

Dietas livres de gluten e caseína no autismo: uma revisão sistemática

Gluten and Casein- Free Diets in Autism: A Systematic Review

Juliana D. Moraco¹, Carlos P. Nunes²

¹ Graduada em Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos – UNIFESO

² Professor do curso de Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos – UNIFESO

RESUMO

Introdução: O autismo é um transtorno do neurodesenvolvimento que cursa com prejuízos na interação social, habilidades de comunicação e imaginação. Uma hipótese sobre sua etiologia que vem ganhando espaço nos últimos anos se refere a sobrecarga do sistema opioides. O glúten e a caseína provocam altos níveis de peptídeos bioativos no organismo, que podem produzir um efeito tipo opioide e contribuir com os sintomas comportamentais observados no TEA. **Objetivo:** Este trabalho tem como objetivo explicar e justificar os efeitos benéficos de uma dieta livre de glúten e caseína (LGLC) no comportamento de pacientes portadores do transtorno do espectro autista (TEA) fornecendo uma revisão de literatura sobre o uso da dieta LGLC em indivíduos com TEA e avaliar a eficácia da dieta restritiva como uma alternativa adjuvante para o tratamento do transtorno. **Métodos:** Foi realizada uma revisão da literatura científica publicada nos últimos 10 anos sobre os efeitos da isenção do glúten e da caseína em pacientes portadores do transtorno do espectro autista utilizando as bases de dados Scielo, Google acadêmico, Pubmed, entre outros. Foram incluídos para a revisão os artigos publicados entre 2007 e 2017. **Resultados:** A avaliação dos resultados da pesquisa resultou em onze artigos, incluindo estudos experimentais, relatos de casos e estudos observacionais publicados nos últimos 10 anos. **Conclusão:** O autismo não tem biomarcadores ou testes específicos, portanto os resultados são sempre subjetivos, baseados em formulários e relatos de pais, cuidadores, médicos e outros profissionais. Os resultados dos estudos sugerem que é possível melhorar ou mesmo eliminar os sintomas do autismo com a implementação de uma dieta isenta de glúten e caseína, como uma alternativa de tratamento simples, de baixo custo e amplamente aceita.

Descritores: autismo, glúten, caseína

Abstract

Introduction: Autism is a neurodevelopmental disorder that affects social interaction, communication skills, and imagination. The theory of excess opioid peptides has been gaining ground in recent years to explain the disorder etiology. The consumption of gluten and casein cause high body levels of bioactive peptides, which can produce an opioid-like effect and contribute to the behavioral symptoms observed in ASD. **Aims:** This paper aims to explain and justify the beneficial effects of a gluten and casein-free diet (GFCF) in patients with autism spectrum disorder behaviour providing an overview of the use of GFCF diet and assess the efficacy of the restrictive diet as an adjuvant alternative for the treatment. **Methods:** A review of the scientific literature published in the last 10 years about the effects of the gluten and casein exemption in patients with STS was carried out by using the databases Scielo, Google academic, Pubmed, amongst others. Articles published between January 2007 and February 2017 were included for the review. **Results:** Evaluation of search results yielded eleven articles, including experimental studies, case reports, and observational studies published during the last 10 years. **Conclusion:** Autism does not have specific biomarkers or tests, so the results are always subjective, based on forms and reports from parents, caregivers, doctors and other professionals. The results of the studies suggests that it is possible to improve or even eliminate the symptoms of autism with the implementation of a gluten-free and casein-free diet, as a simple, low cost and widely accepted treatment alternative.

Keywords: autism, gluten, casein

1. Introdução

O autismo é um transtorno do neurodesenvolvimento que ocorre durante os três primeiros anos de vida e manifesta prejuízos na interação social, habilidades de comunicação e imaginação. É comum a presença de comportamentos estereotipados, atividades e interesses limitados.

Sua prevalência tem aumentado nos últimos anos, despertando maior interesse de médicos, pesquisadores e pais em buscar alternativas mais eficazes para o tratamento^{1,2}.

