

# *Otizm Spektrum Bozukluklarında Beslenme Yaklaşımı*

*Gözde GÜRSOY<sup>1\*</sup>, Serap ANDAÇ ÖZTÜRK<sup>2</sup>*

## **ÖZ**

Bu çalışmanın amacı, otizm spektrum bozukluğunda uygulanabilecek diyetel yaklaşımların derlenmesidir. Otizm spektrum bozukluğu, sosyal iletişim ve sosyal etkileşimde yetersizliklerin yanı sıra kısıtlı ve tekrarlayan davranış, anormal ilgi ve etkinliklerin sergilenmesi ile karakterize gelişimsel bir bozukluktur. Glütensiz-kazeinsiz eliminasyon diyeti ile bazı makro ve mikro besin öğelerinin suplementasyonunun otizm semptomlarını iyileştirdiğine dair veriler mevcut olmakla birlikte, otizmde etkili olabilecek diyet tedavisinin kesin olarak belirlenmesi için geniş kapsamlı kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

***Anahtar Kelimeler:** Otizm spektrum bozukluğu, beslenme, diyet, mikrobiyota*

## **Nutritional Approach in Autism Spectrum Disorder**

### **ABSTRACT**

The aim of this study is to review nutritional approaches that can be applied in autism spectrum disorder. Autism spectrum disorder is a neurodevelopmental disability characterized by limited and repetitive behaviors, abnormal interests and activities as well as deficiencies in social communication and social interaction. Although there is evidence that supplementation of some specific macro and micro nutrients or elimination diets such as gluten-free casein-free diet, there is a need for a wide range of controlled studies to accurately determine the dietary treatment that may be effective in autism.

***Keywords:** Autism spectrum disorder, nutrition, diet, microbiota*

<sup>1\*</sup> *İstanbul Aydın Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalı Sorumlu yazar: gozdegursoy12@gmail.com*

<sup>2</sup> *Dr. Öğr. Üyesi, İstanbul Aydın Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü, serapozturk@aydin.edu.tr*

*Makale Geliş Tarihi: / Received: 10.05.2019 - Makale Kabul Tarihi: / Accepted: 30.05.2019*

## Giriş

Otizm spektrum bozukluğu (OSB), sosyal iletişim ve sosyal etkileşimde yetersizliklerin yanı sıra kısıtlı ve tekrarlayan davranış, anormal ilgi ve etkinliklerin sergilenmesi ile karakterize gelişimsel bir bozukluktur.<sup>[1,2]</sup> OSB genellikle yaşamın ilk 3 yılında teşhis edilmekte ve yaşam boyu sürmektedir.<sup>[3]</sup> OSB; otistik bozukluk, Asperger sendromu, çocukluk dezintegratif bozukluğu gibi yaygın gelişimsel bozuklukları da içermektedir. OSB'li bireylerde uyku problemleri, yeme sorunları, kendine zarar verme davranışı, öfke nöbetleri ve saldırganlık da sık görülen atipik davranışlar arasındadır.<sup>[4]</sup> OSB'de görülen temel yeme sorunları ise yemeği reddetme, seçicilik veya yemek/yemek zamanı ile ilgili alışılmadık davranışlardır. Gıda seçiciliği genellikle gıdaların rengine, şekline, dokusuna veya sıcaklığına dayanır. OSB'li çocuklarda nişasta içeren, aperatif ve işlenmiş gıdalar için güçlü bir tüketim eğilimi gözlenirken; meyve, sebze veya protein içeren besinleri reddetme de yaygın olarak görülmektedir. İşlenmiş hazır gıdaların tüketimine bağlı olarak meydana gelen aşırı kalori alımı da, OSB'li çocuklarda normal sağlıklı çocuklara göre obezite prevalansını arttırmaktadır.<sup>[5]</sup>

