

# INTOLERANȚELE ALIMENTARE

**Dr. Adrian Alecu**



## **CUPRINS**

**Introducere**

**Tipuri de intoleranțe alimentare**

- a. Psihogene**
- b. Prin deficite enzimaticice**
- c. Prin efect direct**
- d. Imunologice**

**Sindromul de intestin permeabil**

**Când suspectăm o intoleranță alimentară**

**Gestionarea pacientului cu intoleranțe alimentare**

**Rolul anticorpilor IgG în dezvoltarea diferitelor patologii**

**Bibliografie**

## **INTRODUCERE**

Destul de puțin studiate până nu demult, intoleranțele alimentare sau sensibilitățile alimentare sunt un grup de tulburări de cauze diferite al cărui element comun este declanșarea unor tablouri clinice de simptome în urma consumului unui anumit aliment sau unei categorii de alimente.

În ultimii ani s-au pus la punct, cu ajutorul cercetărilor științifice în domeniu, protocoale de identificare și gestionare a intoleranțelor alimentare. Unele dintre informații sunt atât de recente încât încă nu au ajuns să fie cunoscute suficient nici de către unii medici.

Este important ca acest subiect să fie cunoscut de toate categoriile de personal medical pentru a se putea identifica din timp și în mod specific strategii pentru a oferi pacienților o calitate a vieții și un prognostic cât mai bun, prevenind complicații severe care pot să apară în timp în lipsa informațiilor importante.

## TIPURI DE INTOLERANTE ALIMENTARE

### Intoleranțele alimentare psihogene

Deși este destul de frecventă acest tip de intoleranță alimentară nu are o origine organică și de aceea nu este o adevărată intoleranță alimentară. Este vorba despre repulsia față de un anumit aliment, o senzație subiectivă de respingere pe care o persoană o poate resimți față de alimentul respectiv, fără ca în realitate acel aliment să producă vreun inconvenient la nivelul organismului.

Poate fi declanșată prin repulsia față de un anumit gust (prea dulce, prea amar, etc), un miros, o anumită consistență (gelatinos, lipicios etc) sau un anumit aspect vizual al alimentului respectiv (culoare, etc).

Apare mai frecvent la copii dar poate să apară și la adulți mai ales în corelație cu un eveniment neplăcut din trecut, de exemplu dacă a fost forțat să consume mult și des din alimentul respectiv în perioade stresante (de exemplu în perioada stagiului militar, în timpul unei boli cu dietă restrictivă, la școală)

Nu necesită intervenții de ordin medical însă este important să fie luată în considerare deoarece pacienții pot să o confunde cu o boală, de exemplu dacă prezintă greață la mirosul aceluia aliment. Pot chiar să apară fenomene psihosomatice sau somatizări, adică apariția de simptome fizice legate de evenimentele neplăcute din trecut corelate cu alimentul în cauză.

Un astfel de exemplu este apariția erupției herpetice la nivelul buzei atunci când pacientul “mănâncă ceva ce nu i-a căzut bine”, fenomen care nu are o corelație fiziopatologică reală și este de fapt o manifestare a efectului “nocebo”, inversul lui “placebo”, prin care pacientul fiind convins că va face herpes dacă nu îi place mâncarea are capacitatea de a-și provoca simptomele prin puterea convingerii și sugestiei. Este un subiect vast pe care îl vom aborda detaliat într-un alt material.

Există posibilitatea depășirii acesui tip de blocaje emoționale prin tehnici de corelare mentală, afirmații, vizualizări, tehnici de eliberare emoțională

## **Intoleranța alimentară prin deficite enzimatic**

Acest tip de intoleranțe alimentare se pot manifesta prin simptome variate și constituie un grup de afecțiuni care apar ca urmare a capacității reduse a organismului de a-și produce un anumit tip de enzimă.

Cele mai frecvente intoleranțe alimentare prin deficite enzimatic sunt intoleranța la lactoză, intoleranța la fructoză, intoleranța la histamină.

### Intoleranța la lactoză

Aceasta este cea mai cunoscută intoleranță alimentară însă dă frecvent naștere la confuzii chiar și în rândul medicilor. Lactoza este zahărul din lapte, cel care îi dă gustul caracteristic dulceag.

Intoleranța la lactoză apare prin capacitatea insuficientă a organismului de a produce enzima numită lactază, enzimă al cărei rol este de a descompune lactoza, un dizaharid, în cele două monizaharide din care este alcătuită, glucoza și galactoza.