Recentemente, o transtorno do espectro autista (TEA) expandiu-se de uma condição unicamente psiquiátrica para um distúrbio inflamatório sistêmico que inclui trato gastrintestinal, cérebro, sistema imunológico e metabolismo proteico³. Entre outras hipóteses, postulou-se que a sobrecarga do sistema opioides teria papel na etiologia do TEA. O glúten e a caseína provocam altos níveis de peptídeos bioativos no organismo, que podem produzir um efeito tipo opioide e contribuir com os sintomas comportamentais comumente observados no TEA⁴.

Há evidências de que os alimentos que contêm caseína e glúten devem ser eliminados da dieta. Em estudos bem conduzidos, até 80% dos pacientes com TEA apresentaram redução de intensidade e frequência dos sintomas gastrintestinais e melhora comportamental com redução da agressividade e do comportamento autodestrutivo, sociabilidade, atenção, fala e estereotípias após exclusão dietética dessas substâncias⁵. Este trabalho tem como objetivo fornecer resultados de estudos e relatos sobre os benefícios comportamentais adquiridos por pacientes autistas após a instituição de uma dieta livre de glúten e caseína (LGLC) visando apresentar a restrição dietética como possível adjuvante no tratamento de indivíduos com TEA. Serão explanadas alterações metabólicas e funcionais do sistema gastrintestinal comumente presentes em autistas, além do metabolismo e a ação dos peptídeos derivados do glúten e da caseína no sistema nervoso central.

2. Métodos

O presente trabalho consiste em uma revisão da literatura científica publicada nos últimos 10 anos sobre os efeitos da isenção do glúten e da caseína em pacientes portadores de TEA. Foram consultados livros, periódicos, revistas e sites de pesquisa como Scielo, Google acadêmico e Pubmed, nas línguas inglesa e portuguesa.

Foram utilizadas as palavras-chave: autismo, autism, espectro autista, autism spectrum, tratamento, treatment, food allergies, opióides, opioids, glúten, gluten, caseína, casein, gluten-free, casein-free, espectro autista e autistic spectrum.

3. Resultados e discussão

Histórico

O termo autismo, do grego “autós”, significa “em si mesmo” e foi utilizado pela primeira vez em 1911 pelo psiquiatra Eugen Bleuler. Entretanto, muito antes disso, desde a antiga Mesopotâmia, podem ser encontrados relatos na literatura nos quais é possível a identificação de comportamentos compatíveis com sintomas autísticos⁶.

Bleuler utilizou o termo “autismo infantil” para delinear mais um dos sintomas da esquizofrenia: a perda de contato com a realidade e dificuldade ou impossibilidade de comunicação dos pacientes esquizofrênicos^{9,10}. Décadas depois, o pesquisador Leo Kanner se aproximaria mais do atual conceito de autismo, descrevendo uma “incapacidade de relacionar-se”, além de respostas incomuns ao ambiente como maneirismos motores estereotipados, resistência a mudanças ou insistência na monotonia⁷.

Durante o mesmo período, o pediatra vienense Hans Asperger descrevia, em um artigo publicado em 1944, casos de “Psicopatia Autística da Infância”. Segundo Asperger, algumas das crianças estudadas possuíam grandes talentos como habilidade matemática e científica, impressionante memória, pensamentos criativos e originais e capacidade de auto-avaliação objetiva, mas suas relações sociais e emoções se mostravam deficientes. Em homenagem ao pediatra, é dado o nome Síndrome de Asperger a variante mais leve do autismo^{7,8,9}.

As primeiras edições do principal e mais utilizado manual de classificação de doenças, o CID (Classificação Estatística Internacional de Doenças), não fazem qualquer menção ao autismo. A oitava edição o traz como uma forma de esquizofrenia, e somente a nona agrupa-o como psicose infantil. A Associação Americana de Psiquiatria (APA), apenas em 1980, reconheceu o autismo como um transtorno distinto dos previamente conhecidos e introduziu no DSM-III (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) uma nova classe de transtornos: os Transtornos Invasivos do Desenvolvimento (TIDs)¹⁰.

