

# LASTEN AUTISMIKIRJON HÄIRIÖT JA RAVINTOLISÄT

Hynynen Sonja  
Kandidaatin tutkielma  
Ravitsemustiede  
Lääketieteen laitos  
Terveystieteiden tiedekunta  
Itä-Suomen yliopisto  
Huhtikuu 2021

Itä-Suomen yliopisto, Terveystieteiden tiedekunta

Kansanterveystieteen ja kliinisen ravitsemustieteen yksikkö

Ravitsemustiede

HYNYNEN SONJA AMANDA: Lasten autismikirjon häiriöt ja ravintolisät

Kandidaatin tutkielma, 45 sivua, 5 liitettä (7 sivua)

Ohjaajat: Yliopistonlehtori, dosentti Anu Ruusunen, projektitutkija, FM Amma Antikainen  
Huhtikuu 2021

---

Avainsanat: Autismikirjon häiriöt, hermoston kehityshäiriöt, ravintolisä

## AUTISMIKIRJON HÄIRIÖT JA RAVINTOLISÄT

Autismikirjon häiriöt (Autism spectrum disorders, ASD) ovat neuropsykiatrisia häiriöitä, joihin liittyy monia elämänlaatua heikentäviä oireita, kuten kommunikaation ja toimintakyvyn häiriöitä. Kuitenkaan ASD:en ei ole täsmälääkehoitoa, minkä vuoksi ravintolisien avulla on pyritty vaikuttamaan autismikirjon lasten tyypillisimpiin oireisiin. Autismikirjon lapsilla esiintyy melko paljon valikoivaa syömistä ja muita syömisen haasteita, minkä vuoksi myös suojaravintoaineiden puutostilat ovat heillä keskimääräistä yleisempiä.

Tässä kandidaatintutkielmassa pyrittiin selvittämään, onko ravintolisistä apua ASD:n ydinoireisiin ja ovatko ne turvallisia käyttää autismikirjon lapsilla. Tämän kirjallisuuskatsauksen kiinnostuksen kohteina olivat vitamiinit, kivennäisaineet sekä rasvahappolisät.

Tämänhetkisen tutkimusnäytön perusteella mitään ravintolisää ei voida lähtökohtaisesti suositella autismikirjon lapsille ASD-oireisiin, sillä tutkimusnäyttöä ei ole riittävästi eivätkä tutkimustulokset ole tarpeeksi yhdenmukaisia. Lisäksi tutkimusmenetelmät eroavat toisistaan ja satunnaistettuja kontrolloituja tutkimuksia eli randomized controlled trial (RCT) ei ole tehty tarpeeksi. Tutkimuksissa on havaittu, että monien vitamiinien ja kivennäisaineiden pitoisuudet ovat autismikirjon lapsilla alhaisemmat kuin neurotyypillisillä lapsilla ilman ASD:tä. Tämän vuoksi riittävä ravintoaineiden saanti tulisikin arvioida terveydenhuollossa erityisesti, jos lapsella tiedetään olevan taipumusta valikoivaan syömiseen. Lisäksi ravintolisien käyttö autismikirjon lapsilla ei ole aiheuttanut tutkimuksissa vakavia haittavaikutuksia, enimmäkseen vain suolisto-oireita tai muita lieviä oireita, joten niiden käyttö vaikuttaisi olevan turvallista. Tutkimustulosten perusteella ainakin D-vitamiini- ja omega-3-rasvahappolisien yhdenaikaista käyttöä sekä foolihappolisää voisi olla kannattavaa tutkia perusteellisemmin, sillä niistä on jo saatu jonkin verran positiivisia vaikutuksia lasten ASD-oireisiin.

## LYHENNELUETTELO

ABC	Aberrant behavior checklist
ABC-C	Aberrant behavior checklist-community
ADHD	Attention deficit hyperactivity disorder
ASD	Autism spectrum disorder
ASQ	Autism symptoms questionnaire
ASSQ	Autism spectrum screening questionnaire
ATEC	The autism treatment evaluation checklist
BASC	(BASC-2) Behavioral assessment system for children second edition
CARS	Children autism rating scale
CBCL	Child behavior checklist 1 ½ – 5 (CBCL/1 ½ – 5)
CDI	Children /the child development inventory
CGI	Clinical global impressions scale
CGI-I	Clinical global impressions-improvement score
CHAT	Checklist for autism in toddlers
DD-CGAS	The developmental disabilities children's global assessment scale
IQ	Intelligence quotient score
PDD	Pervasive developmental disorder
PDDBI	Pervasive developmental disorder-behavioral inventory
PGI-R	Clinical global impressions scale revised
PLS-4	Preschool language scale fourth edition
SQ	Social quotient score
SRS	Social responsiveness scale
SRS-2	Social responsiveness scale second edition
VABS	The Vineland adaptive behavior scale (second edition)

## SISÄLTÖ

1. JOHDANTO.....	5
2. AUTISMIKIRJON HÄIRIÖT.....	6
2.1 Yleistä autismikirjon häiriöistä.....	6
2.2 Oireiden mittausmenetelmät.....	9
3. RAVINTOLISÄT.....	9
4. AUTISMIKIRJON HÄIRIÖT JA RAVINTOLISÄT.....	10
4.1 A-vitamiini.....	10
4.2 B <sub>6</sub> -vitamiini ja magnesium.....	12
4.3 Foolihappo.....	13
4.4 B <sub>12</sub> -vitamiini.....	15
4.5 D-vitamiini.....	16
4.6 Monivitamiinivalmisteet.....	21
4.7 Rauta.....	22
4.8 Omega-3-rasvahapot.....	23
5. POHDINTA.....	28
6. JOHTOPÄÄTÖKSET.....	30
LÄHTEET.....	31
LIITE 1. M-CHAT-R <sub>TM</sub> -seulontalomake.....	39
LIITE 2. ASSQ-seulontalomake (1/3).....	40
LIITE 3. Vitamiinien suositeltava päivittäinen saanti*.....	43
LIITE 4. Kivennäisaineiden suositeltava päivittäinen saanti*.....	44
LIITE 5. Rasvahappojen saantisuositukset.....	45

## 1. JOHDANTO

Autismikirjon häiriöt (Autism spectrum disorders, ASD) ovat neuropsykiatrisia kehityshäiriöitä, joiden synnyn taustalla on biologisia, geneettisiä sekä ympäristöllisiä tekijöitä (Bölte ym. 2018, Autismiliitto 2020). ASD:n esiintyvyys on noin 1 %, vaikkakin esiintyvyydessä on myös alueellisia eroja (Elsabbagh ym. 2012, Terveysportti 2018, Delobel-Ayoub ym. 2019). ASD diagnosoidaan useimmiten jo varhain lapsuudessa ja diagnoosin taustalla ovat lapsen kehityksen, sosiaalisen kanssakäymisen sekä toimintakyvyn poikkeavuudet, joiden vakavuus on hyvin yksilöllistä ASD:ssä (Terveysportti 2018, Hyman ym. 2020). ASD on parantumaton neuropsykiatrinen oireyhtymä, johon ei ole yleisesti käytössä olevaa lääkitystä, mutta erilaiset terapiat ja kuntoutus ovat tärkeä osa häiriön hoitoa (Terveysportti 2018).

Tässä kirjallisuuskatsauksessa lapsiin, joilla ei ole ASD:tä viitataan sanalla neurotyypillinen (eng. neurotypical, neurotypical control). Neurotyypillisiä ovat henkilöt, joiden neurologinen kehityspolku on ollut lääketieteellisesti ja psykologisesti tavallinen ja normatiivinen (Perszyk 2013). Tätä termiä suositellaan käyttämään siis henkilöistä, jolla ei ole neurologisia häiriöitä tai poikkeavuuksia (Stevanovic ja Koskinen 2018). Neurotyypilliset ovat tutkimuksissa usein verrokkiryhmänä, eli autismikirjon henkilöiden tutkimustuloksia verrataan neurotyypillisten henkilöiden tutkimustuloksiin.

Autismikirjon lapsilla syömiskäyttäytymisen ongelmat, kuten valikoiva syöminen, ovat yleisempiä kuin neurotyypillisillä lapsilla, mikä johtuu heille ominaisista aistisäätelyn erityispiirteistä (Autismiliitto 2020, Chistol ym. 2017). Autismikirjon lasten elimistön vitamiini- ja kivennäisainestatus on ollut tutkimusten kiinnostuksen kohteena, ja heillä vaikuttaisi esiintyvän vitamiinien ja kivennäisaineiden puutoksia yleisemmin kuin keskimäärin lapsilla (Sweetman ym. 2019). Tämä onkin yksi syistä, minkä vuoksi ravintolisien käyttö on yleistä ASD:ssä, vaikka vahvaa tutkimusnäyttöä niiden hyödyistä on vain vähän (Stewart ym. 2015, Trudeau ym. 2019). Tutkimuksissa onkin oltu kiinnostuneita siitä, voidaanko ravintolisien avulla lieventää autismikirjon lasten oireita ja samalla korjata mahdollisia puutostiloja.

Tässä kandidaatintutkielmassa tarkastellaan ravintolisien vaikutusta autismikirjon lasten oireisiin tämänhetkisen tutkimusnäytön perusteella. Tässä tutkielmassa myös selvitetään ravintolisien käytön turvallisuutta autismikirjon lapsilla. Tutkimuksia etsittiin PubMed-

tietokannasta sekä Itä-Suomen yliopiston UEF-Primo -tietokannasta. Käytetyimpiä hakusanoja olivat: ASD, autism spectrum disorder, child\*, dietary supplement, food supplement, symptom, vitamin ja mineral. Laadukasta tutkimusnäyttöä ravintolisien käytöstä autismikirjon lapsilla löytyy jo jonkin verran, enimmäkseen vitamiineista ja omega-3-rasvahappolisista. Aiheen kartoittaminen on tärkeää, sillä autismikirjon lasten ja heidän perheidensä elämänlaatu voi parantua, jos jollakin ravintolisällä havaitaan merkittäviä hyödyllisiä vaikutuksia tyypillisiin ASD-oireisiin. Koska ASD:n ydinoireisiin ei ole terapian lisäksi muita kovinkaan suotuisia hoitomuotoja, ravintolisät voisivat olla yksi vaihtoehto. Ravintolisät ovat yleisesti ottaen turvallisia käyttää, kun annos ei ylitä ylimmän turvallisen saannin rajaa (Enkovaara 2012). Lisäksi ravintolisien mahdolliset hyödyt ja haitat kliinisessä käytössä ovat tärkeitä ymmärtää, sillä ravintolisien käyttö on yleistä autismikirjon lapsilla ja valikoiva syöminen voi aiheuttaa heillä puutteellista ravintoaineiden saantia.

## **2. AUTISMIKIRJON HÄIRIÖT**

### **2.1 Yleistä autismikirjon häiriöistä**

Autismikirjon häiriöt (Autism spectrum disorders, ASD) voidaan WHO:n (1993) ICD-10 tautiluokituksen mukaan jakaa viiteen eri diagnoosiin, joita ovat lapsuuden autismi (F84.0), epätyypillinen autismi (F84.1), Rettin oireyhtymä (F84.2), muu lapsuuden disintegratiivinen kehityshäiriö (F84.3) ja Aspergerin oireyhtymä (F84.5). Tautiluokitusta ollaan kuitenkin päivittämässä vuonna 2022, jolloin ICD-11 tautiluokituksen mukaan kaikki nämä diagnoosit yhdistyvät termin ”autismikirjon häiriö” alle, ja yksittäisiä diagnooseja ei enää erotella (Autismiliitto 2020). Lisäksi Rettin oireyhtymä siirtyy sopivamman tautiluokituksen alle (LD90.4), eikä se siten enää lukeudu autismikirjon häiriö -diagnoosin alle (Autismiliitto 2020). Suomessa autismikirjon häiriöiden Käypä hoito -suosituksia ollaan parhaillaan valmistelemassa, ja työ on aloitettu vuonna 2020 (Käypä hoito 2018). Suosituksen valmistumiseen arvioidaan menevän noin kaksi vuotta (Käypä hoito 2018).

Sukupuolien välillä ASD:n esiintyvyydessä on eroa, sillä se on yleisempi pojilla kuin tytöillä, ja suhdelukuna ilmaistuna se on noin 4-5:1 (pojat:tytöt) (Wiśniowiecka-Kowalnik ja Nowakowska 2019). Toisaalta on myös näyttöä siitä, että autismikirjon häiriöt ovat alidiagnosoituja tytöillä, sillä heillä ASD-oireet voivat ilmentyä eri tavoin kuin pojilla, mikä voi vaikuttaa siihen, että sukupuolien välinen esiintyvyysero onkin oletettua pienempi (Jorieke ym. 2017) ASD:n taustalla piilee monia geneettisiä tekijöitä, joista osa on sukupuoleen

sidonnaisia, joten niillä on todennäköisesti myös vaikutusta sukupuolien väliseen esiintyvyyseroon (Carayol ym. 2011). ASD:n geneettistä periytymistä on tutkittu sukuhistoriaa selvittämällä sekä kaksos- ja sisarustutkimusten avulla, ja näistä on saatu selville se, että ASD:tä esiintyy suvuittain ja perheittäin (Elsabbagh ym. 2012, Wiśniowiecka-Kowalnik ja Nowakowska 2019). Muun muassa Ozonoff ym. (2011) prospektiivisessä pitkäaikaisstudiossa (n=664) 18,7 % imeväisistä, joiden vanhemmalla sisaruksella oli ASD, diagnosoitiin myös ASD. Kuitenkin on huomioitava, että ASD:n synnyn taustalta on löydetty jo satoja geneettisiä poikkeavuuksia, joista monia tavataan myös muissa neuropsykiatrisissa häiriöissä, mikä osaltaan voi vaikuttaa yksilöllisiin eroavaisuuksiin ASD-oireissa ja niiden vakavuudessa (Bölte ym. 2018).

Vaikka geneettiset tekijät ovat selvästi tunnistettavissa ASD:n taustalla, myös ympäristölliset tekijät, kuten vanhempien ikä, elämäntavat tai teratogeenisille yhdisteille altistuminen, ovat tärkeitä huomioida häiriön synnyn taustalla (Bölte ym. 2018). Eräässä meta-analyysissä (Wu ym. 2017) havaittiin, että isän ollessa vanhempi, lapsella oli suurempi todennäköisyys ASD:en kuin isän ollessa nuorempi. Myös raskauden aikaiset olosuhteet vaikuttavat ASD:n synnyn taustalla (Bölte ym. 2018). Raskauden aikaisia riskitekijöitä ovat muun muassa äidin ylipaino, korkea verenpaine ja infektiot (Bölte ym. 2018). On myös viitteitä siitä, että sikiöaikainen testosteronille altistuminen on ASD:n taustatekijänä, ja sillä on arveltu olevan vaikutusta ASD:n suurempaan esiintyvyyteen pojilla (Bölte ym. 2018). Näyttäisi siltä, että äidin raskauden aikainen diabetes (Gestational diabetes mellitus) voi olla riskitekijä ASD:lle, mutta tutkimustuloksissa on jonkin verran epä johdonmukaisuutta (Wan ym. 2018).

