

Monika Frank¹,
Patrycja Szachta¹,
Mirostawa Gałęcka¹,
Iwona Ignys²

¹Institut Mikroekologii w Poznaniu

²Katedra Pediatrii, Klinika Gastroenterologii
Dziecięcej i Chorób Metabolicznych
Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

Alergia pokarmowa IgG-zależna i jej znaczenie w otyłości i cukrzycy typu 2

IgG-dependent food allergy and its role in obesity and related diseases

STRESZCZENIE

Nadwrażliwość pokarmowa IgG-zależna może indukować przewlekły stan zapalny w organizmie, wyrażający się zwiększonym poziomem mediatorów zapalnych (TNF- α , IL-1, IL-6 oraz CRP). Konsekwencją może być rozwój insulinooporności, otyłości i chorób towarzyszących: cukrzycy, nadciśnienia tętniczego czy miażdżycy. Pojawiają się doniesienia wskazujące, że dieta eliminacyjna, oparta na wynikach badań swoistych przeciwciał IgG względem antygenów pokarmowych, może być efektywna w normalizacji masy ciała.

(*Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2014, tom 5, nr 3, 108–114)

Słowa kluczowe: alergia IgG-zależna, dieta eliminacyjna, otyłość, cukrzyca, chitosan, polifenole

ABSTRACT

IgG-dependent food hypersensitivity may induce chronic inflammation in the organism, expressed in increased levels of inflammatory mediators (TNF- α , IL-1, IL-6 and CRP). The consequence may be insulin resistance development, obesity and related diseases: diabetes, hypertension or atherosclerosis. There have been reports that an elimination diet based on the results of specific IgG antibodies against food antigens may be effective in normalization of body weight.

(*Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2014, vol. 5, no. 3, 108–114)

Key words: IgG-dependent allergy, elimination diet, obesity, diabetes, hypertension

WSTĘP

Choroby cywilizacyjne, takie jak otyłość, cukrzyca typu 2 czy nadciśnienie tętnicze, uważane są powszechnie za największy problem zdrowotny krajów wysoko rozwiniętych i rozwijających się. Wzrost częstości zachorowań jest skorelowany zwłaszcza z ro-

zwojem technologicznym i postępującym zanieczyszczeniem środowiska. Nie bez znaczenia są także spożywanie wysoko przetworzonej żywności, powszechność diety o wysokiej zawartości tłuszczu i bogatej w cukry proste, ograniczenie aktywności fizycznej, stres oraz powszechność używek:

Adres do korespondencji:

mgr Monika Frank
Instytut Mikroekologii
ul. Sielska 10, 60–129 Poznań
tel.: +48 698 418 306
e-mail: monika.frank@instytut-mikroekologii.pl

Copyright © 2014 Via Medica
ISSN 2081–2450

palenia papierosów czy nadużywania alkoholu. Opisywane jednostki chorobowe — cukrzyca typu 2, otyłość i nadciśnienie tętnicze — zaliczane są do tak zwanych cywilizacyjnych chorób metabolicznych. Ich częste współwystępowanie u tego samego pacjenta wskazuje na wspólne uwarunkowanie środowiskowe [1].

Racjonalizacja sposobu żywienia, podjęcie aktywności fizycznej i rezygnacja z używek prowadzą najczęściej do poprawy stanu zdrowia i samopoczucia pacjentów. W celu optymalizacji uzyskiwanych efektów można także rozważyć ocenę stężenia swoistych przeciwciał względem antygenów pokarmowych, czyli badanie w kierunku alergii IgG-zależnej. Obserwacje wskazują, że tego typu diagnostyka jest szczególnie celowa u osób, u których redukcja kaloryczności diety i zwiększenie poziomu aktywności fizycznej nie prowadzą do osiągnięcia pożądaných efektów.