Multe persoane fac confuzie (prin lipsa de informare suficientă) între intoleranța la lactoză și intoleranța la proteine din lapte, care apare prin anticorpi față de proteinele din lapte și despre care vom vorbi la capitolul de intoleranțe alimentare prin mecanism imunologic

Revenind la enzime, intestinul uman nu este capabil să absoarbă dizaharide sau polizaharide, doar monozaharide. De aceea este nevoie de enzime care să descompună dizaharidele în monozaharide. Dizaharidele sau polizaharidele nedescompuse rămân în tractul digestiv și odată ce ajung în colon produc fermentație și prin aceasta cresc producția de gaze, dar în plus și intensifică peristaltismul intestinal putând astfel să producă dureri colicative (crampe) și tranzit intestinal accelerat cu apariția diareei. Pe acest efect se bazează unele laxative (lactuloza sirop sau manitolul), efect cunoscut și menționat și pe eticheta unor produse bogate în polizaharide neresorbabile, de multe ori îndulcitori (xilitol, maltitol, eritritol, sorbitol).

Același fenomen are loc în cazul lactozei. Dacă organismul nu produce lactază, enzima care ar trebui să descompună lactoza, aceasta va rămâne în intestin și va declanșa simptomele specifice, care întotdeauna se vor localiza la nivel digestiv:

balonare, crampe, diaree. Prin comparație, intoleranța la proteinele din lapte, care apare prin anticorpi specifici, nu prin deficit de enzimă, poate să declanșeze simptome la orice nivel în organism (erupții pe piele, cefalee, etc). Acesta este unul din criteriile de diferențiere al tipului de intoleranță atunci când pacientul relatează simptome care apar în mod repetat după consumul de lapte sau lactate.

Particularitatea intoleranțelor prin deficite enzimatică în general, deci și a intoleranței la lactoză, este că declanșarea simptomelor poate varia în funcție de cantitatea de aliment consumată și în funcție de durata pe care se întinde consumul repetat. Acest fenomen are loc datorită faptului că în multe situații organismul are o capacitate de a produce enzima, însă această capacitate este diminuată față de alte persoane sau limitată.

Astfel, după o pauză semnificativă de la consumul lactozei, de ordinul săptămânilor, pacientul poate consuma lactoză chiar și în mod repetat, fără să aibă simptome, până ce rezerva de lactază este epuizată și dintr-o dată apar simptomele, la un consum similar cu cel din zilele anterioare.

Acest fenomen este derutant pentru pacienți deoarece poate fi dificil să coreleze de fiecare dată simptomele cu consumul, însă este important pentru cadrele medicale să îl cunoască și să îl înțeleagă, pentru a putea explica pacientului ce se întâmplă și ce are de făcut.

Metoda de diagnostic cea mai relevantă pentru această afecțiune este testul de provocare la lactoză. Lactoza este un praf alb solubil care se poate achiziționa din farmacie. Procedura testului este următoarea:

1. Pacientul se prezintă nemancat de 12 ore și nu va mânca nimic pe toată durata testului. Este permis doar consumul de apă plată
2. Se măsoară glicemia bazală, înaintea testului
3. Bea 25 grame lactoză dizolvată în apă plată (1 pahar)
4. Se măsoară glicemia din jumătate în jumătate de oră în primele 2 ore. În mod normal glicemia trebuie să crească cu minim 20 mg/ml. In cazul intoleranței la lactoză prin deficit enzimatic (lipsa lactazei care descompune lactoză în glucoză și galactoză) glicemia nu crește iar testul se consideră pozitiv.
5. Pacientul urmărește și apoi comunică simptome abdominale sau digestive în 24 de ore de la ingestia lactozei (daca apar: balonare, diaree, disconfort abdominal, crampe)

În lipsa posibilității de măsurare a glicemiei testul se poate considera pozitiv dacă în decursul orelor care urmează după ingestia lactozei apar oricare din simptomele abdominale caracteristice, înainte ca pacientul să consume alt aliment. Există și cazuri în care simptomele nu apar și de aceea este preferabil să se apeleze la măsurarea glicemiei.

Există și posibilitatea determinării prin analiză genetică din sânge a riscului de intoleranță la lactoză însă această investigație nu este suficient corelată cu manifestările clinice deoarece cei mai mulți pacienți cu testul genetic pozitiv au un deficit parțial și ajung să tolereze consum rar sau cantități mici de lactoză.

