterona, progesterona, DHEA y estradiol), el desarrollo de las membranas de mielina y en el desarrollo embrionario y fetal (Aneja A et al, 2008). Dentro de los Ácidos Grasos Poliinsaturados (AGP), la fuente de ácido linoleico (LA) y α -linolénico (ALA), es enteramente nutricional por lo que se consideran esenciales (Wainwright PE, 2002; Forbes D et al, 2012). El ALA se convierte en ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA) dentro del grupo de ácidos grasos omega-3. Del mismo modo, LA se convierte en ácido araquidónico (AA), que representa el grupo de ácidos grasos omega-6. La conversión de los precursores a ácidos ω -6 y ω -3 se lleva a cabo mediante una cascada metabólica en la que intervienen enzimas de elongación y desaturación (Tamiji J et al, 2010). Schuchardt JP et al (2010) describen las funciones metabólicas esenciales de ácidos grasos poliinsaturados ω -6 y ω -3 y su ratio, dada su

participación en numerosos procesos neuronales, tales como el mantenimiento de la integridad de la membrana celular, la modulación hormonal e inmunológica, y la regulación de la expresión génica. Estos mecanismos acontecen no sólo en la fase de desarrollo sino en las distintas etapas de la vida (Uauy R et al, 2006).

El crecimiento normal del cerebro y el desarrollo en los bebés y los niños requieren la ingesta alimentaria de ω -3 como uno de los principales componentes estructurales de las membranas celulares neuronales y el DHA, en particular, parece estar implicado en el desarrollo de la cognición en los lactantes (Bourre JM et al, 1991). El DHA es un componente estructural principal de las membranas celulares de todo el organismo, particularmente de las neuronas del cerebro. El DHA se encuentra predominantemente en los fosfolípidos, mientras que el EPA se encuentra principalmente en ésteres de colesterol, triglicéridos y fosfolípidos (Kidd PM, 2007). La homeostasis de los AGP puede estar alterada en el TEA como resultado de déficits y/o desequilibrios en la ingesta, defectos genéticos, alteración de la función de los enzimas implicados en su metabolismo, o la influencia de diversos agentes ambientales (Simopoulos A, 2002; Chauhan A et al, 2004; James SJ et al, 2004; Richardson AJ, 2004; Ming X et al, 2005; Sliwinski S et al, 2006; Amminger GP et al, 2007; Meiri G et al, 2009).

Wiest MM et al (2009) refieren que el DHA era significativamente menor en plasma de niños con TEA, que pueden contribuir al trastorno y sugieren una baja ingesta o una alteración de la función de los enzimas involucrados en su metabolismo. Bell JG et al (2010) no encuentran alterados los fosfolípidos eritrocitarios si bien se encuentra aumentada la ratio AA/EPA en niños con TEA respecto a los niños con DT. Ello sugeriría que un desequilibrio en los AGP puede estar presente en una subpoblación de sujetos con TEA.

En nuestras observaciones la ingesta de ácidos grasos ω -6 y ω -3 era escasa y muy escasa respectivamente. Ello requeriría la suplementación de ambos ácidos, a pesar de que Clayton EH et al (2007) y Politi P et al (2008) refieren que la ingesta de ω -6 y ω -3 no proporcionaba una mejoría conductual en los niños con trastornos del neurodesarrollo. Gadot N (2008) y Lakhani SE et al (2008) refieren ingestas insuficientes de ω -6 y ω -3 y que coinciden con nuestras observaciones. Para Gadot N (2008) la evidencia de la eficacia de suplementación con ω -3 es débil y solo lo sería en presencia de un defecto del metabolismo de los fosfolípidos en el desarrollo del tejido neural. Por el contrario Sliwinski S et al (2006) refieren alta ingesta de ω -3 con

descenso de la relación ω -6/ ω -3 y sugieren que estos resultados podrán participar en la fisiopatología del TEA. Sin embargo, Wertz PW (2009) encuentran que la ratio ω -6/ ω -3 es de 20:1, propia de la dieta occidental típica como resultado de cambios en los hábitos alimenticios en los últimos 50 años (Schuchardt JP et al, 2010). Ratios similares se obtuvieron en nuestro estudio (28,21 y 22,35 en niños con TEA y DT, respectivamente), a pesar de que diversas líneas de investigación indican que una ratio 4:1 es la óptima (Simopoulos A, 2002; Schuchardt JP, 2010). Ello requeriría más que la disminución de la ingesta de ω -6, aumentar la ingesta de ω -3. Cabe destacar que Lakhan SE et al (2008) indican que las deficiencias en ω -3 son comunes en la población general en los países desarrollados, especialmente entre las personas con trastornos del neurodesarrollo.

Amminger GP et al (2007) y Meiri G et al (2009) refieren deficiencias o desequilibrios en los ácidos grasos poliinsaturados. Estos pueden contribuir en la infancia a la aparición de trastornos del neurodesarrollo y la suplementación con ω -3 puede ser un recurso efectivo para los niños con TEA. Para Bent S et al, (2011) no existe suficiente evidencia científica que determine que los suplementos con ω -3 son seguros y eficaces para el TEA. Tomlinson B et al (2010) refieren que los trabajos publicados hasta la fecha muestran resultados contradictorios y no justifican la suplementación como tratamiento en el TEA.

Igualmente, los ácidos grasos ω -3 son precursores de eicosanoides (prostaglandina E_3 , tromboxano A_3 y prostaciclina), con actividad vasodilatadora, inhibidora de la agregación plaquetaria y antiinflamatoria. Los ω -6 (A. Linoléico, A. Araquidónico) son precursores de las prostaglandinas E_1 y E_2 y tromboxanos A_1 y A_2 , con un destacado papel en la función proinflamatoria, agregación plaquetaria, vasoconstricción y, como consecuencia, en la regulación de la tensión arterial, reactividad vascular y coagulación. Igualmente participan en la función inmune (Mc Namara RK et al; Martinez-Gonzalez MA et al, 2008), de tal modo que un nivel proinflamatorio bajo mantenido en el tiempo se asocia con un incremento del riesgo de determinados tipos de cáncer, síndrome metabólico, diabetes, hiperlipemia, obesidad, HTA y ECV entre otros (Keys A, 1980; Mozaffarian D et al, 2011). Igualmente, una ingesta adecuada de ω -6 y ω -3 disminuye el riesgo de enfermedades crónico-degenerativas, mientras que desequilibrios en la ingesta de ambas familias de ácidos grasos esenciales constituye un factor de riesgo (Simopoulos AP, 2002).

5.4 Análisis de la dieta GF/CF

Un caso particular, pero no por ello menos importante, de alimentación en los niños con TEA es el que trata de las dietas intencionadamente restrictivas. Considerando que las intervenciones disponibles no constituyen un tratamiento curativo, aunque es cierto que son posibles avances importantes (Francis K, 2005), muchos padres se han volcado en tratamientos alternativos (Levy SE et al, 2005; Harrington JW et al, 2006; Hanson E et al, 2007) sin más justificación que la frustración y angustia producida ante tal diagnóstico y con el agravante de que son percibidos generalmente como desprovistos de riesgos. Entre estos cabe citar los suplementos vitamínicos en megadosis, la administración de secretina, antibióticos y antifúngicos, la exclusión de las vacunaciones (Fombonne E, 2001), la administración de quelantes y las dietas de restricción, fundamentalmente de gluten y caseína (Alpert M, 2007), dietas que son el objeto de nuestro estudio y que según diversos autores (Whiteley P et al, 2013) pueden corregir determinadas comorbilidades que lo acompañan así como una mejoría del propio trastorno. En conexión con lo expuesto, Whiteley P et al, (2013) afirman, sin embargo, que no se han establecido criterios de intervención universales que permitan entender las diferencias de respuesta ante la dieta de exclusión GF/CF. Ello sería atribuible a los propios patrones diferenciales de desarrollo que caracterizan el trastorno, fruto de un endofenotipo específico relacionado con la dieta. La dieta GF/CF es actualmente una forma popular de tratamiento complementario y alternativo entre los padres de niños con TEA. La sensibilidad al gluten en niños con TEA se planteó por primera vez en 1979 (McCarthy DM et Coleman M, 1979). Erickson CA et al (2005) hicieron referencia a ella en una revisión. Mas recientemente, en las revisiones de Akins RS et al (2010), Mulloy A et al (2010, 2011) y Marí-Bauset S et al (2014) se muestran observaciones previas que estudian la dieta de exclusión GF/CF. En éstas, para valorar la efectividad de la dieta de exclusión se consideraron las variables conductuales (comunicación verbal y no verbal, estereotipias, conductas disruptivas) o las biomédicas (péptidos urinarios, anticuerpos antigliadina y antiendomiso). Ninguno de los artículos recuperados en estas revisiones fue capaz de proporcionar pruebas concluyentes para recomendar la dieta de exclusión GF/CF.

A este respecto, la falta de un tratamiento eficaz ha despertado un inusitado interés por avanzar y descubrir métodos eficaces de intervención, aunque también ha producido en ocasiones desorientación, falsas expectativas y abusos, como ocurre al

recurrir a los medios de comunicación y las nuevas tecnologías de la información, especialmente Internet. Scullard P et al (2010) evaluaron la exactitud y fiabilidad de los consejos médicos en estos medios y refieren que ningún sitio patrocinado daba información correcta, en las páginas especializadas solo un 55 % de los datos eran fiables y únicamente las gubernamentales informaban de manera veraz en su totalidad. Para Di Pietro NC et al (2012) el 20% de las páginas de Internet eran incorrectas o irrelevantes, pero con un convincente respaldo pseudocientífico.

La transmisión de información útil y bien documentada se acompaña, según los autores mencionados, de una difusión sin control de propuestas no contrastadas o demostradas, basadas en información testimonial o anecdótica pero muy persuasivas emocionalmente, sobre todo en personas particularmente predispuestas. Sin embargo, la eficacia de un tratamiento debe definirse en función de la evidencia científica procedente del diseño metodológico del estudio, de su validez interna, consistencia y replicabilidad, así como de la utilidad clínica -sinónimo en este caso de efectividad- que hace referencia a la aplicabilidad práctica del mismo en la vida real, es decir, fuera de las condiciones especiales de los estudios de investigación (CCNE, 2007).

La hipótesis opioide es la comúnmente citada apoyando la dieta GF/CF. Ésta, implica la acción de neurotransmisores (Amidon GL et al, 1994) y según la cual, péptidos con actividad opioide serían liberados en el intestino. Tras la digestión de determinadas proteínas, éstos atravesarían intactos la mucosa intestinal (Daniel H, 2004), que podría estar alterada por factores inmunológicos, por incremento de la permeabilidad o por lesión en el caso de la celiaquía. Transportados por vía sanguínea atravesarían la barrera hemato-encefálica y llegando al SNC su exceso perturbaría el funcionamiento cerebral (Janecka A et al, 2008).

El SNC produce fisiológicamente agonistas opioides (endógenos). Comprenden una veintena de neuropéptidos distribuidos en tres grupos (endorfinas, encefalinas y dinorfinas) que proceden de la hidrólisis parcial de precursores distintos y que actúan sobre tres familias de receptores (delta, kappa y mu). Todos ellos tienen un efecto analgésico central y dependiendo del opioide implicado y su receptor específico pueden presentar efectos euforizantes, acción sobre la función cognitiva, sobre el comportamiento alimentario, la actividad locomotriz, el olfato, la respiración, las secreciones neuroendocrinas, la motilidad intestinal o la diuresis. Están compuestos por cadenas de, al menos, cuatro aminoácidos (Bodnar RJ, 2007). La hidrólisis de las

proteínas contenidas en los cereales y la leche darían lugar a neuropéptidos exógenos (exorfinas) tales como la beta-casorfinina procedente de la caseína o las gluteomorfinas procedentes del gluten. También se encuentran neuropéptidos con función opioide en la beta-lactoglobulina y en la alfa-lactoalbúmina (Chabance B et al, 1998). Así mismo, otras proteínas de origen animal y vegetal son fuentes de péptidos opioides:

1. Las cadenas beta, gamma, delta y épsilon de la hemoglobina producen hemorfinas.
2. La albúmina bovina origina serorfinina.
3. Del citocromo b, presente en las mitocondrias de todas las células nucleadas, se obtiene citocrorfinina presente en pescados, legumbres y carnes.
4. En el arroz y el maíz también se aíslan proteínas fuente de péptidos opioides.
5. De la soja resultan las soymorfinas.
6. La rubisco (ribulosa-1,5-bisfosfato carboxilasa oxigenasa). Esta enzima foliar tiene un doble comportamiento que justifica su nombre, catalizando dos procesos opuestos: primero, la fijación del CO₂ a una forma orgánica en la fotosíntesis, lo que justifica su clasificación como carboxilasa y segundo, la fotorrespiración, en la que actúa como oxigenasa del mismo sustrato. La RuBisCO es la proteína-enzima más abundante en la biosfera.

Las fuentes de péptidos agonistas opioides son, pues, muy abundantes en alimentos tanto de origen animal como vegetal.

Se debe subrayar, sin embargo, que las exorfinas muestran una débil afinidad por los receptores opioides, y constatar, igualmente, que en las proteínas alimentarias existen también secuencias de aminoácidos con actividad antagonista de los receptores opioides que, además, no se han tenido en cuenta pese a que su existencia era conocida desde tiempo atrás (Zioudrou C et al, 1979). La presencia de una secuencia con actividad opioide potencial en la estructura primaria de una proteína ingerida no implica que sea liberada en su totalidad en el curso de la digestión bajo la forma de un péptido biológicamente activo (Schmelzer CH et al, 2007) ni que lo sea, si acaso, en cantidad suficiente para producir un efecto fisiológico. Además, se debe considerar que las células de la mucosa están estrechamente unidas, sin solución de continuidad con una restringida capacidad de difusión paracelular y no permiten el paso más que a moléculas de bajo peso molecular, de tal modo que un dipéptido pasa más fácilmente que un

tetrapéptido (Adson A et al, 1994). Los datos experimentales igualmente confirman la ausencia de péptidos opioides en concentración anormal en plasma y en el sistema nervioso de pacientes con TEA (Nagamitsu S et al, 1997; Lennernäs H, 2007).

Por lo que se refiere a la excreción urinaria la utilización de métodos más sensibles y específicos que los utilizados hasta ahora (espectrometría de masas acoplada a HPLC: LC-MSMS) no ha permitido detectar péptidos opioides en orina de autistas (Alcorn A et al, 2004; Sponheim E et al, 2006; Dettmer K et al, 2007; Cass H et al, 2008).

Dohan FC fue el primero en establecer una relación entre la frecuencia y gravedad de la esquizofrenia y la ingesta de alimentos con gluten y lácteos. Su exclusión mejoraba los síntomas y su reintroducción los agravaba (Dohan FC, 1966; Dohan FC et Graberger JC, 1973).

Panksepp JA (1979) postuló que las alteraciones del comportamiento en el curso del TEA son resultado de una activación anormal del sistema opioide debida a la presencia de un exceso de agonistas a nivel cerebral.

En líneas generales, los resultados obtenidos en nuestro trabajo a partir de 20 niños sometidos a la dieta de exclusión GF/CF comparados con 85 niños con dieta libre, ambos diagnosticados de TEA, solo ponen de manifiesto que las variables antropométricas y nutricionales eran compatibles con dicha dieta de exclusión: Menor peso, índice de masa corporal, déficit en la ingesta de calcio y la ingesta energética total total, fundamentales en esta etapa de continuo crecimiento estaturoponderal. Pese a ello, estos niños tienen una ingesta menor de sal y superior calidad lipídica e ingesta de fibra que los niños con TEA y dieta libre, observándose una mayor adherencia a lo que se considera una dieta “moderada” o saludable, entendida como aquella que limita la ingesta de determinados nutrientes considerados marcadores precoces de alteraciones fisiopatológicas crónico-degenerativas futuras. Igualmente, presentan una mayor ingesta de fitosteroles (IC 95% 2,11 a 49,02, $p=0,03$) procedentes de frutos secos, cacahuets, almendras y nueces, y del aceite de maíz, girasol y soja, fundamentalmente que los niños con TEA y dieta libre. Lo mismo cabe decir del consumo reducido de cafeína presente en las bebidas a base de cola (IC 95% -2,78 a -1,26, $p=0,001$) o de la Teobromina del cacao (IC95% -38,13 a -6,91, $p=0,007$).

Los déficits nutricionales que se han expuesto a lo largo de este trabajo han sido motivo sugerente de controversias respecto a sus causas. El debate se centra fundamentalmente en atribuir su origen a la propia dieta de exclusión, a la selectividad

alimentaria en el TEA (que en nuestras observaciones no hemos encontrado) o bien a un síndrome malabsortivo de nutrientes asociado a la condición autista (Steward C et Latif A, 2008).

Por último indicar que desde una perspectiva conductual puede darse el riesgo de déficits añadidos de socialización e integración para los niños sometidos a esta dieta tan restrictiva.

5.5 Limitaciones de los estudios examinados

5.5.1 Problemas conceptuales y de validez de constructo

En los artículos recuperados, la "selectividad alimentaria" es un término polisémico que hace referencia bien a rechazar los alimentos, a un repertorio limitado de los mismos o a la ingesta frecuente de un único alimento. También se aplica para clasificar los alimentos en función de sus componentes nutricionales (rico en proteínas o grasas) o características organolépticas (espeso, blando, duro, dulce o salado).

Tampoco hay criterios uniformes a la hora de definir los “problemas en la ingesta”, que oscilarían en un amplio espectro desde leves problemas que no implican riesgos considerables para la salud, pasando por aquellos que son relevantes por implicar un peligro de desnutrición o sobreingesta, hasta la necesidad de intervención con sonda de alimentación. El mismo conflicto terminológico se presenta al no definir los distintos síntomas GI (estreñimiento, diarrea, distensión abdominal, reflujo gastroesofágico y selectividad alimentaria). Todo ello dificulta la evaluación homogénea de los resultados de los distintos estudios revisados generando riesgo de sesgos. Siendo hasta ahora limitada e incompleta, falta una definición normalizada de este constructo.

Igualmente, los artículos que tratan la dieta GF/CF refieren intervenciones de duración variable y generalmente cortas, aunque pueden abarcar desde pocas semanas hasta meses. Algunos adolecen de falta de comparación pre y post-tratamiento. El mismo riesgo de sesgo puede presentarse en las variables conductuales donde padres o cuidadores identifican recuerdos distorsionados por el tiempo. También pueden apuntar percepciones subjetivas en el comportamiento de los participantes por el solo hecho de estar incluidos en un ensayo por la ausencia de cegamiento. Asimismo, el efecto placebo también podía alterar los resultados. Igualmente no valorar explicaciones alternativas como riesgo de sesgo de confusión dado que la mejoría conductual puede ser debida al

propio desarrollo y a la terapia conductual aplicada y no a las intervenciones dietéticas (v.g. la dieta de exclusión GF/CG) “per se”.

5.5.2 Limitaciones metodológicas

Los artículos recuperados presentaban, casi en su totalidad, problemas de validez bien por no contar con grupo control, tratarse de estudios de un solo individuo, datos anecdóticos, presencia de grupos heterogéneos por diferentes edades, tamaño muestral reducido, criterios de inclusión no detallados o no tener en cuenta la variabilidad fenotípica interindividual.

Del mismo modo, la comparación de nuestros resultados con los observados en los artículos comentados debe tomarse con la debida cautela. La inexistencia de criterios comunes a la hora de elaborar las tablas nutricionales de los distintos países a los que pertenecen los autores de los trabajos recuperados, puede llevar a resultados dispares a la hora de establecer comparaciones de adecuación/inadecuación en las ingestas. Este problema, también puede darse por los diversos subgrupos de edad establecidos en las distintas tablas para las recomendaciones nutricionales según Estados u Organismos Internacionales. Así, por ejemplo, EE.UU. (4-8, 9-13 años); FAO/OMS (4-6, 7-9 años); Unión Europea (4-6, 7-10 años) y España (4-5, 6-9 años). Del mismo modo, la disponibilidad y el consumo de alimentos enriquecidos o fortificados no se detallan en todos los “papers”. Por último, los autores estudiados utilizan valores de corte no homogéneos para definir la adecuación/deficiencia de las ingestas. Sin ánimo de ser exhaustivos, mientras que unos trabajos (Herndon AC et al, 2009), toman como referencia el 100% de las DRIs, otros, (Johnson CR et al, 2008) consideran el 80%. Ello puede dar lugar a estudios que producen resultados que no son directamente comparables, y posible causa de resultados aparentemente dispares.

Igualmente, considerados los escasos estudios previos que toman en consideración el IAS y la “variedad de alimentos” como marcadores nutricionales a pesar de su relativa sencillez de interpretación para la homologación de resultados, se necesitan más estudios para validarlos como indicadores de riesgo de ingestas deficientes o excesivas de nutrientes.

Por último, en las encuestas nutricionales pueden darse limitaciones inherentes al registro de tres días, práctica estándar (Barret-Connors E, 1998; IOM, 2001; Martin-Moreno JM, 2007) que, sin embargo, es posible que no sea adecuada para representar la ingesta total, especialmente de aquellos nutrientes con una gran variabilidad interdía

como la ingesta de hierro o vitamina A. El reducido tamaño muestral de muchos de los artículos también puede dificultar la detección de diferencias en nutrientes como calcio, niacina o vit. D. Ambas circunstancias pudieron haber sido controladas utilizando estrategias estadísticas adecuadas.

5.5.3 Limitaciones estadísticas

La mayoría de los artículos revisados utilizaron métodos estadísticos bivariantes recurriendo a la diferencia de medias cuando se trata de variables cuantitativas o bien a la comparación de proporciones cuando se trata de variables categóricas. No se tuvieron en cuenta variables de confusión como el sexo, edad, peso, talla,...entre otras, lo que redundaría en una menor potencia estadística de los estudios comparados. Todo ello conduciría a resultados sesgados por terceras variables no consideradas.

5.6 Limitaciones de nuestro estudio

En el proceso de revisión, la búsqueda bibliográfica ha podido producir una recuperación incompleta de los artículos, así como la propia revisión estar sujeta al sesgo de información.

Por otro lado, utilizando repetidos registros de 3 días a lo largo de un período de tiempo determinado se hubieran podido evitar problemas de estacionalidad y aumentar la potencia del estudio combinados, además, con un cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos (CFCA). Estos, al valorar la ingesta a largo plazo habrían proporcionado una mejor estimación de la ingesta diaria y la distribución de nutrientes. Sin embargo, nuestras observaciones fueron capaces de detectar diferencias en la ingesta de nutrientes debido a los enfoques probabilísticos utilizados.

Igualmente, pese a nuestro empeño, se han podido incluir consumos erróneos de alimentos debidos al programa informático nutricional, o a una deficiente información en los envases de los productos manufacturados, o bien, a la hora de establecer las valoraciones por pesada o en unidades caseras.

Se han excluido las ingestas de aquellos niños cuyos padres no completaron las encuestas. Los niños cuyos padres estaban más motivados y que completaron los registros pudieron ingerir alimentos en cantidad y diversidad que podrían diferir de aquellos que no completaron el cuestionario. Sin embargo, el posible sesgo es poco probable, dado que tanto en los casos como en los controles sólo se incluyeron aquellos con los registros dietéticos íntegros.

Otra posible limitación es que se excluyeron los niños que toman suplementos dietéticos. Sin embargo, ésta era uno de los criterios de exclusión con el fin de poder realizar posteriores intervenciones de modo individual en función de las necesidades reales de nutrientes.

Otro posible inconveniente de este estudio es el uso de los niños con DT como población sana de referencia, si bien, a día de hoy y por lo que se conoce, no existen evidencias para afirmar que los niños con TEA tengan unas necesidades metabólicas distintas a los niños con DT. Del mismo modo, se podría suponer que las DRIs deben ser diferentes para los niños con TEA aunque, hasta el momento, no se han propuesto recomendaciones alternativas. Igualmente el diseño transversal impide inferir relaciones causales entre el estado ASD y las variables estudiadas

Los niños superaron considerablemente a las niñas en la muestra con TEA. Como se señaló anteriormente, sin embargo, este fue un reflejo de la relación en los centros escolares y está en línea con la proporción de sexos conocida en el trastorno. Además, hay que destacar que las muestras comparadas no sólo estaban ajustadas por edad y sexo, sino también tenían características similares en términos de estatus socioeconómico, zona de residencia, grupo étnico y condiciones de vida, así como que en el estudio, los datos de casos y controles fueron obtenidos en paralelo. A pesar de que este desequilibrio no estuvo presente en la muestra de niños con TD, se tuvo en consideración que las recomendaciones dietéticas en España para el grupo de edad estudiado (6-9 años) son las mismas para los niños y las niñas.

Sin embargo, creemos que nuestro estudio tiene una fuerte validez interna, hubo una tasa de abandono baja, y se hicieron grandes esfuerzos para asegurar que la percepción de la información para la evaluación nutricional fuera de alta calidad. Los padres mostraron un gran interés en el estudio desde el principio y fueron entrenados extensa e intensamente con probada capacitación. También contaron con apoyo permanente en la realización de los registros de alimentos. Estos factores compensarían el posible sesgo de selección que podría imponer limitaciones en la generalización y la validez externa de los resultados. Igualmente, nuestro estudio también fue sustancialmente mayor que investigaciones previas en España.

6. Conclusiones

6.1 Niños con TEA vs. niños con DT

1) La selectividad alimentaria no es un problema privativo de los niños con TEA sino que es compartido también por los niños con DT. En ambos grupos el IAS es clasificado como “necesita mejorar”, solo una proporción reducida mostraba una “dieta pobre”, mientras que la mayoría presentaba una “variedad de alimentos” limitada.

2) En los niños con TEA el IMC se halla desplazado hacia valores extremos, con más niños con bajo peso u obesidad, que entre los niños con DT. Igualmente, las OR ajustadas por sexo y edad mostraron un alto riesgo de tener bajo peso y en el global de niños y en los chicos, pero no en las chicas, menor estatura.

3) La ingesta de energía fue similar en ambos grupos. Las alteraciones antropométricas serían compatibles con conductas idiosincráticas del TEA: diferentes niveles de estrés, peculiares patrones de actividad física, trastornos GI, la falta o el apetito compulsivo. O bien, el modelo de crecimiento cursaría de manera diferente, fruto de mecanismos neuroendocrinos y genéticos propios.

4) La dieta se caracteriza por una ingesta significativamente mayor de legumbres, verduras y hortalizas, menor ingesta de cereales y lácteos y mejor perfil y calidad grasa en los niños con TEA. Ello confirmaría una mayor adherencia a los patrones de la Dieta Mediterránea, propia de la región objeto de nuestro estudio.

5) En cuanto a los macronutrientes, aunque no difirieron significativamente, la ingesta de grasas y la de hidratos de carbono fueron discretamente superior e inferior, respectivamente a las AMDRs en ambos grupos. Aunque inferior a las recomendaciones la ingesta de fibra fue significativamente superior en los niños con TEA.

6) Los micronutrientes exhiben valores significativamente mas elevados en los niños con TEA para, vit. B6, ácido fólico, vit. E, vit. K, hierro, zinc, magnesio, potasio y menor para el calcio respecto a los niños con DT.

7) La ingesta de sodio era inadecuadamente elevada respecto a las DRIs en ambos grupos. Un mayor porcentaje de niños con TEA cumplían la ingesta recomendada de vitamina E y era deficiente en riboflavina, vit. A, y calcio. La ingesta de ácidos grasos ω -6 y ω -3 fue escasa y muy escasa, respectivamente, en ambos grupos.

6.2 Niños con TEA y dieta GF/CF vs. dieta libre

8) En los niños con TEA, con y sin dieta GF/CF, el IAS fue, igualmente, similar. Ambas clasificadas como "necesita mejorar". Solo en un escaso porcentaje la dieta fue considerada como "pobre" y la "variedad de alimentos" en la mayoría era considerada como limitada.

9) Las variables antropométricas, dietéticas y nutricionales eran compatibles con dicha dieta de exclusión: Menor peso e IMC, déficit en la ingesta de calcio y en la ingesta energética total, fundamentales en esta etapa de continuo crecimiento estaturoponderal.

10) Comparando el grupo de niños con TEA y dieta GF/CF con el de aquellos con dieta libre, se observó un mayor consumo de legumbres y muy escasa de productos lácteos (muchos padres no siguen la dieta estrictamente).

11) Los niños con TEA y dieta GF/CF comparados con sus pares, tenían ingestas significativamente más bajas de calcio y fósforo y ácido pantoténico. Por otra parte, sin embargo, estos niños consumen más fibra, hierro, magnesio, menor de sodio y un perfil y calidad lipídica mas adecuada.

12) Por tanto, se observa una mayor adherencia a lo que se considera una dieta "moderada" o saludable, entendida como aquella que limita la ingesta de determinados nutrientes considerados marcadores precoces de alteraciones fisiopatológicas crónico-degenerativas futuras.

13) La inadecuación nutricional se dio mayoritariamente en ambos grupos para: carbohidratos, fibra, AGS, vitamina D, yodo y fluoruro. Se observan mayores tasas de ingesta inadecuada en los niños con TEA y dieta GF/CF para el calcio y en los niños con TEA con dietas no restrictivas en la ingesta de grasas y la relación AGP/AGS.

14) Aunque muchos niños con TEA, con dieta de restricción o sin ella, no consumen la ingesta recomendada de determinados nutrientes, éste es también el caso de la población infantil española en general. La cobertura de los requerimientos en energía, macro y micronutrientes no estaba afectada de manera grave. Pese a ello, el crecimiento de los niños con TEA está retardado, con o sin dieta GF/CF.

6.3 Directrices futuras e implicaciones para la práctica

- 1) Esta Tesis propone un Proyecto de Investigación a partir de un diseño de cohortes que con carácter "dinámico" incorpore nuevos participantes con el fin de estudiar en el TEA la incidencia de las patologías crónico-degenerativas de mayor prevalencia, así como la evolución del propio trastorno.
- 2) Si bien no existen herramientas específicas de cribado nutricional para los niños con TEA a día de hoy, la rutina diagnóstica debe contemplar la evaluación dietética, antropométrica, conductual de su alimentación, el análisis del perfil sensorimotor y posibles trastornos GI, como causas de disfunciones nutricionales relacionadas con la etiología del TEA.
- 3) Aunque una dieta variada se asocia típicamente con una mejor nutrición, los alimentos fortificados pueden permitir una dieta mas limitada para satisfacer las necesidades de nutrientes. Esto es válido no solo para los niños con TEA con dieta libre o con dieta GF/CF, sino también para la población infantil en general.
- 4) Dada la evidencia de las limitaciones dietéticas se debe investigar el alcance y la gravedad de los riesgos de deficiencias o excesos con el fin de orientar la gestión de su dieta y así minimizar el riesgo de desarrollo de enfermedades crónico-degenerativas.
- 5) El IAS podría ser instrumento válido para orientar futuras actividades clínicas y de investigación. Igualmente, se necesitan futuros estudios para clarificar la relación entre los patrones antropométricos y dietéticos, el estado de salud y la sintomatología del TEA, así como su vigilancia a lo largo del ciclo vital.
- 6) Una dieta limitada en la condición TEA no exige necesariamente administrar suplementos vitamínicos o minerales. Debe considerarse de modo individual y junto a datos antropométricos, hematológicos y bioquímicos.
- 7) La evidencia en apoyo de la dieta de exclusión GF/CF es limitada y débil. El rechazo social, la estigmatización, la desviación de recursos y los posibles efectos biomédicos adversos son motivos suficientes para cuestionarla. Igualmente, los datos obtenidos en la revisión sistemática no sustentan la hipótesis opioide. A falta de una evidencia concluyente esta dieta de restricción solo debería implantarse tras el diagnóstico de una intolerancia o alergia a los alimentos que contengan dichos alérgenos.

8) La persistencia de la intervención CF/CF, el impacto de la misma en la conducta autista y en el estatus antropométrico y nutricional de los niños con TEA requieren ensayos controlados aleatorios.

9) Las dietas de restricción GF/CF deben someterse a un control al menos tan riguroso como el resto de procedimientos de intervención con el fin de ofrecer a padres, educadores y médicos una elección clara de las distintas opciones más apropiadas para estos niños.

10) El asesoramiento por parte de padres y cuidadores en Internet debería realizarse con la orientación de los profesionales sanitarios a partir de sitios de contrastada objetividad y reconocida capacitación, como Agencias Oficiales o Asociaciones de pacientes, con el fin de evitar abusos o riesgos innecesarios.

11) Nuevas vías deben ser investigadas para identificar los marcadores genéticos y los distintos polimorfismos de genes candidatos que expliquen tanto la variabilidad del trastorno como las distintas respuestas a intervenciones conductuales o dietéticas.

12) Nuestro hallazgo de valores alterados en las medidas antropométricas de los niños con TEA sugiere que esta variable podría ser potencialmente útil para la estratificación de esta población para futuros estudios clínicos y genéticos.

13) Un enfoque holístico y ético del trastorno trasciende las variables estudiadas, que pueden verse no necesariamente alteradas, y considerar otros indicadores como la calidad de vida, la salud autopercebida, la esperanza de vida, la carga de los padres y otros cuidadores o la asignación de recursos.

14) La Nutrigenética y la Nutrigenómica, como ciencias emergentes, tendrán mucho que decir en el futuro. Profundizar en su conocimiento puede ser una herramienta fundamental en la comprensión de la condición TEA, en los mecanismos implicados, así como en las intervenciones más adecuadas para dicho trastorno.

15) Los pediatras, cuidadores y padres de personas con TEA, especialmente de aquellos con restricciones dietéticas, han de ser conscientes de la importancia de una alimentación adecuada y considerar como objetivo nutricional prioritario una ingesta equilibrada, variada, moderada, suficiente y agradable. Estas características son cumplidas con creces por la Dieta Mediterránea.

7. Referencias

- Abrahams BS et Geschwind DH. Advances in autism genetics: on the threshold of a new neurobiology. *Nat Rev Genet.* 2008 ; 9 : 341-55.
- Adams JB, Johansen LJ, Powell LD et al. Gastrointestinal flora and gastrointestinal status in children with autism-comparisons to typical children and correlation with autism severity. *BMC Gastroenterol.* 2011; 16:11-22.
- Adams JB, Audhya T, McDonough-Means S et al. Nutritional and metabolic status of children with autism vs. neurotypical children, and the association with autism severity. *Nutr Metab (Lond).* 2011; 8(1):34.
- Adams L et Conn S. Nutrition and its relationship to autism. *Focus Autism Other Dev Disabl* 1997; 12(1): 53-58.
- Adson A, Raub TJ, Burton PS et al. Quantitative approaches to delineate paracellular diffusion in cultured epithelial monolayers. *J Pharm Sci.* 1994 ; 83 : 1529-36.
- AFSSA. Objectifs et méthodes de l'étude INCA 2. Colloque PNNS (Programme National Nutrition Santé) Paris. 12 décembre 2007.
- Agostoni C et Turck D. Is cow's milk harmful to a child's health? *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011; 53(6):594-600.
- Ahearn WH, Castine T, Nault K et al. An assessment of food acceptance in children with autism or pervasive developmental disorder-not otherwise specified. *J Autism Dev Disord.* 2001; 31: 505-11.
- Ahearn WH. Using simultaneous presentation to increase vegetable consumption in a mildly selective child with autism. *J Appl Behav Anal.* 2003; 36(3):361-65.
- Akins RS, Angkustsiri K et Hansen RL. Complementary and alternative medicine in autism: An evidence-based approach to negotiating safe and efficacious interventions with families. *Neurotherapeutics.* 2010 Jul;7(3):307-19.
- Alberts B, Bray D, Lewis J et al. *Biología molecular de la célula.* Omega. p. 895-920. Barcelona, 2010.
- Alcorn A, Berney T, Bretherton K et al. Urinary compounds in autism. *J Intellect Disabil Res* 2004; 48: 274-8.
- Aldámiz-Echevarria L, Bilbao A, Andrade F et al. Fatty acid deficiency profile in children with food allergy managed by elimination diet. *Acta Paediatr.* 2008; 97(11):1572-6.
- Al-Farsi YM, Al-Sharbati MM, Waly MI et al. Malnutrition among preschool-aged autistic children in Oman. *Res Autism Spectr Disord.* 2011; 5, 1549–1552.
- Ali A, Waly MI, Al-Farsi YM et al. Hyperhomocysteinemia among Omani autistic children: a case-control study. *Acta Biochim Pol.* 2011; 58(4):547-51.
- Alonso A, Ruiz-Gutierrez V et Martínez-González MA. Monounsaturated fatty acids, olive oil and blood pressure: epidemiological clinical and experimental evidences. *Public Health Nutr.* 2006 ; 9: 251-7.
- Alonso, M.. Crecimiento y desarrollo: una visión integral. En L. Serra, y J. Aranceta. Crecimiento y desarrollo. Estudio en Kid; Barcelona, p. 1-9. Masson. 2003.
- Alpert M. The autism diet. *Sci Am* 2007 ; 296 : 19-20.
- Altman DG, Simera I, Hoey J et al. EQUATOR: Reporting guidelines for health research. *Lancet.* 2008; 371:1149-50.
- Alvarez L et Camacho-Arroyo I. Bases genéticas del autismo. *Acta Pediatr Mex.* 2010;1:22-28.
- American Academy of Pediatrics. Committee on children with disabilities. Counseling families who choose complementary and alternative medicine for their child with chronic illness or disability. *Pediatrics* 2001 ; 107 : 598-601.
- American Psychiatric Association (APA). DSM-IV-TR. Manual de diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. Ed. Masson. Barcelona. 2009.
- American Psychiatric Association (APA). Diagnostic and Statistical manual of mental disorders (5th ed.) Washington DC; American Psychiatric Association; 2013.

- Amidon GL et Lee HJ. Absorption of peptide and peptidomimetic drugs. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 1994; 34 : 321-41.
- Amminger GP, Berger GE, Schäfer MR et al. Omega-3 fatty acids supplementation in children with autism: a double-blind randomized, placebo-controlled pilot study. *Biol Psychiatry.* 2007; 61(4): 551-3.
- Aneja A et Tierney E . Autism: the role of cholesterol in treatment. *Int Rev Psychiatry.* 2008; 20, 165–170.
- Arnold GL, Hyman SL, Mooney RA et al. Plasma amino acids profiles in children with autism: potential risk of nutritional deficiencies. *J Autism Dev Disord.* 2003; 33(4):449-54.
- Artigas J. ¿Qué es un trastorno? Perspectivas del DSM 5. *Rev Neurol.* 2011; 52 (Supl 1): S59-69.
- Artigas-Pallarés J et Narbona J. Trastornos del espectro autista. In Artigas-Pallarés J, Narbona J, eds. *Trastornos del neurodesarrollo.* Barcelona:Viguera Ed; p. 307-64, 2011.
- Asperger H. Die “Autischen Psychopaten” im Kindersalter. *Arch Psychiat Nervenkr.* 1944; 117: 76-136.
- Baghdadli A. Recommendations pour la pratique professionnelle du diagnostic de l'autisme. Fe´ de´ ration franc,aise de psychiatrie et haute autorite´ de sante´. 2005. Available at: <http://has-sante.fr/portail/display.jsp=c468812> Accessed September 30,2013.
- Ballabruga A, Rojo R et Moya M. Consenso de Lípidos. *An Esp Pediatr.* 1998;sup 118:1-8.
- Bandini LG, Anderson SE, Curtin C et al. Food selectivity in children with autism spectrum disorders and typically developing children. *J Pediatr.* 2010; 157(2):259-64.
- Baron-Cohen S, Bolton P. *Autism: the facts.* Oxford: Oxford University Press; 1993.
- Baron-Cohen S, Leslie AM et Frith U. Does the autistic child have a ‘theory of mind’? *Cognition.* 1985; 21: 37-46.
- Baron-Cohen S, Wheelwright S, Lawson J et al. The exact mind: empathising and systemising in autism spectrum conditions. In Goswami U, ed. *Handbook of cognitive development.* Oxford: Blackwell; 2002.
- Baron-Cohen S. et Belmonte MK. Autism: a window onto the development of the social and analytic brain. *Annu Rev Neurosci.* 2005; 28: 109-26.
- Baron-Cohen S. The Extreme male brain theory of Autism. *Trends Cogn Sci.* 2002; 6: 248-54.
- Baron-Cohen S. The theory of mind hypothesis of autism: a reply to Boucher. *Br J Disord Commun.* 1989; 24 (2): 199-200.
- Barrett-Connor E. Nutrition epidemiology:How do we know what they ate? *Am J Clin Nutr.* 1991; 54: S182-87.
- Batista IC, Gandolfi L, Nobrega YK et al. Autism spectrum disorder and celiac disease: no evidence for a link. *Arq Neuropsiquiatr.* 2012; 70(1): 28-33.
- Bauman ML et Kemper TL. Structural brain anatomy in autism: what is the evidence? In BaumanML, Kemper TL, eds. *The neurobiology of autism.* 2 ed. Baltimore, MD: Johns Hopkins University Press; p. 121-35, 2005.
- Bauman ML. Microscopic neuroanatomic abnormalities in autism. *Pediatrics.* 1991;87: 791– 96.
- Bauman ML, Kemper TL. Neuroanatomic observations of the brain in autism. In BaumanML,KemperTL, eds. *The neurobiology of autism.* Baltimore, MD: Johns Hopkins University Press; 1994. p. 119-145.
- Beaton GH. Uses and limits of the use of the Recommended Dietary Allowances for evaluating dietary intake data. *Am J Clin Nutr.* 1985; 41: 155–64.
- Belinchón, M. Situación y necesidades de las personas con trastorno del espectro autista en la Comunidad de Madrid. *Obra Social Caja de Madrid,* 2001.
- Bell JG, Miller D, MacDonald DJ, et al. The fatty acid compositions of erythrocyte and plasma polar lipids in children with autism, developmental delay or typically developing controls and the effect of fish oil intake. *BMJ,* 2010; 103(8):1160-7.

- Belmonte MK, Allen GR, Beckel-Mitchener A et al. Autism and abnormal development of brain connectivity. *J Neurosci*. 2004; 24: 9228-31.
- Bernard S, Enayati A, Redwood L et al. Autism: a novel form of mercury poisoning. *Med Hypotheses* 2001; 56: 4627.
- Bes-Rastrollo M, Martínez-González MA, Sánchez-Villegas A, et al. Association of fiber intake and fruit/vegetable consumption with weight gain in a Mediterranean population. *Nutrition*. 2006; 22: 504-11.
- Bettelheim B. *The empty fortress: infantile autism and the birth of the self*. New York: The Free Press, 1967.
- Bicer AH, et Alsaffar, AA. Body mass index, dietary intake and feeding problems of Turkish children with autism spectrum disorder (ASD). *Res Dev Disabil*, 2013; 34(11),3978.
- Bidet B, Leboyer M, Descours B et al. Allergic sensitization in infantile autism. *J Autism Dev Disord* 1993 ; 23: 419-20.
- Bildt A, Sytema S, Ketalaars C, et al. Interrelationship between Autism Diagnostic Observation Schedule-Generic (ADOS-G), Autism Diagnostic Interview-Revised (ADI-R) and the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV-TR). classification in children and adolescents with mental retardation. *J Autism Dev Disord*. 2004;34(2):129-137.
- Bilgiç A, Gürkan K, Türkoğlu S et al. Iron deficiency in preschool children with autistic spectrum disorders. *Res Autism Spectr Disord*. 2010; 4 (4): 639-44.
- Bingham, SA. The dietary assessment of individuals: Methods, accuracy, new techniques and recommendations. *Nutr AbsTR Rev*. 1987; 51:75-742.
- Bird BL, Russo DC et Cataldo MF. Considerations in the analysis and treatment of dietary effects on behaviour: a case study. *J Autism Child Schizophr*. 1977; 7 : 373-81.
- Black RE, Williams SM, Jones IE et al. Children who avoid drinking cow milk have low dietary calcium intakes and poor bone health. *Am J Clin Nutr*. 2002 Sep; 76(3):675-80.
- Bleuler E. *Dementia praecox oder Gruppe der Schizophrenien*. Anschaffenburg G, ed. *Hannbuch der Psychiatrie*, 1911.
- Bodnar RJ. Endogenous opiates and behavior : 2006. *Peptides* 2007; 28 : 2435-2513.
- Bölte S, Özkara N et Poutska F. Autism spectrum disorders and low body weight: is there really a systematic association? *Int J Eat Disord*. 2002; 31 : 349-51.
- Bourre JM, Dumont O, Piciotti M, et al. Essentiality of omega 3 fatty acids for brain structure and function. *World Rev Nutr Diet*. 1991; 66:103-17.
- Briefel R et Jhonson, CJ. Secular trends in dietary intake in the United States. *Annu Rev Nutr*. 2004; 24:401-431.
- Brisson J, Warreyn P, Serres J et al. Motor anticipation failure in infants with autism: a retrospective analysis of feeding situations. *Autism*. 2012; 16(4):420-9.
- Bryant-Waugh R, Markham L, Kreipe RE et al. Feeding and eating disorders in childhood. *Int J Eat Disord*. 2010; 43(2):98-111.
- Buckley SD et Newchok DK. An evaluation of simultaneous presentation and differential reinforcement with response cost to reduce packing. *J Appl Behav Anal*. 2005; 38(3):405-9.
- Buckley SD, Strunck PG et Newchok DK. A comparison of two multicomponent procederes to increase food consumption. *Behav Interven*. 2005; 20: 139-146.
- Cade R, Privette M, Fregly M et al. Autism and schizophrenia: intestinal disorders. *Nutr Neurosci*. 2000; 3 : 57-72.
- Carriquiry AL. Assessing the prevalence of nutrient inadequacy. *Public Health Nutr*. 1999; 2:23-33.
- Carrascosa A, Fernández JM, Fernández C et al. Estudio transversal español de crecimiento 2008. Parte II: valores de talla, peso e índice de masa corporal desde el nacimiento a la talla adulta. *An Pediatr (Barc)*. 2008; 68:552-69.

- Casanova MF et al. 2002. Minicolumnar pathology in autism. *Neurology*. 2002; 58: 428–32.
- Casanova MF, van Kooten IA, Switala AE et al. Minicolumnar abnormalities in autism. *Acta Neuropathol*. 2006; 112: 287-303.
- Cass H, Gringras P, March J et al. Absence of urinary opioid peptides in children with autism. *Arch Dis Child*. 2008; 93: 745-50.
- CCNE. Comité consultatif national d'éthique. Sur la situation en France des personnes, enfants, adultes, atteints d'autisme. Avis N° 102. 2007. <http://www.ccnethique.fr/avis.php>. (Consultado 26 Enero 2011).
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Defining childhood overweight and obesity*. 2000; Available from: <http://www.cdc.gov/obesity/childhood/defining.html>. Accessed September 24, 2013.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevalence of autism spectrum disorders. *Surveillance Summaries*, February 9, 2007. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 2007; 56 : 1-11.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevalence of autism spectrum disorders. *Surveillance Summaries*, Marzo 12, 2012. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 2012.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). 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.
- Cermak SA, Curtin C et Bandini LG. Food selectivity and sensory sensitivity in children with autism spectrum disorders. *J Am Diet Assoc*. 2010; 110(2):238-46.
- Chabance B, Marteau P, Rambaud JC et al. Casein peptide release and passage to the blood in humans during digestion of milk or yogurt. *Biochimie*. 1998 ; 80 : 155-65.
- Chambers JC, Obeid OA, Refsum H, et al . Plasma homocysteine concentrations and risk of coronary heart disease in UK Indian Asian and European men. *Lancet*. 2000 Feb 12; 355(9203):523-7.
- Chauhan A, Chauhan V, Brown WT, et al. Oxidative stress in autism: increased lipid peroxidation and reduced serum levels of ceruloplasmin and transferrin--the antioxidant proteins. *Life Sciences*. 2004; 8; 75(21):2539-49.
- Christison GW et Ivany K. Elimination diets in autism spectrum disorders: Any wheat amidst the chaff? *J Dev Behav Pediatr*. 2006; 27(2 Suppl), S162–S171.
- CIE-10. Ed. OPS. Washington. 2003.
- Clarck JH, Rhoden DK et Turner DS. Symptomatic vitamin A and D deficiencies in an eight-year-old with autism. *Jour Parent Enter Nutrit*. 1993 ; 17 : 284-86.
- Committee on Medical Aspects of food Policy (COMA). Department of Health. *Dietary Reference Values for Food Energy and Nutrients for the United Kingdom*. Rep Health Soc Subj; 41: 1-210. HMSO. London, 1991.
- Connors C, Sitarenios G, Parker J et al . The Revised Conner's Parent Rating Scale (CPRS-R): Factor structure reliability and criterion validity. *J Abnorm Child Psychol* . 1998; 26:257-268.
- Cormier E, Elder JH. Diet and child behavior problems: fact or fiction? *Pediatr Nurs*. 2007; 33(2):138-43.
- Cornelio-Nieto JO. Autismo infantil y neuronas en espejo. *Rev Neurol*. 2009; 48 (Supl 2): S27-9.
- Cornish E. Gluten and casein free diets in autism : a study of the effects on food choice and nutrition. *J Hum Nutr Diet*. 2002 ; 15 : 261-9.
- Cornish, E. A balanced approach towards healthy eating in autism. . *J Hum Nutr Diet*. 1998 ; 11:501-509.
- Courchesne E, Carper R et Akshoomoff N. Evidence of brain overgrowth in the first year of life in autism. *JAMA*. 2003; 290: 337-44.
- Coury DL, Ashwood P, Fasano A et al. Gastrointestinal conditions in children with autism spectrum disorder: developing a research agenda. *Pediatrics*. 2012 Nov; 130 Suppl 2:S160-8.

- Cuervo M, Corbalán M, Baladía E et al. Comparativa de las Ingestas Dietéticas de Referencia (IDR) de los diferentes países de la Unión Europea, de Estados Unidos (EEUU) y de la Organización Mundial de la Salud (OMS). *Nutr. Hosp.* 2009; 24 (4): 384-414.
- Curtin C, Anderson SE, Must A et al. Food selectivity and sensory sensitivity in children with ASD. *J Am Diet Assoc.* 2010 ; 110 : 238-246.
- Curtin C, Anderson SE, Must A et al. The prevalence of obesity in children with autism: a secondary data analysis using nationally representative data from the National Survey of Children's Health. *BMC Pediatr.* 2010; 10, 11.
- Cuscó I, Medrano A, Gener B, et al. Autism-specific copy number variants further implicate the phosphatidylinositol signaling pathway and the glutamatergic synapse in the etiology of the disorder. *Hum Mol Genet.* 2009 May 15; 18(10):1795-804.
- Damasio AR et Maurer RG. A neurological model for childhood autism. *Arch Neurol.* 1978; 35: 777-86.
- Daniel H. Molecular and integrative physiology of intestinal peptide transport. *Annu Rev Physiol.* 2004; 66: 361-84.
- Davis CM. Self selection of diet by newly weaned infants. An experimental study. *Am J Dis Child.* 1928 ; 36 : 651-79.
- Dawson G, Rogers S, Munson J et al ,(2010)Randomized, controlled trial of an intervention for toddlers with autism: the Early Start Denver Model. *Pediatrics.* 2010; 125(1), e17-23.
- De Irala J, Martinez-Gonzalez MA et Seguí-Gomez M. *Epidemiología aplicada.* Barcelona: Ed. Ariel, 2004.
- De Moor R et Martens L. Dental care in autism. *Rev Belge Med Dent (1984).* 1997; 52(2): 44-55.
- De Magistris L, Familiari V, Pascotto A et al. Alterations of the intestinal barrier in patients with autism spectrum disorders and in their first-degree relatives. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010; 51(4): 418-24.
- Delgado JM, Ferrús A, Mora F et al. *Manual de neurociencia.* Madrid: Síntesis; 1998.
- Dep. of Agriculture. United States. Accessed Jan 15, 2012;<http://mypyramid.gov/>.
- Dettmer K, Hanna D, Whestone P et al. Autism and urinary exogenous neuropeptides: development of an on-line SPE-HPLC-tandem mass spectrometry method to test the opioid excess theory. *Anal Bioanal Chem.* 2007; 388 : 1643-51.
- Di Pietro NC, Whiteley L, Mizgalewicz A et al. Treatments for Neurodevelopmental Disorders: Evidence, Advocacy, and the Internet. *J Autism Dev Disord.* 2013 Jan; 43(1):122-33.
- Diamond A. Normal development of prefrontal cortex from birth to young adulthood: cognitive functions, anatomy and biochemistry. In Stuss DT, Knight RT, eds. *Principles of frontal lobe function.* London: Oxford University Press; p. 466-503. 2002.
- Dohan FC et Graberger JC. Relapsed schizophrenics: earlier discharge from the hospital after cereal-free, milk-free diet. *Am J Psychiatry.* 1973; 130 : 685-86.
- Dohan FC. Cereals and schizophrenia. Data and hypothesis. *Acta Psychiatr Scand.* 1966; 42 : 125-52.
- Dominick KC, Davis NO, Lainhart J et al. Atypical behaviors in children with autism and children with a history of language impairment. *Res Dev Disabil.* 2007; 28 (2): 145–62.
- Dosman CF, Brian JA, Drmic IE et al. Children with autism: effect of iron supplementation on sleep and ferritin. *Pediatr Neurol.* 2007; 36(3): 152-58.
- Dovey TM, Staples PA, Gibson EL, et al. Food neophobia and 'picky/fussy' eating in children: A review. *Appetite.* 2008; 50, 181–193.
- Dubois L et Girad M. Accuracy of maternal reports of preschoolers weights and heights as estimates of BMI values. *Int J Epidemiol.* 2007; 36 : 132-138.

- Elder JH, Shankar M, Shuster J et al. The gluten-free, casein-free diet in autism: results of a preliminary double blind clinical trial. *J Autism Dev Disord*. 2006; 36(3):413-20.
- Emond A, Emmett P, Steer C et al. Feeding symptoms, dietary patterns, and growth in young children with autism spectrum disorders. *Pediatrics*. 2010; 126(2):337-42.
- Erickson CA, Stigler KA, Corkins MR et al. Gastrointestinal factors in autistic disorders: a critical review. *J Autism Dev Disord*. 2005; 35 : 713-27.
- Evans EW, Must A, Anderson SE et al. Dietary Patterns and Body Mass Index in Children with Autism and Typically Developing Children. *Res Autism Spectr Disord*. 2012; 6(1):399-405.
- FAO/WHO/UNU: Human energy requirements. Report of a Joint FAO/WHO/ONU Expert Consultation. In FAO Food and Nutrition Technical Report Series N.º 1 (ed.): Rome, 2004.
- FAO/WHO: Human vitamin and mineral requirements. Report of a Joint FAO/WHO Expert Consultation Bangkok, Thailand. Rome, 2002.
- Federación Española de Sociedades de Nutrición, Alimentación y Dietética (FESNAD). Ingestas Dietéticas de Referencia (Dietary Reference Intakes , DRIs). Pamplona Ed. Eunsa; 2010.
- Field D, Garland M et Williams K. Correlates of specific childhood feeding problems. *J Pediatr Child Health*. 2003; 39 : 299-304.
- Filipek PA, Accardo PJ, Baranek GT et al. The screening and diagnosis of autism spectrum disorders. 1999: *J Autism Dev Disord*; 29(6): 439-84. Review. Erratum in: *J Autism Dev Disord*. 2000; 30(1): 81.
- Fletcher RH et Fletcher SW. *Epidemiología Clínica*. Wolters Kluwer ,4ª ed. Barcelona. 2007.
- Fombonne E and Chakrabarti S. No evidence for a new variant of measles-mumps-rubella-induced autism. *Pediatrics*. 2001; 108 : 158.
- Fombonne E. Epidemiology of pervasive developmental disorders. *Pediatr Res*. 2009; 65: 591-8.
- Fombonne E. Thimerosal disappears but autism remains. *Arch Gen Psychiatry*. 2008; 65: 15-6.
- Francis K. Autism interventions: a critical update. *Dev Med Child Neurol*. 2005; 47: 493-9.
- Freitag CM. The genetics of autistic disorders and its clinical relevance: a review of the literature. *Mol Psychiatr*. 2007; 12 : 2-22.
- Friedenreich CM. Methods for pooled analyses of epidemiologic studies. *Epidemiology*. 1993 Jul; 4(4):295-302.
- Frith U et Happé F. Autism: beyond "theory of mind". *Cognition*. 1994 Apr-Jun; 50:115-32.
- Frith U. *Autism: explaining the enigma*. Oxford: Wiley-Blackwell, 1989.
- Froom P et Froom J. Deficiencies in structured medical abstracts. *J Clin Epidemiol*. 1993 Jul; 46(7):591-4.
- Fuentes-Biggi J, Ferrari-Arroyo MJ, Boada-Muñoz L et al. Grupo de Estudio de los Trastornos del Espectro Autista del Instituto de Salud Carlos III. Guía de buena práctica para el tratamiento de los trastornos del espectro autista. *Rev Neurol*. 2006; 46: 425-38.
- Gadoth N. On fish oil and omega-3 supplementation in children: The role of such supplementation on attention and cognitive dysfunction. *Brain Dev*. 2008; 30: 309-312.
- García-Peñas JJ, Domínguez-Carral J et Pereira-Bezanilla E. Alteraciones de la sinaptogénesis en el autismo. Implicaciones etiopatogénicas y terapéuticas. *Rev Neurol*. 2012; 54 (Supl 1): S41-50.
- Gargallo Fernandez M, Basulto J, Bretón I et al. Recomendaciones nutricionales basadas en la evidencia para la prevención y el tratamiento del sobrepeso y la obesidad en adultos (consenso FESNAD-SEEDO). Metodología y resumen ejecutivo (I/III). *Nutr Hosp*. 2012; 27(3): 789-99.
- Gil Hernandez A. *Tratado de Nutrición*. 2ª Ed. Médica Panamericana. Madrid. 2010.

- Goday P. Whey watchers and wheat watchers: the case against gluten and casein in autism. *Nutr Clin Pract.* 2008 Dec-2009 Jan; 23(6):581-2.
- Goodwin MS, Cowen MA et Goodwin TC. Malabsorption and cerebral dysfunction: a multivariate and comparative study of autistic children. *J Autism Child Schizophr.* 1971; 1 : 48-62.
- Gordon CC, Chumlea WC et Roche AF. Stature, recumbent length and weight. Anthropometric standardization reference manual. Human Kinetics Books, 1988.
- Graf-Myles J, Farmer C, Thurm A et al. Dietary adequacy of children with autism compared with controls and the impact of restricted diet. *J Dev Behav Pediatr.* 2013; 34 (7) 449-59.
- Greenhalgh T. How to read a paper. *Statistic for non-statistics, I-II.* BMJ 1997; 315:364-6,422-5.
- Grether JK, Anderson MC, Croen LA et al. Risk of autism and increasing maternal and paternal age in a large north American population. *Am J Epidemiol.* 2009; 1; 170(9):1118-26.
- Grupo de Estudio de los trastornos del espectro autista del Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Sanidad y Consumo, España. Guía de buenas prácticas para el proceso diagnóstico en los trastornos del espectro autista. *Rev Neurol.* 2005; 41: 299-310.
- Grzadzinski R, Huerta M, Lord C. DSM-V and autism spectrum disorders (ASDs): an opportunity for identifying ASD subtypes. *Mol Autism.* 2013;4:12.
- Guenther PM, Kott PS et Carriquiry AL. Development of an approach for estimating usual nutrient intake distributions at the population level. *J Nutr.* 1997; 127: 1106-12
- Gurnieri F et Neri G. Defective Oxytocin function:A clue to Understanding the cause of Autism. *BMC Med.* 2009; 7:63.
- Hall SE et Riccio CA. Complementary and alternative treatment use for autism spectrum disorders. *Complement Ther Clin Pract.* 2012; 18 (3): 159-63.
- Hallert C, Grant C, Grehn S et al. Evidence of poor vitamin status in celiac patients on a gluten-free diet for 10 years. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002; 16: 1333-9.
- Hanson E, Kalish LA, Bunce E, et al. Use of complementary and alternative medicine among children diagnosed with autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord.* 2007; 37(4):628-36.
- Happé FR et Frith U. The neuropsychology of autism. *Brain.* 1996; 119: 1377-400.
- Happé F. Autism: cognitive deficit or cognitive style? *Trends in Cognitive Sciences.* 1999; 3: 216-22.
- Happé FR et Frith U. The weak coherence account: detail-focused cognitive style in autism spectrum disorders. *J Autism Dev Dis.* 2006; 36: 5-25.
- Harland SW. A study to assess the role of a gluten free-dairy free (GFCG) diet in the dietary management of autism associated gastrointestinal disorders. *Clinical Trials.gov.* Available at: [http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01116388?term=autism+diet&rank=2.\(NCT01116388\)](http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01116388?term=autism+diet&rank=2.(NCT01116388)). Consultado el 11 de Enero de 2013.
- Harrington JW, Rosen L, Garnecho A et al. Parental perceptions and use of complementary and alternative medicine practices for children with autistic spectrum disorders in private practice. *J Dev Behav Pediatr.* 2006 ; 27 : S156-61.
- Harrison EJ, Rosen L, Garnecho et al. The gluten-free, casein-free diet in autism: Results of a preliminary double-blind clinical trial. *J Autism Dev Disord.* 2006; 36: 413-20.
- Hediger ML, England LJ, Molloy CA et al. Reduced bone cortical thickness in boys with autism or autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord.* 2008; 38 : 848-56.
- Henríquez Sánchez P, Ruano C, de Irala J et al. Adherence to the Mediterranean diet and quality of life in the SUN Project. *Eur J Clin Nutr.* 2012; 66:360-8.
- Hernández M, Castellet J, Narvaíza JL, et al. Estudio longitudinal de crecimiento. Curvas de 0 a 18 años. Madrid: Instituto de Investigación sobre Crecimiento y Desarrollo. Fundación F. Orbeagozo. Garsi, 1988.

- Hernández M. Particularidades de la nutrición en la infancia: Crecimiento y nutrición. En M. Hernández, Alimentación infantil. 3era. ed., (pp. 3-12). Madrid: Díaz de Santos, 2001.
- Herndon AC, Di Guiseppi C, Johnson SL et al. Does nutritional intake differ between children with autism spectrum disorders and children with typical development?. *J Autism Dev Disord.* 2009;39:212-22.
- Hill EL. Evaluating the theory of executive dysfunction in autism. *Develop Rev.* 2004; 24:189-233.
- Ho HH, Eaves, LC et Peabody D. Nutrient intake and obesity in children with autism. *Focus Autism Other Dev Disabl.* 1997; 12: 187-93.
- Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA et al. Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *Int J Epidemiol.* 2011; 96(7):1911-30.
- Holt R et Monaco AP. Links between genetics and pathophysiology in the autism spectrum disorders. *EMBO Mol Med.* 2011; 3: 438-50.
- Horvath K et Perman JA. Autism and gastrointestinal symptoms. *Curr Gastroenterol Rep.* 2002 Jun;4(3):251-8.
- Horvath K, Papadimitriou JC, Rabsztyn A et al. Gastrointestinal abnormalities in children with autistic disorder. *J Pediatr.* 1999 Nov;135(5):559-63.
- Hsu CL, Lin CY, Chen CL et al. The effects of a gluten and casein-free diet in children with autism: a case report. *Chang Gung Med J.* 2009; 32: 459-65.
- Hsu WS et Ho MH. Ritual behaviours of children with autism spectrum disorders in Taiwan. *J Intellect Dev Disabil.* 2009; 34(4):290-5.
- Hulley SB, Cummings SR et Browner WS. *Diseño de Investigaciones Clínicas.* Wolters Kluwer, 3ªed. Barcelona. 2007.
- Huybrechts I et al. Validity of parentally reported weight and height for preschool-aged children in Belgium and its impact on classification into body mass index categories. *Pediatrics.* 2006 ; 118: 2109-2118.
- Hyman S, Stewart P, Smith T et al. The gluten free and casein free (GFCF) diet: A double blind, placebo controlled challenge study. Paper presented at the International Meeting for Autism Research, Philadelphia, PA, 2010.
- Hyman SL et Levy SE. Introduction: novel therapies in developmental disabilities--hope, reason, and evidence. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 2005; 11(2):107-9.
- Hyman SL, Steward PA, Schmidt B et al. Nutrient intake from food which Autism. *Pediatrics.* 2012; 103 (S): 145-53.
- Hyman SL. *ClinicalTrials.gov*. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00090428?term=autism+diet&rank=2>. (NCT00090428). Consultado el 11 de Enero de 2013.
- Iacoboni M et Dapretto M The mirror neuron system and the consequences of its dysfunction. *Nat Rev Neurosci.* 2006; 7: 942-51.
- Ibrahim SH, Voigt RG, Katusic SK et al.. Incidence of gastrointestinal symptoms in children with autism: a population-based study. *Pediatrics.* 2009; 124 (2): 680-6.
- Institute of Medicine(IOM). *Dietary reference intakes: Applications in dietary assessment.* Washington, DC. National Academy Press, 2001.
- Institute of Medicine(IOM).* Reference Intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein and aminoacids. Washington, D.C. The National Academies Press, 2005.
- Institute of Medicine(IOM).* Food and Nutrition Board (FNB), Dietary Reference Intakes: The Essential Guide to Nutrient Requirements. National Academy Press, Washington, D.C., 2006a.
- Irvin D. Using analog assessment procedures for determining the effects of a gluten-free and casein-free diet on rate of problem behaviors for an adolescent with autism. *Behav Intervent.* 2006; 21: 281-286.
- Jaber MA. Dental caries experience, oral health status and treatment needs of dental patients with autism. *J Appl Oral Sci.* 2011; 19(3):212-7.