W populacji krajów rozwiniętych u niemal 20% osób są diagnozowane nadwrażliwości na pokarm, zarówno alergię, jak i nietolerancje pokarmowe [2]. Niepożądane reakcje organizmu są spowodowane nadaktywnością układu immunologicznego przewodu pokarmowego GALT (*gut-associated lymphoid tissue*) na spożywany pokarm (trofoalergeny). Nadwrażliwości te mogą występować na drodze reakcji immunologicznej IgE-zależnej lub IgE-niezależnej. Do reakcji o podłożu IgE-niezależnym zalicza się między innymi omawianą alergię pokarmową, związaną z produkcją przeciwciał w klasie IgG [3]. Częstość występowania alergii IgE-zależnej w populacji systematycznie rośnie, a obecnie wynosi około 6–8% w grupie dzieci, 3–4% w grupie młodzieży i 1–3% w grupie osób dorosłych [4]. Coraz częściej występowanie przewlekłych jednostek chorobowych utożsamia się z nadwrażliwością pokarmową opartą na reakcji IgG-zależnej. W klasyfikacji Gella i Coombsa jest to typ trzeciej alergii, tak zwa-

na reakcja typu późnego. Dotychczas przeprowadzona została zaledwie jedna analiza (o charakterze ankietowym) dotycząca częstości występowania i znaczenia opisywanej alergii w społeczeństwie. Na podstawie uzyskanych wyników ocenia się, że problem ten dotyczy około 45% populacji Stanów Zjednoczonych i Europy i występuje 2-krotnie częściej u kobiet niż u mężczyzn [5]. Wydaje się, że нефизjologiczne reakcje organizmu na spożywany pokarm mogą powodować liczne dolegliwości, często o charakterze przewlekłym, co przyczynia się do pojawienia niektórych chorób lub pogorszenia ich przebiegu [6]. Zdiagnozowanie nadwrażliwości pokarmowej IgG-zależnej wymaga wdrożenia diety eliminacyjno-rotacyjnej, mającej na celu ograniczenie stanu zapalnego w organizmie.

W tym miejscu należy zaznaczyć, że stosunek naukowego środowiska alergologicznego do znaczenia alergii IgG-zależnej oraz związanej z tym celowości oznaczania stężenia swoistych przeciwciał IgG względem alergenów pokarmowych jest raczej krytyczny. Dość powszechny jest bowiem pogląd, że wzrost stężenia swoistych przeciwciał IgG względem spożywanych pokarmów jest jedynie fizjologiczną reakcją organizmu [7]. Należy jednak odnotować, że coraz liczniejsza grupa lekarzy i dietetyków obserwuje wymierną skuteczność diety eliminacyjno-rotacyjnej, opartej na wynikach testów na nadwrażliwość IgG-zależną. Z tego względu testy te stają się coraz powszechniejszym narzędziem w praktyce lekarskiej [8]. Efektywność diet eliminacyjnych w zróżnicowanych jednostkach chorobowych wykazują także coraz liczniejsze badania naukowe, które zostaną zaprezentowane w dalszych częściach pracy.

Autorzy niniejszej pracy podjęli próbę przedstawienia aktualnego stanu wiedzy dotyczącej patomechanizmu reakcji i znaczenia IgE-niezależnej alergii pokarmowej w rozwoju i podtrzymaniu procesu zapalne-

►► Coraz częściej występowanie przewlekłych jednostek chorobowych utożsamia się z nadwrażliwością pokarmową opartą na reakcji IgG-zależnej ◀◀

▶▶ W przeciwieństwie do alergii IgE-zależnej, w której objawy pojawiają się praktycznie natychmiast po zadziałaniu bodźca, cechą charakterystyczną dla alergii IgG-zależnej jest występowanie reakcji opóźnionych (odroczonej) — nawet 8–72 godziny po spożyciu pokarmu ◀◀

go w otyłości i chorobach jej towarzyszących.