Autismikirjon lapsilla on monia oireita, jotka kuitenkin voidaan useimmiten jakaa kahden kategorian alle; sosiaalinen kommunikaatio/interaktio sekä restriktiivinen/rajoittava ja itseään toistava käyttäytyminen (toistaa samaa kaavaa, stereotypiat) (Hyman ym. 2020). Yksi ASD:n ydinoireista on verbaalisen eli sanallisen kommunikaation häiriö, ja sen kuntouttaminen on tärkeää, sillä se on yhdistetty positiivisiin vaikutuksiin autismikirjon lapsilla (Frye ym. 2016). Kommunikaation häiriöitä ovat muun muassa se, että lapsella ei välttämättä esiinny jokeltelua, elehtimistä, puhuttua kieltä tai puhuttu kieli on poikkeavaa ja lisäksi vuoropuhelutaidoissa on selkeitä puutteita (Terveysportti 2018).

Myös vastavuoroisessa sosiaalisessa kanssakäymisessä on usein poikkeavuuksia autismikirjon lapsilla (Terveysportti 2018). Tyypillistä on muun muassa se, että lapsi on omissa oloissaan muiden seurassa, katsekontaktin ja eleiden käyttö on puutteellista eikä lapsi osaa asettua muiden

asemaan. Myös toimintakyky on merkittävästi rajoittunut, ja autismikirjon lapsen kiinnostuksen kohteet ovat kapea-alaisia. Vartaloon ja käsien kaavamaiset liikkeet, tavaroiden osiin kohdistuva itsepintainen kiinnostus sekä puutteelliset mielikuvitusleikit ja vaikeus kestää ympäristön muutoksia ovat keskeisiä oireita autismikirjon lapsilla. Muita melko tavallisia oireita ovat myös uni- ja pelkohäiriöt sekä aggressiivisuus ja raivokohtaukset. Autismikirjon lasten älykkyystaso vaihtelee ja kehitysvammaisuutta esiintyy noin puolella lapsista. (Terveysportti 2018)

Aistisäätelyn erityispiirteet ovat tyypillisiä ASD:ssä, ja ne voivat olla sekä yli- että aliherkkyksiä ympäristön ärsykkeille (Autismiliitto 2020, Chistol ym. 2017). Myös aistihakuisuus eli vahvempien aistikokemusten hakeminen on ominaista ASD:ssä (Autismiliitto 2021b). Näiden aistiherkkyyksien ja -hakuisuuden vuoksi ruokailu voi tuottaa monenlaisia haasteita autismikirjon lapsille ja heidän huoltajilleen (Curtin ym. 2015). Esimerkiksi ruoan valikoivuutta ja ruokailutilanteen stressaavuutta on raportoitu autismikirjon lapsilla ja heidän perheissään (Curtin ym. 2015). Yliherkkyys ruoan maulle, hajulle tai koostumukselle voi johtaa autismikirjon lapsilla riittämättömään ravinnonsaantiin, sillä monesti ravintoainetiheät ruoat, kuten täysjyvätuotteet, vähärasvaiset lihatuotteet, tuoreet hedelmät ja vihannekset, ovat voimakkaampia maultaan sekä koostumukseltaan (Chistol ym. 2017). Tämän vuoksi ravintoaineiden saantia ja myös ravintolisien tarvetta on hyvä arvioida, esimerkiksi laillistetun ravitsemusterapeutin kanssa, erityisesti silloin, kun autismikirjon lapsella on havaittu vaikeuksia syödä monipuolisesti ja ruokavalio on erittäin yksipuolinen (Hyman ym. 2020).

ASD-diagnoosin pohjana on käyttäytymisen tyypilliset poikkeavuudet (Terveysportti 2018). Moniammatillisessa yhteistyössä tehdyt strukturoidut havainnot, kliiniset tutkimukset sekä haastattelut ja arvioinnit ovat mukana diagnosoinnissa. Lisäksi on tärkeää huomioida, että rinnakkaisdiagnoosit ovat melko tavallisia autismikirjon lapsilla. Esimerkiksi tarkkaavaisuushäiriöt, kuten ADHD (Attention deficit hyperactivity disorder), sekä oppimisvaikeudet ja epilepsia ovat monesti diagnosoitu autismikirjon lapsilla liitännäishäiriöinä. ASD:n hoitona käytetään yksilö- tai ryhmäterapiaa, esimerkiksi toiminta- tai musiikkiterapiaa, ja perheen sitoutuminen näihin on erittäin tärkeää. Vertaistuki on hyödyllistä sekä lapsille että vanhemmille.

ASD:n ydinoireisiin ei ole lääkehoitoa, mutta liitännäishäiriöihin tarkkaan valitusta lääkehoidosta voi olla apua (Autismiliitto 2021c). Yleisiä liitännäishäiriöitä ovat muun muassa ahdistuneisuus, aggressiivisuus ja nukahtamisongelmat (Autismiliitto 2021c). Lääkehoidoista

lähinnä risperidonista, jota käytetään aggressiivisuuden ja ärtyneisyyden hoidossa, on tutkimusnäyttöä autismikirjon häiriöissä (Terveysportti 2018, Autismiliitto 2021c). Autismikirjon lapsen nukahtamisongelmiin voidaan käyttää melatoniinia. (Terveysportti 2018)

ASD:n aiheuttamat toimintarajoitteet ovat hyvin yksilöllisiä, minkä vuoksi itsenäinen elämä ei ole aina mahdollinen, vaan elinikäinen tuki voi olla tarpeen (Autismiliitto 2020). Autismikirjon lapset tarvitsevat usein erityistä tukea muun muassa koulutuksessa, ja Suomessa autismikirjon lapsilla on usein oma henkilökohtainen avustaja päiväkodissa tai koulussa (Terveysportti 2018, Hyman ym. 2020). Autismikirjon lasten auttamisen ja hoidon lisäksi myös koko perheen tukeminen on tärkeää ja vaatii yhteiskunnalta panostusta sekä resursseja (Hyman ym. 2020).

## **2.2 Oireiden mittaamenetelmät**

Autismikirjon häiriön oireisiin ja niiden vakavuuden arviointiin käytetään useita erilaisia testejä ja seulontalomakkeita, joista osaa käytetään yleisesti myös muiden neuropsykiatristen häiriöiden oireiden kartoittamisessa. Suomessa autismikirjon häiriöiden diagnosointiin käytetään CHAT-seulontalomaketta (Checklist for autism in toddlers, CHAT) (Liite 1) ja ASSQ-seulontalomaketta (Autism spectrum screening questionnaire, ASSQ) (Liite 2) (Autismiliitto 2021a). CHAT-lomake sopii paremmin autismille tyypillisten oireiden kartoittamiseen ja ASSQ-lomake taas Aspergerin oireyhtymän tyypillisten oireiden selvittämiseen (Autismiliitto 2021a).

## **3. RAVINTOLISÄT**

Ravintolisät (eng. food supplement, dietary supplement) rinnastetaan elintarvikkeisiin, mutta joko niiden käyttötapa tai ulkomuoto poikkeaa tavanomaisesta elintarvikkeesta (Ruokavirasto 2018). Ravintolisää voidaan nauttia esimerkiksi tabletti- ja kapselimuotoisena sekä nesteinä tai jauheena (Enkovaara 2012, Ruokavirasto 2018). Ruokavaliota pyritään täydentämään useimmiten ravintolisillä niiden ravitsemuksellisten ominaisuuksien vuoksi, mutta niillä ei kuulu korvata monipuolista ruokavaliota (Ruokavirasto 2018). Ravintolisät eroavat lääkkeistä siten, että niiden käyttö ei paranna sairauksia (Enkovaara 2012). Ravintolisille on lainsäädännössä oma asetuksensa, maa- ja metsätalousministeriön asetus ravintolisistä (26.1.2010/78), joka pohjautuu Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiiviin (2002/46/EY) (Finlex 2010).

## 4. AUTISMIKIRJON HÄIRIÖT JA RAVINTOLISÄT

Tässä kirjallisuuskatsauksessa ravintolisistä otetaan huomioon vain vitamiini-, kivennäisaine- ja rasvahappolisät. Lasten vitamiinien, kivennäisaineiden sekä rasvahappojen saantisuositukset poikkeavat aikuisten saantisuosituksista, ja turvallisen saannin rajat ovat usein matalammat kuin aikuisilla (Liite 3, Liite 4, Liite 5). Suun kautta otettavien ravintolisien lisäksi myös injektioimalla annetut ravintolisät ovat huomioitu tässä tutkielmassa. Huomioon otettavaa on myös se, että ravintolisätutkimuksia on tehty runsaasti muun muassa Yhdysvalloissa sekä Aasiassa, joissa ravintolisälainsäädäntö on erilainen kuin Euroopan Unionin alueella. Poikkeava ravintolisälainsäädäntö voi vaikuttaa tutkimuksissa käytettyihin ravintolisävalmisteisiin, ja esimerkiksi niissä olevan ravintoaineen pitoisuuksiin.

### 4.1 A-vitamiini

A-vitamiini on rasvaliukoinen vitamiini, joka varastoituu tehokkaasti maksaan ja voi aiheuttaa suurina annoksina myrkytysoireita (Freese ja Voutilainen 2012). A-vitamiinilla on tärkeitä tehtäviä muun muassa kasvun ja kehityksen sekä näkökyvyn kannalta (Bender 2020). A-vitamiiniksi lasketaan luonnossa olevat yhdisteet, joilla on retinolin biologinen aktiivisuus eli retinoidit, retinoli, retinaldehydi eli retinaali ja retiinihappo sekä ne karotenoidit, joista saadaan entsyymaattisesti pilkkomalla retinaalia (Freese ja Voutilainen 2012). Autismikirjon lapsilla on raportoitu esiintyvän A-vitamiinin puutosta, mutta tutkimustuloksissa on vaihtelua. Esimerkiksi irlantilaisilla lapsilla tehty tutkimus ei antanut viitteitä A-vitamiinin puutoksesta, kun taas kiinalaisilla lapsilla tehdyssä tutkimuksessa seerumin retinolipitoisuudet olivat alhaisemmat kuin neurotyypillisillä lapsilla (Guo ym. 2019, Sweetman ym. 2019). Tämä voi johtua esimerkiksi ruokakulttuurillisista syistä, sillä monien ruoka-aineiden, kuten lihan, syönnissä voi olla huomattaviakin alueellisia eroja.

A-vitamiinin alhaisempien seerumipitoisuuksien on raportoitu olevan autismikirjon lapsilla yhteydessä suolisto-ongelmiin ja huonompiin SRS- (Social responsiveness scale, SRS) ja ABC-pisteisiin (Aberrant behavior checklist, ABC) (Guo ym. 2019, Cheng ym. 2021). Seerumin matalammat retinolipitoisuudet on yhdistetty myös ASD:n vakavampaan oirekuvaan (eng. severe ASD) (Guo ym. 2019). Kuusi kuukautta A-vitamiinilisän (200 000 IU (60 000 RE), 1 kerta-annos) annon jälkeen, autismikirjon lasten (n=33) seerumin retinolipitoisuudet olivat selvästi lähtötasoa korkeammat ja lähes samalla tasolla kuin verrokkiryhmän lasten retinolipitoisuudet (Guo ym. 2018). Samassa pilottitutkimuksessa havaittiin lasten CARS-

kokonaispisteiden (Children autism rating scale, CARS) sekä alakategorioiden (samaistuminen (eng. relating to people), tunneaste (eng. emotional response), kehon käyttö (eng. body use), muutokseen sopeutuminen (eng. adaptation to change), maku-, haju- ja kosketusaistit (eng. taste, smell, and touch), ahdistuneisuus (eng. anxiety), sanallinen ja sanaton kommunikaatio (eng. verbal and non-verbal communication) ja yleinen vaikutelma (eng. general impression)) pisteiden parantuneen tilastollisesti merkitsevästi suuren A-vitamiinilisäannoksen saannin jälkeen. Toisaalta Liu ym. (2017) pilottitutkimuksessa (n=64) ei havaittu tilastollisesti merkitseviä muutoksia CARS-, ABC- tai SRS-testien pisteissä samalla A-vitamiiniannoksella.

Lai ym. (2020) jakoivat tutkimuksessaan (n=138) autismikirjon lapset kolmeen ryhmään; ei A-vitamiinin puutosta (ASD-VAN-ryhmä, verrokkiryhmä) ja A-vitamiinin puutos, joka jaettiin vielä kahteen hoitoryhmään; A-vitamiinilisän kerta-annos (RNI-VAS -ryhmä) (200 000 IU (60 000 RE)) ja A-vitamiinilisän viikoittainen annos 11 viikon ajan (WD-VAS -ryhmä) (50 000 IU (15 000 RE)), jonka jälkeen 13 viikkoa jaksottaista hoitoa (ka=3000 IU/pvä (900 RE/pvä)). Hoitoa saaneiden lasten ((RNI-VAS- ja WD-VAS -ryhmät) kuuden kuukauden jälkeiset seerumin A-vitamiinipitoisuudet nousivat tilastollisesti merkitsevästi verrattuna lähtötasoon, ja paremmin WD-VAS-ryhmällä kuin RNI-VAS-ryhmällä. Sitä vastoin ei-hoitoa saaneiden (ASD-VAN-ryhmä) lasten A-vitamiinipitoisuudet laskivat. A-vitamiinipitoisuudet korreloivat negatiivisesti SRS-pisteiden kanssa, eli pisteet laskivat eniten WD-VAS-ryhmällä, mutta jonkin verran myös RNI-VAS-ryhmällä. Tämä tulos viittaa siihen, että A-vitamiinilla voisi olla vaikutusta autismikirjon lasten sosiaaliseen käyttäytymiseen, ja paras vaste hoidolle saavutetaan silloin, kun ravintolisää annetaan säännöllisesti, esimerkiksi viikoittain, kuten tässä kyseisessä tutkimuksessa tehtiin. (Lai ym. 2020)

Autismikirjon lasten A-vitamiinistatusta on alettu tutkia vasta viimeisinä vuosina, joten näyttöä A-vitamiinilisän vaikutuksista on vain vähän, ja lisäksi kaikki tutkimukset on tehty Kiinassa, jossa tyypillinen ravinto on hyvin erilaista kuin monissa länsimaissa. Kuitenkin A-vitamiinin puute vaikuttaisi olevan autismikirjon lapsilla yleisempää kuin neurotyypillisillä lapsilla, minkä vuoksi lasten A-vitamiinin riittävää saantia kannattaisi tarkkailla, ainakin silloin, kun autismikirjon lapsella esiintyy vahvasti valikoivaa syömistä. A-vitamiini on suurina annoksina toksinen, minkä vuoksi ravintolisän käyttöönottoa harkitessa, annosta tulisi miettiä tarkasti, jotta vitamiinia ei saataisi yli suositellun turvallisen rajan. Positiiviset tutkimustulokset, kuten Lai ym. (2020) kattavasta tutkimuksesta saatiin, antavat osviittaa siitä, että lisää laajoja interventiotutkimuksia kaivataan, ja mielellään eri väestöissä tehtyinä.

