

Tarmläkande kost – framtidens medicin?

Therese Gillberg

Therese Gillberg, MSc, Master Nutritional Molecular Medicine and Bioinformatics;
Gut brain interactions, Örebro Universitet. lic.Kostrådgivare.
E-post: Therese_gillberg@hotmail.com

Bakterierna i våra tarmar spelar stor roll för vår hälsa och har visat sig påverka utvecklingen av flertalet kroniska sjukdomar med både en ökad permeabilitet i tarmväggen och dysbios som kliniska fynd. Med kost som verktyg kan vi snabbt själva påverka vår tarmflora; både dess innehåll och dess funktion. Två kostprogram som bygger på tarmens koppling till ohälsa och sjukdom är Specific Carbohydrate Diet (SCD) och Gut and Psychology Syndrome (GAPS). Många studier har visat att SCD är effektiv som del av behandling av inflammatorisk tarmsjukdom. GAPS grundar sig i mikrobiota-tarm-hjärnaxeln där tarmfloran har visat sig påverka neuropsykiatriska sjukdomar, hjärnan och vårt beteende. Fler större kliniska studier behövs, men utan direkta biverkningar av en kostförändring: har vi ett framtida behandlingskomplement rakt framför våra fötter?

Our gut bacteria have a huge effect on our health and have been shown to impact development of several chronic diseases with both increased gut permeability and dysbiosis as clinical findings. With diet as a tool, we can quickly affect both composition and function of our microbiota. Two dietary programs that is based on knowledge about the gut bacteria and association with disease is Specific Carbohydrate Diet (SCD) and Gut and Psychology Syndrome (GAPS). Many studies have shown SCD as a powerful tool in Inflammatory Bowel Disease. GAPS is based on scientific knowledge about the microbiota-gut-brain axis where gut bacteria have been found to influence neuropsychiatric disorders, our brain and even behavior. More clinical studies are needed, but without any direct side-effects using a diet intervention: do we have a future treatment option right at our feet?

Inledning

Bakterierna i våra tarmar spelar en stor roll för hälsan och har visat sig påverka utvecklingen av kroniska sjukdomar som mag- och tarmsjukdomar, hjärt-kärlsjukdom, metabola sjukdomar samt cancer. Forskning på området har exploderat de senaste 10 åren vilka gett oss viktiga kunskaper om bakteriernas interaktion med oss människor som värdar, samt dess relation till immun, endokrin och nervsystemet. Tarmbakterierna har visat sig påverka inte bara tarmen utan även övriga organ i kroppen, inklusive hjärnan [1].

Vår tarm innehåller ett rikt ekosystem av upp till 1000 olika arter av bakterier (men även virus, svampar och protozoer), den s.k. mikrobiotan. Bakterierna i tarmen lever i symbios med varandra samt med oss. Människan innehar minst lika många bakterier som mänskliga celler medan det genetiska materialet hos bakterierna är minst 100 gånger större än vårt. Utöver detta producerar tarmfloran tusentals av metaboliter vilka också påverkar oss människor. Tarmfloran är inte statisk utan varierar hos individen över tid och ser olika ut mellan personer. Faktorer som påverkar vilka tarmbakterier vi innehar är exempelvis födelsesätt, amning, gener, mediciner, stress och kost [2].

Kost, tarmfloran och ohälsa

De generella patofysiologiska mekanismer som ligger bakom våra kroniska sjukdomar anses vara en kombination av genetisk predisposition och miljöfaktorer där kosten ses som den största bidragande faktorn. Ur ett evolutionärt perspektiv har Homo Sapiens gener inte ändrats avsevärt under de 200 000 år som vi funnits, medan vår omgivande miljö (där kost och livsstil ingår) har gjort dramatiska förändringar. Den kraftiga ökningen av kronisk sjukdom som vi ser idag beror alltså främst på yttre faktorer och inte gener [3].