PATOMECHANIZM IgG-ZALEŻNEJ ALERGIJ POKARMOWEJ

W mechanizmie nadwrażliwości pokarmowej IgG-zależnej organizm rozpoznaje cząsteczki pokarmowe jako elementy obce dla ustroju i potencjalnie szkodliwe. Bezpośrednią przyczyną rozwoju opisywanej nadwrażliwości jest najprawdopodobniej wzrost przepuszczalności bariery jelitowej w konsekwencji rozluźnienia ścisłych połączeń pomiędzy enterocytami (*tight junction*). Zwiększona przepuszczalność bariery jelita cienkiego jest najczęściej skutkiem przebytych zakażeń wirusowych, bakteryjnych, pasożytniczych, ekspozycji na toksyny środowiskowe, stresu fizycznego i psychicznego, działania alkoholu, leków (zwłaszcza niesteroidowych leków przeciwzapalnych), diety bogatej w konserwanty i barwniki [9]. Należy podkreślić, że wymienione czynniki są wynikiem szybkiego postępu cywilizacyjnego i konsumpcyjnego stylu życia. Wzrost przepuszczalności bariery jelitowej jest definiowany jako zespół jelita przesiąkliwego (*leaky gut syndrome*) [10, 11]. Zwiększona przepuszczalność bariery jelitowej występuje w licznych jednostkach chorobowych, zwłaszcza przy istotnym udziale komponentu zapalnego, między innymi w chorobie Crohna, celiakii, cukrzycy, stwardnieniu rozsianym czy chorobach reumatycznych [12]. Nieuszkodzona bariera jelitowa pełni rolę filtra, zapobiegając przenikaniu do krwi drobnoustrojów chorobotwórczych, toksyn i antygenów pokarmowych, umożliwiając wchłanianie jedynie odpowiednio rozłożonych cząstek pokarmowych. Utrata selektywnej przepuszczalności tej bariery powoduje przenikanie do krwiobiegu niewłaściwie rozłożonych cząstek pokarmowych, co prowadzi do aktywacji reakcji immunologicznej, tożsamej z fizjologiczną reakcją układu odpornościowego na szkod-

liwe patogeny [10, 11, 13, 14]. W sytuacji permanentnego narażenia na antygen pokarmowy, będący integralną częścią jadłospisu, stan zapalny przyjmuje postać przewlekłą, prowadząc do dysfunkcji kolejnych narządów i układów [6].

W przeciwieństwie do alergii IgE-zależnej, w której objawy pojawiają się praktycznie natychmiast po zadziałaniu bodźca, cechą charakterystyczną dla alergii IgG-zależnej jest występowanie reakcji opóźnionych (odroczonej) — nawet 8–72 godziny po spożyciu pokarmu [8]. Fakt ten istotnie utrudnia lub wręcz uniemożliwia powiązanie objawów chorobowych ze spożytym pokarmem. Nasilenie reakcji zapalnej w mechanizmie IgG-zależnym jest uzależnione od ilości spożytego pokarmu i w przeciwieństwie do alergii typu 1 nie obserwuje się tu zjawiska reakcji anafilaktycznej. Kolejną cechą różnicującą oba typy alergii jest charakterystyka uczulających pokarmów. W mechanizmie reakcji IgE-zależnej jest to zazwyczaj niewielka liczba alergenów, które chory intuicyjnie eliminuje (często nawet bez wykonywania odpowiednich badań). W alergii IgG-zależnej liczba uczulających pokarmów zwykle jest wysoka.

Antygen (pokarmowy, mikrobiologiczny), po wniknięciu z jelita do krwiobiegu, jest wiązany przez swoiste względem swej struktury przeciwciała, tworząc kompleks immunologiczny. Kolejnym etapem jest zaprezentowanie antygenu pozostałym komórkom układu immunologicznego w mechanizmie aktywacji odpowiedzi immunologicznej. Integralną częścią opisanego procesu jest wydzielanie mediatorów stanu zapalnego, uruchamiających tak zwaną reakcję kaskadową (aktywacja układu dopełniacza), której celem jest zniszczenie kompleksu antygen–przeciwciała przez komórki żerne. Jednocześnie obserwuje się produkcję cytokin prozapalnych [interleukin 1 i 6 (IL-1, IL-6), czynnika martwicy nowotworu α (TNF- α , *tumor necrosis factor*