Conceito

No DSM-V, publicado em 2013, houve significativa mudança na classificação dos Transtornos Globais do Desenvolvimento que no DSM-IV incluíam o Autismo, Transtorno Desintegrativo da Infância e as Síndromes de Asperger e Rett. Esses diagnósticos foram absorvidos por um único, o Transtornos do Espectro Autista.

O Transtorno do Espectro autista determina complexas desordens do desenvolvimento neurológico com déficits em dois domínios principais:

- 1) Déficits de comunicação social: isolamento ou comportamento social impróprio, indiferença afetiva, pobre contato visual, falta de empatia social;
- 3) Padrões de comportamento/interesses restritos e repetitivos: resistência a mudanças, apego excessivo a determinados objetos, estereotípias motoras como balançar-se, bater palmas, andar em círculos ou na ponta dos pés¹¹.

Prevalência

Estudos mais recentes apontam que, em média, existe 1 criança autista a cada 68, ocupando o terceiro lugar entre os distúrbios mais comuns do desenvolvimento infantil, atrás das malformações congênitas e da Síndrome de Down. O sexo masculino é mais afetado nas proporções de 3,5 a 4 crianças para cada uma do sexo feminino¹².

No Brasil, não há dados epidemiológicos confiáveis. Levando em consideração a incidência mundial, estima-se que em 2010 havia cerca de 500 mil pessoas portadoras do transtorno do espectro autismo em nosso país¹³.

Etiologia

Por tratar-se de um distúrbio heterogêneo com graus variados de severidade, espectro de apresentações e manifestações clínicas, acredita-se que mecanismos genéticos e ambientais estejam envolvidos em sua etiologia¹⁴.

Pelo menos 10 a 15 genes diferentes devem interagir para levar a um fenótipo de autismo. A significativa predominância do sexo masculino sugere a existência de genes causadores localizados no cromossomo X. Mutações espontâneas também parecem ter influência na etiologia do transtorno, uma vez que foi apontada associação entre a idade avançada da mãe ou do pai a aumento do risco de terem filhos com o distúrbio¹⁵.

Fatores ambientais como a exposição materna em período pré-natal ou no início do pós-natal a infecções virais e medicamentos como ácido valpróico ou talidomida e controversos gatilhos ambientais como a exposição ao vírus da varicela, rubéola e caxumba, além da vacina tríplice viral também são listados, em menor grau, como possíveis causas para o desenvolvimento do autismo^{15,16}.

O Sistema Opióide Endógeno

O sistema opioides endógeno é um complexo sistema formado por receptores e seus peptídeos ligantes distribuídos por todo sistema nervoso central e tecidos periféricos, como o sistema imune, cardiovascular, endócrino e trato gastrintestinal. Esse sistema regula diversas respostas fisiológicas, como a transmissão da nocicepção, atividade cardiovascular e ciclo circadiano, sendo essencial na homeostase e sobrevivência do organismo. O sistema opioides também regula os níveis de ansiedade, depressão, perfil locomotor, memória e comportamento, além de contribuir para o desenvolvimento do sistema nervoso central, pois tem papel na proliferação, migração e diferenciação celular cerebral¹⁷.

Existem diferentes receptores opioides, sendo os mais estudados os receptores μ (mu), δ (delta) e κ (kappa), que são acoplados a proteínas-G, e os principais peptídeos opioides são as encefalinas, endorfinas e dinorfinas. Os receptores opioides, quando ativados por seus peptídeos ligantes, sofrem mudanças conformacionais que levam a inibição da adenil-ciclase e, como consequência, a redução intracelular da concentração do monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) e da liberação de neurotransmissores¹⁸.

Excesso de Opióides

Diversos estudos identificaram elevadas concentrações de peptídeos, aminoácidos e metabólitos derivados do catabolismo protéico em amostras de urina e outros fluidos corporais de indivíduos autistas. Com essas evidências, teorias que relacionam metabolismo protéico e autismo foram postuladas. Entre elas, a teoria do excesso de peptídeos opioides vem ganhando espaço e adeptos na área científica.

Em 1979 Dr. Jaak Panksepp observou que animais expostos a drogas opioides desenvolviam comportamento semelhante ao observado em crianças autistas e sugeriu que peptídeos incompletamente digeridos atravessariam a barreira intestinal e atingiriam o sistema nervoso central, agindo como opioides e provocando os sintomas do autismo¹⁹.