## 4.2 B<sub>6</sub>-vitamiini ja magnesiumium

B<sub>6</sub>-vitamiinia eli pyridoksiinia ja magnesiumia on tutkittu ASD:n oireiden hoidossa jo 1990-luvulla sekä sitäkin aiempina vuosikymmeninä (Tolbert ym. 1993, Findling ym. 1997). B<sub>6</sub>-vitamiini toimii elimistössä biologisten reaktioiden kofaktorina, ja sillä on tärkeä rooli muun muassa keskushermoston välittäjäaineiden synteesissä (Belardo ym. 2019). B<sub>6</sub>-vitamiinin pitoisuuksien on raportoitu olevan alhaisempia autismikirjon lapsilla, minkä vuoksi sillä on arveltu olevan vaikutusta myös ASD-oireisiin (Belardo ym. 2019). Myös magnesium toimii kofaktorina elimistön reaktioissa, mutta sillä on muitakin tärkeitä rooleja, kuten lihassupistuksen säätely (Kirkland ym. 2018). Aikaisemmissa tutkimuksissa huomattiin B<sub>6</sub>-vitamiinilisän suuren annoksen aiheuttavan sivuoireita, esimerkiksi ärtyneisyyttä ja ääniyliherkkyyttä, ja nämä sivuoireet pystyttiin kumoamaan magnesiumin avulla, minkä vuoksi näitä lisiä onkin tutkittu yhdenaikaisesti (Debi Ann ym. 2020). Aiempien vuosikymmenten pohjalta kiinnostus näihin kahteen ravintolisään pohjautui tutkimuksiin, jotka eivät olleet satunnaistettuja tai sokkoutettuja, mutta joista kuitenkin oli saatu positiivisia tuloksia ASD-oireiden kannalta (Nye ja Brice 2005). 2000-luvun puolella tätä aihetta ei ole juurikaan tutkittu, ja interventiotutkimuksia aiheen parista ei löydy kuin parinkymmenen vuoden takaa.

Findling ym. (1997) RCT-tutkimuksessa (n=12) B<sub>6</sub>-vitamiinilla ja magnesiumilla ei nähty olevan tilastollisesti merkitsevää vaikutusta autismikirjon lasten oireisiin. Ei-merkitsevä positiivinen muutos nähtiin kuitenkin CGI-pisteytyksessä (Clinical global impressions scale, CGI), lasten pakko-oireisissa häiriöissä (eng. compulsive behavior). Kuriyama ym. (2002) raportoivat satunnaistetussa interventiotutkimuksessaan (n=8) autismikirjon lasten kielellisten IQ-pisteiden (Intelligence quotient score, älykkyydosamäärä) parantuneen B<sub>6</sub>-vitamiinin vaikutuksesta, ja tulos oli myös tilastollisesti merkitsevä. Kuitenkaan SQ-pisteissä (Social quotient score, sosiaalinen älykkyydosamäärä) ei nähty muutosta ravintolisän vaikutuksesta. Tuorein tutkimus aiheesta on kahden autismikirjon lapsen tapausraportti, jossa heille annettiin kahden kuukauden ajan B<sub>6</sub>-vitamiinia ja magnesiumia ravintolisänä (Debi Ann ym. 2020). Intervention aikana näiden kahden autismikirjon lapsen hyperaktiivisuus lisääntyi ja vihanpurkauskohtaukset lisääntyivät, eikä myönteisiä vaikutuksia havaittu.

Koska kattavia interventiotutkimuksia magnesiumin ja B<sub>6</sub>-vitamiinin vaikutuksista ei ole ja satunnaistettuja interventioita on tehty vain hyvin pienillä otoskoilla 2000-luvun alkupuolella tai sitä edeltävillä vuosikymmenillä, näiden ravintolisien käyttö autismikirjon oireiden hoidossa ei ole perusteltua. Lisäksi näistä ravintolisistä on raportoitu sekä edullisia että kielteisiä

vaikutuksia, joten vasta tutkimustiedon lisääntyessä voidaan sanoa varmaksi, miten nämä ravintolisät vaikuttavat autismikirjon lasten ASD-oireisiin.

### 4.3 Foolihappo

Folaatti on B-ryhmän vitamiini (B<sub>9</sub>), jonka synteettinen eli ravintolisänä käytettävä versio on foolihappo (Valtion ravitsemusneuvottelukunta 2019). Foolihappolisän ja ASD:n yhteyttä on tutkittu jo jonkin verran, ja tutkimuksen kohteena ovat olleet sekä äidin raskaudenaikaisen folaatin saannin vaikutus ASD:n syntyyn että autismikirjon lapsille annetun foolihappolisän vaikutukset heidän oirekuvaansa (Castro ym. 2016). Folaatin saannilla tiedetään olevan vaikutusta alkion kehittymiseen jo varhain raskauden aikana ja sen vuoksi sitä on haluttu tutkia myös ASD:n kannalta (Castro ym. 2016). Tutkimustuloksia on saatu siitä, että foolihappo- tai monivitamiinilisä ennen raskautta tai raskauden aikana myös vähentää lapsen riskiä saada ASD (Levine ym. 2018). Folaatin metaboliareiteissä on havaittu poikkeavuuksia autismikirjon lapsilla, minkä vuoksi foolihappolisän vaikutuksia heidän oireisiinsa on tärkeää tutkia (Frye ym. 2016). Foliinihappo (eng. folinic acid) on foolihapon pelkistetty ja biologisesti aktiivinen muoto, jota on annettu autismikirjon lapsille monissa tutkimuksissa, sillä se saa aikaan plasman pitoisuuksissa suuremman nousun kuin tavallinen foolihappolisä (Frye ym. 2013, Frye ym. 2016, Batebi ym. 2020).

Foliinihappolisä paransi autismikirjon lasten verbaalista eli sanallista kommunikaatiota tilastollisesti merkitsevästi RCT-tutkimuksessa (n=48) (Frye ym. 2016). Ravintolisän vaikutuksen havaittiin myös olevan suurempi, jos autismikirjon lapsella oli tutkitusti havaittu poikkeavuuksia folaatin metaboliareiteissä. Lisäksi samassa tutkimuksessa foliinihappolisää saaneiden VABS-pisteet (Vineland adaptive behavior scale 2nd edition, VABS) kohentuivat, mikä kertoo lapsen arjen perustaitojen edistymisestä. Lisäksi foliinihappolisää saaneiden autismikirjon lasten ABC-pisteytys oli parempi verrattuna lumevalmistetta saaneeseen ryhmään. Samoin positiivisia tuloksia saatiin ASQ- (Autism symptoms questionnaire) ja BASC-testeillä (Behavioral assessment system for children 2nd edition, BASC, BASC-2). Tässä RCT-tutkimuksessa foliinihapolla ei havaittu olevan vakavia haitallisia sivuvaikutuksia. (Frye ym. 2016)

Foliinihappo- ja metyyli-B<sub>12</sub>-lisän samanaikaisella käytöllä on saatu positiivisia tuloksia autismikirjon lasten (n=37) tyypillisimpiin oireisiin (Frye ym. 2013). Nämä ravintolisät yhdessä vaikuttivat edullisesti lasten VABS-pisteisiin ja siten myös perheiden elämänlaatuun. Tämä

voisi viitata siihen, että näiden kahden ravintolisän yhtäaikaisten käyttö voisi olla autismikirjon lapsille mahdollinen hoitokeino. Nämä eivät myöskään aiheuttaneet suurimmalla osalla lapsista sivuvaikutuksia, joten ne vaikuttaisivat myös turvallisilta käyttää säännöllisesti. Kuitenkin tässä tutkimuksessa metyyli-B<sub>12</sub>-lisä injektoidiin suoraan lapsen pakaralihakseen, mikä ei välttämättä ole käytännöllistä monenkaan perheen arjessa. Foliinihappolisä nautittiin ruokaan sekoitettuna, mikä on varmasti monille vanhemmille helppo tapa saada lapsi syömään se. (Frye ym. 2013)

Lisäksi foolihappolisän ja ohjatun opetuksen (eng. structured teaching) yhdistelmällä havaittiin olevan edullisia vaikutuksia kiinalaisten lasten ASD-oireisiin eräässä avoimessa tutkimuksessa (eng. open label trial) (n=66) (Sun ym. 2016). Koska tutkimustyyppi oli avoin, sekä tutkittavat että tutkijat tiesivät, mitä hoitoa he saivat, toisin kuin RCT-tutkimuksissa. Sun ym. (2016) tutkimuksessa niiden lasten, jotka saivat foolihappolisää, ATEC-pisteet (Autism treatment evaluation checklist, ATEC) madaltuivat, eli ravintolisähoidon vaikutus ASD-oireisiin oli positiivinen verrattuna ryhmään, joka ei saanut ravintolisää. Kuitenkaan ABC- ja CARS-testien mukaan ravintolisällä ei ollut merkitsevää vaikutusta ASD-oireisiin. Tästä huolimatta Sun ym. (2016) tutkimuksen pohjalta nähdään, että ohjatun opetuksen ja ravintolisän yhdistelmähoito voisi olla yksi potentiaalinen keino lievittää autismikirjon lasten tyypillisiä oireita, ja tällaisia yhdistelmähoitomuotoja tulisi tutkia lisää.

Foliinihapon ja risperidonilääkkeen, jolla on havaittu positiivisia vaikutuksia ASD:n oireisiin, samanaikaisen annon tuloksena RCT-tutkimuksessa (n=55) ABC-C-testin (Aberrant behavior checklist-community, ABC-C) sopimaton puhe -alakategorian (eng. inappropriate speech subscale) pisteet paranivat enemmän autismikirjon lapsilla, jotka saivat risperidonia ja foliinihappoa kuin niillä, jotka saivat risperidonia ja lumevalmistetta (Batebi ym. 2020). Vastaavasti tilastollisesti merkitsevät tulokset saatiin stereotyyppisen käytöksen (eng. stereotypic behavior), hyperaktiivisuuden/tottelemattomuuden (eng. hyperactivity/noncompliance) ja ärtyneisyyden (eng. irritability) -alakategorioissa, mutta toisaalta letargiassa eli voimattomuuden ja uneliaisuuden tunteessa ja sosiaalisessa eristäytymisessä (eng. lethargy/social withdrawal) ei nähty eroja ryhmien välillä.

Foolihapolla ja foliinihapolla on näiden tutkimuksien pohjalta mahdollisesti edullisia vaikutuksia lasten ASD-oireisiin. Kuitenkin suurimmassa osassa tutkimuksista ravintolisä on yhdistetty toiseen hoitomuotoon tai toiseen valmisteseen, joten pelkän foolihapon vaikutuksista ei voida tehdä suoraan johtopäätöksiä. Tämänhetkinen tutkimusnäyttö osoittaa sen, että ravintolisä vaikuttaisi olevan turvallinen käyttää lapsilla. Tutkimukset olivat tehty

Yhdysvalloissa (Frye ym. 2013, Frye ym. 2016), Kiinassa (Sun ym. 2016) ja Iranissa (Batebi ym. 2020), minkä vuoksi kiinnostavaa olisi saada tutkimusnäyttöä myös Euroopasta ja Pohjoismaista, joissa väestöjen ruokatottumukset ovat erilaisia. Näiden tutkimustulosten perusteella foolihappoa ei voida suositella lasten ASD-oireiden hoitoon ja lisätutkimusta foolihaposta olisi suotavaa tehdä.

#### 4.4 B<sub>12</sub>-vitamiini

B<sub>12</sub>-vitamiini eli kobalamiini on välttämätön ravintoaine metioniinisyklissä, jossa homokysteiini remetyloidaan metioniiniksi (James ym. 2004). Metioniinisyklin merkitys DNA:lle ja solujen terveydelle on merkittävä, sillä jos sykli ei toimi tarkoituksenmukaisesti, solut altistuvat oksidatiiviselle stressille (James ym. 2004, Frye ym. 2013). Autismikirjon lapsilla on havaittu epätasapainoa metioniini- ja homokysteiinimetaboliassa, minkä vuoksi on arveltu, että B<sub>12</sub>-vitamiinilisällä voisi olla vaikutusta ASD-oireisiin (James ym. 2004). B<sub>12</sub>-vitamiinihoidon vaikutusta arvioidaan tutkimuksissa esimerkiksi mittaamalla plasman glutationikonsentraatio (GSH) ennen ja jälkeen ravintolisähoitoa ja lisäksi mitataan glutationin suhde hapettuneeseen glutationiin (GSH/GSSG) (Bertoglio ym. 2010, Frye ym. 2013). On raportoitu myös, että plasman S-adenosyyli metioniinipitoisuudet (eng. S-adenosyl methionine) ovat alhaisemmat autismikirjon lapsilla kuin neurotyypillisillä lapsilla, mikä viittaa siihen, että B<sub>12</sub>-vitamiinin tarve voisi olla heillä tavallista suurempi (James ym. 2004).

B<sub>12</sub>-vitamiinilisä on annettu autismikirjon lapsille interventiotutkimuksissa metyyli-B<sub>12</sub>-vitamiinina eli metyylikobalamiinina (Bertoglio ym. 2010, Frye ym. 2013, Hendren ym. 2016). Lisäksi B<sub>12</sub>-vitamiinilisän ja foliinihappolisän yhdenaikaista vaikutusta on tutkittu (Frye ym. 2013) (ks. 3.3 Foolihappo). Huomioon otettavaa on myös se, että interventiotutkimuksissa autismikirjon lasten vanhemmat ovat injektointeet B<sub>12</sub>-vitamiinilisän lapsen ihon alle (eng. subcutaneous injection), eikä ravintolisää ole annettu suun kautta esimerkiksi tablettina, kuten ravintolisää tavallisimmin käytetään (Bertoglio ym. 2010, Frye ym. 2013, Hendren ym. 2016).

12 viikon RCT-pilottitutkimuksessa (n=30), jossa hyödynnettiin ristikkäiskoeasetelmaa (cross-over trial), 30 % autismikirjon lapsista reagoi positiivisesti B<sub>12</sub>-vitamiinilisään, mikä tarkoittaa sitä, että heidän autismikirjolleen tyyppillisissä käytösmalleissa havaittiin edullisia muutoksia CGI-testillä (Bertoglio ym. 2010). Tämä tulos oli myös tilastollisesti merkitsevä. Näiden samojen lasten plasman GSH-tasoissa havaittiin huomattavaa parannusta, mikä todistaa sen, että heidän vasteensa hoitoon oli todellinen.

Autismikirjon lasten CGI-I-pisteytyksen (Clinical global impressions-improvement score, CGI-I) on havaittu laskevan merkitsevästi B<sub>12</sub>-vitamiinilisän käytön vaikutuksesta jo kahdeksassa viikossa (Hendren ym. 2016). Kyseisessä satunnaistetussa ja lumekontrolloidussa tutkimuksessa (n=57) lumevalmisteella (placebo) samaa vaikutusta ei ollut, ja ero ryhmien välisessä pisteytyksessä oli keskimäärin 0,7. Tilastollisesti merkitseviä edullisia muutoksia ei kuitenkaan nähty ABC-pisteytyksessä tai SRS-pisteytyksessä. Täytyy kuitenkin ottaa huomioon, että nämä olivat huoltajien arviointiin perustuvia testejä eikä terveydenhuollon ammattilaisen arvioimia, jolloin tulos olisi ollut mahdollisesti luotettavampi. B<sub>12</sub>-vitamiinilisää on tutkittu vielä melko vähän autismikirjon lasten oireiden lievittämisessä, joten sen vaikutuksista ASD-oireisiin ei voida tehdä johtopäätöksiä. Kuitenkin alustavat positiiviset tulokset näiden pienempien otoskokojen tutkimuksissa kannustavat tekemään lisää tutkimusta kyseisellä ravintolisällä.

