



# Comparison of Dietary Intake of Vitamin A in Children with Autism Spectrum Disorders with Healthy Children in Gorgan City in 2021: A Case-control Study

Fahime Moeini<sup>1</sup> , Maede Mostaghimi<sup>1</sup> , Mohammad Reza Honarvar<sup>2</sup> , Amrollah Sharifi<sup>3,4\*</sup> 

<sup>1</sup> Student Research Committee, Faculty of Health, Golestan University of Medical Sciences, Gorgan, Iran

<sup>2</sup> Health Management and Social Development Research Center, Faculty of Health, Golestan University of Medical Sciences, Gorgan, Iran

<sup>3</sup> Golestan Research Center of Gastroenterology and Hepatology, Faculty of Health, Golestan University of Medical Sciences, Gorgan, Iran

<sup>4</sup> Department of Nutrition and Food Safety, Nutrition Health Research Center, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

## Abstract

### Article History:

**Received:** 11/03/2023

**Revised:** 10/04/2023

**Accepted:** 11/04/2023

**ePublished:** 21/06/2023

\*Corresponding author: Amrollah Sharifi,  
Golestan Research Center of Gastroenterology and Hepatology, Faculty of Health, Golestan University of Medical Sciences, Gorgan, Iran.  
Email: a.sharifi1983@gmail.com

**Background and Objectives:** Autism spectrum disorder (ASD) is a multifactorial disorder that is affected by genetic and environmental factors, including nutritional factors. Recently, the role of nutrients, especially vitamin A, in the pathophysiology and treatment of ASD has received increasing attention. In addition, ASD affects the nutritional pattern and therefore some nutrients may not be received enough. This study was conducted to investigate and compare the intake of different forms of vitamin A in children with ASD and healthy children as a control group in Gorgan City (Northeast of Iran).

**Materials and Methods:** In this case-control study, 35 children aged 6 to 12 years with ASD and 70 healthy children who were matched in terms of age and gender were included. Food intake information was recorded using a semi-quantitative food frequency questionnaire (FFQ). To calculate the dietary intake of vitamin A, the FFQ information was entered into ShaFA software.

**Results:** The age difference between the two groups was not statistically significant ( $P=0.27$ ). The total intake of vitamin A was significantly higher in the control group than in the ASD group. The intake levels of retinol, alpha-carotene, beta-carotene, beta-cryptoxanthin, and lycopene were higher in the control group than in the ASD group. There was no statistically significant difference between the two groups in terms of total intake of lutein and zeaxanthin.

**Conclusion:** Although the average intake of the two groups was higher than the average values recommended for the corresponding age and gender populations, the lower intake of various food sources of vitamin A in the ASD group indicated the need to pay attention to the food intake of these children, especially that according to the evidence, this disease directly or indirectly affected eating habits and patterns.

**Keywords:** Autism spectrum disorders; Dietary intake; Vitamin A

**Please cite this article as follows:** Moeini F, Mostaghimi M, Honarvar MR, Sharifi A. Comparison of Dietary Intake of Vitamin A in Children with Autism Spectrum Disorders with Healthy Children in Gorgan City in 2021: A Case-control Study. *Pajouhan Scientific Journal*. 2023; 21(2): 97-103. DOI: 10.61186/psj.21.2.97



## مقایسه‌ی دریافت غذایی ویتامین A در کودکان مبتلا به اوتیسم با کودکان سالم شهر گرگان سال ۱۴۰۰: مطالعه‌ی مورد شاهدی

فهیمة معینی<sup>۱</sup> ID، مائده مستقیمی<sup>۱</sup> ID، محمدرضا هنرور<sup>۲</sup> ID، امراله شریفی<sup>۳</sup> ID\* ۴

<sup>۱</sup> کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، گرگان، ایران  
<sup>۲</sup> مرکز تحقیقات مدیریت سلامت و توسعه اجتماعی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، گرگان، ایران  
<sup>۳</sup> مرکز تحقیقات گوارش و کبد گلستان، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، گرگان، ایران  
<sup>۴</sup> گروه علوم تغذیه و بهداشت مواد غذایی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

### چکیده

**سابقه و هدف:** اختلالات طیف اوتیسم (ASD) اختلالی چندعاملی است که از عوامل ژنتیکی و عوامل محیطی از جمله فاکتورهای تغذیه‌ای اثر می‌پذیرد. اخیراً نقش مواد مغذی به‌ویژه ویتامین A در پاتوفیزیولوژی و درمان ASD به‌طور فزاینده‌ای مورد توجه محققان قرار گرفته است. همچنین ASD الگوی تغذیه‌ای را تحت تأثیر قرار می‌دهد و ممکن است برخی از مواد مغذی به‌اندازه‌ی کافی دریافت نشوند. مطالعه‌ی حاضر به‌منظور بررسی و مقایسه‌ی میزان دریافت انواع مختلف ویتامین A در کودکان مبتلا به ASD و کودکان سالم، به‌عنوان گروه کنترل، در شهر گرگان انجام شد.

**مواد و روش‌ها:** در این مطالعه‌ی مورد-شاهدی ۳۵ کودک ۶ تا ۱۲ ساله مبتلا به ASD و ۷۰ کودک سالم که از نظر سن و جنس همسان بودند وارد مطالعه شدند. اطلاعات دریافت غذایی با استفاده از پرسش‌نامه‌ی نیمه کمی بسامد خوراکی (FFQ) ثبت شد. همچنین برای محاسبه‌ی میزان دریافت غذایی انواع ویتامین A تحلیل اطلاعات FFQ با نرم‌افزار دریافت غذایی شفا انجام گرفت.