A administração de substâncias opioides em ratos altera o tamanho de estruturas específicas do cérebro relacionadas ao comportamento, achado comumente encontrado em exames de ressonância magnética do cérebro de autistas. Também foi observado que opioides sintéticos e as β -casomorfina (peptídeos derivados da caseína) induzem a ataques epiléticos. A prevalência de epilepsia é maior em autistas quando comparado a indivíduos saudáveis²⁰.

Em 1980, o estudioso Dohan levantou a hipótese, pela primeira vez, de que peptídeos derivados do trigo e do leite estariam associados à etiologia da esquizofrenia²¹. Estudos posteriores comprovaram a capacidade dos peptídeos derivados do leite e trigo de atravessar a barreira hematoencefálica e afetarem a transmissão de impulsos nervosos do cérebro, agindo como opioides²¹⁻²⁷.

Peptídeos Opióides Derivados de Alimentos

Algumas proteínas de alimentos de origem animal (ex. peixe, leite e ovo) e vegetal (ex. espinafre, soja e trigo), após sofrerem hidrólise, formam peptídeos bioativos que exercem diversas funções fisiológicas: antioxidante, hipocolesterolêmica, bioconservação de íons (ex. Fe, Ca e Zn), antimicrobiana, antitrombótica, anti-hipertensiva, imunomoduladora e opioide²⁸. Os peptídeos bioativos com ação opioide de origem alimentar são chamados exorfinas e podem ter ação agonista ou antagonista nos receptores endógenos.

O glúten corresponde a 80% do total de proteínas do trigo. As exorfinas derivadas do glúten são formadas a partir da hidrólise enzimática, durante a digestão no intestino. Quando a permeabilidade intestinal está aumentada, como comumente acontece nos autistas, as exorfinas podem atravessar a parede intestinal, penetrar na corrente sanguínea, no sistema nervoso central e atuar como opioides²⁹.

Foram identificados quatro peptídeos opioides (exorfinas) derivados do glúten: A4, A5, B4 e B5. O peptídeo B5 é a exorfina de origem alimentar mais potente, possivelmente devido a sua estrutura similar a encefalina. Estudos *in vivo* com animais mostram que esse peptídeo possui elevada capacidade de modificar a neurotransmissão^{30,31}.

As proteínas do leite de vaca, ovelha, búfala e seus derivados compreendem duas frações: as caseínas (80% do total de proteínas no leite bovino) e proteínas do soro (20%). As exorfinas derivadas da caseína e das proteínas do soro podem produzir analgesia e alterar o comportamento social. Estudos que visavam quantificar as exorfinas presentes no sangue após a ingestão de leite falharam em sua detecção em humanos adultos. Entretanto, os resultados são discrepantes quando analisados indivíduos com doença celíaca, autismo, esquizofrenia, depressão e psicose pós-parto, sendo identificados níveis elevados de β -casomorfina (peptídeo derivado da caseína) na urina e sangue, indicando que podem atravessar a barreira intestinal quando há alteração da permeabilidade da parede. Os peptídeos derivados da caseína possuem a capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica, embora o mecanismo envolvido não tenha sido totalmente elucidado³².

Mecanismos Envolvidos

É possível evidenciar a ação dos peptídeos opioides sobre o sistema nervoso central de autistas, mas o mecanismo de ação pelo qual exercem tais alterações não é totalmente conhecido. Acredita-se que 3 principais mecanismos são implicados: aumento da permeabilidade intestinal, redução da produção de proteases e alterações da resposta imunológica.

Aumento da Permeabilidade Intestinal

A prevalência de sintomas gastrintestinais em crianças autistas é de 46-76%, enquanto crianças com desenvolvimento normal apresentam taxas de 10-30%. Os sintomas mais comuns são: constipação, diarreia, dor abdominal, vômitos frequentes, intolerância alimentar, gases, padrão anormal das fezes e refluxo gastroesofágico³³.