α]), wolnych rodników i proteaz. Czynniki martwicy nowotworu α indukuje rozwój stanu zapalnego w tkankach, w których jest wytwarzany, z kolei wolne rodniki atakują i niszczą tkanki, między innymi na drodze utleniania lipidów komórkowych [15]. Proteazy, jako enzymy rozkładające białka, działają równie destrukcyjnie na komórki organizmu. Odpowiedź układu immunologicznego jest więc równoważna z powstaniem procesu zapalnego. W przypadku alergii pokarmowej typu III cząsteczki pokarmu przenikają z jelita do krwiobiegu w sposób ciągły, w związku z czym stężenie kompleksów immunologicznych jest wysokie. Powstałe kompleksy są transportowane za pośrednictwem układu krążenia, przez co proces zapalny rozprzestrzenia się, obejmując kolejne tkanki i narządy [6, 8, 16]. W konsekwencji opisywana alergia może przyczyniać się do rozwoju i nasilenia objawów licznych chorób, takich jak: migrena, otyłość, cukrzyca typu 2, nieswoiste choroby zapalne jelit, zespół jelita nadwrażliwego, atopowe zapalenie skóry, nadciśnienie tętnicze czy zespół przewlekłego zmęczenia. W zależności od lokalizacji kompleksów immunologicznych, alergia IgG-zależna może się manifestować niespecyficznymi objawami, takimi jak: nudności, biegunka, bóle brzucha, obrzęk naczynioruchowy, świąd, rumień, pokrzywka, a także alergiczny nieżyt nosa, kaszel, duszność czy astma, tachykardia, hipotonia, zaburzenia rytmu serca, zawroty głowy i inne [17].

Skuteczność stosowania diety eliminacyjnej, opartej na wykluczeniu produktów oznaczonych w surowicy chorych przeciwciał w klasie IgG, potwierdzono w badaniach [2, 18–31]. Badanie ankietowe z udziałem niemal 2000 pacjentów wykazało znaczącą poprawę stanu zdrowia u 50% oraz zmniejszenie nasilenia dolegliwości u 70% z nich w efekcie wdrożenia celowanej diety eliminacyjnej [5]. Wyniki badań Isolaurii i wsp. również wykazały, że czasowa dieta

eliminacyjna, opierająca się na wynikach badania alergii pokarmowej IgG-zależnej, prowadzi do redukcji stężenia przeciwciał aż do całkowitego ich zaniku, a tym samym do zmniejszenia objawów alergii [18].

ZNACZENIE ALERII IgG-ZALEŻNEJ W OTYŁOŚCI I CHOROBAH TOWARZYSZĄCYCH

Jak podkreślono na wstępie pracy, nadwaga i otyłość, a także bezpośrednio z nimi powiązane choroby dietozależne, takie jak cukrzyca typu 2, nadciśnienie czy miażdżycy, stanowią rosnący problem zdrowotny, ekonomiczny i społeczny. Wdrożenie diety o obniżonej zawartości kalorii i zwiększenie aktywności fizycznej niekoniecznie skutkuje pożądaną utratą masy ciała. Nie zawsze zadowalające efekty osiągnęte za pomocą standardowych metod leczenia nadwagi i otyłości zmuszają do poszukiwania nowych, alternatywnych metod terapeutycznych. W tym aspekcie interesująca jest hipoteza zakładająca powiązanie pomiędzy nadwrażliwością pokarmową IgG-zależną, generującą stan wolnorodnikowy i produkcję cytokin prozapalnych, a gromadzeniem tkanki tłuszczowej w organizmie. Patomechanizmy tych procesów opisano w dalszej części pracy. Doniesienia dietetyków i lekarzy praktyków wskazują, że w redukcji nadmiernej masy ciała (a w konsekwencji również chorób towarzyszących) ocena nadwrażliwości pokarmowych IgG-zależnych i wdrożenie odpowiedniego leczenia dietetycznego mogą być wartym rozważenia postępowaniem terapeutycznym.

Przewlekła reakcja zapalna wyraża się zwiększonym stężeniem mediatorów stanu zapalnego, głównie TNF- α , białka ostrej fazy (CRP, *C-reactive protein*) oraz interleukin prozapalnych, co może prowadzić do rozwoju insulinooporności, a w konsekwencji cukrzycy typu 2. Główną rolę w patogenezie tego procesu odgrywa TNF- α , wytwarzany nie tylko przez komórki układu immunologicznego, lecz także komórki