**یافته‌ها:** اختلاف سن دو گروه از نظر آماری معنی‌دار نبود ( $p=0/27$ ). میزان دریافت ویتامین A در گروه کنترل به‌طور معنی‌داری بیش از گروه اوتیسم بود. همچنین، مقدار دریافت رتینول، آلفاکاروتن، بتاکاروتن، بتاکریپتوگزانتین و لیکوپن در گروه کنترل بیش از گروه اوتیسم بود. به‌علاوه، اختلاف آماری معنی‌داری بین دو گروه از نظر دریافت مجموع لوتئین (Lutein) و زاگزانتین (Zeaxanthin) دیده نشد.

**نتیجه‌گیری:** اگرچه میانگین دریافت ویتامین A در گروه بالاتر از مقادیر میانگین توصیه‌شده برای جمعیت‌های سنی و جنسی متناظر بود؛ دریافت کمتر انواع منابع غذایی ویتامین A در گروه اوتیسم نشان‌دهنده‌ی لزوم توجه به دریافت غذایی این کودکان است. خصوصاً طبق شواهد به‌دست‌آمده، این بیماری به‌صورت مستقیم یا غیرمستقیم بر عادت و الگوی غذایی کودکان اثر می‌گذارد.

**واژگان کلیدی:** اختلالات طیف اوتیسم؛ دریافت غذایی؛ ویتامین A

**استناد:** معینی، فهیمة؛ مستقیمی، مائده؛ هنرور، محمدرضا؛ شریفی، امراله. مقایسه‌ی دریافت غذایی ویتامین A در کودکان مبتلا به اوتیسم با کودکان سالم شهر گرگان سال ۱۴۰۰: مطالعه‌ی مورد شاهدی. مجله علمی پژوهان، بهار ۱۴۰۲؛ ۲۱(۲): ۹۷-۱۰۳.

تاریخ دریافت مقاله: ۱۴۰۱/۱۲/۲۰  
تاریخ داوری مقاله: ۱۴۰۲/۰۱/۲۱  
تاریخ پذیرش مقاله: ۱۴۰۲/۰۱/۲۲  
تاریخ انتشار مقاله: ۱۴۰۲/۰۳/۳۱

تمامی حقوق نشر برای دانشگاه علوم پزشکی همدان محفوظ است.

\* نویسنده مسئول: امراله شریفی، مرکز تحقیقات گوارش و کبد گلستان، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، گرگان، ایران.  
ایمیل: a.sharifi1983@gmail.com

### مقدمه

مبتلا می‌شود [۴]. علی‌رغم تحقیقات پایه‌ای و بالینی گسترده در سال‌های اخیر، درک بیماری‌زایی اوتیسم همچنان محدود است. عموماً اعتقاد بر این است که ASD یک اختلال چندعاملی است که از عوامل ژنتیکی و عوامل محیطی اثر می‌پذیرد [۷-۵]. رفتار کلیشه‌ای در غذا خوردن، ناهنجاری‌های حسی، تنوع غذایی محدود و ناکافی بودن برخی از مواد غذایی دریافتی در این

اختلال طیف اوتیسم (ASD) یک اختلال عصبی-رشدی است که با نقص در تعامل اجتماعی، اختلالات گفتار، زبان، الگوهای کلیشه‌ای و تکراری رفتار، علائق و فعالیت‌ها و همچنین اختلال در ارتباط مشخص می‌شود [۲، ۱]. در دهه‌های اخیر شیوع ASD در جهان به‌سرعت افزایش یافته است [۳] به‌طوری‌که گزارش شده است در آمریکا از هر ۴۴ کودک ۸ ساله، یک مورد به این بیماری

بودند. گروه شاهد (کودکان سالم) به صورت تصادفی از کودکان دو مدرسه‌ی منتخب دخترانه و پسرانه انتخاب شدند.

همسان‌سازی بر اساس دو متغیر سن و جنس و به صورت همسان‌سازی گروهی انجام شد. به این صورت که متناسب با هر رده‌ی سنی (سال) در گروه اوتیسم، به همان تعداد از دانش‌آموزان هم‌جنس و هم‌سن در مدارس منتخب کودکان سالم به صورت تصادفی وارد مطالعه شدند.

اطلاعات مربوط به دریافت غذایی کودکان توسط والدین و با راهنمایی کارشناس تغذیه‌ی آموزش‌دیده با استفاده از پرسش‌نامه‌ی نیمه کمی بسامد غذایی ۱۶۸ آیتمی ثبت شد که روایی و پایایی نسخه‌ی فارسی آن مورد تأیید قرار گرفته است. برای محاسبه‌ی میزان دریافت غذایی انواع ویتامین A شامل رتینوئیدها و کاروتنوئیدها و همچنین مجموع ویتامین A دریافتی، اطلاعات پرسش‌نامه‌های بسامد خوراک با نرم‌افزار آنالیز دریافت غذایی شفا مورد بررسی قرار گرفت [۲۱].

تجزیه و تحلیل آماری داده‌ها نیز با استفاده از نرم‌افزار STATA V.14 انجام شد. گزارش اطلاعات کمی با توزیع نرمال به صورت میانگین و انحراف معیار گزارش شد. بررسی نرمال بودن در توزیع داده‌های کمی با استفاده از آزمون کولموگرو-اسمیرنو انجام گرفت. مقایسه‌ی اطلاعات کمی با توزیع نرمال با استفاده از آزمون تی-مستقل و مقایسه‌ی اطلاعات کمی دارای چولگی با استفاده از آزمون من-ویتنی انجام شد.

رضایت کتبی آگاهانه از والدین کودکان برای شرکت در مطالعه اخذ شد. این مطالعه پس از تأیید و تصویب در کمیته‌ی اخلاق دانشگاه علوم پزشکی گلستان (کد اخلاق: IR.GOUMS.REC.1398.308، تاریخ تصویب: ۱۷ آذر ۱۳۹۸) صورت گرفت.