OSB prevalansı ile ilgili son tahminler her 88 çocuktan 1'inin OSB'li olması ve erkek çocuklarda kızlara göre yaklaşık 5 kat daha fazla görülmesidir.<sup>[6]</sup> OSB'nin giderek artan prevalansı sadece genetik faktörlerle açıklanamamakta, çevresel faktörlerin de hastalığın oluşumunda etkili olduğu belirtilmektedir.<sup>[7]</sup> OSB etiolojisinde rol oynayan mutasyon veya polimorfizmler henüz tanımlanmamıştır.<sup>[3]</sup> Bunun yanı sıra mitokondriyal bozukluklar, maternal yaş, gebelik döneminde meydana gelen enfeksiyonlar da OSB oluşumunda etkili olduğu düşünülen faktörler arasındadır. Ancak hastalığın etiolojisinde rol oynayan net bir genetik veya çevresel mekanizma tam olarak tanımlanmamıştır. OSB'de rol oynayan çevresel faktörler ise başlıca tütün, alkol, pestisitler, endokrin bozucular, hava kirliliği, ağır metaller, besin öğeleri olarak sıralanabilir.<sup>[7]</sup> Mitokondriyal bozuklukların nörogelişimsel süreç üzerindeki zararlı sonuçları nedeniyle mitokondriyal anormallikler ve otizm arasında çeşitli olası bağlantılar öne sürülmüştür. Mitokondriyal bozuklukların sıklıkla merkezi sinir sisteminde işlev bozukluğuna yol açması, bunun da gelişimsel gerilemeye, öğrenme güçlüğüne ve çeşitli davranış bozukluklarına neden olması bu hipotezi güçlendirmektedir.<sup>[3]</sup> Günümüzdeki yaygın görüş, genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimi ile meydana gelen oksidatif stresin OSB etiolojisinde rol oynadığı yönündedir.

Son yıllarda yapılan birçok çalışma beslenme problemlerinin, OSB'li çocuklarda oldukça yaygın olduğunu göstermektedir. Genellikle belli bir besine ya da besin grubuna karşı seçici olma, duyarlılık gösterme, besini reddetme şeklinde ortaya çıkan bu problemler yetersiz besin ögesi alımları ile yeme davranış bozuklukları arasında birçok beslenme sorunuyla sonuçlanmaktadır.<sup>[5]</sup> Laboratuvar analizleri otizmlili çocuklarda çeşitli vitamin ve mineraller, esansiyel yağ asidi ve amino asitlerin ciddi şekilde düşük olduğunu göstermektedir.<sup>[2]</sup>

OSB tedavisinde en yaygın yaklaşımlar davranışsal, eğitimsel ve farmakolojik müdahaleleri içermektedir. OSB'li bireylerde besin alımının iyileştirilmesinin genel sağlık, davranış ve beyin fonksiyonları üzerinde olumlu etki göstereceği düşünülmektedir.<sup>[2]</sup> Yapılan araştırmalar; probiyotiklerin, sindirim enzimlerinin, vitaminlerin, minerallerin ve aminoasitlerin otizmde biyomedikal yaklaşımda birincil müdahaleler veya yardımcı önlemler olarak anahtar bileşen olduğunu bildirmektedir. Bunun yanı sıra çeşitli eliminasyon diyetleri (glütensiz-kazeinsiz diyet vb.) ile besin suplementasyonu gibi diyetsel müdahaleler de OSB semptomlarının iyileştirilmesinde etkin olduğu düşünülen araştırma konularıdır.

### **Glütensiz-Kazeinsiz Diyet**

OSB'li çocuklarda glüten ve kazeinin rolüne ilgi, bu iki proteinin anormal metabolizmasının merkezi sinir sisteminde aşırı opioid aktivitesi ile sonuçlanabileceği hipotezi ile ortaya çıkmıştır. Bazı otistik semptomların (örneğin basmakalıp ve ritüel davranışlar, perseverasyon, hiper aktivite, konuşma ve dil gecikmeleri ve gariplikler), glüten ve kazein içeren gıdaların yıkımı ile oluşan opioid peptitlerin sonucu olabileceği varsayılmaktadır.<sup>[8]</sup> Diğer bir potansiyel mekanizma ise geçirgen bağırsak sendromudur.<sup>[9]</sup> Geçirgen bağırsak sendromunda mikrobiyota değişimiyle bağırsak epitel duvarında mikro hasarlar meydana gelmekte ve intestinal permeabilitenin artmasıyla mikroorganizmaların ürettiği zararlı maddeler de sistemik dolaşıma karışmaktadır. Dolayısıyla glüten, kazein ve bunların metabolitlerinin kan dolaşımına ve merkezi sinir sistemine daha fazla geçişine yol açmaktadır. Yapılan araştırmalar, OSB'li çocuklarda anormal intestinal permeabilitenin, daha büyük peptitlerin emilimine yol açtığını, glüten veya kazein gibi proteinlerin tamamen parçalanmadığını göstermiştir. Bu şekilde oluşan metabolik defektin otistik fonksiyonların ortaya çıkmasına katkıda bulunabileceği ifade edilmektedir.<sup>[10]</sup> Sonuç