Pentru tratamentul intoleranței la lactoză există în două posibilități:

1. Evitarea consumului de lactoză sau tatonarea ritmului și cantității tolerate în mod individual de fiecare pacient
2. Administrarea de suplimente enzimatică cu conținut de lactază, care se pot găsi în farmacii, la fiecare masă cu conținut de lactoză

Pentru ambele variante este important să se cunoască care sunt alimentele cu conținut în lactoză:

- cel mai mare conținut în lactoză îl are laptele dulce, de aceea și este cel mai puțin tolerat
- toate celelalte lactate în formă lichidă conțin lactoză, deoarece lactoză este solubilă și persistă în apa din lactate: iaurt, sana, kefir; acestea conțin o cantitate ceva mai mică de lactoză decât laptele deoarece lactoză este parțial degradată de enzimele bacteriilor cu care sunt fermentate, de aceea unii pacienți le pot tolera parțial; smântâna și frișca provin din componenta lipidică a laptelui dar totuși conțin suficient de mult din apa în care este dizolvată lactoză, deci vor fi evitate.
- Derivatele din lapte în formă solidă conțin foarte puțină lactoză și de aceea pot fi tolerate de cele mai multe ori dar nu sunt tolerate de pacienții cu deficit foarte sever de lactază: brânzeturi, unt.

Există și lapte fără lactoză, acesta fiind obținut prin adăugarea de lactază. Poate fi consumat atunci când se confirmă intoleranța la lactoză și nu este prezentă intoleranța la proteinele din lapte, despre care vom vorbi mai târziu.

## Intoleranța la fructoză

Există două tipuri de intoleranță la fructoză, unul ereditar, mai rar, și unul prin malabsorbție, foarte frecvent.

Intoleranța ereditară la fructoză este un tip de intoleranță mai rar întâlnit și apare prin deficit al enzimei numită aldolaza.

Simptomele pot fi severe, se manifestă timpuriu, în perioada diversificării alimentației la bebeluși cu introducerea fructelor: vărsături, crampe abdominale, balonări, diaree, hipoglicemie, icter, convulsii, uneori atât de severe încât pot duce la deces.

Diagnosticul se pune în principal prin urmărirea glicemiei în scădere după consumul de fructoză, spre deosebire de glicemia stagnantă după consumul de lactoză la pacienții cu intoleranță la lactoză și glicemia în creștere după lactoză la persoanele sănătoase. Este posibilă și identificarea creșterii nivelului de acid uric și afectarea parametricol hepatice și renali (bilirubina, transaminaze, creatinina, uree)

Intoleranța la fructoză prin malabsorbție este al doilea tip de intoleranță la fructoză, mult mai frecventă. Apare frecvent și la adulți și are cauze încă insuficient clarificate însă un rol decisiv îl poate avea afectarea florei intestinale (a microbiotei), de multe ori în urma folosirii exagerate a antibioticelor fără a fi urmate de cure probiotice prelungite.

Microbiota este alcătuită dintr-un număr foarte mare de specii de bacterii care trăiesc în mod normal în intestin și au roluri foarte importante în digestie, absorbție și chiar în producerea de substanțe necesare omului (vitamine, enzime). Dezechilibrele apărute prin creșterea numărului unora și scăderea altora dintre aceste bacterii sau prin colonizarea cu bacterii străine din exterior, fără rol probiotic se pot manifesta prin variate tulburări digestive printre care și sindromul de malabsorbție (absorbție deficitară a nutrienților).

Fructoza insuficient absorbită rămâne în intestin provocând simptome ca balonare, dureri abdominale, diaree.

Este important de reamintit faptul că zahărul (zaharoza) este format din glucoză și fructoză și chiar dacă intestinul este capabil să producă enzima necesară descoperirii zaharozei este posibil ca fructoza astfel formată să nu se absoarbă dacă este prezent sindromul de malabsorbție.



În aceste condiții este importantă evitarea alimentelor care conțin fructoză (fructe, dulciuri pentru diabetici pe bază de fructoză) dar și zahărul în general.

### Intoleranța la histamină

Acesta este un tip de intoleranță destul de frecvent întâlnit și de foarte multe ori confundat cu alergiile, chiar și de către medici.