## یافته‌ها

در مجموع ۱۰۵ کودک ۶ تا ۱۲ ساله در این مطالعه بررسی شدند که ۳۵ کودک با تشخیص اختلالات طیف اوتیسم (۱۰ دختر، ۲۵ پسر) و ۷۰ کودک بدون اوتیسم (۲۰ دختر، ۵۰ پسر) بودند. میانگین سن دو گروه به ترتیب  $19/7 \pm 11/7$  و  $17/9 \pm 11/4/5$  ماه بود و اختلاف سن دو گروه از نظر آماری معنی‌دار نبود ( $p = 0/27$ ).

میزان مجموع دریافت ویتامین A (RAE: retinol activity equivalents) در گروه کنترل به طور معنی‌داری بیش از گروه اوتیسم بود. همچنین، میزان دریافت رتینول، آلفاکاروتن، بتاکاروتن، بتاکریپتوگزانتین و لیکوپن در دو گروه از نظر آماری معنی‌دار بود و در گروه کنترل بیش از گروه اوتیسم بود. اختلاف آماری معنی‌داری بین دو گروه از نظر دریافت مجموع لوتئین (Lutein) و زآگزانتین (Zeaxanthin) دیده نشد (جدول ۱).

کودکان، خطر کمبود مواد مغذی را افزایش می‌دهد؛ در نتیجه این کودکان در مقایسه با هم‌سن‌های خود مشکلات تغذیه‌ای بسیار بیشتری را تجربه می‌کنند. ممکن است این موضوع علائم ASD را تشدید کند [۸-۱۰].

از سوی دیگر، ویتامین‌ها و مواد معدنی برای ساختار طبیعی و عملکرد اصلی سیستم عصبی مرکزی ضروری هستند و باعث تمایز سلول و رشد می‌شوند. به همین دلیل، امکان دارد منبع ناکافی ریزمغذی‌های خاص بر ساختار یا عملکرد مغز تأثیر منفی بگذارد [۱۱]. از جمله این مواد مغذی می‌توان به ویتامین A اشاره کرد [۱۲-۱۴]. ویتامین A یک ریزمغذی محلول در چربی است که برای رشد مغز حیاتی است. این ویتامین در مسیر پیام‌رسانی پیچیده‌ی بیان ژن در سیستم عصبی مرکزی، کنترل تمایز نورونی و الگوی لوله‌های عصبی نقش دارد [۱۵، ۱۶]. ویتامین A دو شکل اصلی دارد که شامل پروویتامین A (خانواده‌ی کاروتنوئیدها که در میوه و سبزی یافت می‌شوند) و ویتامین A پیش‌ساخته (رتینول و استرهای رتینول که در غذاهای حیوانی وجود دارند) می‌شود [۱۷]. این ویتامین به شکل رتینول در خون و رتینوئیک اسید (RA) که شکل عملکردی آن است در بافت‌ها حضور دارد [۱۶]. در شرایط آزمایشگاهی، RA بیان بسیاری از مولکول‌های مربوط به تشکیل، حفظ، عملکرد و تمایز سیناپسی را افزایش می‌دهد. اهمیت این موضوع به آن جهت است که شکل‌پذیری سیناپسی و عدم تعادل در تحریک و مهار آن تأثیر زیادی بر توسعه‌ی ASD دارد [۱۸، ۱۹]. مشاهده‌شده است که کمبود ویتامین A در موش منجر به رفتارهای مشابه اوتیسم شده است [۲۰]. در سال‌های اخیر، نقش ریزمغذی‌ها، به‌ویژه ویتامین A در پاتوفیزیولوژی و درمان ASD به‌طور فزاینده‌ای مورد توجه محققان قرار گرفته است [۲].

با توجه به اهمیت ویتامین A در رشد و عملکرد مغزی و نقش اساسی فرآیندهای عصبی در ASD و توجه سایر محققان به ارتباط ویتامین A و ASD در سال‌های اخیر، مطالعه‌ی حاضر به منظور بررسی و مقایسه‌ی میزان دریافت شکل‌های مختلف ویتامین A در کودکان مبتلا به ASD و کودکان سالم به‌عنوان گروه کنترل در شهر گرگان انجام شد.

## مواد و روش‌ها

این مطالعه‌ی مورد-شاهدی از بهمن ۱۳۰۰ تا اردیبهشت ۱۴۰۰ در شهر گرگان (شمال شرق ایران) انجام شد. ۳۵ کودک ۶ تا ۱۲ ساله با تشخیص قطعی ASD توسط روان‌پزشک بر اساس معیارهای DSM-V و ۷۰ کودک سالم وارد مطالعه شدند که همگی از نظر سن و جنس همسان بودند.

گروه اوتیسم شامل تمام کودکان مبتلا به اوتیسم شهر گرگان می‌شد که والدین آن‌ها به مشارکت داوطلبانه در مطالعه مایل

**جدول ۱:** مقایسه‌ی سن و دریافت غذایی ویتامین A و انواع منابع غذایی ویتامین A (رتینوئید و کاروتنوئید) در کودکان سالم و کودکان مبتلا به اختلالات طیف اوتیسم