► Doniesienia dietetyków i lekarzy praktyków wskazują, że w redukcji nadmiernej masy ciała (a w konsekwencji również chorób towarzyszących) ocena nadwrażliwości pokarmowych IgG-zależnych i wdrożenie odpowiedniego leczenia dietetycznego mogą być wartym rozważenia postępowaniem ◀◀

tłuszczowe i mięśniowe, a jego stężenie jest wprost proporcjonalne do ilości zmagazynowanej tkanki tłuszczowej. Czynnikiem ten jest bezpośrednio odpowiedzialny za niepożądane zmiany w procesie przemiany materii i blokowanie receptorów dla insuliny na drodze hamowania procesu ich fosforylacji [32]. Wysokie stężenie insuliny, spowodowane niemożnością przyłączenia się tego hormonu do zablokowanych receptorów, przyczynia się do zwiększenia jej produkcji i prowadzi do hiperinsulinemii i hiperglikemii (w efekcie zaburzenia te mogą prowadzić nawet do uszkodzenia trzustki). Tym samym glukoza we krwi utrzymuje się na wysokim poziomie, przy czym praktycznie nie jest ona wykorzystywana do procesów metabolicznych, a jedynie magazynowana w mięśniach w postaci kwasów tłuszczowych. Powoduje to zmianę procentową składu ciała na korzyść zwiększonej zawartości tkanki tłuszczowej i w konsekwencji rozwój otyłości [33, 34]. Podwyższona ekspresja TNF- α prowadzi do uszkodzenia receptorów dla leptyny, a w efekcie do zaburzenia hamowania uczucia głodu. Z tego względu u osób otyłych odczuwanie głodu i sytości jest niewłaściwe, przez co obserwuje się nadmierne przyjmowanie pokarmów i w konsekwencji nadmierną masę ciała.

Przewlekły stan zapalny, wynikający z alergii IgG-zależnej, sprzyja także występowaniu nadciśnienia tętniczego oraz miażdżycy. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym stwierdzono podwyższone stężenie cytokin: IL-1, IL-6 i TNF- α . Wykazano, że wymienione mediatory stanu zapalnego zaburzają mechanizmy krzepnięcia krwi oraz powodują reakcje wolnorodnikowe w ścianach naczyń krwionośnych, przyczyniając się tym samym do rozwoju procesów miażdżycowych. Wiodącą rolę w rozwoju nadciśnienia tętniczego i miażdżycy naczyń w mechanizmie alergii IgG-zależnej odgrywa ponownie TNF- α :

— aktywując macierz MMPs i prowadząc do uszkodzenia tkanek [35–37],

— stymulując produkcję innych cytokin prozapalnych [35],
— hamując apoptozę komórek [35, 38],
— zaburzając produkcję trombiny [35],
— powodując wzrost komórek endotelialnych, odpowiedzialnych za aktywację procesu zapalnego [34, 39, 40],
— zwiększając stężenie angiotensyny II, powodującej rozplem mięśni gładkich i odkładanie się kolagenu, a także pobudzanie skurczu naczyń wyrażającego się zwiększonym ciśnieniem krwi. Sama angiotensyna II ma również działanie prozapalne (wytwarzanie IL-6 oraz migracja leukocytów) [41, 42].

Wyniki badań Erlingera i wsp. wskazują, że dieta eliminacyjna przyczynia się do istotnego spadku masy ciała u osób, u których otyłość występuje na tle przewlekłego stanu zapalnego [25]. W badaniu tym grupę otyłych pacjentów poddano standardowej interwencji, polegającej na zastosowaniu diety niskoenergetycznej i zwiększeniu aktywności fizycznej. Mimo ograniczeń dietetycznych, spadek masy ciała zanotowano tylko u części pacjentów, podczas gdy u pozostałych utrzymywała się na tym samym poziomie. W grupie, w której nie odnotowano utraty masy ciała, stwierdzono znacznie podwyższone stężenie CRP — podstawowego wskaźnika stanu zapalnego. U tych pacjentów pożądanego efektu klinicznego osiągnięto poprzez ograniczenie/likwidację stanu zapalnego na drodze wyciszenia reakcji alergicznych na uczulający pokarm, a nie wywołując deficyt energetyczny (kaloryczny) w diecie. Po 9-tygodniowej diecie eliminacyjnej w grupie niemal 1000 pacjentów (n = 938) u 81,4% odnotowano utratę masy ciała w stopniu istotnym statystycznie [25]. Ważne dla powiązania otyłości (i chorób z niej wynikających) ze zwiększonym stężeniem przeciwciał w klasie IgG badanie przeprowadzili Wilders-Truschling i wsp., którzy odnotowali korelacje pomiędzy stężeniem przeciwciał IgG a wartością CRP w grupach