olarak glütensiz ve kazeinsiz diyetin, OSB hastaları için potansiyel olarak yararlı olduğu önerilirken, çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada OSB'li (n=30) çocuklarda glütensiz-kazeinsiz diyetin etkileri test edilmiş; fizyolojik işlevsellik, davranış sorunları veya OSB semptomları üzerinde olumlu etkiler gözlenmemiştir. Dolayısıyla glütensiz-kazeinsiz diyet ile OSB arasındaki etkileşimin belirlenmesi için daha fazla randomize kontrollü çalışma sonuçlarına ihtiyaç duyulmaktadır.<sup>[11]</sup>

### **Elzem Yağ Asitleri**

Bazı çalışmalar, OSB'li bireyler arasında kırmızı kan hücresi ve plazma yağ asidi (özellikle omega 3 yağ asitleri, DHA ve araşidonik asit) kompozisyonunun OSB olmayan bireylerden farklı olduğunu göstermiştir.<sup>[12]</sup>

Merkezi sinir sistemi, EPA ve DHA gibi esansiyel yağ asitleri bakımından zengindir. Yağ asidi suplementasyonunun otizm ve diğer nörolojik hastalıklarla ilişkili olduğu düşünülse de bu konuda yapılan randomize çalışma sayısının az olması, süresinde ve uygulanan birey sayısında farklılıklar görülmesi nedeniyle sistematik bir şekilde yorumlanmasını zorlaştırmaktadır.<sup>[13]</sup>

### **Vitamin ve Mineraller**

OSB'li çocukların kan, saç ve diğer dokularından tespit edilen vitamin-mineral yetersizlikleri; magnezyum, çinko, selenyum, A vitamini, B kompleks vitaminleri, D ve E vitaminleri ile karnitin'dir.<sup>[7]</sup> Ayrıca gebelik süresince görülen folik asit ve D vitamini yetersizliğinin OSB için bir risk faktörü olduğu da belirtilmiştir. Yapılan bir çalışmada, oral magnezyum ve B6 vitamini takviyelerinin, 1-10 yaş arası OSB'li çocuklarda sosyal etkileşim, iletişim, basmakalıp sınırlı davranışlar ve anormal/gecikmiş işlevsellikte iyileşmelere yol açtığı bildirilmiştir.<sup>[14]</sup> Diyet takviyelerinin, özellikle multivitamin/minerallerin, OSB'li çocukların %56'sı tarafından kullanıldığı saptanmıştır.<sup>[15]</sup> Glütensiz-kazeinsiz eliminasyon diyeti yapan OSB'li çocuklarda vitamin/mineral takviyesi kullanma sıklığı daha yüksek bulunmuştur. Ancak çocuklar için yapılan vitamin-mineral desteğinin takibi iyi yapılmalı ve doz aşımı konusunda dikkatli olunmalıdır.

Liu ve arkadaşları<sup>[16]</sup> tarafından A vitamininin OSB'li çocukların gut mikrobiyotası üzerine etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, 6 aylık A vitamini suplementasyonu sonucu plazma retinol ve OSB ilişkili

biyomarkırlarda iyileşme gözleendiği saptanmıştır. Ayrıca *Bacteroidetes/Bacteroidales* oranı A vitamini desteği ile anlamlı derecede artmış, fakat A vitamini-mikrobiyota-OSB ilişkisi tam olarak aydınlatılamamıştır.