Entre as anormalidades do trato gastrintestinal em autistas, destacam-se: processos inflamatórios do intestino, elevada colonização de bactérias do gênero *Clostridium* e sensibilidade a alimentos. Todos estes fatores contribuem para aumento da permeabilidade da mucosa intestinal, que permite a passagem das substâncias opioides do lúmen do intestino para a corrente sanguínea^{33,34}.

Além das patologias que conhecidamente aumentam a permeabilidade intestinal, pacientes autistas que não manifestam doenças do trato digestório também apresentam maior permeabilidade intestinal do que crianças com desenvolvimento típico³⁵. O achado suporta a teoria de que a elevada permeabilidade da parede intestinal de autistas seria uma condição intrínseca do transtorno não relacionada à patologias do trato digestório²².

Alterações na Produção de Enzimas

Analisando fluidos de autistas (urina, sangue e líquido cefalorraquidiano) foram encontrados resíduos de aminoácidos derivados da dieta com uma estrutura rica em prolina. Esse fato indica que autistas provavelmente apresentam deficiência da enzima dipeptidil peptidase IV (DPPIV), uma protease encontrada na borda em escova intestinal essencial para a hidrólise de peptídeos que possuem o aminoácido prolina ou alanina³⁶. Os peptídeos que não sofrem hidrólise devido a deficiência enzimática se acumulam no lúmen e utilizam-se de vias alternativas entre os enterócitos para alcançar a corrente sanguínea.

Alterações do Sistema Imunológico

Crianças autistas são mais susceptíveis a diversas infecções como otites e infecções respiratórias superiores, além de apresentarem um prolongado período do curso de doenças quando comparado a crianças com desenvolvimento normal. Ainda é possível identificar maior prevalência de doenças do trato digestório como hiperplasia nodular linfóide, panenterite e doença inflamatória intestinal não específica^{37,38,39}.

Foram identificadas diversas alterações imunológicas em autistas como:

- Elevados níveis do fator de necrose tumoral (TNF- α) e interleucina 1 β (IL-1 β) em células mononucleares do sangue periférico;
- Elevados níveis séricos de IgE, IgG e autoanticorpos contra células neuronais;
- Nível elevado do antagonista dos receptores de interleucina 1 (IL-1RA), o que indica aumento da resposta celular de macrófagos.
- Desequilíbrio no padrão de secreção de Th1 e Th2 com predomínio de citocinas Th2⁴⁰.

Os peptídeos derivados do glúten e caseína ligam-se a receptores de linfócitos e enzimas presentes em membranas, estimulando a produção de linfócitos T-helper, citocinas inflamatórias e produção de anticorpos contra as proteínas da dieta. Consequentemente, são desencadeadas respostas inflamatórias, reações autoimunes e intensifica-se a resposta imune já exacerbada dos autistas. Os anticorpos da gliadina e da caseína podem desencadear reações-cruzadas com antígenos do sistema nervoso central e conduzir a uma reação autoimune com desregulação neuroimune, reação autoimune e disfunção neuronal, contribuindo com o comportamento característico da síndrome⁴¹.

4. Conclusões

O autismo corresponde a um quadro de extrema complexidade, no qual a formulação de uma dieta adequada pode promover grande melhoria da qualidade de vida. A maioria dos estudos revisados não oferece detalhes sobre o grupo de controle, a intervenção e as demais intervenções terapêuticas além da dieta. O autismo não possui biomarcadores ou exames específicos, fazendo com que os resultados sejam sempre subjetivos, baseados em formulários e relatos de pais, cuidadores, médicos e outros profissionais. Com a revisão, conclui-se que pesquisas a respeito da teoria do excesso de opioides e seus resultados sugerem que é possível melhorar, ou mesmo eliminar, os sintomas do autismo com a implantação de uma dieta sem glúten e sem caseína, sendo este um tratamento alternativo simples, de baixo custo e ampla aceitação.

Quadro – Estudos e relatos de caso com pacientes autistas e a implantação de uma dieta livre de glúten (LG), livre de caseína (LC) e livre de glúten e caseína (LGLC).