►► Po 9-tygodniowej diecie eliminacyjnej w grupie niemal 1000 pacjentów (n = 938) u 81,4% odnotowano utratę masy ciała w stopniu istotnym statystycznie ◀◀

dzieci otyłych. Wykazali, że stężenie tych przeciwciał w klasie IgG jest znacznie wyższe właśnie w grupie dzieci z otyłością [43]. Jak wynika z zaprezentowanych wyników badań, w profilaktyce i leczeniu cukrzycy typu 2, nadciśnienia czy miażdżycy nie zawsze efektywna jest likwidacja nadwagi za pomocą konwencjonalnych metod. Częstą przyczynę stanowi bowiem przewlekły stan zapalny, wynikający z nadwrażliwości pokarmowej IgG-zależnej, a wpływający chociażby na rozwój oporności na leptynę czy insulinę. Dlatego też badanie swoistych przeciwciał IgG względem składników pokarmowych i wdrożona na podstawie uzyskanych wyników interwencja dietetyczna prowadzą do normalizacji masy ciała, a co za tym idzie — redukują ryzyko rozwoju innych chorób wynikających z nadwagi i otyłości.

Na polskim rynku dostępnych jest wiele testów promowanych jako narzędzia do oceny alergii IgG-zależnej. Ogólnie dostępne są chociażby testy immunoenzymatyczne ELISA, testy aktywacji neutrofilów oraz makromacierze białkowe. Dotychczas potwierdzono jedynie kliniczną użyteczność diet wdrożonych na podstawie wyników testów immunoenzymatycznych (ELISA) [44–46]. Efektywność tego typu celowanej terapii żywieniowej została potwierdzona w licznych jednostkach chorobowych, takich jak: nie-swoiste choroby zapalne jelit, zespół jelita nadwrażliwego, astma oskrzelowa, atopowe zapalenie skóry czy też migrena [6, 8].

Z uwagi na stosunkowo wysoki koszt testów oceniających nadwrażliwość pokarmową IgG-zależną celowe wydaje się sięganie po narzędzia możliwie najbardziej wiarygodne, poddawane kontroli zewnątrzlaboratoryjnej i cechujące się powtarzalnością wyników (ELISA).

PIŚMIENNICTWO

1. Szostak W.B. Metaboliczne choroby cywilizacyjne jako zagrożenie zdrowia na skalę populacyjną. *Bor-gis — Postępy Nauk Medycznych* 2004; 1–2: 10–16.