Otistik çocuklarda artan oksidatif stresin; glutasyon, E vitamini ve askorbik asit gibi enzimatik olmayan antioksidan seviyelerinin azalmasına ve metabolizmalarını bozarak oksidatif stresle savaşıma kabiliyetini azalttığı bilinmektedir.<sup>[3]</sup> Piridoksin ve magnezyumun serotonin, dopamin ve norepinefrin sentezinde rol oynadığı, askorbik asit ve inositolün ise sırasıyla dopaminerjik yolak ve serotonin seviyeleri üzerine etki gösterdiği belirtilmiştir. Ayrıca B12 vitamini eksikliği miyelin sentezi ve nörotransmitter dengesizlikleri ile ilişkilidir.<sup>[13]</sup>

### **Mikrobiyota-Gut-Beyin Eksenini**

Mikrobiyota terimi vücudun farklı ekosistemlerinde bulunan mikroorganizma popülasyonlarını ifade etmek için (örneğin bağırsak mikrobiyotası, cilt mikrobiyotası) kullanılmaktadır.<sup>[17]</sup> İnsan gastrointestinal sisteminde bakteriyel türler baskın olarak bulunur ve bu türler yaklaşık 3 milyon gen içerir. Başka bir deyişle mikrobiyota insan genomundan yaklaşık 150 kat fazla gen içerir.<sup>[5]</sup> Diyet, antibiyotikler ve diğer ilaçlar dahil olmak üzere genetik yapı ve yaşam tarzı faktörleri ve doğal ortama maruz kalma, birbiriyle ilişkili fizyolojik sistemlerin modülasyonu yoluyla mikrobiyota bileşimini etkilemektedir.<sup>[18]</sup> Bağırsak mikrobiyal florası iştahın düzenlenmesi, enerji kullanımı, besinlerin sindirimi ve emilimini kapsamaktadır. Ayrıca mikrobiyota bağışıklık fonksiyonunu, ilaç metabolizmasını ve patojenlere karşı korumayı etkileyerek sağlık ve hastalıkta çok önemli bir rol oynar. Mikrobiyota kompozisyonunun bozulması, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, kanser, obezite, metabolik sendrom ve nörolojik bozukluklar dahil olmak üzere çeşitli hastalıklarla ilişkilendirilmiştir. Mikrobiyotanın beyin fonksiyonu, davranışı ve hastalıkları üzerindeki etkileri, nöral, metabolik, immün ve endokrin mekanizmaların dahil olduğu farklı mekanizmalar yoluyla meydana gelebilmektedir. Bunlardan birincisinin parasempatik sinir sisteminin majör siniri olan vagus olduğu düşünülmektedir. İkinci mekanizma mikrobiyotanın immün sistem aracılığı ile beyin fonksiyonlarını etkilediğidir. Bakteriyel türler, kısa zincirli yağ asitleri gibi immün modülatör metabolitlerin üretimi yoluyla immün sistemin etkilerini değiştirebilir.<sup>[19]</sup> Nöroaktif bakteriyel ürünlerin veya metabolitlerin

düzenlenmesindeki değişiklikler, gen ekspresyonunu değiştirebilir, bağışıklık sistemini etkileyebilir ve sempatik sinir sistemini uyararak sinir hücreleriyle etkileşime girebilir. Mikrobiyotanın beyin fonksiyonları üzerinde etki mekanizmasını açıklayan başka bir teori ise, mikrobiyota kompozisyonun nörotransmitter (ör. serotonin) seviyelerini etkileyerek beyindeki proseslerde meydana getirdiği değişikliklerdir.<sup>[20]</sup> Tüm bu nedenlerle mikrobiyota-gut-beyin ekseninin nörogelişimsel bozukluklarda önemli bir rol oynadığı öne sürülmüştür.