متغیر	گروه	میانگین	انحراف معیار	میان	IQR	P
سن	اوتیسم (۳۵ نفر)	۱۱۸/۷	۱۹/۷	۱۲۰	۲۶	*۰/۲۷۲
	کنترل (۷۰ نفر)	۱۱۴/۵	۱۷/۹	۱۱۴/۵	۲۵	
	کل (۱۰۵ نفر)	۱۱۵/۹	۱۸/۵	۱۱۵	۲۴	
ویتامین A تام (RAE)	اوتیسم (۳۵ نفر)	۵۶۹/۵	۳۰۶/۳	۴۴۷/۳	۳۸۱/۳	۰/۰۰۱۲
	کنترل (۷۰ نفر)	۸۳۷/۰	۴۵۶/۴	۷۶۵/۳	۵۴۸/۴	
	کل (۱۰۵ نفر)	۷۴۷/۸	۴۳۰/۰	۶۷۳/۲	۵۷۸/۱	
رتینول (μg)	اوتیسم (۳۵ نفر)	۲۶۵/۴	۱۷۴/۳	۲۲۵/۵	۱۹۲/۲	۰/۰۰۵۷
	کنترل (۷۰ نفر)	۳۶۰/۴	۲۱۲/۳	۳۲۰/۲	۲۲۶/۳	
	کل (۱۰۵ نفر)	۳۲۸/۷	۲۰۴/۶	۲۶۶/۵	۲۲۰/۵	
آلفاکاروتن (μg)	اوتیسم (۳۵ نفر)	۸۰۳/۷	۷۷۰/۶	۵۱۴/۷	۹۴۳/۴	۰/۰۸۸۷
	کنترل (۷۰ نفر)	۱۲۰۰/۳	۱۰۸۶/۲	۸۲۷/۰	۱۲۸۷/۹	
	کل (۱۰۵ نفر)	۱۰۶۸/۱	۱۰۰۶/۰	۷۳۸/۲	۱۲۲۲/۲	
بتاکاروتن (μg)	اوتیسم (۳۵ نفر)	۳۰۱۷/۱	۲۴۱۴/۵	۲۰۰۰/۶	۲۸۶۵/۶	۰/۰۰۶۲
	کنترل (۷۰ نفر)	۴۶۷۲/۳	۳۳۸۵/۰	۴۰۲۵/۹	۴۲۷۴/۱	
	کل (۱۰۵ نفر)	۴۱۲۰/۶	۳۱۸۱/۶	۳۲۹۸/۰	۳۶۱۸/۲	
بتاکریپتوگزانتین (μg)	اوتیسم (۳۵ نفر)	۱۴۲/۶	۱۳۷/۴	۷۷/۹	۱۳۲/۱	۰/۰۰۱۰
	کنترل (۷۰ نفر)	۲۵۵/۳	۲۲۰/۵	۱۸۶/۳	۲۲۰/۶	
	کل (۱۰۵ نفر)	۲۱۷/۷	۲۰۳/۲	۱۷۲/۱	۲۰۲/۰	
لیکوپن (μg)	اوتیسم (۳۵ نفر)	۲۴۴۳/۶	۲۱۱۳/۵	۱۷۸۴/۷	۲۳۳۰/۱	۰/۰۰۱۵
	کنترل (۷۰ نفر)	۳۶۴۸/۵	۲۱۲۸/۷	۳۴۳۱/۲	۳۰۹۷/۷	
	کل (۱۰۵ نفر)	۳۲۴۶/۹	۲۱۸۹/۲	۲۷۹۷/۰	۳۰۱۲/۲	
لوتین و زآگزانتین (μg)	اوتیسم (۳۵ نفر)	۲۰۱۷/۰	۱۳۲۵/۲	۱۹۱۳/۳	۱۹۶۹/۲	*۰/۶۰۵
	کنترل (۷۰ نفر)	۲۱۶۹/۵	۱۴۶۶/۷	۱۹۲۵/۰	۱۵۹۴/۸	
	کل (۱۰۵ نفر)	۲۱۱۸/۷	۱۴۱۶/۵	۱۹۲۰/۲	۱۶۴۶/۷	

\*آزمون پارامتریک

دارد برای ویتامین A در دو بازه‌ی سنی ۴ تا ۸ سال و ۹ تا ۱۳ سال در دختران به ترتیب ۲۷۵ و ۴۲۰ و در پسران به ترتیب ۲۷۵ و ۴۴۵ برآورد شده است [۲۲]. در این مطالعه میانگین دریافت دو گروه اوتیسم و کنترل بیشتر از این مقادیر بود، هرچند امکان دارد واریانس زیاد نشان‌دهنده‌ی این باشد که احتمالاً تعدادی از این کودکان ویتامین A را به اندازه‌ی کافی دریافت نمی‌کنند. البته اطمینان از این موضوع صرفاً با ارزیابی بیوشیمیایی قابل انجام است و تنها با تکیه بر داده‌های دریافت غذایی را به صورت گذشته‌نگر بررسی می‌کنند، همواره احتمال خطا در گزارش دهی (کم گزارش دهی یا بیش گزارش دهی) وجود دارد. تحقیقات انجام شده بر مقایسه‌ی سطوح ویتامین‌ها و مواد معدنی در کودکان مبتلا به ASD و کودکان در حال رشد سالم، نشان داده است که ویتامین A بالاترین میزان کمبود را دارد [۱۳]. این مطالعات، رفتارهای تغذیه‌ای مثل تند غذا خوردن و مقاومت در برابر غذاهای جدید را بر کمبود ویتامین A در کودکان ASD مؤثر دانسته‌اند [۲۳].

نتایج مطالعه‌ی Hyman و همکاران برخلاف نتایج مطالعه‌ی حاضر دریافت کمتر ویتامین A را تنها در کودکان چهار تا هشت ساله‌ی مبتلا به ASD مشاهده کرد و حتی در برخی از گروه‌های

محدوده‌ی دریافت تام ویتامین A (RAE) در دو گروه کنترل ۱۹۵/۳ تا ۲۴۳۲/۵ و در گروه اوتیسم ۲۰۹/۴ تا ۱۴۴۴/۹ بود. دریافت تمامی کودکان اوتیسم کمتر از UL بود؛ اما ۳ نفر از کودکان گروه سالم مقادیر دریافتی بیش از ۱۷۰۰ داشتند (حد بالای قابل تحمل یا UL در این گروه سنی ۱۷۰۰ RAE است).

## بحث

نتایج این مطالعه‌ی مورد-شاهدی نشان می‌دهد که دریافت غذایی ویتامین A شامل انواع فرم‌های رتینوئیدی و کاروتنوئیدی آن، در کودکان مبتلا به اختلالات طیف اوتیسم کمتر از کودکان سالم است. دریافت تمامی کودکان اوتیسم کمتر از UL بود؛ اما سه نفر از کودکان گروه سالم مقادیر دریافتی بیش از UL داشتند. با این حال، باید در نظر داشت که ۵۰ تا ۶۵ درصد از دریافت غذایی ویتامین A در رژیم غذایی انسان از منابع کاروتنوئیدی است و مسمومیت ویتامین A از طریق دریافت کاروتنوئیدها رخ نمی‌دهد [۲۲].