2. Zuo X.L., Li Y.Q., Li J.W. i wsp. Alterations of food antigen-specific serum immunoglobulins G and E antibodies in patients with irritable bowel syndrome and functional dyspepsia. *Clin. Exper. Allergy* 2007; 37: 823–830.
3. Johansson S.G.O., Hourihane J., Bousquet J. i wsp. A revised nomenclature for allergy: an EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy* 2001; 56: 813–824.
4. Sampson H.A. Update on food allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004; 113: 803–805.
5. Audit of the York Nutritional Laboratory survey, conducted by the Department of Health Studies, University of York, on behalf of the British Allergy Foundation. January, 2001.
6. Gałęcka M., Szachta P., Bartnicka A. i wsp. Alergia IgG-zależna a wybrane choroby przewodu pokarmowego. *Przegl. Gastroenterol.* 2013; 8 (4): 225–229.
7. Łoś-Rycharska E., Czerwionka-Szaflarska M. Alergia pokarmowa typu III. *Pediatrics Polska* 2013; 88 (3): 258–262.
8. Zawisza E. Reakcje pokarmowe — nie mediowane IgE. *Alergia* 2010; 3: 47–48.
9. Brodzicki J. Przepuszczalność jelitowa — temat wart zainteresowania. *Pediatr. Współ. Gastroenterol. Hepatol. Żyw. Dziecka* 2006; 8 (3): 188–191.
10. Drisko J., Bischoff B., Hall M. i wsp. Treating irritable bowel syndrome with a food elimination diet followed by food challenge and probiotics. *J. Am. Coll. Nutr.* 2006; 25 (6): 514–522.
11. Walker W.A. Role of nutrients and bacterial colonization in the development of intestinal host defense. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2000; 30: 2–7.
12. Arrieta M.C., Bistriz L., Meddings J.B. Alterations in intestinal permeability. *Gut* 2006; 55 (10): 1512–1520.
13. Crowe S.E., Perdue M.H. Gastrointestinal food hypersensitivity. Basic mechanisms of pathophysiology. *Gastroenterol. Nutr.* 1992; 103: 1075–1095.
14. Barau E., Dupont C. Modifications of intestinal permeability during food provocation procedures in pediatric irritable bowel syndrome. *J. Ped. Gastroenterol.* 1990; 11: 72–77.
15. Bartuzi Z. Alergia na pokarmy u dorosłych w praktyce lekarskiej. *Post. Dermatol. Alergol.* 2009; XXVI (5): 385–387.
16. Bruhns P., Fremont S., Daeron M. Regulation of allergy by Fc receptors. *Curr. Opin. Immunol.* 2005; 17: 662–669.
17. Horvath A., Dziechciarz P. Alergia na pokarm — kto pyta nie błądzi. Podstawowe kroki diagnostyczno-terapeutyczne. *Stand. Med. Ped.* 2011; 8: 559–566.
18. Isolauri E., Rautava S., Kalliomäki M. Food allergy in irritable bowel syndrome: new facts and old fallacies. *Gut* 2004; 53: 1391–1393.
19. Whorwell P., Lea R. Dietary Treatment of the irritable bowel syndrome, current treatment options. *Gastroenterol.* 2004; 7: 307–316.
20. Nanda R., James R., Smith H. i wsp. Food intolerance and the irritable bowel syndrome. *Gut* 1989; 30: 1099–1104.
21. Zar S., Benson M.J., Kumar D. Food-specific serum IgG4 and IgE titers to common food antigens in irritable bowel syndrome. *Am. J. Gastroenterol.* 2005; 100: 1550–1557.

► Badanie swoistych przeciwciał IgG względem składników pokarmowych i wdrożona na podstawie uzyskanych wyników interwencja dietetyczna prowadzą do normalizacji masy ciała, a co za tym idzie — redukują ryzyko rozwoju innych chorób wynikających z nadwagi i otyłości ◀◀