OSB'li bireylerde bağırsak mikrobiyota kompozisyonun değiştiği gösterilmiştir. Örneğin kontrol grubu ile kıyaslandığında OSB'li bireylerde *Clostridium* türlerinde değişiklikler gözlenirken, daha yüksek *Bacteroidetes* ve *Proteobacteria* bileşimine karşın, *Firmicutes* ve *Actinobacteria*'nın daha az bulunduğu gözlenmiştir.<sup>[5]</sup> Mikrobiyota kompozisyonunu değiştiren bir diğer etken ise antibiyotik kullanımı olarak gösterilmektedir.<sup>[9]</sup> OSB'li çocukların büyük çoğunluğu antibiyotik kullanım geçmişine sahiptir ve oral antibiyotikler mikrobiyota kompozisyonu bozarak bağırsakta anaerobik bakteri çoğalmasına neden olmaktadır. Örneğin *Clostridia*, *Bacteroidetes* ve *Desulfovibrio*, OSB'de gastrointestinal semptomları ve otistik davranışları destekleyebilen yaygın bakterilerdir.<sup>[19]</sup>

OSB'de mikrobiyotanın bağırsak-beyin eksenindeki rolü daha net aydınlatıldığı takdirde hem OSB patogenezinin tanımlanması hem tedaviye ilişkin yeni hedeflerin belirlenmesi mümkün olabilecektir. Örneğin farmakolojik biyoaktif moleküller ve mikrobiyota-gut-beyin eksenini hedefleyen tıbbi beslenme tedavisi bu yönde bir yaklaşım olabilir.<sup>[9]</sup>

### **Probiyotikler**

Probiyotikler, laktik asit üreten bakteriler *Laktobasillus*, *Laktococcus*, *Bifidobacteria* ve *Saccharomyces* gibi bağırsakta yaşayan bir grup patojenik olmayan mikroorganizmalardır.<sup>[19]</sup> Probiyotikler intestinal bariyer fonksiyonlarını iyileştirerek mikrobiyota kompozisyonunda ve immün sistem modülasyonunda rol oynamaktadır. Diyare, inflamatuvar bağırsak hastalıkları ve irritable bağırsak hastalığı gibi gastrointestinal bozukluklarda kullanımı semptomları azaltmada pozitif etki yaratmaktadır. Ek olarak son yapılan çalışmalar, probiyotik uygulamasının, mikrobiyota-gut-beyin ekseninin modülasyonu yoluyla OSB için etkili bir tedavi

olabileceğini düşündürmektedir. Probiyotiklerin terapötik etkilerinin kesin mekanizması açık olmamakla birlikte, mevcut çalışmalar mikrobiyo-gut-beyin eksenini içindeki dolaşımdaki nörotransmitterleri ve nöroimmün tepkileri hedef alabileceklerini ileri sürmektedir. Bununla birlikte probiyotik tedavisinden sonra OSB semptomlarının iyileşme gözlenmesi ile ilgili kesin bir rapor sunulmamıştır. OSB semptomlarının yönetiminde probiyotiklerin kullanımı literatürde tartışılmıştır ve yapılan bir hekim anketine göre hekimlerin beşte biri OSB semptomlarının tedavisi için probiyotikleri önermektedir.<sup>[5]</sup>

## Sonuç

OSB'li bireylerde yaygın olarak görülen bozulmuş yeme davranışları çeşitli beslenme sorunlarına neden olabilmektedir. Besin ögesi yetersizlikleri, obezite, gastrointestinal sistem rahatsızlıkları bu bozukluklardan bazılarıdır. OSB'nin fizyolojik ve davranışsal semptomlarını düzenleme amacıyla çeşitli diyetel yaklaşımlar öne sürülmüş olsa da, kanıt düzeyinde bir beslenme müdahalesi bulunmamaktadır. Glütensiz-kazeinsiz diyet modelinin, intestinal irritabiliteyi azaltabileceği düşünülmektedir. Spesifik vitamin-mineral yetersizlikleri ise OSB'li bireylerde yaygın görülmektedir. Bu bakımdan nütrisyonel izlem önem taşımaktadır; ancak seçici yeme eğilimini ve diğer semptomları azaltacak yaklaşımlar daha kalıcı ve etkili çözümler üretmeye destek olacaktır. Son yıllarda mikrobiyota-gut-beyin eksenini arasında olası bağlantılar bu kalıcı çözüm yollarının aralanmasında odak noktası olmuştur. Dolayısıyla mikrobiyota gelişimini teşvik eden probiyotik bakterilerin OSB'de kullanılması ve etkileri de OSB'nin davranışsal ve fizyolojik semptomlarının iyileştirilmesinde ve OSB'li bireylerinin yaşam kalitesinin artırılmasında etkin bir çözüm yolu olabilir.