#### **4.5 D-vitamiini**

D-vitamiinin suositeltava päivittäinen saanti ravinnosta on lapsilla 10 µg/vrk, ja Suomessa D-vitamiinilisän käyttöä suositellaan 2-viikon iästä alkaen, jotta riittävä saanti toteutuisi (Valtion ravitsemusneuvottelukunta 2019, Liite 3). D-vitamiinin rooli elimistön luunterveyden ja kalsiumtasapainon kannalta on hyvin tunnettu, mutta sen vaikutukset neurologisissa sairauksissa ja neuropsykiatrisissa häiriöissä ovat vähemmän tutkittuja (DeLuca ym. 2013). Tutkimusnäyttöä D-vitamiinin vaikutuksista keskushermostoon on sekä eläinkokeista että ihmisillä toteutetuista tutkimuksista. Näiden pohjalta on havaittu, että D-vitamiinilla on todennäköisesti merkittävä rooli keskushermostossa. Esimerkiksi D-vitamiinin aineenvaihduntatuotteita on löydetty terveiden yksilöiden aivoselkäydinnesteestä, mikä viittaa siihen, että kyseisellä vitamiinilla voisi olla vaikutusta keskushermoston terveyteen tai häiriöihin, kuten ASD:en ja sen tyypillisiin oireisiin (DeLuca ym. 2013). Lisäksi tiedetään, että autismikirjon häiriöihin liittyy muutoksia immuunitoiminnoissa, joihin voi vaikuttaa myös D-vitamiinin puutos, ja tämä näkyy muun muassa korkeampina elimistön sytokiinipitoisuuksina (Cannel 2017). Myös D-vitamiinin reseptoreiden polymorfia autismikirjon lapsilla voi olla yksi vaikuttava tekijä tyypillisimpien ASD-oireiden kehittymisen taustalla (Ciéslińska ym. 2017).

Şengenç ym. (2020) totesivat retrospektiivisessä poikkileikkaustutkimuksessaan, että D-vitamiinin tunnetuimmat tehtävät keskushermostossa koskevat solujen proliferaatiota ja erikoistumista. Lisäksi samassa artikkelissa mainittiin D-vitamiinin neuroprotektiivisten ja

neurotrofisten vaikutusten olevan jo hyvin tiedossa, ja näillä D-vitamiinin ominaisuuksilla voisi myös olla vaikutuksia ASD-oireisiin. Autismikirjon häiriöitä ja D-vitamiinia on tutkittu sekä elimistön D-vitamiinipitoisuuksia mittaamalla että D-vitamiinilisäinterventioiden avulla. D-vitamiinilisän tarvetta autismikirjon häiriöissä kannattaa arvioida sen vuoksi, että autismikirjon lapsilla ja nuorilla on havaittu matalammat seerumin D-vitamiinipitoisuudet (25-(OH)D) kuin neurotyypillisillä, mikä kertoo siitä, että autismikirjon lapsilla on suurempi riski D-vitamiinin puutokseen kuin lapsilla yleensä (Kerley ym. 2017). D-vitamiinilisien vaikutusta ASD:n oireisiin on tutkittu niin, että lapselle on annettu vain D-vitamiinia, tai antamalla D-vitamiinia sekä jotain muuta ravintolisää samanaikaisesti. D-vitamiinilisän ja rasvahappolisän yhteisvaikutukset ovat tutkitumpia, sillä tyydyttymättömien rasvahappojen välttämätön rooli keskushermostossa, muun muassa aivoissa, on jo laajasti tunnettu (Mazahery ym. 2019a).

Saad ym. (2016) avoimessa tutkimuksessa (eng. open label trial) 67 egyptiläisellä autismikirjon lapsella 83:sta (81 %) havaittiin parannusta ASD-oireissa kolmen kuukauden D-vitamiinilisähoidon vaikutuksesta. Tutkimuksessa lapsille annettiin D3-vitamiinia maksimissaan 5000 IU/päivä (125 µg) ottaen huomioon lapsen paino. CARS-pisteet olivat matalammat hoidon vaikutuksesta, erityisesti muutos nähtiin lapsilla, joiden seerumin D-vitamiinipitoisuudet olivat hoidon jälkeen korkeimmat. ABC-testin alakategorioissa parannusta nähtiin tilastollisesti merkitsevästi ärtyneisydessä (eng. irritability), letargiassa/sosiaalisessa eristäytymisessä (eng. lethargy/social withdrawal), hyperaktiivisuudessa ja stereotyyppisessä käytöksessä (eng. stereotypic behavior). Epäsopivan puheen (eng. inappropriate speech) kategoriassa ei nähty tilastollisesti merkitsevää parannusta. (Saad ym. 2016)

On havaittu myös, että D-vitamiinilisän anto voi vaikuttaa oireisiin tehokkaammin nuoremmilla, alle 3-vuotiailla lapsilla (Feng ym. 2017). Kyseisessä avoimessa tutkimuksessa (n=215) intervention osuus kesti 3 kuukautta, mutta D3-vitamiini (150 000 IU/kk, 3750 µg/kk) annettiin injektiona suoraan lihakseen kerran kuukaudessa, ja tämän lisäksi lapset saivat D-vitamiinia suun kautta päivittäin 400 IU (10 µg). Ravintolisän vaikutuksesta seerumin 25(OH)D-pitoisuudet suurenivat. Lisäksi ABC-testin kokonaispisteet sekä joidenkin alakategorioiden pisteet alenivat, eli lievitystä ASD-oireissa havaittiin. Lisäksi kokonaispisteet CARS-testissä alenivat merkitsevästi alkutilanteeseen verrattuna. Kuitenkin täytyy ottaa huomioon, että tämä tutkimus ei ollut lumekontrolloitu eikä sokkoutettu. Tämä Kiinassa tehty tutkimus kuitenkin otti huomioon D-vitamiinin synteesin vaihtelun vuodenajasta riippuen, minkä vuoksi tutkimus tehtiin vain huhtikuusta syyskuuhun asti. (Feng. ym. 2017)

Kerley ym. (2017) totesivat RCT-tutkimuksessaan (n=38) tippoina ruokaan annostellulla D-vitamiinilisällä (2000 IU/pvä, 50 µg/pvä) olevan joitain positiivisia vaikutuksia irlantilaisten autismikirjon lasten oireisiin. Itsehoito parani merkitsevästi (The developmental disabilities-children's global assessment scale, DD-CGAS) ja lisäksi epäasiallinen puhe (eng. inappropriate speech) väheni, mutta tämä tulos ei ollut tilastollisesti merkitsevä. Näiden lisäksi pienillä, alle 6-vuotiailla lapsilla positiiviset muutokset koskivat ärtyneisyyttä (eng. irritability). Tutkimuksessa ei havaittu D-vitamiinilisällä olevan positiivisia vaikutuksia tyypillisiin käyttäytymisen ongelmiin, joita autismikirjon häiriöissä usein tavataan, kuten letargiaan, sosiaaliseen eristäytymiseen, hyperaktiivisuuteen ja tottelemattomuuteen (Aberrant behavior checklist, ABC).

Javadfar ym. (2020) RCT-tutkimuksessa (n=43) havaittiin D-vitamiinilisän käytön (300 IU/kg/päivä, 7,5 µg/kg/pvä) pienentävän autismikirjon lasten CARS-pisteytystä, mikä kertoo D-vitamiinilisän edullisesta vaikutuksesta autismikirjon käytökseen liittyvien oireiden vakavuuden ja esiintyvyyden kannalta. Lisäksi Javadfar ym. (2020) tutkimuksessa nähtiin ATEC-pisteiden pieneneminen lapsilla, jotka saivat D-vitamiinilisää verrattuna lumevalmistetta saaneisiin. ATEC-arvo kuvastaa ASD-oireiden vakavuuden nettomuutosta intervention vaikutuksesta, ja se ottaa huomioon esimerkiksi sosiaalisuuden, kommunikaation, käyttäytymisen ja kognitiivisen tietoisuuden. Javadfar ym. (2020) eivät kuitenkaan nähneet D-vitamiinilisällä olevan vaikutusta ABC-C-pisteisiin. Iranilaisilla autismikirjon lapsilla myös seerumin 1,25-OH<sub>2</sub>-D-vitamiinipitoisuudet olivat alhaiset verrattuna neurotyypillisiin, mutta 15 viikon D-vitamiinilisän käytön jälkeen pitoisuudet kasvoivat merkitsevästi (Javadfar ym. 2020). Toisin kuin Kerley ym. (2017) toteuttaman tutkimuksen mukaan, Javadfar ym. (2020) tutkimuksen tuloksien pohjalta D-vitamiinilisä voisi olla potentiaalinen ravintolisä ASD-oireiden lieventämisessä ja siten myös suositeltava autismikirjon lapsille.

D-vitamiinilisän ja omega-3-rasvahappolisän yhdenaikaisen käytön vaikutuksia on tutkittu lasten ASD-oireiden lieventämisessä. Autismikirjon lapsilla usein sekä D-vitamiinin että omega-3-rasvahappojen saanti jää vajaaksi, minkä vuoksi niiden käyttö ravintolisänä voisi olla potentiaalinen tapa hoitaa autismikirjon lapsia ottaen huomioon myös omega-3-rasvahappojen yleisesti tiedetyt aivoterveydelle edulliset vaikutukset (Mazahery ym. 2019a). Vasteet sekä pelkkään D-vitamiinihoitoon, pelkkään omega-3-hoitoon että näiden yhdistelmiin ovat olleet positiivisia, sillä lasten SRS-2 -pisteytyksessä (Social responsiveness scale™, second edition, SRS-2) on havaittu merkitsevää laskua, mikä kertoo erityisesti sosiaalisten käytöshäiriöiden vähentymisestä (Mazahery ym. 2019a). Tässä samassa Uudessa-Seelannissa tehdyssä RCT-

tutkimuksessa (n=117) näiden ravintolisien käytön jälkeen autismikirjon lasten, joilla oli vakavaksi luokiteltu autismi, osuus väheni merkitsevästi kaikissa ryhmissä, pelkkää lumevalmistetta saanutta ryhmää lukuun ottamatta. Mazahery ym. (2019a) tutkimuksessa ei kuitenkaan saatu pelkällä D-vitamiinilisällä lievennettyä lasten keskeisimpiä oireita (eng. core symptom). Toisaalta omega-3-lisä pelkästään tai yhdistettynä D-vitamiiniin kuitenkin vaikutti olevan hyödyllinen myös keskeisimpien oireiden hallinnassa, minkä vuoksi näiden yhdistelmä voisi olla hyödyllinen ravintolisä autismikirjon lapsille.

Mazahery ym. (2019b) tutkivat myös D-vitamiinin ja omega-3-rasvahappojen vaikutusta ASD:n kahteen tyypilliseen oireeseen eli ärtyneisyyteen ja hyperaktiivisuuteen toisessa RCT-tutkimuksessa (n=73). Pelkkä D-vitamiinilisä, pelkkä omega-3-lisä ja D-vitamiinin ja omega-3-lisien yhdistelmä vähensivät näitä kahta ASD:lle tyypillistä oiretta tilastollisesti merkitsevästi. Huomioon ottamisen arvoista on erityisesti se, että näiden kahden ravintolisän yhtäaikainen käyttö näytti vähentävän ärtyneisyyttä sekä hyperaktiivisuutta kaikkein tehokkaimmin. Tämä voisi viitata siihen, että hyödyllisintä voisi olla yhdistää nämä kaksi keskushermoston toiminnalle tärkeää ravintolisää, jolloin lasten ASD-oireita voitaisiin saada tehokkaammin lievennettyä. Kaikki tässä mainitut D-vitamiinitutkimukset ovat koottuna taulukkoon 1, josta voidaan hyvin havaita se, että tästä aihepiiristä tulisi saada lisää laadukasta tutkimusnäyttöä, jotta D-vitamiinilisän vaikutuksista saataisiin tehtyä selkeitä johtopäätöksiä. Taulukosta 1 voidaan myös havaita, että monissa tutkimuksista D-vitamiinin annokset ovat hyvin korkeita ja ylittävät Valtion ravitsemusneuvottelukunnan (2019) suositukset (Liite 3). Liikasaannin riski tulisi huomioida D-vitamiinin kohdalla, sillä sen aiheuttamat haittavaikutukset eivät välttämättä näy näiden tutkimuksien tuloksissa, koska suurin osa tutkimuksista oli kestoaltaan vain muutamia kuukausia.

Taulukko 1. D-vitamiinilisä ja autismikirjon häiriöt

Tutkimus	Tutkimus-asetelma	Interventio n kesto (viikkoa)	Ravintolisä, määrä	n	Sukupuoli mies (%)	Testit	Vaikutus oireisiin <sup>f</sup> +/- <sup>g</sup>
Saad ym. 2016	Avoim tutkimus <sup>a</sup> (open label trial)	12	D3, 7,5 µg/kg (max. 125 µg <sup>c</sup> /pvä)	106	75	CARS, ABC	+ +(4/5), 0(1/5)
Feng ym. 2017	Avoim tutkimus <sup>a</sup> (open label trial)	12	D3, 3750 µg/kk + 10 µg/pvä	215	80,5	CARS, ABC	+ +(4/5), 0(1/5)
Kerley ym. 2017	Satunnaistettu kontrolloitu tutkimus <sup>b</sup> (randomized controlled trial, RCT)	20	D3, 50 µg/pvä	38 (18/20) <sup>d</sup>	90	ABC, SRS, DD- CGAS	0(5/5) 0 +(1/4), 0(3/4)
Javadfar ym. 2020	Satunnaistettu kontrolloitu tutkimus <sup>b</sup> (randomized controlled trial, RCT)	15	D3, 7,5 µg/kg (max. 150 µg/pvä)	43 (26/17) <sup>d</sup>	83,7	ABC- C, ATEC, CARS	0(5/5) + +
Mazahery ym. 2019a	Satunnaistettu kontrolloitu tutkimus <sup>b</sup> (randomized controlled trial, RCT)	54	D3, 50 µg/pvä + DHA 722 mg/pvä TAI D3, 50 µg/pvä + lume TAI lume + DHA 722 mg/pvä TAI lume + lume	117 (28/31/29/29) <sup>e</sup>	85	SRS	+(1/5), 0(4/5) / 0 (5/5) / +(1/5), 0(4/5)
Mazahery ym. 2019b	Satunnaistettu kontrolloitu tutkimus <sup>b</sup> (randomized controlled trial, RCT)	54	D3, 50 µg/pvä + DHA 722 mg/pvä TAI D3, 50 µg/pvä + lume TAI lume + DHA 722 mg/pvä TAI lume + lume	73 (15/19/23/16) <sup>e</sup>	82,5	ABC	+(3/5), 0(2/5) / +(4/5), 0(1/5) / +(4/5), 0(1/5)