مقادیر EAR (Estimated Average Requirement) که برای محاسبه‌ی RDA (Recommended Dietary Allowances) و نیز قضاوت در مورد میانگین دریافت مواد مغذی در جمعیت‌ها کاربرد

سنی دریافت ویتامین A بیش‌ازحد را نیز نشان دادند. این موضوع را می‌توان به عادات و انتخاب‌های غذایی منطقه‌ای نسبت داد [۲۴]. در نتایج مطالعه‌ی Guo و همکاران نیز تفاوت معناداری در سطوح ویتامین A بین کودکان ASD و کودکان سالم یافت نشد. با این حال، کودکان ASD دارای کمبود ویتامین A بودند که با علائم اوتیسم مرتبط بود [۱۳].

تعدادی از مطالعات نیز نشان داده‌اند که غلظت ویتامین A به‌طور معناداری در کودکان مبتلا به اوتیسم در مقایسه با کودکان سالم کمتر است [۲۵-۲۷]. یافته‌های مطالعه‌ای روی کودکان مبتلا به ASD در چین نیز نشان داد که سطوح ویتامین A در کودکان مبتلا به ASD به‌طور قابل‌توجهی کمتر از کودکان سالم است و بیماران با ASD شدید نسبت به بیماران با ASD خفیف و متوسط سطوح رتینول کمتری دارند. بر این اساس، محققین نتیجه گرفتند که ویتامین A با شدت ASD مرتبط است [۱۴]. مطالعات دیگر نیز همبستگی منفی بین غلظت ویتامین A و شدت علائم ASD را تأیید کرده‌اند [۲۸، ۲۹].

علل زمینه‌ای اوتیسم بسیار پیچیده و همچنان مبهم است و شامل عوامل زیستی، ژنتیکی و محیطی می‌شود. ویتامین‌ها و مواد معدنی یکی از عوامل محیطی حیاتی و مؤثر در ASD به حساب می‌آیند [۲۴]. البته مطالعات مورد-شاهدی خصوصاً دریافت غذایی گذشته‌نگر مستعد سوگیری یادآوری هستند. از طرفی، با توجه به ماهیت نسبتاً ناشناخته‌ی این بیماری قضاوت در خصوص رابطه‌ی علت و معلولی اوتیسم و تغذیه، خصوصاً در مطالعاتی که بررسی روی افراد تازه تشخیص (new case) نیست باید با احتیاط صورت پذیرد. چراکه مشخص نیست الگوی تغذیه و نیز رفتار غذایی این کودکان علتی برای شدت علائم بیماری است یا اینکه خود معلول این بیماری است.

ویتامین A نقش مهمی در رشد مغز و عملکرد دستگاه گوارش ایفا می‌کند و ماده‌ای مغذی و ضروری برای الگوهای منظم فعالیت مغز به حساب می‌آید [۳۰-۳۲]. همچنین، سطح سرمی ویتامین A با رشد زبانی و اجتماعی در کودکان همبستگی مثبت دارد [۳۳]. ویتامین A می‌تواند در بروز علائم ASD و حتی علت ایجاد آن از طریق مکانیسم‌های مختلف نقش داشته باشد. این ویتامین در فرم رتینوئیک اسید (RA) بر تنظیم عملکرد عصبی سیناپسی، هیپوکامپ و دیگر ساختارهای مغز اثر می‌گذارد. ویتامین A در تنظیم انعطاف‌پذیری سیناپسی، هموستاز انرژی میتوکندری و عملکرد میتوکندری نقش دارد و تمامی این موارد با ایجاد علائم اوتیسم مرتبط است [۳۴، ۳۲، ۲۰]. این احتمال وجود دارد که ناهنجاری‌های ژنتیکی یا مولکولی مرتبط با فعال‌سازی و متابولیسم ویتامین A با پس‌زمینه‌ی ناهنجاری‌های ژنتیکی اوتیسم در کودکان مبتلا به ASD ارتباط داشته باشد. همچنین ممکن است با ایجاد اختلال در شکل‌پذیری سیناپسی، در ایجاد ASD نقش داشته باشد [۸]. در مطالعات، همبستگی بسیاری بین نوسانات ویتامین A،

تغییرات سطح اکسی‌توسین و عملکرد اجتماعی در کودکان ASD دیده‌شده است [۸]. علت اثرگذار بودن ویتامین A در ایجاد علائم ASD ممکن است مربوط به اکسی‌توسین و CD38 باشد که واسطه‌ی انتشار اکسی‌توسین در مغز است. این ویتامین با تنظیم بیان CD38 ترشح اکسی‌توسین را کاهش می‌دهد [۳۵، ۳۲]. علاوه بر این RA تمام ترانس، الفاکنده‌ای قوی برای بیان CD38 است [۳۶]. عواملی که منجر به کمبود RA می‌شود، مانند VAD بارداری نیز ممکن است با سرکوب بیان CD38 در هیپوتالاموس جنین از طریق مسیر سیگنال گیرنده‌ی بتای اسید رتینوئیک (RARβ) یک عامل خطر برای رفتارهای مشابه اوتیسم باشد [۲۰]. تشدید علائم ASD شامل موارد مختلفی مانند علائم گوارشی، عملکرد اجتماعی و اختلالات خواب می‌شود. سطوح ویتامین A در کودکان مبتلا به اوتیسم با علائم GI و یبوست به‌طور قابل‌توجهی کمتر از کودکان مبتلا به ASD بدون علائم GI و یبوست بود. نتایج حاکی از آن است که سطح ویتامین A ارتباط نزدیکی با بروز علائم GI به‌ویژه یبوست در کودکان ASD دارد [۱۴]. بروز بیشتر علائم GI و یبوست در کودکان ASD با سطح ویتامین A پایین‌تر می‌تواند ناشی از نقش تنظیمی این ویتامین روی باکتری‌های روده و بافت لنفاوی روده باشد که بر عملکرد دستگاه گوارش تأثیر می‌گذارد [۳۲]. همچنین، مطالعه‌ی Jing Wen و همکاران شیوع بیشتر VAD را در کودکان مبتلا به ASD و اثر منفی کاهش سطوح ویتامین A در تشدید اختلالات خواب در این کودکان را نشان داد [۳۷].