- James SJ, Cutler P, Melnyk S et al. Metabolic biomarkers of increased oxidative stress and impaired methylation capacity in children with autism. *Am J Clin Nutr*. 2004; 80(6):1611-7.
- Janecka A, Staniszevska R, Gach K et al. Enzymatic degradation of endomorphins. *Peptides*. 2008; 29: 2066-73.
- Janet E et Lainhart JE. Psychiatric problems in individuals with autism, their parents and siblings. *Int Rev Psychiatry*. 1999; 11 (4): 278-98.
- Johnson CR, Handen BL, Mayer-Costa M et al. Eating habits and dietary status in young children with autism. *J Dev Phys Disabil*. 2008; 20:437–448.
- Johnson CR, Handen BL, Zimmer M et al. Effects of Gluten Free - Casein Free Diet in Young Children with Autism: A Pilot Study. *J Dev Phys Disabil*. 2011; 23 (3): 213-25.
- Johnson S. *The Ghost Map: The Story of London's Most Terrifying Epidemic – and How it Changed Science, Cities and the Modern World*. Riverhead Books. pp. 195–196. 2006.
- Johnson CR, Turner K, Stewart PA et al. Relationships Between Feeding Problems, Behavioral Characteristics and Nutritional Quality in Children with ASD. *J Autism Dev Disord*. Published online: 25 March 2014. doi: 10.1007/s10803-014-2095-9.
- Kanner L. Autistic disturbances of affective contact. *Nerv Child*. 1943 ; 2 : 217-50.
- Kanner L. Problems of nosology and psychodynamics of early infantile autism. *Am J Orthopsychiatry*. 1949; 19: 416-26.
- Keen DV. Childhood autism, feeding problems and failure to thrive in early infancy. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2008; 17(4): 209-16.
- Kennedy ET, Ohls J, Carlso S et al. The Healthy Eating Index: design and applications. *J Am Diet Assoc*. 1995; 95: 1103-1108.
- Kerwin ML, Eicher PS et Gelsinger J. Parental report of eating problems and gastrointestinal symptoms in children with pervasive developmental disorders. *Children's Health Care*. 2005 ; 34: 217-34.
- Keys A. *Seven Countries. A Multivariate Analysis of Death and Coronary Heart Disease*. Harvard University Press. Cambridge. 1980.
- Kidd PM. Omega-3 DHA and EPA for cognition, behavior, and mood: clinical findings and structural-functional synergies with cell membrane phospholipids. *Altern Med Rev*. 2007;12(3):207-27.
- Kim EK, Negggers YH, Shin CS et al. Alterations in lipid profile of autistic boys: a case control study. *Nutr Res*. 2010; 30(4): 255-60.
- Klein U et Nowak AJ. Characteristics of patients with autistic disorder (AD) presenting for dental treatment: a survey and chart review. *Spec Care Dentist*. 1999; 19(5):200-7.
- Knivsberg AM, Wiig K, Lind G et al. Dietary intervention in autistic syndromes. *Brain dysfunct*. 1990; 3 :315-27.
- Knivsberg AM, Reichelt KL, Nodland M et al. Autistic Syndromes and diet: a follow-up study. *Scan J Educ Res*. 1995; 39: 223-36.
- Knivsberg AM, Reichelt KL, Nødland M. Dietary intervention for a seven year old girl with autistic behaviour. *Nutr Neurosci*. 1999; 2: 435-439.
- Knivsberg AM, Reichelt KL et Nødland M. Reports on dietary intervention in autistic disorders. *Nutr Neurosci*. 2001; 4: 25-37.
- Knivsberg AM, Reichelt KL, Høien T et al. A randomized, controlled study of dietary interventions in autistic syndromes. *Nutr Neurosci*. 2002; 5: 251-61.
- Knivsberg AM, Reichelt KL, Høien T et al. Effect of dietary intervention on autistic behavior. *Focus Autism Other Dev Disabl*. 2003;18:247-256.
- Konstantynowicz J, Nguyen TV, Kaczmariski M et al. Fractures during growth : potential role of a milk-free diet. *Osteoporos Int*. 2007; 18: 1601-7.

- Kranz S, Smiciklas-Wright H et Francis LA. Diet quality, added sugar, and dietary fiber intakes in American preschoolers. *Pediatr Dent*. 2006 ; 61: 492-97.
- Krause. *Dietoterapia*. 12^a Ed. Elsevier-Masson. Barcelona. 2009.
- Kushak R I, Lauwers GY, Winter HS et al.. Intestinal disaccharidase activity in patients with autism: Effect of age, gender, and intestinal inflammation. *Autism*. 2011; 15 (3): 285–294.
- Lainhart JE. Psychiatric problems in individuals with autism, their parents and siblings. In *Revo Psychiatry*, 1999; Vol. 11, No. 4 : Pages 278-298.
- Lainhart JE, Bigler ED, Bocian M et al. Head circumference and height in autism. A study by the collaborative program of excellence in autism. *Am J Med Genet*. 2006; 140A: 2257-74.
- Lakhan SE and Vieira KF (2008) Nutritional therapies for mental disorders. *Nutr J*. 21;7:2.
- Latif A, Heinz P et Cook R. Iron deficiency in autism and Asperger syndrome. *Autism*. 2002; 6(1):103-14.
- Lauzon B, Volatier JL et Martin A. A Monte Carlo simulation to validate the EAR cut-point method for assessing the prevalence of nutrient inadequacy at the population level. *Public Health Nutrition*. 2004; 7(7), 893–900.
- Lazcano-Ponce E, Salazar-Martínez E et Hernández-Ávila M. Estudios Epidemiológicos de casos y controles. Fundamento teórico, variantes y aplicaciones. *Rev Salud Pública Méx*. 2001; 43(2):135-150.
- Le Couteur A, Haden G, Hammal D et al. Diagnosing autism spectrum disorders in pre-school children using two standardised assessment instruments: the ADI-R and the ADOS. *J Autism Dev Disord*. 2008 Feb; 38(2):362-72.
- Ledford JR et Gast DL. Feeding Problems in Children with Autism Spectrum Disorders: A Review. *Focus Autism Other Dev Disabl*. 2006; 21(3):153-166.
- Lennernäs H. Intestinal permeability and its relevance for absorption and elimination. *Xenobiotica*. 2007; 37: 1015-51.
- Lesinskiene S Vilūnaite E et Paskeviciūte B. Aspects of the development of autistic children, *Medicina (Kaunas)*. 2002; 38, 405-411.
- Leslie AM et Polizzi P. Inhibitory processing in the false belief task: two conjectures. *Dev Sci*. 1998; 1: 247-54.
- Levy SE et Hyman SL. Novel Treatments for autistic spectrum disorders. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*. 2005 ; 11: 131-42.
- Levy SE, Souders MC, Ittenbach RF et al. Relationship of dietary intake to gastrointestinal symptoms in children with autistic spectrum disorders. *Biol Psychiatry*. 2007; 61(4):492-7.
- Leyfer OT, Folstein SE, Bacalman S et al. Comorbid psychiatric disorders in children with autism: interview development and rates of disorders. *J Autism Dev Disord*. 2006 Oct;36(7):849-61.
- Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: Explanation and elaboration. *BMJ* 2009; 339: b 2700.
- Lindsay RL, Eugene Arnold L, Aman MG et al. Dietary status and impact of risperidone on nutritional balance in children with autism: a pilot study. *J Intellect Dev Disabil*. 2006;31(4):204-9.
- Lockner DW, Crowe TK et Skipper BJ. Dietary intake and parents' perception of mealtime behaviors in preschool-age children with autism spectrum disorder and in typically developing children. *J Am Diet Assoc*. 2008; 108(8): 1360-3.
- Loo CY, Graham RM et Hughes CV. The caries experience and behavior of dental patients with autism spectrum disorder. *J Am Dent Assoc*. 2008; 139(11): 1518-24.
- Lord C, Risi S, Di Lavore PS, et al. Shulman C et al. Autism from 2 to 9 years of age. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63: 694-701.

Lord C, Rutter M, et Le Couteur A. Autism Diagnostic Interview—revised: A revised version of a diagnostic interview for caregivers of individuals with possible pervasive developmental disorders. *J Autism Dev Disord*. 1994; 24: 659–85.

Lord C., Rutter M, Di Lavore P et al. Autism diagnostic observation schedule—WPS edition. Los Angeles, CA: Western Psychological Services, 1999.

Lord C, Risi S, Lambrecht L, Cook EH Jr et al. The autism diagnostic observation schedule-generic: a standard measure of social and communication deficits associated with the spectrum of autism. *J Autism Dev Disord*. 2000; 30(3):205-23.

Lord C. Educating children with autism. Committee on educational interventions for children with autism. National Research Council. Washington: National Academy Press, 2001.

Lotter V. Epidemiology of autistic conditions in young children: I. Prevalence. *Soc Psychiatry*. 1966;1: 124-37.

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

Luiselli JK, Ricciardi JN et Gilligan K. Liquid fading to establish milk consumption by a child with autism. *Behav Intervent*. 2005; 20: 155–163.

Maenner MJ, Arneson CL, Levy SE et al. Brief report: Association between behavioral features and gastrointestinal problems among children with autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord*. 2012; 42(7): 1520-5.

Mantel N et Haenszel W. Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease. *J Natl Cancer Inst*. 1959; 22: 719–748.

Marcason W. What is the current status of research concerning use of a gluten-free, casein-free diet for children diagnosed with autism? *J Am Diet Assoc*. 2009; 109 (3): 572.

Marcason W. Is there evidence to support the claim that a gluten-free diet should be used for weight loss? *J Am Diet Assoc*. 2011 Nov; 111(11):1786.

Mariani P, Viti MG, Montuori M et al. The gluten-free diet: a nutritional risk factor for adolescents with celiac disease? *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1998; 27(5):519-23.

Marí-Bauset S, Zazpe I, Marí A et al. Are There Anthropometric Differences Between Autistic and Healthy Children?. *J Child Neurol*. 2013; 28(10) ,1226-32.

Marí-Bauset S, Zazpe I, Marí-Sanchis A et al. Food Selectivity in Autism Spectrum Disorders: A Systematic Review. *J Child Neurol*, (published on line 4 october) doi:10.1177/0883073813498821. (Accessed on 16 october 2013).

Marí-Bauset S, Zazpe I, Marí-Sanchis A et al. Anthropometric Measurements and Nutritional Assessment in Autism Spectrum Disorders: A systematic review". *Res Autism Spectr Disord*, 2014 doi: 10.1016/j.rasd.2014.08.012.

Marí-Bauset S, Zazpe I, Marí A et al. Evidence of the gluten free and casein free diet in autism spectrum disorders (ASDs): a systematic review.. *J Child Neurol*. 2014 (published on line 16 april) DOI: 10.1177/0883073814531330. (Accessed on 20 april 2014).

Marí-Bauset S, Llopis A, Marí-Sanchis A et al. The anthropometric measures of Spanish children with Autism Spectrum Disorder". *Res Autism Spectr Disord*. 2014. doi:10.1016/j.rasd.2014.09.013.

Marí-Bauset S, Llopis A, Marí-Sanchis A et al. Nutritional status of children with autism spectrum disorders (ASDs): a case-control study". *J Autism Dev Disord* .2014 doi: 10.1007/s10803-014-2205-8

Martínez-González MÁ et al. Bioestadística amigable. Madrid. Ed. Diaz de Santos. 2ª ed. 2008.

Martínez-González MÁ, Bes-Rastrollo B, Serra-Majem L et al. The Mediterranean food pattern and the primary prevention of chronic disease: recent developments. *Nutr Rev*. 2008; 67 Suppl 1: S111-6.

Martínez-González MÁ, de la Fuente-Arrillaga C, López-Del-Burgo C, et al. Low consumption of fruit and vegetables and risk of chronic disease: a review of the epidemiological evidence and temporal trends among Spanish graduates. *Public Health Nutr*. 2011 ;14:2309-15.

- Martin-Moreno JM et Gorgojo L. Valoración de la ingesta dietética a nivel poblacional mediante cuestionarios individuales: sombras y luces metodológicas. *Rev Esp Salud Publica* v.81 n.5 Madrid sep.-oct. 2007.
- Martins Y, Young RL et Robson DC. Feeding and eating behaviors in children with autism and typically developing children. *J Autism Dev Disord*. 2008; 38(10):1878-87.
- Martos-Pérez J et Paula-Pérez I. Una aproximación a las funciones ejecutivas en el trastorno del espectro autista. *Rev Neurol*. 2011; 52 (Supl 1): S147-53.
- Maskey M, Warnell F, Parr JR et al. Emotional and behavioural problems in children with autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord*. 2013; 43:851-859.
- Mataix J .Tabla de composición de alimentos españoles (Chart Spanish Food Composition), 4th ed. Granada: Universidad de Granada, 2003.
- Mataix J. Nutrición y Alimentación Humana. 2ª Ed. Ergón. Madrid. 2009.
- Matson ML, Matson JL et Beighley JS. Comorbidity of physical and motor problems in children with autism. *Res Dev Disabil*. 2011; 32(6): 2304-8.
- Mazefsky CA et Oswald DP. The discriminative ability and diagnostic utility of the ADOS-G, ADI-R, and GARS for children in a clinical setting. *Autism*. 2006; 10(6):533-549.
- McCarthy DM et Coleman M. Response of intestinal mucosa to gluten challenge in autistic subjects. *Lancet* .1979; 2 : 877-8.
- McNamara RK et Carlson SE. Role of omega-3 fatty acids in brain development and function: potential implications for the pathogenesis and prevention of psychopathology. *Prostaglandins, Leukot Essent Fatty Acids*. 2006; 75(4-5):329-49.
- Meiri G, Bichovsky Y et Belmaker RH. Omega 3 fatty acid treatment in autism. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2009; 19(4): 449-51.
- Memari AH, Kordi R, Ziaee V et al. Weight status in Iranian children with autism spectrum disorders: Investigation of underweight, overweight and obesity. *Res Autism Spectr Disord*. 2012; 6 (1): 234–39.
- Miettinen OS. Matching and design efficiency in retrospective studies. *Am J Epidemiol*. 1970 Feb; 91(2):111-8.
- Millward C, Ferriter M, Calver S et al. Gluten- and casein-free diets for autistic spectrum disorder. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;16 (2):CD003498.
- Ming X, Stein TP, Brimacombe M et al. Increased excretion of a lipid peroxidation biomarker in autism. *Prostaglandins, Leukot Essent Fatty Acids*. 2005; 73(5):379-84.
- Ming X, Brimacombe M et Wagner GC. Prevalence of motor impairment in autism spectrum disorders. *Brain Dev*. 2007; 29 (9): 565-70.
- Misra M, Pacaud D, Petryk A et al. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics*. 2008; 122 (2):398-417.
- Monti G, Libanore V, Marinaro L et al. Multiple bone fracture in an 8 years old child with cow's milk allergy and inappropriate calcium supplementation. *Ann Nutr Metab*. 2007; 51: 228-31.
- Moore C, Murphy MM, Keast DR et al. Vitamin D intake in the United States. *J Am Diet Assoc*. 2004; 104: 980-83.
- Moreiras O, Carbajal A , Cabrera L et al . Tablas de composición de alimentos (Food Composition Tables), Madrid , 14th ed.: Ed.Pirámide, 2011.
- Mouridsen SE, Rich B et Isager T. Body mass index in male and female children with infantile autism. *Autism*. 2002; 6: 197-205.
- Mouridsen SE, Rich B et Isager T. Body mass index in male and female children with pervasive developmental disorders. *Acta Paediatr Jpn*. 2008; 50 (4): 569-71.
- Mozaffarian D, Appel LJ et Van Horn L. Components of a cardioprotective diet: new insights. *Circulation*. 2011. 21;123(24):2870-91

- Muhle R, Trentacoste SV, Rapin I. The genetics of autism. *Pediatrics* 2004; May;113 (5): e472-86
- Muller M et Kersten S. Nutrigenomics: Goals and strategies. *Nat Rev Genet.*2003; 4: 315-22
- Mulloy A, Lang R, O'Reilly M et al .Gluten-free and casein-free diets in the treatment of autism spectrum disorders: A systematic review. *Res Autism Spectr Disord.* 2010;4: 328–39.
- Mulloy A, Lang R, O'Reilly M et al. Addendum to “gluten-free and casein-free diets in treatment of autism spectrum disorders: A systematic review”. *Res Autism Spectr Disord.* 2011; 5: 86–88.
- Murphy SP et Barr SI. Practice paper of the American Dietetic Association: using the Dietary Reference Intakes. *J Am Diet Assoc.* 2011; 111(5):762-70.
- Must A et Anderson SE. Effects of obesity on morbidity in children and adolescents. *Nutr Clin Care.* 2003; 6(1): 4–11.
- Must A, Barish EE et Bandini LG. Modifiable risk factors in relation to changes in BMI and fatness: what have we learned from prospective studies of school-aged children?. *Int J Obes.*2009; 33(7):705-15.
- Mutch DM, Wahli W et Williamson G. Nutrigenomics and Nutrigenetics: the emerging faces of nutrition. *FASEB J.* 2005; 19: 1602-16.
- Myers SM et al. American Academy of Pediatrics. Council on children with disabilities. Management of children with autism spectrum disorders. *Pediatrics.* 2007; 120: 1162-82.
- Nadon G, Feldman DE, Dunn W et al. Association of Sensory Processing and Eating Problems in Children with Autism Spectrum Disorders. *Autism Res Treat.*2011; Available from: <http://dx.doi.org/10.1155/2011/541926>. (Accessed on 16 September 2013).
- Nadon G, Feldman DE, Dunn W et al. Mealtime problems in children with autism spectrum disorder and their typically developing siblings: a comparison study. *Autism.* 2011;15(1): 98-113.
- Nagamitsu S, Matsuishi T, Kisa T et al. CSF beta-endorphin levels in patients with infantile autism. *J Autism Dev Disord.* 1997; 27: 155-63.
- Najdowski AC, Wallace MD, Doney JK et al. Parental assessment and treatment of food selectivity in natural settings. *J Appl Behav Anal.* 2003; 36:383-386.
- Namal N, Vehit HE et Koksal S. Do autistic children have higher levels of caries? A cross-sectional study in Turkish children. *J Indian Soc Pedod Prev Dent.* 2007; 25(2): 97-102.
- National Research Council (NCR). Nutrient Adequacy: Assessment using Food Consumption Surveys. Washington DC: Subcommittee on Criteria for Dietary Evaluation;1985.
- Nelson M Black AE, Morris JA et al. Between-and within-subject variation in nutrient intake from infancy to old age: Estimating the Number of days required to rank dietary intakes with desired precision. *Am J Clin Nutr.* 1989;50:155-67.
- Neumeyer AM, Gates A, Ferrone C et al. Bone Density in Peripubertal Boys with Autism Spectrum Disorders. *J Autism Dev Disord.* 2013;43(7):1623-9.
- Newschaffer CJ, Croen LA, Daniels J et al. The epidemiology of autism spectrum disorders. *Annu Rev Public Health.* 2007; 28: 235-258.
- Nusser SM, Carriquiry AL, Dodd KW et al . A semiparametric transformation approach to estimating usual daily intake distribution. *J Am Stat Assoc.* 1996; 91(436): 1440–9.
- O'Bannion D, Armstrong B, Cummings RA et al. Disruptive behaviour: a dietary approach. *J Autism Child Schizophr.* 1978; 8:325-337.
- O'Brien G. The clinical relevance of behavioural phenotypes. In Brien G, ed. *Behavioural phenotypes in clinical practice.* London: Mac Keith Press; p. 1-12. 2002.
- O'Bannion D, Armstrong B, Cummings RA et al. Disruptive behaviour: a dietary approach. *J Autism Child Schizophr.* 1978; 8 : 325-37.
- Onis M , Onyango AW, Borghi E et al. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bulletin of the World Health Organization.* 2007; 85(9), 660-667.
- Ordovas JM et Corella D. Nutritional genomics. *Annu Rev Genomics. Hum Genet.*2005; 5: 71-118.

- Ortega R et Aparicio A. Problemas nutricionales actuales. Causas y consecuencias. En R Ortega, A Requejo, y RM Martínez. Nutrición y alimentación en promoción de la salud, pp. 8-20. Madrid: UIMP, IMP Comunicación. 2007.
- Ortega RM, López-Sobaler AM, Andrés P et al. Programa DIAL para valoración de dietas y cálculos de alimentación. Madrid: Departamento de Nutrición (UCM) y Alce Ingeniería, S.A. [accedido , 20 enero 2010]. Disponible en URL: <http://www.alceingenieria.net/nutricion.htm>, 2009.
- Ortega RM, Requejo AM, Navia, B et al. Ingestas recomendadas de energía y nutrientes para la población española. En: La composición de los alimentos. Herramienta básica para la valoración nutricional. Ortega RM, López-Sobaler AM, Requejo AM, Andrés P. p. 82-85. Madrid: Ed. Compl. 2010.
- Overland L. A Sensory-Motor Approach to Feeding. Perspectives on Swallowing and Swallowing Disorders (Dysphagia). 2011; 20: 360-64.
- Ozonoff S. Executive functions in autism. In Schopler E, Mesibov GG, eds. Learning and cognition in autism. New York: p. 199-219. Plenum Press, 1995.
- Panksepp JA. A neurochemical theory of autism. Trends Neurosci. 1979 ; 2: 174-7.
- Patel K et Curtis LT. A comprehensive approach to treating autism and attention-deficit hyperactivity disorder: a pre-pilot study. J Altern Complement Med. 2007; 13(10):1091-7.
- Penn HE. Neurobiological correlates of autism: a review of recent research. Child Neuropsychol. 2006; 12: 57-79.
- Pennesi CM et 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(2):85-91.
- Pennington BF et Ozonoff S. Executive functions and developmental psychopathology. J Child Psychol Psychiatry. 1996; 37:51-87.
- Persico A et Bourgeron T. Searching for ways out of the autism maze: genetic, epigenetic and environmental clues. Trends Neurosci. 2006; 29: 349-58.
- Piaget J. The origins of intelligence in the child . London: Routledge and Keegan Paul ; 1953. Biologie et connaissance. Paris: Delachaux et Niestlé ; 1967(9).
- Piédrola Gil G. Medicina Preventiva y Salud Pública. 11ª ed. Barcelona: Masson; 2008.
- Polleux F et Lauder JM . Toward a developmental neurobiology of autism. Ment Retard Dev Disabil Res Rev. 2004; 10: 303-17.
- Politi P, Cena H, Comelli M et al. Behavioral effects of omega-3 fatty acid supplementation in young adults with severe autism: an open label study. Arch Med Res. 2008 ;39(7):682-5.
- Premack D et Woodruff G. Does the chimpancé have a theory of mind?. Behav Brain Sci. 1978;1: 515-26.
- Provost B, Lopez BR et Heimerl S.A comparison of motor delays in young children: autism spectrum disorder, developmental delay, and developmental concerns. J Autism Dev Disord. 2007; 37(2): 321-8.
- Raiten, DJ et Massaro, T. Perspectives on the nutritional ecology of autistic children. J Autism Dev Disord. 1986; 16:133-43.
- Reich W. Diagnostic Interview for Children and Adolescents (DICA). JAACAP. 2000; 39:59-66.
- Reichelt KL, Saelid G, Lindback T et al. Childhood autism: a complex disorder. Biol Psychiatry. 1986 ; 21 : 1279-90.
- Reichelt KL, Ekrem J et Scott H. Gluten, milk proteins and autism: dietary intervention effects on behaviour and peptide secretion. J Appl Nutr. 1990; 42: 1-11.
- Reichelt KL, Knivsberg AM, Lind G et al . Probable etiology and possible treatment of childhood autism. Brain Dysfunct. 1991 ; 4 : 308-19.

- Reichelt KL et Knivsberg AM. Can the physiopathology of autism be explained by the nature of the discovered urine peptides ? *Nutr Neurosci*. 2003; 6: 19-28.
- Requejo A et Ortega R. Nutrición en la infancia. En R. Ortega, y A. Requejo, *Nutriguía* (pp. 27-38). Madrid: Complutense. 2006.
- Reynolds A, Krebs NF, Stewart PA et al . Iron status in children with autism spectrum disorder. *Pediatrics*. 2012 ;130 Suppl 2:S154-9.
- Richardson AJ. Long-chain polyunsaturated fatty acids in childhood developmental and psychiatric disorders. *Lipids*. 2004; 39 (12):1215-22.
- Rimland B, Callaway E et Dreyfus P. The effect of high doses of vitamin B6 on autistic children: a double blind crossover study. *Am J Psychiatry*. 1978; 135: 472-5.
- Rivière A et Martos J. Autismo. Compresión y explicación. *Actas del III Simposium Internacional sobre Autismo*. Madrid: IMSERSO y APNA; 2001.
- Rivière A. El tratamiento del autismo como trastorno del desarrollo: principios generales. In Rivière A, Martos J, eds. *El tratamiento del autismo: nuevas perspectivas*. Madrid: IMSERSO-APNA; 1997. p. 54-6.
- Roche AF et Malina RM. *Manual of physical status and performance in childhood*. New York, Ed Plenum Press. 1983.
- Rogers SJ et Dilalla DL. Age of symptom onset in young children with pervasive developmental disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1990; 29: 863-72.
- Rogers SJ. Neuropsychology of autism in young children and its implications for early intervention. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*. 1998; 4: 104-12.
- Sadowska J et Cierebiej M. Evaluation of the nutrition manner and nutritional status of children with autism. Preliminary investigations. *Pediatrica Współczesna. Gastroenterologia, Hepatologia i Żywnienie Dziecka*. 2011; 13(3): 155-60.
- Sarnat HB. The new neuroembriology. En Menkes JH, Sarnat HB, Maria BL, eds. *Child Neurology*. 7 ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2006. p. 259-83.
- Schalock RL et Verdugo MA. *Handbook on quality of life for human service practitioners*. Washington, DC: American Association on Mental Retardation. 2002.
- Schalok RL et Verdugo MA. *Calidad de vida. Manual para profesionales de la salud, la educación y los servicios sociales*. Madrid: Alianza Editorial; 2003.
- Schmelzer CHE, Schöps R, Reynell L et al. Peptic digestion of β -casein: time course and fate of possible bioactive peptides. *J Chromatograph A*. 2007; 1166: 108-15.
- Schmitt L, Heiss CJ et Campbell EE. A comparison of nutrient intake and eating behaviors of boys with and without autism. *Top Clin Nutr*. 2008; 23: 23-31.
- Scholtens S, Brunekreef B, Visscher T et al. Reported versus measured body weight and height of 4-year-old children and the prevalence of overweight. *Eur J Public Health*. 2007; 17 (4): 369-374.
- Schreck KA, Mulick JA. Parental report of sleep problems in children with autism. *J Autism Dev Disord*. 2000 Apr; 30(2):127-35.
- Schreck KA, Williams K et Smith AF. A comparison of eating behaviors between children with and without autism. *J Autism Dev Disord*. 2004; 34: 433-38.
- Schreck KA et Williams K. Food preferences and factors influencing food selectivity for children with autism spectrum disorders. *Res Dev Disabil*. 2006; 27(4): 353-63.
- Schuchardt JP, Huss M, Stauss-Grabo M et al. Significance of long-chain polyunsaturated fatty acids (PUFAs) for the development and behaviour of children. *Eur J Pediatr*. 2010; 169(2): 149-64.
- Scientific Committee on Food (SCF). *Nutrients and energy intakes for the European Community. Report Series n° 31*. Bruselas: Commission of the European Communities;1993.
- Scientific Committee on Food (SCF): *Nutrient and Energy Intakes for the European Community. Opinion adopted by the SCF on 11 december 1992*. In *Reports of the SCF Series N.º 31* (ed.): Luxemburg, European Commission, 1992.

- Scientific Committee on Food (SCF): Opinion of the Scientific Committee on Food on the revision of reference values for nutrition labelling. In SCF/CS/NUT/GEN/18 Final (ed.): Bruxelles/Brussels - Belgium, European Commission Health & Consumer Protection Directorate-General, 2003.
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network. A guideline developers' handbook (Publication nº 50). Edinburgh: SIGN: 2001[actualizado en enero de 2008]. En línea: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/50/index.html> [Consulta:11 de Septiembre de 2013].
- Scullard P, Peacock C et Davies P. Googling children's health: reliability of medical advice on the internet. *Arch Dis Child*. 2010; 95(8): 580-2.
- Seiverling L, Williams K et Sturmey P. Assessment of Feeding Problems in Children with Autism Spectrum Disorders. *J Dev Phys Disabil*. 2010; 22 (4): 401-13.
- Seiverling LJ, Hendy HM et Williams KE. Child and Parent Variables Associated with Texture Problems in Children's Feeding. *J Dev Phys Disabil* 2011; 23 (4): 303-11.
- Sociedad Española de Nutrición Comunitaria(SENCC).Guías alimentarias para la población española. Madrid: SENCC-IMC; 2001.
- Sociedad Española de Nutrición Comunitaria(SENCC).Guías alimentarias para la población española. Madrid: SENCC-IMC; 2004.
- Sociedad Española de Nutrición Comunitaria(SENCC) Objetivos nutricionales para la población española española. *Spanish Journal of Community Nutrition*.2011; 17(4),178-199.
- Serra-Majem L , Bes-Rastrollo M, Román-Viñas B et al. Dietary patterns and nutritional adequacy in a Mediterranean country. *Br J Nutr*. 2009; 101: S21–S28.
- Serra-Majem L et Aranceta-Bartrina J, editores. Nutrición y salud pública. Métodos. Bases científicas y aplicaciones. Barcelona. 2ª Ed.Masson.2006.
- Serra-Majem L, Roman B et Estruch R. Scientific evidence of interventions using the Mediterranean diet: a systematic review. *Nutr Rev*. 2006 Feb; 64(2 Pt 2):S27-47.
- Seung HK, Rogalski Y, Shankar M et Elder J, The Gluten-and Casein-Free Diet and Autism: Communication Outcomes From a Preliminary Double-Blind Clinical Trial. *J Med Speech Lang Pathol*. 2007; 15 (4): 337-45.
- Sharp WG, Jaquess DL, Morton JF et al. Pediatric feeding disorders: a quantitative synthesis of treatment outcomes. *Clin Child Fam Psychol Rev*. 2010; 13(4): 348-65.
- Sharp WG, Jaquess DL et Lukens CT. Multi-method assessment of feeding problems among children with autism spectrum disorders. *Res Autism Spectr Disord*. 2013; 7 (1):56–65.
- Shearer TR, Larson K, J Neuschwander et al. Minerals in the hair and nutrient intake of autistic children. *J Autism Dev Disord*. 1982; 12: 25-34.
- Simopoulos A (2002) The importance of the ratio of omega-6/omega-3 essential fatty acids. *Biomed Pharmacother*. 8:365-79.
- Slawson DL, Fitzgerald N, Morgan KT. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: the role of nutrition in health promotion and chronic disease prevention. *J Acad Nutr Diet*, 2013, 113(7):972-9.
- Sliwinski S, Croonenberghs J, Christophe A, et al. Polyunsaturated fatty acids: do they have a role in the pathophysiology of autism? *Neuro Endocrinology Letters*, 2006; 27(4):465-71.
- Slomski A. IOM endorses vitamin D, calcium only for bone health, dispels deficiency claims. *JAMA* 2011; 305(5): 453–454, 456.
- Sociedad Española de Nutrición Comunitaria (SENCC).Objetivos nutricionales para la población española . *Spanish Journal of Community Nutrition*, 2011 17(4),178-199.
- Souza NC, Mendonca JN, Portari GV et al. Intestinal permeability and nutritional status in developmental disorders. *Altern Ther Health Med*. 2012; 18(2): 19-24.
- Sponheim E. Glutenfri diet ved infantile autism. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 1991;111:704-7.

- Sponheim E, Myrhe AM, Reichelt KL et al. Urine peptide patterns in children with milder types of autism. *Tidsskr Nor Laegeforen*, 2006; 25: 1475-7.
- Stewart C et Latif A. Symptomatic nutritional rickets in a teenager with autistic spectrum disorder. *Child Care Health Dev*. 2008; 34(2):276-8.
- Subramaniam P et Gupta M. Oral health status of autistic children in India. *J Clin Pediatr Dent*. 2011; 36(1): 43-7.
- Suitor CW et Gleason PM. Using dietary reference intake based methods to estimate the prevalence of inadequate nutrient intake among school-aged children. *J Am Diet Assoc*. 2002 ; 102: 530-36.
- Tamiji J and Crawford DA. The neurobiology of lipid metabolism in autism spectrum disorders. *Neurosignals*. 2010;18(2):98-112.
- Taylor MA, Schreck KA et Mulick JA. Sleep disruption as a correlate to cognitive and adaptive behavior problems in autism spectrum disorders. *Res Dev Disabil*. 2012; 33(5):1408-17.
- Tirapu-Ustárroz J, Pérez-Sayes G, Erekatxo-Bilbao M et al. ¿Qué es la teoría de la mente? *Rev Neurol*. 2007; 44: 479-89.
- Tirapu-Ustárroz, J et Luna-Lario P. Neuropsicología de las funciones ejecutivas. In Tirapu-Ustárroz J, Rios-Lago M, Maestú-Unturbe F. *Manual de neuropsicología*. Barcelona: p. 219-59. Viguera Editores; 2011.
- Thompson T. Folate, iron, and dietary fiber contents of the gluten-free diet. *J Am Diet Assoc* 2000; 100:1389-1396.
- Tomchek SD et al. Sensory processing in children with and without autism: a comparative study using the short sensory profile. *Am J Occup Ther*. 2007; 61(2): 190-200.
- Tsigos C, Hainer V, Basdevant A et al. Management of obesity in adults: European clinical practice guidelines. *Obes Facts*. 2008; 1: 106-16.
- Twachtman-Reilly J, Amaral SC et Zebrowski PP. Addressing feeding disorders in children on the autism spectrum in school-based settings: physiological and behavioral issues. *Lang Speech Hear Serv Sch*. 2008; 39(2): 261-72.
- Uauy R, and Dangour AD (2006) Nutrition in brain development and aging: role of essential fatty acids. *Nutr Rev*. 2006; 64(5 Pt 2):S24-33.
- Urrútia G et Bonfill X. PRISMA declaration: a proposal to improve the publication of systematic reviews and meta-analyses. *Med Clin (Barcelona)*. 2010 Oct 9;135(11):507-11.
- Valicenti-McDermott MD, McVicar K, Cohen HJ et al. Gastrointestinal symptoms in children with an autism spectrum disorder and language regression. *Pediatr Neurol*. 2008 Dec;39(6):392-8.
- Verdugo MA, Schalock R L, Keith KD et al. Quality of life and its measurement: Important principles and guidelines. *J Intell Disabil Res*. 2005; 49 (10): 707-17.
- Wacholder S, Silverman DT, McLaughlin JK, Mandel JS. Selection on controls in case-control studies. III. Design Options. *Am J Epidemiol*. 1992; 135 (9): 1042-9.
- Wakefield AJ, Murch SH, Anthony A et al. Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children. *Lancet*. 1998; 351: 637-1.
- Wang LW, Tancredi DJ et Thomas DW. The prevalence of gastrointestinal problems in children across the United States with autism spectrum disorders from families with multiple affected members. *J Dev Behav Pediatr*. 2011; 32(5): 351-60.
- Weber W et Newmark S. Complementary and alternative medical therapies for attention-deficit/hyperactivity disorder and autism. *Pediatr Clin North Am*. 2007; 54(6): 983-1006.
- Wertz PW. Essential fatty acids and dietary stress. *Toxicol Ind Health*. 2009; 25(4-5):279-83.
- Whitaker RC et al. Early adiposity rebound and the risk of adult obesity. *Pediatrics*. 1998; 101 (3).
- Whitehouse AJ, Maybery M, Wray JA et al. No association between early gastrointestinal problems and autistic-like traits in the general population. *Dev Med Child Neurol*. 2011; 53 (5): 457-62.

- Whiteley P, Rogers J, Savery D et al. A gluten-free diet as an intervention for autism and associated disorders: preliminary findings. *Autism*. 1999; 3: 45-65.
- Whiteley P, Rodgers J et Shattock P. Feeding Patterns in Autism. *Autism*. 2000; 4: 207-11.
- Whiteley P, Dodou K, Todd L et al. Body mass index of children from the United Kingdom diagnosed with pervasive developmental disorders. *Pediatr Int*. 2004; 46: 531-3.
- Whiteley P, Haracopos D, Knivsberg AM et al. The Scan Brit randomised, controlled, single-blind study of a gluten- and casein-free dietary intervention for children with autism spectrum disorders. *Nutr Neurosci*. 2010; 13(2): 87-100.
- Whiteley P, Shattock P, Knivsberg AM et al. Gluten- and casein-free dietary intervention for autism spectrum conditions. *Front Hum Neurosci*. 2013; 4;6:344.
- Wiest MM, German JB, Harvey DJ et al. Plasma fatty acid profiles in autism: a case-control study. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2009 Apr;80(4):221-7.
- Williams KE et Seiverling L. Eating Problems in Children With Autism Spectrum Disorders. *Top Clin Nutr*. 2010; 25 (1): 27–37.
- Williams KE, Field DG et Seiverling L. Food refusal in children: a review of the literature. *Res Dev Disabil*. 2010; 31(3):625-33.
- Williams PG, Dalrymple N et Neal J. Eating habits of children with autism. *Pediatr Nurs*. 2000 ; 26(3):259-64.
- Wing L. Asperger's syndrome: a clinical account. *Psychol Med*. 1981; 11(1): 115-29.
- Wing L. *Autistic spectrum. A guide for parents and professionals*. London: Constable and Company Ltd. 2002.
- Winkelstein W. Vignettes of the history of epidemiology: Three firsts by Janet Elizabeth Lane-Clayton. *Am J Epidemiol*. 2004; 15;160 (2), pgs. 97–101
- Wong HH et Smith RG. Patterns of complementary and alternative medical therapy use in children diagnosed with autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord*. 2006; 36(7): 901-10.
- World Health Organization. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. *Am J Hum Biol*. 1996;8:786-787.
- Xia W, Zhou Y, Sun C et al . A preliminary study on nutritional status and intake in Chinese children with autism. *Eur J Pediatr*. 2010; 169(10): 1201-6.
- Xiong N , Ji C, Li Y et al. The physical status of children with autism in China. *Res Dev Disabil*. 2009; 30:70-6.
- Zazpe I, Bes-Rastrollo M, Ruiz-Canela M, Sánchez-Villegas A et al. A brief assessment of eating habits and weight gain in a Mediterranean cohort. *Br J Nutr*. 2011; 105:765-75.
- Zimmer MH, Hart LC, Manning-Courtney P et al. Food variety as a predictor of nutritional status among children with autism *J Autism Dev Disord*. 2012; 42: 549-56.
- Zioudrou C, Streaty RA et Klee WA. Opioid peptides derived from food proteins. The exorphins. *J Biol Chem*. 1979; 254 : 2446-9.

8. Anexos

8.1

Certificado del Comité de Ética



AGÈNCIA VALENCIANA DE SALUT
Departament de Salut València - Doctor Peset

A/A.: Dra. Pilar Codoñer Franch
Servicio de Pediatría

Vicent Valentín Segura, Presidente del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Dr. Peset.

CERTIFICA:

Que este comité en su reunión celebrada el día 26 de Mayo de 2010 ha evaluado y **ha aprobado** el estudio titulado: Evaluación antropométrica y nutricional en niños con trastorno del espectro autista.

Proyecto de investigación

Código Ceic: 46/10

Valencia 2 de Junio de 2010



Fdo.: Vicent Valentin Segura
Presidente CEIC Hospital Universitario Dr. Peset

Es copia para el investigador principal: Salvador Marí Bauset.

8.2

Resolución de la Consellería de Educación, Formación y Empleo

D. Salvador Mari Buset
C/ Carlos albors,34
Picassent (Valencia)

Resolución de 18 de noviembre de 2011 del Director General de Ordenación y Centros Docentes de la Conselleria de Educación, Formación y Empleo por la que se autoriza el proyecto de investigación "Valoración antropométrica y nutricional en niños con autismo (Tesis Doctoral)" cuyo investigador principal es D. Salvador Mari Buset.

Vista y estudiada la documentación adjunta y según las competencias que me confiere el Decreto 98/2011 de 26 de agosto, del Consell, por el que se aprueba el Reglamento Orgánico de la Conselleria de Educación, Formación y Empleo

RESUELVO

1º. Autorizar la realización del proyecto de investigación anteriormente citado que se llevará a cabo en centros docentes de la Comunitat Valenciana.

2º. Dicho proyecto de investigación deberá contar con la autorización previa de los padres de los alumnos que participen en el mismo, debiendo garantizarse en todo caso la confidencialidad de sus respuestas y la protección de datos según la normativa aplicable al efecto.

3º La participación del profesorado y del alumnado en dicho proyecto es asimismo voluntaria y se enmarca en la autonomía pedagógica y organizativa que le confiere la normativa vigente a los centros educativos. Así será el equipo investigador el que se dirija a los centros educativos para proponerles su participación en este proyecto, pudiendo mostrar la presente autorización a los directores de los mismos.

4º la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y Procedimiento Administrativo Común (BOE núm. 285, de 27.11.92) y en los artículos 10, 14 y 46 de la Ley 29/1998, de 13 de julio, reguladora de la Jurisdicción Contencioso-Administrativa (BOE núm.167, de 14.07.98), el presente acto pone fin a la vía administrativa, pudiendo ser recurrido potestativamente en reposición o bien cabrá plantear de forma directa el recurso contencioso-administrativo en los plazos y ante los órganos que se indican a continuación:

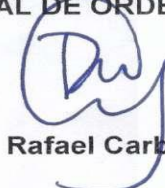
a) El recurso de reposición deberá interponerse ante el Director General de Ordenación y Centros Docentes de la Conselleria de Educación, Formación y Empleo, en el plazo de un mes a contar desde el día siguiente al de su notificación.

b) El recurso contencioso-administrativo deberá plantearse ante el Tribunal Superior de Justicia de la Comunitat Valenciana en el plazo de dos meses a contar desde el día siguiente al de su notificación.

Lo que pongo en su conocimiento y a los efectos oportunos.

Valencia, a 18 de noviembre de 2011

EL DIRECTOR GENERAL DE ORDENACIÓN Y CENTROS DOCENTES



Rafael Carbonell Peris

8.3

Consentimiento Informado



Consentimiento Informado

D/ Dña _____ de _____ años de edad y con DNI _____ manifiesta que ha sido informado/a sobre los beneficios que podría suponer el hecho de rellenar el cuestionario adjunto para cubrir los objetivos del estudio "Evaluación antropométrica y nutricional de los niños con Trastorno del Espectro Autista" con el fin de mejorar su salud nutricional.

He sido informado/a de que mis datos personales serán protegidos de acuerdo con lo que dispone la Ley Orgánica Reguladora de esta materia y no serán usados sin mi consentimiento previo.

Tomando todo ello en consideración, OTORGO mi CONSENTIMIENTO a que los datos de este cuestionario sean utilizados para cubrir los objetivos del estudio.

Valencia, a _____ de _____ de 201_

Fdo. D/Dña.

**9.Publicaciones
y
Comunicaciones a Congresos**

- 9.1. **“Food Selectivity in Autism Spectrum Disorders:A Systematic Review”**.
J Child Neurol. 2013; doi:10.1177/0883073813498821.
I.F. 1,666
- 9.2. **“Anthropometric Measurements and Nutritional Assessment in Autism Spectrum Disorders: A systematic review”**. *Res Autism Spectr Disord*,2014
doi: 10.1016/j.rasd.2014.08.012
I.F. 2,388
- 9.3. **“ Evidence of the gluten free and casein free diet in Autism spectrum disorders: a systematic review”**. *J Child Neurol.* 2014; doi: 10.1177/0883073814531330.
I.F. 1,666
- 9.4. **“Are There Anthropometric Differences Between Autistic and Healty Children”**.
J Child Neurol. 2013; 28 (10): 1226-32.
I.F. 1,748
- 9.5. **“The anthropometric measures of Spanish children with Austism Spectrum Disorder”**. *Res Autism Spectr Disord.*2014.
doi:10.1016/j.rasd.2014.09.013
I.F. 2,388
- 9.6. **“Nutritional status of children with autism spectrum disorders (ASDs): a case-control study”**. *J Autism Dev Disord* .2014
doi: 10.1007/s10803-014-2205-8
I.F.3,384
- 9.7. **“Nutritional Status in Children with Autism Spectrum Disorders in Spain: a case-control study”** (Enviado a revisión a *Pediatrics*)
I.F.5,297
- 9.8 **“Fat intake in children with autism disorder in Mediterranean area Valencia (Spain)”**.(Enviado a revisión a *J Child Neurol.*)
I.F. 1,666
- 9.9. **“ Nutritional impact of gluten and/or casein free diets in children with Autism Spectrum Disorder.”** (Enviado a revisión a *J Pediatr*).
I.F. 3,736
- 9.10. **European Congress of Epidemiology. Non-communicable disease epidemic: epidemiology in action (EuroEpi 2013 and NordicEpi 2013)** Aarhus, Denmark.From 11 to 14 August 2013. “Food selectivity in Autism Spectrum Disorders: a systematic review”. *Eur J Epidemiol* (2013) 28:S123.
I.F. 5,147
- 9.11. **Congreso Ibero-Americano de Epidemiologia y Salud Pública.** Granada, España. 4-6 Octubre 2013. ”Dieta de exclusión caseína/gluten en el Trastorno del Espectro Autista”. *Gac Sanit* (2013) 27:79.
I.F. 1,250.
- 9.12. **IX Congresso da Associação Portuguesa de Epidemiologia.** 3-5 de Septiembre 2014. Alicante, España. “Dieta de exclusión caseína-gluten:impacto nutricional en niños con Trastorno del Espectro Autista”. *Gac Sanit* (2014); 28:44-45
I.F. 1.250
- 9.13. **III Word Congress of Public Health Nutrition.** 9-12 November 2014, Las Palmas de Gran Canaria, Spain. ” Nutritional status of children with Autism Spectrum Disorder”.

9.1

Salvador Marí-Bauset, Itziar Zazpe, Amelia Marí-Sanchis,
Agustín Llopis-González and María Morales Suárez-Varela

**“Food Selectivity in Autism Spectrum Disorders: A
Systematic Review”.**

J Child Neurol, 2013

doi:10.1177/0883073813498821

Food Selectivity in Autism Spectrum Disorders: A Systematic Review

Journal of Child Neurology
00(0) 1-8
© The Author(s) 2013
Reprints and permission:
sagepub.com/journalsPermissions.nav
DOI: 10.1177/0883073813498821
jcn.sagepub.com



Salvador Marí-Bauset, DPhar^{1,2}, Itziar Zazpe, MD, PhD^{3,6},
Amelia Mari-Sanchis, MD⁴, Agustín Llopis-González, PhD^{1,2,5}, and
María Morales-Suárez-Varela, MD, PhD^{1,2,5}

Abstract

Autism spectrum disorders are characterized by difficulties with reciprocal social interactions and restricted patterns of behavior and interest; one of these characteristic behaviors is food selectivity. The objective of this study was to perform a systematic review of the literature published between 1970 and 2013 concerning this eating behavior. The articles identified were analyzed in terms of sample size, study design, and criteria for assessment and intervention, as well as the results, level of evidence and grade of recommendation. The main search was conducted in Medline, Cochrane Library, Scielo, ScienceDirect, and Embase). There is empirical evidence and an overall scientific consensus supporting an association between food selectivity and autism spectrum disorders.

Keywords

feeding assessment, selective eating, nutrition, ASD (autism spectrum disorder), mealtime problems

Received May 20, 2013. Received revised June 10, 2013. Accepted for publication July 01, 2013.

Autism spectrum disorders are characterized by an impaired ability to engage in social interactions as well as a deficit of verbal and nonverbal communication, and a restricted, repetitive, and stereotyped pattern of behavior and interests.¹ These include “food selectivity”; however, it is important to recognize that in the literature this term has multiple meanings, being used to refer to a range of concepts including food refusal, a limited repertoire of accepted foods, and high-frequency single food intake. Indeed, the lack of consensus complicates the assessment and comparison of results from different studies. What does seem clear is that the problems related to food intake are varied, from mild cases in which the behaviors do not pose a risk to health to more severe cases in which there is a risk of malnutrition or exceeding recommended intakes, with some requiring tube feeding.² On the other hand, autism spectrum disorders are associated with depression or violent behaviors that are frequently the consequence of attempts by individuals with these disorders to control their environment. Other common and nonspecific characteristics include anxiety and sleeping disorders. Lastly, gastrointestinal disorders have also been described.³⁻⁶

Autism spectrum disorders are syndromes that affect psychological and cognitive development, with an estimated prevalence of 5 cases per 10 000 worldwide according to the criteria for classical autism of Kanner and of 6.6 cases per 1000 considering all the spectrum⁷; nevertheless, these figures are based on data from 2002. On the basis of more recently published data for 2008,⁸ it is estimated that the prevalence has increased to 11.3 cases per 1000 people (1 in 88 people), being

more common in males (ratio of 4:1). No statistically significant differences have been detected as a function of socioeconomic level or between the various cultures studied.⁹

Behavior and Physiological Perspective

Behavioral problems play an important role in food habits of children with autism spectrum disorders. Their eating patterns tend to be governed by food aversion/refusal or preferences for certain types of food at the expense of others. Some of the factors involved include the texture, color, taste, shape, and temperature of food, as well as shape and color of the packaging

-
- ¹ Unit of Public Health and Environmental Care, Department of Preventive Medicine, University of Valencia, Valencia, Spain
² CIBER. Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Madrid, España
³ Department of Nutrition and Food Sciences and Physiology, University of Navarra, Navarra, Spain
⁴ Clinical Nutrition and Dietetics Unit, Navarra Hospital Complex, Navarra, Spain
⁵ Center for Public Health Research (CSISP), Valencia, Spain
⁶ Biomedical Research Centre Network on Obesity and Nutrition (CIBERobn), Physiopathology of Obesity and Nutrition, Institute of Health Carlos III, Madrid, Spain

Corresponding Author:

María Morales Suarez Varela, MD, PhD, Unit of Public Health and Environmental Care, Department of Preventive Medicine, University of Valencia, Avd. Vicente Andres Estellés s/n, Burjassot, Valencia 46100, Spain.
Email: maria.m.morales@uv.es

or layout and presentation of dishes, and even the types of utensils used. In some cases, however, it is possible to identify physiological factors that are the direct or indirect cause of certain behavioral and eating problems including impaired sensory processing or difficulties with oral motor skills such as chewing and swallowing, and gastrointestinal disorders.

Both delayed development and more severe impairment of fine and gross skills are more common in children with autism spectrum disorders than controls.¹⁰⁻¹² In addition, Brisson et al¹³ reported more problems related to motor anticipation in children with autism spectrum disorders than among typically developing children. That is, children with autism spectrum disorders might not have the necessary motor skills for handling food and the resulting behavioral response can be fear, aggression, or escape. It is important that interactions between the sensory and motor systems are not ignored because an exclusively behavioral approach to treating these children could underrate the impact of oral sensory problems on their feeding habits. Indeed, in children with "food selectivity" accompanied by nausea, vomiting, and/or choking, the problems could well be secondary to sensory disorders and, in such cases, food refusal can be considered an adaptive behavioral response.¹⁴ Tachtman-Reilly et al¹⁵ note that autism spectrum disorder children have problems related to sensory modulation (hypo- and hyperreactive) in hearing, sight, smell, taste, and touch as well as with vestibular system and proprioception. On the other hand, when there are no identifiable organic factors (abnormal sensory processing, oral motor disorders, or gastrointestinal problems), food selectivity can be considered to be the manifestation of the restricted interests and the behavioral rigidity characteristic of autism spectrum disorders.¹⁶

Taking a behavioral perspective, Hsu and Ho¹⁷ observed a higher rate of eating rituals in autism spectrum disorders than typically developing children. Overall, the etiology of the eating problems seems to involve physiological weaknesses together with sensory, motor, cognitive, and emotional dysfunction¹⁸; repetitive behaviors; and restricted interests (core characteristics of autism), being among the consequences of these other problems. Martins et al¹⁹ and Nadon et al²⁰ also described this phenomenon.

With regards to medical problems, many authors²¹⁻²⁸ have observed higher rates of gastrointestinal disorders in autism spectrum disorders than typically developing children. On the other hand, Black et al²⁹ and Whitehouse et al³⁰ did not find these differences and, similarly, Ibrahim et al³¹ after grouping the symptoms that characterize gastrointestinal disorders (constipation, diarrhea, abdominal distension, gastroesophageal reflux, and food selectivity) only found statistically significant differences for constipation and food selectivity, both attributable to the neurobehavioral disorder, autism spectrum disorders, rather than a primary digestive problem. Maenner et al³² demonstrated that certain behaviors associated with autism spectrum disorders, such as food refusal, were significantly associated with gastrointestinal disorders, although these behaviors were common regardless of the presence of gastrointestinal problems, suggesting that these associations could be of limited diagnostic value.

Another, no less important issue, is chewing difficulties due to dental problems. There is relatively little in the literature on

oral health in people with autism spectrum disorders, in particular, the prevalence of caries, and the results are not conclusive. Among the studies that have focused on this issue, Namal et al³³ and Subramaniam et al³⁴ reported a lower prevalence of caries in control typically developing children, whereas Loo et al³⁵ and Jaber³⁶ found the reverse, and De Moor et al³⁷ found no significant differences between autism spectrum disorders and typically developing children,

Prevalence

Food selectivity is not exclusive to children with autism spectrum disorders or other disabilities. Approximately a quarter of all children have eating problems during their first years of life, though the rate can be as high as 80% in children with developmental disabilities.³⁸ It should be underlined that though this does not disappear completely, it tends to improve with age. Nadon et al³⁹ found that nearly 90% of preschool- and school-age children with autism spectrum disorders do not process sensory information, in particular related to touch, smell, sight, and hearing, in the same way as their typically developing peers. On the other hand, Kerwin et al⁴⁰ stated that although more than 60% of parents interviewed reported that their children with autism spectrum disorders had strong food preferences, only 6.7% of them described their children as not having an appetite.

Cornish⁴¹ found that 70% of autism spectrum disorders children in their study sample were selective eaters. More recent studies have confirmed this pattern. For example, Williams et al⁴² indicated that overall 67% of parents complained of food selectivity, it being determined by the following factors: texture (69%), appearance (58%), taste (45%), smell (36%), and temperature (22%), as well as reluctance to try new foods (69%) and a small repertoire of accepted foods (60%). Similarly, Schreck et al⁴³ found that 72% of parents reported their children having a limited repertoire of foods and 57% reported food refusal. Foods were mainly rejected because of their presentation, the use of certain utensils, or different types of food being served on the same plate (48.6%). Other factors related to refusal/acceptance included the characteristics of the tableware (13.8%) and texture of the food (6.5%) as well as oral motor disorders (23.2%). Consistent with this, a study focused on assessing the eating habits and intake of nutrients in children with autism spectrum disorders, by Schmitt et al⁴⁴ found that 70% of children with autism spectrum disorders selected what they ate according to texture compared to 11% of children without autism spectrum disorders. Whiteley et al⁴⁵ indicated an even higher rate (83%) of parents reporting that their children ate a restricted repertoire of foods, while Klein and Nowak⁴⁶ found that just over half (53%) of their patients were unwilling to try new foods. In general, Bandini et al⁴⁷ indicated that children with autism spectrum disorders rejected food more often than typically developing children (41.7% of foods offered compared to 18.9%).

Given all of the above, we considered that it would be useful to conduct a review to assess the state of knowledge on food selectivity. The resulting description of studies reported to date, in terms of the number of participants and other characteristics,

is intended to serve as a summary of the available scientific evidence, both for the research community and for professionals involved in diagnosis, assessment, and implementation of interventions in people with autism spectrum disorders.

Methods

We conducted a systematic review of the scientific literature from 1970 to 2013 related to food selectivity. As a guide for evaluating the articles, we characterized the level of evidence they provided, according to the methodological quality in terms of study design, using these levels as a basis to grade the associated recommendations. Specifically, the identification of information sources was based on using the Medline Database, in accordance with the recommendations of the Spanish National Health System, though occasionally other databases were also consulted (Cochrane Library, Scielo, ScienceDirect and Embase). In the search, the following key words were used: feeding assessment, selective eating, nutrition, growth, BMI, autism, autism spectrum disorders, feeding disorders, mealtime problems, and review, with the corresponding Boolean operators. The last search was performed on January 11, 2013.

For classifying the level of evidence and grade of recommendations for the articles reviewed, we used the instrument proposed by the European Association for the Study of Obesity,⁴⁸ which is a simplified version of the system developed by the Scottish Intercollegiate Guidelines Network.⁴⁹ The scale proposes that 2 characteristics of the source be used for assessing the quality of the scientific evidence provided (level of evidence): the study design and the risk of bias. Numbers from 1 to 4 are used to rate the study design, whereas signs (++ , + and -) indicate the assessed risk of bias, according to the degree of fulfillment of key criteria related to this potential risk. Based on this assessment of the quality of the scientific evidence in the source, grades are used to classify the strength of associated recommendations.

In addition to the aforementioned system of levels, we considered the following features, as applicable, to assess the level of evidence provided by the selected articles:

1. Degree of homogeneity of the group studied (as determined by definitions and criteria applied)
2. Use of a control group and the appropriateness of the selection
3. Type of experimental design (randomized or not)
4. Knowledge of the intervention by patients, relatives, and other observers (open, simple, or double-blind trial)
5. Nature of the dietary regimen (level of strictness) and degree of adherence
6. Selection of assessment criteria, including the instruments used (questionnaires, scales, etc.) for assessing changes in patient status under the treatment
7. The presence of confounding factors including any types of pharmacological treatments provided, or the use of one or more intervention procedures that could affect the assessment criteria selected.

For evaluating and synthesizing the scientific evidence, we also considered the internal validity of the studies, whether there was statistical significance and the accuracy of the results (confidence intervals and effect size), as well as their clinical relevance. We then characterized the recommendations on the basis of the quantity, generality, and clinical relevance of the results as well as the quality of the scientific evidence. Overall, the studies were analyzed by consideration of the following: sample size, study design and nature of the

intervention (in such cases), assessment criteria, and the biomedical and behavioral findings themselves, as well as the level of evidence and grade of recommendation.

This article complies with the methodological requirements established for the publication of systematic reviews^{50,51} and the PRISMA recommendations.^{52,53} We initially considered all the systematic reviews and full original articles published from 1970 to date that were retrieved, as well as the abstracts of the references reported in those articles. Publications were then selected for analysis if they met the following criteria: the participants, of any age, met the *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision*,⁵⁴ criteria for autism spectrum disorders, and the dependent variables were related to potential changes in biomedical or behavioral symptoms observed in patients with food selectivity (eg, increase in intake or food acceptance). Finally, we did not limit the search by language but studies that did not assess final health outcomes were excluded.

Results

In the articles reviewed, in addition to reporting improvements in eating behaviors, mention is made of changes in anthropometric parameters as well as improvements in nutritional status. The earliest analysis of eating behaviors in children with autism spectrum disorders pointed out that they accept or reject foods according to their nature.⁵⁵ Subsequent studies by Ahearn et al⁵⁶ and Field et al⁵⁷ confirmed this selectivity, with half of affected children being selective eaters. On the other hand, neither of these studies used a control group, and hence their validity is very weak. The lack of a control group is serious issue, considering that children with normal psychomotor development can be picky and fussy about food without their nutritional status being affected.⁵⁸

Schreck et al^{43,59} and Tomchek et al⁶⁰ found heightened smell and taste sensitivities in children with autism spectrum disorders. Twachtman-Reilly et al¹⁵ comparing autism spectrum disorders and typically developing children demonstrated that those with autism spectrum disorders have a more limited repertoire of accepted foods, a trend that was confirmed by Sharp et al,^{61,62} and Seiverling et al^{63,64} reported a preference for soft and semiliquid foods. Over the years, many other studies have referred to dietary selectivity in children with autism spectrum disorders.^{19,44,56,65-77} Overall, the available evidence suggests that this selectivity could imply a higher risk of nutritional deficiencies that could, in turn, affect anthropometric characteristics, considering height and weight curves, as well as the body mass index, these being indirect but a priori effective methods for assessing nutritional status.^{78,79} Table 1 summarizes sample sizes, study designs, assessment criteria and interventions, and results of the studies analyzed, as well as the levels of evidence and grades of recommendation.

Discussion

Conceptual Constraints

In the articles retrieved, “food selectivity” carries a variety of meanings from food refusal, to having a restricted repertoire of foods or the frequent intake of a single type of food. It is also

Table 1. Studies on Food Selectivity in ASDs.

Author	N	Design	Assessment criteria	Results	LE	GR
O'Banion et al, 1978 ⁵⁵	One 8-year-old child with ASDs, no control group	Case study	Behavioral	Certain foods improved behavior and others worsened it	3	D
Raitten and Massaro, 1986 ⁶⁵	Cases: 40 children with ASDs, controls: 34 TD children	Observational, case-control study	7-day food diary, parental questionnaire	Significantly more food selectivity in children with ASDs	2+	C
Cornish, 1998 ⁴¹	17 children with ASDs between 42 and 117 months old, no controls	Observational, cross-sectional	Parental interview, FFQs, 3-day food diary	Reported food preferences; problems due to texture, color, and presentation	3	D
Whiteley et al, 2000 ⁴⁵	100 children with ASDs 2-16 years old; no controls.	Observational, cross-sectional	Parental reports	Reported food preferences and eating difficulties	3	D
Williams et al, 2000 ⁴²	100 children with ASDs 1.8-10 years old; no controls	Observational, cross-sectional	Parental interview	Reported food preferences and eating difficulties	2-	
Ahearn et al, 2001 ⁵⁶	30 children with ASDs 3-14 years old; no control group	Observational, open-label, cross-sectional	Refusal/dietary preferences	50% showed refusal	3	D
Ahearn, 2003 ⁶⁷	One child with ASD 14 years old	Experimental, case study	Dietary modification, behavioral	Improvement in intake	3	D
Najdowski, 2003 ⁶⁸	One child with ASD 5 years old	Experimental, case study	Dietary modification, behavioral	Decrease in food selectivity	3	D
Field et al, 2003 ⁵⁷	349 children (26 with ASDs) between 1 and 144 months old	Open-label, retrospective	Selectivity-predisposing factors	GERD was the most important factor for refusal (50%)	3	D
Schreck et al, 2004 ⁵⁹	Cases: 138 children with ASDs, controls: 298 TD children; both between 5 and 12 years old, participation 25%/30%.	Observational, open-label, case-control	Food acceptance patterns questionnaire	More food selectivity and eating difficulties in children with ASDs	2-	
Buckley et al, 2005 ⁶⁹	One 9-year-old girl with ASD	Experimental, case study	Dietary modification, behavioral	Improvement in food selectivity	3	D
Luiselli et al, 2005 ⁷⁰	One 4-year-old girl with ASD	Experimental, case study	Gradual exposure to milk, behavioral assessment	Improvement in food selectivity; acceptance of milk	3	D
Schreck and Williams, 2006 ⁴³	138 children with ASDs 5-8 years old, no controls.	Open-label, observational, cross-sectional.	Food acceptance patterns questionnaire	More food selectivity in children with ASDs than their relatives	3	D
Dominick et al, 2007 ⁷¹	Cases: 67 children with ASDs, controls: 39 children with language impairment; all 4-14 years old	Case-control	Parental interview, standardized questionnaires	Significantly more food selectivity in children with ASDs	2-	
Tomchek and Dunn, 2007 ⁶⁰	Cases: 281 children with ASDs, controls: 281 TD children; all 3-10 years old	Open-label, age matching, case-control.	Sensory processing	More smell and taste sensitivity in children with ASDs	2+	C
Lockner et al, 2008 ¹⁸	Cases: 20 years with ASDs, controls: 20 TD children, age and sex-matched; all 3-5 years old	Observational, case-control	Parental reports	Poorer perception of dietary behaviors among parents with children with ASDs compared to those of TD children	2+	C
Keen, 2008 ⁷²	7 children with ASDs	Descriptive, case series	Relationship between ASD and anthropometric measurements	Feeding problems and lower growth	3	D
Schmitt et al, 2008 ⁴⁴	Cases: 20 children with ASDs, controls: 18 TD children, all 7-10 years old	Observational, case-control.	FFQ, 3-day food diary	Greater difficulty due to texture and less variety in children with ASDs	2-	

(continued)

Table 1. (continued)

Author	N	Design	Assessment criteria	Results	LE	GR
Bandini et al, 2010 ⁴⁷	Cases: 53 children with ASDs, controls: 58 TD children, all 3-11 years old	Observational, open-label, case-control	FFQ, 3-day food diary, parental interview	More food selectivity in children with ASDs	2-	
Martins et al, 2008 ¹⁹	Cases: 58 children with ASDs, controls: 137 TD children, all 2-12 years old	Observational, open-label, case-control	Feeding and eating behavior questionnaire to mothers	More food selectivity and eating difficulties in children with ASDs	2-	
Williams and Seiverling, 2010 ²		Systematic review		The behavioral intervention significantly improved food selectivity and prior treatment of medical conditions such as GERD is important	2-	
Emond et al, 2010 ⁷⁵	Cases: 79 children with ASDs, controls: 12 901 TD children; all between 6 and 54 months old	Observational, case-control	FFQ, anthropometric measurements	"Difficult to feed," "very demanding and selective"	2+	C
Maskey et al, 2012 ⁷⁶	863 patients with ASDs, 2-18 years old, no controls	Review of case studies	Parental questionnaire: assessment of behavioral and emotional problems	53% had eating behavior problems	3	D
Sharp et al, 2012 ⁶²		Systematic review		The behavioral intervention significantly improved food selectivity	2++	B
Zimmer et al, 2012 ⁷⁷	Cases: 22 children with ASDs, controls: 22 TD children; all 8-year-olds	Observational, age matched, case-control	Nutritional adequacy, FFQ, EAR	Significantly more food selectivity in children with ASDs	2+	C

Abbreviations: ASD, autism spectrum disorder; EAR, estimated average requirement; FFQ, Food Frequency Questionnaire; GERD, gastroesophageal reflux disease; GR, Grade of Recommendation; LE, level of evidence; TD, typical developing. The studies classified as 1- or 2- were not used in the recommendation process given the high risk of bias.

used to refer to the classification of foods as a function of their nutritional components (rich in proteins or in fats) or sensory characteristics (eg, textures such as smooth, soft, or hard and tastes such as sweet or salty). There are no standard criteria for defining severities of “intake problems”; these ranging widely from mild conditions with no likely health risks to more severe cases given the potential for malnutrition or exceeding recommended intakes, and extreme cases in which tube feeding is required.

The use of terms with multiple meanings is also a problem regarding definitions of gastrointestinal symptoms (constipation, diarrhea, abdominal distension, gastroesophageal reflux, and food selectivity). Lastly, there is still a lack of standardized definitions of the various autism spectrum disorders themselves, those available so far being limited or incomplete, and it is to be hoped that this can be rectified with the changes proposed in the new versions of the diagnostic criteria, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition*,⁸⁰ due to be published later this year. All this makes it difficult to compare the results between studies and is a potential source of bias.

Methodological Constraints

Almost all the articles found had validity issues for various reasons: lack of a control group, analysis being based on single individuals or anecdotal data, groups that were heterogeneous in terms of age, small sample sizes, or no statement of inclusion criteria, as well as a failure to consider phenotypic variation between individuals or alternative explanations. There is another potential source of bias in the behavioral variables, namely that in the reports of parents or caregivers, memories can be distorted over time and can include subjective perceptions, for example, regarding the behavior of participants, associated with the mere fact of participating in a clinical trial.

Limitations of the Review Process

Our search could not have retrieved all the relevant publications on the subject and the review itself can be sensitive to information bias.

Recommendations

Overall, in the trials of behavioral interventions, significantly greater improvements were observed in terms of calorie intake per meal and weight gain in groups with autism spectrum disorders than in controls, when available, or reference populations (matched by age and sex). Given this, we conclude that behavior at meal times should be monitored as part of the routine follow-up of patients with autism spectrum disorders. In addition, sensory-motor skills should be assessed systematically, as should the presence of possible gastrointestinal disorders. On the other hand, considering that all the articles reviewed were unanimous that food selectivity is associated with autism spectrum disorders, pediatricians as well as parents

and other caregivers of people with autism, especially those with dietary restrictions, must in any case be aware of the potential seriousness of deficiencies. Indeed, the prevention of deficiencies should be a high-priority nutritional objective, encouraging children with autism spectrum disorders to eat a balanced, varied, moderate, sufficient, and pleasant diet. Despite the consensus across the papers reviewed with respect to the presence of food selectivity in autism spectrum disorders, the level of evidence and grades of recommendation on the nature of this phenomenon and how to respond to it are weak.

Nevertheless, further research is required including, in particular, blinded randomized, controlled trials with larger sample sizes.

Acknowledgment

We thank Maria Morales for her assistance in creating our literature search strategy.

Author Contributions

All 5 coauthors of this paper (SM, IZ, AM, MM, and AL) have contributed significantly to the design and implementation of the study, as well as the analysis and interpretation of the results. Further, all have participated in the preparation of this manuscript and have approved the final version submitted for publication.