<sup>a</sup> Verrokkina neurotyypillinen lapsi ilman ASD:tä

<sup>b</sup> Lumekontrolloitu, tuplasokkoutettu

<sup>c</sup> 1 µg = 40 IU

<sup>d</sup> (vitamiinia saaneet/lumevalmistetta saaneet)

<sup>e</sup> Osallistujien jakaantuminen eri ryhmiin, viereisen (vasen) sarakkeen mukaisessa järjestyksessä

<sup>f</sup> Vähintään yhden alakategorian tilastollisesti merkitsevä tulos. Suluissa (alakategoria/alakategorioiden määrä) kuinka moni alakategoria antoi kyseisen tuloksen

<sup>g</sup> + positiivinen muutos, 0 ei muutosta, - negatiivinen muutos

#### 4.6 Monivitamiinivalmisteet

Monivitamiinivalmisteet sisältävät yleensä sekä vitamiineja että kivennäisaineita, mutta eri valmisteissa on niitä vaihtelevia määriä (Stewart ym. 2015). Monivitamiinien käyttö on hyvin yleistä autismikirjon lapsilla, vaikka tutkimusnäyttöä niiden hyödyistä on vain vähän (Trudeau ym. 2019). Tutkimuksien kiinnostuksen kohteena on ollut useimmiten äidin raskauden aikaisen monivitamiinin käytön vaikutus lapsen ASD-riskiin. Meta-analyysi vuodelta 2019 esittikin, että äidin monivitamiinin käyttö vähentää lapsen riskiä saada ASD. Eräässä kanadalaisessa kyselytutkimuksessa 77,8 % vanhemmista/huoltajista raportoi, että heidän autismikirjon lapsensa käyttää tai on käyttänyt monivitamiinivalmistetta (Trudeau ym. 2019). Syitä näiden käytölle olivat muun muassa lapsen ruokavalion tehostaminen ja unenlaadun tai -keston parantaminen. Stewart ym. (2015) taas saivat poikkileikkaustutkimuksessaan tulokseksi, että 56 % yhdysvaltalaisista autismikirjon lapsista käytti monivitamiinilisää. Huolestuttava tulos oli se, että joidenkin vitamiinien ja kivennäisaineiden, kuten A-vitamiinin ja sinkin saanti ylitti monilla lapsista ylimmän saannin rajan (eng. upper limit, UL).

Eräässä RCT-pilottitutkimuksessa (n=20) havaittiin monivitamiinivalmisteella olevan edullisia vaikutuksia autismikirjon lasten uneen ja suolisto-ongelmiin (Adams ja Holloway 2004). Muilla vanhempien arvioimilla Global impressions -testin kategorioilla ei saatu tilastollisesti merkitseviä tuloksia, eli muissa ASD-oireissa ei nähty muutoksia. Laajemmassa RCT-tutkimuksessa (n=53) monivitamiinivalmisteella oli positiivisia vaikutuksia autismikirjon lasten oireisiin (Adams ym. 2011). Lasten PGI-R-testin (Parental global impressions-revised), joka oli muokattu versio tavallisesta CGI-testistä, pisteet paranivat hyperaktiivisuuden, kiukuttelun (eng. tantrumming) ja vastaanottavan kielen (eng. receptive language) osilta.

Koska laajoja interventiotutkimuksia monivitamiinivalmisteiden hyödyistä ei ole tehty, niitä ei voida suositella autismikirjon lapsille. Ongelmana monivitamiinien käytössä on myös se, että osaa vitamiineista tai kivennäisaineista, joista ei ole puutetta ruokavalion puolesta, saatetaan saada yli suurimman saannin suosituksen, mikä voi altistaa haittavaikutuksille (Stewart ym. 2015). Monivitamiinit ovat kuitenkin yleisesti laajassa käytössä autismikirjon lapsilla, minkä vuoksi niitä ja niiden turvallisuutta, yksittäisten vitamiinien ja kivennäisaineiden lisäksi, tulisi tutkia enemmän (Stewart ym. 2015, Trudeau ym. 2019).

#### 4.7 Rauta

Rauta on ihmisille välttämätön kivennäisaine, joka toimii osana elimistön hapetus- ja pelkistysreaktioita ja esiintyy muuan muassa veren hemoglobiinissa, lihasten myoglobiinissa sekä varasto- ja kuljetusrautana (Freese ja Voutilainen 2012). Raudanpuutos on maailmanlaajuisesti erittäin yleinen ja sen puutos aiheuttaa anemiaa, joka heikentää suorituskykyä (Freese ja Voutilainen 2012). Elimistön rautatilaa voidaan arvioida veren hemoglobiiniarvojen tai seerumin ferritiinimittausten avulla (Dosman ym. 2006, Dosman ym. 2007, Hergüner ym. 2012, Freese ja Voutilainen 2012). Raudanpuutos vaikuttaisi olevan yleinen myös autismikirjon lapsilla. Esimerkiksi Hergüner ym. (2012) raportoivat tutkimuksessaan (n=116), että turkkilaisista autismikirjon lapsista 24,1 % kärsi raudanpuutoksesta ja 15,5 %:lla todettiin anemia. Raudan ja rautalisien käytön yhteys autismikirjon lasten uniongelmiin on ollut eniten tutkimuksien kiinnostuksen kohteena, sillä raudan on todettu vaikuttavan esimerkiksi unen aikaiseen liikehdintään ja levottomuuteen myös muissa sairauksissa ja häiriöissä (Dosman ym. 2007, Lane ym. 2015, Reynolds ym. 2020). Tämän taustalla arvellaan olevan raudan vaikutukset aivojen dopamiiniviestintään (Lane ym. 2015).

Kanadassa tehdyssä avoimessa tutkimuksessa (eng. open label trial) (n=33) kahdeksan viikon ajan suun kautta otettavan rautalisän (6 mg/kg/pvä) käytön jälkeen levottoman unen -testin pisteet (Restless sleep score) paranivat merkitsevästi, vaikka raudan yhteyttä veren ferritiiniarvoon ei havaittukaan (Dosman ym. 2007). Viivästyneessä nukahtamisessa (eng. delayed sleep onset) eli yli 30 minuutin hereillä olossa sängyssä ennen nukahtamista ei havaittu parannusta rautalisähoidon vaikutuksesta. Myöskään jalkojen jaksoittaiset liikkeet unen aikana eivät muuttuneet lähtötasosta (Periodic leg movements during sleep scale). Muutoksia autismikirjon muissa tyypillisissä oireissa, kuten ärtyneisyydessä, ei havaittu. Seerumin

ferritiinipitoisuudet paranivat merkittävästi hoidon vaikutuksesta eli vaste hoitoon oli hyvä. Sivuoireina lasten vanhemmat raportoivat suolisto-oireiden vaikeutumista. (Dosman ym. 2007)

Lane ym. (2015) tutkimuksessa (n=102) ei nähty yhteyttä minkään levottoman unen kategorian ja seerumin ferritiinipitoisuuksien välillä. Heidän tutkimuksessaan kuitenkin havaittiin yhdysvaltalaisten autismikirjon lasten ferritiinipitoisuuksien olevan matalammat kuin neurotyypillisillä, mikä viittaa siihen, että rautalisän käyttöönotto voisi olla monilla autismikirjon lapsista tarpeen. Tuoreessa RCT-tutkimuksessa (n=20) rautasulfaattiliuos (3 mg/kg/pvä) ei vaikuttanut raudanpuutteesta kärsivien autismikirjon lasten unettomuuteen (eng. insomnia), mutta ferritiinipitoisuudet kuitenkin paranivat kolme kuukautta kestäneen hoidon jälkeen (Reynolds ym. 2020). Keskimääräinen viive nukahtamisessa ja nukahtamisen jälkeinen valveillaoloaika pienenevät rautalisän myötä, mutta tulos ei ollut tilastollisesti merkitsevä. Reynolds ym. (2020) eivät nähneet muutosta myöskään muissa ASD:n tyypillisissä oireissa. Vakavia sivuoireita ei raportoitu, mutta kuten Dosman ym. (2007) tutkimuksessa, lasten suolisto-oireet olivat hoidon hättävaiikutuksina.

Näiden tutkimuksien perusteella rauta ei vaikuttaisi olevan suotuisa ravintolisä autismikirjon lasten oireiden hoitoon. Kuitenkin on huomioon otettavaa, että raudanpuutos on autismikirjon lapsilla suhteellisen yleistä, mahdollisesti johtuen heille tyypillisestä valikoivasta syömisestä, jolloin rautalisä on tarpeen raudanpuutoksen hoidossa. Lisäksi laadukkaita RCT-tutkimuksia ei ole tehty aiheesta vielä tarpeeksi, jotta rautalisän hyödyistä tai haitoista voitaisiin tehdä lopullisia johtopäätöksiä.

#### **4.8 Omega-3-rasvahapot**

Monityydyttymättömien rasvahappojen (eng. polyunsaturated fatty acid, PUFA) pitoisuuksien on raportoitu olevan alhaisemmat autismikirjon lapsilla kuin neurotyypillisillä, ja sen vuoksi erityisesti ihmiselle välttämättömien omega-3-rasvahappolisien vaikutus ASD-oireisiin on ollut tutkimuksissa mielenkiinnon kohteena (Horvath ym. 2017). Lisäksi tiedetään, että dokosaheksaenihappo eli DHA on hermokudoksessa runsaasti esiintyvä omega-3-rasvahappo ( $\omega$ -3-rasvahappo), jolla on suuri vaikutus myös aivojen kehittymiseen ja siten sen nauttiminen ravintolisänä voisi vaikuttaa positiivisesti myös ASD:en (Bent ym. 2009). Rasvahappolisien käyttö autismikirjon lapsilla on myös hyvin siedettyä ja haitalliset sivuvaikutukset ovat harvinaisia, minkä vuoksi niitä voitaisiin mahdollisesti ottaa myös kliiniseen käyttöön (Bent ym. 2009, Horvath ym. 2017).

Amminger ym. (2007) RCT-pilottitutkimuksessa (n=13) havaittiin, että omega-3-rasvahappolisä vaikutti ABC-pisteisiin edullisesti kolmessa alakategoriassa; sopimaton puhe (eng. inappropriate speech), hyperaktiivisuus ja stereotyyppinen käytös. Myös Johnson ym. (2010) kartoittivat avoimessa pilottitutkimuksessaan (n=23) omega-3-lisän mahdollisia vaikutuksia autismikirjon lasten tyypillisiin oireisiin. Tutkimuksessa ei kuitenkaan nähty lievitystä autismikirjon lasten oireissa. Kolmannen pienen otoskoon (n=27) RCT-pilottitutkimuksessa selvitettiin omega-3-rasvahappojen turvallisuutta sekä soveltuvuutta autismikirjon lasten hyperaktiivisuuden hoitoon (Bent ym. 2011). Tämän tutkimuksen tuloksena ABC-testin hyperaktiivisuuden pisteet alenivat rasvahappolisää saaneella ryhmällä enemmän (2,7) kuin lumevalmistetta saaneella ryhmällä (0,3), mutta tulos ei kuitenkaan ollut tilastollisesti merkitsevä.

Muutama vuosi myöhemmin rasvahappolisän vaikutusta hyperaktiivisuuteen tutkittiin internetiin pohjautuvan kliinisen kokeen avulla, jossa oli myös isompi otoskoko (n=57) (Bent ym. 2014). Kyseissä tutkimuksessa hyödynnettiin automatisoitua sovellusalustaa, jonka kautta satunnaistaminen, interventio ja yhteydenpito tutkittavien kanssa tapahtui. Lisäksi muun muassa haittavaikutuksien ilmaantuessa tutkittaviin otettiin yhteyttä puhelimitse. Myöskään tässä tutkimuksessa ei nähty omega-3-rasvahappolisän vaikuttavan autismikirjon lasten hyperaktiivisuuteen. Kuitenkin positiivisena tuloksena voidaan pitää sitä, että internetin avulla voidaan hyvin suorittaa ravintolisätutkimuksia autismikirjon perheille, sillä he kokivat helpoksi käyttää tietokoneita apuvälineinä tutkimuksen edesauttamiseksi. Vaikka hyperaktiivisuuteen ei saatu tilastollisesti merkitseviä tuloksia, ABC-testin kahden muun alakategorian, stereotyyppisen käytöksen (eng. stereotypy) ja letargian (eng. lethargy), pisteet paranivat merkitsevästi omega-3-rasvahappolisää saaneilla. (Bent ym. 2014)

Kuusi kuukautta kestäneessä RCT-tutkimuksessa (n=48) selvitettiin omega-3-rasvahappolisän vaikutusta ASD:n tyypillisiin oireisiin kattavasti neljän testin avulla; CGI-I-, CDI- (Child development inventory, CDI) ABC- ja BASC-testeillä (Voigt ym. 2014). Millään testillä ei kuitenkaan saatu tilastollisesti merkitseviä tuloksia, jotka olisivat viitanneet siihen, että omega-3-rasvahappolisä lieventäisi ASD-oireita lapsilla. Tähän tutkimukseen osallistuneiden autismikirjon lasten plasman DHA-tasot olivat tutkimuksen alussa normaalit. Kuitenkin plasman DHA-tasoissa nähtiin mediaanina 431 % lisäys, eli hoito on vaikuttanut kehon fysiologiaan, mutta se ei vain vaikuttanut ASD-oireisiin, niin kuin oli arveltu. (Voigt ym. 2014)

Myös toinen RCT-tutkimus (n=38) pyrki selvittämään omega-3-lisän vaikutusta kuuden kuukauden intervention aikana, mutta tulos oli samansuuntainen, eli lisällä ei näyttänyt olevan positiivista vaikutusta autismikirjon lasten oireisiin (Mankad ym. 2015). Tutkimuksen ensisijainen tavoite oli nähdä edullinen muutos PDDBI-pisteissä (Pervasive developmental disorder-behavioral inventory), mutta ryhmien välillä ei kuitenkaan ollut tilastollisesti merkitsevää eroa. Myöskään VABS-, PLS-4- (Preschool language scale, fourth edition, PLS-4) tai CGI-I -testit eivät havainneet eroja ryhmien välillä. BASC-2-testillä mitattuna omega-3-rasvahappolisää saaneiden autismikirjon lasten oireet jopa pahenivat, kun taas lumevalmistetta saaneiden lasten oireet lievittyivät. Tutkijat arvelivat tämän johtuvan 2–5-vuotiaiden lasten herkkyydestä saada suolisto-oireita rasvahappolisista. (Mankad ym. 2015)

Meguid ym. (2008) tutkivat avoimessa tutkimuksessaan (n=60) sekä omega-3- että omega-6-rasvahappolisien vaikutusta plasman rasvahappostatukseen ja miten se oli yhteydessä autismikirjon lasten tyypillisiin oireisiin. Rasvahappolisä, jota lapset saivat, sisälsi omega-3- ja omega-6-rasvahappojen lisäksi myös E-vitamiinia. Tutkimuksessa verrokkiryhmä koostui 30 neurotyypillisestä lapsesta ja heille ei annettu lumevalmistetta. Plasman rasvahappojen määrä lisääntyi rasvahappolisän vaikutuksesta ja 2/3 lapsista sai myös alhaisemmat pisteet CARS-testistä. Vanhemmat raportoivat ainakin keskittymisen, katsekontaktin, kielellisten ja motoristen taitojen kehittymisestä. Kuitenkaan toistuvissa liikkeissä ja sosiaalisessa toiminnassa, muun muassa muiden lasten kanssa leikkimisessä, ei tapahtunut kehitystä. (Meguid ym. 2008)