Histamina este o substanță cu efect vasodilatator produsă în corp, stocată în mastocite și eliberată ca mediator în procesul inflamator declanșat prin mecanism alergic în cadrul alergiei de tip 1, alergiile binecunoscute mediate prin anticorpi de tip IgE.

Manifestările clinice ale excesului de histamină în corp sunt astfel similare alergiilor dar uneori și migrenelor:

- cefalee de multe ori cu caracter pulsant sau compresiv, ameliorată la recedatorată vasodilatației excesive produsă la nivel cerebral
- erupții cutanate caracteristice cu aspect de urticarie, papule înroșite, pruriginoase, care se agravează la scărpinat
- manifestări ca de rinoconjunctivită alergică: rinoree apoasă, lăcrimare, prurit la nazal, ocular, palatin, auricular sau faringian, strănut, obstrucție nazală.
- în cazuri severe angioedem, umflarea unei buze sau altor zone ale corpului sau chiar a mucoasei laringelui cu pierderea vocii și risc de asfixie

Histamina poate fi însă produsă și în afara corpului, de microorganisme prin fermentarea sau maturarea diferitelor alimente, sau se poate regăsi în diferite alimente de origine vegetală:

- brânzeturi fermentate sau maturate: parmezan, tilsit, gouda, emmentaler, gorgonzola, camembert, etc
- mezeluri maturate: pastramă, prosciutto, salam uscat
- murături și băuturi fermentate (vin, bere, cidru, sampanie, prosecco, socată)
- roșii, vinete, fasole, avocado

Tot prin mecanismul fermentării, histamina poate fi produsă chiar de către microorganismele din intestinul uman, în cazul dezechilibrului microbiotei (flora intestinală)

În mod normal, histamina în exces, produsă sau ajunsă în organism din surse exterioare, este descompusă în corp de o enzimă numită diaminoxidaza. Deficitul acestei enzime duce la apariția intoleranței la histamină, manifestată așa cum am spus similar alergiilor, fără să existe însă un mecanism alergic.

Deficitul de diaminoxidază poate fi ereditar sau poate fi dobândit. Cel dobândit poate apare în urma consumului de alcool sau medicamente inhibitoare ale producției de diaminoxidaza (cele mai cunoscute fiind acidul acetilsalicilic, metamizol, verapamil, propafenona, acetilcisteina, ambroxol, multe antibiotice, metoclopramid) sau datorită inflamației intestinale produse de dereglări ale microbiotei, care pot inhiba producția diaminoxidazei la nivelul celulelor intestinale.

Deficitul de diaminoxidază ereditar se determină prin analiză genetică din celule ale epiteliului bucal (raclat).

Deficitul de diaminoxidază dobândit se determină prin activitatea diaminoxidazei, din sânge. Această analiză este obligatorie pentru a face diferența între alergie și deficit de diaminoxidază, două boli cu cauze total diferite dar cu simptome care pot fi identice.

Astfel, deficitul de diaminoxidază constituie de multe ori explicația prezenței simptomelor de alergie la pacienți cu teste alergologice negative și cu nivel normal al IgE (imunoglobulina E)

Tot prin această analiză se poate astfel descoperi cauza unor migrene și astfel se pot lua măsuri pentru prevenirea lor, în condițiile în care chiar unele din antialgicele folosite în migrene pot avea efect agravant prin inhibarea diaminoxidazei.

Tratamentul intoleranței la histamină constă în primul rând în excluderea surselor alimentare de histamină menționate mai sus, cel puțin până la refacerea rezervelor enzimatic, după care pacientul poate tatona ritmul și cantitatea tolerată din aceste alimente, la fel ca în intoleranța la lactoză.

Pentru limitarea simptomelor histaminice pot fi utile medicamentele antihistaminice, pe termen scurt până la aplicarea măsurilor nutriționale sau în puseele acute.

În paralel este utilă refacerea microbiotei prin cure prelungite de probiotice (saptamani).

În cazul eșecului acestor măsuri (prin lipsa complianței pacientului, care de multe ori nu respectă indicațiile nutriționale) se poate apela la suplimente alimentare care conțin diaminoxidază sub formă de capsule. Acestea se vor lua pe termen lung la fiecare masă cu posibil conținut de histamină, sau de 3 ori pe zi în situațiile în care se deduce că histamina este produsă în intestin prin dezechilibrul microbiotei. După perioade de câteva luni de folosire a acestor suplimente este posibil ca rezervele enzimatiche proprii se refacă prin economisire și pacientul să înceapă să tolereze parțial histamina.