Ethical Approval

The study protocol was approved by the Ethic Committee of University Hospital “Dr. Peset” (Valencia, Spain) (code 46/10). The school accepted the study and parents of children participating in the study gave written informed consent.

Declaration of Conflicting Interests

The authors declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

Funding

The authors received no financial support for the research, authorship and/or publication of this article.

References

1. Filipek PA, Accardo PJ, Baranek GT, et al. The screening and diagnosis of autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord.* 1999;29:439-484. Review. Erratum in: *J Autism Dev Disord.* 2000;30:81.
2. Williams KE, Seiverling L. Eating problems in children with autism spectrum disorders. *Top Clin Nutr.* 2010;25:27-37.
3. CDC. Prevalence of autism spectrum disorders. *Surveillance Summaries*, February 9, 2007. *Morb Mortal Wkly Rep* 56:1-11.
4. Leyfer OT, Folstein SE, Bacalman S, et al. Comorbid psychiatric disorders in children with autism: interview development and rates of disorders. *J Autism Dev Disord.* 2006;36:849-861.
5. Lainhart JE. Psychiatric problems in individuals with autism, their parents and siblings. *Int Rev Psychiatry.* 1999;11:278-298.
6. Taylor MA, Schreck KA, Mulick JA. Sleep disruption as a correlate to cognitive and adaptive behavior problems in autism spectrum disorders. *Res Dev Disabil.* 2012;33:1408-1417.
7. Schreck KA, Mulick JA. Parenteral report of sleep problems in children with autism. *J Autism Dev Disord.* 2000;30:127-135.

8. CDC. Prevalence of autism spectrum disorders. *MMWR Surveill Summ*.
9. Baghdadli A. Recommandations pour la pratique professionnelle du diagnostic de l'autisme. Fédération française de psychiatrie et haute autorité de santé. 2005.
10. Provost B, Lopez BR, Heimerl S. A comparison of motor delays in young children: autism spectrum disorder, developmental delay, and developmental concerns. *J Autism Dev Disord*. 2007;37:321-328.
11. Ming X, Brimacombe M, Wagner GC. Prevalence of motor impairment in autism spectrum disorders. *Brain Dev*. 2007;29:565-570.
12. Matson ML, Matson JL, Beighley JS. Comorbidity of physical and motor problems in children with autism. *Res Dev Disabil*. 2011;32:2304-2308.
13. Brisson J, Warreyn P, Serres J, et al. Motor anticipation failure in infants with autism: a retrospective analysis of feeding situations. *Autism*. 2012;16:420-429.
14. Overland L. A sensory-motor approach to feeding. Perspectives on swallowing and swallowing disorders. *Dysphagia*. 2011;20:360-364.
15. Twachtman-Reilly J, Amaral SC, Zebrowski PP. Addressing feeding disorders in children on the autism spectrum in school-based settings: physiological and behavioral issues. *Lang Speech Hear Serv Sch*. 2008;39:261-272.
16. Ledford JR, Gast DL. Feeding problems in children with autism spectrum disorders: a review. *Focus Autism Other Dev Disabil*. 2006;21:153-166.
17. Hsu WS, Ho MH. Ritual behaviours of children with autism spectrum disorders in Taiwan. *J Intellect Dev Disabil*. 2009;34:290-295.
18. Lockner DW, Crowe TK, Skipper BJ. Dietary intake and parents' perception of mealtime behaviors in preschool-age children with autism spectrum disorder and in typically developing children. *J Am Diet Assoc*. 2008;108:1360-1363.
19. Martins Y, Young RL, Robson DC. Feeding and eating behaviors in children with autism and typically developing children. *J Autism Dev Disord*. 2008;38:1878-1887.
20. Nadon G, Feldman DE, Dunn W, Gisel E. Association of sensory processing and eating problems in children with autism spectrum disorders. *Autism Res Treat*. 2011;2011:541926.
21. Dohan FC. Cereals and schizophrenia. Data and hypothesis. *Acta Psychiatr Scand*. 1966;42:125-152.
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. Cade R, Privette M, Fregly M, et al. Autism and schizophrenia: intestinal disorders. *Nutr Neurosci*. 2000;3:57-72.
24. Erickson CA, Stigler KA, Corkins MR, et al. Gastrointestinal factors in autistic disorders: a critical review. *J Autism Dev Disord*. 2005;35:713-727.
25. Xia W, Zhou Y, Sun C, et al. A preliminary study on nutritional status and intake in Chinese children with autism. *Eur J Pediatr*. 2010;169:1201-1206.
26. Adams JB, Audhya T, McDonough-Means S, et al. Nutritional and metabolic status of children with autism vs. neurotypical children, and the association with autism severity. *Nutr Metab (Lond)*. 2011;8:34.
27. Wang LW, Tancredi DJ, Thomas DW. The prevalence of gastrointestinal problems in children across the United States with autism spectrum disorders from families with multiple affected members. *J Dev Behav Pediatr*. 2011;32:351-360.
28. Souza NC, Mendonca JN, Portari GV, et al. Intestinal permeability and nutritional status in developmental disorders. *Altern Ther Health Med*. 2012;18:19-24.
29. Black C, Kaye JA, Jick H. Relation of childhood gastrointestinal disorders to autism: nested case-control study using data from the UK General Practice Research Database. *BMJ*. 2002;325:419-421.
30. Whitehouse AJ, Maybery M, Wray JA, et al. No association between early gastrointestinal problems and autistic-like traits in the general population. *Dev Med Child Neurol*. 2011;53:457-462.
31. Ibrahim SH, Voigt RG, Katusic SK, et al. Incidence of gastrointestinal symptoms in children with autism: a population-based study. *Pediatrics*. 2009;124:680-686.
32. Maenner MJ, Arneson CL, Levy SE, et al. Brief report: association between behavioral features and gastrointestinal problems among children with autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord*. 2012;42:1520-1525.
33. Namal N, Vehit HE, Koksal S. Do autistic children have higher levels of caries? A cross-sectional study in Turkish children. *J Indian Soc Pedod Prev Dent*. 2007;25:97-102.
34. Subramaniam P, Gupta M. Oral health status of autistic children in India. *J Clin Pediatr Dent*. 2011;36:43-47.
35. Loo CY, Graham RM, Hughes CV. The caries experience and behavior of dental patients with autism spectrum disorder. *J Am Dent Assoc*. 2008;139:1518-1524.
36. Jaber MA. Dental caries experience, oral health status and treatment needs of dental patients with autism. *J Appl Oral Sci*. 2011;19:212-217.
37. De Moor R, Martens L. Dental care in autism. *Rev Belge Med Dent (1984)*. 1997;52:44-55.
38. Bryant-Waugh R, Markham L, Kreipe RE, et al. Feeding and eating disorders in childhood. *Int J Eat Disord*. 2010;43:98-111.
39. Nadon G, Feldman DE, Dunn W, et al. Mealtime problems in children with autism spectrum disorder and their typically developing siblings: a comparison study. *Autism*. 2011;15:98-113.
40. Kerwin ML, Eicher PS, Gelsinger J. Parental report of eating problems and gastrointestinal symptoms in children with pervasive developmental disorders. *Children's Health Care*. 2005;34:217-234.
41. Cornish E. A balanced approach towards healthy eating in autism. *J Hum Nutr Diet*. 1998;11:501-509.
42. Williams PG, Dalrymple N, Neal J. Eating habits of children with autism. *Pediatr Nurs*. 2000;26:259-264.
43. Schreck KA, Williams K. Food preferences and factors influencing food selectivity for children with autism spectrum disorders. *Res Dev Disabil*. 2006;27:353-363.
44. Schmitt L, Heiss CJ, Campbell EE. A comparison of nutrient intake and eating behavior of boys with and without autism. *Topics Clin Nutr*. 2008;23:23-31.
45. Whiteley P, Rodgers J, Shattock P. Feeding patterns in autism. *Autism*. 2000;4:207-211.
46. Klein U, Nowak AJ. Characteristics of patients with autistic disorder (AD) presenting for dental treatment: a survey and chart review. *Spec Care Dentist*. 1999;19:200-207.

47. Bandini LG, Anderson SE, Curtin C, et al. Food selectivity in children with autism spectrum disorders and typically developing children. *J Pediatr*. 2010;157:259-264.
48. Tsigos C, Hainer V, Basdevant A, et al. Management of obesity in adults: European clinical practice guidelines. *Obes Facts*. 2008;1:106-116.
49. Scottish Intercollegiate Guidelines Network, SIGN 50: a guideline developers' handbook, Edinburgh: 2001 [updated in 2008]. Available at: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/50/index.html>. Accessed October 23, 2012.
50. Friedenreich CM. Methods for pooled analyses of epidemiologic studies. *Epidemiology*. 1993;4:295-302.
51. Froom P, Froom J. Deficiencies in structured medical abstracts. *J Clin Epidemiol*. 1993;46:591-594.
52. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ*. 2009;339:b2700.
53. Urrútia G, Bonfill X. PRISMA declaration: a proposal to improve the publication of systematic reviews and meta-analyses. *Med Clin (Barc)*. 2010;135:507-511.
54. DSM-IV-TR. Manual de diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales APA. Masson. Barcelona; 2009.
55. O'Bannon D, Armstrong B, Cummings RA, et al. Disruptive behaviour: a dietary approach. *J Autism Child Schizophr*. 1978;8:325-337.
56. Ahearn WH, Castine T, Nault K, et al. An assessment of food acceptance in children with autism or pervasive developmental disorder-not otherwise specified. *J Autism Dev Disord*. 2001;31:505-511.
57. Field D, Garland M, Williams K. Correlates of specific childhood feeding problems. *J Pediatr Child Health*. 2003;39:299-304.
58. Davis CM. Self selection of diet by newly weaned infants. An experimental study. *Am J Dis Child*. 1928;36:651-679.
59. Schreck KA, Williams K, Smith AF. A comparison of eating behaviors between children with and without autism. *J Autism Dev Disord*. 2004;34:433-438.
60. Tomchek SD, Dunn W. Sensory processing in children with and without autism: a comparative study using the short sensory profile. *Am J Occup Ther*. 2007;61:190-200.
61. Sharp WG, Jaquess DL, Morton JF, et al. Pediatric feeding disorders: a quantitative synthesis of treatment outcomes. *Clin Child Fam Psychol Rev*. 2010;13:348-365.
62. Sharp WG, Jaquess DL, Lukens CT. Multi-method assessment of feeding problems among children with autism spectrum disorders. *Res Autism Spectr Disord*. 2012;7:56-65.
63. Seiverling L, Williams K, Sturmey P. Assessment of feeding problems in children with autism spectrum disorders. *J Dev Phys Disabil*. 2010;22:401-413.
64. Seiverling LJ, Hendy HM, Williams KE. Child and parent variables associated with texture problems in children's feeding. *J Dev Phys Disabil*. 2011;23:303-311.
65. Raiten DJ, Massaro T. Perspectives on the nutritional ecology of autistic children. *J Autism Dev Disord*. 1986;16:133-143.
66. Clarck JH, Rhoden DK, Turner DS. Symptomatic vitamin A and D deficiencies in an eight-year-old with autism. *J Parenter Enteral Nutr*. 1993;17:284-286.
67. Ahearn WH. Using simultaneous presentation to increase vegetable consumption in a mildly selective child with autism. *J Appl Behav Anal*. 2003;36:361-365.
68. Najdowski AC, Wallace MD, Doney JK, Ghezzi PM. Parental assessment and treatment of food selectivity in natural settings. *J Appl Behav Anal*. 2003;36:383-386.
69. Buckley SD, Strunck PG, Newchok DK. A comparison of two multicomponent procedures to increase food consumption. *Behav Intervent*. 2005;20:139-146.
70. Luiselli JK, Ricciardi JN, Gilligan K. Liquid fading to establish milk consumption by a child with autism. *Behav Intervent*. 2005;20:155-163.
71. Dominick KC, Davis NO, Lainhart J, et al. Atypical behaviors in children with autism and children with a history of language impairment. *Res Dev Disabil*. 2007;28:145-162.
72. Keen DV. Childhood autism, feeding problems and failure to thrive in early infancy. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2008;17:209-216.
73. Johnson CR, Handen BL, Mayer-Costa M, et al. Eating habits and dietary status in young children with autism. *J Dev Phys Disabil*. 2008;20:437-448.
74. Cermak SA, Curtin C, Bandini LG. Food selectivity and sensory sensitivity in children with autism spectrum disorders. *J Am Diet Assoc*. 2010;110:238-246.
75. Emond A, Emmett P, Steer C, et al. Feeding symptoms, dietary patterns, and growth in young children with autism spectrum disorders. *Pediatrics*. 2010;126:337-342.
76. Maskey M, Warnell F, Parr JR, et al. Emotional and behavioural problems in children with autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord*. 2013;43:851-859.
77. Zimmer MH, Hart LC, Manning-Courtney P, et al. Food variety as a predictor of nutritional status among children with autism. *J Autism Dev Disord*. 2012;42:49-56.
78. Roche AF, Malina RM. *Manual of Physical Status and Performance in Childhood*. New York: Plenum Press; 1983.
79. Gordon CC, Chumlea WC, Roche AF. Stature, recumbent length and weight. Anthropometric standardization reference manual. Champaign, IL: Human Kinetics; 1988.
80. Grzadzinski R, Huerta M, Lord C. DSM-V and autism spectrum disorders (ASDs): an opportunity for identifying ASD subtypes. *Mol Autism*. 2013;4:12.

9.2

Salvador Marí-Bauset, Itziar Zazpe, Amelia Mari-Sanchis,
Agustín Llopis-González and María Morales Suárez-Varela

**“Anthropometric Measurements and Nutritional Assessment
in autism spectrum Disorders: A systematic review”.**

Res Autism Spectr Disord, 2014

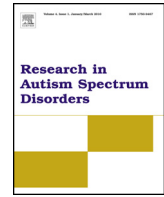
doi:10.1016/j.rasd.2014.08.012.



Contents lists available at ScienceDirect

Research in Autism Spectrum Disorders

Journal homepage: <http://ees.elsevier.com/RASD/default.asp>



Review

Anthropometric measurements and nutritional assessment in autism spectrum disorders: A systematic review



Salvador Marí-Bauset ^{a,b,*}, Itziar Zazpe ^{c,d}, Amelia Marí-Sanchis ^e, Agustín Llopis-González ^{a,b,f}, María Morales Suárez-Varela ^{a,b,f}

^a Unit of Public Health and Environmental Care, Department of Preventive Medicine, University of Valencia, Valencia, Spain

^b Biomedical Research Centre Network on Epidemiology and Public Health (CIBERESP), Institute of Health Carlos III, Madrid, Spain

^c Biomedical Research Centre Network on Obesity and Nutrition (CIBERObn), Physiopathology of Obesity and Nutrition, Institute of Health Carlos III, Madrid, Spain

^d Department of Nutrition and Food Sciences and Physiology, University of Navarra, Navarra, Spain

^e Clinical Nutrition and Dietetics Unit, Navarra Hospital Complex, Navarra, Spain

^f Center for Public Health Research (CSISP), Valencia, Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Received 25 November 2013

Received in revised form 25 August 2014

Accepted 26 August 2014

Keywords:

Feeding assessment

Selective eating

Nutrition

Growth

Autism spectrum disorder

Review

ABSTRACT

Adequate nutrient intake is essential for health. Due to food selectivity and restrictive diets, people with autism spectrum disorder (ASD) may have impaired nutritional status, which could affect their growth. We present a systematic review of publications (1970–2013) on anthropometric measurements and nutritional assessment in this population.

The limited research published on growth and nutritional status has found contradictory results. Nutritional assessment has indicated limited food variety in the ASD population but has not confirmed significant differences with respect to recommended intakes or controls.

In addition to the lack of control groups, studies in this area have suffered from methodological weaknesses, including unclear selection criteria, analysis of single individuals or small or age-heterogeneous samples, and failure to consider phenotypic variability between individuals or alternative explanations. Therefore, further research is warranted, particularly randomized controlled trials with larger sample sizes.

© 2014 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Contents

1. Introduction	131
1.1. Anthropometric measurements	131
1.2. Food selectivity	131
1.3. Prevalence of selectivity	132
1.4. GFCF diet: background	132
1.5. Prevalence of the GFCF diet	132

* Corresponding author at: Unit of Public Health and Environmental Care, Department of Preventive Medicine, University of Valencia, Valencia, Spain. Tel.: +34 625385300.

E-mail addresses: salvador.mari@uv.es (S. Marí-Bauset), izazpe@unav.es (I. Zazpe), amarisanchis@gmail.com (A. Marí-Sanchis), agustin.llopis@uv.es (A. Llopis-González), maria.m.morales@uv.es (M.M. Suárez-Varela).

2. Methods	132
2.1. Study identification and eligibility criteria	133
2.2. Data extraction	133
3. Results	133
3.1. Characteristics of studies	133
3.2. Anthropometric measurements	133
3.3. Nutritional assessment	137
4. Discussion	140
4.1. Internal validity	140
4.2. Limitations of the review process	140
4.3. Recommendations and implications for practice	140
References	141

1. Introduction

Autism spectrum disorder (ASD) comprises a complex set of behaviorally defined neurodevelopmental abnormalities in two core areas: deficits in social communication and fixated or restricted, repetitive or stereotyped behaviors and interests, including food selectivity (American Psychiatric Association, 2013).

1.1. Anthropometric measurements

Atypical feeding behaviors, the adoption of gluten-free casein-free (GFCF) diets, and aberrant behavior patterns (with different levels of physical activity as well as idiosyncratic social skills and poor social interaction) are factors that imply risks of both excessive and insufficient intake. Excessive and insufficient intake would tend to lead to abnormal anthropometric measurements, and though they truly reflect the balance between energy intake and output, such measurements can be an effective (although indirect) method of assessing nutritional status (Gordon, Chumlea, & Roche, 1988; Roche & Malina, 1983).

Despite the fact that these concerns were first raised more than 50 years ago (Kanner, 1943) and the discussion about problematic eating behaviors in ASD has been ongoing since that time, several authors (Herndon, Di Guiseppi, Johnson, Leiferman, & Reynolds, 2009; Keen, 2008) have asserted that abnormal growth seems to be relatively rare, with no differences in BMI observed between ASD and typically developing (TD) children. However, Hyman et al. (2012), in the largest study of nutrient intake from food in children with ASD to date, observed overweight or obesity in children with ASD aged 2–5 years; and proportionately more children with ASD aged 6–11 years were underweight than in the matched cohort. Further, Xiong et al. (2009) found that children with ASD had high values of height, weight and BMI. On the other hand, Marí-Bauset, Zazpe, Mari-Sanchis, Llopis-González, and Morales-Suárez-Varela (2013), among others, have found more individuals to be underweight among ASD compared with TD children.

1.2. Food selectivity

Behavior problems at meal times have been observed in many studies over the years, in concert with parental concerns. Specifically, parents of children with ASD commonly report feeding problems, including food selectivity (Ahearn, Castine, Nault, & Green, 2001; Ahearn, 2003; Beighley, Matson, Rieske, & Adams, 2013; Buckley, Strunck, & Newchok, 2005; Clark, Rhoden, & Turner, 1993; Cornish, 1998; Emond, Emmett, Steer, & Golding, 2010; Evans et al., 2012; Johnson, Handen, Mayer-Costa, & Sacco, 2008; Luiselli, Ricciardi, & Gilligan, 2005; Martins, Young, & Robson, 2008; Maskey, Warnell, Parr, Le Couteur, & McConachie, 2012; Nadon, Feldman, Dunn, & Gisel, 2011; Najdowsky, Wallace, Doney, & Ghezzi, 2003; Raiten & Massaro, 1986; Schreck & Williams, 2006; Schreck, Williams, & Smith, 2004; Zimmer et al., 2012).

Comprehensive reviews of food selectivity in ASD children are found in Cermak, Curtin, and Bandini (2010) and Marí-Bauset, Zazpe, Marí, Llopis, and Morales (2013). However, it is important to recognize that the food selectivity described in the literature has multiple meanings, with the same term used to refer to a range of concepts including food refusal, a limited repertoire of accepted foods, and high-frequency single food intake.

In some cases, an organic etiology can be identified such as abnormal sensory processing (Twachtman-Reilly, Amaral, & Zebrowski, 2008); oromotor difficulties (Matson, Matson, & Beighley, 2011); or gastrointestinal problems including constipation, diarrhea, stomach bloating or gastroesophageal reflux (Coury et al., 2012; Horvath & Perman, 2002; Horvath, Papadimitriou, Rabszty, Drachenberg, & Tildon, 1999). In others, it seems reasonable that food selectivity is a manifestation of the restricted interests and behavioral rigidity that are characteristic of ASD (Ledford & Gast, 2006). Notably, Ibrahim, Voigt, Katusic, Weaver, and Barbaresi (2009), after grouping the symptoms that characterize GI disorders (constipation, diarrhea, abdominal distension, gastroesophageal reflux and food selectivity), only found statistically significant differences for constipation and food selectivity, both attributable to the neurobehavioral disorder ASD rather than to a primary digestive problem.

The combination of organic problems and/or problematic eating behaviors in ASD implies a greater risk of nutritional inadequacy (Schreck et al., 2004; Twachtman-Reilly et al., 2008). Additionally, interventions related to food intake,

particularly special diets, may exacerbate eating problems (Francis, 2005). Indeed, there may be a contradiction between efforts to encourage social integration and the imposition of restrictive diets (Sponheim, 1991).

1.3. Prevalence of selectivity

As many as 70% of children with ASD were described as selective eaters in a study by Cornish (1998), and consistent with this, Williams, Dalrymple, and Neal (2000) found that 67% of parents reported selectivity in their children associated with the texture (69%), appearance (58%), taste (45%), smell (36%), or temperature (22%) of the food, as well as an unwillingness to try new foods (69%) and a limited variety of accepted foods (60%). Similar patterns have been reflected in the findings of many other studies, with Klein and Nowak (1999) indicating that over half (53%) of their sample were reluctant to try new foods and Whiteley, Rodgers, and Shattock (2000) reporting that 83% of parents reported that their children had a limited food repertoire. In more recent studies comparing eating behaviors and food intake in ASD and TD children, Schmitt, Heiss, and Campbell (2008) found that 70% of those with ASD chose their food according to its texture, while Bandini et al. (2010) indicated that food refusal was more common in those with ASD (with ASD children refusing 41.7% of the foods offered compared to 18.9% in TD children).

1.4. GFCF diet: background

On the other hand, frustrated by the lack of effective medical treatments for ASD, many parents have turned to alternative treatments (Hanson et al., 2007; Levy & Hyman, 2005) that are generally perceived as risk free. Among these, the most widely used is the GFCF diet (Alpert, 2007). The opioid theory, which is the most commonly cited to justify the adoption of a GFCF diet, is related to neurotransmitters (Amidon & Lee, 1994) and concerns the release of peptides with opioid activity in the intestines. After digestion, certain types of proteins could cross the intestinal mucosa intact (Daniel, 2004) if it were more permeable than normal, as is the case when impaired by immunological factors or by lesions in the case of celiac disease. If these peptides, transported by the blood stream, were to cross the blood–brain barrier and reach the central nervous system in large quantities, brain function would be affected (Janecka, Staniszevska, Gach, & Fichna, 2008).

The hydrolysis of proteins from cereals and milk would generate exogenous neuropeptides (exorphines) such as gluteomorphins from gluten and beta-casomorphins from casein. In relation to this, the elimination of gluten implies the exclusion of all food items containing wheat, oats, barley or rye, that is, all flours, bread, rusks, pasta, pastries and other bakery products made with these cereals, while the elimination of casein requires no intake of dairy products: milk, including breast milk, yogurt, cheese, butter, cream or ice cream, among others. Comprehensive reviews of the GFCF diet in ASD children are found in Mulloy et al. (2010) and Marí-Bauset, Zazpe, Marí, Llopis, and Morales (2014). As suggested in these reviews, until conclusive evidence of the benefits of GFCF diets in ASD is available, these diets should only be introduced after the diagnosis of an intolerance or allergy to allergens in the foods that would be eliminated in such a diet.

1.5. Prevalence of the GFCF diet

The adoption of GFCF diets as alternative treatments is a poorly studied phenomenon. Figures are highly variable in the literature, indicating that this approach is tried in 20–70% of cases. For instance, Harrington, Rosen, Garnecho, and Patrick (2006) reported that 66% of parents put their children with ASD on a GFCF diet. Other more recent figures are at the lower end of the range: Herndon et al. (2009) reported that 31.1% of children with ASD were put on the diet, while Bandini et al. (2010) indicated that 20.7% of children with ASD followed a GFCF diet; similarly, Hall and Riccio (2012) and Sharp, Jaquess, and Lukens (2013) found rates of 30%.

The combination of food selectivity and restrictive diets can make it difficult to achieve an adequate diet, consequently resulting in an excessive intake of certain foods and/or deficiencies and malnutrition due to insufficient amounts of other foods. In turn, inadequate intakes may lead to the development of chronic and degenerative conditions that tend to appear in the third or fourth decade of life (cardiovascular disease, high blood pressure, diabetes, dyslipidemia, and osteoporosis, among others) or even earlier, in the case of menstrual disturbances, sleep apnea, and psychosocial disorders (Must & Anderson, 2003; Must, Barish, & Bandini, 2009; Slawson, Fitzgerald, & Morgan, 2013).

This paper seeks to summarize the scientific evidence currently available on the anthropometric characteristics and nutritional status of individuals with ASD for the scientific community in general, and for health professionals involved in the diagnosis, assessment and management of this population in particular. At the same time, we seek to encourage nutritional interventions in this population and rationalize research efforts in this field, using the data to develop specific recommendations to guide future clinical and research activities in this area.

2. Methods

We carried out a systematic review of the medical literature reporting anthropometric and nutritional data on people with ASD. The last search was performed on 26 September, 2013.

2.1. Study identification and eligibility criteria

Following the recommendations of the Spanish National Health System, the search was based on Medline, although other databases were also consulted (Cochrane Library, Scielo, ScienceDirect and Embase). Table 1 shows the search strategy using MeSH terms. This paper follows the methodological guidelines for the publication of systematic reviews (Friedenreich, 1993; Froom & Froom, 1993) and the recommendations of the PRISMA statement (Liberati et al., 2009).

We initially retrieved systematic reviews and original full text articles published from 1970 to date. The following criteria were then applied for inclusion in the analysis: (a) the participants, of any age, were required to meet the ASD criteria of the DSM-5; and (b) dependent variables focused on the evaluation of nutritional intake through a standardized method (3-day food diary or food frequency questionnaire) and anthropometric measures (specifically weight, height and BMI). The search was not restricted by language.

2.2. Data extraction

To assess the articles, we defined various levels of evidence for establishing recommendations and classified articles according to grades reflecting the quality of the methodological approach. For this classification, we employed the tool developed by the Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN, 2008). The scale proposes that two characteristics of the source be used to assess the quality of the scientific evidence provided (level of evidence): the study design and the risk of bias. Numbers from 1 to 4 (Table 2) are used to rate the study design, while signs (++ , + and –) indicate the assessed risk of bias according to the degree of fulfillment of key criteria related to this potential risk. Based on this assessment of the quality of the scientific evidence in the source, grades are used to classify (Table 3) the strength of associated recommendations (A–D). Further, studies classified as 1– and 2– were not used to establish recommendations given the high risk of bias.

In addition to the aforementioned system of levels, we considered the following features, as applicable, to assess the level of evidence provided by the selected articles: (a) degree of homogeneity of the group studied (as determined by definitions and criteria applied); (b) use of a control group and the appropriateness of that selection; (c) type of experimental design (randomized or not); (d) knowledge of the intervention by patients, relatives and other observers (open, simple or double-blind trial); (e) nature of the dietary regimen (level of strictness) and degree of adherence; (f) selection of assessment criteria, including the instruments used (questionnaires, scales, etc.) to assess changes in patient status in response to treatment; and (g) the presence of confounding factors including any types of pharmacological treatments provided, or the use of one or more intervention procedures that could affect the selected assessment criteria.

Data were extracted from articles in a two-stage process. First, two groups from the research team independently assessed and screened each potential study for eligibility criteria and extracted descriptive information. Second, the two members of the research staff (SMB and MMSV) with more than 5 years of experience in the field of nutritional assessment in ASD conducted a further review, checking the descriptive data collected and extracting other details. The two resulting lists of studies to include were then compared to determine agreement with respect to the search and inclusion criteria. For descriptive information extracted during the review process, inter-rater agreement was calculated in terms of percent agreement: $\text{agreements}/(\text{agreements} + \text{disagreements}) \times 100$. Agreement was obtained regarding the inclusion of 29 out of 30 studies (97%). The disagreement was whether to include Adams et al. (2011) in the analysis. In that paper, the authors state that nutritional insufficiency and/or metabolic imbalances may play a role in ASD. However, the results presented in that work are the levels of nutrients and their metabolites in biological liquids rather than data on intake. On these grounds, that paper was not included in this review. After this discussion, agreement was obtained on 100% of articles.

3. Results

3.1. Characteristics of studies

The search yielded 30 publications meeting the inclusion criteria out of a pool of 652 potential studies (see Table 1). Of these, 12 report anthropometric measures (specifically, weight, height and/or BMI), 9 attempt to assess nutritional intake in terms of total calories, macro and/or micronutrients, and the other 9 report both types of data, anthropometric and nutritional.

Grades of recommendation were assigned as follows. Among all the studies with anthropometric data, four studies (19%) were assigned Grade B, ten (48%) were assigned a C, three (14%) a D and four (19%) were not graded. As for the studies providing intake data, none were considered to meet the criteria for Grade A, 3 (17%), 5 (28%), and 3 (17%) were assigned Grades B, C and D, respectively, and 7 (38%) were left ungraded.

3.2. Anthropometric measurements

Of the papers that report anthropometric measurements (Table 4), only Bölte, Özkara, and Poutska (2002), Hediger et al. (2008), Herndon et al. (2009), and Hyman et al. (2012) provide the highest level of evidence, resulting in the highest grade of recommendation. The results to date on anthropometric measurements are inconsistent, and sometimes even contradictory. Despite this lack of consistency, however, some findings justify ongoing concern about growth in ASD children.

Table 1
Search strategy.

#1 “Autism spectrum disorder” [MeSH] OR “Autistic disorder” [MeSH]
 #2 “Body mass index” [MeSH] OR “Anthropometry” [MeSH] OR
 “Body height” [MeSH] OR “Body weight” [MeSH]
 #3 “Eating” [MeSH]
 #4 “Feeding behavior” [MeSH]
 #5 “Nutritional status” [MeSH] OR “Nutrition assessment” [MeSH]
 #6 #1 AND #2
 #7 #1 AND #3
 #8 #1 AND #4
 #9 #1 AND #5
 #10 #6 OR #7 OR #8 OR #9

1. Search strategy

Search in online databases

2. Screening of articles and process of exclusion

Studies identified from search, $n=652$

Excluded on the basis of abstract, $n=612$

Studies with potentially eligible
abstracts, $n=40$

Repeated items, $n=9$
Nutrients and their metabolites in
biological liquids, $n=1$

Studies presenting data on nutrient
intake and/or anthropometric
measures, $n=30$

3. Extraction of data

Studies included in the systematic
review $n=30$

Table 2
Levels of evidence.

1	1++	High-quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias
	1+	Well-conducted meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a low risk of bias.
	1–	Well-conducted meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a high risk of bias.
2	2++	High-quality systematic reviews of case–control or cohort studies.
	2+	High-quality case–control or cohort studies with a very low risk of confounding, bias, or chance and a high probability that the relationship is causal.
	2–	Well-conducted case control or cohort studies with a low risk of confounding, bias, or chance and a moderate probability that the relationship is causal.
3		Non-analytic studies, e.g., case reports, case series.
4		expert opinion.

(SIGN, Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2008). RCT: randomized controlled trial.

Table 3
Grades of recommendation.

A	At least one meta-analysis, systematic review, or RCT rated as 1++ which is directly applicable to the target population; or a systematic review of RCTs or a body of evidence consisting principally of studies rated as 1+, directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results.
B	A body of evidence including studies rated as 2++ that is directly applicable to the target population, demonstrating overall consistency of results; or extrapolated evidence from studies rated as 1++ or 1+
C	A body of evidence including studies rated as 2+ that is directly applicable to the target population demonstrating overall consistency of results; or extrapolated evidence from studies rated as 2++.
D	Evidence levels 3 or 4; or extrapolated evidence from studies rated as 2+.

(SIGN, Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2008). RCT: randomized controlled trial.

In particular, some research has suggested that ASD children are at risk of being overweight or obese. Ho, Eaves, and Peabody (1997) reported that a high proportion of children with ASD (42.6%) were obese, and Whiteley, Dodou, Todd, and Shattock (2004) found above average growth (in terms of height, weight and BMI) compared to reference populations in the majority of children with pervasive developmental disorders. More recently, Xia, Zhou, Sun, Wang, and Wu (2010) found that while 60.4% were within the ideal weight range, 31.5% were overweight or obese and 8.1% were malnourished, while Souza et al. (2012) also noted a greater tendency of being overweight among individuals with developmental disorders.

In contrast, Sadowska and Cierebiej (2011) observed that despite having normal heights for their age and sex, 30% of ASD children had low body weight, and in a recently published study, ASD children were found to have lower BMIs than controls (Marí-Bauset, Zazpe, Marí et al., 2013). Lesinskiene, Vilūnaite, and Paskeviciūte (2002) underlined that children with autism were significantly more likely than TD controls to have food problems, in general consisting of a poor appetite and a limited range of accepted dishes, and while these children rarely had nutrient deficiencies, their physical growth was delayed. Further, Xiong et al. (2009) reported higher weights but lower stature among ASD children compared with a reference population. In a good quality study, Hediger et al. (2008) also found that while weights and BMIs were higher, heights were lower. Notably, this study also identified an anatomical abnormality related to bone development, namely a reduction in bone cortical thickness, with this finding particularly frequent among those on elimination diets.

However, Sharp et al. (2013) found that the majority of children with ASD (63%) were within the normal range for their age and sex. Moreover, many authors have underlined similarities between patterns in ASD and TD children. For instance, Lainhar et al. (2006) in a cohort study observed agreement in heights between ASD children and their age- and sex-matched TD peers, while Herndon et al. (2009) concluded based on good evidence that there were few differences in food intake between ASD and TD children, and no significant differences in BMI between groups. Similarly, Emond et al. (2010) observed no differences in growth (weight, height or BMI) compared to controls, and the intake levels of the children with ASD were similar to those of controls; this was despite the fact that parents described their children with ASD as difficult, selective and picky eaters, with late introduction of solids and an unwillingness to try new foods, energy and nutrients. More recently, Zimmer et al. (2012) and Evans et al. (2012) also found no significant differences in anthropometric measurements between ASD and TD groups.

In USA, the percentage of overweight children was found to be similar among those with ASD and the general population, with the trends explained by the prevailing eating habits in the country (Briefel & Johnson, 2004). This pattern in USA was confirmed more recently by Curtin, Anderson, Must, and Bandini (2010), who analyzed a representative national database and found that the prevalence of obesity is as high in children with ASD as in the general child population. Interestingly, Hyman et al. (2012), reporting that children with ASD were “very difficult to feed” and “very picky with food” found good evidence of differences in patterns by age: children with ASD aged 2–5 years were more likely to be overweight or obese, while among those aged 6–11 years, more children were underweight than in the matched cohort. Other authors observed that BMIs reported for boys (though not girls) tended to be lower than for their TD counterparts (Mouridsen, Rich, & Isager, 2002; Mouridsen, Rich, & Isager, 2008), and some evidence indicates that this type of pattern may be more attributable to levels of physical activity than to eating habits (Bölte et al., 2002).

Table 4
Studies on anthropometric measurements and ASD.

Author	n	Study design	Assessment criteria	Results	LE	GR
Bölte et al. (2002)	113 ASD patients. Age ranging between 10 and 39 y. No controls.	Observational, open-label, comparison with reference populations matched by age and sex, cross-sectional	BMI compared to that of the general German population	BMI significantly lower in patients with ASD	2++	B
Curtin et al. (2010)	454 children with autism. Aged between 3 and 17 y.	Observational, cross-sectional, telephone survey of parents	BMI record, compared to the reference population	The prevalence of obesity in ASD children is at least similar to that of TD children.	3	D
Emond et al. (2010)	Cases: 79 ASD children, Controls: 12901 TD children. Both between 6 and 54 m.	Observational, longitudinal, prospective, cohort study.	Weight, height, and BMI.	No significant differences between cases and controls	2+	C
Evans et al. (2012)	Cases: 53 ASD children. Controls: 58 TD children. Both between 3 and 11 y	Observational. Case-control.	Parent questionnaires about eating habits, Food frequency questionnaire, Anthropometric measurements	No significant differences for weight and BMI between cases and controls.	2+	C
Hediger et al. (2008)	75 ASD children, aged between 4 and 8 y. No controls.	Open label. Simple blind. From medical histories. Series of cases.	X-rays, weight, height and BMI	Lower bone cortical thickness in metacarpal bones, more significant in those on casein-free diets. Greater weight, height and BMI than the age- and sex-matched general population.	2++	B
Herndon et al. (2009)	Cases: 46 ASD children, Controls: 31 ASD children. Both between 30 and 96 m.	Open label. Case-control. Excluding children on gluten-free casein-free diets.	Anthropometric measurements	No significant differences in BMI between cases and controls	2++	B
Ho et al. (1997)	54 ASD children. Mean age of 13.3 y. No controls.	Observational. Cross-sectional.	Anthropometric measurements	42.6% of ASD children were obese	3	D
Hyman et al. (2012)	252 ASD children aged 2–11 y. Matched by age and sex, compared to the DRI values of the Centers for Disease Control and Prevention	Observational. Cross-sectional.	Anthropometric measurements	Height, weight, BMI Children with ASD aged 2–5 years were more likely to be overweight ($P < .05$) or obese ($P < .001$) than the NHANES matched cohort. Among children aged 6–11 years, proportionately more children with ASD were underweight than in the NHANES matched cohort	2++	B
Keen (2008)	7 ASD children. Aged between 4 and 40 months	Descriptive. Series of cases.	Anthropometric measurements compared to those of the general population	Tendency toward a lower weight, height and BMI for their age.	3	D
Lainhar et al. (2006)	Cases: 338 ASD children Controls: 149 TD children.	Observational. Open label. Matched by age, sex and ethnic group. Case-control study	Head circumference relative to height	No differences were observed with regard to height between ASD and TD children	2+	C
Lesinskiene et al. (2002)	Cases: 25 ASD children, with mean age of 11 y. Controls: 50 TD children, with a mean age of 6.5 years	Open label. Observational, case control.	Questionnaires to parents (weight, height and BMI)	Anthropometric measurements below the general Lithuanian population	2+	C

Table 4 (Continued)

Author	n	Study design	Assessment criteria	Results	LE	GR
Mari-Bauset, Zazpe, Mari-Sanchis et al., 2013	Cases: 40 ASD children. Controls: 113 TD children Both between 6 and 9 y	Observational. Case-control study	Record of weight, height and BMI	Significantly lower weight and BMI in ASD children	2+	C
Mouridsen et al. (2002)	117 ASD children. Mean age of 5 y. No controls.	Observational. Open label. Comparison with reference populations matched by age and sex. Cross-sectional	BMI compared to the general Swedish population	Significantly lower BMI in ASD boys but not in girls.	2+	C
Mouridsen et al. (2008)	198 ASD children. No controls.	Observational. Open label. Cross-sectional.	BMI values compared to those of the general population	Significantly lower BMI in boys (but not in girls) than in the age- and sex-matched controls	2+	C
Sadowska and Cierebiej (2011)	20 ASD children aged between 4 and 8 y. No controls.	Observational. Cross-sectional.	Anthropometric measurements compared to those of the general population	30% of ASD children had low body weights but normal heights for their age and sex	2-	
Sharp et al. (2013)	30 ASD children, aged between 3 and 8 y. No controls.	Observational. Open label. Cross-sectional	Anthropometric measurements.	Children with ASD (65%) were within the normal range for their age and sex.	2-	
Souza et al. (2012)	Cases: 7 ASD children aged. 9–23 y. Controls: 7 healthy individuals matched by age.	Observational. Case-control.	Anthropometric measurements.	ASD patients are more prone to be overweight	2-	
Whiteley et al. (2004)	50 ASD children. No controls	Observational. Open label. Cross sectional	Weight, height and BMI compared to the general population	Higher values in ASD children	2-	
Xia et al. (2010)	111 ASD children aged between 2 and 9 y. No controls. Anthropometric measurements compared to age- and sex-matched reference populations. Compared nutritional intake relative to DRIs	Observational. Cross-sectional.	Anthropometric measurements, weight, height and BMI compared by age and sex, compared to the reference Chinese population.	60.4% within the ideal weight range. 31.5 were overweight or obese. 8.1% had malnutrition.	2+	C
Xiong et al. (2009)	380 boys and 49 girls with ASD aged between 2 and 11 y. No controls.	Observational. Open label. Cross-sectional.	Weight, height and BMI compared to that of the general population of the same age and sex	Higher weight and lower stature than the reference population.	2+	C
Zimmer et al. (2012)	Cases: 22 ASD children. Controls: 22 TD children. Both mean age of 8 y.	Observational. Matched by age. Case-control.	Weight, height and BMI.	No significant differences between cases and controls.	2+	C

The studies classified as 1- and 2- were not used to establish recommendations given the high risk of bias. *Abbreviations:* ASD: autism spectrum disorder; TD: typically developing; BMI: body mass index; y: years old; m: months old; LE: level of evidence; and GR: Grade of recommendation.

3.3. Nutritional assessment

Given the physiopathological and clinical characteristics of the disorder, ASD and TD children have similar nutritional requirements that need to be met by adequate diets (Alpert, 2007; Keen, 2008; Kranz, Smiciklas-Wright, & Francis, 2006; Schreck et al., 2004). As indicated above, however, those with ASD tend to have restricted eating behaviors, and they are also often put on elimination diets by parents beginning from preschool age. Both of these factors may be barriers to their ability to meet these dietary requirements (Ho et al., 1997; Hyman et al., 2012). Further, there is some evidence of differences in activity levels among ASD children, which could affect their nutritional balance (Bölte et al., 2002; Ho et al., 1997).

Table 5
Studies on nutritional adequacy and ASD.

Author	n	Study design	Assessment criteria	Results	LE	GR
Cornish (1998)	17 ASD children aged between 42 and 117 m. No controls.	Observational. Cross-sectional.	Interviews of parents. Food frequency questionnaire. 3-Day food diary.	53% of children with intakes lower than DRIs for children for ≥ 1 of the following: vitamin C, iron, vitamin D, niacin, riboflavin, vitamin B ₆ , calcium and zinc. Balanced diet in terms of macronutrients	3	D
Dosman et al. (2007)	Cases: 33 ASD children. Mean age: 6.5 y. Controls: the same children after oral iron treatment for 2 months	Experimental. Open label. Cohorts.	3-Day food diary. Hematometric parameters and ferritine compared to the reference population.	High percentage of children have insufficient dietary iron intake. After treatments these levels improve significantly.	2–	
Emond et al. (2010)	Cases: 79 ASD children. Controls: 12901 TD children	Observational. Prospective. Cohort study.	Parental questionnaire. Anthropometric measurements, FFQs	Diet with a limited variety of foods. Does not affect energy intake.	2+	C
Hediger et al. (2008)	75 ASD children aged between 4 and 8 y. No controls.	Open label. Single blind. Cross-sectional. From the medical histories. Series of cases	Parent reports of intake and food supplements.	Low intake of calcium and vitamin D, with or without casein-free diet. Poorer bone development	2++	B
Herndon et al. (2009)	Cases: 46 ASD children. Controls: 31 TD children. Both between 2.5 and 8 y.	Observational. Case-control.	3-Day food diary	ASD children consume less calcium and more vitamin B ₆ and E than TD children.	2++	B
Ho et al. (1997)	54 ASD children with a mean age of 13.3. No controls	Observational. Cross-sectional.	3-Day food diary. Compared to the RI for the Canadian population.	ASD children eat more carbohydrates but less fat than the general Canadian child population, with similar total energy intake.	3	D
Hyman et al. (2012)	252 ASD children aged 2–11 y. Matched by age and sex, compared to the DRI values of the Centers for Disease Control and Prevention	Observational. Cross-sectional.	3-Day food diary	Intakes of macro and micronutrients not significantly different than those of the reference American population of the same age and sex.	2++	B
Johnson et al. (2008)	Cases: 19 ASD children. Controls: 15 TD children. Both aged between 2 and 4 y.	Observational. Case-control.	24 h diet recall. Food frequency questionnaire.	Despite demonstrating significant differences in eating behavior, no differences in intake were observed between ASD and TD children	2–	
Levy et al. (2007)	52 ASD children aged between 3 and 8 y. No controls.	Observational. Cross-sectional.	3-Day food diary. Nutritional data compared to RI values	Intake of energy, carbohydrates and lipids are within the RDI values. High protein intake.	3	D
Lindsay et al. (2006)	20 ASD children. Treated with risperidone for 4 m. Cases: 8 children. Controls: 8 children.	Experimental. Prospective. Randomized. Cohort study	FFQ	Mean intake of macronutrients, vitamins and minerals exceeds DRIs. Calcium deficiency. Treatment did not significantly affect nutritional status	2+	C
Lockner et al. (2008)	Cases: 20 ASD children. Controls: 20 TD children aged between 3 and 5 y. Matched by age and sex	Case-control.	3-Day food diary. Comparisons between groups with the DRIs	Similar intakes in the two groups	2+	C
Raiten and Massaro (1986)	Cases: 40 ASD children. Controls: 34 TD children.	Observational. Case-control.	7-Day food diary. Parent questionnaire	Similar adequacy of diets in cases and controls	2+	C

Table 5 (Continued)

Author	n	Study design	Assessment criteria	Results	LE	GR
Sadowska and Cierebiej (2011)	20 ASD children aged between 4 and 8 y. No controls.	Observational. Cross-sectional.	24-h diet recall. Comparison to the DRIs for the Polish population of the same sex	Similar intake as the reference population	2–	
Schmitt et al. (2008)	Cases: 20 ASD children Controls: 18 TD children. Both between 7 and 10 y.	Observational. Case-control.	Parent questionnaires about eating behavior. 3-Day food diary.	No significant differences with regard to nutrient intake between both groups, except for lower fiber, vitamin E and K intake in ASD children	2–	
Shearer et al. (1982)	Cases: 12 ASD children. Controls: 12 TD children. Both 8 y old	Observational. Case-Control.	3-Day food diary	Lower intake of calcium and riboflavin in ASD children	2–	
Souza et al. (2012)	Cases: 7 people with ASD aged 9–23 y. Controls: 7 healthy controls matched by age	Observational. Case-control.	3-Day food diary. Nutritional data compared to RI values	High intake of energy, carbohydrates, lipids and proteins	2–	
Xia et al. (2010)	111 ASD children aged 2–9 y. No controls, comparison with RI values by age and sex.	Observational. Cross-sectional.	Parent reports, 3-day food diary	No significant differences between the intake of macro and micronutrients compared to the RI levels for the general Chinese population.	2+	C
Zimmer et al. (2012)	Cases: 22 ASD children Controls: 22 TD children. Both mean of 8 y.	Observational. Case-control. Matched by age	Food frequency questionnaire. Comparison between groups and with RI levels.	Diet less varied. Significantly lower intake of proteins, calcium, vitamin B ₁₂ and D in ASD children compared to TD children	2–	

The studies classified as 1– and 2– were not used to establish recommendations given the high risk of bias. *Abbreviations:* ASD: Autism spectrum disorder; TD: typically developing; FFQ: Food Frequency Questionnaire; RDA: Recommended Dietary Allowance; AI: Adequate Intake; DRI: Dietary Reference Intake; y: years old; m: months old; LE: level of evidence; and GR Grade of recommendation.

As in the case of anthropometric measurements, research thus far on nutrient intake has produced mixed results (Table 5). The best studies in this area are those by Hediger et al. (2008), Herndon et al. (2009), and Hyman et al. (2012).

Of the studies analyzed comparing food intake in ASD and TD children, two were carried out approximately 25 years ago, and given that the diagnostic criteria have changed since then, we should be cautious in making comparisons with more recent studies. First, Shearer, Larson, Neuschwander, and Gedney (1982) found that those with ASD had significantly lower intakes of calcium and riboflavin than controls, despite the fact that the GFCF diet was not a known treatment option at that time. On the other hand, Raiten and Massaro (1986) reported that despite their food selectivity, children with ASD had significantly higher intakes of calcium and riboflavin, and also of energy, carbohydrates, protein, niacin, thiamine, phosphorus, and iron, though not of vitamins A and C or lipids; nevertheless, the overall diet adequacy was similar between ASD and TD children.

More recently, many studies have indicated inadequate dietary intakes in ASD children. For instance, Latif, Heinz, and Cook (2002) noted a high rate of iron deficiency in children with ASD, and Dosman et al. (2007) indicated that 69% of preschool and 35% of school children with ASD had iron deficiencies. These results are supported by the good quality study of Herndon et al. (2009), who found that iron intake was significantly lower in a sample of children with ASD than normative values for TD preschool children.

Data on other nutrients also indicate inadequacies in the diets of ASD children. More than a decade ago, Ho et al. (1997) concluded that most children with autism do not meet nutritional guidelines, while Cornish (1998) found that 53% of ASD children had lower than recommended intakes of at least one of the following: calcium, vitamins B₆, C, and D, niacin, iron, and zinc, and noted an imbalance in macronutrients, with high protein and lipid intakes. In more recent good quality studies, Hediger et al. (2008) also indicated that the intakes of calcium, vitamin D or both are insufficient in ASD children, and Herndon et al. (2009) found low intakes of calcium, vitamin D, and fiber compared to the Dietary Reference Intakes (DRIs). Since then, Zimmer et al. (2012) observed low intake of vitamin D, as well as of vitamins B₁₂, proteins, and calcium, although the intake of magnesium was high. High intakes were also recently reported by Souza et al. (2012), who found that the intakes of total energy, proteins, lipids, and carbohydrates were higher than those recommended by the Institute of Medicine (2001).

On the other hand, several authors have suggested that the food selectivity observed in ASD children may not severely affect whether their energy and macronutrient requirements are met. Levy et al. (2007) showed that although ASD children had high protein intake, their intakes of energy, carbohydrates and lipids were not significantly different from the

recommendations. Xia et al. (2010) reported that while the intake levels of vitamins A, B₆ and C, folic acid, calcium and zinc were below the DRIs, the intake of total energy, lipids, proteins, niacin, vitamins E, B₁, and B₂, magnesium and iron were adequate in most ASD children in their sample.

Further, Johnson et al. (2008) concluded that while children with ASD do have behavioral problems at meal times, this does not seem to result in significant differences compared to TD children. Consistent with this, Sadowska and Cierebiej (2011) indicated that the daily diets of children with ASD were characterized by low intakes of dietary fiber, calcium, potassium, iron and vitamin D, and excessive levels of proteins (especially of animal origin), sodium, phosphorus, magnesium and vitamin A but also noted that the pattern was not significantly different from that in the general Polish population. Similarly, though Schmitt et al. (2008) found that ASD children had low intakes of fiber, vitamin E and K, few significant differences were observed in the intake of nutrients compared to control children; Lockner, Crowe, and Skipper (2008) did not observe statistically significant differences in the intake patterns of ASD and TD children, and Emond et al. (2010) found that while ASD children consumed less vitamin C, they had similar intakes of energy, carbohydrates, lipids and proteins as TD children. Finally, in a good quality study, while Hyman et al. (2012) found significantly lower intakes of total energy, vitamins A and C, zinc and phosphorus, they concluded that overall ASD children consume similar amounts of nutrients as controls.

Nevertheless, note that the variability among ASD children may be relatively high: for example, Lindsay et al. (2006) observed that some individuals had significant deficiencies in their intakes of calcium, pantothenic acid, vitamin D and K, even though the mean intakes of macronutrients, vitamins and minerals exceeded the DRIs.

4. Discussion

Our review revealed that the existing body of literature is best described as highly limited in terms of research quality. The current database must also be considered limited in scope because of the sheer paucity of studies. Only four anthropometric and three nutritional studies were of sufficient experimental rigor to be classified as high-quality reviews (2++), earning Grade B recommendations.

4.1. Internal validity

Many of the papers retrieved had validity problems including: lack of a control group, no specification of inclusion criteria, analysis based on very small sample sizes, heterogeneous samples in terms of age, and failure to take the phenotypic variability among individuals into account or explore alternative explanations. Regarding nutritional surveys, food diaries are inherently limited: although widely used (Barrett-Connor, 1991; IOM, 2001; Martin-Moreno & Gorgojo, 2007), data collected by this method may not reliably reflect total food intake, especially in the case of nutrients with marked daily variability such as iron and vitamin A. In addition, there may be errors in the data provided by parents when assessing quantities at home due to insufficient training (e.g., in how to measure intake with domestic equipment) or due to deliberate bias toward what parents believe their children should be eating (from a nutritional point of view). Further, small sample sizes could hinder the detection of differences in intake, for instance of calcium, niacin and vitamin D. Based on the results of this review, further high-quality research is needed, specifically blinded randomized controlled trials including sufficiently large sample sizes.

4.2. Limitations of the review process

Our search may not have retrieved all relevant publications on the subject, and the review itself may be sensitive to information bias.

4.3. Recommendations and implications for practice

With respect to anthropometric measurements, given the mixed results, we cannot conclude that there is an association between ASD and growth in terms of height and weight. Observed differences in anthropometric characteristics could be attributed to patterns of physical activity, eating behaviors and/or elimination diets (the impact of these factors vary among individual children), the potential link between deficiencies and functioning, ASD itself, or to differences in development between ASD and TD children. Accordingly, anthropometric measurements must be collected as part of the routine monitoring of individuals with ASD.

Regarding nutrition, this review suggests that dietary assessment often fails to show significant differences compared to DRIs or controls that would indicate compromised nutritional status among children with ASD. Indeed, nutritional requirements in these children in terms of energy and macronutrients seem to be satisfied despite high rates of food selectivity and dietary restrictions. However, the review also found that a wide range of nutritional inadequacies – both excessive and insufficient intake – have been observed in children with ASD. Accordingly, diets need to be assessed on an individual basis accompanied by laboratory data and anthropometric measures, and children should be referred to dietitians as necessary. These findings also suggest that food selection contributes to nutritional problems associated with ASD, together with dietary restrictions imposed by parents such as GFCF diets. The evidence to support GFCF diets as an

alternative approach to improving autistic symptoms is limited and weak, and these dietary restrictions are associated with social rejection, stigmatization, misuse of resources, and potentially adverse biomedical effects. Thus, we recommend against resorting to elimination diets in an attempt to treat ASD. Specifically, until conclusive evidence of the benefits of GFCF diets in ASD is presented, they should only be introduced after the diagnosis of an intolerance or allergy to allergens in the eliminated foods. However, despite various methodological weaknesses, there is evidence suggesting the existence of an endophenotype related to autism (Whiteley et al., 2013).

Eating behaviors should be monitored in routine medical assessments of this population. When unusual eating behaviors are observed, it is important to establish an accurate clinical diagnosis. Individuals with ASD without known organic factors (abnormal sensory processing, oromotor difficulties, gastrointestinal problems, metabolic abnormalities or defects in absorption, intolerances or food allergies, among others) may also have feeding-related difficulties including atypical eating patterns, rituals regarding food presentation, and defiant emotional responses to new foods as manifestations of the restricted interests and behavioral rigidity characteristic of ASD. This condition requires psychotherapeutic approaches, namely differential reinforcement (e.g., simultaneous and/or sequential presentation of preferred and non-preferred foods), extinction-based procedures (e.g., non-removal of food/ignoring inappropriate responses), enriched feeding environments, antecedent manipulations or combinations of these, all of which are supported by empirical evidence that they widen food variety in children with ASD (Buckley et al., 2005; Sharp, Jaquess, Morton, & Herzinger, 2010).

We underline the need for further research investigating the impact of atypical eating patterns (food selectivity and restriction diets) on growth, development and nutrition in ASD children. This research should look beyond anthropometric parameters in this population, as these are not necessarily abnormal, while other factors may be affected such as quality of life (of patients and their families), self-perceived health, life expectancy, burdens on parents and other caregivers, and the use of healthcare resources. In particular, atypical eating patterns may affect health, resulting in both short and long term risks of nutrition-related chronic and degenerative diseases (Must & Anderson, 2003; Must et al., 2009; Slawson et al., 2013). Therefore, more research is needed to explore the relationship between ASD symptoms, eating behaviors and health.

Pediatricians, caregivers and parents of children with ASD, especially those on restricted diets, should be aware of the severe consequences of potential deficiencies and consider their prevention a key nutritional objective, ensuring a varied, moderate, sufficient and pleasant balanced diet. Taking a holistic and ethical approach to the disorder focused on the individual, the concept of quality of life (Schalok & Verdugo, 2003) must be a priority consideration for people with ASD, and this should include a healthy diet. Emphasis should be placed on avoiding both excessive and insufficient nutritional intake, establishing healthy eating habits, achieving optimal growth and development, promoting health and preventing nutrition-related chronic illnesses. Greater interdisciplinary collaboration with the participation of various health specialists, training of parents and other caregivers and ongoing research will strengthen efforts to achieve these objectives. Furthermore, nutrition-related research may open new avenues and suggest new areas of focus for the treatment of individuals with ASD.

Authors' contributions

All five authors of this paper have made significant contributions to the design and implementation of the study as well as the analysis and interpretation of the results. Further, all have participated in the preparation of this manuscript and have approved the final version submitted for publication.

Conflicting interests

The authors declare no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

Funding

The authors received no financial support for the research, authorship and/or publication of this article.

References

- Adams, J. B., Audhya, T., McDonough-Means, S., Rubin, R. A., Quig, D., Geis, E., et al. (2011). Nutritional and metabolic status of children with autism vs. neurotypical children, and the association with autism severity. *Nutrition & Metabolism*, 8(1), 34.
- Ahearn, W. H. (2003). Using simultaneous presentation to increase vegetable consumption in a mildly selective child with autism? *Journal of Applied Behavior Analysis*, 36(3), 361–365.
- Ahearn, W. H., Castine, T., Nault, K., & Green, G. (2001). An assessment of food acceptance in children with autism or pervasive developmental disorder-not otherwise specified. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 31, 505–511.
- Alpert, M. (2007). The autism diet. *Scientific American*, 296, 19–20.
- American Psychiatric Association (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed.). Washington, DC: American Psychiatric Association.
- Amidon, G. L., & Lee, H. J. (1994). Absorption of peptide and peptidomimetic drugs. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 34, 321–341.
- Bandini, L. G., Anderson, S. E., Curtin, C., Cermak, S., Evans, E. W., Scampini, R., et al. (2010). Food selectivity in children with autism spectrum disorders and typically developing children? *The Journal of Pediatrics*, 157(2), 259–264.
- Barrett-Connor, E. (1991). Nutrition epidemiology: How do we know what they ate? *American Journal of Clinical Nutrition*, 54, 182S–187S.
- Beighley, J. S., Matson, J. L., Rieske, R. D., & Adams, H. L. (2013). Food selectivity in children with and without an autism spectrum disorder: Investigation of diagnosis and age. *Research in Developmental Disabilities*, 34(10), 3497–3503.

- Bölte, S., Özkar, N., & Poutska, F. (2002). Autism spectrum disorders and low body weight: Is there really a systematic association? *International Journal of Eating Disorders*, 31, 349–351.
- Briefel, R., & Johnson, C. J. (2004). Secular trends in dietary intake in the United States. *Annual Review of Nutrition*, 24, 401–431.
- Buckley, S. D., Strunck, P. G., & Newchok, D. K. (2005). A comparison of two multicomponent procedures to increase food consumption. *Behavioral Interventions*, 20, 139–146.
- Cermak, S. A., Curtin, C., & Bandini, L. G. (2010). Food selectivity and sensory sensitivity in children with autism spectrum disorders? *Journal of the American Dietetic Association*, 110(2), 238–246.
- Cornish, E. (1998). A balanced approach towards healthy eating in autism. *Journal of Human Nutrition and Dietetics*, 11, 501–509.
- Coury, D. L., Ashwood, P., Fasano, A., Fuchs, G., Geraghty, M., Kaul, A., et al. (2012). Gastrointestinal conditions in children with autism spectrum disorder: Developing a research agenda. *Pediatrics*, 130(Suppl. 2), S160–S168.
- Clark, J. H., Rhoden, D. K., & Turner, D. S. (1993). Symptomatic vitamin A and D deficiencies in an eight-year-old with autism. *Journal of Enteral and Parenteral Nutrition*, 17(3), 284–286.
- Curtin, C., Anderson, S. E., Must, A., & Bandini, L. (2010). The prevalence of obesity in children with autism: A secondary data analysis using nationally representative data from the National Survey of Children's Health. *BioMed Central Pediatrics*, 23, 10–11.
- Daniel, H. (2004). Molecular and integrative physiology of intestinal peptide transport. *Annual Review of Physiology*, 66, 361–384.
- Dosman, C. F., Brian, J. A., Drmic, I. E., Senthilselvan, A., Harford, M. M., Smith, R. W., et al. (2007). Children with autism: Effect of iron supplementation on sleep and ferritin. *Pediatric Neurology*, 36(3), 152–158.
- Emond, A., Emmett, P., Steer, C., & Golding, J. (2010). Feeding symptoms, dietary patterns, and growth in young children with autism spectrum disorders. *Pediatrics*, 126(2), 337–342.
- Evans, E. W., Must, A., Anderson, S. E., Curtin, C., Scampini, R., Maslin, M., et al. (2012). Dietary patterns and body mass index in children with autism and typically developing children? *Research in Autism Spectrum Disorders*, 6(1), 399–405.
- Francis, K. (2005). Autism interventions: A critical update. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 47, 493–499.
- Friedenreich, C. M. (1993). Methods for pooled analyses of epidemiologic studies? *Epidemiology*, 4(4), 295–302.
- Froom, P., & Froom, J. (1993). Deficiencies in structured medical abstracts? *Journal of Clinical Epidemiology*, 46(7), 591–594.
- Gordon, C. C., Chumlea, W. C., & Roche, A. F. (1988). Stature, recumbent length, and weight. In T. G. Lohman, A. F. Roche, & R. Martorell (Eds.), *Anthropometric standardization reference manual* (pp. 03–08). United States: Human Kinetics Books.
- Hall, S. E., & Riccio, C. A. (2012). Complementary and alternative treatment use for autism spectrum disorders. *Complementary Therapies in Clinical Practice*, 18(3), 159–163.
- Hanson, E., Kalish, L. A., Bunce, E., Curtis, C., McDaniel, S., Ware, J., et al. (2007). Use of complementary and alternative medicine among children with autism spectrum disorder? *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 37(4), 628–636.
- Harrington, J. W., Rosen, L., Garnecho, A., & Patrick, P. A. (2006). Parental perceptions and use of complementary and alternative medicine practices for children with autistic spectrum disorders in private practice. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics*, 27, 156–161.
- Hediger, M. L., England, L. J., Molloy, C. A., Yu, K. F., Manning-Courtney, P., & Mills, J. L. (2008). Reduced bone cortical thickness in boys with autism or autism spectrum disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 38, 848–856.
- Herndon, A. C., DiGiuseppi, C., Johnson, S. L., Leiferman, J., & Reynolds, A. (2009). Does nutritional intake differ between children with autism spectrum disorders and children with typical development? *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 39, 212–222.
- Ho, H. H., Eaves, L. C., & Peabody, D. (1997). Nutrient intake and obesity in children with autism. *Focus on Autism and Other Developmental Disabilities*, 12, 187–193.
- Horvath, K., & Perman, J. A. (2002). Autism and gastrointestinal symptoms. *Current Gastroenterology Reports*, 4(June (3)), 251–258.
- Horvath, K., Papadimitriou, J. C., Rabszyn, A., Drachenberg, C., & Tildon, J. T. (1999). Gastrointestinal abnormalities in children with autistic disorder. *The Journal of Pediatrics*, 135(5), 559–563.
- Hyman, S. L., Steward, P. A., Schmidt, B., Cain, U., Lemcke, N., Foley, J. T., et al. (2012). Nutrient intake from food in children with autism. *Pediatrics*, 130, 145–153.
- Ibrahim, S. H., Voigt, R. G., Katusic, S. K., Weaver, A. L., & Barbaresi, W. J. (2009). Incidence of gastrointestinal symptoms in children with autism: A population-based study. *Pediatrics*, 124(2), 680–686.
- IOM (Institute of Medicine) (2001). *Dietary reference intakes: Applications in dietary assessment*. Washington, DC: National Academy Press.
- Janecka, A., Staniszewska, R., Gach, K., & Fichna, J. (2008). Enzymatic degradation of endomorphins. *Peptides*, 29, 2066–2073.
- Johnson, C. R., Handen, B. L., Mayer-Costa, M., & Sacco, K. (2008). Eating habits and dietary status in young children with autism. *Journal of Developmental and Physical Disabilities*, 20, 437–448.
- Kanner, L. (1943). Autistic disturbances of affective contact. *Nervous child*, 2, 217–250.
- Keen, D. V. (2008). Childhood autism, feeding problems and failure to thrive in early infancy. *European Child and Adolescent Psychiatry*, 17(4), 209–216.
- Klein, U., & Nowak, A. J. (1999). Characteristics of patients with autistic disorder (AD) presenting for dental treatment: A survey and chart review? *Special Care Dentistry*, 19(5), 200–207.
- Kranz, S., Smiciklas-Wright, H., & Francis, L. A. (2006). Diet quality, added sugar, and dietary fiber intakes in American preschoolers. *Pediatric Dentistry*, 61, 492–497.
- Lainhar, J. E., Bigler, E. D., Bocian, M., Coon, H., Dinh, E., Dawson, G., et al. (2006). Head circumference and height in autism. A study by the collaborative program of excellence in autism. *American Journal of Medical Genetics*, 140A, 2257–2274.
- Latif, A., Heinz, P., & Cook, R. (2002). Iron deficiency in autism and Asperger syndrome? *Autism*, 6(1), 103–114.
- Ledford, J. R., & Gast, D. L. (2006). Feeding problems in children with autism spectrum disorders: A review. *Focus on Autism and Other Developmental Disabilities*, 21(3), 153–166.
- Lesinskiene, S., Vilūnaite, E., & Paskeviciute, B. (2002). Aspects of the development of autistic children. *Medicina (Kaunas)*, 38, 405–411.
- Levy, S. E., & Hyman, S. L. (2005). Novel treatments for autistic spectrum disorders. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews*, 11, 131–142.
- Levy, S. E., Souders, M. C., Ittenbach, R. F., Giarelli, E., Mulberg, A. E., & Pinto-Martin, J. A. (2007). Relationship of dietary intake to gastrointestinal symptoms in children with autistic spectrum disorders? *Biological Psychiatry*, 61(4), 492–497.
- Liberati, A., Altman, D. G., Tetzlaff, J., Mulrow, C., Gøtzsche, P. C., Ioannidis, J. P., et al. (2009). The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: Explanation and elaboration. *British Medical Journal*, 339, b2700.
- Lindsay, R. L., Eugene, A. L., Aman, M. G., Vitiello, B., Posey, D. J., McDougle, C. J., et al. (2006). Dietary status and impact of risperidone on nutritional balance in children with autism: A pilot study. *Journal of Intellectual & Developmental Disability*, 31(4), 204–209.
- Lockner, D. W., Crowe, T. K., & Skipper, B. J. (2008). Dietary intake and parents' perception of mealtime behaviors in preschool-age children with autism spectrum disorder and in typically developing children. *Journal of the American Dietetic Association*, 108(8), 1360–1363.
- Luiselli, J. K., Ricciardi, J. N., & Gilligan, K. (2005). Liquid fading to establish milk consumption by a child with autism. *Behavioral Interventions*, 20, 155–163.
- Marí-Bauset, S., Zazpe, I., Mari-Sanchis, A., Llopis-González, A., & Morales-Suárez-Varela, M. (2013). Food selectivity in autism spectrum disorders: A systematic review. *Journal of Child Neurology*. <http://dx.doi.org/10.1177/0883073813498821> [Epub ahead of print]
- Marí-Bauset, S., Zazpe, I., Marí, A., Llopis, A., & Morales, M. (2013). Are there anthropometric differences between autistic and healthy children? *Journal of Child Neurology*, 28(10), 1226–1232.
- Marí-Bauset, S., Zazpe, I., Marí, A., Llopis, A., & Morales, M. (2014). Evidence of the gluten free and casein free diet in autism spectrum disorders (ASDs): A systematic review. *Journal of Child Neurology*. <http://dx.doi.org/10.1177/0883073814531330>
- Martin-Moreno, J. M., & Gorgojo, L. (2007). Valoración de la ingesta dietética a nivel poblacional mediante cuestionarios individuales: sombras y luces metodológicas. *Revista Española de Salud Pública*, 81, 507–518.
- Martins, Y., Young, R. L., & Robson, D. C. (2008). Feeding and eating behaviors in children with autism and typically developing children. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 38(10), 1878–1887.