Den industriella världens kost (västerländska kosten) innehållande processat spannmål, kött, socker, veteproteiner, tillsatser, emulgeringsmedel, sötningsmedel och lågt fiberinnehåll – påverkar både vilka bakterier vi har i tarmen men även den skyddande barriären vilken tarmens celler utgör. Normalt innehar tarmens celler proteiner som är kopplade till varandra och bildar en barriär så att inte vätska, större molekyler och bakterier kan läcka igenom in i kroppen. Men faktorer som vissa livsmedel, stress, antibiotika och en förändrad tarmflora kan göra att barriären blir genomsläpplig; en ökad tarmpermeabilitet. Detta kan i sin tur aktivera immunsystemet (som till största delen finns just i tarmen) och bidra till inflammation. En ökad tarmpermeabilitet verkar vara en utlösande faktor till en rad sjukdomar och symptom.

Diagnoser som är direkt associerade till en förändrad tarmflora är bl.a. irritable bowel syndrome (IBS), inflammatorisk tarmsjukdom (IBD), fetma, reu-

matoid artrit (RA), autism och cancer. Gemensamma fynd i dessa sjukdomar är just en ökad tarmpermeabilitet men även dysbios samt en utarmning av vår tarmflora, d.v.s. färre stammar kan detekteras; en lägre diversitet [1].

Kost som verktyg

Kosten är den viktigaste variabeln där vi själva kan påverka vår tarmflora eftersom tarmbakterierna lever på det vi stoppar i oss. Det har visat sig att kosten svarar för 57% av variationen i tarmfloran medan generna endast står för 12% [4]. Som exempel, identiska tvillingar har inte likadan tarmflora utan delar endast 37 % av mikrobiotan, vilket är minimalt högre än de 35% som delas mellan personer utan genetiska band [5]. Vi kan inte heller påverka våra gener men mikrobiotans gener, som är 100 ggr fler än våra egna gener, kan vi påverka och förändra via kosten. Kost är därmed ett kraftfullt verktyg om vi vill påverka vår tarmflora. Snabbt går det också. Man har sett mätbara effekter på tarmfloran efter bara någon dag efter ändrad kost [6]. Dock är det oklart hur lång en kostintervention behöver vara för att permanent ändra den ekologiska homeostasen i mikrobiotan.

Two kostprogram som utgår från tarmens koppling till ohälsa och sjukdom är Specific Carbohydrate Diet (SCD) och Gut and Psychology Syndrome (GAPS) vilka beskrivs närmare nedan.

Specific Carbohydrate Diet (SCD)

Teorin bakom SCD

Vissa bakterier i tarmen är sedda som goda (probiotika), vissa spelar en viktig roll för matsmältningen medan andra kan vara skadliga. Hos en frisk person, lever alla bakterier i en perfekt balans, göder varandra och delar på näringen som finns tillgänglig. Mycket få bakterier finns i magsäcken och tunntarmen, för att sedan öka i antal i tjocktarmen. Tarmperistaltiken och pH upprätthåller denna balans för en välfungerande matsmältning samt absorption av näring. När denna balans blir rubbad kan det ske en överväxt av bakterier som kan migrera till tunntarmen och hindra matsmältningen och tävla om näringen där. Magen och tunntarmen blir då belastad med biprodukter från bakteriernas metabolism. Denna obalans kan triggas av minskad magsyra orsakad av ålder, svagt immunsystem, undernäring, dålig kost eller olika mediciner som antibiotika och protonpumpshämmare [7]. Två diagnoser som är direkt associerade med denna obalans är IBS, vilket 10-15 % av befolkningen uppskattas ha, samt SIBO (Small Intestinal Bacterial Overgrowth) [1].

Kosten, och speciellt kolhydraterna, påverkar vilka och hur många bakterier vi har i vår tarmflora. När kolhydraterna inte bryts ner och absorberas korrekt, blir dessa istället näring till bakterierna vilket startar en process vilken kallas

fermentation. I processen bildas gaser såsom metan, koldioxid och väte, olika syror som mjölksyra och ättiksyra, men även toxiner. Biprodukterna av fermentationen leder till ytterligare obalanser med minskad mängd matsmältningsenzymer vilket hämmar matsmältningen och absorption av kolhydrater, vilket leder till ytterligare obalans och bakterieöverväxt. En negativ spiral är igång. Permeabiliteten i tarmen påverkas vilket möjliggör för toxiner och biprodukter av matsmältningen att passera in i kroppen, aktivera immunsystemet vilket kan få både lokala och systemiska effekter [7].