با توجه به وجود همبستگی منفی بین دریافت و سطوح ویتامین A و شدت علائم ASD، برخی پژوهشگران مکمل‌یاری ویتامین A را به‌عنوان درمان کمکی منطقی در کنار سایر درمان‌ها برای کودکان مبتلا به اوتیسم پیشنهاد می‌کنند. در یک مطالعه‌ی مکمل‌یاری با ویتامین A برخی علائم در این بیماران بهبود یافت [۳۸]. همچنین، بررسی نتایج مکمل‌یاری ویتامین A روی سایر علائم ASD مانند کاهش علائم گوارشی از طریق بهبود میکروبیوتای روده و کاهش سوءتغذیه و علائم اصلی ASD گزارش شده است. در نتیجه، به نظر می‌رسد مکمل‌یاری با ویتامین A با افزایش سطح این ویتامین، می‌تواند بعضی علائم اوتیسم را کاهش دهد [۳۹، ۳۸، ۸]. از آنجا که شواهد نشان می‌دهد هرچه علائم بالینی شدیدتر باشد، کمبود ریزمغذی جدی‌تر است، نیاز به مکمل‌یاری در بیماران مبتلا به ASD شدیدتر، بیشتر احساس می‌شود [۲۳]. اگرچه میانگین دریافت دو گروه بالاتر از مقادیر میانگین توصیه‌شده برای جمعیت‌های سنی و جنسی متناظر بود، دریافت کمتر انواع منابع غذایی ویتامین A در گروه اوتیسم لزوم توجه به دریافت غذایی این کودکان را برجسته می‌کند. خصوصاً اینکه مطالعات نشان داده‌اند این بیماری به‌صورت مستقیم یا غیرمستقیم بر عادت و الگوی غذایی کودکان اثر می‌گذارد [۴۰]. یکی از محدودیت‌های این مطالعه حجم کم گروه اوتیسم به

### تضاد منافع

نویسندگان اعلام می‌دارند که هیچ گونه تضاد منافع مالی و غیر مالی ندارند.

### سهم نویسندگان

فهیمة معینی: جمع آوری داده‌ها؛ بازنگری پیش نویس مقاله؛ تایید نهایی نسخه نهایی مقاله؛ توافق برای پاسخگویی در مورد تمام جنبه‌های مطالعه.  
مانده مستقیمی: جمع آوری داده‌ها؛ بازنگری پیش نویس مقاله؛ تایید نهایی نسخه نهایی مقاله؛ توافق برای پاسخگویی در مورد تمام جنبه‌های مطالعه.  
محمدرضا هنرور: جمع آوری داده‌ها؛ بازنگری پیش نویس مقاله؛ تایید نهایی نسخه نهایی مقاله؛ توافق برای پاسخگویی در مورد تمام جنبه‌های مطالعه.  
امراله شریفی: جستجوی منابع؛ ایده و طرح مطالعه؛ جمع آوری، تجزیه و تحلیل آماری، و تفسیر داده‌ها؛ نگارش نسخه پیش نویس مقاله؛ تایید نهایی نسخه مقاله؛ توافق برای پاسخگویی در مورد تمام جنبه‌های مطالعه.

### ملاحظات اخلاقی

رضایت کتبی آگاهانه از والدین کودکان برای شرکت در مطالعه اخذ شد. این مطالعه پس از تایید کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی گلستان (کد اخلاقی: IR.GOUMS.REC.1398.1398.308، تاریخ تصویب: ۱۷ آذر ۱۳۹۸) انجام شد. تمامی روش‌ها بر اساس دستورالعمل‌ها و مقررات مربوطه انجام شد.

### حمایت مالی

حمایت مالی طرح پژوهشی با کد ۲۹-۱۱۱۲۰۳ توسط معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی گلستان انجام شده است.

دلیل تعداد اندک این بیماران در شهر گرگان بود که تلاش شد با دو برابر کردن گروه کنترل توان مطالعه تا حدودی افزایش یابد. همچنین، ارزیابی طیف علائم بیماران و تحلیل داده‌های دریافت غذایی بر اساس آن می‌توانست نتایج بهتری برای تفسیر داده‌ها ارائه دهد؛ اما به دلیل تعداد اندک کودکان مبتلا به اوتیسم در شهر گرگان و توان آماری اندک برای آنالیز آماری زیرگروه‌های با جمعیت اندک، از این کار صرف نظر شد و شدت علائم ثبت نشد. پیشنهاد می‌شود مطالعات بیشتری با رفع این محدودیت‌ها در جمعیت‌های مشابه انجام شود.

### نتیجه‌گیری

در این مطالعه میانگین دریافت مجموع ویتامین‌های A در هر دو گروه کودکان سالم و مبتلا به اختلالات طیف اوتیسم بالاتر از مقادیر میانگین توصیه شده برای جمعیت‌های سنی و جنسی متناظر بود؛ با این حال این مقدار در کودکان گروه اوتیسم به طور معنی داری کمتر بود که نشان دهنده لزوم توجه به دریافت غذایی این کودکان است.

### تشکر و قدردانی

از معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی گلستان و همچنین مشارکت‌کنندگان در این طرح قدردانی می‌شود.