### **Intoleranța alimentară prin efect direct**

Există posibilitatea ca unele alimente să producă simptome directe datorate anumitor constituenți proprii care acționează direct asupra diferitelor organe în condițiile unei sensibilități tisulare directe sau condiții favorizante locale.

În aceste condiții pot apare simptome specifice corelate direct cu consumul alimentelor respective. Câteva exemple relevante sunt redată mai jos, fără a putea însă o listă completă:

- gastrite sau esofagite – intoleranța subiectivă la alimente acide sau picante sau la cantități mari de alimente prin apariția pirozității, a durerilor epigastrice cu caracter de arsură sau crampă, regurgitărilor
- colecist hipoton – intoleranța la alimente bogate în grăsimi, ceapa, usturoi, prajeli date de incapacitatea unui colecist de a se contracta suficient încât să elibereze bila necesară digestiei grăsimilor, declansând dureri în hipocondrul drept, balonări, eructații, senzație de greutate abdominală
- hemoroizi – agravare după consum de condimente iuți sau excese alimentare
- tahicardie sau valori tensionale ridicate – după consum de cafea sau alcool
- efecte secundare ale diferitelor medicamente (tuse după captopril, greață sau coșmaruri după antibiotice, amețală după metoclopramid, etc)

Acestea sunt doar exemple, pentru înțelegerea categoriei de intoleranță, lista putând continua cu multe altele.

Această categorie de intoleranțe se poate gestiona în mod direct prin dieta corespunzătoare bolii respective, evitarea alimentelor sau substanțelor provocatoare de simptome.

### **Intoleranțe alimentare imunologice**

Aceasta este categoria cea mai complexă de intoleranțe sau sensibilități alimentare, atât prin complexitatea mecanismelor cât și prin larga extindere a spectrului de manifestări clinice care pot apare.

Acest tip de intoleranțe alimentare au în comun faptul că apar printr-o reacție de respingere a organismului față de un component al unui aliment datorită considerării acelu component un agresor.

Ca o abordare generală, unul din rolurile principale ale sistemului imunitar este de a asigura securitatea organismului prin rezistența față de agresori biologici cum ar fi virusi, bacterii, fungi, pe scurt microorganisme. Pentru aceasta după fiecare contact cu un microorganism (infecție) corpul va dezvolta o memorie celulară și își va crea mecanisme pentru ca la următoarea întâlnire cu acel microorganism să îl poată distruge, prin anticorpi (imunitate umorală) sau prin celule ucigașe (imunitate celulară).

În anumite cazuri componente proteice din alimente seamănă cu componente ale unor microorganisme iar dacă organismul a fost anterior sensibilizat față de acel microorganism va reacționa la contactul cu alimentul ca și cum ar fi o agresiune infecțioasă, declanșând mecanismele de apărare, printre care și inflamația.

Acest fenomen este posibil și dacă sistemul imunitar ajunge să se sensibilizeze direct față de o componentă proteică a unui aliment, fenomen posibil în condițiile în care proteina respectivă ajunge direct în circulația sanguină. Memoria sistemului imunitar acceptă în circulație doar proteinele proprii ale organismului, orice proteină străină fiind considerată agresor, microorganism. Acesta este mecanismul pe care se bazează vaccinurile, se introduc direct în corp proteine extrase din microorganisme iar sistemul imunitar va produce anticorpi fără să facă boala respectivă, fiind astfel pregătit din punct de vedere imunologic pentru un eventual contact viitor cu microorganismul respectiv.

Se știe că proteinele din alimente nu se absorb prin peretele intestinului, deci în mod normal nu ar avea cum să ajungă direct în circulație, fiind necesară întâi descompunerea lor în aminoacizi prin exzimele proteolitice din tractul digestiv.

Totuși acest fenomen devine posibil atunci când sunt prezente leziuni ale epiteliului intestinal (în cazul alimentelor) sau leziuni ale epiteliului respirator (în cazul alergenilor ambientali, polenuri, praf, etc). Astfel proteinele din exterior ajung să fie preluate direct în circulație prin leziunile sau microfisurile membranelor epiteliale.