Specific carbohydrate diet (specifik kolhydratkost)

Som namnet antyder, bygger specifik kolhydratkost på att vissa kolhydrater undviks medan andra tillåts; allt baserat på hur väl de kan brytas ner och absorberas. I SCD inkluderas endast de kolhydrater som kroppen lättast kan smälta och absorbera, vilket minimerar kolhydrater till att ytterligare göda en mikrobiell överväxt. När dessa mikrober minskar i antal minskar också dess toxiska biprodukter och frigör tarmen från skadliga ämnen. Tarmen får utrymme att absorbera näring igen, balansen av tarmbakterier kan normaliseras, tarmväggen kan repareras och immunsystemet behöver inte längre bli överaktivt [7].

Livsmedel i SCD

Ju enklare struktur på kolhydraterna, desto bättre. Kolhydrater som ingår i kosten är monosackarider (glukos, fruktos, galaktos) vilka inte behöver spjälkas innan absorption. Dessa finns i frukt, honung, vissa grönsaker samt yoghurt. Disackarider (laktos, sackaros, maltos) och stärkelse (polysackarider) undviks med undantag för vissa baljväxter vilka kan tolereras om de blötläggs länge samt kokas. Stärkelse som i spannmål, majs och potatis undviks. Ett sätt att återfå en bra balans i tarmfloran är genom att tillföra bra bakterier via hemmagjord yoghurt. Genom att öka populationen av bra bakterier hålls överväxt och dåliga bakterier i schack. Den hemmagjorda yoghurten bör fermentera i minst 24 timmar vilket behövs för att laktosen ska brytas ner samt att mjölkproteinets blir spjälkat och mer tolerabelt.

För övrigt består kosten av kött, fisk, ägg, frukt, nötter och de flesta grönsaker och rotfrukter (tabell 1) medan tillsatser, processad mat, tillsatt socker, färgämnen, konserveringsmedel, stärkelse och spannmål undviks [7].

Uppkomsten av SCD

SCD-kosten skapades och användes av barnläkaren Sydney Haas redan på 1920-talet och då främst för att behandla celiaki. Kosten användes även framgångsrikt på cystisk fibros, divertikulit och kronisk diarré. Begreppet kolhydrat-

Tabell 1. Exempel på livsmedel och ämnen som inkluderas respektive utesluts i Specific Carbohydrate Diet.

Inkluderas	Utesluts
Kött Fisk Skaldjur Ägg Grönsaker Rotfrukter Bär Nötter Vissa ostar Egengjord yoghurt/kefir Honung	Processat kött Spannmål Tillsatser Färgämnen Socker, processad fruktos Sötningsmedel Stärkelserika grönsaker Processade mejerier

specifik kost publicerades först 1955 av Sidney and Merrill Haas när de genom en kostintervention kunde visa på komplett upphörande av mag-tarmsymptomen hos sina patienter [8].

Kosten fick ett uppsving på 1980-talet då Elaine Gottschall, biokemist och mamma till en av Haas patienter publicerade boken, *Breaking the Vicious Cycle: Intestinal health through diet* [7]. Elaines dotter hade blivit diagnostiserad med Ulcerös Kolit (UC) och SCD kosten fungerade väl som behandling. Haas satte dottern på SCD-kost och dottern blev symptomfri inom 2 år [7].

Forskning på SCD

Den främsta forskningen på SCD är som behandling av inflammatorisk tarm-sjukdom (IBD); Crohns sjukdom (CD) och Ulcerös Kolit (UC). Flera studier visar att SCD kan förbättra symptomen hos barn med IBD [9–11].

Barnsjukhuset i Seattle har utvecklat ett behandlingsprogram där SCD kosten utgör första behandling för de familjer som vill prova kost framför mediciner. Många lovande studier har gjorts där och kost som terapi ses som en ny paradigm i behandling av IBD [12]. Suskind med kolleger gjorde en undersökning med 417 barn och vuxna med CD, UC och oklassificerad kolit som visade att de flesta uppnådde klinisk remission av sin IBD på SCD-kost. Närmare uppgav 33% av patienterna remission efter 2 månader med SCD-kost och 42% av patienterna rapporterade remission vid 6 och 12 månader med kosten. Detta är patienter som innan kostomläggningen hade symptom som magsmärtor, diarré, blodiga avföringar samt begränsningar i sitt vardagliga liv [13].