- Maskey, M., Warnell, F., Parr, J. R., Le Couteur, A., & McConachie, H. (2012). Emotional and behavioural problems in children with ASD. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 43(4), 851–859. <http://dx.doi.org/10.1007/s10803-012-1622-9>
- Matson, M. L., Matson, J. L., & Beighley, J. S. (2011). Comorbidity of physical and motor problems in children with autism. *Research in Developmental Disabilities*, 32(6), 2304–2308.
- Mouridsen, S. E., Rich, B., & Isager, T. (2002). Body mass index in male and female children with infantile autism. *Autism*, 6, 197–205.
- Mouridsen, S. E., Rich, B., & Isager, T. (2008). Body mass index in male and female children with pervasive developmental disorders. *Acta Paediatrica Japonica*, 50(4), 569–571.
- Mulloy, A., Lang, R., O'Reilly, M., Sigafos, J., Lancioni, G., & Rispoli, M. (2010). Gluten-free and casein-free diets in the treatment of autism spectrum disorders: A systematic review. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 4, 328–339.
- Must, A., & Anderson, S. E. (2003). Effects of obesity on morbidity in children and adolescents. *Nutrition in Clinical Care*, 6(1), 4–11.
- Must, A., Barish, E. E., & Bandini, L. G. (2009). Modifiable risk factors in relation to changes in BMI and fatness: What have we learned from prospective studies of school-aged children? *International Journal of Obesity*, 33(7), 705–715.
- Nadon, G., Feldman, D. E., Dunn, W., & Gisel, E. (2011). Mealtime problems in children with autism spectrum disorder and their typically developing siblings: A comparison study. *Autism*, 15(1), 98–113.
- Najdowsky, A. C., Wallace, M. D., Doney, J. K., & Ghezzi, P. M. (2003). Parenteral assessment and treatment and food selectivity in natural setting. *Journal of Applied Behavior Analysis*, 36, 383L 386.
- Raiten, D. J., & Massaro, T. (1986). Perspectives on the nutritional ecology of autistic children. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 16, 133–143.
- Roche, A. F., & Malina, R. M. (1983). *Manual of physical status and performance in childhood*. New York: Ed Plenum Press.
- Sadowska, J., & Cierebiej, M. (2011). Evaluation of the nutrition manner and nutritional status of children with autism. Preliminary investigations. *Pediatrica Współczesna. Gastroenterologia, Hepatologia i Żywnie Dziecka*, 13(3), 155–160.
- Schalok, R. L., & Verdugo, M. A. (2003). *Calidad de vida. Manual para profesionales de la salud, la educación y los servicios sociales*. Madrid: Alianza Editorial.
- Schmitt, L., Heiss, C. J., & Campbell, E. E. (2008). A comparison of nutrient intake and eating behavior of boys with and without autism. *Topics in Clinical Nutrition*, 23, 23–31.
- Schreck, K. A., & Williams, K. (2006). Food preferences and factors influencing food selectivity for children with autism spectrum disorders. *Research in Developmental Disabilities*, 27(4), 353–363.
- Schreck, K. A., Williams, K., & Smith, A. F. (2004). A comparison of eating behaviors between children with and without autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 34, 433–438.
- Sharp, W. G., Jaquess, D. L., Morton, J. F., & Herzinger, C. V. (2010). Pediatric feeding disorders: A quantitative synthesis of treatment outcomes. *Clinical Child and Family Psychology Review*, 13(4), 348–365.
- Sharp, W. G., Jaquess, D. L., & Lukens, C. T. (2013). Multi-method assessment of feeding problems among children with autism spectrum disorders. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 7(1), 56–65.
- Shearer, T. R., Larson, K., Neuschwander, J., & Gedney, B. (1982). Minerals in the hair and nutrient intake of autistic children. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 12, 25–34.
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) (2001). *A guideline developers' handbook*. Publication no. 50. Edinburgh. Available from: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/50/index.html> Accessed 23.04.13.
- Slawson, D. L., Fitzgerald, N., & Morgan, K. T. (2013). Position of the academy of nutrition and dietetics: The role of nutrition in health promotion and chronic disease prevention? *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, 113(7), 972–979.
- Souza, N. C., Mendonca, J. N., Portari, G. V., Jordao Junior, A. A., Marchini, J. S., & Chiarello, P. G. (2012). Intestinal permeability and nutritional status in developmental disorders. *Alternative therapies in health and medicine*, 18(2), 19–24.
- Sponheim, E. (1991). Gluten-free diet in infantile autism. *Tidsskrift for den Norske lægeforening*, 111(6), 704–707.
- Twachtman-Reilly, J., Amaral, S. C., & Zebrowski, P. P. (2008). Addressing feeding disorders in children on the autism spectrum in school-based settings: Physiological and behavioral issues. *Language, speech, and hearing services in schools*, 39(2), 261–272.
- Whiteley, P., Rodgers, J., & Shattock, P. (2000). Feeding patterns in autism. *Autism*, 4, 207–211.
- Whiteley, P., Dodou, K., Todd, L., & Shattock, P. (2004). Body mass index of children from the United Kingdom diagnosed with pervasive developmental disorders. *Pediatrics International*, 46, 531–533.
- Whiteley, P., Shattock, P., Knivsberg, A. M., Seim, A., Reichelt, K. L., Todd, L., et al. (2013). Gluten- and casein-free dietary intervention for autism spectrum conditions. *Frontiers in Human Neuroscience*, 4(6), 344.
- Williams, P. G., Dalrymple, N., & Neal, J. (2000). Eating habits of children with autism. *Journal of Pediatric Nursing*, 26(3), 259–264.
- Xia, W., Zhou, Y., Sun, C., Wang, J., & Wu, L. (2010). A preliminary study on nutritional status and intake in Chinese children with autism. *European Journal of Pediatrics*, 169(10), 1201–1206.
- Xiong, N., Ji, C., Li, Y., He, Z., Bo, H., & Zhao, Y. (2009). The physical status of children with autism in China. *Research in Developmental Disabilities*, 30, 70–76.
- Zimmer, M. H., Hart, L. C., Manning-Courtney, P., Murray, D. S., Bing, N. M., & Summer, S. (2012). Food variety as a predictor of nutritional status among children with autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 42(4), 549–556.

9.3


Salvador Marí-Bauset, Itziar Zazpe, Amelia Mari-Sanchis,
Agustín Llopis-González and María Morales Suárez-Varela

**“ Evidence of the gluten free and casein free diet in autism
spectrum disorders: a systematic review”.**

J Child Neurol, 2014

doi: *10.1177/0883073814531330.*

Evidence of the Gluten-Free and Casein-Free Diet in Autism Spectrum Disorders: A Systematic Review

Journal of Child Neurology
1-10
© The Author(s) 2014
Reprints and permission:
sagepub.com/journalsPermissions.nav
DOI: 10.1177/0883073814531330
jcn.sagepub.com


Salvador Mari-Bauset, DPharm¹, Itziar Zazpe, MD, PhD^{2,3},
Amelia Mari-Sanchis, MD⁴, Agustín Llopis-González, PhD^{1,5},
and María Morales-Suárez-Varela, MD, PhD^{1,5}

Abstract

In autism spectrum disorders, many parents resort to alternative treatments and these are generally perceived as risk free. Among these, the most commonly used is the gluten-free, casein-free diet. The objective of this work was to conduct a systematic review of studies published from 1970 to date related to the gluten-free, casein-free diet in autism spectrum disorder patients. Few studies can be regarded as providing sound scientific evidence since they were blinded randomized controlled trials, and even these were based on small sample sizes, reducing their validity. We observed that the evidence on this topic is currently limited and weak. We recommend that it should be only used after the diagnosis of an intolerance or allergy to foods containing the allergens excluded in gluten-free, casein-free diets. Future research should be based on this type of design, but with larger sample sizes.

Keywords

gluten-free, casein-free diet, autism, autism spectrum disorders (ASDs), review

Received January 13, 2014. Accepted for publication March 18, 2014.

Autism spectrum disorders are clinically characterized by difficulties with reciprocal social interactions; verbal and nonverbal communication deficiencies; and restricted, repetitive, and stereotyped behaviors and interests.¹ According to a recent publication analyzing 2008 data,² the prevalence has increased to 11.3 per 1000 people, and it is notably more common in men (ratio 4:1). On the other hand, no significant differences have been reported as a function of socioeconomic level or cultures.³

Gluten-Free, Casein-Free Diet: Background

So far, there are no curative treatments for this disorder; however, there is some hope of advances.⁴ In this context, many parents have turned to alternative treatments⁵⁻⁷ driven by the frustration and concern caused by the diagnosis rather than with sound justification, and this issue is compounded by the fact that the treatments are generally thought to be risk-free. These alternative treatments include the adoption of elimination diets, in particular the gluten-free, casein-free diet,⁸ the focus of this paper.

In relation to this, the elimination of gluten implies the exclusion of all food items containing wheat, oats, barley or rye, that is, all flours, bread, rusks, pasta, pastries, and other bakery products made with these cereals, while the elimination of casein means no intake of dairy products: milk, including

breast milk, yogurt, cheese, butter, cream or ice cream, among others.

On the other hand, in relation to children with autism spectrum disorders, these diets involve significant changes to their routine and such changes can, in themselves, affect their eating behaviors.⁹⁻¹¹ Additionally, the adoption of elimination diets works against efforts to improve the social integration of such children, in that a personal diet is an isolating factor.¹²

-
- ¹ Unit of Public Health and Environmental Care, Department of Preventive Medicine, University of Valencia, Valencia, Spain
² Department of Nutrition and Food Sciences and Physiology, University of Navarra, Navarra, Spain
³ Biomedical Research Centre Network on Obesity and Nutrition (CIBERObn), Physiopathology of Obesity and Nutrition, Institute of Health Carlos III, Madrid, Spain
⁴ Clinical Nutrition and Dietetics Unit, Navarra Hospital Complex, Navarra, Spain
⁵ CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Institute of Health Carlos III, Madrid, Spain

Corresponding Author:

María Morales-Suárez-Varela, MD, PhD, Unit of Public Health and Environmental Care, Department of Preventive Medicine, University of Valencia, Avd. Vicente Andres Estellés s/n, Burjassot 46100, Valencia, Spain.
Email: maria.m.morales@uv.es

Opioid Theory for Autism Spectrum Disorders

The most commonly cited theory to justify adoption of a gluten-free, casein-free diet is related to neurotransmitters¹³ and concerns the release of peptides with an opioid activity in the intestines. After digestion, certain types of proteins could cross the intestinal mucosa intact,¹⁴ if this were more permeable than normal—this being the case when it is impaired by immunologic factors or by lesions in the case of celiac disease. If these peptides, transported by the bloodstream, were to cross the blood-brain barrier and reach the central nervous system in large quantities, it would affect brain functioning.¹⁵ The hydrolysis of proteins from cereals and milk would generate exogenous neuropeptides (exorphines) such as gluteomorphins from gluten and beta-casomorphins from casein.

It should, however, be highlighted that exorphins have a low affinity for opioid receptors and that in dietary proteins there are also amino acid sequences with antagonist activity on opioid receptors which, despite having been known of for many years, tend not to be considered in this context.¹⁶

What is more, experiments have failed to find abnormally high concentrations of opioid peptides in either plasma or the nervous system of patients with autism spectrum disorders.¹⁷ As for urinary excretion, urinary opioid peptides have not been detected in people with autism spectrum disorders using modern methods with great sensitivity and specificity (namely, mass spectrometry coupled with high-performance liquid chromatography).¹⁸⁻²⁰

Prevalence

The adoption of gluten-free, casein-free diet, as an alternative treatment, is a poorly studied phenomenon. In the literature, figures are highly variable, indicating that this approach is tried in 20% to 70% of cases. For instance, Harrington et al⁶ reported rates of 66%; Wong et al,²¹ 30%; Herndon et al,²² 31.1%; Bandini et al,²³ 20.7%; and Hall et al²⁴ and Sharp et al,²⁵ 30%.

Behavior and Physiological Perspective

The first author to establish an association between the frequency and severity of schizophrenia and the intake of foods containing gluten and dairy products was Dohan: the foods' withdrawal improved symptoms and their reintroduction worsened them.^{26,27} Subsequently, Panksepp²⁸ suggested that the behavioral changes associated with autism were the result of an abnormal activation of the opioid system because of an excess of agonists in the brain. It has been considered that gluten from cereal and casein from dairy products could be responsible, as they are a source of "exorphins," peptides with opioid activity.²⁹⁻³²

Considering publications since 1970, excluding theses or book chapters, we found relatively few original studies on elimination diets that analyze the impact of foods on behavior in autism spectrum disorders. Several of these studies demonstrated significant improvements in intervention vs control

groups, and Whiteley et al³³ reported the appearance of a possible diet-related autism phenotype that seems to be emerging supportive of a positive dietary effect with slight improvement in certain groups with autism spectrum disorders. On the other hand, Sponheim¹² did not observe any improvement after introduction of the elimination diet, but rather behavioral regression due to stigmatization. Elder et al³⁴ and Seung et al³⁵ did not find any improvement in the behavior of participants in the intervention group.

Having discussed the questionable effectiveness of this nutritional intervention on cognitive-behavioral function, we will now assess its safety. Cornish¹¹ did not find any significant nutritional differences between children with autism spectrum disorders as a function of whether they were on the gluten-free, casein-free diet, similar to the findings of Johnson et al.³⁶ On the other hand, Arnold et al³⁷ observed a significantly lower concentration of amino acids, including tryptophan in children with autism spectrum disorders on gluten-free, casein-free diets. Higher homocysteine levels have been observed in patients on a gluten-free diet long-term compared to typically developing children, and this implies deficiencies in folates and vitamin B₆, increasing cardiovascular risk in the medium and long term.³⁸⁻⁴⁰ Mariani et al⁴¹ reported that patients on a gluten-free diet had high intakes of proteins and lipids but low intakes of carbohydrates, fiber, calcium, and iron. In line with this, Marcason^{42,43} warns about the risk of gluten-free diets resulting in deficient intake of both macro- and micronutrients, the associated restrictions making it much more difficult to achieve a balanced diet than when a broader variety of foods are consumed.

Similarly, a casein-free diet could result in calcium deficiency.⁴⁴⁻⁴⁷ Aldamiz-Echevarria et al⁴⁸ indicated that 76% of patients on a casein-free diet had a total lipid intake within the recommended range, but 85% had high ratios of $\omega 6/\omega 3$ and low plasma levels of docosahexaenoic acid (DHA) and eicosapentaenoic acid (EPA), a similar pattern being described by Schuchardt et al.⁴⁹ Further, slower bone development was observed in children with autism spectrum disorders on a casein-free diet than among those without dietary restrictions,⁵⁰ while Neumayer et al⁵¹ demonstrated that children with autism spectrum disorders had a lower bone density than controls. In this latter study, the total energy and macronutrient intakes did not differ significantly between groups, but the intakes of vitamin D and calcium were lower in children with autism spectrum disorders and this can be attributable to lower consumption or even the elimination of milk and other dairy products.

All the above justifies this systematic review of the studies published since 1970 concerning dietary restriction and its impact on autism spectrum disorders. Specifically, the objectives of this study were to determine, on the basis of the available scientific data, (1) the apparent efficacy and (2) any possible associated metabolic risks of dietary restrictions.

Methods

We conducted a systematic review of the medical literature related to gluten-free, casein-free type diets. The date of the last search was

Table 1. Levels of Evidence.

Levels of evidence	Characteristics
1	
1++	High-quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias
1+	Well-conducted meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a low risk of bias
1-	Well-conducted meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a high risk of bias
2	
2++	High-quality systematic reviews of case-control or cohort or studies.
2+	High-quality case-control or cohort studies with a very low risk of Confounding, bias, or chance and a high probability that the relationship is casual
2-	Well-conducted case-control or cohort studies with a low risk of confounding, bias, or chance and a moderate probability that the relationship is casual
3	Nonanalytic studies, eg, case reports, case series
4	Expert opinion

Abbreviation: RCT, randomized controlled trial.
 Source: SIGN, Scottish Intercollegiate Guidelines Network (2008).

Table 2. Grades of Recommendation.

Grades of recommendation	Definition
A	At least 1 meta-analysis, systematic review, or RCT rated as 1++, and directly applicable to the target population; or a systematic review of RCTs or a body of evidence consisting principally of studies rated as 1+, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results
B	A body of evidence including studies rated as 2++, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results; or extrapolated evidence from studies rated as 1++ or 1+
C	A body of evidence including studies rated as 2+, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results; or extrapolated evidence from studies rated as 2++
D	Evidence level 3 or 4; or extrapolated evidence from studies rated as 2+

Abbreviation: RCT, randomized and controlled trial.
 Source: SIGN, Scottish Intercollegiate Guidelines Network (2008).

September 30, 2013. We based our search on the Medline database, in accordance with the proposals of the Spanish National Health System. In addition, we also consulted other databases: Cochrane Library, Scielo, ScienceDirect, and Embase. For the searches, we used the keywords *gluten-free, casein-free diet, autism, Autism Spectrum Disorders (ASDs), and review*, with the corresponding Boolean operators. This paper complies with the methodological norms established for the publication of systematic reviews^{52,53} and the PRISMA recommendations.⁵⁴

We first retrieved systematic reviews and full original articles published from 1970 to 2013. These publications were then included in the analysis provided that the participants, of any age, met the *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision*, criteria for autism spectrum disorders; that they were put on a diet excluding gluten, casein or both; and that the outcome variables were related to the potential biomedical or behavioral symptoms of autism spectrum disorders. We did not restrict the searches by language. On the other hand, studies in which the diet was not under supervision of the researchers and any that did not report on health outcomes were excluded.

To guide the evaluation of the data in the papers retrieved, we defined levels of evidence, on the basis of their methodological quality in terms of the study design. We then established grades of recommendations for the

planning of dietary guidelines for patients with autism spectrum disorders. For this classification of the evidence and recommendations, we employed an instrument proposed by the Scottish Intercollegiate Guidelines Network.⁵⁵ The scale proposes that 2 characteristics of the source be used for assessing the quality of the scientific evidence provided (level of evidence): the study design and the risk of bias. Numbers from 1 to 4 are used to rate the study design, whereas signs (++, +, and -) indicate the assessed risk of bias, according to the degree of fulfillment of key criteria related to this potential risk (Table 1). Based on this assessment of the quality of the scientific evidence in the source, grades are used (Table 2) to classify the strength of associated recommendations (A, B, C, and D).

In addition to the aforementioned system of levels, we considered the following features, as applicable, to assess the level of evidence provided by the selected articles: (A) Degree of homogeneity of the group studied (as determined by definitions and criteria applied); (B) use of a control group and the appropriateness of the selection; (C) type of experimental design (randomized or not); (D) knowledge of the intervention by patients, relatives, and other observers (open, simple or double blind trial); (E) nature of the dietary regimen (level of strictness) and degree of adherence; (F) selection of assessment criteria, including the instruments used (questionnaires, scales, etc.), for assessing changes in patient status under the treatment; and (G) the presence of confounding factors including any types of pharmacologic

Table 3. Studies Considering the Effectiveness of the Gluten-Free, Casein-Free Diet.

Author	N	Design	Assessment criteria	Results	LE ^a	GR
Goodwin et al, 1971 ⁶²	Cases: 15 children with ASDs Age: 6-13 y; controls: 14; siblings: 1-13 y	Cross-over intervention with gluten load test after GF diet; randomized; open-label; experimental	Blood biochemistry; EEG; behavioral	Correlation between autism and malabsorption, and between gluten sensitivity and cognitive impairment	3	D
Bird et al, 1977 ⁶³	9-y-old child with ASD; no controls	Case report; GFCF diet; experimental	Behavioral	Diet does not affect behavior	3	D
ÓBannon et al, 1978 ⁶⁴	1 child with ASD; no controls	Descriptive; case report	Behavioral; dietary restriction	Wheat, maize, tomatoes, sugar, mushrooms, and dairy products cause behavioral problems in the child	3	D
McCarthy et al, 1979 ⁶⁵	8 patients with ASD; unknown age; no healthy controls	Open label; gluten load after GF diet	Clinical picture and intestinal biopsy	No abnormal histologic findings in the intestine; no association between autism and celiac disease	2-	
Reichelt et al, 1990 ⁶⁶	15 patients with ASDs; 3-17 y old	Open label; urinary peptide levels; GFCF/GF/CF; cohort study	Peptiduria; Parent and caregivers questionnaire with retrospective comparison	Behavioral improvement after the treatment in more than 50% of children	3	D
Knivsberg et al, 1990 ²⁹	15 patients with ASD; age 6-14 y; no healthy control group	Open label; urinary peptide levels; GF/CF; cohort study	Parent and caregiver reports; standardized assessment questionnaires	Early improvement (first 6 mo), less evident after 1 y	3	D
Sponheim, 1991 ¹²	4 adults and 3 children with ASDs; 6-month GF diet	Experimental; randomized; double blind (gluten-free or placebo 1 y); cohorts	Parent and caregiver reports; standardized assessment questionnaires	No behavioral improvement	2++	B
Lucarelli et al, 1995 ⁶⁷	36 patients with ASDs, 8-13 y old; controls: 20 children without ASDs for the casein load test; 2-month CF diet	Open label before and after dietary restriction; casein load test: double blind, placebo-controlled cohort study	Standardized assessment questionnaire; measurement of Ig levels	After the dietary restriction, decrease in the specific Ig levels; behavioral improvement; casein load test results not conclusive	2-	
Knivsberg et al, 1995 ⁶⁸	Continuation of the authors' previous study; cf. Knivsberg et al, 1990	Experimental; open label; urinary peptide levels; GF/CF; cohort study	Peptiduria; parent and caregiver reports; standardized assessment questionnaires	No clear improvement after 1 y	3	D
Adams et al, 1997 ⁶⁹	1 boy and 1 girl with ASDs; both 3 y old	Series of cases: (1) very high doses of Mg + vitamin B ₆ ; (2) GFCF for 2 y	Parents report	Anecdotal improvement of the general behavior	3	D
Knivsberg et al, 1999 ⁷⁰	Girl with an ASD; 7 y old	Case report; GF for 2 y; experimental.	Parents report; standardized assessment questionnaires	Behavioral improvement in communication and socializing	3	D

(continued)

Table 3. (continued)

Author	N	Design	Assessment criteria	Results	LE ^a	GR
Whiteley et al, 1999 ⁹	Cases: 5 children with ASDs and 9 children with autism; no randomized controls; 6 children, all diagnosed with autism, formed a control group of children not involved with any dietary intervention; GF > 6 mo	GF diet for 5 mo; experimental; cohort study	Peptiduria; parents report; standardized assessment questionnaires	Behavioral improvement	2–	
Cade et al, 2000 ¹⁰	150 children with ASDs aged between 3.5 and 16 y; no healthy controls	Open label; gluten load test after GF diet; experimental	Behavioral; peptiduria	Improvement of the autistic signs and symptoms	2–	
Knivsberg et al, 2002 ⁷¹	Cases: 10 children with ASDs, GFCF diet for a y; controls: 10 children with ASDs with normal diet; both groups with a mean age of 7.5 y	Randomized; simple blind; GFCF diet for 1 y; experimental	Parents and caregiver report; standardized assessment questionnaires	Behavioral improvement in communication and socializing	2+	C
Elder et al, 2006 ³⁴	15 people with ASDs; aged 2–16 y old; GFCF diet for 12 wk; no healthy controls	Randomized, retrospective, double blind, cross-over (RCT), 6 wk under normal and GFCF diet, alternately	Parents report. Standardized assessment questionnaires; urinary peptide levels	No statistically significant differences were observed	2++	B
Irvin 2006 ⁷²	1 boy with an ASD, 12 y old	Case report, GFCF for 4 d	Direct observation of the level of aggression and destructive behavior	No behavioral change	3	D

Table 3. (continued)

Author	N	Design	Assessment criteria	Result	LE	GR
Patel and Curtis, 2007 ⁷³	10 children with ASDs and ADHD aged between 4 and 10 y old; no healthy controls	Open label, Experimental. Children received an integrated treatment based on nutritional (GFCF) and environmental changes, plus the chelating agents, for 3-6 months, as well as the usual behavioral therapy and physiotherapy	Behavioral assessment by physicians/parents teachers; urinary heavy metals.	Lower urinary concentration of heavy metals; parents report a behavioral improvement	3	D
Seung et al, 2007 ³⁵	13 children with ASDs; 2-16 y old; no healthy controls	Retrospective, randomized, double blind, cross over study; 6 wk on a normal and GFCF diet, alternately	Video recording; assessment of verbal and nonverbal communication	No statistically significant differences were observed	2+++	B
Millward et al, 2008 ⁵⁹		Systematic review		There is no empirical evidence base for recommending the GFCF diet	I+	A
Hyman et al, 2010 ⁵⁶	30 children with ASDs; 30-45 mo	Experimental; double blind; cross-over; RCT; 18 wk under GFCF and normal diet alternately	Behavioral assessment	No significant differences in the preliminary results (2010); no empirical evidence to recommend the GFCF diet	I+	A
Mulloy et al, 2010 ⁶⁰		Systematic review		No empirical evidence to recommend the GFCF diet	I+	A
Whiteley et al, 2010 ⁷⁴	72 children with ASDs; no healthy controls	Single-blind, randomized, clinical trial; grouped by ages, stratified; conducted in 2 phases	Standardized assessment questionnaires; peptiduria	Significant improvement in some ASD subgroups	2+	C
Mulloy et al, 2011 ⁶¹		Systematic review		Confirmation of the conclusions reached by Whiteley et al (2010)	I+	A
Harland 2012 ⁵⁷	In the recruitment phase, estimated number: patients with ASDs 30; aged between 2 and 17 y	Experimental; double blind; cross over; RCT; 18 wk on GFCF and normal diet, alternately	Behavioral assessment (activity, sleep, behaviors related to the ASD); stool pattern; nutrition	Not yet complete	-	-

Abbreviations: AA: amino acids; ADHD, attention-deficit/hyperactivity disorder; ASD, autism spectrum disorder; CF, casein free; GF, gluten free; GFCF, gluten-free, casein-free; GR, grade of recommendation; Ig, immunoglobulin; LE, level of evidence; RCT, randomized controlled trial.

^aThe studies classified as I- or 2- were not used in the recommendation process given the high risk of bias.

Table 4. Studies Considering the Safety of the Gluten-Free, Casein-Free Diet.

Author	N	Design	Assessment criteria	Result	LE ^a	GR
Cornish et al, 2002 ¹¹	Cases: 8 children with ASDs, 3-16 y old, GFCF diet; controls: 29 children with ASDs, 3-16 y old with no dietary restrictions	Retrospective, case-control	3-d food diary	No differences observed for energy and macro- and micronutrients	2-	
Black et al, 2002 ⁴⁴	Cases: 50 children who refuse milk (CF), controls 200 children who drink milk. Age range in both groups: 3-10 y	Observational, cross-sectional	4-d food diary, food frequency questionnaire; measurement of bone density	Lower intake of calcium; stature and bone density associated with CF diet	2-	
Arnold et al, 2003 ³⁷	Cases: 36 children with ASDs, 26 with normal diet, 10 with GFCF diet; controls: 24 without ASD, both groups under 5 y of age	Observational, cross-sectional	Blood analysis	Significant deficiency in AA (mainly tryptophan) associated with ASDs compared to controls, more pronounced on a GFCF diet	2+	C
Monti et al, 2007 ⁴⁵	One 8-y-old child	Case report	Dairy product elimination diet	Lower bone density	3	D
Konstantynowicz et al, 2007 ⁴⁶	Cases: 91 children with fractures; controls: 273 children without fractures; age range: 2.5-20 y	Observational; grouped by age and sex; randomized; case-control.	24-hour recall; bone density	Lower calcium intake and bone density in children with restriction of dairy products; weak association between fractures and milk consumption	2++	B
Hediger et al, 2008 ⁵⁰	75 children with ASDs on a CF diet; no controls	Observational; cross-sectional.	Cortical bone density	Reduced	2++	B
Johnson et al, 2011 ³⁶	22 children with ASDs aged 3-5 y; cases: 8 children on a GFCF diet for 3 mo; controls: 14 children with no dietary restrictions	Prospective, randomized, open-label cohort trial	24-h recall	No significant differences for proteins, lipids, carbohydrates, calcium, and iron	2-	
Neumayer et al, 2012 ⁵¹	Cases: 18 children with ASD; controls: 19 typically developing children; age range in both groups 8-14 y	Observational; case-control	Bone mineral density; analysis of blood and saliva; physical exercise; 3-d food diary	Lower bone density; lower physical activity; lower intake of lactose, vitamin D, increase of salivary cortisol	2+	C

Abbreviations: AA, amino acids; ASD, autism spectrum disorder; CF, casein-free diet; FFCQ, Food frequency questionnaires; GF, gluten-free diet; GFCF, gluten-free, casein-free diet; GR, grade of recommendation; LE, level of evidence; RCT: randomized clinical trial.

^aThe studies classified as 1- and 2- were not used for establishing the recommendations given their high risk of bias.

treatments provided, or the use of 1 or more intervention procedures that could affect the assessment criteria selected.

For evaluating and synthesizing the scientific evidence, we also considered the internal validity of the studies, whether there was statistical significance and the accuracy of the results, as well as their clinical relevance. We then characterized the recommendations on the basis of the quantity, generality, and clinical relevance of the results as well as the quality of the scientific evidence.

Results

The studies retrieved were analyzed in terms of the following characteristics, as applicable: sample size, study design, assessment and intervention criteria, and the results, as well as the level of evidence and the grade of recommendation. Tables 3 and 4 summarize the characteristics of the studies, the results of which have been referred to above.

Effectiveness

Scientific literature on this topic is relatively scarce. Among the studies that refer to effectiveness, only four^{12,34,35,56} can be considered to provide high scientific evidence. The studies of Harland⁵⁷ and Hyman⁵⁸ are not yet completed. Millward⁵⁹ and Mulloy^{60,61} present systematic reviews evaluated with the highest level of evidence and grade of recommendation. Notably, in our analysis, the studies that reported positive results were classified with the lowest levels of evidence, whereas the rest reported negative results with regards to this type of dietary intervention. None of the studies identified provided conclusive evidence because they had poor validity (Table 3).

Safety

There are similarly few publications addressing the safety of the gluten-free, casein-free diet. Among those identified, the studies of Konstantynowicz et al⁴⁶ and Hediger et al⁵⁰ provide the highest level of evidence. Nevertheless, in the results found, there was a certain degree of consensus on the risks that could be associated with following this type of restriction diet (Table 4).

Discussion

Data in the literature in this field are very limited both in quantity and quality. To assess the effectiveness and safety of the gluten-free, casein-free elimination diet, we considered both behavioral (verbal and nonverbal communication, stereotypy, and disruptive behavior) and biomedical variables (eg, urinary peptides, gliadin and endomysial antibodies, as well as other laboratory data and nutrient intake). Methodologic limitations identified were associated with a range of factors: the lack of a control group and/or clear definitions of inclusion criteria, very small sample sizes, and analysis being based on single individuals or anecdotal information, groups being heterogeneous in terms of age, failure to control for phenotypic variability between individuals, interventions being of variable duration and generally short, as well as lack of preintervention-

postintervention comparisons. There was also a risk of bias in data on the behavioral variables attributable to memories of parents and other caregivers being distorted over time and that their perception of changes in the behavior of participants can be subjectively influenced by the fact of being included in non-blinded trials. Similarly, a placebo effect could have had an impact on the results. Lastly, alternative explanations were not always considered, such as the risk of confounding bias, in particular, it being possible that behavioral improvements were due to ongoing development and behavioral therapy given, rather than to gluten-free, casein-free diets per se. Finally, it should be noted that the literature search cannot have identified all the relevant publications, and the review itself can be sensitive to information bias.

Recommendations

On the basis of this review, we conclude that the evidence to support gluten-free, casein-free diets is limited and weak, such dietary restrictions being associated with social rejection, stigmatization, deficits in socialization and integration, and a misuse of resources, as well as potential adverse biomedical effects. Hence, we advise against resorting to elimination diets in an attempt to treat autism spectrum disorders. Specifically, until there is conclusive evidence of the benefits of gluten-free, casein-free diets in autism spectrum disorders, they should only be introduced after the diagnosis of an intolerance or allergy to allergens in the foods that would be eliminated in such a diet. Similarly, the results retrieved do not support the opioid theory.

Implications for the Practice

As a final recommendation, we underline that, when used, elimination diets must be at least as closely monitored as other types of intervention, to allow doctors, parents, and other caregivers to optimize treatments and hence health outcomes for these children. On the other hand, a diet-related specific end phenotype can be a target for future research and even a marker for the gluten-free, casein-free dietary intervention.

Based on the results of this review, future research should be focussed on blinded randomized controlled trials, and include larger samples sizes.

Author Contributions

All 5 coauthors of this paper have contributed significantly to the design and implementation of the study, as well as the analysis and interpretation of the results. Further, all have participated in the preparation of this manuscript and have approved the final version submitted for publication.

Declaration of Conflicting Interests

The authors declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

Funding

The authors received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.

Ethical Approval

The study protocol was approved by the Ethics Committee of the University Hospital "Dr. Peset" (Valencia, Spain) (code 46/10). The school accepted the study, and parents of the children participating in the study gave written informed consent.

References

- Filipek PA, Accardo PJ, Baranek GT, et al. The screening and diagnosis of autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord.* 1999; 29(6): 439-484. Review. Erratum in: *J Autism Dev Disord.* 2000; 30: 81.
- 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.
- Baghdadli A. *Recommandations pour la pratique professionnelle du diagnostic de l'autisme.* Fédération française de psychiatrie et haute autorité de santé. 2005. Available at: <http://has-sante.fr/portail/display.jsp=c468812>. Accessed September 30, 2013.
- Francis K. Autism interventions: a critical update. *Dev Med Child Neurol.* 2005;47:493-499.
- Levy SE, Hyman SL. Novel treatments for autistic spectrum disorders. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 2005;11:131-142.
- Harrington JW, Rosen L, Garnecho A, Patrick PA. Parental perceptions and use of complementary and alternative medicine practices for children with autistic spectrum disorders in private practice. *J Dev Behav Pediatr.* 2006;27:156-161.
- Hanson E, Kalish LA, Bunce E, et al. Use of complementary and alternative medicine among children with autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord.* 2007;37:628-636.
- Alpert M. The autism diet. *Sci Am.* 2007;296:19-20.
- Whiteley P, Rogers J, Savery D, Shattock P. A gluten-free diet as an intervention for autism and associated disorders: preliminary findings. *Autism.* 1999;3:45-65.
- Cade R, Privette M, Fregly M, et al. Autism and schizophrenia: intestinal disorders. *Nutr Neurosci.* 2000;3:57-72.
- Cornish E. Gluten and casein free diets in autism: a study of the effects on food choice and nutrition. *J Hum Nutr Diet.* 2002;15: 261-269.
- Sponheim E. Gluten-free diet in infantile autism. A therapeutic trial. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 1991;111:704-707.
- Amidon GL, Lee HJ. Absorption of peptide and peptidomimetic drugs. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 1994;34:321-341.
- Daniel H. Molecular and integrative physiology of intestinal peptide transport. *Annu Rev Physiol.* 2004;66:361-384.
- Janecka A, Staniszewska R, Gach K, Fichna J. Enzymatic degradation of endomorphins. *Peptides.* 2008;29:2066-2073.
- Zioudrou C, Streaty RA, Klee WA. Opioid peptides derived from food proteins. The exorphins. *J Biol Chem.* 1979;254:2446-2449.
- Lennernäs H. Intestinal permeability and its relevance for absorption and elimination. *Xenobiotica.* 2007;37:1015-1051.
- Sponheim E, Myrhe AM, Reichelt KL, Aalen OO. Urine peptide patterns in children with milder types of autism. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2006;25:1475-1477.
- Dettmer K, Hanna D, Whestone P, et al. Autism and urinary exogenous neuropeptides: development of an on-line SPE-HPLC-tandem mass spectrometry method to test the opioid excess theory. *Anal Bioanal Chem.* 2007;388:1643-1651.
- Cass H, Gringras P, March J, et al. Absence of urinary opioid peptides in children with autism. *Arch Dis Child.* 2008;93:745-750.
- Wong HH, Smith RG. Patterns of complementary and alternative medical therapy use in children diagnosed with autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord.* 2006;36:901-910.
- Herndon AC, DiGuseppi C, Johnson SL, et al. Does nutritional intake differ between children with autism spectrum disorders and children with typical development? *J Autism Dev Disord.* 2009; 39:212-222.
- Bandini LG, Anderson SE, Curtin C, et al. Food selectivity in children with autism spectrum disorders and typically developing children. *J Pediatr.* 2010;157:259-264.
- Hall SE, Riccio CA. Complementary and alternative treatment use for autism spectrum disorders. *Complement Ther Clin Pract.* 2012;18:159-163.
- Sharp WG, Jaquess DL, Lukens CT. Multi-method assessment of feeding problems among children with autism spectrum disorders. *Res Autism Spectr Disord.* 2013;7:56-65.
- Dohan FC. Cereals and schizophrenia. Data and hypothesis. *Acta Psychiatr Scand.* 1966;42:125-152.
- Dohan FC, Graberger JC. Relapsed schizophrenics: earlier discharge from the hospital after cereal-free, milk-free diet. *Am J Psychiatry.* 1973;130:685-686.
- Panksepp JA. A neurochemical theory of autism. *Trends Neurosci.* 1979;2:174-177.
- Knivsberg AM, Wiig K, Lind G, et al. Dietary intervention in autistic syndromes. *Brain Dysfunction.* 1990;3:315-327.
- Reichelt KL, Knivsberg AM, Lind G, Nødland M. Probable etiology and possible treatment of childhood autism. *Brain Dysfunction.* 1991;4:308-319.
- Knivsberg AM, Reichelt KL, Høien T, Nødland M. Effect of dietary intervention on autistic behavior. *Focus Autism Other Dev Disabl.* 2003;18:247-256.
- Reichelt KL, Knivsberg AM. Can the physiopathology of autism be explained by the nature of the discovered urine peptides? *Nutr Neurosci.* 2003; 6: 19-28.
- Whiteley P, Shattock P, Knivsberg AM, et al. Gluten and casein-free dietary intervention for autism spectrum conditions. *Front Hum Neurosci.* 2013;6:344.
- Elder JH, Shankar M, Shuster J, et al. The gluten-free, casein-free diet in autism: results of a preliminary double blind clinical trial. *J Autism Dev Disord.* 2006;36:413-420.
- Seung HK, 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 Pathol.* 2007;15:337- 345.
- Johnson CR, Handen BL, Zimmer M, et al. Effects of gluten free-casein free diet in young children with autism: a pilot study. *J Dev Phys Disabil.* 2011;23:213-325.
- Arnold GL, Hyman SL, Mooney RA, Kirby RS. Plasma amino acids profiles in children with autism: potential risk of nutritional deficiencies. *J Autism Dev Disord.* 2003;33:449-454.
- Thompson T. Folate, iron, and dietary fiber contents of the gluten-free diet. *J Am Diet Assoc.* 2000;100:1389-1396.

39. Hallert C, Grant C, Grehn S, et al. Evidence of poor vitamin status in celiac patients on a gluten-free diet for 10 years. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002;16:1333-1339.
40. Ali A, Waly MI, Al-Farsi YM, et al. Hyperhomocysteinemia among Omani autistic children: a case-control study. *Acta Biochim Pol.* 2011;58:547-551.
41. Mariani P, Viti MG, Montuori M, et al. The gluten-free diet: a nutritional risk factor for adolescents with celiac disease? *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1998;27:519-523.
42. Marcason W. What is the current status of research concerning use of a gluten-free, casein-free diet for children diagnosed with autism? *J Am Diet Assoc.* 2009;109:572.
43. Marcason W. Is there evidence to support the claim that a gluten-free diet should be used for weight loss? *J Am Diet Assoc.* 2011;111:1786.
44. Black C, Kaye JA, Jick H. Relation of childhood gastrointestinal disorders to autism: nested case-control study using data from the UK General Practice Research Database. *BMJ.* 2002;325:419-421.
45. Monti G, Libanore V, Marinaro L, Lala R, Miniero R, Savino F. Multiple bone fracture in an 8 years old child with cow's milk allergy and inappropriate calcium supplementation. *Ann Nutr Metab.* 2007;51:228-231.
46. Konstantynowicz J, Nguyen TV, Kaczmarek M, et al. Fractures during growth: potential role of a milk-free diet. *Osteoporos Int.* 2007;18:1601-1607.
47. Agostoni C, Turck D. Is cow's milk harmful to a child's health? *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011;53:594-600.
48. Aldámiz-Echevarria L, Bilbao A, Andrade F, et al. Fatty acid deficiency profile in children with food allergy managed by elimination diet. *Acta Paediatr.* 2008;97:1572-1576.
49. Schuchardt JP, Huss M, Stauss-Grabo M, Hahn A. Significance of long-chain polyunsaturated fatty acids (PUFAs) for the development and behaviour of children. *Eur J Pediatr.* 2010;169:149-164.
50. Hediger ML, England LJ, Molloy CA, et al. Reduced bone cortical thickness in boys with autism or autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord.* 2008;38:848-856.
51. Neumeyer AM, Gates A, Ferrone C, et al. Bone density in peripubertal boys with autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord.* 2013;43:1623-1629.
52. Friedenreich CM. Methods for pooled analyses of epidemiologic studies. *Epidemiology.* 1993;4:295-302.
53. Froom P, Froom J. Deficiencies in structured medical abstracts. *J Clin Epidemiol.* 1993;46:591-594.
54. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ.* 2009;339:b2700.
55. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. A guideline developers' handbook (Publication no. 50). Edinburgh: SIGN: 2001 (updated in January 2008). Available at: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/50/index.html>. Accessed September 30, 2013.
56. Hyman S, Stewart P, Smith T, et al. The gluten free and casein free (GFCF) diet: A double blind, placebo controlled challenge study. Paper presented at the International Meeting for Autism Research, Philadelphia, PA 2010.
57. Harland SW. A study to assess the role of a gluten free-dairy free (GFCG) diet in the dietary management of autism associated gastrointestinal disorders. ClinicalTrials.gov. Available at: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01116388?term=autism+diet&rank=2>. (NCT01116388). 2010. Accessed September 11, 2013.
58. Hyman SL. Diet and behavior in young children with Autism. ClinicalTrials.gov. Available at: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00090428?term=autism+diet&rank=2>. (NCT00090428). Accessed September 05, 2013.
59. Millward C, Ferriter M, Calver S, Connell-Jones G. Gluten- and casein-free diet for autistic spectrum disorder. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008; 16 (2): CD003498. Available at: <http://www.update-software.com>. Accessed September 16, 2013.
60. Mulloy A, Lang R, O'Reilly M, et al. Gluten-free and casein-free diets in the treatment of autism spectrum disorders: a systematic review. *Res Autism Spectr Disord.* 2010;4:328-339.
61. Mulloy A, Lang R, O'Reilly M, et al. Addendum to "gluten-free and casein-free diets in treatment of autism spectrum disorders: a systematic review." *Res Autism Spectr Disord.* 2011;5:86-88.
62. 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.
63. Bird BL, Russo DC, Cataldo MF. Considerations in the analysis and treatment of dietary effects on behaviour: a case study. *J Autism Child Schizophr.* 1977;7:373-381.
64. O'Bannon D, Armstrong B, Cummings RA, Stange J. Disruptive behaviour: a dietary approach. *J Autism Child Schizophr.* 1978;8:325-337.
65. McCarthy DM, Coleman M. Response of intestinal mucosa to gluten challenge in autistic subjects. *Lancet.* 1979;2:877-878.
66. Reichelt KL, Ekrem J, Scott H. Gluten, milk proteins and autism: dietary intervention effects on behaviour and peptide secretion. *J Appl Nutr.* 1990;42:1-11.
67. Lucarelli S, Frediani T, Zingoni AM, et al. Food allergy and infantile autism. *Panminerva Med.* 1995;37:137-141.
68. Knivsberg AM, Reichelt KL, Nødland M, Høien T. Autistic syndromes and diet: a follow-up study. *Escanear Educ Res.* 1995;39:223-236.
69. Adams L, Conn S. Nutrition and its relationship to autism. *Focus Autism Other Dev Disabl.* 1997;12:53-58.
70. Knivsberg AM, Reichelt KL, Nødland M. Dietary intervention for a seven year old girl with autistic behaviour. *Nutr Neurosci.* 1999;2:435-439.
71. Knivsberg AM, Reichelt KL, Høien T, Nødland M. A randomized, controlled study of dietary interventions in autistic syndromes. *Nutr Neurosci.* 2002;5:251-261.
72. Irvin D. Using analog assessment procedures for determining the effects of a gluten-free and casein-free diet on rate of problem behaviors for an adolescent with autism. *Behav Interv.* 2006;21:281-286.
73. Patel K, Curtis LT. A comprehensive approach to treating autism and attention-deficit hyperactivity disorder: a prepilot study. *J Altern Complement Med.* 2007;13:1091-1097.
74. Whiteley P, Haracopos D, Knivsberg AM, et al. The ScanBrit randomised, controlled, single-blind study of a gluten- and casein-free dietary intervention for children with autism spectrum disorders. *Nutr Neurosci.* 2010;13:87-100.

9.4

Salvador Marí-Bauset, Itziar Zazpe, Amelia Mari-Sanchis,
Agustín Llopis-González and María Morales Suárez-Varela

**“Are There Anthropometric Differences Between Autistic
and Healty Children?”.**

J Child Neurol 2013; 28(10): 1226-32.

Are There Anthropometric Differences Between Autistic and Healthy Children?

Journal of Child Neurology
28(10) 1226-1232
© The Author(s) 2012
Reprints and permission:
sagepub.com/journalsPermissions.nav
DOI: 10.1177/0883073812458832
jcn.sagepub.com



Salvador Marí-Bauset, PhD^{1,2}, Itziar Zazpe, MD, PhD³,
Amelia Marí Sanchis, MD⁴, Agustín Llopis González, PhD^{1,2,5}, and
María Morales Suárez-Varela, MD, PhD^{1,2,5}

Abstract

Anthropometric development and growth were assessed in 2 groups of 6- to 9-year-olds: children with autism spectrum disorders and typically developing children. In a case-control study conducted in Valencia, Spain, we compared the body mass index (kg/m^2) of 40 children with autism spectrum disorders (cases) and 113 typically developing children (controls) from the same area of residence. The sex- and age-adjusted odds ratios for being underweight in cases was 2.41 compared to controls. Furthermore, the body mass index distribution of the cases was significantly offset to lower values with respect to that of the controls ($P = .024$). In particular, 20% of the cases had a body mass index below the fifth percentile versus just 8.85% of the controls. Our data suggest that the anthropometric development of children with autism spectrum disorders should be monitored as part of routine care.

Keywords

autism spectrum disorders, anthropometric growth, physical growth, Spain, body mass index

Received May 11, 2012. Accepted for publication July 27, 2012.

There has been a long tradition of attempting to correlate anthropometric variables with specific psychiatric disorders. Autism spectrum disorders represent a range of neurodevelopmental disorders, characterized by impairments in social relationships and interactions, imagination, and communication, as well as tendency to repetitive behavior.¹ The prevalence of autism spectrum disorders of an average of 6.7 cases per 1000 children aged 8 years, across 6 sites monitored by the United States Centers for Disease Control and Prevention (CDC).² With an increasing number of children under care for autism or autism spectrum disorders,³ there is interest not only in treatment for the developmental and behavioral aspects of autism, but also in the identification, prevention, and treatment of significant comorbid conditions that might have adverse consequences, such as negative effects on quality of life or on anthropometric development.

The neurological and behavioral comorbidities that are sufficiently common in patients with autism and other autism spectrum disorders to be of concern include mental retardation, attention disorders, obsessive-compulsive disorders, anxiety and depression, and epilepsy.¹ There may also be associated gastrointestinal or immune system abnormalities,⁴ as evidenced by reports of gastrointestinal symptoms (diarrhea and cramping) and gastrointestinal inflammation in children with autism spectrum disorders.⁵

Anthropometric measurements such as growth charts and body mass index are primary sources of data for assessing growth and nutritional status. As a consequence of their behavioral differences or associated comorbid conditions, some children with autism or other autism spectrum disorders might have anthropometric development that is suboptimal, similar to children with other physical or developmental disabilities that affect eating behavior, nutritional intake, and activity levels. In particular, children with autism spectrum disorders may be at risk of suboptimal development due to poor nutrition (eg, low dietary calcium and vitamin D intake) associated with repetitive or restrictive eating behaviors,⁶ the adoption of

¹ Unit of Public Health and Environmental Care, Department of Preventive Medicine, University of Valencia, Valencia, Spain

² CIBER—Epidemiology and Public Health, Spain

³ Department of Preventive Medicine and Public Health, University of Navarra, Spain

⁴ Section of Clinical Nutrition and Dietetics, Hospital of Navarra, Spain

⁵ CSISP, Valencia, Spain

Corresponding Author:

María Morales Suárez-Varela, MD, PhD, Unit of Public Health and Environmental Care, Department of Preventive Medicine, Valencia University, Avd. Vicente Andrés Estellés s/n, 46100 Burjassot Valencia, Spain.
Email: maria.m.morales@uv.es

gluten- and/or casein-free diets,⁷⁻⁹ the use of medications that suppress appetite or interfere with metabolism, and/or decreased or limited physical activity and exposure to sunlight (ie, low endogenous vitamin D) associated with activity restriction, movement disorders, and requirements for supervision.

Our objective was to examine height, weight, and body mass index in children diagnosed with autism spectrum disorders, compared to children with typical development from the same area of residence.

Methods

Sample

A total of 40 children 6 to 9 years old with autism or autism spectrum disorders (cases) were enrolled on the case-control study. As there were too few girls in any one age category for meaningful statistical analysis ($n = 5$ total) by age, we considered only subgroups of the children by sex, reporting analysis of the data on 35 boys and 5 girls as well as the total group. The results are compared to a matched group of 113 children (boys and girls) with typical development (controls).

The cases were recruited from a special school for disabled children in Valencia, Spain (run by the Autism Project Association and the Mirám Foundation). All the children diagnosed with autism spectrum disorders attending the school were invited to participate in this study. Notably, as the prevalence of autism spectrum disorders is higher in boys than in girls, there are fewer girls with these disorders at the school.

Definition of Spectrum Disorders and Controls

Recent years have seen a growth in assessment instruments for diagnosing autism in children. In our study, we explored the combined use of 2 standardized assessment instruments—the Autism Diagnostic Interview–Revised and the Autism Diagnostic Observation Schedule–Generic, which are both widely used.^{10,11} For all children in the autism spectrum disorders group, a “best estimate” clinical diagnosis was reached. The findings showed good agreement between the instruments especially for children with core autism. We consider that the instruments are complementary, aiding diagnosis.

Children with *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (4th edition, text revision) diagnoses other than oppositional defiant disorder and simple phobia were not eligible to participate in the study. In addition, children with autism spectrum disorders were excluded from the study if they were taking long-acting psychoactive medications (ie, other than stimulants). Of 44 eligible cases identified, 4 were contacted but declined to participate; the remaining 40 children agreed to enroll on the study.

Children were eligible for the control group if they met the following criteria: no evidence of neurological disorders; no diagnoses of autism spectrum disorders in any immediate family members (siblings, parents); free from diagnosis on a standardized psychiatric parent interview, the Diagnostic Interview for Children and Adolescents¹² (with the exception of simple phobia); no elevated scores on the Conners’s Parent Rating Scale,¹³ and no history or current use of any psychoactive medication. Diagnosis of any chronic disease was an exclusion criterion for the control group. A total of 113 healthy children were identified as eligible controls for this study.

Children with typical development were recruited as controls from grades 1 to 4 in Colegio San Cristóbal de Picassent (Valencia, Spain), an elementary school in the same area as the special school attended by those in the case group. This elementary school was recommended by the staff of the local education board as having children with similar socioeconomic backgrounds to those attending the special school.

Before we started the study, we explained the tests that would be carried out to the parents of all the children involved, including that data collected would be kept confidential in line with Spanish data protection regulations, and obtained their informed consent. In addition, the study was approved by the Ethics Committee of the Dr Peset Hospital in Valencia.

Data Collection and Measures

Subjects were recruited for a broader study of the early childhood growth in relation to autism and autism spectrum disorders in 6- to 9-year-olds. All children in the case group were evaluated at the center and had received a clinical diagnosis of autism or other autism spectrum disorders. The diagnosis was based on the 4th edition, text revision of the American Psychiatric Association’s *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*,¹⁴ Autism Diagnostic Interview–Revised, and the Autism Diagnostic Observation Schedule–Generic. Other eligibility criteria included absence of other chronic illnesses that might affect growth, absence of repeated or recent steroid use, and the availability of both biological parents to participate in the study.

Invitations to participate in the study were sent by mail to candidate families, and responders were screened for eligibility by telephone and an appointment scheduled for an examination for the study. Those who did not respond to the mailings were invited to participate by telephone, and then if they agreed and met the eligibility criteria were given an appointment. Written informed consent was obtained from the parents of each participant (or whichever parent accompanied the child) at the time of the visit.

Examination Protocol and Measurements

At the visit, parents were interviewed using a brief questionnaire to elicit information about the child’s medical history, use of over-the-counter and prescription medications, use of vitamins and mineral supplements, and any special dietary restrictions or food allergies. Prescription medications were grouped into categories based on their potential to affect dietary intake, growth, or calcium metabolism. In particular, categories were created for all the specific antiepileptic drugs, stimulants, appetite suppressants, and appetite stimulants that were being taken by participating children.

Height and weight of all the participants (both cases and controls) were recorded by the same research assistant. Height (in centimeters) and weight (in kilograms) were measured using standard anthropometric techniques,¹⁵ with a Seca 213 stadiometer (height) and Seca 813 scales (weight). All anthropometric measurements were obtained in duplicate and averaged. The body mass index (kg/m^2) was then calculated from the height and weight. Based on the percentile ranking obtained, body mass index was used to classify children into the following 4 categories: obese (body mass index \geq 95th percentile), overweight (\geq 85th to $<$ 95th percentiles), healthy ($>$ 5th to $<$ 85th percentiles) and underweight (\leq 5th percentile).

Table 1. Age and Anthropometric Characteristics of Autism Spectrum Disorder Children (cases) and Those With Typical Development (controls).

Characteristics	Autism spectrum disorder children cases (n = 40)			Typical development children controls (n = 113)			P value*		
	Total	Female (n = 5)	Male (n = 35)	Total	Female (n = 50)	Male (n = 63)	Total	Female	Male
Age (years)	7.01 ± 1.28	7.80 ± 1.05	6.90 ± 1.28	8.34 ± 1.19	8.40 ± 1.29	8.29 ± 1.12	.001	.318	.001
Height (cm)	118.10 ± 11.00	118.40 ± 10.14	118.06 ± 11.25	131.26 ± 8.97	131.46 ± 9.51	131.09 ± 8.60	.001	.005	.001
Weight (kg)	22.40 ± 5.09	20.00 ± 4.52	22.31 ± 5.21	32.76 ± 8.92	33.50 ± 8.96	32.19 ± 8.92	.001	.012	.001
Body mass index (kg/m ²)	15.85 ± 2.07	16.20 ± 1.92	15.80 ± 2.11	18.46 ± 3.41	18.82 ± 3.46	18.17 ± 3.36	.001	.102	.002

Values are mean ± standard deviation.

*Average z-score significantly different from zero at $P < .001$.

Table 2. Distribution of Body Mass Index Percentile in Children with Autism or Other Autism Spectrum Disorders (cases, n = 40) and Those With Typical Development (controls, n = 113).

Diagnosis	Body mass index percentile			
	Underweight (≤ 5th)	Healthy weight (> 5th to < 85th)	Overweight (≥ 85th to < 95th)	Obese (≥ 95th)
Total*, n(BMI, kg/m ²)				
Autism spectrum disorder children (cases)	8 (20)	28 (70)	4 (10)	0 (0)
Typical development children (controls)	10 (8.85)	55 (48.67)	31 (27.43)	17 (15.05)

Abbreviation: BMI, body mass index.

*Overall χ^2 , $P = .024$, $df = 3$.

Statistical Analysis

Socioeconomic background and other relevant characteristics were described as means ± standard deviations or percentages, as appropriate. The mean z-scores for height, weight, and body mass index were tested to assess whether they were statistically significantly different from zero, that is, whether the case and control children were either smaller or larger than average. We used analyses of variance models with age group as the main effect.

The age and anthropometric characteristics are reported as least square means (± standard error of the mean). In the models, we considered body mass index (obese, overweight, healthy, and underweight) and dummy variables for severity of disease (autism or autism spectrum disorders). Only significant covariates and those that were known a priori to be associated with development, age, and sex were retained. For the deviations and percentage deviations, differences between the least square means were also tested for significance to determine whether they differed from the reference medians. We used logistic regression analysis to estimate crude odds ratios and 95% confidence intervals, and to take into account potential confounders age and sex, we also calculated adjusted odds ratios. All analyses were performed using the Statistical Package for Social Sciences version 17. In this study, the level of significance was set at $P < .05$.

Results

All participating children were between 6 and 9 years old, children with autism spectrum disorders (cases) and those with typical development (controls).

Table 1 summarizes the anthropometric characteristics (age, weight, height, and body mass index) of the 2 groups, cases and controls, stratified by sex. There were significant differences in the mean ages between the cases with the controls, and also between the subgroups of boys with and without autism spectrum disorders, though not among the girls. Specifically, boys with autism spectrum disorders were significantly younger than boys with typical development (6.90 vs 8.29 years).

In terms of height and weight, we found significant differences between the 2 groups, both the overall groups and the subgroups by sex, with children with autism spectrum disorders being both shorter and lighter. This same pattern was seen comparing the body mass index, which overall was significantly lower among those with autism spectrum disorders, though we found that the difference was not statistically different between the subgroups of girls ($P = .102$).

Results from the one-way ANOVA confirmed that there were significant differences in weight, height, and body mass index.

Table 2 reports the ≤ 5th, > 5th to < 85th, ≥ 85th to < 95th, and ≥ 95th percentiles of body mass index for each of the groups of children, using the values for the controls as a point of reference. We found that the body mass index distribution was shifted to the left among children with autism spectrum disorders compared to typically developing children, that is, the

cases had lower body mass index than the controls, and the difference was statistically significant ($P < .024$).

In Table 3, children with autism spectrum disorders are compared to the controls by body mass index category, with controls as the reference. The crude odds ratio indicated a higher probability of being overweight in girls with autism spectrum disorders compared to those with typical development; however, since we had found differences in age between cases and controls among girls (as reported in Table 1), we recalculated the odds ratio adjusting for this factor. In the total groups (girls and boys with and without autism spectrum disorders) we also adjusted for sex, given that, as noted above, there were statistically significant differences between the case and control groups. The adjusted odds ratios indicated a higher probability of being underweight among the children with autism spectrum disorders overall, but the girls could not be analyzed separately due to the small sample size. In summary, children with autism or other autism spectrum disorders were more likely to be underweight (\leq 5th percentile) than healthy children (adjusted odds ratio = 2.41; 95% confidence interval: 0.63-4.27).

Discussion

The present study found that the body mass index percentile of children with autism spectrum disorders was significantly lower than that of matched controls from the general population after adjusting for both sex and age.

The exact reason for body mass index being lower among autistic children is unknown. Possible mechanisms include reduced appetite, a higher level of stress leading to increased energy expenditure, and neuroendocrine factors. According to the literature, restricted food intake is probably the first mechanism. In addition, it is common for autistic children to show some type of abnormal eating behavior, which might result in reduced energy intake, and hyperactivity may be another underlying factor. On the other hand, none of the children involved were referred for nutritional problems. Furthermore, we are not aware of any studies demonstrating sex differences in eating problems among children with autism spectrum disorders.

Increasingly, researchers are exploring clinical variables to use as a basis for establishing meaningful subgroups in these disorders that may share some common etiological underpinning. Our finding of lower body mass index in boys with autism spectrum disorders suggests that this variable could potentially be useful for stratifying children with these disorders for clinical and genetic studies.

On one hand, in terms of the need for a balanced, varied, moderate, sufficient, and pleasant diet, nutritional requirements are the same in the 2 populations, children with typical development and those with autism spectrum disorders.^{6,16-18} On the other hand, however, it is also true that some children with autism spectrum disorders have limited food intake from preschool age onward.¹⁹⁻²¹ According to what we have found in the literature, there have been relatively few studies focused on the growth and nutritional status of children with autism

spectrum disorders, and to date no great differences have been found with respect to control groups. Moreover, some of the studies which have been conducted may not be statistically valid as they did not use control groups, were case studies, involved mixed age groups, had small sample sizes, and did not specify clear inclusion criteria and/or account for phenotypic variation between individuals. Of the research that clearly has this type of statistical weakness, we draw attention to the following: a study²² reporting the growth curves tend toward high values with respect to the reference group, and a cohort study²³ showing similar levels of stature to those in a control group of individuals with typical development.

In the United States, the prevalence of being overweight among children with autism spectrum disorders is similar to that in the general population, and this could be a result of the eating habits in that country.²⁴ In contrast, in other countries the distribution of body mass index in children with autism spectrum disorders has been found to be shifted to lower values than "normal" controls,^{25,26} consistent with our findings, and this could be more attributable to levels of activity than to eating disorders.⁷ Other authors¹⁷ state that substantial abnormalities in height or weight seem to be rare, despite the first published discussion of this issue,^{27,28} and repeated references to eating disorders. Indeed, based on United States nationally representative data, it has been reported²⁹ that the prevalence of obesity is at least as high among those with autism spectrum disorders as among children overall, while high values of body mass index have been found among autism spectrum disorders children in China.³⁰ On the other hand, another study³¹ did not find significant differences in body mass index between cases and controls, and the estimates suggested that energy intake was similar in controls of a similar age, despite parents reporting that the children with autism spectrum disorders were difficult, selective, and demanding eaters, who started eating solids relatively late and resisted trying new foods. Consistent with this, other authors³² found few differences in average nutrient intake between children with autism spectrum disorders and those with typical development. Other authors studying the impact of autism on physical development stated that while some children with autism do have serious eating problems,³³ in general the problems are related to specific characteristics, such as lack of appetite, a narrow range of favorite dishes, and autonomic nervous system disorders affecting the intestine, which are more common among autistic children than healthy controls. These authors concluded that, though there are rarely nutrient deficiencies, the physical growth of children with autism may be delayed, to different degrees, and this can be accompanied by other problem behaviors.

In our study, we found there were significant differences in weight, height, and body mass index between cases and controls. All 3 characteristics were offset to lower values in the cases with respect to controls. On one hand, growth is very sensitive to the balance between energy intake and total energy expenditure (basal metabolic rate + growth + physical activity + diet-induced thermogenesis), especially in children at this stage of development, and on the other, the estimates of energy

Table 3. Comparison of Body Mass Index Status between Children With Autism or Other Autism Spectrum Disorders (cases) and Those With Typical Development (controls).

	Autism spectrum disorder children (n = 40) (number of children, %)			Typical development children (n = 113) (number of children, %)			Total			Female			Male			
	Total	Female	Male	Total	Female	Male	Total	Female	Male	Crude odds ratio (95% confidence interval)	Adjusted odds ratio* (95% confidence interval)	Crude odds ratio (95% confidence interval)	Adjusted odds ratio* (95% confidence interval)	Crude odds ratio (95% confidence interval)	Adjusted odds ratio* (95% confidence interval)	
Underweight (\leq 5th percentile)	5 (12.50)	0 (0.0)	5 (12.50)	10 (8.85)	6 (5.31)	4 (3.54)	0.84 (0.22–3.20)	—	2.41 (0.35–4.47)	—	—	1.38 (0.29–6.56)	2.45 (0.63–4.27)	—	—	—
Healthy weight ($>$ 5th to $<$ 85th percentiles)	31 (77.50)	4 (10.00)	27 (67.50)	86 (76.10)	36 (31.86)	50 (44.25)	1 (Reference)	1 (Reference)	1 (Reference)	1 (Reference)	1 (Reference)	1 (Reference)	1 (Reference)	1 (Reference)	1 (Reference)	1 (Reference)
Overweight (\geq 85th to $<$ 95th percentiles)	4 (10.00)	1 (2.5)	3 (7.5)	11 (9.73)	6 (5.31)	5 (4.42)	1.01 (0.36–3.40)	1.17 (0.11–2.23)	0.24 (0.10–0.38)	1.08 (0.50–2.70)	1.00 (0.31–3.26)	1.00 (0.31–3.26)	0.34 (0.10–0.58)	—	—	—
Obese (\geq 95th percentile)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (5.31)	2 (1.77)	4 (3.54)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

*Adjusted for age and sex.

and macro- and micro-nutrient intake are similar in the 2 groups and so do not seem to be compromised per se. Accordingly, the differences in anthropometric characteristics could be attributed to physical activity patterns of children with autism spectrum disorders or to development being different in children with autism spectrum disorders that in those with typical development. Our data suggest that anthropometric development should be monitored as part of the routine care of children with autism spectrum disorders.

We conclude that more research is needed in this field. In general, this aspect of development needs more attention, including participation from the parents of children with autism spectrum disorders. Given the findings, pediatricians and parents of children with autism spectrum disorders should monitor the potential situation that intake is insufficient to compensate for hyperactivity and consider the prevention of deficiencies a high-priority nutritional goal.³⁴

A possible shortcoming of the current study is the use of children with typical development as a healthy reference population. On the other hand, cases and controls were similar in terms of ethnic group, socioeconomic status, and living conditions.

Replication and mechanistic research studies are warranted.

Acknowledgments

We wish to thank all the children and their parents who participated in this study.

Author Contributions

SMB participated in the data collection and drafting and revising of the manuscript. IZ, AMS, and ALG participated in the drafting of the manuscript. MMS participated in the drafting and revising of the manuscript.

Declaration of Conflicting Interests

The authors declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

Funding

The authors received no financial support for the research, authorship and/or publication of this article.