## REFERENCES

- Bjørklund G, Waly MI, Al-Farsi Y, Saad K, Dadar M, Rahman MM, et al. The Role of vitamins in autism spectrum disorder: what do we know? *J Mol Neurosci*. 2019; **67**(3):373-87. PMID: 30607900 DOI: 10.1007/s12031-018-1237-5
- Grzadzinski R, Huerta M, Lord C. DSM-5 and autism spectrum disorders (ASDs): an opportunity for identifying ASD subtypes. *Mol Autism*. 2013; **4**(1):12. PMID: 23675638 DOI: 10.1186/2040-2392-4-12
- Liu Z, Wang J, Xu Q, Hong Q, Zhu J, Chi X. Research progress in Vitamin A and Autism Spectrum disorder. *Behav Neurol*. 2021; **2021**:5417497. PMID: 34917197 DOI: 10.1155/2021/5417497
- Maenner MJ, Shaw KA, Bakian AV, Bilder DA, Durkin MS, Esler A, et al. Prevalence and characteristics of autism spectrum disorder among children aged 8 years - autism and developmental disabilities monitoring network, 11 Sites, United States, 2018. *MMWR Surveill Summ*. 2021; **70**(11):1-16. PMID: 34855725 DOI: 10.15585/mmwr.ss7011a1
- Bai D, Yip BHK, Windham GC, Sourander A, Francis R, Yoffe R, et al. Association of genetic and environmental factors with Autism in a 5-country cohort. *JAMA Psychiatry*. 2019; **76**(10):1035-43. PMID: 31314057 DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2019.1411
- Masini E, Loi E, Vega-Benedetti AF, Carta M, Doneddu G, Fadda R, et al. An overview of the main genetic, epigenetic and environmental factors involved in Autism Spectrum disorder focusing on synaptic activity. *Int J Mol Sci*. 2020; **21**(21):8290. PMID: 33167418 DOI: 10.3390/ijms21218290
- Fujiwara T, Morisaki N, Honda Y, Sampei M, Tani Y. Chemicals, nutrition, and Autism spectrum disorder: a mini-review. *Front Neurosci*. 2016; **10**:174. PMID: 27147957 DOI: 10.3389/fnins.2016.00174
- Lai X, Zhang Q, Zhu J, Yang T, Guo M, Li Q, et al. A weekly vitamin A supplementary program alleviates social impairment in Chinese children with autism spectrum disorders and vitamin A deficiency. *Eur J Clin Nutr*. 2021; **75**(7):1118-25. PMID: 33328600 DOI: 10.1038/s41430-020-00827-9
- Sharp WG, Berry RC, McCracken C, Nuhu NN, Marvel E, Saulnier CA, et al. Feeding problems and nutrient intake in children with autism spectrum disorders: a meta-analysis and comprehensive review of the literature. *J Autism Dev Disord*. 2013; **43**(9):2159-73. PMID: 23371510 DOI: 10.1007/s10803-013-1771-5
- Marí-Bauset S, Llopis-González A, Zazpe-García I, Marí-Sanchis A, Morales-Suárez-Varela M. Nutritional status of children with autism spectrum disorders (ASDs): a case-control study. *J Autism Dev Disord*. 2015; **45**(1):203-12. PMID: 25194628 DOI: 10.1007/s10803-014-2205-8
- Curtis LT, Patel K. Nutritional and environmental approaches to preventing and treating autism and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): a review. *J Altern Complement Med*. 2008; **14**(1):79-85. PMID: 18199019 DOI: 10.1089/acm.2007.0610
- Sun C, Xia W, Zhao Y, Li N, Zhao D, Wu L. Nutritional status survey of children with autism and typically developing children aged 4-6 years in Heilongjiang Province, China. *J Nutr Sci*. 2013; **2**:e16. PMID: 25191564 DOI: 10.1017/ins.2013.9
- Guo M, Li L, Zhang Q, Chen L, Dai Y, Liu L, et al. Vitamin and mineral status of children with autism spectrum disorder in Hainan Province of China: associations with symptoms. *Nutr Neurosci*. 2020; **23**(10):803-10. PMID: 30570388 DOI: 10.1080/1028415X.2018.1558762
- Cheng B, Zhu J, Yang T, Guo M, Lai X, Li Q, et al. Vitamin A deficiency increases the risk of gastrointestinal comorbidity and exacerbates core symptoms in children with autism spectrum disorder. *Pediatr Res*. 2021; **89**(1):211-6. PMID: 32225174 DOI: 10.1038/s41390-020-0865-y
- Tafti M, Ghyselinck NB. Functional implication of the vitamin A signaling pathway in the brain. *Arch Neurol*. 2007; **64**(12):1706-11. PMID: 18071033 DOI: 10.1001/archneur.64.12.1706
- Shearer KD, Stoney PN, Morgan PJ, McCaffery PJ. A vitamin for the brain. *Trends Neurosci*. 2012; **35**(12):733-41. PMID: 22959670 DOI: 10.1016/j.tins.2012.08.005
- IMP. Dietary reference intakes for Vitamin A, Vitamin K,

- Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc. Washington (DC): National Academies Press (US); 2001.
18. Li W, Pozzo-Miller L. Dysfunction of the corticostriatal pathway in autism spectrum disorders. *J Neurosci Res*. 2020;**98**(11):2130-47. PMID: 31758607 DOI: 10.1002/jnr.24560
  19. Jahn K, Wieltch C, Blumer N, Mehlich M, Pathak H, Khan AQ, et al. A cell culture model for investigation of synapse influenceability: epigenetics, expression and function of gene targets important for synapse formation and preservation in SH-SY5Y neuroblastoma cells differentiated by retinoic acid. *J Neural Transm (Vienna)*. 2017;**124**(11):1341-67. PMID: 28887651 DOI: 10.1007/s00702-017-1769-9
  20. Lai X, Wu X, Hou N, Liu S, Li Q, Yang T, et al. Vitamin A Deficiency induces autistic-like behaviors in rats by regulating the RAR $\beta$ -CD38-Oxytocin Axis in the Hypothalamus. *Mol Nutr Food Res*. 2018;**62**(5). PMID: 29266770 DOI: 10.1002/mnfr.201700754
  21. Sharifi A. ShaFA, a new Microsoft windows-based software for food intake analysis. *JNFS*. 2023.
  22. Meyers LD, Hellwig JP, Otten JJ. Dietary reference intakes: the essential guide to nutrient requirements. National Academies Press; 2006.
  23. Guo M, Zhu J, Yang T, Lai X, Lei Y, Chen J, et al. Vitamin A and vitamin D deficiencies exacerbate symptoms in children with autism spectrum disorders. *Nutr Neurosci*. 2019;**22**(9):637-47. PMID: 29338670 DOI: 10.1080/1028415X.2017.1423268
  24. Hyman SL, Stewart PA, Schmidt B, Cain U, Lemcke N, Foley JT, et al. Nutrient intake from food in children with autism. *Pediatrics*. 2012;**130**(2):145-53. PMID: 23118245 DOI: 10.1542/peds.2012-0900L
  25. Tan M, Yang T, Zhu J, Li Q, Lai X, Li Y, et al. Maternal folic acid and micronutrient supplementation is associated with vitamin levels and symptoms in children with autism spectrum disorders. *Reprod Toxicol*. 2020;**91**:109-15. PMID: 31759952 DOI: 10.1016/j.reprotox.2019.11.009
  26. Wang N, Zhao Y, Gao J. Association between peripheral blood levels of Vitamin A and Autism Spectrum disorder in children: a meta-analysis. *Front Psychiatry*. 2021;**12**:742937. PMID: 34658977 DOI: 10.3389/fpsy.2021.742937
  27. Bandini LG, Anderson SE, Curtin C, Cermak S, Evans EW, Scampini R, et al. Food selectivity in children with autism spectrum disorders and typically developing children. *J Pediatr*. 2010;**157**(2):259-64. PMID: 20362301 DOI: 10.1016/j.jpeds.2010.02.013
  28. Zhou W, Li S. Decreased levels of serum retinoic acid in chinese children with autism spectrum disorder. *Psychiatry Res*. 2018;**269**:469-73. PMID: 30195740 DOI: 10.1016/j.psychres.2018.08.091
  29. Zhu J, Guo M, Yang T, Lai X, Tang T, Chen J, et al. Nutritional Status and symptoms in preschool children with autism spectrum disorder: a two-center comparative study in chongqing and hainan province, China. *Front Pediatr*. 2020;**8**:469. PMID: 33014918 DOI: 10.3389/fped.2020.00469
  30. Ransom J, Morgan PJ, McCaffery PJ, Stoney PN. The rhythm of retinoids in the brain. *J Neurochem*. 2014;**129**(3):366-76. PMID: 24266881 DOI: 10.1111/jnc.12620
  31. Maden M. Retinoic acid in the development, regeneration and maintenance of the nervous system. *Nat Rev Neurosci*. 2007;**8**(10):755-65. PMID: 17882253 DOI: 10.1038/nrn2212
  32. Thornton KA, Mora-Plazas M, Marín C, Villamor E. Vitamin A deficiency is associated with gastrointestinal and respiratory morbidity in school-age children. *J Nutr*. 2014;**144**(4):496-503. PMID: 24500929 DOI: 10.3945/jn.113.185876
  33. Zhang X, Chen K, Wei XP, Qu P, Liu YX, Chen J, et al. Perinatal vitamin A status in relation to neurodevelopmental outcome at two years of age. *Int J Vitam Nutr Res*. 2009;**79**(4):238-49. PMID: 20209475 DOI: 10.1024/0300-9831.79.4.238
  34. Xu X, Li C, Gao X, Xia K, Guo H, Li Y, et al. Excessive UBE3A dosage impairs retinoic acid signaling and synaptic plasticity in autism spectrum disorders. *Cell Res*. 2018;**28**(1):48-68. PMID: 29076503 DOI: 10.1038/cr.2017.132
  35. Higashida H, Salmina AB, Olovyannikova RY, Hashii M, Yokoyama S, Koizumi K, et al. Cyclic ADP-ribose as a universal calcium signal molecule in the nervous system. *Neurochem Int*. 2007;**51**(2-4):192-9. PMID: 17664018 DOI: 10.1016/j.neuint.2007.06.023
  36. Kishimoto H, Hoshino S, Ohori M, Kontani K, Nishina H, Suzawa M, et al. Molecular mechanism of human CD38 gene expression by retinoic acid. Identification of retinoic acid response element in the first intron. *J Biol Chem*. 1998;**273**(25):15429-34. PMID: 9624127 DOI: 10.1074/jbc.273.25.15429
  37. Wen J, Yang T, Zhu J, Guo M, Lai X, Tang T, et al. Vitamin A deficiency and sleep disturbances related to autism symptoms in children with autism spectrum disorder: a cross-sectional study. *BMC Pediatr*. 2021;**21**(1):299. PMID: 34217246 DOI: 10.1186/s12887-021-02775-0
  38. Guo M, Zhu J, Yang T, Lai X, Liu X, Liu J, et al. 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. PMID: 29122693 DOI: 10.1016/j.brainresbull.2017.11.001
  39. Liu J, Liu X, Xiong XQ, Yang T, Cui T, Hou NL, et al. Effect of vitamin A supplementation on gut microbiota in children with autism spectrum disorders - a pilot study. *BMC Microbiol*. 2017;**17**(1):204. PMID: 28938872 DOI: 10.1186/s12866-017-1096-1
  40. Diolordi L, del Balzo V, Bernabei P, Vitiello V, Donini LM. Eating habits and dietary patterns in children with autism. *Eat Weight Disord*. 2014;**19**:295-301. PMID: 24981567 DOI: 10.1007/s40519-014-0137-0