Det är inte bara patienternas egna uppfattade förbättringar som studerats utan SCD har även setts minska inflammation, minska symptom samt förändra tarmfloras uppsättning hos patienter med IBD [14].

Andra center har också visat på positiva effekter av SCD vid IBD. Rush University Medical Center rapporterade att 66% av patienterna upplevde total avsaknad av IBD symptom på ett snitt av 9,9 månader på SCD-kost. Kosten graderades till 91,3% effektiv i att kontrollera akuta skov samt 92,1% effektiv för patienten att stanna kvar i remission [15].

I Uppsala pågår nu en studie där SCD studeras på barn med juvenil idiopatisk artrit (JIA). Preliminära resultat visar att SCD signifikant minskar morgonstelhet, smärta och förbättrar den fysiska funktionen. Även smörsyra, en metabolit producerad av vissa tarmbakterier, ökade signifikant [16]. Smörsyra har i studier visat på antiinflammatorisk effekt samt minska permeabiliteten i tarmväggen. Dessa intressanta resultat sågs efter bara 4 veckors kostintervention.

Då små studier har visat på tillräckliga näringsinnehåll [17], symptomatisk remission och förbättrade laboratorievärden hos patienter med IBD på SCD-kost, behövs fler storskaliga kliniska studier. Ett ökat intresse av SCD hos patienter, dietister och sjukvårdspersonal kan förhoppningsvis också stimulera till mer forskning av detta kostalternativ, vilket kan i nära framtid bli en integral del av behandlingsstrategin till IBD patienter men även andra kroniska sjukdomar som artrit. Ett område som redan är utforskat är tarmens koppling till hjärnan, beteende och neuropsykiatriska sjukdomar.

Mikrobiota-tarm-hjärnaxeln

Ett relativt nytt begrepp är den s.k. mikrobiota-tarm-hjärnaxeln. Många känner säkert igen att när vi inte mår bra i magen kan det påverka humöret, och tvärtom: när vi är oroliga eller stressade, kan vi bli dåliga i magen eller må illa. Det beror på att tarmen och hjärnan är i en ständig tvåvägskommunikation med varandra.

Kommunikationen mellan tarmbakterierna och nervsystemet, inklusive hjärnan, sker på flera sätt; dels via immunsystemet, dels kan bakterierna producera neurotransmittorer som serotonin och dopamin, via hormoner och neuropeptider samt metaboliter som korta fettsyror. Dessutom kan bakterierna verka direkt på nervsystemet i mag-tarmkanalen (enteriska nervsystemet) vilket vidare kommunicerar med centrala nervsystemet (CNS) [18]. Denna komplexa kommunikation mellan tarmen och hjärnan är fascinerande och kräver vidare studier men redan idag finns bevis på hur beteende, psykiatriska och neurodegenerativa sjukdomar påverkas av våra bakterier i tarmen.

Många studier visar att tarmfloran hos personer med olika neurologiska sjukdomar är annorlunda jämfört med friska personer. Tarmfloran som eventuell bidragande orsak till sjukdom, beteende och patologiska förändringar har påvi-

sats i flera djurmodeller. Som exempel, transplantation av tarmflora från personer med autismspektrumtillstånd (ASD) till möss, förändrar mössens beteende [19]. Vidare har tillförsel av probiotika visat sig reversera beteendeförändring hos möss med ASD [20]. En annan forskargrupp transplanterade tarmflora från friska individer till barn med ASD, vilket förbättrade deras autistiska symptom, förbättrade deras tarmproblem och ändrade sammansättningen i tarmfloran. Dessa förbättrade symptom kvarstod efter 2 år [21].

De flesta studierna är dock gjorda på möss men dessa visar på mikrobiotans nyckelroll för utvecklingen av vårt nervsystem, neuroinflammation och beteende. En dysfunktionell mikrobiota-tarm-hjärnaxel ses nu bidra till patogenesen av bl.a. Alzheimer, ASD, multipel skleros, Parkinson och stroke [22].