Autores, ano	Número de casos estudados	Intervenção	Resultados
Patel and Curtis, 2007 ⁴²	10 crianças com TEA e TDAH, entre 4-10 anos	Dieta LGLC e agentes quelantes por 3-6 meses	Melhora comportamental; menor concentração urinária de metais pesados
Seung et al, 2007 ⁴³	13 crianças com TEA, idades entre 2-16 anos	Dieta LGLC por 6 semanas	Não foram observadas alterações significativas
Nazni et al, 2008 ⁴⁴	30 crianças com TEA, idades entre 2-16 anos	Grupo 1: Dieta LC; Grupo 2: Dieta LG; grupo 3: dieta LGLC, por 2 meses	Significativa melhora comportamental
Hsu et al, 2009 ⁴⁵	Relato de caso de paciente com TEA, 42 anos de idade com	Adesão a dieta LGLC	Significativa melhora comportamental. Melhora de contato visual, da biometria de relações interpessoais e no desenvolvimento
Hyman et al, 2010 ⁴⁶	30 crianças com TEA	18 semanas com dieta sem restrições e dieta LGLC alternadamente	Não foram observadas alterações significativas
Gannag e, 2010 ⁴⁷	Relato de caso de criança de	Adesão a dieta LGLC por 3 anos associada a	Melhora significativa da linguagem, uso do banheiro, interação

	3 anos com TEA	agentes quelantes e suplementação nutricional	social e redução da hiperatividade. Aos 11 anos de idade, não apresenta sintomas autísticos
Genuis and Bouchard, 2010 ⁴⁸	Criança de 5 anos de idade com TEA	Adesão a dieta LG com suplementação nutricional	Após 3 meses, apresentou significativa melhora comportamental e funcional, dispensando as aulas individualizadas até então necessárias
Johson et al, 2011 ⁴⁹	22 crianças com TEA, idades entre 3-5 anos	Dieta LGLC durante 3 meses	Não foram observadas alterações comportamentais
Hebert and Buckley, 2013 ⁵⁰	Criança de 5 anos de idade com TEA	Dieta cetogênica LGLC	Melhora imediata na linguagem e gradual da sensibilidade auditiva. Sintomas autísticos reduziram progressivamente até se tornarem imperceptíveis
Pederse n et al, 2014 ⁵¹	27 crianças com TEA, idades entre 4-12 anos	Dieta LGLC durante 10 meses	Melhora significativa dos sintomas
Ghalichi et al, 2015 ⁵²	40 crianças com SEA; Controle: 40 crianças com SEA	Dieta GFCF por 6 semanas	Melhora significativa comportamental e dos sintomas gastrintestinais

5. Referências

1. Fombonne, E. The epidemiology of autism: a review. *Psychol Med.* 1999;29:769-86.
2. Hertz-Picciotto I, Delwiche L. The Rise in Autism and the Role of Age at Diagnosis. *Epidemiol.* 2009;20:84-90.
3. London E. CDC findings in Brick Township: autism spectrum disorders 1 per 150 children. *Narrative.* 2000;10:16-7.
4. Hart J, Bock KA, Cartaxo A, Converse J, Ferro P. Round table discussion: the impact of GI and nutritional issues on autism. *Altern Complement Ther.* 2015;21:84–89.
5. Bradstreet J, Kartzinel J. Biological interventions in the treatment of autism and PDD. *DAN.* 2001;34:12-7.
6. Amaral D, Dawson G, Geschwind D. *Autism spectrum disorders.* Oxford University Press; 2001.
7. Wolff S. The history of autism. *Eur Child Adol Psych.* 2004;13:201-8.
8. Frith, U, Mira, M. Autism and Asperger syndrome. *Focus Aut Behav.* 1992;7:13-5.
9. Lyons V, Fitzgerald M. Asperger (1906-1980) and Kanner (1894-1981), the two pioneers of autism. *J Autism Dev Disord.* 2007;37:2022-23.
10. Bosa C. Autismo: atuais interpretações para antigas observações. *Autismo e educação: Reflexões e propostas de intervenção.* 2002; P. 21-39.