Ethical Approval

The study protocol was approved by the Ethic Committee of University Hospital "Dr Peset" (Valencia, Spain) (code 46/10). The school accepted the study, and parents of children participating in the study gave written informed consent.

References

1. Filipek PA, Accardo PJ, Baranek GT, et al. The screening and diagnosis of autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord*. 1999;29:439-484.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Prevalence of autism spectrum disorders. Surveillance summaries. *MMWR*. 2007;56:1-11.
3. Newschaffer CJ, Croen LA, Daniels J, et al. The epidemiology of autism spectrum disorders. *Annu Rev Public Health*. 2007;28:235-258.
4. Lennernäs H. Intestinal permeability and its relevance for absorption and elimination. *Xenobiotica*. 2007;37:1015-1051.
5. Levy SE, Hyman SL. Novel treatments for autistic spectrum disorders. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*. 2005;1:131-142.
6. Schreck KA, Williams K, Smith AF. A comparison of eating behaviors between children with and without autism. *J Autism Dev Disord*. 2004;34:433-438.
7. Knivsber AM, Reichelt KL, Nodland M. Report on dietary intervention in autism disorders. *Nutr Neurosci*. 2001;4:25-37.
8. Knivsber AM, Reichelt KL, Høien T, Nodland M. A randomised, controlled study of dietary intervention in autistic syndromes. *Nutr Neurosci*. 2002;5:251-261.
9. Elder JH, Shankar M, Shuster J, et al. The gluten-free, casein-free diet in autism: results of a preliminary double blind clinical trial. *J Autism Dev Disord*. 2006;36:413-420.
10. Mazefsky CA, Oswald DP. The discriminative ability and diagnostic utility of the ADOS-G, ADI-R, and GARS for children in a clinical setting. *Autism*. 2006;10(6):533-549.
11. Le Couteur A, Haden G, Hammal D, McConachie H. Diagnosing autism spectrum disorders in pre-school children using two standardised assessment instruments: the ADI-R and the ADOS. *J Autism Dev Disord*. 2008;38(2):362-372.
12. Reich W. Diagnostic Interview for Children and Adolescents (DICA). *JAACAP*. 2000;39:59-66.
13. Conners C, Sitarenios G, Parker J, Epstein J. The Revised Conner's Parent Rating Scale (CPRS-R): Factor structure reliability and criterion validity. *J Abnorm Child Psychol*. 1998;26:257-268.
14. Bildt A, Sytema S, Ketalaars C, et al. Interrelationship between Autism Diagnostic Observation Schedule-Generic (ADOS-G), Autism Diagnostic Interview-Revised (ADI-R) and the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV-TR) classification in children and adolescents with mental retardation. *J Autism Dev Disord*. 2004;34(2):129-137.
15. World Health Organization. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. *Am J Hum Biol*. 1996;8:786-787.
16. Kranz S, Smiciklas-Wright H, Francis LA, et al. Diet quality, added sugar, and dietary fiber intakes in American preschoolers. *Pediatric Dentistry*. 2006;61:492-497.
17. Keen DV. Childhood autism, feeding problems and failure to thrive in early infancy. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2008;17:209-216.
18. Alpert M. The autism diet. *Sci Am*. 2007;296:19-20.
19. Ho HH, Eaves LC. Nutrient intake and obesity in children with autism. *Focus Autism Other Developmental Disabilities*. 1997;12:187-193.
20. Huybrechts I, De Bacquer D, Van Trimont I, et al. Validity of parentally reported weight and height for preschool-aged children in Belgium and its impact on classification into body mass index categories. *Pediatrics*. 2006;118:2109-2118.
21. Dubois L, Girard M. Accuracy of maternal reports of preschoolers' weights and heights as estimates of BMI values. *Int J Epidemiol*. 2007;36:132-138.

22. Whiteley P, Dodou K, Todd L, Shattock P. Body mass index of children from the United Kingdom diagnosed with pervasive developmental disorders. *Pediatr Int*. 2004;46:531-533.
23. Lainhart JE, Bigler ED, Bocian M, et al. Head circumference and height in autism: a study by the collaborative program of excellence in autism. *Am J Med Genet*. 2006;140(21):2257-2274.
24. Briefel R, Johnson CJ. Secular trends in dietary intake in the United States. *Annu Rev Nutr*. 2004;24:401-431.
25. Mouridsen SE, Rich B, Isager T. Body mass index in male and female children with infantile autism. *Autism*. 2002;6:197-205.
26. Mouridsen SE, Rich B, Isager T. Body mass index in male and female children with pervasive developmental disorders. *Pediatr Int*. 2008;50:569-567.
27. Bölte S, Özkara N, Poutska F. Autism spectrum disorders and low body weight: is there really a systematic association? *Int J Eat Disord*. 2002;31:349-351.
28. Kanner L. Autistic disturbances of affective contact. *Nerv Child*. 1943;2:217-250.
29. Curtin C, Anderson SE, Must A, Bandini L. The prevalence of obesity in children with autism: a secondary data analysis using nationally representative data from the National Survey of Children's Health. *BMC Pediatr*. 2010;10:11.
30. Xiong N, Ji C, Li Y, et al. The physical status of children with autism in China. *Res Dev Disabil*. 2009;30:70-76.
31. Emond A, Emmett P, Steer C, Golding J. Feeding symptoms, dietary patterns, and growth in young children with autism spectrum disorders. *Pediatrics*. 2010;126(2):e337-e342.
32. Herndon AC, DiGiuseppi C, Johnson SL, et al. Does nutritional intake differ between children with autism spectrum disorders and children with typical development? *J Autism Dev Disord*. 2009;39:212-222.
33. Lesinskiene S, Vilūnaite E, Paskeviciūte B. Aspects of the development of autistic children. *Medicina (Kaunas)*. 2002;38:405-411.
34. Xia W, Zhou Y, Sun C, et al. A preliminary study on nutritional status and intake in Chinese children with autism. *Eur J Pediatr*. 2010;169:1201-1206.

9.5

Salvador Marí-Bauset, Agustín Llopis-González, Itziar Zazpe,
Amelia Mari-Sanchis, and María Morales-Suárez-Varela

**“The anthropometric measures of Spanish children with
Autism Spectrun Disorder”**

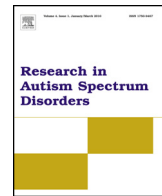
Res Autism Spectr Disord
doi: 10.1016/j.rasd.2014.09.013.



Contents lists available at ScienceDirect

Research in Autism Spectrum Disorders

Journal homepage: <http://ees.elsevier.com/RASD/default.asp>



Anthropometric measures of Spanish children with autism spectrum disorder



Salvador Marí-Bauset^a, Agustín Llopis-González^{a,b,e}, Itziar Zazpe^{c,f},
Amelia Mari-Sanchis^d, María Morales-Suárez-Varela^{a,b,e,*}

^a Unit of Public Health and Environmental Care, Department of Preventive Medicine, University of Valencia, Valencia, Spain

^b CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Institute of Health Carlos III, Madrid, Spain

^c Department of Nutrition and Food Sciences and Physiology, University of Navarra, Navarra, Spain

^d Clinical Nutrition and Dietetics Unit, Navarra Hospital Complex, Navarra, Spain

^e Center for Public Health Research (CSISP-FISABIO), Valencia, Spain

^f CIBER Obesidad y Nutrición (CIBERObn), Institute of Health Carlos III, Madrid, Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Received 27 June 2014

Received in revised form 29 September 2014

Accepted 30 September 2014

Keywords:

ASD

Autism spectrum disorder

Weight

Height

BMI

Anthropometric growth

ABSTRACT

We aimed to compare body mass index (BMI) and healthy eating index (HEI) in children with autism spectrum disorder (ASD, $n = 105$) and typically developing (TD, $n = 495$) children. They were aged 6–9 years, lived in Valencia (Spain) and came from similar cultural and socio-economic backgrounds. In this case–control study, the weight, height and BMI were measured for both groups. Three-day food records were used to assess dietary intake. Although the differences between children with ASD and TD children in raw BMI ($p = 0.44$), BMI z-score ($p = 0.37$), HEI ($p = 0.43$) and total energy intake ($p = 0.86$) were not significant, children with ASD and the boys subgroup were shorter ($p = 0.01$), but not the girls subgroup, compared to TD children of the same gender. Using the controls values as a reference, the BMI distribution in children with ASD became distorted, with values below the 5th percentile (11% vs. 4%, $p = 0.03$) and above the 95th percentile (8% vs. 5%, $p = 0.04$). The gender- and age-adjusted odds ratios for being underweight in the groups of all children and boys with ASD were 3.03 and 2.39, respectively, vs. TD children. Our data suggest that routine monitoring of children with ASD should include anthropometric measurements and assessment of their dietary habits.

© 2014 Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Autism spectrum disorder (ASD) is a neurodevelopment disability characterised by deficits of social and emotional reciprocity, and by repetitive, restricted and stereotyped patterns of behaviour and interests (APA, 2013). The prevalence of children diagnosed with ASD has increased significantly in the last few decades in the United States and other countries (Dawson et al., 2010; Matson & Kozłowski, 2011). According to recent data (CDC, 2012), prevalence is estimated at 11.3 per 1000 people, and ASD is almost 5 times more common in boys than in girls. No statistically significant differences have been detected according to socio-economic level or between the various cultures studied (Baghdadli, 2005).

* Corresponding author at: Unit of Public Health and Environmental Care, Department of Preventive Medicine, University of Valencia, Avd. Vicente Andres Estelles s/n, Burjassot, Valencia 46100, Spain.

E-mail address: maria.m.morales@uv.es (M. Morales-Suárez-Varela).

1.1. Behaviour and physiological perspective

Behavioural problems play an important role in the food habits of children with ASD. Their eating patterns tend to be governed by food aversion/refusal or preferences for certain types of food at the expense of others. Comprehensive reviews of food selectivity in children with ASD can be found in [Cermak, Curtin, and Bandini \(2010\)](#) and [Marí-Bauset, Zazpe, Mari-Sanchis, Llopis-González, and Morales Suárez-Varela \(2013a\)](#). It is sometimes possible to identify physiological weaknesses that are the direct or indirect cause of certain behavioural and eating problems. These include impaired sensory-motor processing ([Brisson, Warreyn, Serres, Foussier, & Adrien, 2011](#); [Matson, Matson, & Beighley, 2011](#); [Ming, Brimacombe, & Wagner, 2007](#); [Overland, 2011](#); [Provost, Lopez, & Heimerl, 2007](#)), cognitive and emotional dysfunction ([Nadon, 2011](#)) and gastrointestinal disorders ([Erickson et al., 2005](#); [Goodwin, Cowen, & Goodwin, 1971](#); [Souza et al., 2012](#); [Wang, Tancredi, & Thomas, 2011](#)). It is important that such conditions are not ignored because an exclusively behavioural approach to treatment in these cases can underrate the impact of organic problems on children's feeding habits ([Hsu & Ho, 2009](#); [Twachtman-Reilly, Amaral, & Zebrowski, 2008](#)). However when there are no identifiable organic factors, food selectivity can be considered the manifestation of the restricted interests and behavioural rigidity that are characteristic of ASD ([Ibrahim, Voigt, Katusic, Weaver, & Barbaresi, 2009](#); [Ledford & Gast, 2006](#)).

Many parents have also turned to alternative treatments, which include gluten-free casein-free (GFCF) diets, among others, that are generally perceived as risk-free. Several authors have described the adoption of GFCF diets.

For instance, the [National Research Council \(2001\)](#) refers to GF/CF diets as a non-established treatment and a questionable intervention in children with ASD. Equally, comprehensive reviews of GFCF diets in children with ASD can be found in [Mulloy et al. \(2010\)](#), [Mulloy et al. \(2011\)](#) and [Marí-Bauset, Zazpe, Marí, Llopis, and Morales \(2014\)](#). As suggested in these reviews, the effectiveness of GF/CF diets has not yet been confirmed.

Both selective eating and intentional diet restriction can potentially have an impact on dietary adequacy. In turn, inadequate intake may lead to the development of chronic and degenerative conditions that tend to appear in the third or fourth decade of life (cardiovascular disease, high blood pressure, diabetes, dyslipidaemia, and osteoporosis, among others) or even earlier, as in menstrual disturbances, sleep apnoea and psychosocial disorders.

1.2. Physical status: background

Atypical feeding behaviours, adoption of GFCF diets and the peculiar lifestyle of individuals with ASD (with not only different levels of physical activity, but also idiosyncratic social skills and poor social interaction) are factors that imply risks of both excessive and insufficient intakes. This could lead to abnormal anthropometric measurements, which would reflect an imbalance between energy intake and expenditure. At the same time, such measurements are an effective, although indirect, method to assess nutritional status ([Gordon, Chumlea, & Roche, 1988](#); [Roche & Malina, 1983](#)).

Despite concerns first being voiced more than 50 years ago ([Kanner, 1943](#)) and ongoing discussion about problematic eating behaviours in ASD, several authors ([Herndon, Di Guiseppi, Johnson, Leiferman, & Reynolds, 2009](#); [Keen, 2008](#)) have stated that abnormal growth appears to be relatively rare, and no differences in body mass index (BMI) have been found between children with ASD and typically developing (TD) children. However in the largest study of nutrient intake conducted on food in children with ASD to date, [Hyman et al. \(2012\)](#) observed that more 2–5-year-olds were overweight or obese, and more 6–11-year-olds were underweight, than in the matched cohort. Other groups have also found cause for concern; for instance, [Xiong et al. \(2009\)](#) reported that children with ASD scored high height, weight and BMI values; in contrast, [Al-Farsi et al. \(2011\)](#) and [Marí-Bauset, Zazpe, Mari-Sanchis, Llopis-González, and Morales Suárez-Varela \(2013b\)](#) found higher underweight rates in children with ASD than in TD children.

Our main aim was to assess the BMI and nutritional intake of children with ASD and TD children in Spain. Based on the data available in the literature prior to the study, we hypothesised that the association among total energy intake, HEI and BMI would differ between groups.

2. Methods

We conducted a case-control study in Valencia (east Spain) to assess the anthropometric parameters and dietary intake in children with ASD and TD children. The study was carried out in the second half of 2013.

2.1. Participants

Children with ASD (cases) were recruited from special schools for children with this disorder and the mainstream elementary schools with support for the inclusive education of such children in Valencia. Overall fewer girls than boys with ASD attended these schools, which is in line with the gender imbalance in the prevalence of this disorder. Children's diagnoses of ASD were based on the Autism Diagnostic Observation Schedule-Generic (ADOS-G) ([Le Couteur, Haden, Hammal, & McConachie, 2008](#); [Lord et al., 2000](#)); the Autism Diagnostic Interview-Revised (ADI-R) ([Lord, Rutter, & Le Couteur, 1994](#)); and the clinical opinion of an experienced clinical psychologist. Disorder severity was not considered, only the diagnosis. Candidate families were sent a letter inviting them to participate. Those who responded positively were first screened for eligibility by telephone and, if eligible, were then given an appointment. Non-responders were contacted by

telephone to remind them of the invitation and, if they agreed to participate and met the eligibility criteria, they were given an appointment. Generally speaking, less than 5% declined to participate. For the present study, 105 children with ASD were enrolled, of whom 93 were boys (89%) and 12 were girls (11%); the larger number of boys reflects the gender distribution among candidate children.

For comparison purposes, we included 495 TD children, 266 (54%) boys and 229 (46%) girls, who were identified as eligible controls for this study. Following the same protocol, the TD children were recruited from the same elementary schools as some of the children with ASD, namely the mainstream schools with inclusion classes for children with this disorder. Staff on the Local Education Board indicated that the children attending these schools had similar socio-economic backgrounds to the children with ASD attending special schools. The Local Education Board staff included clinical psychologists who routinely assess all the children attending schools without ruling out, but reducing the risk of, children with undiagnosed high-functioning ASD being included in the control group. Equally, staff psychologists have introduced behavioural inclusive programmes for food refusal, limited repertoire of accepted foods or/and high-frequency single food intake into routine practice, and have also included them in the care plan for all children with ASD. During the first visit, after having been included in the study, we explained to the parent(s) or legal guardian/caregiver accompanying each participating child, what participation in the study would involve and that the collected data would remain confidential in accordance with Spanish law on data protection. We then requested their written informed consent. The Ethics Committee of the Dr. Peset Hospital in Valencia approved the study protocol.

For both cases and controls, apart from informed consent, schoolchildren had to be aged between 6 and 9 years. The exclusion criteria were the following: use of dietary supplements or of any conditions (endocrine or metabolic diseases, among others) that might affect the child's intake, or use of nutrients and/or physical activity habits; use of any drugs (e.g., atypical antipsychotics, mood stabilisers, tricyclic antidepressants, steroids, stimulants, among others) that could modify food intake, use or requirements, or interfere with the study results in any other ways; failure to attend the study appointments or to complete the food diary correctly.

2.2. Data collection

2.2.1. Anthropometric measures

During the scheduled appointment, the principal investigator himself, a registered dietitian, measured the height (in centimetres) and weight (in kilograms) of the child using standard anthropometric techniques (World Health Organization, 1996) with a Seca 213[®] stadiometer and Seca 813[®] scales, respectively. Both measurements were taken in duplicate and the mean values were used to calculate BMI (kg/m²). Using the CDC (2000) growth charts, children were classified into one of the following four categories based on their BMI: underweight (≤ 5 th percentile), healthy (>5 th to <85 th percentiles), overweight (≥ 85 th to <95 th percentiles), or obese (≥ 95 th percentile). BMI values were also converted into z-scores using WHO Anthro (v.3.2.2 January 2011; Onis et al., 2007).

2.2.2. Confirmation of eligibility

During the same appointment, parents were interviewed with a structured questionnaire to obtain information on their child's age, and their birth and medical history. If the child met the selection criteria, parents/caregivers were explained how to complete the food diary (see below).

2.2.3. Dietary assessment

Parents or the main caregivers were issued with a form on which they had to record all the food items and drinks consumed by the child over a 3-day period, including one non-working day. This type of 3-day food record is a gold standard method for assessing diet (Barrett-Connor, 1991; Institute of Medicine, 2001). The intake distributions were adjusted for day-to-day variation by a statistical modelling approach (Guenther, Kott, & Carriquiry, 1997). The probability of adequacy was calculated as follows: $z\text{-score} = (\text{estimated nutrient intake} - \text{EAR})/\text{SD of EAR}$. The EAR cut-point method was also used to assess the prevalence of inadequacy of nutrient intakes (Carriquiry, 1999).

We described in detail how to assess the food items and drinks that the child consumed and provided a visual guide to improve the accuracy of portion size estimates, as well as a telephone number that they could call for advice on completing the diary. We also asked them to collect food labels (with brands, ingredients, additives, etc.) and submit recipes for homemade dishes whenever possible. We contacted them if any data were missing or incomplete.

Subsequently, calorie intakes were assessed from these records using a computer programme (DIAL[®]) to assess diets and manage nutritional data, which has been developed by the Department of Nutrition and Dietetics of the Complutense University of Madrid. This open software includes a list of enriched/fortified foods that are commonly available in Spain. Items can be added to the database and we added foods for our participants by means of the nutritional composition taken from the food labels submitted with the records. In addition, this nutritional software calculates the HEI (Kennedy et al., 1995). The HEI is composed of 10 items: five are about the intakes of key foods: cereals, fruit, vegetables, dairy products and meat-fish-eggs; five refer to adherence to nutritional recommendations: intake of total fats, saturated fats, cholesterol and salt, and food variety. Individuals were then categorised into one of three groups: their diet was considered "healthy" for scores > 80 points; "needs to be improved" for 50–80 points; and "poor" for ≤ 50 points. In the food variety item, higher scores indicated an intake of a larger number of food groups: intake of ≤ 6 food groups over 3 days corresponding to a score of

0 and of ≥ 16 food groups to a score of 10, with an intake of ≥ 11 food groups over this period (score = 5), and considered the cut-off, which indicated a strong probability of adequate micronutrient intake. For this age group, dietary recommendations in Spain are the same for boys and girls.

2.2.4. Statistical analysis

Measures of central tendency (mean) and dispersion (SD) were calculated for the baseline characteristics. The sample of children with ASD was analysed as a whole if compared to TD children.

Using the Student's *t*-test, we made comparisons of nutritional intake (continuous variable) with an independent categorical variable (ASD/TD status). Data normality was confirmed with a non-parametric statistical test (Shapiro–Wilk test).

We compared children with ASD and TD children according to their four categories (underweight, healthy, overweight, obese) and applied Bonferroni's correction for multiple comparisons. For the dichotomous categorical variables, we compared the BMI percentiles of the children in both groups for age and gender by constructing contingency tables, calculating odds ratios (ORs) with their confidence intervals, and using chi-square tests to determine whether the proportions of children for the study variables statistically differed in the ASD and TD groups. ORs were used as a measure of the size of an effect to quantify the association between the response variable (in this case, the BMI percentile) and exposure (ASD or TD status).

All the statistical tests were two-tailed and alpha was set at 0.05. Data were inputted into an Excel spreadsheet using a double-data entry to minimise the risk of errors, and were then transferred to SPSS[®] (Statistical Package for Social Sciences), v19, for the statistical analysis.

3. Results

Table 1 summarises the baseline characteristics of the study subjects (age, weight, height, BMI, and BMI z-score) and the main food diary data (total energy intake, HEI and food variety score) analysis results are summarised in Table 1 for each group, both overall and stratified by gender. We found statistically significant differences only in height ($p = 0.01$) for all the children and boys with ASD, but not for girls, who were shorter than TD children. Although the differences were not significant, the results suggested an association between ASD status (when analysing boys and girls together) and lighter weight ($p = 0.05$). Notably the HEI scores were similar in both groups, and the scores classified children's diets as "needs to be improved" in both cases (Table 1). Individual scores indicated that only 9 (9%) children with ASD and 31 (6%) TD children had poor diets ($\chi^2 = 0.74$; $p = 0.39$). Similarly, no differences were found between the groups in the percentages of children who did not reach the cut-off for adequate food variety; 67 (64%) children with ASD and 323 (65%) TD children consuming ≤ 11 food groups over 3 days ($\chi^2 = 0.08$; $p = 0.78$); nor surprisingly in the food variety scores themselves, with means (SD) of 3.72 (2.60) vs. 3.53 (2.31), respectively; $p = 0.48$. No statistically significant differences were observed for any other variable considered.

Table 1
Main characteristics of children with ASD and TD children.

Baseline characteristics	Children with ASD (n = 105)			TD Children (n = 495)			p-value* (95% CI**)		
	n (%)			n (%)			Total	Girls	Boys
	Mean (SD)			Mean (SD)					
Total	Girls	Boys	Total	Girls	Boys				
Age (months)	105 (100)	12 (11)	93 (89)	495 (100)	229 (46)	266 (54)	0.22	0.29	0.25
	93.68 (14.76)	100.58 (17.47)	93.78 (14.24)	95.46 (13.51)	96.34 (13.24)	94.71 (13.72)	-4.67, 1.11	-3.61, 12.09	-5.21, 1.35
Weight (kg)	28.3 (7.64)	29.19 (6.98)	28.19 (7.75)	29.77 (7.04)	29.90 (7.29)	29.65 (6.83)	0.05	0.74	0.08
Height (cm)	126.62 (9.54)	126.92 (9.30)	126.58 (9.62)	129.10 (9.03)	128.66 (8.76)	129.48 (9.25)	0.01	0.54	0.01
	-4.40, -0.55	-6.86, 3.39	-5.11, -0.69						
BMI (kg/m ²)	17.42 (3.06)	17.88 (2.62)	17.36 (3.12)	17.67 (2.65)	17.84 (2.72)	17.52 (2.60)	0.44	0.96	0.67
BMI z-score	0.69 (1.50)	1.02 (1.23)	0.65 (1.53)	0.82 (1.20)	0.89 (1.19)	0.76 (1.20)	-0.89, 0.39	-1.54, 1.62	-0.89, 0.58
kcal/day	1955 (288)	2056 (345)	1942 (279)	1961 (288)	1975 (292)	1948 (283)	0.86	0.62	0.85
HEI	65.32 (10.79)	65.69 (9.95)	65.27 (10.94)	66.17 (10.22)	67.01 (10.04)	65.45 (10.34)	-81.46, 41.47	-90.89, 252.89	-72.80, 60.80
Food variety score	3.72 (2.60)	3.50 (2.71)	3.75 (2.61)	3.53 (2.31)	3.44 (2.29)	3.62 (2.31)	0.43	0.66	0.89
	-3.03, 1.33	-7.18, 4.54	-2.67, 2.31						
	-0.31, 0.69	-1.29, 1.41	-0.44, 0.71						

* Student's *t*-test was used to compare values for ASD and TD children ($p < 0.05$ being considered significant).

** 95%CI for estimated mean differences.

BMI: body mass index; HEI: healthy eating index.

Table 2
Distribution of BMI percentile in children with ASD and with TD children.

Percentiles BMI (kg/m ²)	Total ^a	Underweight	Healthy weight	Overweight	Obese
		≤p5 (≤13.8)	>p5 a <p85 (>13.8 a <20.72)	≥p85 a <p95 (≥20.72 a <22.9)	≥p95 (≥22.9)
Children with ASD	105 (100%)	12 (11%)	79 (75%)	6 (6%)	8 (8%)
Children with TD	495 (100%)	20 (4%)	399 (81%)	53 (10%)	23 (5%)
p-Value ^{b,c}		0.03 ^{**}	0.81	0.11	0.04 [*]

* $\chi^2 = 12.857$, $df = 3$, p -value < 0.01. The Bonferroni correction was used.

** The p -values indicate whether for each percentile range (corresponding to underweight, healthy weight, overweight, obese) there were significant differences between the proportions in ASD and TD children.

Table 2 shows the distribution of the BMI percentiles after classifying the results into ≤5th, >5th to <85th, ≥85th to <95th, and ≥95th percentiles for each group and using the values for TD children as a point of reference. This analysis revealed that the BMIs of the children with ASD shifted towards the extremes, with a higher proportion of children being underweight and obese ($p = 0.03$ and $p = 0.04$, respectively) when compared to their TD peers.

Finally in Table 3, the children with ASD are compared to the controls by the BMI category matched for age and stratified by gender, and TD children were taken as the reference. The adjusted ORs indicated stronger probabilities of being underweight in all the children and boys with ASD, (OR = 3.03 and OR = 2.39, respectively), if compared to TD children. A higher risk of being underweight was also found for girls, though the sample size was too small to draw conclusions.

4. Discussion

In the present work, we found that, overall, the BMI values and BMI z-scores of children with ASD did not significantly differ from those of TD children, and that there were no significant differences in total energy intake, HEI or the food variety score. The most relevant finding of the study was that, unlike some previous research works, when we categorised children by BMI (as underweight, healthy, overweight or obese), the distribution of the group with ASD became distorted with more individuals shifting towards the extremes (underweight or obese) than among TD children. The ORs adjusted for the BMI categories also showed high risks of being underweight in all children and boys with ASD as their weights were significantly lighter than in the matched controls (TD children) after adjusting for both gender and age. To the best of our knowledge, this is the first study to describe the physical status of children with ASD in Spain based on a large sample.

The exact reason why BMI would be lower among children with ASD is unclear. Among schoolchildren of the age studied herein, growth is highly sensitive to the balance between energy intake and total energy expenditure. It is widely accepted that abnormal behaviour in children with ASD can result in low energy intake. However in our sample, their food intakes did not seem to be compromised, and the energy intake estimates in the two groups were similar. Apart from affecting intake, it is reasonable to assume that abnormal behaviour can affect energy expenditure. It has been specifically suggested that hyperactivity in children with ASD could partially mediate differences in anthropometric characteristics (Bölte, Özkara, & et Poutska, 2002). Apart from activity, abnormal behaviours can also result in higher levels of stress, which can lead to increased energy expenditure (Alpert, 2007; Keen, 2008; Schreck, Williams, & Smith, 2004). As mentioned in Section 1.1, other mechanisms that can cause development in children with ASD to differ from that in TD children include medical co-morbidities (e.g., gastrointestinal diseases), lack of appetite, or even neuroendocrine or genetic factors (Newschaffer et al., 2007).

Table 3
Adjusted odds ratios (ORs) for BMI categories of children with ASD with TD children as the reference.

Percentile BMI (kg/m ²)	Children with ASD			TD Children			OR (95%CI)	OR (95%CI)	OR (95%CI)
	n (%)			n (%)					
	Total ^a	Female	Male	Total	Female	Male	Total	Female	Male
Underweight	105 (100)	12 (13)	93 (87)	495 (100)	229 (46)	266 (54)	3.03 ^{**}	4.88	2.39 ^{**}
≤p5th (≤13.80)	12 (11)	2 (17)	10 (11)	20 (4)	7 (3)	13 (5)			
Healthy weight	79 (75)	9 (75)	70 (75)	399 (81)	189 (83)	210 (79)	1.42, 6.45	0.91, 26.33	1.01, 5.69
>p5th–<p85th (>13.80–<20.72)							1 (ref)	1 (ref)	1 (ref)
Overweight	6 (6)	0 (0)	6 (6)	53 (11)	23 (10)	30 (11)	0.57	–	0.62
≥p85th–<p95th (≥20.72–<22.90)							0.24, 1.38		0.25, 1.55
Obese	8 (8)	1 (8)	7 (8)	23 (5)	10 (4)	13 (5)	1.68	1.70	1.67
≥p95th (≥22.90)							0.64, 4.36	0.20, 14.58	0.64, 4.35

* χ^2 global = 11.623, $df = 7$, p -value < 0.01. The Bonferroni correction was used.

** The p -values were significant for both sexes combined and for the boys (<0.01 and 0.04, respectively).

OR: odds ratio.

To date, research on growth in children with ASD has been inadequate with inconsistent, or even contradictory, results. Yet despite such weaknesses, the available data justify ongoing concern about growth in this population. Consistently with our findings, some evidence indicates that children with ASD are at risk of being underweight. More than 10 years ago, Lesinskiene, Vilūnaite, and Pasckeviciūte (2002) noted that although children with autism rarely presented nutrient deficiencies, they were significantly more likely than TD controls to develop eating problems and suffer delayed physical growth. More recently, various groups have reported low weights in children with ASD (Al-Farsi et al., 2011; Marf-Bauset et al., 2013b; Sadowska & Cierebiej, 2011). Whiteley, Dodou, Todd, and Shattock (2004) found above average growth (in terms of height, weight and BMI) when compared to reference populations in most children with pervasive developmental disorders. Since this work, several studies have found high overweight and/or obesity rates among children with ASD, or other developmental disorders (Bicer & Alsaffar, 2013; Hediger et al., 2008; Ho, Eaves, & Peabody, 1997; Memari, Kordi, Ziaee, Mirfazeli, & Setoodeh, 2012; Souza et al., 2012; Xia, Zhou, Sun, Wang, & Wu, 2010; Xiong et al., 2009).

Over the same period, many authors have concluded that, despite abnormal eating habits in many individuals with ASD, weight patterns are similar in children with ASD and their TD peers (Emond, Emmett, Steer, & Golding, 2010; Evans et al., 2012; Herndon et al., 2009; Lainhart et al., 2006; Sharp, Jaquess, & Lukens, 2013; Zimmer et al., 2012). In the USA, many children with ASD are overweight or obese, but this trend is also reflected in the general child population and has been attributed to eating habits in this country (Briefel & Johnson, 2004; Curtin, Anderson, Must, & Bandini, 2010).

Several groups have found that children with ASD present normal heights for their age and gender, and no significant differences have been found between them and controls (Lainhart et al., 2006; Emond et al., 2010; Sadowska & Cierebiej, 2011). Our findings are consistent with those reported by Hediger et al. (2008) in that they observed boys with ASD to be shorter in height. These authors also found increased weights and BMIs. One matter of concern is that these authors also reported reduced bone cortical thickness, particularly among those on elimination diets.

Among these mixed results, some researchers have reported patterns in the BMI of children with ASD according to age; Hyman et al. (2012) noted that it was more likely that 2–5-year olds would be overweight or obese and that 6–11-year-olds would be underweight if compared to a matched cohort. Our findings are compatible with this work as our study children fell within the older age range at high risk of being underweight. Other authors have noted patterns for gender; Mouridsen, Rich, and Isager (2002), Mouridsen, Rich, and Isager (2008) reported that boys, but not girls, with ASD had lower BMIs than their TD peers. Gender differences have been suggested to be related to levels of physical activity instead of eating habits (Bölte et al., 2002).

4.1. Study limitations

One potential limitation is that any children on dietary supplements were excluded. Perhaps the parents of children with abnormal anthropometric characteristics feel more concerned about their child's growth and were, therefore, more likely to agree to join the study. Hence the sample would be biased towards more extreme heights and weights. Clearly the cross-sectional design means that we have to be cautious about inferring causal relationships between ASD status and anthropometric measurements. Another possible shortcoming was to include TD children as a healthy reference population, although the BMI data were transformed into a standard normal distribution by calculating z-scores.

In the sample of children with ASD, boys considerably outnumbered girls. As previously mentioned however, this was a reflection of the ratio in schools, which is in line with the known gender ratio in ASD. We should also emphasise that the compared samples were not just matched for age, but they also presented similar characteristics in terms of socio-economic status, place of residence, ethnic group and living conditions, and were studied over the same period of time.

We believe that our study offers strong internal validity, there was a low attrition rate, and we are confident that the self-reported information for the nutritional assessment is reliable as parents showed much interest in the study from the outset and were extensively trained and supported in completing the food records. These factors help to compensate for the limitations selection bias, which might impose on the generalisability and external validity of the results.

4.2. Future work

Even when growth and development appear normal in childhood, longer studies should explore these issues during the lifetime of individuals with ASD. Other factors may also be negatively affected, including the quality of life and the self-perceived health of the individuals with ASD and their family, the burden on parents and other caregivers, and use of healthcare resources. Future clinical and research activities in this area should be interdisciplinary, and clinical specialists from across the relevant areas should participate. More research is needed to corroborate our results.

5. Conclusion

Our findings about anthropometric measures in children with ASD suggest that these variables could be potentially useful for stratifying this population for clinical and genetic studies. Researchers are increasingly exploring clinical variables to be used as a basis for establishing meaningful subgroups in these disorders, which may share some common aetiological underpinning.

In general, more attention needs to be paid to anthropometric development and this aspect of development should be monitored as part of routine care of children with ASD. Height and weight measurements should be taken together with laboratory data and dietary intake assessments, and the results should be analysed on a case-by-case basis.

Author contributions

All 5 coauthors of this paper have contributed significantly to the design and implementation of the study, as well as the analysis and interpretation of the results. Further, all have participated in the preparation of this manuscript and have approved the final version submitted for publication.

Conflicts of interest

The authors declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

Acknowledgments

We want to thank the padres who generously donated their time and effort to participate in the study. We also thank the directors tanto de educación especial como de los colegios de niños con típicamente desarrollando por el interés mostrado en este proyecto.

References

- Alpert, M. (2007). *The autism diet*. *Scientific American*, 296, 19–20.
- Al-Farsi, Y. M., Al-Sharbaty, M. M., Waly, M. I., Al-Farsi, O. A., Al-Shafae, M. A., & Deth, R. C. (2011). Malnutrition among preschool-aged autistic children in Oman. *Research in Autistic Spectrum Disorders*, 5, 1549–1552.
- American Psychiatric Association (2013). *Diagnostic and Statistical manual of mental disorders* (5th ed.). Washington, DC: American Psychiatric Association.
- Baghdadli, A. (2005). *Recommandations pour la pratique professionnelle du diagnostic de l'autisme*. Fédération française de psychiatrie et haute autorité de santé.
- Barrett-Connor, E. (1991). Nutrition epidemiology: How do we know what they ate? *American Journal of Clinical Nutrition*, 54, 182S–187S.
- Bicer, A. H., & Alsaffar, A. A. (2013). Body mass index, dietary intake and feeding problems of Turkish children with autism spectrum disorder (ASD). *Research in Developmental Disabilities*, 34(11), 3978.
- Bölte, S., Özkara, N., & et Poutska, F. (2002). Autism spectrum disorders and low body weight: Is there really a systematic association? *International Journal of Eating Disorders*, 31, 349–351.
- Briefel, R., & Johnson, C. J. (2004). Secular trends in dietary intake in the United States. *Annual Review of Nutrition*, 24, 401–431.
- Brisson, J., Warreyn, P., Serres, J., Foussier, S., & Adrien, L. (2011). Motor anticipation failure in infants with autism: A retrospective analysis of feeding situations. *Autism*, 16(4), 420–429.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2000). *Defining childhood overweight and obesity*. Available from: <http://www.cdc.gov/obesity/childhood/defining.html> Accessed 24.09.13.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2012). *Prevalence of autism spectrum disorders. Surveillance Summaries MMWR March 29*. http://www.cdc.gov/media/releases/2012/a0329_autism_disorder.html Accessed 24.09.13.
- Carriquiry, A. L. (1999). Assessing the prevalence of nutrient inadequacy. *Public Health Nutrition*, 2, 23–33.
- Cermak, S. A., Curtin, C., & Bandini, L. G. (2010). Food selectivity and sensory sensitivity in children with autism spectrum disorders. *Journal of the American Dietetic Association*, 110(2), 238–246.
- Curtin, C., Anderson, S. E., Must, A., & Bandini, L. (2010). The prevalence of obesity in children with autism: A secondary data analysis using nationally representative data from the National Survey of Children's Health. *BioMed Central Pediatrics*, 23, 10–11.
- Dawson, G., Rogers, S., Munson, J., Smith, M., Winter, J., Greenon, J., et al. (2010). Randomized, controlled trial of an intervention for toddlers with autism: The Early Start Denver Model. *Pediatrics*, 125(January (1)), e17–e23.
- Emond, A., Emmett, P., Steer, C., & Golding, J. (2010). Feeding symptoms, dietary patterns, and growth in young children with autism spectrum disorders. *Pediatrics*, 126(2), 337–342.
- Erickson, C. A., Stigler, K. A., Corkins, M. R., Posey, D. J., Fitzgerald, J. F., & McDougale, C. J. (2005). Gastrointestinal factors in autistic disorders: A critical review. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 35, 713–727.
- Evans, E. W., Must, A., Anderson, S. E., Curtin, C., Scampini, R., Maslin, M., et al. (2012). Dietary patterns and body mass index in children with autism and typically developing children. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 6(1), 399–405.
- Goodwin, M. S., Cowen, M. A., & Goodwin, T. C. (1971). Malabsorption and cerebral dysfunction: A multivariate and comparative study of autistic children. *Journal of Autism and Childhood Schizophrenia*, 1, 48–62.
- Gordon, C. C., Chumlea, W. C., & Roche, A. F. (1988). Stature, recumbent length, and weight. In T. G. Lohman, A. F. Roche, & R. Martorell (Eds.), *Anthropometric standardization reference manual* (pp. 03–08). Champaign, IL: Human Kinetics Books.
- Guenther, P. M., Kott, P. S., & Carriquiry, A. L. (1997). Development of an approach for estimating usual nutrient intake distributions at the population level. *Journal of Nutrition*, 127, 1106–1112.
- Hediger, M. L., England, L. J., Molloy, C. A., Yu, K. F., Manning-Courtney, P., & Mills, J. L. (2008). Reduced bone cortical thickness in boys with autism or autism spectrum disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 38, 848–856.
- Herdon, A. C., Di Guiseppi, C., Johnson, S. L., Leiferman, J., & Reynolds, A. (2009). Does nutritional intake differ between children with autism spectrum disorders and children with typical development? *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 39, 212–222.
- Hsu, W. S., & Ho, M. H. (2009). Ritual behaviours of children with autism spectrum disorders in Taiwan. *Journal of Intellectual and Developmental Disability*, 34, 290–295.
- Ho, H. H., Eaves, L. C., & Peabody, D. (1997). Nutrient intake and obesity in children with autism. *Focus on Autism and Other Developmental Disabilities*, 12, 187–193.
- Hyman, S. L., Steward, P. A., Schmidt, B., Cain, U., Lemcke, N., Foley, J. T., et al. (2012). Nutrient intake from food in children with Autism. *Pediatrics*, 103, S145–S153.
- Ibrahim, S. H., Voigt, R. G., Katusic, S. K., Weaver, A. L., & Barbaresi, W. J. (2009). Incidence of gastrointestinal symptoms in children with autism: A population-based study. *Pediatrics*, 124(2), 680–686.
- Institute of Medicine (IOM) (2001). *Dietary reference intakes: Applications in dietary assessment*. Washington, DC: National Academy Press.
- Kanner, L. (1943). Autistic disturbances of affective contact. *Nervous Child*, 2, 217–250.
- Keen, D. V. (2008). Childhood autism, feeding problems and failure to thrive in early infancy. *European Child and Adolescent Psychiatry*, 17(4), 209–216.

- Kennedy, E. T., Ohls, J., Carlso, S., & Fleming, K. (1995). The Healthy Eating Index: design and applications. *Journal of the American Dietetic Association*, 95, 1103–1108.
- Lainhart, J. E., Bigler, E. D., Bocian, M., Coon, H., Dinh, E., Dawson, G., et al. (2006). Head circumference and height in autism. A study by the collaborative program of excellence in autism. *American Journal of Medical Genetics*, 140A, 2257–2274.
- Le Couteur, A., Haden, G., Hammal, D., & McConachie, H. (2008). Diagnosing autism spectrum disorders in pre-school children using two standardised assessment instruments: The ADI-R and the ADOS. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 38(2), 362–372.
- Ledford, J. R., & Gast, D. L. (2006). Feeding problems in children with autism spectrum disorders: A review. *Focus on Autism and Other Developmental Disabilities*, 21(3), 153–166.
- Lesinskiene, S., Vilūnaite, E., & Paskeviciūtė, B. (2002). Aspects of the development of autistic children. *Medicina (Kaunas)*, 38, 405–411.
- Lord, C., Risi, S., Lambrecht, L., Cook, E.H., Jr., Leventhal, B. L., Dilavore, P. C., et al. (2000). The autism diagnostic observation schedule—generic: A standard measure of social and communication deficits associated with the spectrum of autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 30(3).
- Lord, C., Rutter, M., & Le Couteur, A. (1994). Autism Diagnostic Interview—revised: A revised version of a diagnostic interview for caregivers of individuals with possible pervasive developmental disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 24, 659–685.
- Mari-Bauset, S., Zazpe, I., Mari-Sanchis, A., Llopis-González, A., & Morales Suárez-Varela, M. (2013a). Food selectivity in autism spectrum disorders: A systematic review. *Journal of Child Neurology*. <http://dx.doi.org/10.1177/0883073813498821>
- Mari-Bauset, S., Zazpe, I., Mari-Sanchis, A., Llopis-González, A., & Morales Suárez-Varela, M. (2013b). Are there anthropometric differences between autistic and healthy children? *Journal of Child Neurology*, 28(10), 1226–1232.
- Mari-Bauset, S., Zazpe, I., Mari, A., Llopis, A., & Morales, M. (2014). Evidence of the gluten free and casein free diet in autism spectrum disorders (ASDs): A systematic review. *Journal of Child Neurology*. <http://dx.doi.org/10.1177/0883073814531330>
- Matson, J. L., & Kozlowski, A. M. (2011). The increasing prevalence of autism spectrum disorders. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 5(1), 418–425.
- Matson, M. L., Matson, J. L., & Beighley, J. S. (2011). Comorbidity of physical and motor problems in children with autism. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 32(6), 2304–2308.
- Memari, A. H., Kordi, R., Ziaee, V., Mirfazeli, F., & Setoodeh, M. S. (2012). Weight status in Iranian children with autism spectrum disorders: Investigation of underweight, overweight and obesity. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 7(2), 234–239.
- Ming, X., Brimacombe, M., & Wagner, G. C. (2007). Prevalence of motor impairment in autism spectrum disorders. *Brain and Development*, 29(9), 565–570.
- Mouridsen, S. E., Rich, B., & Isager, T. (2008). Body mass index in male and female children with pervasive developmental disorders. *Acta Paediatrica Japonica*, 50(4), 569–571.
- Mouridsen, S. E., Rich, B., & Isager, T. (2002). Body mass index in male and female children with infantile autism. *Autism*, 6, 197–205.
- Mulloy, A., Lang, R., O'Reilly, M., Sigafos, J., Lancioni, G., & Rispoli, M. (2010). Gluten-free and casein-free diets in the treatment of autism spectrum disorders: A systematic review. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 4, 328–339.
- Mulloy, A., Lang, R., O'Reilly, M., Sigafos, J., Lancioni, G., & Rispoli, M. (2011). Addendum to gluten-free and casein-free diets in treatment of autism spectrum disorders: A systematic review. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 5, 86–88.
- Nadon, G., Feldman, D. E., Dunn, W., & Gisel, E. (2011). Association of sensory processing and eating problems in children with autism spectrum disorders. *Autism Research and Treatment*. <http://dx.doi.org/10.1155/2011/541926>
- National Research Council (2001). *Educating children with autism. Committee on Educational Interventions for Children with Autism, Division of Behavioral and Social Sciences and Education*. Washington, DC: National Academy Press.
- Newschaffer, C. J., Croen, L. A., Daniels, J., DiCeri, E., Grether, J. K., Levy, S. E., et al. (2007). The epidemiology of autism spectrum disorders. *Annual Review of Public Health*, 28, 235–258.
- Onis, M., Onyango, A. W., Borghi, E., Siyam, A., Nishida, C., & Siekmann, J. (2007). Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bulletin of the World Health Organization*, 85(9), 660–667.
- Overland, L. (2011). A sensory-motor approach to feeding. *Perspectives on Swallowing and Swallowing Disorders (Dysphagia)*, 20, 360–364.
- Provost, B., Lopez, B. R., & Heimerl, S. (2007). A comparison of motor delays in young children: Autism spectrum disorder, developmental delay, and developmental concerns. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 37(2), 321–328.
- Roche, A. F., & Malina, R. M. (1983). *Manual of physical status and performance in childhood*. New York: Plenum Press.
- Sadowska, J., & Cierbiej, M. (2011). Evaluation of the nutrition manner and nutritional status of children with autism. Preliminary investigations. *Pediatrica Współczesna. Gastroenterologia, Hepatologia i Żywnienie Dziecka*, 13(3), 155–160.
- Schreck, K. A., Williams, K., & Smith, A. F. (2004). A comparison of eating behaviors between children with and without autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 34, 433–438.
- Sharp, W. G., Jaquess, D. L., & Lukens, C. T. (2013). Multi-method assessment of feeding problems among children with autism spectrum disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 7(1), 56–65.
- Souza, N. C., Mendonca, J. N., Portari, G. V., Jordao, A. A., Marchini, J. S., & Chiarello, P. G. (2012). Intestinal permeability and nutritional status in developmental disorders. *Alternative Therapies in Health and Medicine*, 18(2), 19–24.
- Twachtman-Reilly, J., Amaral, S. C., & Zebrowski, P. P. (2008). Addressing feeding disorders in children on the autism spectrum in school-based settings: Physiological and behavioral issues. *Language, Speech, and Hearing Services in Schools*, 39(2), 261–272.
- Wang, L. W., Tancredi, D. J., & Thomas, D. W. (2011). The prevalence of gastrointestinal problems in children across the United States with autism spectrum disorders from families with multiple affected members. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics*, 32(5), 351–360.
- Whiteley, P., Dodou, K., Todd, L., & Shattock, P. (2004). Body mass index of children from the United Kingdom diagnosed with pervasive developmental disorders. *International Journal of Pediatrics*, 46, 531–533.
- World Health Organization (1996). Physical status: The use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. *American Journal of Human Biology*, 8, 786–787.
- Xia, W., Zhou, Y., Sun, C., Wang, J., & Wu, L. (2010). A preliminary study on nutritional status and intake in Chinese children with autism. *European Journal of Pediatrics*, 169(10), 1201–1206.
- Xiong, N., Ji, C., Li, Y., He, Z., Bo, H., & Zhao, Y. (2009). The physical status of children with autism in China. *Research in Developmental Disabilities*, 30(1), 70–76.
- Zimmer, M. H., Hart, L. C., Manning-Courtney, P., Murray, D. S., Bing, N. M., & Summer, S. (2012). Food variety as a predictor of nutritional status among children with autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 42(4), 549–556.

9.6

Salvador Marí-Bauset, Agustín Llopis-González, Itziar Zazpe,
Amelia Mari-Sanchis, and María Morales-Suárez-Varela

**“Nutritional status of children with autism spectrum
disorders (ASDs): a case-control study”**

J Autism Dev Disord, 2014
doi:10.1007/s10803-014-2205-8

Nutritional Status of Children with Autism Spectrum Disorders (ASDs): A Case–Control Study

Salvador Marí-Bauset · Agustín Llopis-González ·
Itziar Zazpe-García · Amelia Marí-Sanchis ·
María Morales-Suárez-Varela

© Springer Science+Business Media New York 2014

Abstract Children with autism spectrum disorder (ASD) have problems of food selectivity, implying risks of nutritional deficiencies. The aim was to compare intakes of macro and micronutrients and body mass index in ASD and typically developing (TD) children. In a case–control study, 3-day food diaries and anthropometric measurements were completed for ASD ($n = 40$) and TD ($n = 113$) children (aged 6–10 years) living in the same area. Body mass indices were below the 5th percentile in 20 % of ASD versus 8.85 % of TD children. We found intakes were lower for fluoride ($p = 0.017$) and higher for vitamin E ($p = 0.001$). There was limited food variety and inadequacy of some intakes suggests that routine monitoring of ASD

children should include assessment of their dietary habits, as well as anthropometric measurements.

Keywords Feeding assessment · Selective eating · Autism · ASD (autism spectrum disorder) · Feeding disorders · Mealtime problems

Introduction

Autism spectrum disorder (ASD) is a neurodevelopment disability characterized by lack of social and emotional reciprocity, limited verbal and non-verbal language skills and the presence of stereotyped and repetitive behaviors. The prevalence of autism has been increasing in recent decades and is now regarded as a relatively common neurodevelopmental disorder. Estimates based on data for 2008 suggest that the rate has increased to 11.3 per 1,000 people (CDC 2012) (1 in 88), with a male to female ratio of 4:1. On the other hand, no differences have been detected as a function of socioeconomic or cultural background (Baghdadli 2005). Parents of children with ASD commonly report feeding problems including food refusal, limited dietary intake, and behavior problems at mealtimes, with many studies over the years backing these parental concerns (Raiten and Massaro 1986; Clark et al. 1993; Cornish 1998; Klein and Nowak 1999; Whiteley et al. 2000; Ahearn et al. 2001; Ahearn 2003; Najdowsky et al. 2003; Buckley et al. 2005; Luiselli et al. 2005; Martins et al. 2008; Johnson et al. 2008; Cermak et al. 2010; Emond et al. 2010; Bandini et al. 2010; Evans et al. 2012; Maskey et al. 2012; Zimmer et al. 2012).

While in some cases there is an identifiable organic etiology such as abnormal sensory processing (Twachman-Reilly

S. Marí-Bauset · A. Llopis-González ·
M. Morales-Suárez-Varela (✉)
Unit of Public Health and Environmental Care, Department of
Preventive Medicine, University of Valencia, Avd. Vicente
Andrés Estellés S/N, 46100 Burjassot, Valencia, Spain
e-mail: maria.m.morales@uv.es

A. Llopis-González · M. Morales-Suárez-Varela
CIBER - Epidemiology and Public Health (CB06/02/0045),
Valencia, Spain

A. Llopis-González · M. Morales-Suárez-Varela
Center for Public Health Research (CSISP-FISABIO), Valencia,
Spain

I. Zazpe-García
Department of Preventive Medicine and Public Health,
University of Navarra, Pamplona, Spain

A. Marí-Sanchis
Clinical Nutrition and Dietetics Unit, Navarra Hospital Complex,
Navarra, Spain

et al. 2008); oromotor difficulties (Matson et al. 2011); or gastrointestinal problems including constipation, diarrhea, stomach bloating or gastroesophageal reflux (Coury et al. 2012); in others, it seems reasonable to accept that food selectivity is a manifestation of the restricted interests and behavioral rigidity (Ledford and Gast 2006) that are characteristic of ASD. In particular, this applies to aversions or preferences for certain foods over others on the basis of texture, color, taste, shape, temperature and even the type of utensils, shape and color of packaging, layout and presentation of dishes (Schmitt et al. 2008). The combination of organic problems and problematic eating behaviors might be associated with a greater risk of nutritional inadequacy among children with ASD (Schreck et al. 2004; Twachman-Reilly et al. 2008). In turn, this may lead to overweight/obesity or underweight. What is more, interventions related to food intake may exacerbate eating problems (Francis 2005): that is, there may be a contradiction between efforts to encourage social integration and the imposition of special diets (Sponheim 1991).

In a classic study, the nutritional assessment of children with ASD found the overall adequacy of intake to be similar to that in controls (Raiten and Massaro 1986). Since then, many authors have reached similar conclusions (Levy et al. 2007; Lockner et al. 2008; Schmitt et al. 2008; Zimmer et al. 2012). These findings suggest that children's energy and macronutrient requirements tend to be satisfied despite food selectivity. Other authors, however, refer to inadequate intakes of certain nutrients. For instance, Ho et al. (1997), Cornish (2002), Johnson et al. (2008), Herndon et al. (2009), Xia et al. (2010), Bandini et al. (2010), Emond et al. (2010), and Hyman et al. (2012) have reported insufficient intake of at least one of the following: fiber, calcium, zinc, phosphorus, iron, or vitamins A, C, E, K, B₆, B₁₂, D or folate. Overall, results so far are very mixed.

Therefore, the specific aims of this study were to investigate the nutritional status of children diagnosed with ASD, using three-day food diaries (including one non-working day). We compared children with ASD with typically developing (TD) children and data for each group with the Acceptable Macronutrient Distribution Ranges (AMDRs), and Estimated Average Requirements (EARs) proposed for the Spanish population by the Spanish Society for Community Nutrition (SENC 2011) and the Spanish Federation of Nutrition, Food and Dietetics Societies (FESNAD 2010). We hypothesized that children with ASD would have: (1) different anthropometric measures to those of TD children; (2) intakes that differed from the nutritional recommendations for the Spanish population; and (3) Healthy Eating Index scores that were significantly different to those of TD children.

Methods

Participants

This was an observational case-control study of nutritional factors in ASD and TD children. The children's diagnoses of an ASD were based on: the Autism Diagnostic Observation Schedule-Generic (ADOS-G) (Le Couteur et al. 2008); the Autism Diagnostic Interview-Revised (ADI-R) (Lord et al. 1994); and the clinical opinion of an experienced clinical psychologist. We considered only the diagnosis, not the severity of the disorder. The ASD children (cases) were recruited from a special school for disabled children in Valencia, Spain (run by the Autism Project Association and the Mirám Foundation). Invitations to participate in the study were sent by mail to candidate families, and responders were screened for eligibility by telephone and appointments scheduled for an assessment for the study. Those who did not respond to the mailing were invited to participate by telephone and then, if they agreed and met the eligibility criteria, were given an appointment. A total of 40 children (35 boys and 5 girls) agreed to enroll on the study. Notably, as the prevalence of ASD is higher in boys than in girls, there are fewer girls with these disorders at the school.

The results are compared to a matched group of 113 TD children (63 boys and 50 girls) that were identified as eligible controls for this study. These were recruited in Colegio San Cristobal de Picassent (Valencia, Spain), an elementary school in the same area as the special school attended by those in the case group. This school was recommended by the staff of the local education board as having children with similar socioeconomic backgrounds to those attending the special school for ASD children. Among the local education board staff there are clinical psychologists who routinely assess all children attending the school, not ruling out, but reducing the risk of the control group including children with high-functioning ASD.

Before we started the study, we explained the tests that would be carried out to the parents of all the children involved, including that data collected would be kept confidential in line with Spanish data protection regulations, and obtained their informed consent. This was obtained from the parents of each participant (or whichever parent accompanied the child) at the time of the visit. In addition, the study was approved by the Ethics Committee of Dr Peset Hospital in Valencia. The study was carried out during the second half of 2012.

Inclusion and Exclusion Criteria

In both groups, the following inclusion criteria were applied: the child had to be between 6 and 9 years old, and parents or legal guardians had to agree to the participation of the child and give written informed consent. Exclusion criteria included use of dietary supplements or application of dietary restrictions including the gluten-free, casein-free diet (GFCF); the diagnosis of a genetic syndrome known to be associated with ASD (e.g., Fragile X syndrome) or of any conditions (endocrine or metabolic diseases, among others) that might affect the child's intake or use of nutrients; and the taking of any drugs that could modify food intake, use or requirements, or in other ways interfere in the study results; as well as failure to attend the appointments made in the center to conduct the interviews and not properly completing the nutritional record.

Data Collection

Examination Protocol and Measurements

At the visit, parents of both groups were interviewed using a questionnaire to elicit information on their child's age, birth history, medical history, use of over-the-counter and prescription medications, use of vitamin and mineral supplements, and any special dietary restrictions, food allergies, or food selectivity (including food refusal, a limited repertoire of accepted foods, and high-frequency single food intake). At the same time, we explained to the parents/main caregivers in detail how to assess food and drinks consumed by the child and they were asked to record estimated portion sizes for each item ingested. A visual guide was provided to improve the accuracy of portion size estimates. Parents were asked to submit food labels with ingredients, brands, added ingredients and the recipes for homemade dishes where possible. In addition, they were given a telephone number for information and support, which they could call to help resolve any issues that arose while completing the diary. In the event of missing or incomplete data, researchers contacted the parents.

Body Mass Index (BMI)

At time of the visit, height and weight of each of the participants (both ASD and TD children) were recorded by the principal investigator himself, a registered dietitian. Height (in centimeters) and weight (in kilograms) were measured using standard anthropometric techniques (World Health Organization 1996) with a Seca 213[®] stadiometer (height) and Seca 813[®] scales (weight). All anthropometric measurements were obtained in duplicate and averaged. BMI (kg/m²) values were calculated from

height and weight measurements. Based on the percentile ranking obtained, BMI was used to classify children into one of the following four categories (CDC 2000): underweight (≤ 5 th percentile), healthy (> 5 th to < 85 th percentiles), overweight (≥ 85 th to < 95 th percentiles), or obese (≥ 95 th percentile).

Dietary Intake

To carry out the dietary survey, parents were given a form on which they had to record all the foods and drinks consumed by their child over a three-day period, including one non-working day. This type of three-day food diary is currently considered the *gold standard* among methods for assessing diet (Barret-Connors 1991; Institute of Medicine 2000). The records of foods consumed were then used to calculate intakes of calories, and of macro and micronutrients, using a computer program (DIAL[®]) for the assessment of diets and management of nutritional data, developed by the Department of Nutrition and Dietetics, Complutense University of Madrid. This open software includes a list of some of the enriched/fortified foods commonly available in Spain. It is possible for foods to be added to the database and, in this way, we were able to include the nutritional composition of packaged foods taken from food labels. Nutritional data obtained were compared with Spanish food composition tables (Mataix Verdú 2003; Moreiras 2011). The DIAL program also facilitates the calculation of the Health Eating Index (HEI) (Kennedy et al. 1995). This instrument is composed of ten items: five concern intakes of key foods, cereals, fruit, vegetables, dairy products and meat-fish-eggs; and five concern adherence to nutritional recommendations (intake of total fats, saturated fats, cholesterol and salt, and food variety).

Estimate of Nutrient Adequacy/Deficiency

The DRIs include values for the Recommended Dietary Allowance (RDA), the Estimated Average Requirement (EAR), the Adequate Intake (AI), and the Tolerable Upper Intake Level (UL), as well as the Estimated Energy Requirement (EER) for energy, and AMDR for macronutrients (IOM 2000; Murphy and Barr 2011).

For each nutrient, the children were categorized as at risk of inadequate intake based on whether (or not) they met the corresponding nutritional targets (SENC 2011) and RDIs (FESNAD 2010) proposed for the Spanish population. In addition, comparisons were made with the RDIs in use in the USA to explore possible differences. Specifically, we used EARs for micronutrients when available, adopting AI values for nutrients for which EARs have not been determined (fiber, fluoride, manganese, sodium, potassium, vitamin K and pantothenic acid). The percentage of

energy provided by protein, fat and carbohydrate was also calculated and compared with the AMDRs.

Using the data on the food consumed, we made nutritional assessments of the following intakes: total energy (calories); carbohydrates; lipids; proteins; fiber; vitamins A, B₆, B₁₂, C, D, E and K, folate, niacin, thiamin, riboflavin, biotin, and pantothenic acid; and minerals, calcium, iron, zinc, iodine, phosphorus and fluoride.

Statistical Analysis

Measures of central tendency (mean), dispersion (SD) and range were calculated for the demographic data. We compared ASD and TD children in four categories, underweight, healthy, overweight, and obese, applying Bonferroni corrections to control for multiple comparisons.

Using the Student's *t* test, we made comparisons of nutritional intake (continuous variables) with an independent categorical variable (ASD/TD status). The normality of the data was confirmed with a non-parametric statistical test (Shapiro–Wilk). Further, for dichotomous categorical variables, we compared the adequacy of the diet of the children in the two groups with respect to the recommended intakes (recommendations met, not at risk vs. not met, at risk) by constructing contingency tables, calculating odds ratios and using the χ^2 test (or Fisher exact test, as appropriate) to assess statistical significance. The intake distributions of nutrients were adjusted for day-to-day variation by statistical modeling (the National Research Council method as extended by researchers at Iowa State University). This procedure was employed to ensure that the data reflected the usual intake. In addition, the EAR cut-off point method was used to assess the prevalence of the inadequacy in the intake of nutrients for which requirements are symmetrically distributed around the mean (IOM 2003; Lauzon et al. 2004). All statistical tests were two-tailed and alpha was set at 0.05. The analysis was not stratified by sex, the sub-group of girls being too small to have statistical power; on the other hand, the dietary recommendations are the same for boys and girls in this age group.

Data were entered into an Excel spreadsheet, using double-data entry to minimize the risk of errors, and then transferred to SPSS® (Statistical Package for Social Sciences) v19 for the statistical analysis.

Results

Anthropometric Measurements

Table 1 summarizes the baseline characteristics (age, weight, height, BMI) of the two groups, ASD and TD

children. We found statistically significant differences ($p < 0.01$) in BMI, but not in age ($p = 0.19$).

Table 2 reports percentiles BMI for each group, using the values for the controls as a point of reference. We found that the BMI distribution was shifted to the left among children with ASD compared to TD children, that is, the cases had lower BMI than the controls, and the difference was statistically significant ($p = 0.02$).

Analysis of Nutrients

Mean Healthy Eating Index scores were similar in ASD and TD children (mean \pm SD: 65.34 \pm 10.75 vs. 66.10 \pm 10.58; $p = 0.70$), classifying the children's diets as "needs to be improved" in both cases. On the other hand, individual scores indicated that 4 (10 %) ASD and 7 (6 %) TD children had poor diets [$\chi^2 = 0.64$; $p = 0.42$]. For food variety, scores were 3.38 \pm 2.34 and 3.40 \pm 2.19 ($p = 0.96$), respectively.

Table 3 summarizes the results of the nutrient analysis. As compared to TD children, children with ASD had consumed significantly less fluoride ($p = 0.02$) and more vitamin E ($p = 0.001$), results which are compatible with a low intake of fish, a source of fluoride, and high intake of sunflower and corn oil, both rich in Vitamin E (data not shown).

Table 4 presents the intakes of the two groups of children compared to the RDIs. The ORs show that the children with ASD had a 5.55-fold higher risk of failing to meet recommendations for calcium than TD children, their risk being 3.28-fold higher for proteins, 3.28-fold higher for vitamin C, and 5.24-fold higher iron. In addition, we can observe that: (a) inadequately low intakes of carbohydrates and fiber, with excessive intakes of lipids and cholesterol were common in both groups, the proportion failing to meet recommendations being higher among TD children; (b) most TD children consumed less than the recommended amount of vitamin E; and (c) inadequate intakes of calcium, vitamins C and D, and iron was more frequent in ASD than TD children. With respect to the other nutrients considered, no statistically significant differences were found between the groups comparing RDIs, and the distribution of intakes was similar. When these comparisons were made considering the RDIs for the USA (Institute of Medicine IOM 2010), and we found similar levels of inadequate intake, except for carbohydrates (AMDR in Spain 50–55 vs. 45–65 % in USA) and iodine (EAR: 120 mcg vs. 65 mcg, respectively) (data not shown).

Table 5 summarizes the number of nutrients for which intake was inadequate in the two groups of children according to the DRIs. None of the differences between the groups were statistically significant.

Table 1 Baseline characteristics for the ASD and TD children

	ASD children, sex (%) mean ± SD (n = 40)	Range	TD children, sex (%) mean ± SD (n = 113)	Range	<i>p</i> ^a
Girls	5 (13 %)		50 (44 %)		0.01
Boys	35 (87 %)		63 (56 %)		
Age (years)	7.01 ± 1.01	6.01–9.75	8.34 ± 1.19	6.08–9.99	0.19
BMI (kg/m ²)	15.85 ± 2.07	13.00–22.00	18.46 ± 3.40	13.00–28.00	<0.01

ASD autism spectrum disorder, TD typically developing

^a Statistically significant differences at *p* < 0.05

Table 2 Distribution of BMI percentiles in ASD and TD children

Diagnosis	Body mass and index percentile			
	Underweight (≤5th)	Healthy weight (>5th–85th)	Overweight (≥85th–<95th)	Obese (≥95th)
Total, n (BMI, kg/m ²) ^a				
ASD children (cases)	8 (20 %)	28 (70 %)	4 (10 %)	0 (0 %)
TD children (controls)	10 (9 %)	55 (49 %)	31 (27 %)	17 (15 %)

BMI body mass index, ASD autism spectrum disorder, TD typically developing

^a Overall Chi square *p* value = 0.024, *df* = 3

Discussion

The results should be viewed in the context of the fact that, given the pathophysiological and clinical characteristics of ASD, the two study groups (ASD and TD children) have similar nutritional requirements in terms of what can be considered a suitable diet (Schreck et al. 2004; Kranz et al. 2006; Alpert 2007; Keen 2008).

Our first hypothesis was that the anthropometric parameters would be statistically different in the two groups. We found that the BMI values were lower in ASD than TD children. Previous research has found very mixed results concerning height, weight and BMI in children with ASD (Zimmer et al. 2012; Ho et al. 1997; Emond et al. 2010; Hyman et al. 2012; Evans et al. 2012; Souza et al. 2012; Levy et al. 2007 Hediger et al. 2008; Moore et al. 2004).

We started with the second hypothesis that children with ASD would have significantly different intakes of macro and micronutrients to TD children. However, their intakes were only found to be lower for fluoride and higher for vitamin E. Most children in both groups (ASD and TD children) failed to meet recommendations for carbohydrates and fiber, with intakes lower than the RDIs, and for lipids and cholesterol, intakes these types of nutrients being

excessive, particularly among TD children. On the other hand, inadequate intakes of vitamin D, calcium and iron were more frequent among ASD children than controls.

Research papers discussing nutrition among children with ASD have reported conflicting results on the extent of nutritional deficiencies in this population, but it has often been found that there are no or only small differences in macronutrient intake between ASD and TD children. In a classic study, Raiten and Massaro (1986) noted that their ASD group had significantly higher intakes of total energy, carbohydrates, and proteins, though not of fat. However, given that their study dates from more than 30 years ago and eating patterns have changed considerably over that time, caution should be exercised in making comparisons with new data. In contrast, some other studies (Hyman et al. 2012; Shearer et al. 1982) have found significantly lower intakes of total energy in ASD children. More recently, several studies (Emond et al. 2010; Johnson et al. 2008; Lockner et al. 2008) did not find any significant differences in nutritional intake (for instance, in total energy, proteins, carbohydrates and fats) compared to TD children, despite ASD children being reported to have more behavioral problems at meal times (Johnson et al. 2008).