Leziuni ale epiteliului digestiv apar frecvent după consum de alimente foarte iritante (combinație de condimente iuți, alcool, băuturi carbogazoase), în dezechilibre severe ale microbiotei (după antibiotice), în infecții intestinale (enterocolite) sau după intervenții chirurgicale pe tractul digestiv. Alimentele consumate în timpul acestor episoade au potențialul de a deveni sursa viitoarelor intoleranțe alimentare prin mecanism imunologic pentru că pot ajunge direct în circulație fiind imediat considerate de către sistemul imunitar ca străine sau potențiali agresori microbiologici (a se vedea și capitolul Sindromul intestinului permeabil).

Odată declanșat mecanismul de respingere imunologică față de proteinele unui aliment, de fiecare dată când se va consuma alimentul respectiv sistemul imunitar va reacționa prin inflamație, care se poate manifesta oriunde în corp, de cele mai multe ori sediul manifestării fiind un organ care mai este afectat sau sensibilizat de o altă problemă sau care este predispus genetic la a se îmbolnăvi ușor. Localizarea manifestărilor depinde și de tipul de mecanism imunologic declanșat.

În funcție de mecanismele imunologice declanșate intoleranțele alimentare imune se împarte în 4 subcategorii de hipersensibilități numerte de la 1 la 4, cu completarea mai recentă a hipersensibilității de tip 5 ca un sub-tip al tipului 2.

Cele mai frecvent incriminate alimente în apariția intoleranțelor alimentare prin mecanisme imunologice sunt glutenul, proteinele din lapte, proteinele din ou (mai ales albuș), drojdia.

După cum am menționat, intoleranța față de proteinele din lapte diferă complet de intoleranța la lactoză, generând confuzii.

De asemenea confuzii pot apare în cazul variatelor tipuri de intoleranțe la gluten, proteina din cereale, dintre care cea mai cunoscută este boala celiacă, descrisă mai jos la subcapitolul „Hipersensibilitate tip 4”, însă sunt posibile intoleranțe

nonceliace la gluten prin oricare din mecanismele de hipersensibilitate tip 1, 2, 3. Detalii despre mecanismele acestora se pot regăsi în continuare.

### Hipersensibilitatea de tip 1

Aceasta este alergia tipică, binecunoscută, întâlnită frecvent în practică, manifestată direct prin reacția antigen-anticorp, antigenul fiind o proteină străină (aliment, polen, mucegai, substanțe, etc). Organismul este sensibilizat prin apariția anticorpilor tip IgE specifici față de proteina respectivă, anticorpi cu efect rapid și exprimare prin eliberarea histaminei din mastocite. Rolul histaminei ar fi de a crește fluxul de sânge în regiunea afectată în așa fel încât mai multe celule inflamatorii să poate fi aduse la locul presupusei agresiuni pentru a neutraliza agresorul. Nefiind vorba de un agresor ci de o proteină banală dintr-un aliment altfel inofensiv, organismul ajunge să își declanșeze degeaba inflamația, consumând astfel resurse și generând simptome neplăcute:

- cefalee de multe ori cu caracter pulsant sau compresiv, ameliorată la recedatorată vasodilatației excesive produsă la nivel cerebral
- erupții cutanate caracteristice cu aspect de urticarie, papule înroșite, pruriginoase, care se agravează la scărpinat
- manifestări ca de rinoconjunctivită alergică: rinoree apoasă, lăcrimare, prurit la nazal, ocular, palatin, auricular sau faringian, strănut, obstrucție nazală.
- în cazuri severe angioedem, umflarea unei buze sau altor zone ale corpului sau chiar a mucoasei laringelui cu pierderea vocii și risc de asfixie

Diagnosticul hipersensibilității de tip 1 se face prin identificarea anticorpilor specifici față de proteina alimentară implicată prin paneluri de alergeni IgE sau testare cutanată (pricktest), creșterea numărului de eozinofile, creșterea nivelului total de IgE (imunoglobulina E)

Din punct de vedere clinic devine sugestiv un diagnostic de hipersensibilitate de tip 1 atunci când manifestările descrise mai sus (sau o parte din ele) apar la scurt timp după ingestia sau chiar contactul cu un anumit aliment, de cele mai multe

ori sub o oră, pot dispărea de la sine în câteva ore și cedează rapid la antihistaminice sau corticoizi, fără a mai reapărea după tratament.

Dacă simptomele tind să reapărea pe perioade mai lungi (mai multe zile), fără a se menține expunerea la alergen trebuie luată în considerare posibilitatea prezenței deficitului de diaminoxidază (descriș anterior).