11. Araújo AC, Lotufo NF. A nova classificação Americana para os Transtornos Mentais: o DSM-5. *Rev Bras Ter Comport Cog.* 2014;16:67-82.
12. Christensen D, Baio J, Braun K, Bilder D, Charles J, Constantino J. Prevalence and Characteristics of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years — Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2012. *MMWR Surv Summ.* 2016;65:1-23.
13. Barbosa MF. Qualidade de vida dos cuidadores de crianças com transtorno do espectro autístico. *Rev Soc Bras Fonoaud* 2009;14:482-6.
14. Rutter M. Aetiology of autism: findings and questions. *J Intellect Disab Res.* 2005;49:231-8.
15. Muhle R, Trentacoste SV, Rapin I. The genetics of autism. *Pediatrics.* 2004;113:e472-86.
16. Bertoglio KH. New Developments in Autism. *Psych Clin N Am.* 2009;32:1-14.
17. Trigo J, Martin-García E, Berrendero F, Robledo P, Maldonado R. The endogenous opioid system: A common substrate in drug addiction. *Drug Alc Dep.* 2010;108:183-94.
18. Trigo J, Martin-García E, Berrendero F, Robledo P, Maldonado R. The endogenous opioid system: A common substrate in drug addiction. *Drug Alc Dep.* 2010;108:183-94.
19. Panksepp J. A neurochemical theory of autism. *Trends Neurosci.* 1979;2:174-7.

20. Reichelt, KL, Knivsberg, AM. Can the pathophysiology of autism be explained by the nature of the discovered urine peptides? *Nutr Neurosci.* 2003;6:19-28.
21. Dohan, FC. Hypothesis: genes and neuroactive peptides from food as cause of schizophrenia. *Adv Biochem Psychopharmacol.* 1980;22:535-48.
22. White JF. Intestinal pathophysiology in autism. Minireview. *Exp Biol Med, Maywood.* 2003;228:639-49.
23. Hemmings W. The Entry into the Brain of Large Molecules Derived from Dietary Protein. *Proc Royal Soc B: Biol Sci.* 1978;200:175-92.
24. Sun Z, Cade J. A Peptide Found in Schizophrenia and Autism Causes Behavioral Changes in Rats. *Autism.* 1999;3:85-95.
25. Sun Z, Cade J, Fregly M, Privette R. β -Casomorphin Induces Fos-Like Immunoreactivity in Discrete Brain Regions Relevant to Schizophrenia and Autism. *Autism.* 1999;3:67-83.
26. Lindstrom LH, Nyberg F, Terenius L, Bauer K, Besev G, Gunne LM, Lyrenás S, Willdeck-Lund G, Lundberg B. CSF and plasma beta-casomorphin-like opioid peptides in postpartum psychosis. *Am J Psych.* 1984;141:1059-66.
27. Nyberg F, Lieberman R, Lindstrom LH, Lyreanaes S, Koch G, Terenius L. Immunoreactive β -Casomorphin-8 in Cerebrospinal Fluid From Pregnant and Lactating Women: Correlation With Plasma Levels. *J Clin Endocrinol Metabol.* 1989;68:283-9.
28. Lord J, Waterfield A, Hughes J, Kosterlitz H. Endogenous opioid peptides: multiple agonists and receptors. *Nature.* 1977;267:495-9.

29. Fanciulli G, Azara E, Wood TD, Delitala G, Marchetti M. Quantification of Gluten Exorphin A5 in cerebrospinal fluid by liquid chromatography–mass spectrometry. *J Chromatog B*. 2006;833:204-9.
30. Hartmann R, Meisel H. Food-derived peptides with biological activity: from research to food applications. *Curr Op Biotechnol*. 2007;18:163-9.
31. Möller N, Scholz-Ahrens K, Roos N, Schrezenmeir J. Bioactive peptides and proteins from foods: indication for health effects. *Eur J Nutr*. 2008;47:171-82.
32. Silva S, Malcata F. Caseins as source of bioactive peptides. *Int Dairy J*. 2005;15:1-15.
33. Erickson CA, Craig A. Gastrointestinal factors in autistic disorder: a critical review. *J Aut Develop Dis*. 2005;35:713.
34. Ashwood P, Anthony A, Pellicer AA, Torrente F, Walker-Smith JA, Wakefield AJ. Intestinal lymphocyte populations in children with regressive autism: evidence for extensive mucosal immunopathology. *J Clin Immunol*. 2003;23:504-17.
35. d'Eufemia P, Celli M, Finocchiaro R, Pacifico L, Viozzi L, Zaccagnini M, Giardini O. Abnormal intestinal permeability in children with autism. *Acta Paediatr*. 1996;85:1076-9.
36. Shanahan MR, Venturini AJ, Daiss JL and Friedman AE. Peptide diagnostic markers for human disorders. *Eur Pat Appl*. 2000;EP 0 969 015 A2:1-44.