Näiden tutkimuksien perustella ei vielä voida suoraan suositella rasvahappolisää autismikirjon lapsille, sillä tuloksissa on paljon ristiriitaisuuksia, otoskoot ovat vain muutamia kymmeniä lapsia ja selvää näyttöä tämän ravintolisän eduista ei ole todettu. Rasvahappotutkimusten tuloksia on esitetty taulukossa 2. Omega-3-rasvahappolisä vaikuttaisi olevan turvallinen käyttää ravintolisänä, sillä tutkimuksissa ei ole raportoitu vakavia haittavaikutuksia. Lisäksi rasvahappolisää on tutkittu muun muassa D-vitamiinin kanssa samanaikaisesti otettuna (ks. 3.5 D-vitamiini), ja näissä tutkimuksissa on saatu positiivisiakin tuloksia (Mazahery ym. 2019a, Mazahery ym. 2019b). Voisikin olla järkevää tutkia rasvahappolisien vaikutusta sekä vitamiinilisän kanssa että yksinään, jotta nähtäisiin mikä olisi mahdollisesti hyödyllisin ravintolisä tai -lisien yhdistelmä autismikirjon lasten oireisiin

Taulukko 2. Rasvahapotutkimukset

Tutkimus	Tutkimus-asetelma	Intervention kesto (viikkoa)	Ravintolisä, määrä	n	Sukupuoli mies (%)	Testit	Vaikutus oireisiin <sup>c</sup> +/- <sup>d</sup>
Amminger ym. 2007	Satunnaistettu kontrolloitu tutkimus <sup>a</sup> (randomized controlled trial)	6	$\omega$ -3-rasvahappo, 1,5 g/pvä (0,84 g EPA+0,7 DHA)	13 (7/6) <sup>b</sup>	100	ABC	+(1/5), 0(4/5)
Meguid ym. 2008	Avoin tutkimus (open label trial)	12	(Efalex®) $\omega$ -3- ja $\omega$ -6-rasvahappo 180 mg/pvä (60 mg DHA, 12 mg gammalinoleenihappo, 13 mg EPA, 5 mg arakidonihappo 2krt/pvä)	30 + 30 (interventio + verrokki-ryhmä)	60	CARS  CBCL	+  0
Johnson ym. 2010	Avoin tutkimus <sup>a</sup> (open label trial)	12	$\omega$ -3-rasvahappo 400 mg/pvä (DHA)	10 + 13 (interventio + verrokki-ryhmä)	-	Mullen's Scales of Early Learning  Behavioral observations	0  0
Bent ym. 2011	Satunnaistettu kontrolloitu tutkimus <sup>a</sup> (randomized controlled trial)	12	$\omega$ -3-rasvahappo 1,3 g/pvä (350 mg EPA + 230 mg DHA 2 krt/pvä)	27 (14/13) <sup>b</sup>	89	ABC BASC SRS CGI-I	0 0 0 0

<sup>a</sup> Pilottitutkimus

<sup>b</sup> (rasvahappoa saaneet/lumevalmistetta saaneet)

<sup>c</sup> Vähintään yhden testin alakategorian tilastollisesti merkitsevä positiivinen tulos

<sup>d</sup> + positiivinen muutos, 0 ei muutosta, - negatiivinen muutos

(Taulukko jatkuu)

Taulukko 2, jatkuu

Tutkimus	Tutkimus-asetelma	Intervention kesto (viikkoa)	Ravintolisä, määrä	n	Sukupuoli mies (%)	Testit	Vaikutus oireisiin <sup>c</sup> +/- <sup>d</sup>
Bent ym. 2014	Internetpohjainen satunnaistettu kontrolloitu tutkimus (internet-based randomized controlled trial)	6	ω-3-rasvahappo 1, 3 g/pvä (350 mg EPA + 230 mg DHA 2 krt/pvä)	57 (29/28) <sup>b</sup>	88	ABC SRS CGI-I	+(2/5), 0(2/5) 0 0
Voigt ym. 2014	Satunnaistettu kontrolloitu tutkimus (randomized controlled trial)	24	ω-3-rasvahappo 200 mg/pvä (DHA)	48 (24/24) <sup>b</sup>	83	CGI-I BASC ABC CDI	0 0 0 0
Mankad ym. 2015	Satunnaistettu kontrolloitu tutkimus (randomized controlled trial)	24	ω-3-rasvahappo 1, 5 g/pvä (EPA + DHA)	38 (19/19) <sup>b</sup>	74	PDDBI BASC-2 CGI-I VABS-II PLS-4	0 -(1/4), 0(3/4) 0 0 0

<sup>a</sup> Pilottitutkimus

<sup>b</sup> (rasvahappoa saaneet/lumevalmistetta saaneet)

<sup>c</sup> Vähintään yhden alakategorian tilastollisesti merkitsevä positiivinen tulos. Suluissa (alakategoria/alakategorioiden määrä) kuinka moni alakategoria antoi positiivisen tuloksen

<sup>d</sup> + positiivinen muutos, 0 ei muutosta, - negatiivinen muutos

## 5. POHDINTA

Tämän kirjallisuuskatsauksen perusteella ei voida vielä suoraan sanoa, onko autismikirjon lasten tarpeen ja hyödyllistä käyttää ravintolisiä. Kuitenkin heidän kohdallaan tulisi aina arvioida valikoivan syömisen myötä aiheutuvia mahdollisia ravintoainepuutoksia. Lisäksi erityisesti niiden ravintoaineiden kohdalla, joista samassa väestössä on muutenkin todennäköisemmin puutetta, autismikirjon lapsilla riski puutokseen on vielä suurempi. Muun muassa raudan ja D-vitamiinin puutokset ovat yleisiä, ja tässäkin kirjallisuuskatsauksessa monissa tutkimuksissa autismikirjon lapsilla esiintyi niiden liian alhaisia pitoisuuksia (Hergüner ym. 2012, Lane ym. 2015, Kerley ym. 2017). Suomen sijainti pohjoisessa vaikuttaa myös siihen, että autismikirjon lapsilla, kuten muillakin lapsilla tulisi olla D-vitamiinilisä käytössä, mikä on hyvä varmistaa myös terveydenhuollossa. Tässä kirjallisuuskatsauksessa ei otettu huomioon aminohappolisätutkimuksia, joten niiden vaikutusta olisi hyvä kartoittaa, jotta tiedettäisiin, onko niistä apua autismikirjon tyypillisiin oireisiin.

Tämä kirjallisuuskatsaus osoittaa sen, että ravintolisien käyttöä pitäisi tutkia lisää autismikirjon lapsilla. Tutkimustuloksien vaihtelevuus ja toisaalta luotettavuus on vielä hieman kyseenalaista, sillä laadukkaita RCT-tutkimuksia ei löydy monistakaan ravintolisistä. Tutkimustyyppinä ravintolisätutkimuksissa oli melko usein avoin tutkimus (eng. open label trial), joka ei täytä korkeinta tieteellistä standardia. Otokoko on ravintolisätutkimuksissa usein vain muutamia kymmeniä tutkittavia, jolloin verrokki- ja interventoryhmien koot jäävät melko pieniksi. Tämä johtaa siihen, että sattuman vaikutus on suurempi kuin isomman otokseen tutkimuksissa, ja tuloksia ei voida yleistää laajemmin väestötasolle.

Monissa tutkimuksissa ravintolisähoitoa annettiin lapsille, joilla oli havaittu puutos tai alhainen seerumin konsentraatio, mikä vaikuttaa siihen, että tulosta ei voi yleistää kaikkiin autismikirjon lapsiin. Vastaavasti osassa tutkimuksia interventoryhmään otettiin lapsia, joilla oli vahvemmat ASD-oireet tai jopa havaittuja poikkeavuuksia eri ravintoaineiden metaboliareiteissä. Esimerkiksi Frye ym. (2016) tutkimuksessa valikoitiin otokseen lapsia, joilla oli todettuja poikkeavuuksia folaatin metaboliareiteissä. Lisäksi tutkimustuloksiin vaikuttaa vahvasti se, mitä ravintolisää on annettu ja annetaanko samanaikaisesti jotain toista ravintolisää. Tärkeä tekijä tutkimustulosten eroavaisuuksien kannalta on myös se, että autismikirjon oireiden arvioinnissa on käytetty paljon eri testejä ja seulontalomakkeita, jolloin myöskään tulokset eivät ole keskenään täysin vertailukelpoisia. Olisikin järkevää, että tutkimuksissa käytettäisiin ainakin muutamia kansainvälisesti laajemmassa käytössä olevia autismikirjon oireiden

kartoittamiseen suunnattuja testejä, jotta tuloksien pohjalta voitaisiin tehdä luotettavampia johtopäätöksiä.

Tämän kirjallisuuskatsauksen pohjalta voidaan kuitenkin sanoa ravintolisien käytön olevan turvallista autismikirjon lapsilla. Toisaalta tässäkin täytyy ottaa huomioon se, että suurin osa tutkimuksista oli vain lyhytkestoisia, muutamien kuukausien interventioita, jolloin esimerkiksi hitaasti elimistöön kertyvien ravintolisien haittavaikutuksia ei välttämättä nähty. Monien ravintolisien annostukset olivat tutkimuksissa hyvin korkeat, ja menivät Valtion ravitsemusneuvottelukunnan (2019) suosittelemien rajojen yli, mikä on huolestuttavaa. Esimerkiksi D-vitamiinitutkimuksissa annokset olivat niin suuria, että niitä ei voitaisi ottaa ainakaan Suomessa kliiniseen käyttöön autismikirjon lapsille. Yli 100 µg/vrk D-vitamiinilisäannoksen pitkäaikainen käyttö, kuten Feng ym. (2017) ja Saad ym. (2016) - tutkimuksissa, voisi olla todennäköisesti jopa haitallista pienille lapsille.

Tämä kirjallisuuskatsaus osoittaa sen, että autismikirjon lasten riittävää ravintoaineiden saantia pitäisi arvioida aina, kun lapsen syömisessä on paljon valikoivuutta, erityisesti, jos se koskee kokonaista ruokaryhmää, esimerkiksi kasvikset ja hedelmät. Lisäksi tärkeää olisi havaita, jos lapselle annetaan turhaan jotain ravintolisää. Esimerkiksi A-vitamiinin ja sinkin liikasaantia on raportoitu monivitamiinivalmistetta käyttävillä autismikirjon lapsilla (Stewart ym. 2015). Toisaalta antioksidanttien, kuten C-vitamiinin, vaikutuksesta autismikirjioon ei löytynyt juurikaan tutkimusnäyttöä, muuta kuin tapausraportteja vakavan C-vitamiinin puutoksen aiheuttamasta keripukista (Sharp ym. 2020). Näitä voisikin olla mielenkiintoista tutkia, sillä antioksidanteilla voisi olla vaikutusta oksidatiiviseen stressiin autismikirjon häiriöissä (Chen ym. 2021).

Monipuolisen ruokavalion pitäisi olla autismikirjon lapsilla ensisijainen vitamiinien, kivennäisaineiden sekä välttämättömien rasvahappojen lähde. Ravintolisät eivät korvaa monipuolista ruokavaliota, mutta niillä voidaan tarvittaessa täydentää ruokavalion puutteita, jos ravitsemusterapeutti tai lääkäri on todennut, että joidenkin ravintoaineiden saanti jää lapsella vajaaksi. Jos tutkimusnäyttöä ravintolisien tehosta ASD-oireisiin saadaan lisää, ne voisivat olla mahdollisia hoitokeinoja terapiamuotoisten hoitojen ja lääkehoitojen lisäksi. Parhaimmillaan ravintolisät voisivat parantaa perheiden elämänlaatua, jos esimerkiksi lapsen univaikeudet ja kommunikaation haasteet helpottuisivat.

## 6. JOHTOPÄÄTÖKSET

Tämän tutkielman johtopäätöksenä todetaan, että lisää tutkimusnäyttöä ravintolisien käytöstä autismikirjon lapsilla tarvitaan, sillä olemassa oleva tutkimusnäyttö ei vielä antanut vahvaa näyttöä yhdenkään ravintolisän varmoista hyödyistä muutoin kuin ravintoaineiden puutoksien korjaamisessa. Erityisesti RCT-tutkimuksien (eng. randomized controlled trial) tuloksia tarvittaisiin enemmän, jotta ravintolisien käyttöä voitaisiin edes harkita autismikirjon oireiden hoitoon. Ainakin D-vitamiinin ja omega-3-rasvahappolisien yhteisvaikutuksia olisi kiinnostavaa tutkia lisää, sillä näiden kummankin ravintolisän vaikutuksista on saatu sekä positiivisia että negatiivisia tutkimustuloksia. Etenkin Pohjoismaissa ja Suomessa olisi hyvä tutkia näitä ravintolisiä, sillä D-vitamiinisynteesi iholla on vähäistä pohjoisen sijainnin vuoksi. Tätä aihetta on tutkittu vasta hiljattain Uudessa-Seelannissa (Mazahery 2019a, Mazahery 2019b), joten olisi mielenkiintoista saada laajempaa näyttöä tämän ravintolisäyhdistelmän toimivuudesta autismikirjon lasten oireiden lievittämisessä. Myös foolihappo- tai foliinihappolisällä on saatu jonkin verran positiivisia tutkimustuloksia, joten niitä kannattaisi tutkia lisää. Tässä kirjallisuuskatsauksessa tarkasteltujen tutkimuksien pohjalta ravintolisät ovat turvallisia käyttää, eivätkä ne aiheuta vakavia haittavaikutuksia autismikirjon lapsilla ainakaan lyhyellä aikavälillä tarkasteltuna, mikä asettaa hyvät lähtökohdat uusien tutkimuksien tekemiselle.

## LÄHTEET

Adams J, Audhya T, McDonough-Means S, ym. Effect of a vitamin/mineral supplement on children and adults with autism. *BMC Pediatrics* 2011;11(1):111-111

Adams J, Holloway C. Pilot study of a moderate dose multivitamin/mineral supplement for children with autistic spectrum disorder. *J Altern Complement Med* 2004;10(6):1033–1039.

Amminger P, Berger G, Schäfer M, Klier C, Friedrich M, Feucht M. Omega-3 fatty acids supplementation in children with autism: A double-blind randomized, placebo-controlled pilot study. *Biol Psychiatry* 2007;61(4):551–553.

Autismiliitto. Autismikirjo - mistä on kysymys? <https://www.autismiliitto.fi/autismikirjo>  
Luettu 25.11.2020.

Autismiliitto. Autismikirjo. Diagnosointi. Seulonta.  
<https://www.autismiliitto.fi/autismikirjo/diagnosointi/seulonta> Luettu 11.3.2021a.