Regarding vitamins, some early research suggested significantly higher intakes niacin, thiamin, and riboflavin in ASD children (Raiten and Massaro 1986). However, several studies have described lower intakes of vitamin A (Raiten and Massaro 1986; Hyman et al. 2012; Shearer et al. 1982), vitamin C (Emond et al. 2010; Hyman et al. 2012; Raiten and Massaro 1986; Shearer et al. 1982), vitamin D (Emond et al. 2010), and riboflavin (Hyman et al. 2012; Shearer et al. 1982). Raiten and Massaro’s early study also found significantly higher intakes of calcium, phosphorus and iron (1986). However, other authors (Hyman et al. 2012; Shearer et al. 1982) found significantly lower intakes of calcium, zinc and phosphorus, but nevertheless concluded that ASD children consume similar amount of nutrients to controls.

With regards to recommendations, some previous studies (Zimmer et al. 2012) have observed low intakes of

Table 3 Comparison of actual average nutrient intake in ASD and TD children

Daily nutrient intake	ASD children (n = 40) Mean (DS)	TD children(n = 113) Mean (DS)	<i>p</i> value ^a
<i>Macronutrients</i>			
Energy (Kcal/d) EER	1938.70 (426.26)	1925.11 (369.96)	0.86
Carbohydrates (% TEV)	46.53 (6.64)	44.76 (4.51)	0.13
Total fats (% TEV)	37.19 (5.59)	38.62 (4.32)	0.15
Proteins (% TEV)	16.29 (4.54)	16.58 (2.35)	0.70
Cholesterol (mg/d)	263.93 (103.84)	296.65 (84.32)	0.05
Fiber (g/d)	17.64 (8.43)	15.08 (4.09)	0.07
<i>Vitamins</i>			
Folic acid (mcg/d)	214.68 (79.55)	195.84 (55.31)	0.17
Niacin (mg/d)	28.79 (8.26)	31.31 (7.38)	0.09
Vit. A (mcg/d)	889.53 (620.59)	792.27 (396.06)	0.36
Vit. B6 (mg/d)	1.81 (0.60)	1.88 (0.74)	0.55
Vit. C (mg/d)	86.49 (52.64)	81.44 (38.88)	0.58
Vit. D (mcg/d)	1.97 (1.51)	2.59 (2.42)	0.06
Vit. E (mg/d)	8.34 (4.35)	5.74 (1.79)	<0.01
Biotin (mcg/d)	26.74 (18.75)	23.14 (6.66)	0.24
Thiamin (mg/d)	1.20 (0.40)	1.28 (0.40)	0.27
Riboflavin(mg/d)	1.75 (0.64)	1.75 (0.49)	0.95
Vit B12 (mcg/d)	4.81 (3.74)	5.43 (3.26)	0.36
Vit K (mcg/d)	104.23 (51.69)	93.45 (45.39)	0.30
Panthenic acid (mg/d)	4.63 (1.16)	4.78 (1.04)	0.47
<i>Minerals</i>			
Calcium (mg/d)	783.23 (359.30)	863.43 (244.90)	0.19
Iron (mg/d)	11.92 (4.38)	12.29 (3.35)	0.62
Zinc (mg/d)	8.57 (2.56)	8.98 (1.95)	0.35
Iodine (mcg/d)	77.43 (22.91)	84.67 (27.56)	0.11
Phosphorus (mg/d)	1,222.31 (316.34)	1,294.36 (262.35)	0.20
Fluoride (mcg/d)	186.13 (87.37)	224.77 (83.13)	0.02

ASD autism spectrum disorder, TD typically developing, Vit vitamin, TEV total energy value, EER estimated energy requirement

^a Wilcoxon rank sum test, two-tailed alpha, $p < 0.05$

proteins, and others an imbalance of macronutrients with high lipid (Cornish 1998; Sousa et al. 2012) and protein (Cornish 1998; Sadowska and Cierebiej 2011) intakes. Nevertheless, some authors have noted adequate intakes for energy, fats, and proteins in most ASD children (Levy et al. 2007; Xia et al. 2010). Further, several researchers (Herndon et al. 2009; Hyman et al. 2012; Kranz et al. 2006;

Sadowska and Cierebiej 2011) have reported similar results to ours with low intakes of fiber, compared to the DRIs.

Our finding of vitamin D intakes being lower than nutritional recommendations is consistent with the findings of several studies over the last 15 years concerning vitamins (Cornish 1998; Hediger et al. 2008; Herndon et al. 2009; Hyman et al. 2012; Lindsay et al. 2006, Moore et al. 2004; Sadowska and Cierebiej 2011; Zimmer et al. 2012). We found a small proportion of children with ASD failing to meet recommendations on vitamin E intake, while previous studies (Herndon et al. 2009; Sutor and Gleason 2002) have found lower than recommended intakes of vitamin E. Some authors have observed that niacin, vitamin B₁ and B₂ were adequate in most ASD children (Xia et al. 2010). However, other studies have found a high proportion of ASD children had lower than recommended intakes of riboflavin (Shearer et al. 1982), niacin (Cornish 1998), or pantothenic acid, and vitamin K (Lindsay et al. 2006, and have found low intakes of vitamin B₁₂ (Zimmer et al. 2012), B₆, and C (Cornish 1998; Xia et al. 2010) and of folate (Cornish 1998). Further, intakes have been observed to be lower than the DRIs for vitamin A (Sadowska and Cierebiej 2011; Xia et al. 2010).

Latif et al. (2002) alerted us to a high prevalence of iron deficiency among ASD children. This was consistent with the results of Ho et al. (1997) and Cornish (1998), and has subsequently been found by Johnson et al. (2008), Herndon et al. (2009) and Xia et al. (2010), among others. Specifically, Dosman et al. (2007) reported that 35 % of school-age children with ASD did not have a high enough dietary intake of iron, and Bilgiç et al. (2010) also found that iron levels were significantly lower in a ASD than TD preschoolers. On the other hand, the recent results of Reynolds et al. (2012), and those of our study are not consistent with these earlier findings. It is possible the fortification of foods has increased children's intakes of iron in recent years.

Regarding other minerals, previous studies have found low intakes of calcium (Bandini et al. 2010; Briefel and Johnson 2004; Cornish 1998; Herndon et al. 2009; Ho et al. 1997; Johnson et al. 2008; Sutor and Gleason 2002). Several authors observed mixed results of for magnesium, namely a high (Sadowska and Cierebiej 2011; Zimmer et al. 2012) adequate intakes in most ASD children (Xia et al. 2010) or but also a low daily intake (Levy et al. 2007). Intakes have been found to be low for zinc (Raiten and Massaro 1986; Xia et al. 2010) and also for sodium and phosphorus, although these values were not significantly different from those of the reference population (Sadowska and Cierebiej 2011). Overall, there continues to be a lack of consensus: for instance, though Lindsay et al. (2006) concluded that, in general, the mean intakes for macronutrients, vitamins and minerals exceeded DRIs, another

Table 4 Nutrient inadequacy in ASD and TD children

Daily nutrient intake	DRI (6–9 Y)	ASD children (n = 40) Number (%) not meeting	TD children (n = 113) RDIs for nutrients	OR	IC 95 %	p value ^a
Carbohydrates (% TEV)	50–60	30 (75 %)	102 (90 %)	0.32	0.13 –0.84	0.03
Total fats (% TEV) ^b	30–35	27 (68 %)	96 (85 %)	0.37	0.16 –0.85	0.03
Proteins (% TEV)	10–15	8 (20 %)	8 (7 %)	3.28	1.14 –9.44	0.03
Cholesterol ^b (mg/1,000 kcal) ^c	NA	38 (95 %)	113 (100 %)	0.00	–	0.07
Fiber (g/d)	25	33 (83 %)	113 (100 %)	0	–	<0.01
<i>Vitamins</i>						
Folic acid (mcg/d)	200	10 (25 %)	24 (21 %)	1.24	0.53 –2.88	0.79
Niacin (mg/d)	12	0 (0 %)	0 (0 %)	–	–	1
Vit. A (mcg/d)	400	4 (10 %)	5 (4 %)	2.40	0.61 –9.42	0.24
Vit. B6 (mg/d)	1.4	1 (3 %)	1 (1 %)	2.84	0.18 –47.02	0.46
Vit. C (mg/d)	55	8 (20 %)	8 (7 %)	3.28	1.14 –9.44	0.03
Vit. D (mcg/d)	5	35 (88 %)	85 (75 %)	2.31	0.82 –6.46	0.16
Vit. E (mg/d)	8	13 (33 %)	55 (49 %)	0.51	0.24 –1.08	0.11
Biotin (mcg/d)	12	1 (3 %)	2 (2 %)	1.42	0.13 –16.13	1.00
Thiamin (mg/d)	0.8	1 (3 %)	0 (0 %)	–	–	0.26
Riboflavin(mg/d)	1.2	1 (3 %)	0 (0 %)	–	–	0.26
Vit B12 (mcg/d)	1.5	0 (0 %)	0 (0 %)	–	–	1
Vit K (mcg/d)	55	7 (18 %)	13 (12 %)	1.63	0.60 –4.43	0.49
Panthenic acid (mg/d)	3	0 (0 %)	0 (0 %)	–	–	1
<i>Minerals</i>						
Calcium (mg/d)	800	14 (35 %)	10 (9 %)	5.55	2.21 –13.9	<0.01
Iron (mg/d)	9	5 (13 %)	3 (3 %)	5.24	1.19 –23.04	0.03
Zinc (mg/d)	10	2 (5 %)	1 (1 %)	5.89	0.52 –66.86	0.17
Iodine (mcg/d)	90	28 (70 %)	73 (65 %)	1.28	0.59 –2.78	0.67
Phosphorus (mg/d)	700	0 (0 %)	0 (0 %)	–	–	1
Fluoride (mcg/d)	1,000	40 (100 %)	113 (100 %)	–	–	1

ASD autism spectrum disorder, TD typically developing, Vit vitamin, TEV total energy value, Y years

Fisher’s exact test $p < 0.05$

^a Mantel-Haenzel tests were used to test the significance of differences between ASD and TD children ($p < 0.05$)

^b Intakes failed to meet recommendations if they were less than DRIs, except in the cases of total fats and cholesterol for which inadequate intakes were those over the DRI or nutritional target for Spanish people, respectively

^c DRI for cholesterol is not determinable. Instead, the target for the Spanish population of 100 mg/1000 kcal was considered

study found that the majority of children with ASD did not in general meet recommended nutrient intakes (Ho et al. 1997).

Regarding our third hypothesis, despite the inadequacy of intake of one or more macro and micronutrients in our sample, the difference in HEI between the groups was not significant, scores classifying the children’s diets as “need to improved” in both cases. This quantitative result is comparable to findings of Shearer et al. (1982), Raiten and Massaro (1986), Johnson et al. (2008), Lockner et al. (2008), Hyman et al. (2012), though these authors did not report specifically HEI scores.

The contrasting results reported in the papers cited should be interpreted with caution. The lack of standard criteria with respect to nutritional tables across the different

countries where the research has been conducted could well lead to mixed results when comparing intakes. In addition, the age groups for which recommendations are defined vary between sets of tables, e.g., those of the USA (4–8, 9–13 years); FAO/WHO (4–6, 7–9 years); European Union (4–6, 7–10 years); and Spain (4–5, 6–9 years). Similarly, the availability and consumption of fortified foods was not detailed in the papers reviewed. Finally, authors use different cut-off values to define “adherence” to the recommended levels. In some cases (Herndon et al. 2009), 100 % of the RDIs is set as the threshold, while in others (Johnson et al. 2008) just 80 % is accepted. All this may result in the studies producing results which are not directly comparable and is likely to underlie the seemingly contradictory results.

Table 5 Number (%) of nutrients for which intake was inadequate

No of nutrients	Group	
	ASD (n = 40) (%)	TD (n = 113) (%)
0	0 (0 %)	0 (0 %)
1–5	4 (10 %)	15 (13 %)
6–10	33 (83 %)	91 (81 %)
+10	3 (8 %)	7 (6. %)

Overall Chi square. p value = 0.61, $df = 5$

Limitations of the Study

The relatively small sample size affects the statistical power to identify differences between groups. Further, there may be errors in intake data associated with the quantities recorded that were in principle determined by weighing on kitchen scales or using other household measuring devices, in recording of the three-day diaries or in the database, despite efforts to check data. Lastly, there could have been incorrect information on the labels of packaged foods or errors in the nutritional assessment of certain nutrients in the computer program used for processing the data. Further, it could be that RDIs should be different for children with ADS, though for the moment no alternative recommendations have been proposed.

It might also be considered a limitation that we excluded children taking dietary supplements or with dietary restrictions. To date, there is insufficient evidence to support the view that such interventions are beneficial in autistic children, in general. Children on these types of diets could well have very well different nutritional profiles, though in fact previous studies indicate that the exclusion of children on restriction diets did not substantially alter the nutritional patterns observed (Hyman et al. 2012).

In our sample of ASD children, there were considerably more boys than girls; a reflection of the characteristic sex ratio in ASD. Though this imbalance was not present in the TD sample, we note that Spanish dietary recommendations for the age group studied (6–9 years) are the same for boys and girls. We should also underline that the cases and controls compared, though not matched for sex, were matched not just for age but also for area of residence and socioeconomic status, as well as being followed over the same period of time.

Overall, we consider that our study has a strong internal validity given the low attrition rate, high quality of the self-reported information and exclusion of children on restriction diets. We consider that these factors compensate for the limitations on generalizability and external validity associated with participant selection.

Recommendations and Implications for Practice

In our study, food selectivity did not seem to result in children's intake failing to satisfy their energy or macro-nutrient needs, which can be attributed to efforts of their parents. Although many children with ASD did not consume the recommended intakes of certain nutrients, this is also the case for the Spanish child population in general. On the other hand, our data on food intakes, HEI, and food variety scores suggest the need for increased vitamin and mineral intake, from food and/or supplements. Overall, the data suggest that dietary assessment and recommendations should be made on a case-by-case basis, supported by anthropometric and laboratory data.

Further, it should be recognized that while a varied diet is typically associated with better nutrition, the consumption of fortified foods may enable a less varied diet to satisfy nutritional requirements. Nevertheless, in children with a limited range of accepted foods, interventions involving dietitians and other specialists may be indicated to encourage them to eat a greater variety of foods.

Future studies should extend the data by exploring food intakes of children on restricted diets. Overall, there are insufficient data so far for there to be a clear consensus on whether nutritional intake is generally impaired in children with ASD and the potential consequences of this for their development. Further research is required to clarify the relationship between the symptomatology of ASD, eating patterns and health status; this would require characterization of the various different behavioral phenotypes of ASD, considering more detailed diagnoses, as well the standardization of the protocols for assessing nutritional problems. In addition, more data are needed to validate food variety as an indicator of risk for deficient or excessive intakes of nutrients. Given evidence that some children with ASD do not eat a balanced diet, the range and severity of risk of deficiencies or excesses needs to be further investigated in order to guide the management of their diet to minimize the risk of them developing chronic or degenerative conditions.

Acknowledgments The authors would like to acknowledge the contributions of the Autism Project Association (ASPAU), Fundació Mirám in Valencia, and Colegio San Cristóbal de Picassent (Valencia), as well as the children who participated in the study and their parents. We are also grateful for support from colleagues at the Dr. Peset University Hospital (Valencia, Spain). No external funding was received for this study. We gratefully acknowledge the assistance of editors of Ideas Need Communicating Language Services with the preparation of this manuscript.

Conflict of Interest The authors have no conflicts of interest to disclose.

References

- Ahearn, W. H. (2003). Using simultaneous presentation to increase vegetable consumption in a mildly selective child with autism. *Journal of Applied Behavior Analysis, 36*(3), 361–365.
- Ahearn, W. H., Castine, T., Nault, K., et al. (2001). An assessment of food acceptance in children with autism or pervasive developmental disorder-not otherwise specified. *Journal of autism and developmental disorders, 31*, 11–505.
- Alpert, M. (2007). The autism diet. *Scientific American, 296*, 19–20.
- Baghdadli, A. (2005). Recommandations pour la pratique professionnelle du diagnostic de l'autisme. Fédération française de psychiatrie et Haute Autorité de Santé.
- Bandini, L. G., Anderson, S. E., Curtin, C., Cermak, S., Evans, E. W., Scampini, R., et al. (2010). Food selectivity in children with autism spectrum disorders and typically developing children. *The Journal of Pediatrics, 157*(2), 259–264. doi:10.1016/j.jpeds.2010.02.013.
- Barrett-Connor, E. (1991). Nutrition epidemiology: How do we know what they ate? *American Journal of Clinical Nutrition, 54*, 182S–187S.
- Bilgiç, A., Gürkan, K., & Türkoğlu, S. (2010). Iron deficiency in preschool children with autistic spectrum disorders. *Research in Autism Spectrum Disorders, 4*(4), 639–644.
- Briefel, R., & Johnson, C. J. (2004). Secular trends in dietary intake in the United States. *Annual Review of Nutrition, 24*, 401–431.
- Buckley, S. D., et al. (2005). A comparison of two multicomponent procedures to increase food consumption. *Behavioral Interventions, 20*, 139–146.
- CDC Centers for Disease Control and Prevention (2000). *Defining childhood overweight and obesity*. Available from: <http://www.cdc.gov/obesity/childhood/defining.html>. Accessed 24 September 2012.
- CDC. Centers for Disease Control and Prevention. *Prevalence of autism spectrum disorders*. Surveillance Summaries, 12 March 2012. Morbidity and Mortality Weekly Report. 61: 1–19.
- Cermak, S. A., Curtin, C., & Bandini, L. G. (2010). Food selectivity and sensory sensitivity in children with autism spectrum disorders. *Journal of the American Dietetic Association, 110*(2), 238–246. doi:10.1016/j.jada.2009.10.032.
- Clarck, J. H., et al. (1993). Symptomatic vitamins A and D deficiencies in an eight-year-old with autism. *Journal of child neurology, 17*, 284–286.
- Cornish, E. (1998). A balanced approach towards healthy eating in autism. *Journal of Human Nutrition and Dietetics, 11*, 501–509.
- Cornish, E. (2002). Gluten and casein free diets in autism: A study of the effects on food choice and nutrition. *Journal of Human Nutrition and Dietetics, 15*, 9–261.
- Coury, D. L., Ashwood, P., Fasano, A., Fuchs, G., Geraghty, M., Kaul, A., et al. (2012). Gastrointestinal conditions in children with autism spectrum disorder: Developing a research agenda. *Pediatrics, 130*(Suppl 2), S160–S168. doi:10.1542/peds.2012-0900N.
- de Lauzon, B., Volatier, J. L., & Martin, A. (2004). A Monte Carlo simulation to validate the EAR cut-point method for assessing the prevalence of nutrient inadequacy at the population level. *Public Health Nutrition, 7*, 893–900.
- Dosman, C. F., Brian, J. A., Drmic, I. E., et al. (2007). Children with autism: Effect of iron supplementation on sleep and ferritin. *Pediatric Neurology, 36*(3), 152–158.
- Emond, A., Emmett, P., Steer, C., & Golding, J. (2010). Feeding symptoms, dietary patterns, and growth in young children with autism spectrum disorders. *Pediatrics, 126*(2), 337–342. doi:10.1542/peds.2009-2391.
- Evans, E. W., Must, A., Anderson, S. E., Curtin, C., Scampini, R., Maslin, M., et al. (2012). Dietary patterns and body mass index in children with autism and typically developing children. *Research in autism spectrum disorders, 6*(1), 399–405.
- FESNAD (Spanish Federation of Nutrition, Food and Dietetic Association). (2010). Ingesta Diéticas de Referencia (IDRs) para la población española. Available from: <http://www.fesnad.org>. Accessed 7 September 2012.
- Francis, K. (2005). Autism interventions: A critical update. *Developmental Medicine and Child Neurology, 47*, 493–499.
- Hediger, M. L., England, L. J., Molloy, C. A., Yu, K. F., Manning-Courtney, P., & Mills, J. L. (2008). Reduced bone cortical thickness in boys with autism or autism spectrum disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders, 38*, 848–856.
- Herndon, A. C., DiGiuseppi, C., Johnson, S. L., Leiferman, J., & Reynolds, A. (2009). Does nutritional intake differ between children with autism spectrum disorders and children with typical development? *Journal of Autism and Developmental Disorders, 39*, 212–222. doi:10.1007/s10803-008-0606-2.
- Ho, H. H., Eaves, L. C., & Peabody, D. (1997). Nutrient intake and obesity in children with autism. *Focus on Autism and Other Developmental Disabilities, 12*, 187–193.
- Hyman, S. L., Stewart, P. A., Schmidt, B., Cain, U., Lemcke, N., Foley, J. T., et al. (2012). Nutrient intake from food in children with autism. *Pediatrics, 130*(Suppl 2), S145–S153. doi:10.1542/peds.2012-0900L.
- Institute of Medicine (IOM). (2000). *Dietary reference intakes: Applications in dietary assessment*. Washington, DC: National Academy Press.
- Institute of Medicine (IOM). (2003). *Dietary reference intakes: Applications in dietary planning*. Washington, DC: National Academy Press.
- Institute of Medicine (IOM). (2010). *Dietary reference intakes for calcium and vitamin D*. Washington, DC: National Academy Press.
- Johnson, C. R., Handen, B. L., Mayer-Costa, M., & Sacco, K. (2008). Eating habits and dietary status in young children with autism. *Journal of Developmental and Physical Disabilities, 20*, 437–448.
- Keen, D. V. (2008). Childhood autism, feeding problems and failure to thrive in early infancy. *European Child & Adolescent Psychiatry, 17*(4), 209–216.
- Kennedy, E. T., Ohls, J., Carlo, S., & Fleming, K. (1995). The Healthy Eating Index: Design and applications. *Journal of the American Dietetic Association, 95*, 1103–1108.
- Klein, U., & Nowak, A. J. (1999). Characteristics of patients with autistic disorder (AD) presenting for dental treatment: A survey and chart review. *Special Care in Dentistry, 19*(5), 200–207.
- Kranz, S., Smiciklas-Wright, H., & Francis, L. A. (2006). Diet quality, added sugar, and dietary fiber intakes in American preschoolers. *Pediatric dentistry, 61*(2), 492–497.
- Latif, A., Heinz, P., & Cook, R. (2002). Iron deficiency in autism and Asperger syndrome. *Autism, 6*(1), 103–114.
- Le Couteur, A., Haden, G., Hammal, D., & McConachie, H. (2008). Diagnosing autism spectrum disorders in pre-school children using two standardised assessment instruments: The ADI-R and the ADOS. *Journal of Autism and Developmental Disorders, 38*(2), 362–372.
- Ledford, J. R., & Gast, D. L. (2006). Feeding problems in children with autism spectrum disorders: A review. *Focus on Autism and Other Developmental Disabilities, 21*(3), 153–166.
- Levy, S. E., Souders, M. C., Ittenbach, R. F., Giarelli, E., Mulberg, A. E., & Pinto-Martin, J. A. (2007). Relationship of dietary intake to gastrointestinal symptoms in children with autistic spectrum disorders. *Biological Psychiatry, 61*(4), 492–497.

- Lindsay, R. L., Eugene-Arnold, L., Aman, M. G., Vitiello, B., Posey, D. J., McDougle, C. J., et al. (2006). Dietary status and impact of risperidone on nutritional balance in children with autism: A pilot study. *Journal of intellectual & developmental disability, 31*(4), 204–209.
- Lockner, D. W., Crowe, T. K., & Skipper, B. J. (2008). Dietary intake and parents' perception of mealtime behaviors in preschool-age children with autism spectrum disorder and in typically developing children. *Journal of the American Dietetic Association, 108*(8), 1360–1363.
- Lord, C., Rutter, M., & Le Couteur, A. (1994). Autism Diagnostic Interview-revised: A revised version of a diagnostic interview for caregivers of individuals with possible pervasive developmental disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders, 24*, 659–685.
- Luiselli, J. K., Ricciardi, J. N., & et Gilligan, K. (2005). Liquid fading to establish milk consumption by a child with autism. *Behavioral Interventions, 20*, 155–163.
- Martins, Y., Young, R., & Robson, D. C. (2008). Feeding and eating behaviors in children with autism and typically developing children. *Journal of autism and developmental disorders, 38*(10), 87–1878.
- Maskey, M., Warnell, F., Parr, J. R., Le Couteur, A., & McConachie, H. (2012). Emotional and Behavioural Problems in children with ASD. *Journal of Autism and Developmental Disorders, 43*(4), 851–859. doi:10.1007/s10803-012-1622-9.
- Mataix Verdú, J. (2003). *Tabla de composición de alimentos españoles (Chart Spanish Food Composition)* (4th ed.). Granada: Universidad de Granada.
- Matson, M. L., Matson, J. L., & Beighley, J. S. (2011). Comorbidity of physical and motor problems in children with autism. *Research in Developmental Disabilities, 32*(6), 2304–2308. doi:10.1016/j.ridd.2011.07.036.
- Moore, C., Murphy, M. M., Keast, D. R., & Holick, M. F. (2004). Vitamin D intake in the United States. *Journal of the American Dietetic Association, 104*, 980–983.
- Moreiras, O., Carbajal, A., & Cabrera, L. (2011). *Tablas de composición de alimentos (Food Composition Tables)* (14th ed.). Madrid: Ed.Pirámide.
- Murphy, S. P., & Barr, S. I. (2011). Practice paper of the American Dietetic Association: Using the Dietary Reference Intakes. *Journal of the American Dietetic Association, 111*(5), 70–762.
- Najdowsky, A. C., et al. (2003). Parenteral assessment and treatment and food selectivity in natural setting. *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics, 36*, 383–386.
- Raiten, D. J., & Massaro, T. (1986). Perspectives on the nutritional ecology of autistic children. *Journal of Autism and Developmental Disorders, 16*(2), 133–143.
- Reynolds, A., Krebs, N. F., Stewart, P. A., Austin, H., Johnson, S. L., & Withrow, N. (2012). Iron status in children with autism spectrum disorder. *Pediatrics, 130*(Suppl 2), S154–S159. doi:10.1542/peds.2012-0900M.
- Sadowska, J., & Cierebiej, M. (2011). Evaluation of the nutrition manner and nutritional status of children with autism preliminary investigations. *Pediatrica Współczesna. Gastroenterologia, Hepatologia i Żywnienie Dziecka, 13*(3), 155–160.
- Schmitt, L., Heiss, C. J., & Campbell, E. E. (2008). A comparison of nutrient intake and eating behavior of boys with and without autism. *Topics in Clinical Nutrition, 23*, 23–31.
- Schreck, K. A., Williams, K., & Smith, A. F. (2004). A comparison of eating behaviors between children with and without autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders, 34*, 433–438.
- Shearer, T. R., Larson, K., Neuschwander, J., & Gedney, B. (1982). Minerals in the hair and nutrient intake of autistic children. *Journal of Autism and Developmental Disorders, 12*, 25–34.
- Sociedad Española de Nutrición Comunitaria (SENC). (2011). Objetivos nutricionales para la población española española. *Spanish Journal of Community Nutrition, 17*(4), 178–199.
- Souza, N. C., Mendonca, J. N., Portari, G. V., Jordao Junior, A. A., Marchini, J. S., & Chiarello, P. G. (2012). Intestinal permeability and nutritional status in developmental disorders. *Alternative Therapies in Health and Medicine, 18*(2), 19–24.
- Sponheim, E. (1991). Gluten-free diet in infantile autism. *Tidsskrift for den Norske lægeforening, 111*(6), 704–707.
- Suitor, C. W., & Gleason, P. M. (2002). Using dietary reference intake based methods to estimate the prevalence of inadequate nutrient intake among school-aged children. *Journal of the American Dietetic Association, 102*, 530–536.
- Twachtman-Reilly, J., Amaral, S. C., & Zebrowski, P. P. (2008). Addressing feeding disorders in children on the autism spectrum in school-based settings: Physiological and behavioral issues. *Language, speech, and hearing services in schools, 39*(2), 261–272. doi:10.1044/0161-1461(2008/025).
- Whiteley, P., Rodgers, J., & Shattock, P. (2000). Feeding Patterns in Autism. *Autism, 4*, 207–211.
- World Health Organization. (1996). Physical status: The use and interpretation of anthropometry report of a WHO Expert Committee. *American Journal of Human Biology, 8*, 786–787.
- Xia, W., Zhou, Y., Sun, C., Wang, J., & Wu, L. (2010). A preliminary study on nutritional status and intake in Chinese children with autism. *European Journal of Pediatrics, 169*(10), 1201–1206. doi:10.1007/s00431-010-1203-x.
- Zimmer, M. H., Hart, L. C., Manning-Courtney, P., Murray, D. S., Bing, N. M., & Summer, S. (2012). Food variety as a predictor of nutritional status among children with autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders, 42*, 549–556. doi:10.1007/s10803-011-1268-z.

9.7

Salvador Marí-Bauset, Agustín Llopis-González, Itziar Zazpe,
Amelia Mari-Sanchis, and María Morales Suárez-Varela

**“Nutritional Status in Children with Autism Spectrum
Disorders in Spain: a case-control study”.**

(Sometida a revisión en *Pediatrics*, 2014)

Nutritional Status in Children with Autism Spectrum Disorders in Spain. A case-control study

Autism Spectrum Disorders in Spain: nutritional status

Salvador Marí-Bauset, DPhar,^{a,b} Agustín Llopis-González, PhD^{a,b,c}, Itziar Zazpe, PhD^{d,e,f},
Amelia Marí-Sanchis, MD^g, and María Morales Suárez-Varela, MD, PhD^{a,b,c}

a Unit of Public Health and Environmental Care, Department of Preventive Medicine, University of Valencia, Valencia, Spain

b Biomedical Research Centre Network on Epidemiology and Public Health (CIBERESP), Institute of Health Carlos III, Madrid, Spain

c Center for Public Health Research (CSISP), Valencia, Spain

d Department of Nutrition and Food Sciences and Physiology, School of Pharmacy, University of Navarra, Spain

e Department of Preventive Medicine and Public Health, School of Medicine-Clinica Universidad de Navarra, Spain

f Biomedical Research Centre Network on Obesity and Nutrition Physiopathology (CIBERObn), Institute of Health Carlos III, Madrid, Spain

g Clinical Nutrition and Dietetics Unit, Navarra Hospital Complex, Navarra, Spain

h Center for Public Health Research (CSISP), Valencia, Spain

KEY WORDS: feeding assessment, growth, nutrition, autism, ASD (autism spectrum disorder)

Conflict of Interest

The authors have no conflicts of interest to declare.

What's Known on This Subject

Food selectivity, gluten-free casein-free diets and aberrant behavior patterns have been described in children with autism spectrum disorder. These factors can put them at risk of nutrient intakes that are deficient or excessive for their dietary requirements.

What This Study Adds

Total energy intakes, HEI and food variety do not differ significantly from those of their TD peers. Children with ASD may not eat the recommended amounts of certain nutrients, be shorter and at increased risk of being underweight.

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Children with autism spectrum disorder (ASD) may show food selectivity and idiosyncratic behavior, and can sometimes follow gluten-free casein-free diets. To assess the impact of these factors on nutrient adequacy, we compared anthropometric measures, nutrient intake, the Healthy Eating Index (HEI) and food variety in children with and without ASD.

METHODS: In a matched case-control study, 3-day food diaries were completed for 105 children with ASD and 495 TD children aged 6-9 years in Valencia (Spain). The probability of intake adequacy was evaluated by the estimated average requirement cut-point and probabilistic approaches. Differences between means or proportions were assessed with Student's-t and χ^2 tests. Intakes were compared between groups and with Spanish recommendations using linear and logistic regression.

RESULTS: Compared to controls, children overall and boys with ASD were significantly shorter. Their intake of legumes and vegetables, fiber and several vitamins and minerals was higher, but they ate less cereals, dairy products, calcium, iodine and sodium. In both groups, recommendations were not met by most or all children for carbohydrates, fat, fiber, vitamin D, iodine, sodium and fluorine, but were generally met for riboflavin and vitamin E.

CONCLUSIONS Despite non significant differences in the HEI and food variety, children with ASD did not adhere to several dietary recommendations, and were **shorter and at higher risk of being underweight** than their TD peers. These results suggest that

anthropometric and dietary assessments should be made on a case-by-case basis. Further research is needed.

INTRODUCTION

Autism spectrum disorder (ASD) is a neurodevelopment disability characterized by lack of social, emotional reciprocity, and presence of stereotyped, repetitive behavior.¹ Its prevalence has increased significantly in recent decades² to 11.3 per 1000 people³, with a 4:1 male to female ratio. No differences in socio-economic or cultural background have been detected⁴. Parents of children with ASD commonly report feeding problems,⁵ as a recent comprehensive review on food selectivity among these children reflects.⁶

Some individuals with ASD have identifiable organic etiologies; abnormal sensory processing,⁷ oromotor difficulties,⁸ gastrointestinal problems, including constipation, diarrhea, stomach bloating or gastroesophageal reflux.⁹ For others, food selectivity is associated with the characteristic restricted interests and behavioral rigidity¹⁰ of ASD, where children show aversions or preferences for certain foods over others depending on their organoleptic properties or appearance.¹¹ Such organic problems and problematic behaviors mean that individuals with ASD are at greater risk of nutritional inadequacy.⁷ Unfortunately, food-related interventions may exacerbate eating problems;¹² imposing special diets may hinder efforts to integrate these children socially.¹³

In a classic study, the nutritional assessment of children with ASD reports that overall intake adequacy was similar to that in controls.¹⁴ Since then, many authors have reached similar conclusions.^{11,15} These findings suggest that children's energy and macronutrient requirements tend to be satisfied despite food selectivity. Other authors refer to inadequate intakes of certain nutrients. Several authors^{16,17,18,19} report insufficient intake of at least one micronutrient of known public health relevance. So to date, the results are mixed.

To improve their child's behavior, many parents turn to alternative treatments, including

gluten-free/casein-free (GF/CF) diets. Two recent publications provide comprehensive reviews of GF/CF diets in children with ASD,^{20,21} and suggest that the effectiveness of GF/CF diets has not been confirmed. Selective eating and intentional diet restriction can potentially impact dietary adequacy. Inadequate intake may lead to chronic and degenerative conditions, which tend to appear in the third or fourth decade of life (cardiovascular disease, high blood pressure, diabetes, dyslipidaemia, osteoporosis) or even earlier; menstrual disturbances, sleep apnoea and psychosocial disorders.

This study specifically aimed to investigate the nutritional status of children diagnosed with ASD. Building on a previous smaller study²², we compared children with and without ASD and each group's data with those proposed for the Spanish population by the Spanish Society for Community Nutrition (SENC) and the Spanish Federation of Nutrition, Food and Dietetics Societies (FESNAD). We hypothesized that children with ASD would have: 1) different intakes of foods, macro- and micronutrients to those of TD children; 2) intakes that differed from the nutritional recommendations for the Spanish population; 3) different HEI scores to those of TD children.

METHODS

Participants

This case-control study was conducted during the second half of 2013. Cases were children diagnosed with ASD according to the Autism Diagnostic Observation Schedule-Generic (ADOS-G)²³, the Autism Diagnostic Interview-Revised (ADI-R)²⁴ and an experienced clinical psychologist's clinical opinion.

The recruitment procedure is described in detail elsewhere;²² cases were recruited from special and elementary schools with inclusion classes for children with ASD and controls from

the same inclusive elementary schools. Children at these schools had similar socio-economic backgrounds to the ASD children attending special schools. We cannot rule out the possibility of there being children with high-functioning ASD among controls, but this risk is low as clinical psychologists routinely assess all schoolchildren. Equally, behavioral interventions are implemented by psycho-education specialists trained in specific techniques for feeding disorders in children with ASD. Candidate families were invited to participate by mail. Respondents were screened for eligibility by telephone. Those who did not respond were telephoned to repeat the invitation and, if interested, to check their eligibility. Anyone who agreed to participate and met the selection criteria were given appointments. The nonresponse rate was under 5%.

This study was approved by the Ethics Committee of the Dr. Peset University Hospital (Valencia, Spain). We explained to families the study aims, what their participation would involve, and obtained their informed consent before recruiting children. Apart from informed consent, the only other inclusion criterion for clinically diagnosed ASD cases was to be aged 6-9 years. The exclusion criteria were: use of dietary supplements or medical conditions (endocrine or metabolic diseases) that might affect intake or use of nutrients and/or physical activity habits; taking drugs that may modify food intake, use or requirements; failure to attend study appointments or to complete the nutritional record.

Data collection

A questionnaire was devised to interview parents to elicit information about their child's age, birth background and medical history. After inclusion, parents were taught how to complete 3-day food records, as described elsewhere²². They were asked to record estimated portion sizes (measured or assessed by a visual guide) for the items their children eat, and to submit food labels and recipes. They were encouraged to ring researchers for help to complete

records. Researchers contacted them if data were missing or incomplete.

During the same visit, height (cm) and weight (kg) were measured in duplicate by the principal investigator, a registered dietitian, by standard anthropometric techniques²⁵ with a Seca 213® stadiometer and Seca 813® scales, respectively. BMI (kg/m^2) was calculated and converted into z-scores by WHO Anthro (v.3.2.2, January 2011).

Dietary intake

Nowadays, 3-day food records are considered the gold standard method²⁶ for assessing nutrient intake. Data from these records were processed by a computer program (DIAL®) and compared with values in Spanish food composition tables.²⁷ DIAL® is widely used in Spain and provides the HEI²⁸ from the data supplied. HEI component 10 assesses variety in diet, with higher scores indicating intakes of a larger number of different food item types. HEI was calculated by categorizing participants' diet as: "healthy", "needs to be improved" and "poor" for scores >80 , $50-80$ and ≤ 50 points, respectively. In the food variety item, higher scores indicated intakes of a larger number of food groups. An intake of ≥ 11 food groups over 3 days (score=5) was taken as the cut-off and indicated a high probability of adequate micronutrient intake.

DRIs include Estimated Average Requirements (EAR), Adequate Intakes (AI) and Acceptable Macronutrient Distribution Ranges (AMDR)²⁹⁻³¹. Children were categorized as being at risk of inadequate intake for specific nutrients according to whether they met Spanish nutritional targets³² and DRIs³³ using the EAR or AI values when EAR were unavailable for micronutrients.

Intake distributions were adjusted for day-to-day variation by a statistical modeling approach³⁴. Probability of adequacy was calculated as: $z\text{-score} = (\text{estimated nutrient intake} - \text{EAR}) / \text{SD of EAR}$. The EAR cut-point method was employed to assess prevalence of nutrients

inadequacy.³⁵

Statistical analysis

Means and SDs were calculated. The Student's t-test was used to compare nutritional intakes between groups. For the dichotomous categorical variables, the intakes of the children in both groups were compared with DRIs to assess nutrient adequacy by calculating odds ratios (ORs) by the χ^2 test (or Fisher's exact test, if appropriate). All statistical tests were two-tailed and alpha was set at .05.

For each dietary variable, three multivariable-adjusted models were fitted to control for: 1) age (continuous) and sex; 2) the aforementioned variables, and weight (continuous) and height (continuous); 3) the aforementioned variables, and total energy intake (continuous); 4) the aforementioned variables and diet type (GFCF *vs.* nonrestrictive diet).

To further explore intakes, multiple linear regression models were constructed after considering the continuous variables describing consumption of food groups and nutrients as dependent variables, and estimating beta coefficients and the corresponding 95% confidence intervals (CIs). Normality, linearity, homoscedasticity and independence of data were confirmed with the Shapiro-Wilk test. Logistic regression models were used to categorize the dependent variables (recommendations met/unmet) compared to DRIs. Crude and multivariate-adjusted ORs were estimated with 95%CIs. The statistical analysis was performed with IBM SPSS (version 19).

RESULTS

Basic sample characteristics

In all, 105 children with ASD were enrolled; 93 (89%) boys and 12 (11%) girls. The sex ratio

is attributable to there being more boys than girls in school and reflects the higher prevalence of ASD in boys. GF/CF diets were reported for 20 (19%) of cases. In all, 495 TD children were recruited, 266 (54%) boys and 229 (46%) girls. Only 2 (0.40%) were on GF/CF diets.

When analyzing the anthropometric data in age- and sex-matched children, the only statistically significant differences were height: children with ASD overall ($p=.012$) and boys ($p=.004$), but not girls, were shorter than TD children. Although the differences were nonsignificant, the results suggest an association between ASD status and lighter weight ($p=.05$), the children overall being underweight (OR 3.03, 95%CI: 1.42; 6.45) as were boys (OR 2.39, 95%CI: 1.01, 5.69). Children on GF/CF diets were more likely to be underweight and obtain a BMI z -score than those on common diets ($p=.003$ and $p=.001$, respectively).

HEI scores were similar in both groups, for whom children's diets were classified as "needs to be improved" (Table 1). Individual scores indicated that only 9 (9%) children with ASD and 31 (6%) TD children had poor diets ($\chi^2=0.74$; $p=.39$). Similar percentages were obtained for children not reaching an cut-off for adequate food variety: 67 (64%) children with ASD; 323 (65%) TD children consuming ≤ 11 food groups over 3 days ($\chi^2=0.08$; $p=.78$), as were, surprisingly, the food variety scores: means (SD) of 3.72 (2.60) vs. 3.53 (2.31), respectively ($p=.45$).

Analysis of nutrients and food groups

Table 2 presents the mean nutrient intakes in both groups. For macronutrients, intakes of fat and carbohydrates were higher and lower, respectively, than AMDRs for their age in both groups. Children with ASD presented significantly higher of fiber, iron, folate and vitamin E and K intakes, and a lower calcium intake than controls.

Table 3 summarizes the comparison between groups adjusted for age, sex, weight, height, total energy and diet type. Children with ASD ate significantly fewer cereals and dairy

products, but more legumes and vegetables. After adjustment, apart from the nutrients in Table 2, their vitamin B₆, zinc, magnesium and potassium intakes were higher.

Table 4 presents the proportions of nutritional inadequacy compared to DRIs. Here we see: a) inadequately low carbohydrates, fiber, vitamin D and iodine intakes, and excessive sodium and fat intakes were common in both groups; the proportion failing to meet recommendations was higher in children with ASD for carbohydrates (91% vs. 87.47% in controls) and fat (71 vs. 69.49% in controls), but differences were not significant. All children (both groups) consumed too little fluorine; b) most TD children consumed less than the recommended amount of vitamin E; c) deficient riboflavin, vitamin A, and calcium intakes were commoner in children with ASD than in TD children.

Table 5 summarizes the risk of inadequate intakes in each group. The ORs show a higher risk of failing to meet recommendations in both groups for certain nutrients, and higher risks of nonadherence for thiamin (2.37-fold), riboflavin (19.56-fold), vitamin C (1.52-fold) and calcium (3.75-fold). This risk was higher in TD children for fiber, vitamin E and sodium.

DISCUSSION

Previous research reports mixed results for anthropometric characteristics of children with ASD compared to TD children.^{15,16,18,19} The two groups (with and without ASD) presented similar nutritional requirements.^{36,37} Nutrition studies among ASD children provide conflicting results on the extent of nutritional deficiencies. We first hypothesized that children with ASD would have significantly different intakes of food groups, macro- and micronutrients to TD children. Their intakes were higher only for fiber, folate, vitamins B₆, E, and K, iron, zinc, magnesium and potassium intakes, and lower for calcium intake. These results are compatible with higher legumes, vegetables, fruit and meat intakes, are in line with the traditional Mediterranean diet in our region, and notably differ from the modern so-called

Western diet. Previous studies in individuals with selective eating patterns, as in ASD, show inadequate consumption of low-energy foods; vegetables^{18, 38-41}, fruit^{18, 38-41}, foods high in fiber³⁸⁻⁴¹, and lean protein-rich foods;³⁸⁻⁴¹ which can be explained by families following this different model diet.

A classic study¹⁴ indicates that individuals with ASD showed significantly higher intakes of total energy, carbohydrates and proteins, but not of fat. Other researchers^{19,42} report significantly lower total energy intakes. However, two of these studies were conducted more than 30 years ago and some inconsistencies between studies may be due to changes in eating patterns over time. More recent studies^{18,43,44} report no significant differences in nutritional intake (total energy, proteins, carbohydrates and fats) compared to TD children, despite more behavioral problems at meal times in children with ASD.⁴³ Significantly higher niacin, thiamin, riboflavin, calcium, phosphorus and iron intakes are indicated for specific nutrients,¹⁴ but several studies observe low vitamin A,^{14,19,42} C,^{14,18,19,42} D,¹⁸ or riboflavin intakes.^{19,42} Despite finding lower intakes of certain nutrients, several authors^{19,42} conclude that children with ASD generally eat similar amounts of nutrients to controls.

Although we hypothesized that the proportion of children meeting recommendations would differ between groups, the groups obtained similar nutritional intake patterns. The only differences were: a) although most children with ASD consumed too much sodium, the percentage exceeding the recommendation was lower than in TD children; b) despite intakes being adequate in most children, the percentage of TD children meeting guidelines was significantly higher for riboflavin, vitamin A and calcium, but lower for vitamin E.

One previous study¹⁵ indicates low intakes of proteins, but others demonstrate imbalanced macronutrients with higher lipid^{45,46} and protein⁴⁵⁻⁴⁸ intakes than recommendations. Others note adequate intakes for energy, fats and proteins in most children with ASD.^{47,49} Several

authors indicate similar results to ours, and low fiber intakes compared to DRIs^{19,41,48,50}.

Children took fewer vitamins than controls and failed to meet vitamin E intake recommendations. Many studies show lower vitamin D intakes than nutritional recommendations^{15,19,45,48,50-54}. While niacin, and vitamins B₁ and B₂ were adequate in most children with ASD,⁴⁹ previous studies^{50,55} report lower vitamin E intake. A high proportion in other samples also presents lower riboflavin,⁴² niacin⁴⁵ or pantothenic acid⁵⁴ intakes than recommended,⁵⁴ while insufficient vitamin B₁₂¹⁵ B₆^{45,49} and folate⁴⁵ intakes are observed. Despite the lower vitamin A,^{48,49} C^{45,49} or K⁵⁴ intakes for some individuals than DRIs, children's growth rates were not generally affected.⁴⁹

Concerning minerals, previous studies indicate that children with ASD presented low calcium intakes^{16,17,43,45,50,55,56} and did not meet DRIs for iron^{16,43,45,48-50,57,58}, although recent results^{42,59} and those of our study do not coincide with this. The results for magnesium are mixed, with intakes being high^{15,48}, adequate in most children with ASD,⁴⁹ or low⁴⁷. Other authors indicate low zinc^{15,49}, sodium and phosphorus intakes, which did not significantly differ from those of the reference population.⁴⁸ The general picture remains unclear. Some authors conclude that mean intakes for macronutrients, vitamins and minerals exceeded DRIs,⁵⁴ while others indicate that most children with ASD failed to meet recommended nutrient intakes.¹⁶

We also hypothesized that despite inadequate intakes of one macro/micronutrient or more in our sample, as in other studies, differences between groups in HEI and food variety were not significant. The HEI scores classified cases and controls' diets as "need to be improved". This quantitative result is comparable to previous findings^{14,19,43,44}, although these earlier studies reported no HEI values. To our knowledge, only two other studies investigated HEI in ASD^{60,61}; one found no difference with controls, and the other indicated that ASD individuals

consumed a narrower range of foods. In our sample, the HEI “variety in the diet” component scores did not differ significantly, which may be attributed to the parents of ASD individuals paying particular attention to their children's diet. In any case, the results are similar to those in a preliminary study (pending publication); we obtained no data that confirmed limited food variety in children with ASD. So despite there being biological differences between both groups, to date there is no basis to assert that they have different metabolic requirements.

These contrasting results should be interpreted cautiously. Comparisons can be hindered by: lack of standard criteria for nutritional tables across countries; variations in age groups for which recommendations are defined; authors using different cut-off values to define “adherence” to recommended levels^{43,50} not specifying the availability and consumption of fortified foods.

Study limitations

The intake data may contain errors; quantities recorded by parents; incorrect information on food labels, perhaps DRIs should differ for children with ADS; the Spanish dietary recommendations for the studied age group (6-9 years) are the same for both sexes. The sample size is substantially larger than that used in previous research in this field in Spain. We consider that our study offers strong internal validity given the low attrition rate. We are confident that the self-reported nutritional assessment information is good quality as parents were carefully trained to complete food records. Cases and controls were matched for age, place of residence and socio-economic status, and were followed over the same period. We consider that these factors somewhat compensate for the limitations on generalizability and external validity associated with participant selection.

Recommendations and implications for practice

Many ASD children did not consume the recommended intakes of certain nutrients, which is

also true for controls and the general Spanish child population⁶². Our findings suggest that recommendations should be made on a case-by-case basis after considering the dietary assessment, anthropometric and laboratory results together.

Data are still insufficient to reach a clear consensus on whether nutritional intake is generally impaired in children with ASD and its potential consequences for their development. Some data suggest that these children do not eat a well-balanced diet. Thus further research is needed to explore nutritional adequacy in this population to guide their diet management in order to reduce the risk of them developing diet-related chronic or degenerative conditions.

Future studies should attempt to clarify the relationship connecting ASD-related symptoms, eating patterns and health status. It is important to characterize the various behavioral ASD phenotypes by considering more detailed diagnoses, and to standardize protocols to assess nutritional problems. Attention should be paid to food intakes of children on restrictive diets. The HEI results should be used to guide clinical and research activities in this area. Our findings of anthropometric and nutritional measures in children with ASD suggest that these variables can be potentially useful for stratifying this population for clinical and genetic studies, **and for opening up** new ways in the epigenetics field, specifically in nutrigenomics and nutrigenetics. More research is needed to corroborate our results.

Acknowledgments

The authors would like to acknowledge the contributions of the children who participated in the study and their parents. We are also grateful for support from colleagues at the Dr. Peset University Hospital (Valencia, Spain). No external funding was received for this study.

References

- 1 American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical manual of mental disorders* (5th ed.) Washington DC; American Psychiatric Association; 2013.
- 2 Matson JL , Kozlowski AM. The increasing prevalence of autism spectrum disorders. *Res Autism Spectr Disord*. 2011; 5(1):418-25.
- 3 Centers for Disease Control and Prevention. CDC. Prevalence of autism spectrum disorders. *Surveillance Summaries MMWR* 2012; March 29.
http://www.cdc.gov/media/releases/2012/a0329_autism_disorder.html. Accessed 24September 2013.
- 4 Baghdadli A. *Recommandations pour la pratique professionnelle du diagnostic de l'autisme*. Paris Fédération française de psychiatrie et haute autorité de santé; 2005.
- 5 Cermak SA, Curtin C, Bandini LG. Food selectivity and sensory sensitivity in children with autism spectrum disorders. *J Am Diet Assoc*. 2010;110(2):238-246.
- 6 Mari-Bauset S, Zazpe I, Mari-Sanchis A, et al. Food Selectivity in Autism Spectrum Disorders: A Systematic Review. *J Child Neurol*. 2013; (published on line 4 October) doi:10.1177/0883073813498821. (Accessed on 16 October 2013).
- 7 Twachtman-Reilly J, Amaral SC, Zebrowski, PP. Addressing feeding disorders in children on the autism spectrum in school-based settings: physiological and behavioral issues. *Lang Speech Hear Serv Sch*. 2008;39(2):261-272. doi: 10.1044/0161-1461(2008/025).
- 8 Matson ML, Matson JL, Beighley JS. Comorbidity of physical and motor problems in children with autism. *Res Dev Disabil*. 2011;32(6):2304-8.
- 9 Coury DL, Ashwood P, Fasano A et al. Gastrointestinal conditions in children with autism spectrum disorder: developing a research agenda. *Pediatrics*. 2012;130 Suppl 2:S160-8.
- 10 Ledford JR, Gast DL. Feeding Problems in Children with Autism Spectrum Disorders: A Review. *Focus Autism Other Dev Disabl*. 2006; 21(3):153-166
- 11 Schmitt L, Heiss CJ, Campbell EE. A comparison of nutrient intake and eating behaviors of boys with and without autism. *Top Clin Nutr*. 2008;23:23–31.
- 12 Francis K. Autism interventions: a critical update. *Dev Med Child Neurol*. 2005;47:493-9.

- 13 Sponheim E. Gluten fri diet ved infantile autism. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 1991;111:704-7.
- 14 Raiten, DJ, Massaro T. Perspectives on the nutritional ecology of autistic children. *J Autism Dev Disord*. 1986;16:133-43.
- 15 Zimmer MH, Hart LC, Manning-Courtney P, et al. Food variety as a predictor of nutritional status among children with autism. *J Autism Dev Disord*, 2012; 42:549-56.
- 16 Ho HH, Eaves LC, Peabody D. Nutrient intake and obesity in children with autism. *Focus Autism Other Dev Disabl*. 1997;12:187-93.
- 17 Bandini LG, Anderson SE, Curtin C, et al. Food selectivity in children with autism spectrum disorders and typically developing children. *J Pediatr*. 2010;157(2):259-64.
- 18 Emond A, Emmett P, Steer C, et al. Feeding symptoms, dietary patterns, and growth in young children with autism spectrum disorders. *Pediatrics*. 2010;126(2):337-42.
- 19 Hyman SL, Steward PA, Schmidt B, et al. Nutrient intake from food which Autism. *Pediatrics*. 2012;103(S):145-53.
- 20 Mulloy A, Lang R, O'Reilly M, et al. Gluten-free and casein-free diets in the treatment of autism spectrum disorders: A systematic review. *Res Autism Spectr Disord*. 2010;4:328–39.
- 21 Mari-Bauset S, Itziar Zazpe I, Mari-Sanchis A, et al. Evidence of the Gluten-Free and Casein-Free Diet in Autism Spectrum Disorders: A Systematic Review. *J Child Neurol*. 2014; (published online 16 April) DOI: 10.1177/0883073814531330.
- 22 Mari-Bauset S, Llopis-González A, Zazpe-García I, Mari-Sanchis A, Morales-Suárez-Varela M. Nutritional Status of Children with Autism Spectrum Disorders (ASDs): A Case-Control Study. *J Autism Dev Disord*. 2014 Sep 7. DOI: 10.1007/s10803-014-2205-8
- 23 Le Couteur A, Haden G, Hammal D, et al. Diagnosing autism spectrum disorders in pre-school children using two standardised assessment instruments: the ADI-R and the ADOS. *J Autism Dev Disord*. 2008;38(2):362-72.
- 24 Lord C, Rutter M, Le Couteur A. Autism Diagnostic Interview—revised: A revised version of a diagnostic interview for caregivers of individuals with possible pervasive developmental disorders. *J Autism Dev Disord*, 1994;24:659–85.
- 25 World Health Organization. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. *Am J Hum Biol*. 1996;8:786-787.

- 26 Institute of Medicine (IOM). *Dietary reference intakes: Applications in dietary assessment*. Washington DC National Academy Press; 2001.
- 27 Moreiras O, Carbajal A, Cabrera L. *Tablas de composición de alimentos (Food Composition Tables)*, 14th ed. Madrid: Ed. Pirámide. 2011.
- 28 Kennedy ET, Ohls J, Carlso S, et al. The Healthy Eating Index: design and applications. *J Am Diet Assoc*. 1995;95:1103-1108.
- 29 Institute of Medicine (IOM). *Dietary reference intakes: Applications in dietary assessment*. Washington DC National Academy Press; 2000.
- 30 Institute of Medicine (IOM). *Dietary Reference Intakes: Applications in Dietary Planning*. Washington DC National Academy Press; 2003.
- 31 Murphy SP, Barr SI. Practice paper of the American Dietetic Association: using the Dietary Reference Intakes. *J Am Diet Assoc*, 2011;111(5):762-70.
- 32 Federación Española de Sociedades de Nutrición, Alimentación y Dietética (FESNAD). *Ingestas Dietéticas de Referencia (Dietary Reference Intakes, DRIs)*. Pamplona Ed. Eunsa; 2010.
- 33 Sociedad Española de Nutrición Comunitaria (SENC). Objetivos nutricionales para la población española española. *Spanish Journal of Community Nutrition*, 2011;17(4)178-199.
- 34 National Research Council (NCR). *Nutrient Adequacy: Assessment using Food Consumption Surveys*. Washington DC: Subcommittee on Criteria for Dietary Evaluation; 1985.
- 35 Carriquiry AL. Assessing the prevalence of nutrient inadequacy. *Public Health Nutr*. 1999;2:23–33.
- 36 Alpert M. The autism diet. *Sci Am*. 2007;296:19-20.
- 37 Keen DV. Childhood autism, feeding problems and failure to thrive in early infancy. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2008;17(4),209-216.
- 38 Dovey TM, Staples PA, Gibson EL, et al. Food neophobia and ‘picky/fussy’ eating in children: A review. *Appetite*. 2008;50:181–193.
- 39 Dubois L, Farmer AP, Girard M, et al. Preschool children’s eating behaviors are related to dietary adequacy and body weight. *Eur J Clin Nutr*. 2007;61,846–855.

- 40 Evans EW, Must A, Anderson SE, et al. Dietary patterns and body mass index in children with autism and typically developing children. *Res Autism Spectr Disord*. 2012;(6):399–405.
- 41 Kranz S, Smiciklas-Wright H, Francis LA. Diet quality, added sugar, and dietary fiber intakes in American preschoolers. *Pediatr Dent*. 2006;61:492-97.
- 42 Shearer TR, Larson K, Neuschwander J. et al. Minerals in the hair and nutrient intake of autistic children. *J Autism Dev Disord*. 1982;12:25-34.
- 43 Johnson CR, Handen BL, Mayer-Costa M, et al. Eating habits and dietary status in young children with autism. *J Dev Phys Disabil*. 2008;20:437–448.
- 44 Lockner DW, Crowe TK, Skipper BJ. Dietary intake and parents' perception of mealtime behaviors in preschool-age children with autism spectrum disorder and in typically developing children. *J Am Diet Assoc*. 2008;108(8):1360-3.
- 45 Cornish, E. A balanced approach towards healthy eating in autism. *J Hum Nutr Diet*. 1998; 11:501-509.
- 46 Souza NC, Mendonca JN, Portari GV, et al. Intestinal permeability and nutritional status in developmental disorders. *Altern Ther Health Med*. 2012;18(2):19-24.
- 47 Levy SE, Souders MC, Ittenbach RF, et al. Relationship of dietary intake to gastrointestinal symptoms in children with autistic spectrum disorders. *Biol Psychiatry*. 2007;61(4):492-7.
- 48 Sadowska J, Cierebiej M. Evaluation of the nutrition manner and nutritional status of children with autism. Preliminary investigations. *Pediatrics Współczesna. Gastroenterologia, Hepatologia i Żywnienie Dziecka*. 2011;13(3):155-60.
- 49 Xia W, Zhou Y, Sun C et al. A preliminary study on nutritional status and intake in Chinese children with autism. *Eur J Pediatr*. 2010;169(10):1201-6.
- 50 Herndon AC, Di Guiseppi C, Johnson SL et al. Does nutritional intake differ between children with autism spectrum disorders and children with typical development? *J Autism Dev Disord*. 2009;39:212-22.
- 51 Hediger ML, England LJ, Molloy CA, et al. Reduced bone cortical thickness in boys with autism or autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord*. 2008; 38: 848-56.
- 52 Neumeyer AM, Gates A, Ferrone C, et al. Bone Density in Peripubertal Boys with Autism Spectrum Disorders. *J Autism Dev Disord*. 2013; 43(7):1623-9.
- 53 Moore C, Murphy MM, Keast DR, et al. Vitamin D intake in the United States. *J Am Diet Assoc*. 2004;104:980-83.

- 54 Lindsay RL, Eugene Arnold L, Aman MG, et al. Dietary status and impact of risperidone on nutritional balance in children with autism: a pilot study. *J Intellect Dev Disabil.* 2006;31(4):204-9.
- 55 Sutor CW, Gleason PM. Using dietary reference intake based methods to estimate the prevalence of inadequate nutrient intake among school-aged children. *J Am Diet Assoc.* 2002;102:530-36.
- 56 Briefel R, Johnson CJ. Secular trends in dietary intake in the United States. *Annu Rev Nutr.* 2004;24:401-431.
- 57 Dosman CF, Brian JA, Drmic IE, et al. Children with autism: effect of iron supplementation on sleep and ferritin. *Pediatr Neurol.* 2007;36(3):152-58.
- 58 Bilgiç A, Gürkan K, Türkoğlu S. et al. Iron deficiency in preschool children with autistic spectrum disorders. *Res Autism Spectr Disord.* 2010;4(4):639-44.
- 59 Reynolds A, Krebs NF, Stewart PA, et al. Iron status in children with autism spectrum disorder. *Pediatrics.* 2012;130 Suppl 2:S154-9.
- 60 Graf-Myles J, Farmer C, Thurm A, et al. Dietary adequacy of children with autism compared with controls and the impact of restricted diet. *J Dev Behav Pediatr.* 2013;34(7):449-59.
- 61 Johnson CR, Turner K, Stewart PA, et al. Relationships Between Feeding Problems, Behavioral Characteristics and Nutritional Quality in Children with ASD. *J Autism Dev Disord.* 2014. doi: 10.1007/s10803-014-2095-9. Published online: 25 March 2014.
- 62 Varela-Moreiras G, Avila J, Cuadrado C, et al. Evaluation of food consumption and dietary patterns in Spain by the Food Consumption Survey: updated information. *Eur J Clin Nutr.* 2010;64:S37-S43.

Table 1 Main characteristics of the children with autism spectrum disorder (ASD) and typically developing (TD) children *

Main characteristics	ASD Children (n= 105)			TD Children (n= 495)			(95%CI)**	p-value				
	n(%)			n(%)								
	Total	Mean (SD) Girls	Boys	Total	Mean (SD) Girls	Boys	Total	Girls	Boys	Total	Girls	Boys
	105(100)	12(11)	93(89)	495(100)	229(46)	266(54)						
Age (months)	93.68 (14.76)	100.58 (17.47)	93.78 (14.24)	95.46 (13.51)	96.34 (13.24)	94.71 (13.72)	-4.67, 1.11	-3.61, 12.09	-5.21, 1.35	.22	.29	.25
Weight (Kg)	28.3 (7.64)	29.19 (6.98)	28.19 (7.75)	29.77 (7.04)	29.90 (7.29)	29.65 (6.83)	-2.98, 0.04	-4.95, 3.53	-3.14, 0.22	.05	.74	.08
Height (cm)	126.62 (9.54)	126.92 (9.30)	126.58 (9.62)	129.10 (9.03)	128.66 (8.76)	129.48 (9.25)	-4.40, -0.55	-6.86, 3.39	-5.11, -0.69	.012	.54	.004
BMI (Kg/m2)	17.42 (3.06)	17.88 (2.62)	17.36 (3.12)	17.67 (2.65)	17.84 (2.72)	17.52 (2.60)	-0.89, 0.39	-1.54, 1.62	-0.89, 0.58	.44	.96	.67
BMI z-score	0.69 (1.50)	1.02 (1.23)	0.65 (1.53)	0.82 (1.20)	0.89 (1.19)	0.76 (1.20)	-0.51, 0.11	-0.56, 0.82	-0.46, 0.24	.37	.71	.53
Kcal/day	1955 *288+	2056 (345)	1942 (279)	1961 (288)	1975 (292)	1948 (283)	-81.46, 41.47	-90.89, 252.89	-72.80, 60.80	.86	.62	.85
HEI	65.32 (10.79)	65.69 (9.95)	65.27 (10.94)	66.17 (10.22)	67.01 (10.04)	65.45 (10.34)	-3.03, 1.33	-7.18, 4.54	-2.67, 2.31	.43	.66	.89
Food variety score	3.72 (2.60)	3.50 (2.71)	3.75 (2.61)	3.53 (2.31)	3.44 (2.29)	3.62 (2.31)	-0.31, 0.69	-1.29, 1.41	-0.44, 0.71	.45	.93	.65

*Student's t-test was used to compare the values for ASD and TD children ($p < 0.05$ was considered significant).

**95%CI for estimated mean differences

HEI: Healthy Eating Index. BMI: Body mass index

Table 2 Comparison of the mean nutrient intakes in children with autism spectrum disorder (ASD) and typically developing (TD) children

NUTRIENTS	ASD (n=105)	TD (n=495)	Mean	<i>p</i> -value
	mean (SD) min.-max.	mean (SD) min.-max.	difference 95%CI	
Protein (% TEV)	16.63 (3.65) 10.42 - 32.9	16.33 (2.44) 10.64 - 30.05	0.30 [-1.039, 0.439]	.42
Carbohydrates (% TEV)	44.91 (5.10) 31.88 - 65.05	45.08 (4.39) 29.24 - 57.64	-0.17 [-0.890, 1.229]	.75
Fat (% TEV)	36.65 (4.87) 18.77 - 48.31	36.93 (4.35) 24.25 - 54.08	-0.27 [-0.745, 1.288]	.59
Fiber (g)	17.43 (5.76) 3.6 - 33	16.02 (4.09) 6.2 - 33.1	1.41 [0.24, 2.58]	.02
Thiamin (mg)	1.32 (0.47) 0.53 - 3.3	1.25 (0.36) 0.56 - 3.2	0.06 [-0.160, 0.035]	.21
Riboflavin (mg)	1.81 (0.70) 0.63 - 4.0	1.78 (0.49) 0.77 - 4.0	0.03 [-0.175, 0.112]	.67
Niacin (mg)	31.39 (8.63) 6.6 - 56.2	31.46 (6.82) 15.1 - 65	-0.07 [-1.698, 1.850]	.93
Vit. B6 (mg)	2.00 (0.71) 0.79 - 4.8	1.88 (0.65) 0.69 - 5.4	0.12 [-0.03, 0.27]	.11
Folate (mcg)	236.11 (89.06) 104 - 610	217.62 (70.29) 63 - 592	18.49 [0.20, 36.79]	.04
Vit. B12 (mcg)	5.38 (3.94) 0.23 - 36.1	5.36 (3.45) 0.91 - 49.8	0.02 [-0.80, 0.84]	.96
Ascorbic acid (mg)	94.85 (50.34) 15.5 - 251	88.67 (43.01) 15.3 - 298	6.18 [-4.25, 16.63]	.24
Vit. A (mcg)	924.61 (982.81) 162 - 9033	810.42 (715.11) 169 - 12807	114.19 [-85.95, 314.35]	.26
Vit. D (mcg)	2.27 (1.84) 0.15 - 8.4	2.17 (1.60) 0.1 - 11.3	0.09 [-0.29, 0.48]	.61
Vit. E (mg)	8.63 (3.37) 2.6 - 20.2	7.55 (3.08) 2.4 - 21.1	1.07 [-0.37, 1.78]	.001
Vit. K (mcg)	109.75 (77.57) 4.1 - 582	86.30 (43.57) 19.5 - 327	23.44 [7.96, 38.93]	.003
Pantothenic acid (mg)	4.90 (1.37) 2.2 - 10.2	4.98 (1.04) 2.4 - 10.26	-0.08 [-0.36, 0.20]	.57
Biotin (mcg)	24.35 (10.37) 6.9 - 70.6	25.44 (9.28) 5.5 - 99.4	-1.08 [-3.25, 1.08]	.32
Calcium (mg)	800.86 (358.31) 205 - 2362	889.8 (215.60) 391 - 1754	-88.93 [-160.78, -17.09]	.02
Phosphorus (mg)	1261.87 (327.19) 613 - 2165	1302.08 (233.81) 706 - 2133	-40.21 [106.73, 26.31]	.23
Iron (mg)	13.56 (4.66) 5.4 - 28.4	12.22 (3.16) 4.9 - 31.7	1.33 [0.39, 2.28]	.006
Iodine (mcg)	80.50 (30.30) 0.94 - 227	85.83 (22.53) 37.6 - 212	-5.32 [-11.51, 0.86]	.09
Zinc (mg)	9.33 (2.74) 2.5 - 23.5	8.85 (1.97) 4.3 - 24.9	0.47 [-0.08, 1.03]	.09
Magnesium (mg)	262.88 (65.93) 158 - 516	249.81 (48.26) 113 - 507	13.06 [-0.37, 26.50]	.06
Sodium (mg)	2126.49 (764.29) 538 - 4398	2275.24 (562.94) 1010 - 3998	-148.74 [-304.59, 7.10]	.06
Potassium (mg)	2667.20 (663.65) 1215 - 5781	2550.32 (481.11) 1247 - 4734	116.88 [-251.984, 18.224]	.09
Fluorine (mcg)	216.6 (109.89) 12 - 679	232.36 (81.81) 29 - 576	-15.77 [-38.22, 6.65]	.17

ASD: autism spectrum disorder; TD: typically developing; TEV: total energy value; Vit.: vitamin.