## KAYNAKLAR

[1] American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing, 2013.

The web site: <https://psycnet.apa.org/record/2013-14907-000>

[2] Kałużna-Czaplińska, J., Jozwik-Pruska, J. Nutritional strategies and personalized diet in autism-choice or necessity?. Trends in Food Science & Technology, 2016, 49: 45-50.

[3] Essa, M.M., Subash S., Braidly N et al. Role of NAD<sup>+</sup>, oxidative stress, and tryptophan metabolism in autism spectrum disorders. *Int J Tryptophan Res*, 2013, 6: 15-28.

[4] Aponte, C.A., Romanczyk, R.G. Assessment of feeding problems in children with autism spectrum disorder. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 2016, 21: 61-72.

[5] Berding, K., Donovan, S.M. Microbiome and nutrition in autism spectrum disorder: current knowledge and research needs. *Nutrition Reviews*, 2016, 74(12): 723-736.

[6] Ranjan, S., Nasser, J.A. Nutritional status of individuals with autism spectrum disorders: Do we know enough?. *Adv Nutr*, 2015; 6: 397-407.

[7] Fujiwara, T., Morisaki, N., Honda, Y., Sampei, M., Tani, Y. Chemicals, nutrition, and autism spectrum disorder: a mini – review. *Front Neurosci*, 2016, 10: 174-181.

[8] Elder, J.H. The gluten-free, casein-free diet in autism: an overview with clinical implications. *Nutr Clin Pract*, 2008, 23(6): 583-591.

[9] Kraneveld, A.D., Szklany, K., de Theije, C.G., Garssen, J. Gut-to-brain axis in autism spectrum disorders: central role for the microbiome. *Int Rev Neurobiol*, 2016, 131: 263-287.

[10] Piwowarczyk, A., Horvath, A., Lukasik, J., Pisula, E., Szajewska, H. Gluten- and casein-free diet and autism spectrum disorders in children: a systematic review. *Eur J Nutr*, 2018, 57: 433-440.

[11] Hyman, S.L., Stewart, PA., Foley, J. et al. The gluten-free/casein-free diet: a double-blind challenge trial in children with autism. *J Autism Dev Disord*, 2016, 46: 205-220.

[12] Brigandi, S.A., Shao, H., Qian, S.Y. et al. Autistic children exhibit decreased levels of essential fatty acids in red blood cells. *Int J Mol Sci*, 2015, 16: 10061-10076.

[13] Gogou, M., Kolios, G. The effect of dietary supplements on clinical aspects of autism spectrum disorder: A systematic review of the literature. *Brain & Development*, 2017, 39: 656-664.



- [14] Mousain-Bosc, M., Roche, M., Polge, A. et al. Improvement of neurobehavioral disorders in children supplemented with magnesium-vitamin B6. II. Pervasive developmental disorder-autism. *Magnes Res*, 2006, 19: 53-62.
- [15] Stewart, P.A., Hyman, S.L., Schmidt, B.L. et al. Dietary supplementation in children with autism spectrum disorders: common, insufficient, and excessive. *J Acad Nutr Diet*, 2015, 115: 1237-1248.
- [16] Liu, J., Liu, X., Xiong, X.O. et al. Effect of vitamin A supplementation on gut microbiota in children with autism spectrum disorders - a pilot study. *BMC Microbiology*, 2017, 17: 204-218.
- [17] Evrensel, A., Ceylan, M.E., Bağırsak beyin eksenini: Psikiyatrik bozukluklarda bağırsak mikrobiyotasının rolü. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*, 2015, 7(4): 461-472.
- [18] Flandroy, L., Poutahidis, T., Berg, G. et al. The impact of human activities and lifestyles on the interlinked microbiota and health of humans and of ecosystems. *Science of the Total Environment*, 2018, 627: 1018-1038.
- [19] Li, Q., Zhou, J.M. The microbiota-gut-brain axis and its potential therapeutic role in autism spectrum disorder. *Neuroscience*, 2016, 324: 131-139.
- [20] Ly, V., Bottelier, M., Hoekstra, P. et al. Elimination diets' efficacy and mechanisms in attention deficit hyperactivity disorder and autism spectrum disorder. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 2017, 26: 1067-1079.