22. Atkinson W., Sheldon T.A., Shaath N. i wsp. Food elimination based on IgG antibodies in irritable bowel syndrome: a randomized controlled trial. *Gut* 2004; 53: 1459–1464.
23. Host A., Husby S., Gjesing B. i wsp. Prospective estimation of IgG, IgG subclass and IgE antibodies to dietary proteins in infants with cow's milk allergy. Levels of antibodies to whole milk protein, BLG and ovalbumin in relation to repeated milk challenge and clinical course of cow's milk allergy. *Allergy* 1992; 47: 218–229.
24. Awazuhara H., Kawai H., Maruchi N. Major allergens in soybean and clinical significance of IgG4 antibodies investigated by IgE- and IgG4-immunoblotting with sera from soybean-sensitive patients. *Clin. Exp. Allergy* 1997; 27 (3): 325–332.
25. Erlinger T.P., Miller E.R., Charleston J. i wsp. Inflammation modifies the effects of a reduced-fat low-cholesterol diet on lipids results from the DASH-dodium trial. *Circulation* 2003; 7 (15): 150–154.
26. Ryan A.S., Nicklas B. J. Reductions in plasma cytokine levels with weight loss improve insulin sensitivity in overweight and obese postmenopausal women. *Diabetes Care* 2004; 27: 1699–1705.
27. Kopp C.W., Kopp H.P., Steiner S. i wsp. Weight loss reduces tissue factor in morbidly obese patients. *Obes. Res.* 2003; 11: 950–956.
28. Hanusch-Enserer U., Cauza E., Spak M. i wsp. Acute-phase response and immunological markers in morbid obese patients and patients following adjustable gastric banding. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2003; 27: 355–361.
29. Laimer M.E., Benbichler C.F., Kaser S. i wsp. Markers of chronic inflammation and obesity: a prospective study on the reversibility of this association in middle-aged women undergoing weight loss by surgical intervention. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2002; 26: 659–662.
30. Laimer M., Kaser S., Kranebitter M. i wsp. Effect of pronounced weight loss on the nontraditional cardiovascular risk marker matrix metalloproteinase-9 in middle-aged morbidly obese women. *Int. J. Obes. (Lond.)* 2005; 29: 498–501.
31. Millichap J.G., Yee M.M. The diet factor in pediatric and adolescent migraine. *Pediatr. Neurol.* 2003; 28 (1): 9–15.
32. Moller D.E. Potential role of TNF-alpha in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes. *Trends Endocrinol. Metab.* 2000; 11 (6): 212–217.
33. Lorenzo M., Fernández-Veledo S., Vila-Bedmar R. i wsp. Insulin resistance induced by tumor necrosis factor-alpha in myocytes and brown adipocytes. *J. Anim. Sci.* 2008; 86 (14 supl.): E94–E10.
34. Nieto-Vazquez I., Fernández-Veledo S., Krämer D.K. i wsp. Insulin resistance associated to obesity: the link TNF-alpha. *Arch. Physiol. Biochem* 2008; 114 (3): 183–194.
35. Holtmann M.H., Schütz M., Galle P.R. i wsp. Functional relevance of soluble TNF-alpha, transmembrane TNF-alpha and TNF-signal transduction in gastrointestinal diseases with special reference to inflammatory bowel diseases. *Gastroenterol.* 2002; 40 (8): 587–600.
36. Pender S.L., Breese E.J., Günther U. i wsp. Suppression of T cell-mediated injury in human gut by interleukin 10: role of matrix metalloproteinases. *Gastroenterol.* 1998; 115 (3): 573–583.
37. Monteleone G., MacDonald T.T., Wathen N.C. i wsp. Enhancing Lamina propria Th1 cell responses with interleukin 12 produces severe tissue injury. *Gastroenterol.* 1999; 117 (5): 1069–1077.
38. Lügering A., Schmidt M., Lügering N. i wsp. Infliximab induces apoptosis in monocytes from patients with chronic active Crohn's disease by using a caspase-dependent pathway. *Gastroenterol.* 2001; 121 (5): 1145–1157.
39. Gamble J.R., Harlan J.M., Klebanoff S.J. i wsp. Stimulation of the adherence of neutrophils to umbilical vein endothelium by human recombinant tumor necrosis factor. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1985; 82 (24): 8667–8671.
40. Carlos T.M., Harlan J.M. Leukocyte-endothelial adhesion molecules. *Blood* 1994; 84 (7): 2068–2101.
41. Hotamisligil G.S., Shargill N.S., Spiegelman B.M. Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity linked insulin resistance. *Science* 1993; 259: 87–91.
42. Hotamisligil G.S., Arner P., Caro J.F. i wsp. Increase adipose tissue expression of tumor necrosis factor-alpha in human obesity and insulin resistance. *J. Clin. Invest.* 1995; 95: 2409–2415.
43. Wilders-Truschnig M., Mangge H., Lieners C. i wsp. IgG antibodies against food antigens are correlated with inflammation and intima media thickness in obese juveniles. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes* 2008; 116 (4): 241–245.
44. Yang C.M., Li Y.O. The therapeutic effects of eliminating allergic foods according to food-specific IgG antibodies in irritable bowel syndrome. *Ahonghau Nei Ke Za Zhi* 2007; 46 (8): 641–643.
45. Bentz S., Hausmann M., Piberger H. i wsp. Clinical relevance of IgG antibodies against food antigens in Crohn's disease: a double-blind cross-over diet intervention study. *Digestion* 2010; 81: 252–264.
46. Alpaly K., Ertas M., Orhan E.K. i wsp. Diet restriction in migraine, based on IgG against foods: a clinical double-blind, randomised, cross-over trial. *Cephalgia* 2010; 30 (7): 829–837.