Autismiliitto. Tutkimukset ja kuntoutus. Aistikokemusten erilaisuus osana autismikirjon oirekuva.  
[https://www.autismiliitto.fi/liitto/autismi-lehden\\_sivuilta/tutkimukset\\_ja\\_kuntoutus/aistikokemusten\\_erilaisuus\\_osana\\_autismikirjon\\_oi\\_rekuvaa.3255.news](https://www.autismiliitto.fi/liitto/autismi-lehden_sivuilta/tutkimukset_ja_kuntoutus/aistikokemusten_erilaisuus_osana_autismikirjon_oi_rekuvaa.3255.news) Luettu 28.3.2021b.

Autismiliitto. Tutkimukset ja kuntoutus. Lääkityksen rooli kokonaishoidossa.  
[https://www.autismiliitto.fi/liitto/autismi-lehden\\_sivuilta/tutkimukset\\_ja\\_kuntoutus/laakityksen\\_rooli\\_kokonaishoidossa.3263.news?3254\\_o=20](https://www.autismiliitto.fi/liitto/autismi-lehden_sivuilta/tutkimukset_ja_kuntoutus/laakityksen_rooli_kokonaishoidossa.3263.news?3254_o=20) luettu 28.3.2021c.

Batebi N, Moghaddam H, Hasanzadeh A, Fakour Y, Mohammadi M, Akhondzadeh S. Folinic acid as adjunctive therapy in treatment of inappropriate speech in children with autism: A double-blind and placebo-controlled randomized trial. *Child Psychiatry Hum Dev* 2020.

Belardo A, Gevi F, Zolla L. The concomitant lower concentrations of vitamins B6, B9 and B12 may cause methylation deficiency in autistic children. *The Journal of Nutritional Biochemistry* 2019;70:38–46.

Bender D. Luku 10: The vitamins. Kirjassa: Lanham-New S, Hill T, Gallagher A, Vorster H, Arroyo C, toim. Introduction to human nutrition (kolmas painos.). Hoboken, NJ, USA: Wiley Blackwell 2020.

Bent S, Bertoglio K, Ashwood P, Bostrom A, Hendren R. A pilot randomized controlled trial of omega-3 fatty acids for autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord* 2011;41(5):545–554.

Bent S, Bertoglio K, Hendren R. Omega-3 fatty acids for autistic spectrum disorder: A systematic review. *J Autism Dev Disord* 2009;39(8):1145–1154.

Bent S, Hendren R, Zandi T, ym. Internet-based, randomized, controlled trial of omega-3 fatty acids for hyperactivity in autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2014;53(6):658–666.

Bertoglio J, James S, Deprey L, Brule N, Hendren R. Pilot study of the effect of methyl B12 treatment on behavioral and biomarker measures in children with autism. *J Altern Complement Med Medicine (New York, N.Y.)* 2010;16(5):555–560.

Bölte S, Girdler S, Marschik P. The contribution of environmental exposure to the etiology of autism spectrum disorder. *Cell Mol Life Sci* 2018;76(7):1275–1297.

Cannell J. Vitamin D and autism, what's new? *Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders* 2017;18(2):183–193.

Carayol J, Schellenberg G, Dombroski B, Genin E, Rousseau F, Dawson G. Autism risk assessment in siblings of affected children using sex-specific genetic scores. *Molecular Autism* 2011;2(1):17–17.

Castro K, Klein L, Baronio D, Gottfried C, Riesgo R, Perry I. Folic acid and autism: What do we know? *Nutritional Neuroscience* 2016;19(7):310–317.

Chen L, Shi X, Liu H, ym. Oxidative stress marker aberrations in children with autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis of 87 studies (N = 9109) *Translational Psychiatry* 2021;11(1):15–15.

Cheng B, Zhu J, Yang T, ym. Vitamin A deficiency increases the risk of gastrointestinal comorbidity and exacerbates core symptoms in children with autism spectrum disorder. *Pediatr Res* 2021;89(1):211–216.

Chistol L, Bandini L, Must A, Phillips S, Cermak S, Curtin C. Sensory sensitivity and food selectivity in children with autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord* 2017;48(2):583–591.

Ciéślińska K, Kostyra E, Chwała B, ym. Vitamin D receptor gene polymorphisms associated with childhood autism. *Brain Sciences* 2017;7(9):115–.

Curtin C, Hubbard K, Anderson S, Mick E, Must A, Bandini L. Food selectivity, mealtime behavior problems, spousal stress, and family food choices in children with and without autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord* 2015;45(10):3308–3315.

Debi Ann A, Udayakumar N, Senta C, Rajanandh M. Pyridoxine and magnesium administration–induced hyperactivity in two children with autism spectrum disorder: Case reports from a clinical trial. *Clin Ther* 2020;42(11): e250–e258.

Delobel-Ayoub M, Saemundsen E, Gissler M, ym. Prevalence of autism spectrum disorder in 7–9-year-old children in Denmark, Finland, France and Iceland: A population-based registries approach within the ASDEU project. *J Autism Dev Disord* 2019;50(3):949–959.

DeLuca K, Kimball S, Kolasinski J, Ramagopalan S, Ebers G. Review: The role of vitamin D in nervous system health and disease. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2013;39(5):458–484.

Dosman C, Brian J, Drmic I, ym. Children with autism: Effect of iron supplementation on sleep and ferritin. *Pediatr Neurol* 2007;36(3):152-8.

Dosman C, Drmic I, Brian J, ym. Ferritin as an indicator of suspected iron deficiency in children with autism spectrum disorder: prevalence of low serum ferritin concentration. *Developmental Medicine and Child Neurology* 2006;48(12):1008–1009.

Elsabbagh M, Divan G, Koh Y, ym. Global prevalence of autism and other pervasive developmental disorders. *Autism Research* 2012;5(3):160–179.

Enkovaara A. Ravintolisät 2012. Kirjassa: Aro A, Mutanen M, Uusitupa M, toim. Ravitsemustiede 2014. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2020

Feng J, Shan L, Du L, ym. Clinical improvement following vitamin D3 supplementation in autism spectrum disorder. *Nutritional Neuroscience* 2017;20(5): 284–290.

Findling R, Maxwell K, Scotese-Wojtila L, Huang J, Yamashita T, Wiznitzer M. High-dose pyridoxine and magnesium administration in children with autistic disorder: An absence of salutary effects in a double-blind, placebo-controlled study. *J Autism Dev Disord* 1997;27(4):467–478.

Finlex. Finlex.fi. Maa- ja metsätalousministeriön asetus ravintolisistä 2010. <https://finlex.fi/fi/laki/ajantasa/2010/20100078> luettu 25.2.2021

Freese R ja Voutilainen E. Vitamiinit ja kivennäisaineet sekä muut ravinnon yhdisteet 2012. Kirjassa: Aro A, Mutanen M, Uusitupa M, toim. Ravitsemustiede 2014. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2020

Frye R, Melnyk S, Fuchs G, ym. Effectiveness of methylcobalamin and folinic acid treatment on adaptive behavior in children with autistic disorder is related to glutathione redox status. *Autism Research and Treatment*, 2013;2013:609705–609709.

Frye R, Slattery J, Delhey L, ym. Folinic acid improves verbal communication in children with autism and language impairment: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Mol Psychiatry* 2016;23(2):247–256.

Guo M, Zhu J, Yang T, ym. Vitamin A and vitamin D deficiencies exacerbate symptoms in children with autism spectrum disorders. *Nutritional Neuroscience* 2019;22(9):637–647.

Guo M, Zhu J, Yang T, ym. Vitamin A improves the symptoms of autism spectrum disorders and decreases 5-hydroxytryptamine (5-HT): A pilot study. *Brain Res Bull* 2018;137;35–40.

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

Hergüner S, Keleşoğlu F, Tanıdır C, Cöpur M. Ferritin and iron levels in children with autistic disorder. *Eur J Pediatr.* 2012;171(1):143-6.

Horvath A, Łukasik J, Szajewska H.  $\omega$ -3 fatty acid supplementation does not affect autism spectrum disorder in children: A systematic review and meta-Analysis. *J Nutr* 2017;147(3):367–376.

Hyman S, Levy S, Myers S. Identification, evaluation, and management of children with autism spectrum disorder. *Pediatrics (Evanston)* 2020;145(1):e20193447–.

James J, Cutler P, Melnyk S, ym. Metabolic biomarkers of increased oxidative stress and impaired methylation capacity in children with autism. *Am J Clin Nutr* 2004;80(6):1611–1617.

Javadfar A, Abdollahzad H, Moludi J, ym. (2020). Effects of vitamin D supplementation on core symptoms, serum serotonin, and interleukin-6 in children with autism spectrum disorders: A randomized clinical trial. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)* 2020;79-80:110986–110986.

Johnson C, Handen B, Zimmer M, Sacco K. Polyunsaturated fatty acid supplementation in young children with autism. *Journal of Developmental and Physical Disabilities* 2010;22(1):1–10.

Jorieke D, van der Ende J, Verhulst F, ym. “Factors influencing the probability of a diagnosis of autism spectrum disorder in girls versus boys.” *Autism: the international journal of research and practice* 21, 2017;21(6): 646–658.

Käypä hoito. Autismikirjon häiriöt, Käypä hoito -suosituksen historiatiedot 3.4.2018, <https://www.kaypahoito.fi/nix02612> luettu 24.2.2021

Kerley P, Power C, Gallagher L, Coghlan D. Lack of effect of vitamin D 3 supplementation in autism: a 20-week, placebo-controlled RCT. *Arch Dis Child* 2017;102(11):1030–1036.

Kirkland A, Sarlo G, Holton K. The role of magnesium in neurological disorders. *Nutrients* 2018;10(6):730–.

Kuriyama S, Kamiyama M, Watanabe M, ym. Pyridoxine treatment in a subgroup of children with pervasive developmental disorders. *Dev Med Child Neurol* 2002;44(4):283–286.

Lai X, Zhang Q, Zhu J, ym. A weekly vitamin A supplementary program alleviates social impairment in Chinese children with autism spectrum disorders and vitamin A deficiency. *Eur J Clin Nutr* 2020

Lane R, Kessler R, Buckley A, ym. Evaluation of periodic limb movements in sleep and iron status in children with autism. *Pediatr Neurol* 2015;53(4):343-9.

Levine S, Kodesh A, Viktorin A, ym. Association of maternal use of folic acid and multivitamin supplements in the periods before and during pregnancy with the risk of autism spectrum disorder in offspring. *JAMA Psychiatry (Chicago, Ill.)* 2018;75(2): 176–184.

Liu J, Liu X, Xiong X, ym. Effect of vitamin A supplementation on gut microbiota in children with autism spectrum disorders - a pilot study. *BMC Microbiology* 2017;17(1):204–204.

Mazahery C, Conlon C, Beck K, ym. A Randomised-Controlled Trial of Vitamin D and Omega-3 Long Chain Polyunsaturated Fatty Acids in the Treatment of Core Symptoms of Autism Spectrum Disorder in Children. *J Autism Dev Disord* 2019a;49(5):1778–1794.

Mazahery C, Conlon C, Beck K, ym. A randomised controlled trial of vitamin D and omega-3 long chain polyunsaturated fatty acids in the treatment of irritability and hyperactivity among children with autism spectrum disorder. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2019b;187:9–16.

Mankad D, Dupuis A, Smile S, ym. A randomized, placebo controlled trial of omega-3 fatty acids in the treatment of young children with autism. *Molecular Autism* 2015;6(1):18–18.

Meguid N, Atta H, Gouda A, Khalil R. Role of polyunsaturated fatty acids in the management of Egyptian children with autism. *Clin Biochem* 2008;41(13): 1044–1048.

Nye C, Brice A. Combined vitamin B6-magnesium treatment in autism spectrum disorder. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005;4:CD003497–CD003497.

Ozonoff S, Young G, Carter A, ym. Recurrence risk for autism spectrum disorders: A baby siblings research consortium study. *Pediatrics (Evanston)* 2011;128(3):e488–e495.

Perszyk D. Neurotypical 2013. Kirjassa: Volkmar F. (eds) *Encyclopedia of Autism Spectrum Disorders*. Toim. Volkmar F, Springer, New York, NY 2013.

Reynolds A, Connolly H, Katz T, ym. Randomized, placebo-controlled trial of ferrous sulfate to treat insomnia in children with autism spectrum disorders. *Pediatr Neurol* 2020;104:30-39.

Ruokavirasto. Ravintolisät. 23.11.2018 <https://www.ruokavirasto.fi/henkiloasiakkaat/tietoa-elintarvikkeista/elintarvikeryhmat/ravintolisat/> luettu 25.2.2021

Saad K, Abdel-rahman A, Elserogy Y, ym. Vitamin D status in autism spectrum disorders and the efficacy of vitamin D supplementation in autistic children. *Nutritional Neuroscience* 2016;19(8):346–351.

Şengenç E, K1ykım E, Saltık S. Vitamin D levels in children and adolescents with autism. *J Int Med Res* 2020;48(7):30006052093463–300060520934638.

Sharp W, Berry R, Burrell L, Scahill L, McElhanon B. Scurvy as a sequela of avoidant-restrictive food intake disorder in autism: A Systematic Review. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics* 2020;41(5):397–405.

Stevanovic M, Koskinen E. Sosiaalinen vuorovaikutus autismikirjon häiriössä - keskustelututkimuksen näkökulma. Lääketieteellinen aikakauskirja *Duodecim* 2018;134(21):2120-6

Stewart P, Hyman S, Schmidt B, ym. Dietary supplementation in children with autism spectrum disorders: Common, insufficient, and excessive. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics* 2015;115(8):1237–1248.

Sun C, Zou M, Zhao D, Xia W, Wu L. Efficacy of folic acid supplementation in autistic children participating in structured teaching: An open-label trial. *Nutrients* 2016;8(6): 337–.

Sweetman D, O'Donnell S, Lalor A, Grant T, Greaney H. Zinc and vitamin A deficiency in a cohort of children with autism spectrum disorder. *Child Care Health Dev* 2019;45(3):380-386

Terveysportti, Lääkärin käsikirja. Autismikirjon häiriöt 7.11.2018.  
<https://www.terveysportti.fi/apps/ltk/article/ykt00814/search/autismi> luettu 24.2.2021

Tolbert L, Haigler T, Waits M, Dennis T. Brief report: lack of response in an autistic population to a low dose clinical trial of pyridoxine plus magnesium. *J Autism Dev Disord* 1993;23(1):193–199.

Trudeau M, Madden R, Parnell J, Gibbard W, Shearer J. Dietary and supplement-based complementary and alternative medicine use in pediatric autism spectrum disorder. *Nutrients* 2019;11(8):1783–.

Valtion ravitsemusneuvottelukunta. Syödään yhdessä: ruokasuositukset lapsiperheille 2019. Helsinki: Terveyden ja hyvinvoinnin laitos. 2. uudistettu painos

Voigt R, Mellon M, Katusic S, ym. Dietary docosahexaenoic acid supplementation in children with autism. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;58(6):715–722.

Wan H, Zhang C, Li H, Luan S, Liu C. Association of maternal diabetes with autism spectrum disorders in offspring: A systemic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2018;97(2):e9438–e9438.

WHO, World Health Organisation. The ICD-10 Classification of mental and behavioural disorders diagnostic criteria for research 1993.