37. Comi AM, Zimmerman AW, Frye VH, Law PA, Peeden, JN. Familial clustering of autoimmune disorders and evaluation of medical risk factors in autism. *J Child Neurol.* 1999;14:388-94.
38. Ashwood P, Anthony A, Pellicer AA, Torrente F, Walker-Smith JA, Wakefield AJ. Intestinal lymphocyte populations in children with regressive autism: evidence for extensive mucosal immunopathology. *J Clin Immunol.* 2003;23:504-17.
39. Torrente F. Ashwood P. Day R. Machado N. Furlano RI. Anthony A. Murch SH. Small intestinal enteropathy with epithelial IgG and complement deposition in children with regressive autism. *Mol Psych.* 2002;7:375.
40. Pardo-Govea T. Solís-Áñez A. Aspectos inmunogenéticos del autismo. *Rev Invest Clín.* 2009;50:393-406.
41. Jyonouchi H, Sun S, Le H. Proinflammatory and regulatory cytokine production associated with innate and adaptive immune responses in children with autism spectrum disorders and developmental regression. *J Neuroimmunol.* 2001;120:170-9.
42. Patel K, Curtis LT. A comprehensive approach to treating autism and attention-deficit hyperactivity disorder: a prepilot study. *J Altern Complement Méd.* 2007;13:1091-8.
43. Seung H, Rogalski Y, Shankar M, ELDER J. The gluten- and casein-free diet and autism: Communication outcomes from a preliminary double-blind clinical trial. *J Med Speech-Lang Pathol.* 2007;14:159-65.
44. Nazni P, Wesely E, Nishadevi V. Impact of Casein and Gluten Free Dietary Intervention on Selected Autistic Children. *Iran J Pediatr.* 2008;13:244-250.

45. Hsu CL, Lin CY, Chen CL, Wang CM, Wong MK. The effects of a gluten and casein-free diet in children with autism: a case report. *Chang Gung Med J.* 2009;32:459–65.
46. Hyman SL, Stewart PA, Foley J, Peck R, Morris DD, Wang H, Smith T. The gluten-free/casein-free diet: a double-blind challenge trial in children with autism. *J Aut Develop Dis.* 2016;46:205-20.
47. Gannage J. Integrative autism treatment: foretelling medicine's future. *J Orthomol Med.* 2010;25:166–8.
48. Genuis SJ. Bouchard TP. Celiac disease presenting as autism. *J Child Neurol.* 2010;25:114-9.
49. Johnson CR, Handen BL, Zimmer M, Sacco K, Turner K. Effects of gluten free/casein free diet in young children with autism: a pilot study. *J Dev Phys Disabil.* 2011;23:213–25.
50. Herbert, MR, Buckley, JA. Autism and dietary therapy: case report and review of the literature. *J Child Neurol.* 2013;28:975-82.
51. Pedersen L, Parlar S, Kvist K, Whiteley P, Shattock P. Data mining the Scan Brit study of a gluten- and casein-free dietary intervention for children with autism spectrum disorders: behavioural and psychometric measures of dietary response. *Nutr Neurosci.* 2014;17:207–13.
52. Ghalichi F, Ghaemmaghami J, Malek A, Ostadrahimi A. Effect of gluten free diet on gastrointestinal and behavioral indices for children with autism spectrum disorders: a randomized clinical trial. *World J Pediatr.* 2016;12:436-42.