### Hipersensibilitatea de tip 2

Acest tip de mecanism imunologic este mai rar întâlnit în domeniul intoleranțelor alimentare dar trebuie luat în considerare. Se mai numește și citotoxicitate anticorp-dependență, datorită faptului că autoanticorpi se leagă de propriile celule pe care nu le mai recunosc ca proprii ducând la distrugerea lor.

Reacția imună de hipersensibilitate de tip 2 se dezvoltă ca răspuns la alterări ale celulelor care astfel ajung să fie considerate străine de către sistemul imunitar. Cele mai frecvente cauze ale alterărilor celulare includ medicamente (de exemplu antibiotice), dar și agenți microbiologici (viruși, bacterii) și fragmente proteice din alimente.

Molecula străină se leagă de suprafața celulelor ducând la modificarea structurii ei antigenice. Acest lucru direcționează sistemul imunitar să recunoască antigenele celulare modificate ca fiind străine declanșând producerea de auto-anticorpi direcționați către noile antigene de pe propriile celule afectate.

Astfel anticorpii de tip IgG (mai lenți) sau IgM (mai rapizi) se leagă de celulele afectate și le distrug prin două mecanisme posibile:

- fără inflamație
  - prin activarea complementului și liza celulară directă,
  - prin activarea macrofagelor care vor fagocita („înghiți”) și neutraliza astfel celula alterată,
  - prin activarea limfocitelor NK (Natural killer) urmată de liza celulelor, citotoxicitate anticorp-dependență mediată celular
- cu inflamație - prin activarea neutrofilelor și a celorlalți mediatori ai inflamației, care vor distruge celulele alterate imunologic.

Boli cu mecanism prin hipersensibilitate de tip 2 sunt anemia hemolitică autoimună, purpura trombocitopenică autoimună, pemfigus, febra reumatică.

O variantă particulară a hipersensibilității tip 2 (clasificată de unii autori ca hipersensibilitate tip 5, mai recent descoperită) se poate manifesta fără distrugerea celulelor afectate, în situația în care afectarea imunologică are loc la nivelul receptorilor celulelor. În acest caz se vor produce autoanticorpi față de receptorii celulari, acești anticorpi devenind astfel stimulatori sau inhibitori ai receptorilor respectivi, având ca efect activarea răspunsului celulei la stimularea receptorilor sau blocarea răspunsului celular prin ocuparea receptorilor.

Pentru exemplificare, printr-un astfel de mecanism stimulator se manifestă boala Basedow, în care auto-anticorpi față de receptorii celulelor tiroidiene ajung să stimuleze necontrolabil producția de hormoni tiroidieni cu apariția tireotoxicozei.

În mod invers, în miastenia gravis, auto-anticorpii se leagă de receptorii de acetilcolină din sistemul nervos, îi țin ocupați și astfel acetilcolina nu își mai poate exercita efectul stimulator, conducând la apariția slăbiciunii musculare caracteristică bolii.

Pentru diagnosticul de laborator al intoleranțelor alimentare prin mecanism de hipersensibilitate de tip 2 se pot lua în considerare testele de aglutinare a leucocitelor în contact cu alergenii, extracte proteice purificate din alimente (testul Alcat, testul Cytolisa, testul LeucoTRACE sau altele similare), fără a avea însă o corelare exactă cu acest mecanism.

### Hipersensibilitatea de tip 3

Acesta este mecanismul pentru categoria cea mai frecventă dar și cea mai complexă de intoleranțe alimentare. De aceea am dedicat un capitol special separat aspectelor de cercetare științifică dezvoltat după această secțiune.

Mecanismul de apariție este parțial similar cu cel din hipersensibilitatea de tip 1 cu diferența că anticorpii prin care reacționează organismul sunt de tip IgG (imunoglobuline G) în loc de IgE iar patologia nu apare prin eliberarea de histamină ci prin acumularea în țesuturi a complexelor imune antigen-anticorp IgG, care duc la afectarea funcționării țesutului respectiv prin activarea complementului, neutrofilelor și monocitelor și declanșarea unei inflamații cronice.