Det finns också vetenskapligt stöd för att mikrobiotan påverkar blod-hjärnbarriären och dess integritet, likt permeabiliteten i tarmen kan påverkans av tarmbakterierna. Permeabiliteten i blod-hjärnbarriären är ett kännetecken i många neuropatologiska tillstånd [18].

Studier på kost och neurologiska sjukdomar

Det vetenskapliga stödet för kostens effekt på neurologiska tillstånd är begränsat med framförallt få försökspersoner. Några exempel där kostinterventioner visat goda effekter är ketogen kost vid ASD [23], glutenfri och kaseinfri kost vid ASD [24], paleokost vid MS [25] och en elimineringskost vid Attention Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) [26].

En fallstudie undersökte implementeringen av SCD-kost på ett barn med ASD, vilket förbättrade barnets tillväxt, mag-tarmsbesvären samt beteende [27].

GAPS kosten

Ett i Sverige relativt okänt kostprogram är Gut and Psychology syndrome, GAPS. Det är en vidareutveckling av SCD kosten, livsmedlen är 95% lika, men där även riktade näringstillskott med syfte att stödja kroppens avgiftningsprocesser samt genom livsstilsförändringar återfå en välfungerande matsmältning och tarmhälsa. Programmet bygger just på kopplingen mellan tarmen och hjärnan, att tarmhälsan påverkar hjärnan och därmed individens beteende. Detta har gjort att GAPS framförallt använts vid ADHD, ADD och autism.

Programmet utvecklades av Natascha Campbell-McBride redan 2004, långt innan dagens exploderade forskning om tarmhälsa och mikrobiomet. Natascha arbetade då med vuxna och barn med neurologiska och psykiatriska sjukdomar på The Cambridge Nutrition Clinic och hon har själv med hjälp av GAPS kosten behandlat sitt autistiska barn.

Med dagens kunskap om tarmhälsan används inte GAPS på bara neuropsy-

kiatriska symptom utan även på autoimmuna sjukdomar, eksem, allergier, IBS och IBD.

Förenklat bygger kosten på forskningen kring mikrobiota-tarm-hjärn-axeln; att kosten vi äter påverkar tarmen och dess flora vilket i förlängningen även påverkar hjärnan [28].

Livsmedel i GAPS

GAPS är en elimineringskost där spannmål, processade livsmedel, raffinerat socker och stärkelse utesluts medan kött, fisk, ägg, nötter, bär, grönsaker, frukt och vissa ostar inkluderas. Till detta tillförs probiotiska livsmedel som surkål och hemmagjord yoghurt/kefir.

Det finns idag inga publicerade studier på GAPS-kosten men eftersom livsmedelen är desamma som SCD-kosten kan vetenskapligt stöd sökas där. Dock finns tusentals personliga berättelser från alla världens länder som vittnar om fantastiska framsteg, främst gällande barn med ADD, ADHD och autism [28].



Tijana Drndarski. Fresh from the garden [fotografi]. 2020 [citerad 12 mars 2021]. Hämtad från <https://unsplash.com/photos/7cXfIm5x7Fk>

Riktig mat har inga biverkningar

Att äta mat som våra kroppar och gener är byggda för att äta kan knappast ha några biverkningar. Det kan stödjas av studier på de få kvarlevande ursprungsbefolkningar som fortfarande lever som jägar-samlare. Hadza folket är ett exempel, vilka inte har några av västvärldens kroniska sjukdomar. Intressant har Hadza även både fler och bredare spektrum av tarmbakterier, jämfört med människor levande i västländer [29].

En oprocessad evolutionärt anpassad kost har minimala, om ens några, biverkningar varför kost i kombination med läkemedel eller ensamt borde vara första linjens behandling. Vid sidan av det vetenskapliga stödet finns den beprövade erfarenheten. Berättelser, världen över vittnar om kostens betydelse för hälsa, inflammationer, smärta och värk. Inte minst från de funktionsmedicinska klinikerna vilka arbetar med vetenskapligt stöd och integrativ medicin behandlar de bakomliggande orsakerna till sjukdom och inte enbart behandlar patientens symptom [30].