Wiśniowiecka-Kowalnik B, Nowakowska B. Genetics and epigenetics of autism spectrum disorder—current evidence in the field. *Journal of Applied Genetics* 2019;60(1):37–47.

Wu S, Wu F, Ding Y, Hou J, Bi J, Zhang Z. (2017). Advanced parental age and autism risk in children: a systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 2017;135(1):2

## LIITE 1. M-CHAT-R™ -seulontalomake

Vastaa seuraaviin lastasi koskeviin kysymyksiin. Vastaa kysymyksiin sen mukaan, kuinka lapsesi yleensä käyttäytyy. Jos lapsesi on joskus käyttäytynyt kysymyksessä kuvatulla tavalla, muttei yleensä käyttäydy niin, vastaa kysymykseen **ei**. Rengasta jokaisesta kysymyksestä vaihtoehto **kyllä tai ei**. Kiitos.

1.	Katsooko lapsesi, jos osoitat jotakin huoneen toisella puolella? ( <b>ESIM.</b> jos osoitat lelua tai eläintä, katsooko lapsesi sitä?)	Kyllä	Ei
2.	Oletko koskaan miettinyt, voisiko lapsesi olla kuuro?	Kyllä	Ei
3.	Leikkiikö lapsesi mielikuvitusleikkejä? ( <b>ESIM.</b> leikkii juovansa tyhjästä mukista, puhuvansa puhelimeen tai syöttävänsä nukkea tai pehmoeläintä?)	Kyllä	Ei
4.	Kiipeileekö lapsesi mielellään? ( <b>ESIM.</b> huonekalujen päälle, leikkipuistossa tai portaissa)	Kyllä	Ei
5.	Tekeekö lapsesi <u>epätavallisia</u> liikkeitä sormillaan silmiensä lähellä? ( <b>ESIM.</b> heilutteleeko lapsesi sormiaan silmiensä lähellä?)	Kyllä	Ei
6.	Osoittaako lapsesi yhdellä sormella, kun hän pyytää jotakin tai tarvitsee apua? ( <b>ESIM.</b> osoittaa haluamaansa ruokaa tai lelua, johon ei ylety)	Kyllä	Ei
7.	Osoittaako lapsesi yhdellä sormella, kun hän haluaa näyttää sinulle jotakin mielenkiintoista? ( <b>ESIM.</b> osoittaa taivaalla lentävää lentokonetta tai isoa rekka-autoa tiellä)	Kyllä	Ei
8.	Onko lapsesi kiinnostunut muista lapsista? ( <b>ESIM.</b> katseleeko lapsesi muita lapsia, hymyilee heille tai lähestyy heitä?)	Kyllä	Ei
9.	Näyttääkö lapsesi sinulle asioita tuomalla ne luoksesi tai nostamalla niitä – ei saadaksesi apua vaan ainoastaan näyttääkseen niitä sinulle? ( <b>ESIM.</b> kukan, pehmoeläimen tai leikkiauton näyttäminen)	Kyllä	Ei
10.	Reagoiko lapsesi, kun kutsut häntä nimeltä? ( <b>ESIM.</b> kun kutsut lasta nimeltä, nostaako hän päätään, puhuuko tai jokelteleeko hän tai keskeyttääkö hän puuhansa?)	Kyllä	Ei
11.	Hymyileekö lapsesi takaisin, kun hymyilet hänelle?	Kyllä	Ei
12.	Häiriintyykö lapsesi arkisista äänistä? ( <b>ESIM.</b> alkaako lapsesi itkeä tai huutaa, kun hän kuulee esimerkiksi pölynimurin äänen tai kovaäänistä musiikkia?)	Kyllä	Ei
13.	Osaako lapsesi kävellä?	Kyllä	Ei
14.	Katsooko lapsesi sinua silmiin, kun puhut hänelle, leikit hänen kanssaan tai puut häntä?	Kyllä	Ei
15.	Yrittääkö lapsesi matkia sinua? ( <b>ESIM.</b> vilkuttaa, taputtaa tai toistaa sinun tekemiäsi hassuja ääniä)	Kyllä	Ei
16.	Jos kääntynyt katsomaan jotakin, katseleeko lapsesi ympärilleen nähdäkseen, mitä katsot?	Kyllä	Ei
17.	Yrittääkö lapsesi saada sinut katsomaan itseään? ( <b>ESIM.</b> katsooko lapsi sinua saadaksesi kehuja tai sanooko hän ”katso” tai ”katso minua”?)	Kyllä	Ei
18.	Ymmärtääkö lapsesi, kun pyydät häntä tekemään jotakin? ( <b>ESIM.</b> jos et osoita kohdetta sormellasi, ymmärtääkö lapsi kehotuksia, kuten ”laita kirja tuolille” tai ”tuo minulle peitto”?)	Kyllä	Ei
19.	Kun jotakin uutta tapahtuu, katsooko lapsesi kasvojasi nähdäkseen, miten sinä suhtaudut siihen? ( <b>ESIM.</b> jos lapsi kuulee oudon tai hassun äänen tai näkee uuden lelun, katsooko hän kasvoihisi?)	Kyllä	Ei
20.	Pitääkö lapsesi leikeistä, joissa häntä liikutellaan? ( <b>ESIM.</b> pyöritetään ilmassa tai pomputetaan polvella)	Kyllä	Ei

## LIITE 2. ASSQ-seulontalomake (1/3)

Tutkittavan nimi: \_\_\_\_\_

Tutkittavan henkilötunnus: \_\_\_\_\_

### AUTISMIKIRJON SEULONTALOMAKE (ASSQ)

Päiväys: \_\_\_\_\_

Pisteet: \_\_\_\_\_

Arvioija:  Äiti,  Isä,  Molemmat vanhemmat,  Opettaja

**Lapseni/oppilaani eroaa muista samanikäisistä lapsista seuraavilla tavoilla:**

**RASTITA** sopiva vaihtoehto

	ei pidä paikkaansa	pitää jossain määrin paikkansa	pitää paikkansa
1. Vaikuttaa pikkuvanhalta	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Muut lapset pitävät "professorina"	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Elää jossain määrin omassa maailmassaan rajoittuneiden, omalaatuisten kiinnostuksen kohteiden parissa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Oppii hyvin helposti ulkoa valtavia tietomääriä, mutta on vaikeuksia selostaa asioiden merkityksiä tai yhteyksiä (vaikeuksia löytää "punaista lankaa")	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Tulkitsee kirjaimellisesti moniselitteiset, vertauskuvalliset ilmaisut (käsittää väärin esim. kehotuksen "muistapa olla kunnolla hyvän sään aikana")	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Puhuu muodollisesti, turhankin perusteellisesti, pikkuvanhasta, "robottimaisesti"	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Keksii omalaatuisia sanoja ja ilmaisuja	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## LIITE 2. (2/3)

### RASTITA sopiva vaihtoehto

	ei pidä paikkaansa	pitää jossain määrin paikkansa	pitää paikkansa
8. Ääni, äänenkäyttö tai puhetapa on epätavanomaista	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Äänтелеe tahattomasti (rykii, murahtelee, maiskuttelee, huudahtelee)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Hämmästyttävän hyvä joissakin asioissa ja hämmästyttävän huono toisissa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Puhuu ja ilmaisee itseään vaikeuksitta, mutta ei pysty sopeutumaan tilanteeseen tai eri kuulijoiden tarpeisiin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Empatiakyvyn (eläytymiskyvyn) puutetta	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Tekee naiiveja (lapsellisia) ja kiusallisia huomautuksia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. Poikkeava katsekontakti	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. Haluaisi seurustella luokkatovereiden tai muiden samikäisten lasten kanssa, mutta ei tiedä miten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. Voi olla muiden lasten kanssa, mutta vain omilla ehdoillaan	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. Ei ole "henkiystävää"	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18. Puuttuu tervettä (maalais)järkeä	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## LIITE 2. (3/3)

### RASTITA sopiva vaihtoehto

	ei pidä paikkaansa	pitää jossain määrin paikkansa	pitää paikkansa
19. On huono joukkuepeleissä (ei ymmärrä yhteistyön periaatteita, laatii omia sääntöjä)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20. Liikkeet tai eleet ovat kömpelöitä, huonosti koordinoituja tai epätavallisia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21. Tahattomia kasvojen tai vartalon liikkeitä	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22. Vaikeuksia suorittaa loppuun yksinkertaisia, jokapäiväisiä askareita, koska toistaa pakonomaisesti tiettyjä toimintoja (juuttumistaipumus)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23. Erityisiä rutiineja, joita ei saa muuttaa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24. Kiihtyy esineisiin tai asioihin omalaatuisella tavalla	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
25. Joutuu muiden lasten kiusaamaksi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
26. Huomattavan erikoisia kasvojen ilmeitä	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
27. Huomattavan erikoisia kehon asentoja	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Muita huomioita erilaisuudesta: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

### LIITE 3. Vitamiinien suositeltava päivittäinen saanti\*

(Muokattu Valtion ravitsemusneuvottelukunta 2019)

Ikä, v	A-vitamiini, RE <sup>b</sup>	D-vitamiini <sup>c</sup> , µg	E-vitamiini, α-TE <sup>d</sup>	Tiamiini (B <sub>1</sub> ), mg	Ribo-flaviini (B <sub>2</sub> ), mg	Niasiini (B <sub>3</sub> ), NE <sup>e</sup>	Pyridoksiini (B <sub>6</sub> ), mg	Folaatti, µg	B <sub>12</sub> -vitamiini, µg	C-vitamiini, mg
<b>Lapset</b>										
< 6 kk <sup>a</sup>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
6–11 kk	300	10	3	0,4	0,5	5	0,4	50	0,5	20
12–23 kk	300	10	4	0,5	0,6	7	0,5	60	0,6	25
2–5 v	350	10	5	0,6	0,7	9	0,7	80	0,8	30
6–9 v	400	10	6	0,9	1,1	12	1	130	1,3	40
<b>Pojat</b>										
10–13	600	10	8	1,1	1,3	15	1,2	200	2	50
14–17	900	10	10	1,4	1,7	19	1,6	300	2	75
<b>Tytöt</b>										
10–13	600	10	7	1	1,2	14	1,1	200	2	50
14–17	700	10	8	1,2	1,4	16	1,3	300	2	75
Raskaana olevat	800	10 <sup>c</sup>	10	1,5	1,6	17	1,4	500	2	85
Imettävät	1100	10 <sup>c</sup>	11	1,6	1,7	20	1,5	500	2,6	100

\*Suositeltavalla saannilla tarkoitetaan ruoasta saatavaa ravintoainemäärää.

<sup>a</sup> Äidinmaito tai äidinmaidonkorvike tyydyttää imeväisten ravintoaineiden tarpeen pääsääntöisesti (pl. D-vitamiini).

<sup>b</sup> Retinoliekvivalentti (RE) = 1 µg retinolia = 12 µg β-karoteenia

<sup>c</sup> Lapsille suositellaan D-vitamiinilisän käyttöä ympärivuotisesti 2 viikon iästä lähtien. Lisän määrä (2–10 µg/vrk) imeväisellä riippuu siitä, saako lapsi äidinmaitoa vai äidinmaidonkorviketta. 1-vuotaille 10 µg/vrk ja 2–17-vuotiaille 7,5 µg/vrk. Raskaana oleville ja imettäville suositellaan 10 µg/vrk D-vitamiinilisää ympäri vuoden.

<sup>d</sup> α-tokoferoliekvivalentti (α-TE) = 1 mg RRR α-tokoferolia

<sup>e</sup> Niasiniekvivalentti (NE) = 1 mg niasiinia = 60 mg tryptofaania

## LIITE 4. Kivennäisaineiden suositeltava päivittäinen saanti\*

(Muokattu Valtion ravitsemusneuvottelukunta 2019)

Ikä, v	Kalsium, mg	Fosfori, mg	Kalium, g	Magneesium, mg	Rauta <sup>b</sup> , mg	Sinkki <sup>c</sup> , mg	Kupari, µg	Jodi, µg	Seleeni, µg
<b>Lapset</b>									
< 6 kk <sup>a</sup>	-	-	-	-	-	-	-	-	-
6–11 kk	540	420	1,1	80	8	5	0,3	50	15
12–23 kk	600	470	1,4	85	8	5	0,3	70	20
2–5 v	600	470	1,8	120	8	6	0,4	90	25
6–9 v	700	540	2	200	9	7	0,5	120	30
<b>Pojat</b>									
10–13	900	700	3,3	280	11	11	0,7	150	40
14–17	900	700	3,5	350	11	12	0,9	150	60
<b>Tytöt</b>									
10–13	900	700	2,9	280	11	8	0,7	150	40
14–17	900	700	3,1	280	15 <sup>d</sup>	9	0,9	150	50
Raskaana olevat	900	700	3,1	280	– <sup>e</sup>	9	1	175	60
Imettävät	900	900	3,1	280	15	11	1,3	200	60

\*Suositeltavalla saannilla tarkoitetaan ruoasta saatavaa ravintoainemäärää.

<sup>a</sup> Äidinmaito tai äidinmaidonkorvike tyydyttää imeväisten ravintoaineiden tarpeen pääsääntöisesti (pl. D-vitamiini).

<sup>b</sup> Aterian koostumus vaikuttaa raudan hyväksikäyttöön elimistössä.

<sup>c</sup> Eläinperäinen proteiini parantaa sinkin hyväksikäyttöä, joten vegaaniruokavaliassa suositus on 25–30 % suurempi.

<sup>d</sup> Kuukautisten myötä menetettävä raudan määrä on yksilöllistä, joten raudan tarve vaihtelee. Osalla siis myös rautalisä voi olla tarpeen, jotta tarve täyttyy.

<sup>e</sup> Alkuraskaudessa 500 mg:n rautavarastot riittävät raskausajan rautatasapainoon. Rautavalmisteiden käyttö on usein tarpeen ensimmäisen kolmanneksen jälkeen.

## LIITE 5. Rasvahappojen saantisuositukset

(Lähde Valtion ravitsemusneuvottelukunta 2019)

Ikä	Rasvahappojen <sup>b</sup> kokonaisuanti- suositus (E-%)	n-3 -sarjan rasvahappojen vähimmäisosuus (E-%)	n-6 -sarjan rasvahappojen vähimmäisosuus (E-%)	Tyydyttyneiden rasvojen enimmäisosuus (E-%)
6–11 kk <sup>a</sup>	30–45	1	4	-
12–23 kk	30–40	0,5	3	<10
≥24 kk	25–40	1 <sup>c</sup>	2,5 <sup>c</sup>	<10

<sup>a</sup> Alle 6 kuukauden ikäisille imeväisille ei ole erillistä suositusta, sillä täysimetys on suositeltavaa.

<sup>b</sup> Rasvahapot triglyserideinä.

<sup>c</sup> Monitydyttymättömien rasvahappojen osuuden tulisi olla yhteensä 5–10 E-%, joista vähintään 1 E-% n-3-rasvahappoja. Välttämättömien linolihapon (n-6) ja alfa-linoleenihapon (n-3) osuus tulisi olla vähintään 3 E%, josta 0,5 E% tulisi olla alfa-linoleenihappoa.