^a Student's t-tests were used to test the significance of differences between the case and control variables.

Two-tailed alpha, $p < 0.05$

TABLE 3 Linear multiple regression analysis. Beta (β) coefficients and 95% confidence interval (CI) are interpreted as the mean difference in intake between children with ASD vs. typically developing (TD) children.*

	Crude		Multivariable 1		Multivariable 2		Multivariable 3		Multivariable 4	
	coeff.	95%CI	coeff.	95%CI	coeff.	95%CI	coeff.	95%CI	coeff.	95%CI
HEI	-0.99	-3.16, 1.19	-0.46	-2.72, 1.8	-0.24	-2.51, 2.03	-0.28	-2.51, 1.94	-0.86	-3.26, 1.54
Cereals (g)	-21.02	-32.57, -9.48**	-22.75	-33.96, -11.55**	-19.43	-30.25, -8.61**	-18.98	-28.65, -9.31**	-20.01	-30.45, -9.58**
Legumes (g)	38.03	23.29, 52.77**	39.36	24.02, 54.69**	39.34	23.9, 54.77**	39.28	23.84, 54.72**	21.17	4.98, 37.36*
Vegetables (g)	23.96	7.6, 40.33*	28.29	11.61, 44.97**	31.42	14.87, 47.97**	31.47	14.92, 48.02**	22.52	4.77, 40.28*
Fruits (g)	8.35	-15.25, 31.95	7.08	-17.4, 31.56	11.41	-13.03, 35.85	11.37	-13.09, 35.83	-0.61	-26.87, 25.66
Dairy products (g)	-82.86	-118.61, -47.12**	-95.76	-132.7, -58.83**	-92.92	-129.85, -55.99**	-92.30	-128.66, -55.95**	-40.84	-78.46, -3.22*
Meat (g)	7.11	-3.45, 17.68	6.26	-4.59, 17.11	8.06	-2.67, 18.79	8.29	-2.16, 18.74	6.98	-4.29, 18.25
Fish (g)	-0.19	-8.28, 7.91	0.17	-8.2, 8.55	1.16	-7.24, 9.56	1.14	-7.26, 9.55	0.57	-8.5, 9.64
Eggs (g)	3.05	-0.19, 6.29	3.05	-0.32, 6.42	3.25	-0.14, 6.64	3.31	-0.03, 6.64	2.32	-1.27, 5.92
Sweets (g)	-4.30	-9.03, 0.42	-3.70	-8.62, 1.21	-4.14	-9.08, 0.79	-4.07	-8.94, 0.8	-3.26	-8.51, 2
Protein (% TEV)	0.30	-0.27, 0.87	0.31	-0.28, 0.9	0.33	-0.27, 0.92	0.32	-0.27, 0.91	0.43	-0.21, 1.06
Carbohydrates (%TEV)	-0.17	-1.12, 0.78	-0.07	-1.07, 0.92	-0.09	-1.08, 0.91	-0.09	-1.09, 0.91	-0.56	-1.63, 0.51
Fat (% TEV)	-0.27	-1.21, 0.67	-0.41	-1.38, 0.57	-0.43	-1.41, 0.55	-0.41	-1.38, 0.56	0.03	-1.01, 1.07
Fiber	1.41	0.48, 2.35*	1.51	0.59, 2.43*	1.80	0.91, 2.7**	1.83	0.99, 2.67**	1.20	0.3, 2.09*
Thiamin (mg)	0.06	-0.02, 0.14	0.06	-0.02, 0.14	0.08	0, 0.16*	0.08	0.01, 0.16*	0.05	-0.03, 0.13
Riboflavin (mg)	0.03	-0.08, 0.14	0.02	-0.1, 0.13	0.05	-0.06, 0.16	0.05	-0.06, 0.16	0.06	-0.06, 0.17
Niacin (mg)	-0.08	-1.59, 1.44	-0.21	-1.69, 1.27	0.33	-1.06, 1.72	0.38	-0.91, 1.67	0.37	-1.02, 1.76
Vit. B ₆ (mg)	0.12	-0.02, 0.26	0.15	0, 0.29*	0.18	0.03, 0.32*	0.18	0.04, 0.32*	0.16	0.01, 0.31*
Folate (mcg)	18.49	2.9, 34.09*	21.21	5.64, 36.79*	25.51	10.2, 40.82	25.87	11.06, 40.68**	21.63	5.68, 37.59*
Vit. B ₁₂ (mcg)	0.02	-0.73, 0.77	-0.03	-0.8, 0.74	0.09	-0.69, 0.86	0.10	-0.68, 0.87	0.34	-0.49, 1.17
Ascorbic acid (mg)	6.19	-3.18, 15.55	7.55	-2.06, 17.16	9.88	0.43, 19.33*	9.95	0.53, 19.38*	6.86	-3.29, 17.01
Vit. A (mcg)	114.20	-47.94, 276.34	97.25	-70.26, 264.75	123.62	-43.93, 291.17	125.06	-41.92, 292.03	162.01	-17.99, 342.01
Vit. D (mcg)	0.10	-0.25, 0.45	0.10	-0.26, 0.46	0.13	-0.23, 0.49	0.14	-0.22, 0.49	0.16	-0.23, 0.55
Vit. E (mg)	1.08	0.41, 1.74*	1.04	0.36, 1.72*	1.21	0.54, 1.88**	1.23	0.59, 1.87**	1.00	0.31, 1.68*
Vit. K (mcg)	23.45	12.66, 34.24**	24.49	13.44, 35.54**	26.49	15.48, 37.49**	26.68	15.87, 37.49**	23.48	11.83, 35.13**
Pantothenic acid (mg)	-0.08	-0.32, 0.15	-0.13	-0.37, 0.1	-0.06	-0.29, 0.16	-0.06	-0.26, 0.15	0.08	-0.14, 0.3
Biotin (mcg)	-1.09	-3.09, 0.91	-1.45	-3.48, 0.59	-1.31	-3.36, 0.74	-1.27	-3.27, 0.74	-0.44	-2.6, 1.71
Calcium (mg)	-88.93	-140.93, -36.93**	-111.12	-163.83, -58.42**	-101.18	-153, -49.36**	-99.65	-148.81, -50.49**	-29.16	-79.97, 21.65
Phosphorus (mg)	-40.21	-93.5, 13.08	-55.22	-107.84, -2.6*	-37.68	-87.69, 12.32	-35.48	-79.45, 8.5	6.35	-40.24, 52.93
Iron (mg)	1.33	0.6, 2.07**	1.38	0.65, 2.1**	1.61	0.9, 2.31**	1.63	0.97, 2.29**	1.10	0.39, 1.8*
Iodine (mcg)	-5.33	-10.41, -0.25*	-6.46	-11.58, -1.34*	-5.09	-10.11, -0.08*	-4.98	-9.82, -0.13*	-3.26	-8.47, 1.96
Zinc (mg)	0.48	0.03, 0.93*	0.40	-0.04, 0.85	0.53	0.1, 0.96*	0.55	0.16, 0.94*	0.49	0.07, 0.91*
Magnesium (mg)	13.07	2.14, 23.99*	12.90	2.13, 23.66*	16.33	5.98, 26.68*	16.73	7.32, 26.14**	10.46	0.4, 20.52*
Sodium (mg)	-148.75	-275.95, -21.55*	-171.60	-297.47, -45.73*	-129.06	-248.79, -9.34*	-124.04	-230.82, -17.26*	-61.94	-176.38, -52.51*
Potassium (mg)	116.88	7.68, 226.08*	106.58	-3.03, 216.18	143.87	38.93, 248.8*	147.42	49.68, 245.16*	150.94	45.48, 256.41*
Fluorine (mcg)	-15.77	-34.2, 2.66	-21.28	-40.14, -2.42*	-18.40	-37.12, 0.31	-17.90	-35.83, 0.03	-14.10	-33.42, 5.23

ASD: autism spectrum disorder; TD: typically developing; TEV: Total energy value; Vit.: vitamin.

Multivariable 1: adjusted for age (continuous) and sex.

Multivariable 2: also adjusted for weight (continuous) and height (continuous).

Multivariable 3: also adjusted for total energy intake (continuous).

Multivariable 4: also adjusted for diet type (gluten-free/casein free vs. common diet)

Level of significance * $p < 0.05$, ** $p < 0.001$.

* The intake of typically developing (TD) children is given as the reference (zero values).

TABLE 4 Nutritional inadequacy of intakes compared with recommendations in children with autism spectrum disorder (ASD) and typically developing (TD) children in percentages. Crude odds ratios (ORs)

	ASD children (n=105)	TD children (n=495)	OR	95%CI	<i>p-value</i>
Protein (%)	13 (12%)	37 (7.47%)	1.75	0.89 , 3.42	.14
Carbohydrates (%)	96 (91%)	433 (87.47%)	1.53	0.73 , 3.18	.33
Fat (%)	75 (71%)	344 (69.49%)	1.10	0.69 , 1.75	.78
Fiber (g)	95 (90%)	480 (96.97%)	0.30	0.13 , .68	.004
Thiamin (mg)	1 (1%)	2 (0.40%)	2.37	0.21 , 26.38	.48
Riboflavin (mg)	4 (4%)	1 (0.20%)	19.56	2.16 , 176.88	.008
Niacin (mg)	1 (1%)	0 (0.00%)	-	-	.18
Vit. B6 (mg)	1 (1%)	3 (0.61%)	1.58	0.16 , 15.31	.54
Folate (mcg)	17 (16%)	84 (16.67%)	0.95	0.53 , 1.67	.96
Vit. B12 (mcg)	1 (1%)	0 (0.00%)	-	-	.18
Ascorbic acid (mg)	10 (10%)	32 (6.46%)	1.52	0.72 , 3.20	.36
Vit. A (mcg)	12 (11%)	23 (4.65%)	2.96	1.42 , 6.19	.004
Vit. D (mcg)	87 (83%)	417 (84.24%)	0.90	0.52 , 1.59	.84
Vit. E (mg)	18 (17%)	139 (28.08%)	0.53	0.31 , 0.91	.03
Vit. K (mcg)	12 (11%)	51 (10.30%)	1.12	0.58 , 2.19	.87
Pantothenic acid (mg)	1 (1%)	0 (0.00%)	-	-	.18
Biotin (mcg)	4 (4%)	6 (1.21%)	3.23	0.89 , 11.65	.08
Calcium (mg)	34 (32%)	56 (11.31%)	3.75	2.29 , 6.15	<.001
Phosphorus (mg)	0 (0%)	0 (0.00%)	-	-	-
Iron (mg)	3 (3%)	9 (1.82%)	1.59	0.42 , 5.97	.43
Iodine (mcg)	66 (63%)	325 (65.66%)	0.89	0.57 , 1.37	.66
Zinc (mg)	1 (1%)	3 (0.61%)	1.58	0.16 , 15.31	.54
Magnesium (mg)	0 (0%)	1 (0.20%)	0.00	-	1.00
Sodium (mg)	101 (96%)	495 (100.00%)	0.00	-	.012
Potassium (mg)	4 (4%)	6 (1.21%)	3.23	0.89 , 11.65	.08
Fluorine (mcg)	105 (100%)	495 (100.00%)	-	-	-

ASD: autism spectrum disorder; TD: typically developing; Vit.: vitamin

TABLE Logistic regression analysis. Inadequacy of nutrient intakes in children with ASD diets compared with DRIs or nutritional targets using the probabilistic approach (OR and 95% CI).

	Crude		Multivariable 1		Multivariable 2		Multivariable 3		Multivariable 4	
	OR.	95%CI	OR.	95%CI	OR.	95%CI	OR.	95%CI	OR.	95%CI
Inadequacy RDIs / 1(ref)			1(ref)		1(ref)		1(ref)		1(ref)	
Nutritional targets										
HEI	1.45	0.67, 3.16	1.39	0.62, 3.13	1.28	0.57, 2.91	1.32	0.58, 3.01	1.31	0.54, 3.19
Protein (% TEV)	1.75	0.89, 3.42	1.50	0.74, 3.02	1.59	0.78, 3.24	1.59	0.78, 3.24	1.72	0.81, 3.66
Carbohydrates (% TEV)	1.53	0.73, 3.18	1.53	0.72, 3.25	1.57	0.73, 3.36	1.57	0.73, 3.36	1.57	0.69, 3.57
Fat (% TEV)	1.10	0.69, 1.75	1.06	0.66, 1.72	1.09	0.67, 1.78	1.09	0.67, 1.78	1.41	0.81, 2.44
Fiber (g)	0.30	0.13, 0.68*	0.27	0.11, 0.68*	0.23	0.09, 0.59*	0.20	0.07, 0.52*	0.28	0.09, 0.82*
SFA (% TEV)	0.09	0.02, 0.34**	0.10	0.02, 0.42*	0.10	0.02, 0.42*	0.07	0.01, 0.36*	0.37	0.04, 3.47
MUFA (% TEV)	1.13	0.66, 1.95	1.08	0.62, 1.91	1.10	0.62, 1.94	1.10	0.62, 1.94	1.20	0.64, 2.24
PUFA (% TEV)	1.95	1.26, 3.01*	2.07	1.31, 3.27*	2.15	1.36, 3.42*	2.17	1.37, 3.45**	1.84	1.13, 3.01*
PUFA+MUFA/SFA	0.57	0.35, 0.93*	0.47	0.29, 0.78*	0.48	0.29, 0.8*	0.48	0.29, 0.8*	0.64	0.38, 1.08
PUFA/MUFA	0.36	0.23, 0.57**	0.32	0.2, 0.51**	0.31	0.19, 0.5**	0.31	0.19, 0.5**	0.42	0.25, 0.72*
PUFA ω -6	1.27	0.73, 2.21	1.27	0.72, 2.25	1.18	0.66, 2.10	1.17	0.65, 2.09	1.05	0.57, 1.92
PUFA ω -3 ¹	>1	–	>1	–	>1	–	>1	–	>1	–
PUFA ω -6/ PUFA ω -3	0.54	0.23, 1.25	0.64	0.26, 1.54	0.67	0.27, 1.62	0.66	0.27, 1.61	0.67	0.25, 1.78
Cholesterol	0.95	0.43, 2.11	0.82	0.35, 1.9	0.87	0.37, 2.03	0.87	0.37, 2.04	1.02	0.39, 2.7
Thiamin (mg)	2.37	0.21, 26.38	7.67	0.58, 101.84	6.62	0.48, 91.31	6.37	0.44, 91.72	40.25	1.41, 1147.43*
Riboflavin (mg)	19.56	2.16, 176.88*	11.86	1.31, 107.63*	8.77	0.91, 84.42	9.52	0.84, 108.36	13.08	1.04, 164.13*
Niacin ¹ (mg)	>1	–	>1	–	>1	–	>1	–	>1	–
Vit. B ₆ (mg)	1.58	0.16, 15.31	1.86	0.16, 21.42	1.35	0.12, 15.48	1.41	0.12, 17.4	2.81	0.2, 39.03
Folate (mcg)	0.95	0.53, 1.67	0.95	0.52, 1.72	0.79	0.43, 1.47	0.79	0.41, 1.49	0.95	0.48, 1.88
Vit. B ₁₂ ¹ (mcg)	>1	–	>1	–	>1	–	>1	–	>1	–
Ascorbic acid (mg)	1.52	0.72, 3.2	1.99	0.89, 4.44	1.76	0.78, 3.97	1.79	0.79, 4.06	2.60	1.12, 6.03*
Vit. A (mcg)	2.65	1.27, 5.51*	2.44	1.12, 5.31*	2.06	0.93, 4.56	2.12	0.93, 4.83	2.29	0.94, 5.61
Vit. D (mcg)	0.90	0.52, 1.59	0.94	0.52, 1.69	0.91	0.5, 1.66	0.91	0.5, 1.66	0.84	0.45, 1.57
Vit. E (mg)	0.53	0.31, 0.91*	0.52	0.29, 0.91*	0.44	0.24, 0.78*	0.42	0.23, 0.77*	0.42	0.22, 0.82*
Vit. K (mcg)	1.12	0.58, 2.19	1.14	0.57, 2.28	0.94	0.46, 1.93	0.95	0.46, 1.97	1.28	0.6, 2.73
Pantothenic acid ¹ (mg)	>1	–	>1	–	>1	–	>1	–	>1	–
Biotin (mcg)	3.23	0.89, 11.65	4.61	1.1, 19.33*	4.47	1.05, 18.98*	4.68	1.07, 20.43*	4.68	0.95, 22.92
Calcium (mg)	3.75	2.29, 6.15**	5.27	3, 9.25**	5.21	2.95, 9.2**	5.57	3.11, 9.99**	3.26	1.69, 6.31**
Phosphorus ¹ (mg)	1.00	–	1.00	–	1.00	–	1.00	–	1.00	–
Iron (mg)	1.59	0.42, 5.97	2.17	0.48, 9.73	1.84	0.4, 8.48	2.18	0.44, 10.8	7.09	1.09, 46.26*
Iodine (mcg)	0.89	0.57, 1.37	0.96	0.6, 1.53	0.88	0.55, 1.42	0.88	0.54, 1.43	0.77	0.46, 1.3
Zinc (mg)	1.58	0.16, 15.31	1.86	0.16, 21.42	0.97	0.08, 11.44	0.81	0.05, 11.88	1.77	0.11, 29.81
Magnesium ¹ (mg)	0.00	–	0.00	–	0.00	–	0.00	–	0.00	–
Sodium ¹ (mg)	0.53	0.34, 0.83*	0.48	0.30, 0.79*	0.55	0.33, 0.91*	0.48	0.28, 0.86*	0.49	0.27, 0.90*
Potassium (mg)	3.23	0.89, 11.65	4.50	1.07, 18.87*	2.37	0.53, 10.56	2.36	0.42, 13.13	3.89	0.59, 25.65
Fluorine ² (mcg)	1.00	–	1.00	–	1.00	–	1.00	–	1.00	–

ASD: autism spectrum disorder; TD: typically developing; TEV: Total energy value; Vit.: vitamin

Multivariable 1: adjusted for age (continuous) and sex.

Multivariable 2: also adjusted for weight (continuous) and height (continuous).

Multivariable 3: also adjusted for total energy intake (continuous).

Multivariable 4: also adjusted for diet type

Level of significance * $p < 0.05$, ** $p < 0.001$.

¹ The majority or all the children in both groups met the recommendations.

² The majority or all the children in both groups failed to meet the recommendations.

For niacin, vitamin B₁₂ and pantothenic acid, the OR was much higher than 1. For phosphorus, magnesium and fluorine, they all met the recommendations, which made it difficult to apply the logistic model. ASD status was not significant in any model (p-value=1)

9.8

Salvador Marí-Bauset, Agustín Llopis-González, Itziar Zazpe,
Amelia Mari-Sanchis, and María Morales Suárez-Varela

**“Fat intake in children with autism disorder in
Mediterranean area. Valencia (Spain)”.**

(Sometida a revisión en *J Child Neurol*)

Journal of Child Neurology

Fat intake in children with autism spectrum disorder in the Mediterranean Region (Valencia, Spain)

Journal:	<i>Journal of Child Neurology</i>
Manuscript ID:	Draft
Manuscript Type:	Original Article
Date Submitted by the Author:	n/a
Complete List of Authors:	Morales, Maria; University of Valencia, Medicine Preventive and Public Health
Keywords:	Autism, Autism Spectrum Disorder, Fatty acids, Fat intake, ω -6 polyunsaturated fatty acids, ω -3 polyunsaturated fatty acids

SCHOLARONE™
Manuscripts

Fat intake in children with autism spectrum disorder in the Mediterranean Region (Valencia, Spain)

Mari-Bauset Salvador, DPhar¹ Llopis-González Agustín, PhD^{1,2,3} Zazpe Itziar, MD, PhD^{4,5} Mari-Sanchis Amelia,MD⁶ and Morales Suárez-Varela María, MD, PhD^{1,2,3}

¹Unit of Public Health and Environmental Care, Department of Preventive Medicine, University of Valencia, Valencia, Spain

²CIBER – Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Spain

³Center for Public Health Research (CSISP-FISABIO), Valencia, Spain

⁴Department of Nutrition and Food Sciences and Physiology, University of Navarra, Navarra, Spain

⁵CIBER – Obesidad y Nutricion (CIBERObn), Spain

⁶Clinical Nutrition and Dietetics Unit, Navarra Hospital Complex, Navarra, Spain

Corresponding to:

Maria M. Morales Suarez Varela MD, PdD.

Unit of Public Health and Environmental Care.

Department of Preventive Medicine. University of Valencia.

Avd. Vicente Andres Estellés s/n, 46100 Burjassot, Valencia (Spain) Tel.: +34 963544951

e-mail: maria.m.morales@uv.es

There are 4042 words in this manuscript

Abstract

Autism spectrum disorder in children has been associated with alterations in fat intake and fat quality. This matched case-control study used 3-day food records with 105 children with autism spectrum disorder and 495 typically developing 6-9-year-old children in Valencia (Spain). Differences between means, proportions, linear and logistic regression analyses respectively compared intakes between groups and with nutritional recommendations. Children with autism spectrum disorder had lower saturated fatty acids and ω -3 polyunsaturated fatty acids intakes. Both groups had slightly higher total fat and cholesterol intakes than Spanish recommendations. Risk of non-adherence in autism spectrum disorder individuals was higher for polyunsaturated fatty acids and lower for the polyunsaturated fatty acids / saturated fatty acids ratio. Both groups had inadequate ω -6 intakes, low ω -3 intakes and high ω -6/ ω -3 ratios. Further research is required to clarify associations between autism spectrum disorder symptomatology, fat-eating patterns and health status.

Keywords:

Autism. Autism spectrum disorder. Fatty acids. Fat intake. ω -6 polyunsaturated fatty acids. ω -3 polyunsaturated fatty acids.

Introduction

Interest in the role played by diet in childhood cognitive development, behavior and mental health is increasingly growing. However, mental health problems, including neurodevelopmental disorders such as autism spectrum disorder, are complicated conditions in which environmental and nutritional factors are known to play a key role. Previous studies¹ have shown that fat (quantity and quality) performs essential metabolic functions given its involvement in numerous neuronal processes, such as growth and maintenance of cell membrane integrity, hormonal and immunological modulation, and regulation of gene expression.^{2,3} Deficiencies or imbalances in these nutrients have a significant effect on brain function, not only in the developmental phase, but also throughout life.⁴ There is some evidence to suggest that polyunsaturated fatty acids homeostasis may be altered in autism spectrum disorder as a result of deficits and/or imbalances in nutritional intake, genetic defects, alteration in the function of the enzymes involved in their metabolism, or influence of various environmental agents.⁵⁻¹² Bell¹³ et al. (2010), and that there could be an imbalance in polyunsaturated fatty acids in a subgroup of the autism spectrum disorder population. In fact, Wiest¹⁴ et al, (2009) indicate that low intake or alteration to ω -3 fatty acid metabolism may contribute to developmental disorders such as autism spectrum disorder.

Fats play an important role in certain chronic and degenerative diseases. For example, ω -3 polyunsaturated fatty acids are precursors of prostaglandin E₃, thromboxane A₃ and prostacyclins, and they have anti-inflammatory activity. However, ω -6 polyunsaturated fatty acids are precursors of prostaglandins E₁ and E₂ and thromboxanes A₁ and A₂, and have a pro-inflammatory effect,^{15,16} or a long-term weak pro-inflammatory effect which increases the risk of the aforementioned disease types.^{17,18} Indeed, adequate fat intake is an essential part of a healthy diet, and inadequate intakes may lead to the development of conditions that tend to appear in the third or fourth decade of life (cardiovascular disease, high blood pressure, diabetes, dyslipidemia, obesity, among others), or even earlier.^{19,20}

In the autism spectrum disorder condition, food selectivity, adoption of gluten-free casein-free diets and aberrant behavior patterns are factors that imply risks of both excessive and insufficient intake. As the next to systematic reviews indicate,^{21,22} food selectivity and gluten-free casein-free diet may act as a potential barrier to autism spectrum disorder individuals meeting these dietary requirement which, in turn, may make adequate neurological development difficult.

Considering all these circumstances, any analysis of fat intake must contemplate two points of view: on the one hand, fatty acids play an essential role in proper neurodevelopment, especially in childhood, the period being studied herein; on the other, imbalanced intake of fats may increase the metabolic risks associated with onset of chronic and degenerative diseases.

However, insufficient research on the pattern of lipid profile in children with autism spectrum disorder has been conducted and, surprisingly, there is relatively little information in the literature about intake of this fatty acid type and very few works have focused on spontaneous consumption through diet.

In a meta-analysis, Sharp²³ et al, (2013) found no significant differences for total fat intake. Other studies^{24,25} reported that despite their food selectivity, children with autism spectrum disorder had similar total fats intake to typically developing children. Other authors²⁶⁻²⁹ showed that children with autism spectrum disorder had lipids that did not significantly differ from recommendations. Cornis³⁰ (1998) and Souza³¹ et al. (2012) found that children with autism spectrum disorder had a higher fat intake than that recommended by the Institute of Medicine³² (2001). Bell¹³ et al (2010) reported a high ω -6/ ω -3 ratio in children with autism spectrum disorder compared to typically developing children. Gadot³³ (2008) and Lakhan³⁴ (2008) observed insufficient intake of ω -6 and ω -3 polyunsaturated fatty acids. Wertz³⁵ (2009) indicated that the estimated ω -6/ ω -3 fatty acids ratio was high.

All these results are mixed and, in light of this, we hypothesized that the association of diet with fat intake in children with autism spectrum disorder would significantly differ from that among typically developing children. Our study was conducted to assess fat intake (quantity and quality) among children with this condition. We first compared their diet to that of typically developing children and then the intake of such nutrients in each group with national recommendations.

Methods

We conducted a case-control study in Valencia, Spain, during the second half of 2013.

Participants

Children with autism spectrum disorder were recruited from special schools and elementary schools with inclusion classes for children with this disorder. Diagnoses of autism spectrum disorder were based on the Autism Diagnostic Observation Schedule-Generic (ADOS-G),^{36,37} the Autism Diagnostic Interview-Revised (ADI-R),³⁸ and the clinical opinion of experienced clinical psychologists. We considered only diagnosis, and not the severity of the disorder.

Staff of the local Education Board indicated that all the children (with and without autism spectrum disorder) attending these schools had similar socio-economic backgrounds. The local Education Board staff includes psychologists who routinely assess all the children attending these schools, which does not rule out, but reduces the risk of children with undiagnosed high-functioning autism spectrum disorder being included in the control group. Equally, these psychologists have introduced behavioral inclusive programs for food refusal, limited repertoire of accepted foods and/or high-frequency single food intake into routine practice, and have included them in the care plan for all children with autism spectrum disorder.

Invitations to participate in the study were sent by mail to candidate families, and those who responded were screened for eligibility by telephone. Those who did not respond were contacted by telephone to invite them to participate and to check their eligibility. In all cases, if they agreed to join the study and met the selection criteria, they were given an appointment for assessments. The no response rate was less than 5%. The results were compared to a matched group that was formed as eligible controls for this study. Controls were recruited by the same process and from the aforementioned elementary schools, which runs inclusion classes attended by some of the children with autism spectrum disorder.

The study was approved by the Ethics Committee of Dr. Peset University Hospital in Valencia, Spain. The following inclusion criteria were used for both groups: the child had to be aged between 6 and 9 years, and parents or legal guardians had to agree to the child's participation in the study and give written informed consent. The exclusion criteria were: use of dietary supplements or presence of any medical conditions (endocrine or metabolic diseases, among others) that might affect the child's intake; or use of nutrients and/or physical activity habits; use of any drugs (e.g., atypical antipsychotics, mood stabilizers, tricyclic antidepressants, steroids, stimulants, among others) that could modify food intake, use or requirements, or cloud and interfere with the

study results in other ways; failure to attend appointments for the study interviews or to properly complete the nutritional record. Children were not excluded for being on an intentionally limited diet, such as gluten free/casein free diet.

Data Collection

Examination Protocol and Measurements. During the appointment, data on the child's age, birth background, and medical history were collected by interviewing parents/guardians with a questionnaire. If they met the selection criteria, we proceeded to a detailed explanation of how to assess the food and drink consumed by the child and record it on the food record (see below), as this was essential to obtain reliable data. If they had any doubts about how to complete the records, they were encouraged to call a contact telephone number for further information and support. Subsequently, researchers contacted parents/guardians whenever necessary to complete missing or incomplete data.

Anthropometric measurements. During the same visit, the participating children's height and body weight were recorded by the principal investigator, a registered dietitian, using standard anthropometric techniques.³⁹ Height in cm was measured with a Seca 213® stadiometer and weight in kg with Seca 813® scales. All the measurements were obtained in duplicate and averaged. Body mass index (kg/m^2) values were calculated from heights and weights, and were converted into z-scores using WHO Anthro (v.3.2.2, January 2011).⁴⁰

Dietary assessment. Using a form provided, parents were asked to record all the foods and drinks consumed by their child over a 3-day period, including one non-working day. This type of 3-day food record is currently considered the *gold standard* method for assessing diet.^{32,41} Specifically, parents were told to record estimated portion sizes for each item ingested according to a visual guide provided to improve the accuracy of their estimates. They were also asked to collect and submit food labels showing the brand and ingredients including additives, and recipes for homemade dishes whenever possible.

To calculate intakes of calories and lipids, researchers inputted data from the food records into an open-source computer program (DIAL®) to assess diets and to manage nutritional data, developed by the Department of Nutrition and Dietetics, Complutense University of Madrid. This software is widely used in Spain and also provides the Healthy Eating Index⁴² from the data supplied. The healthy Eating Index is composed of 10 items: five are about intakes of key foods: cereals, fruit, vegetables, dairy products and meat-fish-eggs; five refer to

adherence to nutritional recommendations: intake of total fats, saturated fats, cholesterol and salt, and food variety. Individuals were then categorized into one of three groups: their diet was considered “healthy” for scores > 80 points; “needs to be improved” for 50-80 points; and “poor” for ≤ 50 points. Healthy Eating Index component 10 assesses variety in diet, with higher scores indicating an intake of a larger number of different food item types: intake of ≤ 6 food groups over 3 days corresponding to a score of 0 and of ≥ 16 food groups to a score of 10, with an intake of ≥ 11 food groups over this period (score=5); and was considered the cut-off, which indicated a strong probability of adequate micronutrient intake. For this age group, dietary recommendations in Spain are the same for boys and girls.

The program includes a list of commonly available enriched/fortified foods in Spain and additional items can be obtained from the food labels of packaged foods taken from the food labels supplied by parents. These were compared with Spanish food composition tables.^{43,44}

Using these consumed food data, we calculated the following: total energy (Kcalories); energy from total fats (% total energy value); and the dietary fat profile (% total energy value of polyunsaturated fatty acids, monounsaturated fatty acids and saturated fatty acids). Additionally, we assessed the quality of consumed fats in terms of cholesterol (mg/1000Kcal), ω -6 polyunsaturated fatty acids, ω -3 polyunsaturated fatty acids, and the polyunsaturated fatty acids + monounsaturated fatty acids/saturated fatty acids, polyunsaturated fatty acids/saturated fatty acids and ω -6 polyunsaturated fatty acids / ω -3 polyunsaturated fatty acids ratios.

Regarding assessment of the intakes of the children with autism spectrum disorder, while there were many more boys than girls among cases, which reflect the prevalence of this disorder, we noted that Spanish dietary recommendations were the same for both sexes in this age group (6-9 years).

Estimates of Nutrient Adequacy. We considered the following dietary reference intakes: estimated energy requirement for total energy, and acceptable macronutrient distribution ranges for total fat, ω -6 polyunsaturated fatty acids and ω -3 polyunsaturated fatty acids.⁴⁵⁻⁴⁷ For the other variables, we compared intakes with the corresponding nutritional targets proposed for the Spanish population.^{48,49} Children who failed to meet these dietary reference intakes or nutritional targets were categorized as being at risk of inadequate intake. The nutrient intake distributions were adjusted for day-to-day variation by a statistical modeling approach, extended by researchers at the Iowa State University.⁵⁰⁻⁵³ This procedure was employed to ensure that the data reflected usual intake. The probability of adequacy was calculated as follows: z-score = (estimated nutrient intake – estimated average requirements) / dispersion of estimated average requirements (as appropriate). The estimated average requirements cut-point method was also used to assess the prevalence of inadequacy of nutrient intakes⁵⁴.

Statistical analysis.

The children with autism spectrum disorder sample were analyzed as a whole compared to typically developing children. Measures of central tendency (mean) and dispersion (SD) were calculated for the main characteristics. Nutritional intakes (continuous variables) were compared with an independent categorical variable (autism spectrum disorder / typically developing status) with Student's t-tests. For the dichotomous categorical variables, dietary adequacy in the two groups was also compared to recommended intakes (recommendations met, not at risk vs. not met, at risk) by constructing contingency tables and calculating odds ratios. The χ^2 test (or Fisher's exact test, as appropriate) was used to assess the statistical significance of differences between groups in the proportions of children for the study variables. All the statistical tests were two-tailed and alpha was set at 0.05.

For each dietary variable, we fitted four multivariable-adjusted models to control for the following potential () also adjusted for height (continuous) and weight (continuous); 3) also adjusted for total energy intake (continuous); and 4) also adjusted for diet type (two categories: gluten-free casein-free diet and nonrestrictive diet).

Intakes in the two groups were compared by linear multiple regression after considering nutrients to be the dependent (continuous) variable, and generating the corresponding β regression coefficients and 95% confidence intervals. Assumptions of normality, linearity, homocedasticity and independence were confirmed with the Shapiro-Wilk test. Finally, logistic regression modeling was performed with adherence to dietary reference intakes and nutritional targets (recommendations met/not met) as the dependent variables. The crude and multivariate-adjusted odds ratios were estimated with 95% confidence intervals. When all, or nearly all, the children adhered to a given recommendation, the groups were split into two in relation to the median and values from the resulting compared subgroups.

Data were inputted onto an Excel spreadsheet using a double-data entry to minimize the risk of errors, and were then transferred to IBM SPSS (version 19; IBM) for the statistical analysis.

Results

One hundred and five children with autism spectrum disorder agreed to enroll in the study: 93 (89%) boys and 12 (11%) girls. The sex ratio is attributable to the higher prevalence of autism spectrum disorder in boys, as reflected in the school populations. Overall, 495 typically developing children were recruited, 266 (54%) boys and 229 (46%) girls). Table 1 shows a comparison of the main characteristics of the participants; namely, age, anthropometric parameters, total energy intake, healthy eating index and food variety score in each group, overall and according to sex. In this analysis, we found only statistically significant differences in height ($p=.01$), overall autism spectrum disorder children and autism spectrum disorder boys, but not girls, who were shorter than typically developing children. Furthermore, the results for overall autism spectrum disorder children suggest lower height and lower weight, but the differences were not significant ($p=.05$).

Table 2 presents the comparison of the crude fat intakes (quality and quantity), while Table 3 reports the linear multiple regression results. The regression analysis indicated that there were minimal differences in healthy eating index and monounsaturated fatty acids intake between groups. No significant differences were found in total fat, cholesterol, ω -6 or ω -3 intakes. However, children with autism spectrum disorder had lower intakes of saturated fatty acids ($\beta= -0.55$; 95% confidence interval: $-1.04,-0.06$) and ω -3 polyunsaturated fatty acids ($\beta=-0.01$; 95% confidence interval: $-0.03,-0.01$), and higher intakes of total polyunsaturated fatty acids ($\beta=0.61$; 95% confidence interval: $0.26,0.96$), and higher (polyunsaturated fatty acids + monounsaturated fatty acids)/ saturated fatty acids ($\beta= 0.15$; 95% confidence interval: $0.05, 0.25$), polyunsaturated fatty acids / saturated fatty acids ($\beta= 0.07$; 95% confidence interval: $0.04, 0.11$) and ω 6/ ω 3 ($\beta=7.54$; 95% confidence interval: $2.60, 12.48$) ratios than typically developing children.

Table 4 presents the risk of not meeting the DRIs and targets for the Spanish population. In children with autism spectrum disorder, the risk of not meeting these targets was higher for polyunsaturated fatty acids (odds ratio= 1.84; 95% confidence interval: $1.13, 3.01$), but lower for the polyunsaturated fatty acids / saturated fatty acids ratio (odds ratio= 0.42; 95% confidence interval: $0.25, 0.72$).

The targets for the Spanish population were used to set the cut-off points for ω -3 and ω -6 polyunsaturated fatty acids, and neither of the groups consumed more than the recommended intakes. The actual ω -3 and ω -6 polyunsaturated fatty acids intakes were very low (0.14 g vs. 0.16g of ω -3 polyunsaturated fatty acids and 3.36 g vs. 3.28 g of ω -6 polyunsaturated fatty acids for children with autism spectrum disorder and typically developing children, respectively). The ω -6 polyunsaturated fatty acids intakes not only failed to reach the lower limit of the acceptable macronutrient distribution ranges, but were much lower than this in all the autism spectrum disorder

and typically developing children. Similarly, the ω -3 polyunsaturated fatty acids intake was beyond the Spanish acceptable macronutrient distribution ranges for 100% of the children with autism spectrum disorder and for 99% of typically developing children. The ω -6/ ω -3 ratio was much higher than recommendations, and 99% of children in both groups failed to meet the target.

Given these results, groups were divided by the median split method and the dietary data were reanalyzed. In this analysis, the differences between both groups were still not significant (data not shown).

Discussion

In our study, the healthy eating index and food variety scores did not differ significantly between children with and without autism spectrum disorder, which is consistent with previous studies⁵⁵. Likewise, the healthy eating index I result reported by Johnson⁵⁶ et al. (2014) in children with autism spectrum disorder (in a study with no controls) did not differ from that obtained in our study. As for patterns of fat intake (quantity and quality), our findings differ from some reports found in the literature. More than one decade ago, Cornish³⁰ (1998) observed an imbalance in macronutrients with high lipid intakes in autistic children. More recently, previous authors^{8,57} noted significantly higher rates of dyslipidemia in children with autism spectrum disorder than in typically developing children, and these authors attributed this to either higher fat intakes or alterations in lipid metabolism. Our results are, however, similar to those of several earlier studies^{26,28,29} which found that while children with autism spectrum disorder have behavioral problems at meal times, their global intake patterns did not significantly differ from those of typically developing children. Similarly, Emond²⁷ et al. (2010) indicated similar intakes of lipids in both groups, and several authors^{24,58,59} observed no differences in the intake of energy from fats, which is in line with our study.

Concerning recommendations, several authors^{27,30,31,58,60,61} compared the nutritional intake of children with autism spectrum disorder with dietary reference intakes. Of these works, the first five conclude that most children with autism spectrum disorder had energy intakes from fats close to or higher than the acceptable macronutrient distribution ranges, while we obtained higher values than the range in both groups. Xia⁶¹ et al. (2010) noted that energy intake from fats was lower than recommended.

While many papers on polyunsaturated fatty acids have been published in recent years, most relate to either interventions with participants who are given supplements apart from their normal diets or the lipid profile in plasma. Surprisingly, there are relatively very few works in the literature on the intake of this type of fatty acid and, once again, very few have focused on spontaneous consumption through diet, which was the aim of our study.

Among the publications that discuss these issues, Gadoth³³ (2008) and Lakhan and Vieira³⁴ (2008) noted insufficient intakes of ω -6 and ω -3 polyunsaturated fatty acids in individuals with developmental and mental health disorders. Wertz³⁵ (2009) discovered that the current estimated ω -6/ ω -3 fatty acids ratio was about 20:1. The ratios in our samples (28.21 and 22.35 in autism spectrum disorder and typically developing children, respectively) were similar. This magnitude of imbalance has resulted in changes in eating habits over the last 50 years, and in the estimated ω -6/ ω -3 fatty acid ratio of around 20:1 in the typical Western diet¹. In contrast, several types of evidence have indicated that a ratio of 4:1 would be optimal¹¹. According to the results obtained

in our study, rather than decreasing ω -6 intake, there is a need to increase the intake of ω -3. Notably, Lakhan and Vieira³⁴ (2008) indicated that the general population intakes insufficient amounts of omega-3 fatty acids in developed countries, and that these levels are exceptionally deficient in patients suffering from mental disorders.

Inconsistencies between studies in this field may be related to a range of weaknesses in methodologies and analyses: failure to specify the inclusion criteria, lack of a control group, samples that are small or heterogeneous in terms of age and analyses that do not consider phenotypic variability between individuals or explore alternative explanations.

Limitations. Our study has the following limitations. First, the cross-sectional observational design limits inferences about causality. Second, we used only a 3-day food intake record in the present work. Food frequency questionnaires that measure long-term intake would have provided better estimates of dietary intakes of total fat and the distribution of energy nutrients. However, such an approach would have made data collection considerably more difficult, and the 3-day food record has been widely adopted as the standard.^{32,41} We resorted to statistical approaches to minimize any biases that may appear when using the gold standard 3-day record.

Furthermore, there are various limitations associated with the completion of records. Despite efforts made to check data, there might be errors in the intake data associated with inaccuracies in the quantities recorded (parents were asked to assess the quantity of foods, weight or volume with kitchen scales and other household measuring devices) or inputted in the database. Information on labels of packaged foods could also be incorrect or there might be errors in the nutritional assessment of certain nutrients in the computer program used to process data. Lastly, it was assumed that dietary reference intakes should be different for children with autism spectrum disorder, but no alternative recommendations have so far been proposed.

We should also stress that our findings are based on the comparison of children with autism spectrum disorder and controls from the same source population, and that children were recruited not only from the same age group, but also from the same geographical region, they had a similar socio-economic status, and data were collected in parallel (over the same time period). We also consider that our study has strong internal validity because of the low attrition rate, and we are confident that the information self-reported for the nutritional assessment is high quality since parents made much effort and showed considerable interest in the study from the outset, and received extensive training and support to complete the food records. To some extent, these factors may compensate for the limitations that selection may impose on generalizability or external validity.

Conclusions

Overall, our findings demonstrate that the diet of the children with autism spectrum disorder comes closer to the recommendations than that of controls; namely that their diet includes better quality fats, although the intake of the studied nutrients varies more widely among the children with autism spectrum disorder. Furthermore, it is important to underline that adequate fat intake generally reduces the long-term risk of chronic and neurodegenerative diseases, and can also improve the health status of individuals with autism spectrum disorder.

Accordingly, longer-term studies and clearly defining clinical characteristics need to be conducted in individuals with autism spectrum disorder in order to draw more definitive conclusions and to investigate long-term effects of imbalances in polyunsaturated fatty acids intake in autism spectrum disorder by exploring eating patterns, metabolic alterations or genetic differences. Such studies would enable us to explore whether certain nutritional requirements, especially for ω -3. It is plausible that this might be the case given the different patterns of development that characterize the disorder, and which result from a specific endophenotype related to lipid metabolism. Future research should include blinded randomized controlled trials and large enough sample sizes to investigate these intake patterns, the impact of the quantity and quality of fat intake on autistic behaviors and the nutritional status of these children, and to also open up new ways in the epigenetics field, specifically in nutrigenomics and nutrigenetics. In clinical practice, dietary assessment needs to be considered individually, together with anthropometric and laboratory data, with referral to a dietitian as and when required. More research is needed to corroborate our results.

Acknowledgements

We wish to thank the parents who generously took the time and effort to participate in the study. We also thank the head teachers of all the schools involved for their interest in and support of the study.

Author Contributions

All five coauthors of this paper have contributed significantly to the design and implementation of the study, as well as the analysis and interpretation of the results. Further, all have participated in the preparation of this manuscript and have approved the final version submitted for publication.

Declaration of Conflicting Interests

The authors declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

Funding

The authors received no financial support for the research, authorship and/or publication of this article.

Ethical Approval

The study protocol was approved by the Ethic Committee of University Hospital “Dr. Peset” (Valencia, Spain) (code 46/10). The school accepted the study and parents of children participating in the study gave written informed consent

References

1. Schuchardt JP, Huss M, Stauss-Grabo M, Hahn A. Significance of long-chain polyunsaturated fatty acids (PUFAs) for the development and behaviour of children. *Eur J Pediatr.* 2010; 169(2): 149-164.
2. Aneja A, Tierney E. Autism: the role of cholesterol in treatment *International Review of Psychiatry.* 2008; 20, 165–170.
3. Bourre JM, Dumont O, Piciotti M, et al. Essentiality of omega 3 fatty acids for brain structure and function. *World Rev Nutr Diet.* 1991; 66:103-117.
4. Uauy R, Dangour AD. Nutrition in brain development and aging: role of essential fatty acids. *Nutr Rev.* 2006; 64(5 Pt 2):S24-33.
5. Amminger GP, Berger GE, Schäfer MR, et al. Omega-3 fatty acids supplementation in children with autism: a double-blind randomized, placebo-controlled pilot study. *Biol Psychiatry.* 2007; 61(4):551-553.
6. Chauhan A, Chauhan V, Brown WT, Cohen I. Oxidative stress in autism: increased lipid peroxidation and reduced serum levels of ceruloplasmin and transferrin--the antioxidant proteins. *Life Sci.* 2004; 75(21):2539-2549.
7. James SJ, Cutler P, Melnyk S, et al. Metabolic biomarkers of increased oxidative stress and impaired methylation capacity in children with autism. *Am J Clin Nutr.* 2004; 80(6):1611-1617.
8. Meiri G, Bichovsky Y, Belmaker RH. Omega-3 fatty acid treatment in autism, *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2009; 19: 449–451.
9. Ming X, Stein TP, Brimacombe M, et al. Increased excretion of a lipid peroxidation biomarker in autism. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2005; 73(5):379-384.
10. Richardson AJ. Long-chain polyunsaturated fatty acids in childhood developmental and psychiatric disorders. *Lipids.* 2004;39 (12):1215-22
11. Simopoulos A. The importance of the ratio of omega-6/omega-3 essential fatty acids. *Biomed Pharmacother.* 2002; 8:365-79.
12. Sliwinski S, Croonenberghs J, Christophe A, et al. Polyunsaturated fatty acids: do they have a role in the pathophysiology of autism? *Neuro Endocrinol Lett.* 2006; 27(4):465-471.
13. Bell JG, Miller D, MacDonald DJ, et al. The fatty acid compositions of erythrocyte and plasma polar lipids in children with autism, developmental delay or typically developing controls and the effect of fish oil intake. *Br J Nutr.* 2010; 103(8):1160-1167.

14. Wiest MM, German JB, Harvey DJ, et al. Plasma fatty acid profiles in autism: a case-control study. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2009; 80(4): 221-7.
15. Martínez-González MÁ, Bes-Rastrollo B, Serra-Majem L, et al. The Mediterranean food pattern and the primary prevention of chronic disease: recent developments. *Nutr Revs*. 2008; 67 Suppl 1: S111-116.
16. McNamara RK, Carlson SE. Role of omega-3 fatty acids in brain development and function: potential implications for the pathogenesis and prevention of psychopathology. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2006; 75(4-5): 329-349.
17. Keys A. *Seven Countries. A Multivariate Analysis of Death and Coronary Heart Disease*. Harvard University Press. Cambridge. 1980
18. Mozaffarian D, Appel LJ, Van Horn L. Components of a cardioprotective diet: new insights. *Circulation*. 2011; 123(24): 2870-2891.
19. Must A, Anderson SE. Effects of obesity on morbidity in children and adolescents. *Nutr Clin Care*. 2003; 6(1): 4-11.
20. Must A, Barish EE, Bandini LG . Modifiable risk factors in relation to changes in BMI and fatness: what have we learned from prospective studies of school-aged children? *Intl J Obes*. 2009; 33(7):705-715.
21. Mari-Bauset, S, Zazpe, I, Mari-Sanchis A, et al. Food Selectivity in Autism Spectrum Disorders: A Systematic Review. *J Child Neurol*. 2013. (published on line 4 october) doi:10.1177/0883073813498821.
22. Mari-Bauset S, Zazpe I, Mari A, et al. Evidence of the gluten free and casein free diet in autism spectrum disorders (ASDs): a systematic review.. *J Child Neurol*. 2014 (published on line 16 april) DOI: 10.1177/0883073814531330. (Accessed on 20 april 2014).
23. Sharp WG, Jaquess DL, Lukens CT. Multi-method assessment of feeding problems among children with autism spectrum disorders. *Res Autism Spectr Disord*. 2013; 7 (1):56-65.
24. Raiten DJ, Massaro T. Perspectives on the nutritional ecology of autistic children. *J Autisms Dev Disord*. 1986; 16(2): 133-143.
25. Xia W, Zhou Y, Sun C, et al. A preliminary study on nutritional status and intake in Chinese children with autism. *Eur J Pediatr*, .2010; 169(10), 1201-1206.
26. Levy SE, Souders MC, Ittenbach RF, et al. Relationship of dietary intake to gastrointestinal symptoms in children with autistic spectrum disorders. *Biol Psychiatry*. 2007; 61(4): 492-497.
27. Emond A, Emmett P, Steer C, Golding J. Feeding symptoms, dietary patterns, and growth in young children with autism spectrum disorders. *Pediatrics*. 2010; 126(2): 337-342.

28. Johnson CR, Handen BL, Mayer-Costa M, Sacco K. Eating habits and dietary status in young children with autism. *J Dev Phys Disabil*. 2008; 20: 437–448.
29. Lockner DW, Crowe TK, Skipper BJ. Dietary intake and parents' perception of mealtime behaviors in preschool-age children with autism spectrum disorder and in typically developing children. *J Am Diet Assoc*. 2008; 108(8): 1360-1363.
30. Cornish E. A balanced approach towards healthy eating in autism. *J Hum Nutr Diet*. 1998; 11: 501-509.
31. Souza NC, Mendonca JN, Portari GV, et al. Intestinal permeability and nutritional status in developmental disorders. *Altern Ther Health Med*. 2012; 18(2): 19-24.
32. IOM (Institute of Medicine) *Dietary reference intakes: Applications in dietary assessment*. Washington, DC. National Academy Press. 2001.
33. The role of such supplementation on attention and cognitive dysfunction. *Brain Dev*. 2008; 30: 309-312.
34. Lakhan SE, Vieira KF. Nutritional therapies for mental disorders. *Nutr J*. 2008;7:2.
35. Wertz PW. Essential fatty acids and dietary stress. *Toxicol Ind Health*. 2009; 25(4-5): 279-283.
36. Le Couteur A, Haden G, Hammal D, McConachie H. Diagnosing autism spectrum disorders in pre-school children using two standardised assessment instruments: the ADI-R and the ADOS. *J Autism Dev Disord*. 2008; 38(2): 362-372.
37. Lord C, Risi S, Lambrecht L, et al. The autism diagnostic observation schedule generic: a standard measure of social and communication deficits associated with the spectrum of autism. *J Autism Dev Disord*. 2000; 30(3):205-223.
38. Lord C, Rutter M, Le Couteur A. Autism Diagnostic Interview—revised: A revised version of a diagnostic interview for caregivers of individuals with possible pervasive developmental disorders. *J Autism Dev Disord*. 1994; 24: 659–685.
39. World Health Organization. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. *Am J Hum Biol*. 1996; 8: 786-787.
40. Onis M, Onyango AW, Borghi E, et al. *Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents*. Bull World Health Organ. 2007; 85(9): 660-667.
41. Barrett-Connor E. Nutrition epidemiology: How do we know what they ate? *Am J Clin Nutr*. 1991;54: 182S-187S.
42. Kennedy ET, Ohls J, Carlso S, Fleming K. The Healthy Eating Index: design and applications. *J Am Diet Assoc*. 1995; 95: 1103-1108.

43. Mataix J. Tabla de composición de alimentos españoles (Spanish Food Composition Table), 4th ed. Granada: Universidad de Granada. 2003.
44. Moreiras O, Carbajal A, Cabrera L, Cuadrado C. *Tablas de composición de alimentos (Food Composition Tables)*, 14th ed. Madrid: Ed.Pirámide.2011.
45. IOM (Institute of Medicine). *Dietary reference intakes: Applications in dietary assessment*. Washington, DC. National Academy Press. 2000.
46. IOM (Institute of Medicine). *Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and Amino Acids*. Washington, DC: National Academy Press. 2002.
47. Murphy SP, Barr SI. Practice paper of the American Dietetic Association: using the Dietary Reference Intakes. *J Am Diet Assoc*. 2011; 111(5):762-70.
48. FESNAD. *Ingestas Dietéticas de Referencia (Dietary Reference Intakes, DRIs)*. Ed. Eunsa. 2010.
49. SENC (Sociedad Española de Nutrición Comunitaria). Objetivos nutricionales para la población española. *Rev Esp Nutr Comunitaria*. 2011; 17(4): 178-199.
50. Beaton GH. Uses and limits of the use of the Recommended Dietary Allowances for evaluating dietary intake data. *Am J Clin Nutr*. 1985; 41: 155–164.
51. Guenther PM, Kott PS, Carriquiry AL. Development of an approach for estimating usual nutrient intake distributions at the population level. *J Nutr*. 1997; 27: 1106–1112.
52. National Research Council. *Nutrient Adequacy: Assessment using Food Consumption Surveys*. Washington, DC: Subcommittee on Criteria for Dietary Evaluation. 1985.
53. Nusser SM, Carriquiry AL, Dodd KW, et al. A semiparametric transformation approach to estimating usual daily intake distribution. *J Am Stat Assoc*. 1996, 91(436): 1440–1449.
54. Carriquiry AL. Assessing the prevalence of nutrient inadequacy. *Public Health Nutr*. 1999; 2: 23-33.
55. Graf-Myles J, Farmer C, Thurm A, et al. Dietary adequacy of children with autism compared with controls and the impact of restricted diet. *J Dev Behav Pediatr*. 2013; 34 (7): 49-59.
56. Johnson CR, Turner K, Stewart PA, et al. Relationships between feeding problems, behavioral characteristics and nutritional quality in children with ASD. *J Autism Dev Disord*. 2014; 44 (9): 2175-2184.
57. Kim EK, Neggers YH, Shin CS, et al. Alterations in lipid profile of autistic boys: a case control study. *Nutr Res*. 2010; 30(4): 255-260.
58. Herndon AC, DiGiuseppi C, Johnson SL, et al. Does nutritional intake differ between children with autism spectrum disorders and children with typical development? *J Autims Dev Disord*. 2009; 39, 212-

222.

59. Shearer TR, Larson K, Neuschwander J, Gedney B. Minerals in the hair and nutrient intake of autistic children. *J Autims Dev Disord* .1982;12: 25-34.
60. Ho HH, Eaves LC, Peabody D. Nutrient intake and obesity in children with autism. *Focus Autism Other Dev Disabl Fall*. 1997;12: 187-193.
61. Xia W, Zhou Y, Sun C, et al. A preliminary study on nutritional status and intake in Chinese children with autism. *Eur J Pediatr*. 2010; 169(10): 1201-1206.

Table 1. Comparison of the main characteristics of the autism spectrum disorder and typically developing children

Main characteristics	Autism spectrum disorder children (n=105)			Typically developing children (n= 495)			(95% confidence intervals)**			p-value		
	n(%)			n(%)								
	Total	Girls	Boys	Total	Girls	Boys	Total	Girls	Boys	Total	Girls	Boys
	105(100)	12(11)	93(89)	495(100)	229(46)	266(54)						
	Mean (SD)			Mean (SD)								
Age (months)	93.68 (14.76)	100.58 (17.47)	93.78 (14.24)	95.46 (13.51)	96.34 (13.24)	94.71 (13.72)	-4.67, 1.11	-3.61, 12.09	-5.21, 1.35	.22	.29	.25
Weight (Kg)	28.3 (7.64)	29.19 (6.98)	28.19 (7.75)	29.77 (7.04)	29.90 (7.29)	29.65 (6.83)	-2.98, 0.04	-4.95, 3.53	-3.14, 0.22	.05	.74	.08
Height (cm)	126.62 (9.54)	126.92 (9.30)	126.58 (9.62)	129.10 (9.03)	128.66 (8.76)	129.48 (9.25)	-4.40, -0.55	-6.86, 3.39	-5.11, -0.69	.012	.54	.004
Body mass index (Kg/m ²)	17.42 (3.06)	17.88 (2.62)	17.36 (3.12)	17.67 (2.65)	17.84 (2.72)	17.52 (2.60)	-0.89, 0.39	-1.54, 1.62	-0.89, 0.58	.44	.96	.67
Body mass index Z-score	0.69 (1.50)	1.02 (1.23)	0.65 (-1.53)	0.82 (1.20)	0.89 (1.19)	0.76 (1.20)	-0.51, 0.11	-0.56, 0.82	-0.46, 0.24	.37	.71	.53
Kcal/day	1955 (288)	2056 (345)	1942 (279)	1961 (288)	1975 (292)	1948 (283)	-81.46, 41.47	-90.89, 252.89	-72.80, 60.80	.86	.62	.85
Healthy eating index	65.32 (10.79)	65.69 (9.95)	65.27 (10.94)	66.17 (10.22)	67.01 (10.04)	65.45 (10.34)	-3.03, 1.33	-7.18, 4.54	-2.67, 2.31	.43	.66	.89
Food variety Score	3.72 (2.60)	3.50 (2.71)	3.75 (2.61)	3.53 (2.31)	3.44 (2.29)	3.62 (2.31)	-0.31, 0.69	-1.29, 1.41	-0.44, 0.71	.45	.93	.65

*Student's t-test was used to assess the significance of differences between autism spectrum disorder and typically developing children ($p < .05$).

**95% confidence intervals for the estimated differences in the mean

Table 2. Comparison of crude fat intakes in autism spectrum disorder and typically developing children ^a

Nutrients	Autism spectrum disorder	Typically developing	Mean difference	<i>p</i> -value
	children (<i>n</i> = 105)	children (<i>n</i> = 495)		
	mean (SD) min-max	mean (SD) min-max 95%CI		
Fat (% total energy value)	36.65 (4.87) 18.77 - 48.31	36.93 (4.35) 24.25 - 54.08	-0.28 -1.29 , 0.75	.61
Cholesterol (mg/1000 Kcal)	151.22 (41.33) 41.94 - 265.23	149.70 (37.01) 58.31 - 323.76	1.52 -7.11, 10.14	.73
Saturated fatty acids (% Total energy value)	12.00 (2.59) 3.36 - 18.84	13.06 (2.08) 7.63 - 19.51	-1.06 -1.60, -0.53	< .01
Monounsaturated fatty acids (% Total energy value)	15.37 (2.76) 8.97 - 21.79	15.34 (2.25) 8.82 - 22.69	0.03 -0.54, 0.60	.91
Polyunsaturated fatty acids (% Total energy value)	5.95 (2.00) 3.03 - 16.19	5.20 (1.38) 2.76 - 10.68	0.75 0.34, 1.15	< .01
(Polyunsaturated fatty acids + Monounsaturated fatty acids) / Saturated fatty acids ratio	2.51 (0.81) 0.95 - 5.84	2.16 (0.37) 1.31 - 3.3	0.35 0.19, 0.51	< .01
Polyunsaturated fatty acids / Saturated fatty acids ratio	0.53 (0.27) 0.17 - 1.79	0.40 (0.13) 0.15 - 1.17	0.13 0.07, 0.18	< .01
ω -6 Polyunsaturated fatty acids (g)	3.36 (2.72) 0.06 - 16.50	3.28 (2.31) 0.39 - 16.40	0.08 -0.49, 0.64	.79
ω -3 Polyunsaturated fatty acids (g)	0.14 (0.08) 0.01 - 0.48	0.16 (0.11) 0.02 - 2.00	-0.02 -0.04, -0.01	.03
ω -6/ ω -3 ratio	28.21 (28.52) 1.98 - 172.41	22.35 (18.89) 1.5 - 179.49	5.86 0.11, 11.63	.04

^a Student's *t*-tests were used to assess the significance of differences between autism spectrum disorder and typically developing children (*p* < .05).

Table 3. Quantity and quality of fat intake in children with autism spectrum disorder compared to that in typically developing children. Linear multiple regression analysis. Beta regression coefficients and 95% confidence intervals.

	Crude		Multivariable 1		Multivariable 2		Multivariable 3		Multivariable 4	
	β	95% confidence intervals	β	95% confidence intervals	β	95% confidence intervals	β	95% confidence intervals	β	95% confidence intervals
Healthy eating index	-0.99	-3.16, 1.19	-0.46	-2.72, 1.8	-0.24	-2.51, 2.03	-0.28	-2.51, 1.94	-0.86	-3.26, 1.54
Fat (%Total energy value)	-0.28	-1.21, 0.67	-0.41	-1.38, 0.57	-0.43	-1.41, 0.55	-0.41	-1.38, 0.56	0.03	-1.01, 1.07
Cholesterol	1.52	-6.46, 9.49	0.26	-8.03, 8.55	0.60	-7.72, 8.92	0.61	-7.71, 8.94	1.98	-7.00, 10.95
Saturated fatty acids (%Total energy value)	-1.06	-1.52, 0.60**	-1.23	-1.71, -0.76**	-1.25	-1.73, -0.77**	-1.24	-1.72, -0.77**	-0.55	-1.04, 0.06*
Monounsaturated fatty acids (%Total energy value)	0.03	-0.47, 0.53	0.06	-0.45, 0.58	0.04	-0.48, 0.56	0.05	-0.47, 0.56	-0.06	-0.62, 0.50
Polyunsaturated fatty acids (%Total energy value)	0.75	0.43, 1.07**	0.77	0.44, 1.10**	0.79	0.46, 1.12**	0.79	0.46, 1.12**	0.61	0.26, 0.96**
(Polyunsaturated fatty acids + Monounsaturated fatty acids) / Saturated fatty acids	0.35	0.25, 0.45**	0.40	0.29, 0.50**	0.39	0.28, 0.49**	0.39	0.28, 0.49**	0.15	0.05, 0.25*
Polyunsaturated fatty acids / Saturated fatty acids	0.13	0.09, 0.16**	0.13	0.10, 0.17**	0.14	0.10, 0.17**	0.14	0.10, 0.17**	0.07	0.04, 0.11**
ω -6 Polyunsaturated fatty acids (g)	0.08	-0.43, 0.58	0.15	-0.37, 0.67	0.27	-0.25, 0.78	0.28	-0.22, 0.78	0.32	-0.22, 0.86
ω -3 Polyunsaturated fatty acids (g)	-0.02	-0.04, -0.01*	-0.01	-0.04, -0.01*	-0.01	-0.03, -0.01*	-0.01	-0.03, -0.01*	-0.01	-0.03, -0.01*
ω -6 / ω -3	5.86	1.46, 10.28*	5.93	1.34, 10.51*	6.63	2.05, 11.21*	6.65	2.08, 11.23*	7.54	2.61, 12.48*

Multivariable 1: model adjusted for age (continuous) and sex.

Multivariable 2: model also adjusted for weight (continuous) and height (continuous).

* The intake of typically developing (TD) children is given as the reference (zero values).

Multivariable 3: model also adjusted for total energy intake (continuous).

Multivariable 4: model also adjusted for diet type (Gluten free casein free vs. nonrestrictive diet)

Coefficient Typically developing children: 1 (ref)

Coefficient Autism spectrum disorder children: β .

Level of significance * $p < .05$, ** $p < .001$.

Table 4. Adjusted odds ratios for non adherence to Dietary Reference Intakes and nutritional targets in autism spectrum disorder compared to typically developing children.

Logistic regression analysis (Odds ratio and 95% confidence intervals)

Dietary reference		Crude		Multivariable 1		Multivariable 2		Multivariable 3		Multivariable 4	
intakes/Nutritional targets	6-9 years	Odds ratio	95% confidence intervals	Odds ratio	95% confidence intervals	Odds ratio	95% confidence intervals	Odds ratio	95% confidence intervals	Odds ratio	95% confidence intervals
		1 (ref)		1 (ref)		1 (ref)		1 (ref)		1 (ref)	
Inadequacy RDIs / nutritional targets											
Healthy eating index		1.45	0.67, 3.16	1.39	0.62, 3.13	1.28	0.57, 2.91	1.32	0.58, 3.01	1.31	0.54, 3.19
Fat (%Total energy value)	30-35	1.10	0.69, 1.75	1.06	0.66, 1.72	1.09	0.67, 1.78	1.09	0.67, 1.78	1.41	0.81, 2.44
Cholesterol mg/1000 kcal	100	0.95	0.43, 2.11	0.82	0.35, 1.9	0.87	0.37, 2.03	0.87	0.37, 2.04	1.02	0.39, 2.71
Saturated fatty acids (%Total energy value)	7-8	0.09	0.02, 0.34**	0.10	0.02, 0.42*	0.10	0.02, 0.42*	0.07	0.01, 0.36*	0.37	0.04, 3.47
Monounsaturated fatty acids (%Total energy value)	15-20	1.13	0.66, 1.95	1.08	0.62, 1.91	1.10	0.62, 1.94	1.10	0.62, 1.94	1.20	0.64, 2.24
Polyunsaturated fatty acids (%Total energy value)	5-7	1.95	1.26, 3.01*	2.07	1.31, 3.27*	2.15	1.36, 3.42*	2.17	1.37, 3.45**	1.84	1.13, 3.01*
(Polyunsaturated fatty acids + Monounsaturated fatty acids)	≥2	0.57	0.35, 0.93*	0.47	0.29, 0.78*	0.48	0.29, 0.8*	0.48	0.29, 0.8*	0.64	0.38, 1.08
/Saturated fatty acids											
Polyunsaturated fatty acids / Saturated fatty acids	≥0.5	0.36	0.23, 0.57**	0.32	0.2, 0.51**	0.31	0.19, 0.5**	0.31	0.19, 0.5**	0.42	0.25, 0.72*
ω-6 Polyunsaturated fatty acids(g)	5-10	1.27	0.73, 2.21	1.27	0.72, 2.25	1.18	0.66, 2.11	1.17	0.65, 2.09	1.05	0.57, 1.92
ω-3 Polyunsaturated fatty acids ¹ (g)	1-2	>1	-	>1	-	>1	-	>1	-	>1	-
ω-6 / ω-3		0.54	0.23, 1.25	0.64	0.26, 1.54	0.67	0.27, 1.62	0.66	0.27, 1.61	0.67	0.25, 1.78

Multivariable 1: model adjusted for age (continuous) and sex.