Utän biverkningar, finns det egentligen några risker med att prova kostens effekt på sjukdom?

Tarmläkande kost som behandling

Kosten påverkar både kompositionen och funktionen av vår mikrobiota, vilken har stor inverkan på vår hälsa. Kost som behandling kräver en ökad kunskap och intresse inom sjukvården samt individanpassade kostplaner med resurser, stöd och hjälp som underlättar för patienten. Detta lägger ett större ansvar på patienten men är patienten villig att prova, borde stödet finnas tillgängligt inom sjukvårdens ramar.

Idag finns begränsat med vetenskapligt stöd för dessa kostprogram så vidare större kliniska studier behövs. Problemen med koststudier generellt är att de oftast är små, stora avhopp för patienterna inte orkar fortsätta samt svårt med placebo och ”blinda” grupper då patienterna kan lista ut vilken grupp de tillhör [31]. Framförallt saknas de stora finansierarna. Det finns inga läkemedelsbolag i ryggen då studien inte kan mynna ut i ett patent.

SCD and GAPS är två exempel på kostprogram som bygger på att tarmfloran är en bidragande orsak till sjukdom och ohälsa.

Med tanke på andra sjukdomar och symptom, förutom IBD och ASD, som nu kopplas till tarmen och dess bakterier, har vi ett framtida behandlingskomplement rakt framför våra fötter?

Referenser

1. Hills RD, Pontefract BA, Mishcon HR, Black CA, Sutton SC, Theberge CR. Gut Microbiome: Profound Implications for Diet and Disease. *Nutrients*. 2019;11:1613.
2. Gilbert JA, Blaser MJ, Caporaso JG, Jansson JK, Lynch SV, Knight R. Current understanding of the human microbiome. *Nat Med*. 2018;24:392–400.
3. Cordain L, Eaton SB, Sebastian A, Mann N, Lindeberg S, Watkins BA, et al. Origins and evolution of the Western diet: health implications for the 21st century. *Am J Clin Nutr*. 2005;81:341–54.
4. Zhang C, Zhang M, Wang S, Han R, Cao Y, Hua W, et al. Interactions between gut microbiota, host genetics and diet relevant to development of metabolic syndromes in mice. *ISME J*. 2010;4:232–41.
5. Berry SE, Valdes AM, Drew DA, Asnicar F, Mazidi M, Wolf J, et al. Human postprandial responses to food and potential for precision nutrition. *Nat Med*. 2020;26:964–73.
6. Sonnenburg JL, Bäckhed F. Diet-microbiota interactions as moderators of human metabolism. *Nature*. 2016;535:56–64.
7. Gottschall Elaine. *Breaking the Vicious Cycle: Intestinal Health Through Diet*. 2 ed. Baltimore: The Kirkton Press; 2020.
8. Haas SV, Haas MP. The treatment of celiac disease with the specific carbohydrate diet; report on 191 additional cases. *Am J Gastroenterol*. 1955;23:344–60.
9. Suskind DL, Wahbeh G, Gregory N, Vendettuoli H, Christie D. Nutritional therapy in pediatric Crohn disease: the specific carbohydrate diet. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;58:87–91.
10. Burgis JC, Nguyen K, Park KT, Cox K. Response to strict and liberalized specific carbohydrate diet in pediatric Crohn's disease. *World J Gastroenterol*. 2016;22:2111–7.
11. Cohen SA, Gold BD, Oliva S, Lewis J, Stallworth A, Koch B, et al. Clinical and mucosal improvement with specific carbohydrate diet in pediatric Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;59:516–21.
12. Lane ER, Lee D, Suskind DL. Dietary Therapies in Pediatric Inflammatory Bowel Disease: An Evolving Inflammatory Bowel Disease Paradigm. *Gastroenterol Clin North Am*. 2017;46:731–44.
13. Suskind DL, Wahbeh G, Cohen SA, Damman CJ, Klein J, Braly K, et al. Patients Perceive Clinical Benefit with the Specific Carbohydrate Diet for Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis Sci*. 2016;61:3255–60.
14. Suskind DL, Cohen SA, Brittnacher MJ, Wahbeh G, Lee D, Shaffer ML, et al. Clinical and Fecal Microbial Changes With Diet Therapy in Active Inflammatory Bowel Disease. *J Clin Gastroenterol*. 2018;52:155–63.
15. Kakodkar S, Farooqui AJ, Mikolaitis SL, Mutlu EA. The Specific Carbohydrate Diet for Inflammatory Bowel Disease: A Case Series. *J Acad Nutr Diet*. 2015;115:1226–32.
16. Berntson L. Anti-inflammatory effect of the specific carbohydrate diet in children with juvenile idiopathic arthritis [Internet]. *Research Square* 2021 [cited 2021 Feb 17]; Available from: <https://www.researchsquare.com/article/rs-13013/v2>
17. Braly K, Williamson N, Shaffer ML, Lee D, Wahbeh G, Klein J, et al. Nutritional Adequacy of the Specific Carbohydrate Diet in Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;65:533–8.

18. Morais LH, Schreiber HL 4th, Mazmanian SK. The gut microbiota-brain axis in behaviour and brain disorders. *Nat Rev Microbiol.* 2021;19:241-255.
19. Sharon G, Cruz NJ, Kang D-W, Gandal MJ, Wang B, Kim Y-M, et al. Human Gut Microbiota from Autism Spectrum Disorder Promote Behavioral Symptoms in Mice. *Cell.* 2019;177:1600-1618.e17.
20. Sgritta M, Dooling SW, Buffington SA, Momin EN, Francis MB, Britton RA, et al. Mechanisms Underlying Microbial-Mediated Changes in Social Behavior in Mouse Models of Autism Spectrum Disorder. *Neuron.* 2019;101:246-259.e6.
21. Kang D-W, Adams JB, Gregory AC, Borody T, Chittick L, Fasano A, et al. Microbiota Transfer Therapy alters gut ecosystem and improves gastrointestinal and autism symptoms: an open-label study. *Microbiome.* 2017;5:10.
22. Cryan JF, O'Riordan KJ, Sandhu K, Peterson V, Dinan TG. The gut microbiome in neurological disorders. *Lancet Neurol.* 2020;19:179-94.
23. Lee RWY, Corley MJ, Pang A, Arakaki G, Abbott L, Nishimoto M, et al. A modified ketogenic gluten-free diet with MCT improves behavior in children with autism spectrum disorder. *Physiol Behav.* 2018;188:205-11.
24. Whiteley P, Haracopos D, Knivsberg A-M, Reichelt KL, Parlar S, Jacobsen J, et al. The ScanBrit randomised, controlled, single-blind study of a gluten- and casein-free dietary intervention for children with autism spectrum disorders. *Nutr Neurosci.* 2010;13:87-100.
25. Bisht B, Darling WG, Shivapour ET, Lutgendorf SK, Snetselaar LG, Chenard CA, et al. Multimodal intervention improves fatigue and quality of life in subjects with progressive multiple sclerosis: a pilot study. *Degener Neurol Neuromuscul Dis.* 2015;5:19-35.
26. Pelsler LM, Frankena K, Toorman J, Savelkoul HF, Dubois AE, Pereira RR, et al. Effects of a restricted elimination diet on the behaviour of children with attention-deficit hyperactivity disorder (INCA study): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2011;377:494-503.
27. Gottschall E. Digestion-gut-autism connection: The Specific Carbohydrate Diet. *Med. Veritas J. Med. Truth.* 2004;1:261-71.
28. Campbell-McBride N. Gut and Psychology Syndrome: Natural treatment for autism, dyspraxia, a.d.d., dyslexia, a.d.h.d., depression, schizophrenia. 2 ed. Medinform Publishing; 2018.
29. Schnorr SL, Candela M, Rampelli S, Centanni M, Consolandi C, Basaglia G, et al. Gut microbiome of the Hadza hunter-gatherers. *Nat Commun.* 2014;5:3654.
30. Bland J. Defining Function in the Functional Medicine Model. *Integr Med (Encinitas).* 2017;16:22-5.
31. Ludwig DS, Ebbeling CB, Heymsfield SB. Improving the Quality of Dietary Research. *JAMA.* 2019;322:1549-50.