Multivariable 2: model also adjusted for weight (continuous), height (continuous).

Multivariable 3: model also adjusted for total energy intake (continuous).

Multivariable 4: model also adjusted for diet type (Gluten free casein free vs. non-restrictive diet)

Odds ratio typically developing children: 1 (ref); odds ratio autism spectrum disorder children: OR.

Level of significance * $p < .05$, ** $p < .001$.

¹No children in either group adhered to the recommendations.

9.9

Salvador Marí-Bauset, Agustín Llopis-González, Itziar Zazpe,
Amelia Mari-Sanchis, and María Morales Suárez-Varela

**“ Nutritional impact of gluten and/or casein free diets in
children with Autism Spectrum Disorder”.**

(Enviada a revisión a *J Pediatr*)

Nutritional impact of gluten and/or casein free diets in children with Autism Spectrum Disorder

Salvador Mari-Bauset, DPhar^{1,2}, Agustín Llopis-González, PhD^{1,2,5}, Itziar Zazpe,
PhD^{3,6}, Amelia Mari-Sanchis, MD⁴, and María Morales Suárez-Varela, MD,
PhD^{1,2,5}

1 Unit of Public Health and Environmental Care, Department of Preventive Medicine, University of Valencia, Valencia, Spain

2 Biomedical Research Centre Network on Epidemiology and Public Health (CIBERESP), Institute of Health Carlos III, Madrid, Spain

3 Department of Nutrition and Food Sciences and Physiology, University of Navarra, Navarra, Spain

4 Clinical Nutrition and Dietetics Unit, Navarra Hospital Complex, Navarra, Spain

5 Center for Public Health Research (CSISP), Valencia, Spain

6 Biomedical Research Centre Network on Obesity and Nutrition (CIBERObn), Physiopathology of Obesity and Nutrition, Institute of Health Carlos III, Madrid, Spain

Objectives: To investigate the impact of gluten-free and/or casein-free (GF/CF) diets on anthropometric measures and nutrient intakes among children with autism spectrum disorder (ASD).

Study design: In a matched case-control study, 3-day food records were completed for 20 ASD children on GF/CF diets for at least 3 months and 85 ASD children with non-restrictive diets between 6 and 9 years old in Valencia (Spain). The probability of intake adequacy was evaluated using estimated average requirement cut-point and probabilistic approaches. Student's t and χ^2 tests were used to assess differences among means or proportions, and linear and logistic regression to compare intakes between groups and with nutritional recommendations, respectively.

Results: We observed no significant differences between groups in age, height, Healthy Eating Index, or food variety score. However, ASD children on GF/CF diets had lower weight, BMI, and total energy intake. They also had lower intakes of saturated fatty acids (SFAs), pantothenic acid, calcium, phosphorus, and sodium; and higher intakes of polyunsaturated fatty acids, and fiber, as well as PUFA+monounsaturated fatty acids/SFA and PUFA/SFA ratios. Their adherence to recommendations was better for total fat, SFAs and the PUFA/SFA ratio, and poorer for calcium.

Conclusions: ASD children on GC/CF diets may have better quality lipid intakes but need supplementation with vitamin D and calcium and higher energy intakes, as deficits in these nutrients could be responsible for their lower weight and BMI. Longitudinal studies are required to explore long-term adherence to such diets, assessing the effect on autistic behaviors and nutritional status.

Keywords: Nutrition, growth, gluten-free, casein-free diet, Autism Spectrum Disorder

Many parents of children with ASD have turned to alternative treatments^{1,2,3} driven by their concern about the diagnosis and frustration at the lack of effectiveness of medical approaches. Often there is no sound justification for the treatments tried, but they are generally thought to be risk-free. These alternative treatments include the adoption of elimination diets, in particular gluten and/or casein-free (GF/CF) diets⁴.

In relation to this, the elimination of gluten implies the exclusion of all food items containing wheat, oats, barley or rye, that is, all flours, bread, rusks, pasta, pastries and other bakery products made with these cereals, while the elimination of casein means no intake of dairy products, namely, milk, including breast milk, yogurt, cheese, butter, cream or ice cream, among others. It is only feasible for children to follow this type of diet with a strong commitment from parents and caregivers. Special gluten and/or casein free versions of common food items are usually expensive. Further, following such a diet results in significant changes to children's routine which, in themselves, may affect their eating behaviors and further complicate the social integration of children with ASD⁵⁻⁹.

Previous studies^{2,10-14} have estimated that from 20.7 to as high as 66% of individuals with ASD follow GF/CF diets (authors citing rates of 66%, 30%, 31.1% 20.7%, 30%, and 30%, respectively). Given these figures, it is surprising how little research has been conducted on the adoption of such diets. Relatively few original studies on elimination diets have analyzed their impact on behavior in ASD.¹⁵⁻¹⁹ Among these, some studies^{20,21} have demonstrated significant improvements in an intervention vs. a control group, while another study²² reported a slight improvement in certain groups with ASD, which might be attributable to a specific endophenotype related to the diet²³. On the other hand, other studies did not find any improvement in the behavior of participants in the intervention

group^{19,24}. Hyman and colleagues²⁵ (2010), on the basis of the preliminary data, reached the same negative conclusion. Further, a narrative review²⁶ and comprehensive systematic reviews^{27,28,29} of GF/CF diets in ASD children only found anecdotal reports and case series with favorable results, while controlled trials have not confirmed the effectiveness of GF/CF diets.

We hypothesized that: 1) children with ASD on GF/CF diets would have different anthropometric measures to those of children with ASD and no intentional dietary restrictions; 2) nutrient intakes would differ between the groups; and 3) adherence to nutritional recommendations for the Spanish population would differ between the groups.

Methods

Participants

This was a case-control study carried out during the second half of 2013 in children with ASD as diagnosed by Autism Diagnostic Observation Schedule-Generic (ADOS-G)³⁰; the Autism Diagnostic Interview-Revised (ADI-R)³¹ and the clinical opinion of an experienced clinical psychologist, comparing a group on GF/CF diets with others, matched by age and sex, with no intentional dietary restrictions.

Children were recruited from the same special schools and had similar socioeconomic backgrounds. Candidate families were invited to participate by mail or telephone. The minimum ratio was two controls for each case.

Data collection

Before inclusion, we explained to parents or legal guardians the study aims and what participation would involve and obtained their informed consent. The study was approved

by the Ethics Committee of Dr Peset University Hospital in Valencia. In addition to informed consent, the inclusion criteria were: being aged between 6 and 9 years old for all participants, and cases were required to have followed an intentionally restrictive diet eliminating gluten and/or casein for at least 3 months. Exclusion criteria were: use of dietary supplements; any diagnosed health problems, such as endocrine or metabolic diseases, among others, that might affect the intake or use of nutrients and/or physical activity habits; and the taking of any drugs that could modify food intake, use or requirements; as well as failure to attend study appointments or complete the nutritional record.

All parents were interviewed using a questionnaire to elicit information on their child's age, birth background, and medical history. After inclusion, we explained how to assess dietary intake by the child and asked them to record estimated portion sizes for each item using a visual guide. They were also asked to submit food labels with ingredients, brands, and added ingredients as well as recipes for homemade dishes. In addition, they were given a telephone number to request help with the records and were contacted if there were missing or incomplete data.

At the same appointment as the interview, the child's height (in cm) and weight (in kg) were measured in duplicate by a registered dietitian using standard anthropometric techniques³² with a Seca 213® stadiometer (height) and Seca 813® scales (weight). BMIs (kg/m²) were calculated and converted to z-scores using WHO Anthro (v.3.2.2; January 2011)³³.

Dietary intake

We used a 3 day food record, currently considered the *gold standard method*^{34,35} and a

Spanish computer program (DIAL[®]) to calculate nutrient intakes. Nutritional data obtained were compared with Spanish food composition tables^{36,37}. In addition, this nutritional software calculates the HEI.

The HEI was also calculated³⁸, categorizing the diet of participants as: “healthy”, “needs to be improved” and “poor” diet for scores > 80 , $50-80$ and ≤ 50 respectively. In the food variety item, higher scores indicate an intake of a larger number of food groups: intakes of ≤ 6 and ≥ 16 food groups over 3 days corresponding to scores of 0 and 10 respectively, with an intake of ≥ 11 food groups over this period (score= 5) considered the cut-off indicating a high probability of adequate micronutrient intake.

Daily reference intakes (DRIs) include the Estimated Average Requirements (EAR), the Adequate Intakes (AI), and the Acceptable Macronutrient Distribution Ranges (AMDR)^{39,40}. The children were categorized as at risk of inadequate intake based on whether (or not) they met Spanish nutritional targets⁴¹ and DRIs⁴². For micronutrients, we used EARs or AIs for nutrients without EARs.

The intake distributions have been adjusted for day-to-day variation by a statistical modeling approach⁴³⁻⁴⁶. The probability of adequacy was calculated as follows: z-score = (estimated nutrient intake - EAR)/SD of EAR. In addition, the EAR cut-point method was used to assess the prevalence of inadequacy of nutrient intakes⁴⁷⁻⁴⁹.

Statistical analysis

Means and SDs were calculated. We used the Student's t-test to compare nutritional intakes. Further, for dichotomous categorical variables, we compared the adequacy of the diet of the children in the two groups with respect to the DRIs, calculating odds ratios (ORs) and using the χ^2 test (or Fisher exact test, as appropriate). All statistical tests were two-tailed and alpha was set at .05.

For each dietary variable, we fitted three multivariable-adjusted models controlling for: 1) age (continuous) and gender; 2) for age and gender, and additionally for weight (continuous) and height (continuous); and 3) for the aforementioned variables, and additionally for total energy intake (continuous).

To compare intakes between the groups, we used multiple linear regression considering food groups and nutrients as dependent variables (continuous), calculating regression coefficients β and 95% confidence intervals (CIs). Normality, linearity, homoscedasticity and independence of the data were confirmed with the Shapiro-Wilk test. Finally, logistic regression models were constructed with adherence to DRIs (recommendations met/not met) as the dependent variable. Crude and multivariate-adjusted ORs were estimated with 95% CIs.

The statistical analysis was performed with IBM SPSS (version 19).

Results

A total of 20 children ~~with ASD~~ on GF/CF diets and 85 ~~ASD~~ children eating non-restrictive diets, with ASD, agreed to enroll on the study (written informed consent being provided), with a higher prevalence of boys than girls. The proportion of ASD children with GC/CF diet vs. non-restrictive diet was 23.52% (95% CI 15.29, 34.20). Considering the main characteristics (Table I), we found the following differences between the groups: ASD children on GF/CF diets were more likely to have lower weights, BMI, BMI z-scores and total energy intakes.

HEI scores were similar in ASD children on GF/CF and non-restrictive diets, scores classifying the children's diets as "needs to be improved" in both cases (Table I). On the

other hand, individual scores indicated that only 2 (10%) of those on GF/CF diets and 7 (8%) of the other children with ASD had poor diets ($\chi^2=0.06$; $p=.80$). Similarly, there were no differences between the groups in the percentages of children that did not reach the cut-off for adequate food variety, 14 (70%) of those on GF/CG diets vs. 53 (62%) of those with no intentional dietary restrictions consuming ≤ 11 food groups over 3 days ($\chi^2=0.41$; $p=.52$), nor, surprisingly, in the food variety scores themselves, with means (SD) of 3.50 (2.59) vs. 3.78 (2.61) respectively; $p=.67$, while they also had lower total energy intakes

We compared the nutrient intakes in the two groups (Table II and Table III). As expected, children with ASD on GF/CF diets had significantly lower intakes of calcium, phosphorus and pantothenic acid (Table II), and higher intakes of legumes. Further, these children consumed more fiber, iron and magnesium, and less dairy products consumption, calcium, SFAs, having better PUFA+MUFA/SFA and PUFA/SFA ratios (Table III).

Nutrient inadequacy compared to the DRIs (or nutritional targets, as appropriate) was identified in both groups.

Table IV shows the risk of inadequate intakes for each of the macro and micronutrients studied. In the children on non-restrictive diets, we only found significant risks of inadequate intakes for fats, SFAs, and the PUFA/SFA ratio. On the other hand, in the GF/CF group there was a significant risk of insufficient calcium intake.

Discussion

The data confirm that the two groups were comparable in age ($p=.45$) and, in general terms, the anthropometric and nutritional results obtained are compatible with the cases following GF/CF restriction diets. Specifically, the cases had lower BMIs and total

energy and calcium intakes than their peers, their calcium intakes failing to meet recommendations and both energy and calcium are critical at this stage of growth in weight and height. On the other hand, there were no significant differences between the groups in intakes or in levels of adherence to recommendations for the Spanish population for most of the macro and micronutrients studied.

It is also true that reported intakes indicated that a higher proportion of children with ASD on GF/CF diets consumed what could be considered a healthy or “moderate” diet, with lower intakes of sodium and better quality dietary lipid profiles than their peers who also had ASD but had not been put on restrictive diets. However, there were no significant differences in either HEI overall or food variety item between groups in our study, unlike in previous studies, one finding that children with ASD on no dietary restrictions obtained significantly poorer HEI scores than those on GF/CF diets⁵⁰, and another observing a strong relationship between intentional diet restrictions in children with ASD and nutritional adequacy⁵¹.

Several studies^{8,52} have not found any significant nutritional differences between children with ASD as a function of whether or not they were on GF/CF diets. On the other hand, some authors⁵³ observed a significantly lower plasma concentration of amino acids, including tryptophan in children with ASD on GF/CF diets.

In individuals on a GF diet, higher homocysteine levels have been observed and this would tend to increase cardiovascular risk in the medium and long term as it implies deficiencies in folates and vitamin B₆,^{54,55,56}, but we did not observe deficiencies in these nutrients. Other authors⁵⁷ reported that patients on a GF diet had high intakes of proteins and lipids but low intakes of carbohydrates, fiber, calcium and iron. In line with this,

several studies^{58,59} warn about the risk of GF diets resulting in deficient intake of both macro and micronutrients, the associated restrictions making it much more difficult to achieve a balanced diet than when a broader variety of foods are consumed. However, our results also did not indicate an association between restrictive diets and a poor dietary balance overall.

On the other hand, CF diet could result in calcium deficiency⁶⁰⁻⁶³, a pattern trend we did observe in our study. In contrast, earlier research⁶⁴ indicated that 76% of patients on a CF diet had a total lipid intake within the recommended range. Bone development has been observed to be slower in children with ASD on a CF diet than among those without dietary restrictions^{65, 66}. In the more recent study, the total energy and macronutrient intakes did not differ significantly between groups, but the intakes of vitamin D, calcium and lactose were lower in children with ASD and this may be attributable to less consumption or even the elimination of milk and other dairy products⁶⁶. Consistent with this, calcium intakes were observed to be around the recommended levels (800 mg/d) among children consuming dairy products (not on elimination diets), but notably lower among those given calcium-enriched and non-calcium-enriched soya milks (550-650 mg/d and 170-200 mg/d, respectively)⁶⁷.

Research to date in this field suffers from a range of limitations. These include very small sample sizes, drawing conclusions on the basis of individuals or anecdotal information; unclear selection criteria; lack of a control group; and failure to match groups or control for age or for phenotypic variability between individuals; as well as there being no consideration of plausible alternative explanations or sources of confounding bias. In particular, it is possible in some cases that differences observed

between groups are due to ongoing development of the children or behavioral therapy they are receiving, rather than to the imposition of a GF/CF diet. In assessments of behavior and of diet based on food records, there is also a risk of bias attributable to memories of parents and other caregivers being distorted over time and a tendency to exaggerate changes when the research is not blinded. Further, results may be influenced by potential placebo effects.

Limitations of the study

One of the limitations of our study is the relatively small sample size, and this limits the statistical power to identify differences between groups. However, study is strengthened by the fact that the cases and controls were not just matched for age but also had similar characteristics in terms of socioeconomic status, area of residence, ethnic group and living conditions, and were studied in parallel over the same period of time.

We should also recognize that the generalizability and external validity of the study are limited by the selection of participants. However, we consider that our study has strong internal validity because of the low attrition rate, and we are confident that the self-reported information for the nutritional assessment is of high quality, given that parents showed great interest in the study from the outset and were provided with extensive training and support for completion of the food records. Nevertheless, there may be errors in intake data associated with portion sizes being based measurements with kitchen scales and other domestic equipment and visual estimates. Lastly, information on the labels of packaged foods is not 100% reliable and there could be as yet unknown errors in the data on nutrients in the computer program used for processing the data.

Recommendations and implications for practice

The adherence to recommendations could be attributed to greater level of care and attention given to children with ASD on GF/CF diets by parents increasingly aware of the implications of the disorder. On the other hand, until there is conclusive evidence of the benefits of GF/CF diets in ASD, they should only be introduced after the diagnosis of an intolerance or allergy to allergens in the foods that would be eliminated in such a diet. New avenues for research should be pursued in relation to GF/CF diets in children with ASD, among these, studies should be conducted to explore the hypothesis that behavioral response to GF/CF diets is determined by a specific related endophenotype.

The data we report should be taken into consideration in the development of recommendations to guide clinical activities in the area, in particular, regarding the need for an interdisciplinary approach.

Lastly, the results of dietary assessments of children with ASD need to be analyzed individually, together with anthropometric and laboratory data. We consider it very important that, in such cases that it is decided to put a child on an elimination diet, the effects must be at least as closely monitored as those of other types of intervention, to allow doctors, parents, and other caregivers to adjust the diet as appropriate and hence optimize health outcomes for the child. Health professionals should discuss these issues with parents and other caregivers, guiding them to sources known to be objective and designed for educational purposes, such as websites of government agencies, Departments or Ministries, and patient associations, to avoid being exploited and running unnecessary risks when they turn to the internet for information. More research is needed to corroborate our results.

Future research should be based on blinded randomized controlled trials, with larger sample sizes, checking the adherence to the restriction diet studied, and its impact on autistic behavior and the nutritional status of the children involved.

Acknowledgments

We want to thank the padres who generously donated their time and effort to participate in the study. We also thank the head teachers of the schools that collaborated in the study for the interest in the study.

Author Contributions

All five authors of this paper have contributed significantly to the design and implementation of the study, as well as the analysis and interpretation of the results. Further, all have participated in the preparation of this manuscript and have approved the final version submitted for publication.

Declaration of Conflicting Interests

The authors have no potential conflicts of interest to declare with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

Funding

The authors received no financial support for the research, authorship and/or publication of this article.

References

1. Levy SE , Hyman SL. Novel Treatments for autistic spectrum disorders. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2005 ; 11: 131-42.
2. Harrington JW, Rosen L, Garnecho A , Patrick PA. The gluten-free, casein-free diet in autism: Results of a preliminary double-blind clinical trial. *J Autism Dev Disord* 2006; 36: 413-20.
3. Hanson E, Kalish LA, Bunce E, Curtis C, McDaniel S, Ware J et al. Use of complementary and alternative medicine among children diagnosed with autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord* 2007; 37(4):628-36.
4. Alpert M. The autism diet. *Scientific American* 2007; 296, 19-20.
5. Sponheim E. Glutenfri diet ved infantile autism. *Tidsskr Nor Laegeforen* 1991; 111:704-7.
6. Whiteley P., Rogers J, Savery D, Shattock P. A gluten-free diet as an intervention for autism and associated disorders: preliminary findings. *Autism* 1999; 3: 45-65.
7. 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.
8. Cornish E. Gluten and casein free diets in autism: a study of the effects on food choice and nutrition. *J Hum Nutr Diet* 2002; 15 : 261-9.
9. Francis K. Autism interventions: a critical update. *Dev Med Child Neurol* 2005; 47: 493-9.
10. Wong HH , Smith RG. Patterns of complementary and alternative medical therapy use in children diagnosed with autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord* 2006; 36(7): 901-10.
11. Herndon AC, DiGuseppi C, Johnson SL, Leiferman J, Reynolds A. Does nutritional intake differ between children with autism spectrum disorders and children with typical development? *J Autism Dev Disord* 2009;39:212-22.
12. Bandini LG, Anderson SE, Curtin C, Cermak S, Evans EW, Scampini R, et al. Food

- selectivity in children with autism spectrum disorders and typically developing children. *J Pediatr*. 2010; 157(2):259-64.
13. Hall SE, Riccio CA. Complementary and alternative treatment use for autism spectrum disorders. *Complement Ther Clin Pract* 2012; 18 (3): 159–63.
 14. Sharp WG, Jaquess DL, Lukens CT. Multi-method assessment of feeding problems among children with autism spectrum disorders. *Res Autism Spectr Disord* 2013;7 (1):56–65.
 15. 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.
 16. Bird BL, Russo DC, Cataldo MF. Considerations in the analysis and treatment of dietary effects on behaviour: a case study. *J Autism Child Schizophr* 1977; 7: 373-81.
 17. O'Bannion D, Armstrong B, Cummings RA, Stange J. Disruptive behaviour: a dietary approach. *J Autism Child Schizophr* 1978; 8: 325-37.
 18. Reichelt KL, Knivsberg AM. Can the physiopathology of autism be explained by the nature of the discovered urine peptides? *Nutr Neurosci* 2003; 6: 19-28.
 19. Seung HK, 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 Pathol* 2007; 15 (4): 337-45.
 20. Knivsberg AM, Reichelt KL, Høien T, Nødland M. A randomized, controlled study of dietary interventions in autistic syndromes. *Nutr Neurosci* 2002; 5: 251-61.
 21. Patel K, Curtis LT. A comprehensive approach to treating autism and attention-deficit hyperactivity disorder: a pilot study. *J Altern Complement Med* 2007;13(10):1091-7.
 22. Whiteley P, Haracopos D, Knivsberg AM, Reichelt KL, Parlar S, Jacobsen J, et al. The ScanBrit randomised, controlled, single-blind study of a gluten- and casein-free dietary intervention for children with autism spectrum disorders. *Nutr Neurosci*. 2010; 13(2): 87-100.

23. 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 Jan 4;6:344.
24. 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(3):413-20.
25. Hyman S, Stewart P, Smith T et al. The gluten free and casein free (GFCF) diet: A double blind, placebo controlled challenge study. Paper presented at the International Meeting for Autism Research, Philadelphia, PA, 2010.
26. Akins RS, Angkustsiri K, Hansen RL. Complementary and alternative medicine in autism: An evidence-based approach to negotiating safe and efficacious interventions with families. *Neurotherapeutics* 2010; 7(3):307-19.
27. Mari-Bauset S, Itziar Zazpe I, Mari-Sanchis A, Llopis-González A, Morales Suárez - Varela M. Evidence of the Gluten-Free and Casein-Free Diet in Autism Spectrum Disorders: A Systematic Review. *J Child Neurol* 2014 (published on line 16 April) DOI: 10.1177/0883073814531330.
28. Mulloy A, Lang R, O'Reilly M, Sigafos J, Lancioni G, Rispoli M. Gluten-free and casein-free diets in the treatment of autism spectrum disorders: A systematic review. *Res Autism Spectr Disord* 2010;4: 328–39.
29. 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 Spectr Disord* 2011; 5: 86–88.
30. Le Couteur A, Haden G, Hammal D, McConachie H. Diagnosing autism spectrum disorders in pre-school children using two standardised assessment instruments: the ADI-R and the ADOS. *J Autism Dev Disord* 2008 Feb;38(2):362-72.
31. Lord C, Rutter M, Le Couteur A. Autism Diagnostic Interview—revised: A revised version of a diagnostic interview for caregivers of individuals with possible pervasive developmental disorders. *J Autism Dev Disord* 1994; 24: 659–85.

32. World Health Organization. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. *Am J Hum Biol* 1996;8:786-787.
33. Onis M , Onyango AW , Borghi E, Siyam A, Nishida Ch, Siekmann J. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bull World Health Organ* 2007; 85(9), 660-667.
34. Barrett-Connor E. Nutrition epidemiology: How do we know what they ate? *Am J Clin Nutr* 1991; 54: S182-87.
35. IOM (Institute of Medicine). Dietary reference intakes: Applications in dietary assessment. Washington, DC. National Academy Press, 2001.
36. Mataix J (2003) Tabla de composición de alimentos españoles (Spanish Food Composition Charts), 4th ed. Granada: Universidad de Granada, 2003.
37. Moreiras O, Carbajal A , Cabrera L, Cuadrado C. Tablas de composición de alimentos (Food Composition Tables), 14th ed. Madrid: Ed. Pirámide 2011.
38. Kennedy ET, Ohls J, Carlso S, Fleming K. The Healthy Eating Index: design and applications. *J Am Diet Assoc* 1995; 95: 1103-1108.
39. Institute of Medicine (IOM). Dietary reference intakes: Applications in dietary assessment. Washington, DC. National Academy Press, 2000.
40. Murphy SP, Barr SI. Practice paper of the American Dietetic Association: using the Dietary Reference Intakes. *J Am Diet Assoc* 2011; 111(5):762-70.
41. Sociedad Española de Nutrición Comunitaria (SENC).Objetivos nutricionales para la población española. *Spanish Journal of Community Nutrition* 2011 17(4),178-199.
42. FESNAD. Ingestas Dietéticas de Referencia (IDRs) Ed. Eunsa, 2010.
43. Beaton GH. Uses and limits of the use of the Recommended Dietary Allowances for evaluating dietary intake data. *Am J Clin Nutr* 1985; 41: 155–64.
44. National Research Council. Nutrient Adequacy: Assessment using Food Consumption Surveys. Washington, DC: Subcommittee on Criteria for Dietary Evaluation 1985.
45. Nusser SM, Carriquiry AL, Dodd KW, Fuller WA. A semiparametric transformation approach to estimating usual daily intake distribution. *J Am Stat Assoc* 1996; 91(436): 1440–9.

46. Guenther PM, Kott PS, Carriquiry AL. Development of an approach for estimating usual nutrient intake distributions at the population level. *J Nutr* 1997; 127: 1106–12
47. Carriquiry AL. Assessing the prevalence of nutrient inadequacy. *Public Health Nutr* 1999; 2:23–33.
48. Institute of Medicine (IOM). *Dietary Reference Intakes: Applications in Dietary Planning*. Washington, DC. National Academy Press, 2003.
49. Lauzon B, Volatier JL, Martin A. A Monte Carlo simulation to validate the EAR cut-point method for assessing the prevalence of nutrient inadequacy at the population level. *Public Health Nutrition* 2004; 7(7), 893–900
50. Graf-Myles J, Farmer C, Thurm A, Royster C, Kahn P, Soskey L. Dietary adequacy of children with autism compared with controls and the impact of restricted diet. *J Dev Behav Pediatr* 2013 ;34 (7) 449-59.
51. Johnson CR, Turner K, Stewart PA, Schmidt B, Shui A, Macklin E, et al. Relationships Between Feeding Problems, Behavioral Characteristics and Nutritional Quality in Children with ASD. *J Autism Dev Disord*. Published online: 25 March 2014. doi: 10.1007/s10803-014-2095-9.
52. 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 (3): 213-25.
53. Arnold GL, Hyman SL, Mooney RA, Kirby RS. Plasma amino acids profiles in children with autism: potential risk of nutritional deficiencies. *J Autism Dev Disord* 2003; 33(4):449-54.
54. Thompson T. Folate, iron, and dietary fiber contents of the gluten-free diet. *J Am Diet Assoc* 2000; 100:1389-1396.
55. Hallert C, Grant C, Grehn S, Grännö C, Hultén S, Midhagen G et al. Evidence of poor vitamin status in celiac patients on a gluten-free diet for 10 years. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1333-9.
56. Ali A, Waly MI, Al-Farsi YM, Essa MM, Al-Sharbati MM, Deth RC.

- Hyperhomocysteinemia among Omani autistic children: a case-control study. *Acta Biochim Pol* 2011;58(4):547-51.
57. Mariani P, Viti MG, Montuori M, La Vecchia A, Cipolletta E, Calvani L et al. The gluten-free diet: a nutritional risk factor for adolescents with celiac disease? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998; 27(5):519-23.
58. Marcason W. What is the current status of research concerning use of a gluten-free, casein-free diet for children diagnosed with autism? *J Am Diet Assoc* 2009; 109 (3): 572.
59. Marcason W. Is there evidence to support the claim that a gluten-free diet should be used for weight loss? *J Am Diet Assoc* 2011; 111(11):1786.
60. Black RE, Williams SM, Jones IE, Goulding A. Children who avoid drinking cow milk have low dietary calcium intakes and poor bone health. *Am J Clin Nutr* 2002; 76(3):675-80.
61. Monti G, Libanore V, Marinaro L, Lala R, Miniero R, Savino F. Multiple bone fracture in an 8 years old child with cow's milk allergy and inappropriate calcium supplementation. *Ann Nutr Metab* 2007; 51: 228-31.
62. Konstantynowicz J, Nguyen TV, Kaczmarski M, Jamiolkowski J, Piotrowska-Jastrzebska J, Seeman E. Fractures during growth: potential role of a milk-free diet. *Osteoporos Int* 2007; 18: 1601-7.
63. Agostoni C, Turck D. Is cow's milk harmful to a child's health? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011; 53(6):594-600.
64. Aldámiz-Echevarria L, Bilbao A, Andrade F, Elorz J, Prieto JA, Rodriguez-Soriano J. Fatty acid deficiency profile in children with food allergy managed by elimination diet. *Acta Paediatr* 2008; 97(11):1572-6.
65. Hediger ML, England LJ, Molloy CA, Yu KF, Manning-Courtney P, Mills JL. Reduced bone cortical thickness in boys with autism or autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord* 2008; 38 : 848-56.
66. Neumeyer AM, Gates A, Ferrone C, Lee H, Misra M. Bone Density in Peripubertal Boys

with Autism Spectrum Disorders. *J Autism Dev Disord* 2013;43(7):1623-9.

67. AFSSA. Objectifs et méthodes de l'étude INCA 2. Colloque PNNS (Programme National Nutrition Santé), Paris, 12 December 2007.

Table I. Main characteristics of ASD children on GF/CF and non-restrictive diets

Main characteristics	GF/CF Diet Mean(SD)	Non-restrictive Diet Mean(SD)	Mean Differences	95% CI	p-value
Age (months)	91.20 (16.20)	94.03 (14.50)	-2.83	-5.29 , 10.96	.45
Weight (Kg)	24.47 (5.98)	29.17 (7.70)	-4.70	1.42 , 7.89	.03
Height (cm)	123.30 (11.01)	127.40 (9.05)	-4.10	-1.35 , 9.57	.13
BMI (Kg/m ²)	15.92 (2.22)	17.75 (3.12)	-1.83	0.64 , 3.07	.004
BMI z-score	-0.02 (1.16)	0.86 (1.52)	-0.88	-1.50 , -0.26	.001
Kcal/day	1817 (298)	1987 (277)	-170	-311.66 , -28.61	.03
HEI score	67.42 (10.51)	64.82 (10.86)	2.60	-2.77 , 7.97	.33
Food variety item	3.50 (2.59)	3.78 (2.61)	-0.28	-1.59 , 1.04	.67

*Student's t-test was used to compare values for ASD children with and without GF/CG diet ($p < 0.05$ being considered significant).

**95%CI for estimated mean differences

BMI: Body mass index

HEI: Healthy eating index

Table II. Comparison of mean nutrient intakes in ASD children on GF/CF and non-restrictive diets.

	GF/CF Diet	Common Diet	Mean Difference	<i>p</i> -value
	mean (SD) min.-max.	mean (SD) min.-max.	95 % CI	
Protein (% TEV)	16.28 (4.26) 11.11 - 29.34	16.81 (3.61) 10.42 - 32.9	-0.53 -2.54 , 1.48	.61
Carbohydrate (% TEV)	46.53 (5.84) 38.29 - 65.05	44.49 (4.86) 31.88 - 59.41	2.03 -0.73 , 4.80	.16
Fats (% TEV)	35.06 (5.76) 18.77 - 45.24	36.98 (4.60) 24.53 - 48.31	-1.92 -4.64 , 0.81	.18
SFAs (% TEV)	9.22 (2.52) 3.36 - 14.68	12.63 (2.16) 7.34 - 18.84	-3.41 -4.59 , -2.22	.002
MUFAs (% TEV)	16.24 (2.87) 8.44 - 20.62	15.15 (2.71) 8.97 - 21.79	1.09 -0.27 , 2.45	.13
PUFAs (% TEV)	6.49 (1.76) 3.78 - 9.32	5.81 (2.04) 3.03 - 16.19	0.68 -0.30 , 1.66	.14
PUFAs+MUFAs/SFAs	3.60 (1.09) 2.33 - 5.84	2.26 (0.45) 0.95 - 3.52	1.34 0.82 , 1.85	.006
PUFAs/SFAs	0.77 (0.35) 0.4 - 1.61	0.48 (0.22) 0.17 - 1.79	0.29 0.13 , 0.46	.004
Cholesterol (mg/1000Kcal)	148.43 (45.20) 44.14 - 244.72	151.79 (40.39) 41.94 , 265.23	-3.36 -23.72 , 17.01	.74
Fiber (g)	19.08 (5.87) 8.2 - 30.1	17.09 (5.68) 3.6 - 33	1.99 -0.79 , 4.77	.03
Thiamine (mg)	1.32 (0.46) 0.66 - 2.8	1.33 (0.48) 0.53 - 3.3	-0.01 -0.23 , 0.21	.58
Riboflavin (mg)	1.55 (0.71) 0.67 - 3.6	1.87 (0.69) 0.63 - 4	-0.32 -0.66 , 0.02	.18
Niacin (mg)	29.10 (5.76) 19.9 - 37.7	31.91 (9.08) 6.6 - 56.2	-2.81 -5.57 , -0.07	.09
Vit. B ₆ (mg)	1.93 (0.56) 0.97 - 3.6	2.02 (0.74) 0.79 - 4.8	-0.09 -0.35 a 0.18	.70
Folate (mcg)	234.90 (79.47) 123 - 437	236.57 (91.09) 104 - 610	-1.67 -39.32 , 35.98	.34
Vit. B ₁₂ (mcg)	4.29 (2.81) 1.8 - 13.7	5.61 (4.13) 0.23 - 31.1	-1.32 -2.67 , 0.02	.11
Ascorbic Ac. (mg)	94.57 (43.64) 36.6 - 185	95.97 (52.63) 15.5 - 251	-1.41 -22.16 , 19.34	.54
Vit. A (mcg)	683.75 (357.67) 166 - 1483	982.90 (1066.11) 162.00 - 9033.00	-299.15 -476.75 , 121.54	.04
Vit. D (mcg)	1.96 (1.64) 0.17 - 7.5	2.33 (1.89) 0.15 - 8.4	-0.38 -1.16 , 0.40	.57
Vit. E (mg)	8.57 (3.15) 2.6 - 14	8.64 (3.42) 3.4 - 20.2	-0.07 -1.57 , 1.43	.17
Vit. K (mcg)	116.89 (62.85) 40.1 - 242	107.90 (80.43) 4.1 - 582	8.99 -20.71 a 38.69	.04
Pantothenic Ac. (mg)	4.04 (0.67) 2.4 - 5.5	5.10 (1.41) 2.2 - 10.2	-1.07 -1.39 , -0.75	.004
Biotin (mcg)	20.56 (9.19) 7.7 - 48.2	25.24 (10.42) 6.9 - 70.6	-4.68 -9.06 , -0.31	.03
Calcium (mg)	460.65 (174.50) 205 , 811	876.07 (344.47) 266 - 2362	-415.42 -499.01 , -331.83	.002
Phosphorus (mg)	1019.30 (187.40) 613 - 1320	1315.92 (326.84) 631 - 2165	-296.62 -386.47 , -206.77	.005
Iron (mg)	14.85 (4.02) 10.2 - 26	13.25 (4.75) 5.4 - 21.4	1.60 -0.31 , 3.50	.09
Iodine (mcg)	70.00 (25.97) 26.6 - 120	82.75 (30.75) 0.94 - 227	-12.75 -25.044 , -0.447	.01
Zinc (mg)	9.20 (1.84) 6.2 - 12.3	9.36 (2.91) 2.5 - 23.5	-0.17 -1.043 , 0.709	.44
Magnesium (mg)	270.70 (74.28) 158 - 484	261.65 (64.03) 159 - 516	9.05 -26.01 , 44.11	.22
Sodium (mg)	1685.90 (753.74) 538 - 2933	2235.42 (730.54) 602 - 4398	-549.52 -906.26 , 192.78	.002
Potassium (g)	2476.40 (470.69) 1330 - 3330	2711.15 (692.00) 1215 - 5781	-234.75 -458.89 , -10.60	.52
Fluorine (mcg)	187.23 (99.03) 63 - 435	225.67 (112.90) 12 - 279	-38.45 -85.28 , 8.38	.06

TEV: total energy value.

^a Student-t tests were used to test the significance of difference between case and control variables.

two-tailed alpha, *p*<0.05.

Table 3. Linear multiple regression analysis. Beta (β) coefficients and 95% confidence interval (CI) are interpreted as the mean difference in intake between children with ASD on GF/CF diets vs. those on non-restrictive diets.*

	Crude		Multivariable 1		Multivariable 2		Multivariable 3	
	β	95 % CI	β	95 % CI	β	95 % CI	β	95 % CI
HEI	2.79	-2.49, 8.08	2.83	-2.57, 8.23	3.14	-2.45, 8.72	2.91	-2.68, 8.5
Cereals(g)	-16.81	-49.9, 16.27	-10.70	-43.26, 21.86	1.78	-29.53, 33.08	7.03	-21.07, 35.12
Legumes (g)	62.06	2.95, 127.08*	61.99	3.31, 127.29*	49.16	17.5, 115.83*	48.27*	18.88, 115.42*
Vegetables (g)	32.07	-15.17, 79.32	33.54	-14.04, 81.13	42.32	-6.17, 90.81	39.77	-8.61, 88.15
Fruits (g)	50.31	-21.56, 122.17	55.78	-17.15, 128.72	69.07	-5.58, 143.73	66.66	-8.3, 141.61
Dairy products (g)	-279	-385.82, -172.72**	-269.47	-376.91, -162.03**	-237.02	-343.81, -130.23**	-236.96	-344.6, -129.32**
Meat (g)	0.50	-28.27, 29.27	6.66	-21.43, 34.75	14.06	-14.3, 42.41	17.95	-8.58, 44.47
Fish (g)	-1.40	-21.73, 18.93	0.70	-19.47, 20.86	0.95	-19.73, 21.63	0.06	-20.64, 20.77
Eggs (g)	5.61	-1.98, 13.2	5.42	-2.32, 13.16	6.18	-1.8, 14.17	6.17	-1.88, 14.21
Sweets (g)	-4.63	-14.09, 4.84	-5.59	-15.13, 3.95	-5.23	-15.11, 4.65	-4.57	-14.37, 5.23
Protein(% TEV)	-0.44	-2.25, 1.37	-0.46	-2.3, 1.37	-0.48	-2.38, 1.41	-0.45	-2.36, 1.46
Carbohydrate (%TEV)	2.00	-0.5, 4.5	2.03	-0.49, 4.55	2.15	-0.45, 4.74	2.02	-0.58, 4.61
Fat (% TEV)	-1.97	-4.35, 0.41	-1.98	-4.41, 0.45	-2.08	-4.6, 0.43	-1.98	-4.49, 0.54
SFAs (% TEV)	-3.44	-4.54, -2.34**	-3.40	-4.52, -2.28**	-3.30	-4.46, -2.15**	-3.29	-4.45, -2.12**
MUFAs (% TEV)	1.07	-0.28, 2.43	0.97	-0.4, 2.34	0.85	-0.56, 2.27	0.96	-0.44, 2.35
PUFAs (% TEV)	0.67	-0.32, 1.65	0.68	-0.33, 1.68	0.63	-0.41, 1.67	0.63	-0.42, 1.68
PUFAs+MUFAs/SFAs	1.34	1.03, 1.65**	1.30	1, 1.61**	1.22	0.91, 1.53**	1.21	0.9, 1.52**
PUFAs/SFAs	0.29	0.17, 0.42**	0.29	0.16, 0.42**	0.27	0.14, 0.4**	0.27	0.14, 0.4**
Cholesterol	-3.44	-23.9, 17.02	-1.93	-22.76, 18.89	-5.13	-26.41, 16.15	-5.93	-27.27, 15.4
Fiber	2.03	-0.8, 4.86	2.53	-0.19, 5.24	3.42	0.72, 6.11*	3.59	0.91, 6.26*
Thiamine (mg)	-0.01	-0.24, 0.23	0.04	-0.19, 0.27	0.11	-0.12, 0.34	0.14	-0.08, 0.35
Riboflavin (mg)	-0.32	-0.67, 0.02	-0.26	-0.6, 0.08	-0.14	-0.47, 0.2	-0.11	-0.45, 0.22
Niacin (mg)	-2.84	-7.08, 1.4	-1.62	-5.57, 2.32	-0.10	-3.94, 3.75	0.43	-3.17, 4.03
Vit. B ₆ (mg)	-0.09	-0.44, 0.26	-0.03	-0.37, 0.32	0.05	-0.3, 0.4	0.07	-0.28, 0.42
Folate (mcg)	-1.50	-45.61, 42.61	8.77	-33.53, 51.07	21.59	-20.68, 63.86	21.59	-21.02, 64.19
Vit. B ₁₂ (mcg)	-1.35	-3.29, 0.59	-1.01	-2.88, 0.85	-1.06	-2.95, 0.82	-1.03	-2.92, 0.87
Ascorbic Ac. (mg)	-0.36	-25.3, 24.57	2.85	-22.2, 27.89	8.17	-17.34, 33.69	7.48	-18.17, 33.13
Vit. A (mcg)	-297.54	-780.82, 185.74	-228.27	-712.3, 255.76	-192.57	-685.78, 300.65	-193.33	-690.45, 303.79
Vit. D (mcg)	-0.40	-1.31, 0.51	-0.24	-1.14, 0.66	-0.28	-1.21, 0.65	-0.28	-1.21, 0.65
Vit. E (mg)	-0.09	-1.75, 1.58	-0.02	-1.72, 1.68	0.41	-1.31, 2.12	0.48	-1.24, 2.19
Vit. K (mcg)	8.81	-29.57, 47.19	14.51	-23.38, 52.41	26.64	-10.92, 64.2	25.19	-12.46, 62.84
Pantothenic Ac. (mg)	-1.07	-1.72, -0.43*	-0.88	-1.48, -0.28*	-0.61	-1.19, -0.04*	-0.58	-1.15, -0.01*
Biotin (mcg)	-4.69	-9.75, 0.36	-3.92	-8.97, 1.13	-2.99	-8.15, 2.18	-3.12	-8.31, 2.07
Calcium (mg)	-420.27	-577.59, -262.95**	-393.16	-546.23, -240.09**	-336.38	-485.79, -186.97**	-331.69	-481.74, -181.64**
Phosphorus (mg)	-299.65	-450.76, -148.55**	-255.61	-392.53, -118.69**	-187.97	-315.73, -60.2*	-175.13	-299.02, -51.24*
Iron (mg)	1.59	-0.7, 3.88	2.10	-0.06, 4.25	2.76	0.6, 4.91*	2.90	0.77, 5.03*
Iodine (mcg)	-12.98	-27.77, 1.81	-10.58	-25.03, 3.87	-5.09	-19.18, 9	-4.67	-18.82, 9.48
Zinc (mg)	-0.17	-1.53, 1.18	0.10	-1.16, 1.35	0.68	-0.52, 1.87	0.84	-0.27, 1.96
Magnesium (mg)	9.65	-22.95, 42.26	16.43	-15.29, 48.14	30.07	-0.25, 60.4	31.24	0.84, 61.64*
Sodium (mg)	-544.26	-907.56, -180.97*	-456.44	-789.58, -123.3*	-250.20	-535.91, 35.5	-208.98	-473.94, 55.98
Potassium (mg)	-235.71	-561.16, 89.75	-165.82	-482.65, 151.02	-16.01	-312.78, 280.76	-5.68	-303.46, 292.1
Fluorine (mcg)	-36.26	-90.22, 17.71	-29.01	-82.78, 24.75	-9.32	-61.95, 43.31	-8.02	-60.95, 44.91

Multivariable 1: adjusted for age (continuous) and sex.

Multivariable 2: additionally adjusted for weight(continuous), height (continuous).

Multivariable 3: additionally adjusted for total energy intake(continuous).

Level of significance * $p < 0.05$, ** $p < 0.001$.

TEV: Total energy value.

* The intake of children with non-restrictive diets is given as the reference (zero values).

Table 4. Logistic regression analysis. Inadequacy of nutrient intakes in children with ASD on GF/CF diets compared with DRIs or nutritional targets using the probabilistic approach (OR and 95% CI).

	Crude		Multivariable 1		Multivariable 2		Multivariable 3	
	OR	95 % CI	OR	95 % CI	OR	95 % CI	OR	95 % CI
Inadequacy RDIs / Nutritional targets	1(ref)		1(ref)		1(ref)		1(ref)	
HEI	1.24	0.24, 6.47	1.31	0.25, 7.01	0.98	0.18, 5.37	0.98	0.18, 5.36
Protein (% TEV) ¹	0.75	0.15, 3.67	0.68	0.13, 3.45	0.57	0.11, 2.97	0.62	0.12, 3.2
Carbohydrate (% TEV) ²	1.97	0.23, 16.75	1.80	0.21, 15.57	2.41	0.26, 22.18	2.45	0.26, 22.8
Fat (% TEV)	0.31	0.11, 0.84*	0.30	0.11, 0.83*	0.27	0.09, 0.8*	0.28	0.1, 0.83*
SFAs (% TEV) ²	0.07	0.01, 0.41	0.08	0.01, 0.44*	0.09	0.01, 0.59*	0.09	0.01, 0.63*
MUFAs (% TEV) ¹	0.59	0.18, 1.89	0.61	0.19, 1.98	0.56	0.16, 1.94	0.59	0.17, 2.06
PUFAs (% TEV) ¹	1.90	0.63, 5.73	1.91	0.63, 5.83	1.98	0.63, 6.2	2.20	0.68, 7.11
PUFAs+MUFAs/SFAs ¹	0.00	–	0.00	–	0.00	–	0.00	–
PUFAs/MUFAs	0.28	0.1, 0.78	0.29	0.1, 0.82*	0.27	0.09, 0.8*	0.27	0.09, 0.8*
Cholesterol ¹	0.68	0.13, 3.67	0.70	0.13, 3.88	0.67	0.12, 3.85	0.67	0.12, 3.84
Fiber (g) ²	0.30	0.08, 1.2	0.23	0.05, 1.1	0.21	0.04, 1.11	0.21	0.04, 1.11
Tiamin (mg) ¹	0.00	–	0.00	–	0.00	–	0.00	–
Riboflavin (mg) ¹	1.44	0.14, 14.6	1.53	0.15, 16.04	0.65	0.05, 8.96	0.35	0.02, 7.96
Niacin (mg) ¹	0.00	–	0.00	–	0.00	–	0.00	–
Vit. B ₆ (mg) ¹	0.00	–	0.00	–	0.00	–	0.00	–
Folate (mcg) ¹	0.89	0.23, 3.47	0.69	0.16, 2.86	0.41	0.09, 1.94	0.35	0.07, 1.8
Vit. B ₁₂ (mcg) ¹	0.00	–	0.00	–	0.00	–	0.00	–
Ascorbic Ac (mg) ¹	0.00	–	0.00	–	0.00	–	0.00	–
Vit. A (mcg) ¹	1.49	0.36, 6.09	1.40	0.33, 5.96	1.08	0.25, 4.72	1.01	0.22, 4.7
Vit. D (mcg) ²	4.75	0.59, 38.02	4.39	0.51, 37.89	5.54	0.61, 50.11	5.55	0.61, 50.25
Vit. E (mg) ¹	1.85	0.57, 5.96	1.62	0.48, 5.41	1.12	0.31, 4.00	0.96	0.24, 3.83
Vit. K (mcg) ¹	0.35	0.04, 2.92	0.27	0.03, 2.34	0.15	0.02, 1.48	0.10	0.01, 1.19
Pantothenic Ac (mg) ¹	0.00	–	0.00	–	0.00	–	0.00	–
Biotin (mcg) ¹	1.44	0.14, 14.6	1.40	0.13, 14.98	1.27	0.11, 14.87	1.47	0.12, 17.43
Calcium (mg)	10.42	3.35, 32.37**	10.17	3.14, 32.97**	9.08	2.68, 30.77**	9.01	2.64, 30.76**
Phosphorus (mg) ¹	1.00	–	1.00	–	1.00	–	1.00	–
Iron (mg) ¹	0.00	–	0.00	–	0.00	–	0.00	–
Iodine (mcg) ²	2.80	0.86, 9.09	2.56	0.75, 8.69	1.99	0.56, 7.01	1.98	0.55, 7.08
Zinc (mg) ²	0.00	–	0.00	–	0.00	–	0.00	–
Magnesium (mg) ¹	1.00	–	1.00	–	1.00	–	1.00	–
Sodium (mg) ¹	0.49	0.18, 1.32	0.55	0.19, 1.63	1.05	0.30, 3.62	1.03	0.26, 4.17
Potassium (mg) ¹	1.44	0.14, 14.6	1.32	0.12, 14.14	0.19	0.01, 6.7	0.15	0, 6.12
Fluorine (mcg) ²	1.00	–	1.00	–	1.00	–	1.00	–

Multivariable 1: adjusted for age(continuous) and sex.

Multivariable 2: additionally adjusted for weight (continuous), and height (continuous).

Multivariable 3: additionally adjusted for total energy intake (continuous).

Level of significance * $p < 0.05$, ** $p < 0.001$.

TEV: Total energy value.

¹ The majority or all of both groups met the recommendations.

² The majority or all of both groups failed to meet the recommendations.

When most or all of the groups met or did not meet the recommendations, the logistic model did not converge and hence in some cases the ORs and 95% CIs cannot be calculated accurately. The p-values are not significant (p=1)

9.10

María Morales-Suárez-Varela, Salvador Marí-Bauset ,
Agustín Llopis-González

**European Congress of Epidemiology. Non-communicable
disease epidemic: epidemiology in action (EuroEpi 2013 and
NordicEpi 2013).**

Aarhus, Denmark. From 11 to 14 August 2013.

“Food selectivity in autism spectrum disorders: a systematic
review”.

Publicado en Eur J Epidemiol 2013 28:S123.

P-140

Food selectivity in autism spectrum disorders: a systematic review Topic: Diseases - Psychiatry

Presenter: Maria M. Morales-Suárez-Varela Maria M. Morales-Suárez-Varela 1); Salvador Mari-Bauset 2);

Agustin Llopis-Gonzalez 3)

1) Unit of Public Health and Environmental Care, Department of Preventive Medicine, University of Valencia, Valencia, Spain; 2) CIBER Epidemiology and Public Health (CIBERESP), Spain; 3) Center for Public Health Research (CSISP), Valencia, Spain

Background: Autism spectrum disorders (ASDs) are characterised by difficulties with reciprocal social interactions, deficiency in verbal and non-verbal communication, and restricted, repetitive and stereotyped patterns of behaviour and interest; one of these characteristic behaviours is food selectivity. It is estimated that prevalence is 11.3 cases per 1,000 people, and is more common in males (ratio of 4:1). Food selectivity is not exclusive to children with ASDs. Approximately one quarter of all children have eating problems during the first years of life, although this rate may be as high as 80 % in children with developmental disabilities. It should be underlined that, although this situation does not disappear completely, it tends to improve with age.

Objectives: For these reasons, we considered that a review to assess the state of food selectivity knowledge would be useful. The resulting description of the studies conducted to date intends to serve as a summary of the available scientific evidence for both the research community and the professionals involved in the diagnosis, assessment and implementation of interventions in people with ASDs.

Methods: We conducted a systematic review of the scientific literature on food selectivity. During the search, the following key words were used: feeding assessment, selective eating, nutrition, growth, BMI, autism, ASD, autism spectrum disorders, feeding disorders, mealtime problems and review. Specifically, the identification of information sources was based on using the Medline Database. This paper complies with the methodological requirements established for the publication of systematic reviews and the PRISMA recommendations.

Results: All the reviewed articles referred to dietary selectivity in children with ASDs. However, almost all of them had validity issues for various reasons: lack of a control group, analysis based on single individuals or anecdotal data, heterogeneous groups in age terms, small sample sizes, and no statement of inclusion criteria, and failure to consider phenotypic variation between either individuals or alternative explanations.

Conclusions: Accordingly, we conclude that behavior at meal times should be monitored as part of the routine follow-up of patients with ASDs. In addition, sensory motor skills should be assessed systematically, as should the presence of possible GI disorders. Moreover, if we consider that all the reviewed articles were unanimous that food selectivity is associated with ASDs, pediatricians, parents and other careers of people with ASDs, especially those with dietary restrictions, must be aware of the potential seriousness of deficiencies. Indeed, prevention of deficiencies should be a highpriority nutritional objective to encourage children with ASDs to eat a varied, balanced and moderate diet. Nevertheless, further research is required which should particularly include blind, randomized, controlled trials with larger sample sizes.

9.11

María Morales-Suárez-Varela, Salvador Marí-Bauset .

. **Congreso Ibero-Americano de Epidemiología y Salud Pública, Granada, España. 4-6 Octubre 2013.**

”Dieta de exclusión caseína/gluten en el Trastorno del Espectro Autista”.

Publicado en Gac Sanit, 2013; 27:79.

CERTIFICADO COMUNICACIÓN PÓSTER

El Comité Científico del **Congreso Ibero-Americano de Epidemiología y Salud Pública**, celebrado en Granada los días 4 al 6 de septiembre de 2013, certifica que:

MARIA MORALES SUAREZ-VARELA


ha presentado el Póster Electrónico titulado

**DIETA DE EXCLUSIÓN CASEINA/GLUTEN EN EL TRASTORNO DEL ESPECTRO
AUTISTA**

de los autores:

M. MORALES SUAREZ-VARELA, S. MARI BAUSET

Y para que así conste, se expide el presente certificado en Granada a 4 de septiembre de 2013.



Ildefonso Hernández Aguado
Presidente del Comité Científico

534. DIETA DE EXCLUSIÓN CASEÍNA/GLUTEN EN EL TRASTORNO DEL ESPECTRO AUTISTA

M. Morales Suárez-Varela, S. Mari-Bauset

Universidad de Valencia; CIBER Epidemiología y Salud Pública;

Centro Superior de Investigación en Salud Pública (CSISP).

Antecedentes/Objetivos: Déficits en la interacción social, en la comunicación verbal y no verbal y un carácter restringido y estereotipado de intereses caracterizan el trastorno del espectro autista (TEA). La prevalencia es de 11,3 por mil, con una razón de masculinidad 4:1. No se encuentran diferencias en función del nivel socioeconómico ni entre las diferentes culturas. Existen datos clínicos, neuroanatómicos, bioquímicos, neurofisiológicos, genéticos e inmunológicos que sugieren que el autismo es un trastorno del neurodesarrollo con una clara base neurobiológica de origen probablemente prenatal. Dado que no existe un tratamiento curativo, se utilizan recursos alternativos, siendo el mayoritario la dieta de exclusión de gluten y caseína (GFCF). El presente trabajo realiza una revisión sistemática de los estudios publicados desde 1970 hasta 2013 y que hacen referencia a la dieta GFCF en TEA. Se han incluido aquellos que tratan de: a) la prevalencia de la dieta GFCF, b) su supuesta eficacia y c) los riesgos que ésta puede entrañar. Todo ello para conocer el estado de la cuestión y orientar e informar a la comunidad científica interesada en el tema, principalmente a los profesionales implicados en la evaluación, diagnóstico e intervención de TEA.

Métodos: La búsqueda se ha realizado en Medline utilizando como palabras clave, gluten-free, casein-free diet, autism, ASD (Autism Spectrum Disorders). Para clasificar la evidencia o formular recomendaciones se tomaron las directrices de la Asociación Europea para el Estudio de la Obesidad, versión simplificada de la Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Igualmente se adoptaron las normas de la declaración PRISMA.

Resultados: La mayoría de artículos adolecen de evidencia científica por no contar con grupo control, tratarse de estudios de un solo individuo, presencia de grupos heterogéneos por diferentes edades, tamaño muestral muy reducido, criterios de inclusión no detallados, no tener en cuenta la variabilidad fenotípica interindividual, intervenciones de corta duración o no valorar explicaciones alternativas. Solo cinco son ensayos aleatorios, controlados y enmascarados (ECA) pero presentan un tamaño muestral reducido. El nivel de evidencia en apoyo de la dieta GFCF es limitada y débil.

Conclusiones: Posteriores investigaciones serán necesarias con ECAs y un tamaño muestral adecuado. En base a esta revisión no se recomienda recurrir a dicha dieta en el tratamiento del TEA y solo debería implantarse tras el diagnóstico de una intolerancia o alergia a los alimentos que contengan dichos alérgenos.

9.12

María Morales-Suárez-Varela, Salvador Marí-Bauset

**IX Congresso da Associação Portuguesa de Epidemiologia
3-5 de Septiembre 2014. Alicante, España.**

“Dieta de exclusión caseína-gluten: impacto nutricional en
niños con trastorno del espectro autista”

Publicado en Gac Sanit, 2014; 27:79.

PRIMUM NON NOCERE
PRIMERO NO HACER DAÑO

XXXII REUNIÓN CIENTÍFICA DE LA SEE
IX CONGRESSO DA APE
3-5 SEPTIEMBRE 2014 · UNIVERSIDAD DE ALICANTE

CERTIFICADO COMUNICACIÓN

El Comité Científico certifica que la Comunicación titulada

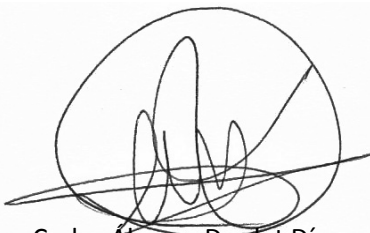
**DIETA DE EXCLUSIÓN CASEÍNA-GLUTEN: IMPACTO NUTRICIONAL EN NIÑOS
CON TRASTORNO DEL ESPECTRO AUTISTA**

de los autores:

M. MORALES SUAREZ-VARELA, S. MARI BAUSET

ha sido presentada en el **XXXII Reunión Científica de la Sociedad Española de Epidemiología (SEE) IX Congresso da Associação Portuguesa de Epidemiologia (APE)**, celebrado en Alicante los días 3 al 5 de Septiembre de 2014, certifica que:

Y para que así conste, se expide el presente certificado en Alicante a 6 de Septiembre de 2014.



Carlos Álvarez-Dardet Díaz
Presidente del Comité Científico

Título: Dieta de exclusión caseína-gluten: impacto nutricional en niños con Trastorno del Espectro Autista

Autores/afiliaciones: María Morales Suárez-Varela, Salvador Marí -Bauset
Universidad de Valencia, España
Centro Superior de Investigación en Salud Pública (CSISP), Valencia, España
CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Madrid, España

Antecedentes: El Trastorno del Espectro Autista (TEA) se caracteriza por déficits en la comunicación e interacción social y por patrones repetitivos y restringidos de intereses y actividades. Presenta una prevalencia de 11.3 por 1000 con una razón de masculinidad 4:1. No se encuentran diferencias en función del nivel socioeconómico ni entre las diversas culturas estudiadas. Entre las intervenciones disponibles destaca la dieta de exclusión caseína-gluten (Gluten Free-Casein Free, GFCE). El objetivo de nuestro estudio fue evaluar la ingesta nutricional de los niños con TEA y dieta GFCE: 1) comparada con los niños con TEA y dieta común; 2) respecto a las IDR (Ingestas Dietéticas de Referencia)

Métodos: Se ha realizado un estudio caso-control en Valencia (España). Participaron un total de 105 niños con TEA de los cuales 20 estaban sometidos a la dieta GFCE (casos) y 85 tenían dieta común (controles), ambos entre 6-9 años. La evaluación nutricional se realizó a partir de un registro de tres días, uno de ellos festivo. Los niños fueron diagnosticados con TEA según los instrumentos ADOS-G y ADI-R y el juicio de psicólogos clínicos. Se realizó un análisis de regresión lineal para identificar diferencias entre grupos y un diseño de regresión logística para comparar ambos grupos con las IDR. Se ajustó por sexo, edad, peso, talla e ingesta total en calorías

Resultados: La regresión lineal muestra correlación positiva entre niños con dieta GFCE e ingesta de fibra (Coef.β: 3,59; $p < 0,05$), magnesio (Coef.β: 31,24; $p < 0,05$) y las ratios AGP+AGM/AGS (Coef.β: 1,21; $p < 0,001$) y AGP/AGS (Coef.β: 0,27; $p < 0,001$).

AGS, Calcio, Fósforo y A. pantoténico presentan valores de ingesta inferiores a los niños con dieta común (Coef.β: -3,29, $p < 0,001$; -331,69, $p < 0,001$; -175,13, $p < 0,05$; -0,58, $p < 0,05$, respectivamente). Un mayor porcentaje de niños con dieta GFCE tienen una menor ingesta de lípidos (OR:0.28; 95%IC: 0,1-0,83) AGS (OR:0.09; 95%IC: 0.01-0.63) y calcio (OR:9.01; 95%IC: 2.64-30.74)

Conclusiones: Los niños con TEA y dieta GFCE presentan un mejor perfil lipídico aunque el calcio está severamente disminuido por la eliminación de lácteos. La dieta de restricción se asocia con rechazo social, estigmatización, un mal uso de los recursos y posibles efectos biomédicos adversos. Médicos y padres deben ser conscientes de una adecuada alimentación sobre todo en esta etapa para prevenir patologías crónicas degenerativas en la edad adulta. Se necesitan estudios longitudinales con un mayor tamaño muestral que comprueben la persistencia de la intervención, el impacto de la misma en la conducta autista y en el estatus nutricional de estos niños.

9.13

Zazpe I, Marí-Bauset S, Bes-Rastrollo M, de la Fuente C,
Marí-Sanchis A, Morales Suárez-Varela MM

**III Word Congress of Public Health Nutrition.
November 9-12, 2014, Las Palmas de Gran Canaria, Spain**

” Nutritional status of children with Autism Spectrum
Disorder”.

ABSTRACTS PRESENTATIONS AT III WORLD CONGRESS OF
PUBLIC HEALTH NUTRITION

Dear ITZIAR ZAZPE,

We would like to thank you for the trust and interest shown by submitting your work to this congress.

On behalf of Prof. Lluís Serra Majem, President of the III World Congress of Public Health Nutrition, we are pleased to announce that your communication has been accepted after being assessed by 3 members of the Scientific Committee.

Author : ITZIAR ZAZPE, SALVADOR MARÍ-BAUSET et al.

Title : Nutritional status of children with Autism Spectrum Disorder



nutrition 2014

Las Palmas de Gran Canaria. SPAIN

9-12 November

Congress

Banjul. GAMBIA

29th April-2nd May 2015

Post-Congress Workshops

III WORLD CONGRESS OF PUBLIC HEALTH NUTRITION
II LATIN AMERICAN CONGRESS OF COMMUNITY NUTRITION
X CONGRESO DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA
DE NUTRICIÓN COMUNITARIA (SENC)

PUBLIC HEALTH NUTRITION: THE CORE OF INTERNATIONAL COOPERATION FOR DEVELOPMENT

ABSTRACT CERTIFICATE

The Scientific Committee CERTIFIES that the abstract entitled:

Nutritional status of children with Autism Spectrum Disorder

Has been presented as a poster

Autor/s

Zazpe I, Mari-Bauset S, Bes-Rastrollo M, de la Fuente C, Mari-Sanchis A, Morales Suárez-Varela MM.

Las Palmas de Gran Canaria, 12th November 2014

ORGANIZERS



Lluís Serra-Majem
PRESIDENT IIIWCPHN

Nutritional status of children with Autism Spectrum Disorder

Zazpe I^{2,3}, Mari-Bauset S¹, Bes-Rastrollo M², de la Fuente C², Mari-Sanchis A⁵, Morales Suárez-Varela MM^{1,4}

¹Unit of Public Health and Environmental Care, Department of Preventive Medicine, University of Valencia, Valencia, Spain; Biomedical Research Centre Network on Epidemiology and Public Health (CIBERESP), Institute of Health Carlos III, Madrid, Spain.

²Department. of Preventive Medicine and Public Health, University of Navarra, Pamplona, Spain

CIBER Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBERObn), Instituto de Salud Carlos III, Spain.

³Department of Nutrition and Food Sciences and Physiology, University of Navarra, Pamplona, Spain

⁴Unit of Public Health and Environmental Care, Department of Preventive Medicine, University of Valencia, Valencia, Spain, Biomedical Research Centre Network on Epidemiology and Public Health (CIBERESP), Institute of Health Carlos III, Madrid, Spain; Center for Public Health Research (CSISP), Valencia, Spain

⁵Clinical Nutrition and Dietetics Unit, Navarra Hospital Complex, Navarra, Spain

Objectives: To evaluate nutrient intakes and Healthy Eating Index (HEI) scores comparing children with autism spectrum disorder (ASD) with typically developing (TD) children and the intakes of both groups with dietary reference intakes, given that previous research has suggested that the diet of children with ASD may not meet recommendations.

Material and methods: A matched case-control study was conducted using 3-day food diaries completed by 105 ASD (93 boys and 12 girls) and 495 TD (266 boys and 229 girls) children between 6 and 9 years old in Valencia (Spain). The Children were recruited from the same area and similar socioeconomic backgrounds. The probability of intake adequacy was assessed using the estimated average requirement cut-point method and a probabilistic approach. Student's t-tests and χ^2 tests were used to assess the statistical significance of the differences between means and proportions, respectively. Linear regression was applied to compare the two groups and logistic regression to assess the results with respect to Spanish dietary recommendations. Multivariable-adjusted models were fitted to control for potential confounders. All statistical tests were two-tailed and alpha was set at 0.05.

Results: We observed no significant differences between the two groups in age (93.7 vs. 95.46 months, $p=0.22$), HEI score (65.32 vs. 66.17, $p=0.43$), total dietary intake (1955 vs. 1961, $p=0.86$) or food variety score (3.72 vs. 3.53, $p=0.45$). Linear regression showed that ASD children had a lower intake of cereals and dairy products and higher intake of legumes and vegetables ($\beta=-20.1$, 95% CI: -30.45 to -9.58; $\beta=-40.8$, 95%CI: -78.46 to -3.22; $\beta=21.2$, 95%CI: 4.98, 37.36; $\beta=22.5$, 95%CI 4.77, 40.28 respectively). This is consistent with higher intakes of fibre, folate, vitamins B6, E, and K, magnesium and zinc, but lower intakes of calcium and sodium in these children. Logistic regression analysis showed that adherence to recommendations was greater for fibre (OR=0.28, 95%CI 0.09, 0.82) and vitamin E (OR=0.42, 95%CI 0.22, 0.82), and poorer for riboflavin (OR=13.08, 95%CI 1.04, 164.13) and vitamin C (OR=2.60, 95%CI 1.12, 6.03) in ASD than TD children. Overall, however, many children in both ASD and TD groups did not consume the recommended amounts of certain nutrients.

Conclusions: These results suggest that dietary assessment and recommendations should be made on a case-by-case basis. The findings should be used to guide future clinical and research activities in this area. More research is needed to corroborate our results.

Esta Tesis se terminó de redactar
el 27 de Agosto de 2014,
festividad de Santa Mónica,
víspera de San Agustín.

Se acabó de imprimir en los
talleres de byprint el 15 de octubre de 2014,
festividad de Santa Teresa de Jesús.