După expunerea la antigen (care poate fi un virus sau bacterie, o moleculă de medicament, un antigen ambietal sau o proteină dintr-un aliment, sau chiar o proteină proprie a organismului față de care a apărut o reacție autoimună), sistemul imunitar răspunde prin crearea de anticorpi după 4-10 zile. Anticorpul reacționează cu antigenul, formând complexe imune antigen-anticorp care circulă și pot trece prin pereții vasculari în țesuturi

Odată ajunse în țesuturi aceste complexe imune pot iniția fixarea și activarea complementului cu apariția astfel a reacției inflamatorii. Se produce un aflux de leucocite polimorfonucleare și macrofage la locul depunerii, declanșând deteriorarea țesutului prin eliberarea enzimelor proteolitice.

În funcție de sediul depunerii de complexe imune, se pot dezvolta simptome de vasculită (vase de sânge), artrită (articulații), glomerulonefrită (rinichi), acnee, dermatite sau psoriazis (piele), boli inflamatorii intestinale ca boala Crohn sau rectocolita ulcerohemoragică (intestin), etc.

Este de asemenea frecventă apariția unor simptome nespecifice multiorganice care derutează medicul și fac dificilă stabilirea diagnosticului (tuse, balonări, astenie, cefalee, mialgii, nervozitate, depresie, variații ale greutății, și multe altele).

Este caracteristic faptul că simptomele apar la câteva ore sau zile după ingestie și pot persista zile sau săptămâni, datorită reacției și evoluției lente caracteristice anticorpilor de tip IgG (acest tip de anticorpi este responsabil și pentru imunitatea de durată după infecții virale, de exemplu rubeolă, rujeolă, varicelă)

Este posibil ca simptomele să dispară în 5-8 săptămâni după excluderea alimentului declanșator din dietă în situația în care sunt provocate de reacția inflamatorie dată de depunerea complexelor imune antigen-anticorp.

Există însă situații în care tabloul simptomatic este provocate de reacții imune secundare prin apariția de autoanticorpi față de țesutul inflammat, mai exact boli autoimune. În astfel de cazuri este necesară excluderea alimentelor declanșatoare pe termen lung.

Diagnosticul se stabilește prin identificarea în laborator a anticorpilor IgG specifici față de proteinele din diferite alimente. Este recomandabilă determinarea precisă a anticorpilor IgG prin metoda Elisa (testul Imupro).

Legat de dozarea anticorpilor IgG specifici față de alimente este necesară o precizare, pentru evitarea confuziilor care apar în prezent în domeniul alergologiei și imunologiei:

Există 4 tipuri de anticorpi IgG: 1, 2, 3, 4 (fără nicio legătură cu cele 4 tipuri de hipersensibilitate imună). Dintre aceștia subtipurile IgG1, IgG2 și IgG3 au capacitatea de a declanșa inflamația și procesele patologice iar IgG4 are proprietăți antiinflamatorii, protectoare. S-a descoperit că creșterea anticorpilor tip IgG4 se asociază cu creșterea toleranței la alergeni în alergია de tip 1 (manifestată prin anticopri IgE). Cu alte cuvinte atunci când un tratament alergologic de desensibilizare este eficient într-o alergie în care sunt prezenți anticorpii IgE față de un aliment, atunci se va observa creșterea anticoprilor IgG4 față de acel aliment, corelată cu ameliorarea progresivă a simptomelor alergiei. Este mecanismul prin care organismul își compensează alergია.

Există pe piața medicală teste de intoleranță alimentară (neacceptate științific și greșit interpretate) care dozează doar anticorpii IgG4 pretinzând că prezența lor implică existența unei intoleranțe alimentare. Acest lucru este fals, așa cum am menționat, iar adevărul este că prezența lor indică răspunsul favorabil la alergία.

Pentru identificarea intoleranțelor alimentare prin anticorpi IgG este importantă identificarea subtipurilor IgG 1, 2 și 3 care au proprietăți proinflamatorii și de aceea testele valide sunt cele care dozează totalitatea anticorpilor IgG (în condițiile în care nu există teste selective IgG1, 2, 3 iar IgG4 ocupa doar 3,7% din totalul IgG)

Cercetările au arătat că este necesar să fie prezenți anumiți factori pentru a induce o reacție inflamatorie sistemică: IgG, antigenul, neutrofilele și receptorii IgG. Pentru a induce simptome sau boli specifice, complexe imune trebuie să fie depozitate în țesutul în care acestea conduc la reacții inflamatorii locale. Simptomele specifice nu depind în mod necesar de cantitatea de IgG prezentă, dar depind de cantitatea de molecule de adeziune tisulară prezente.

#### Hipersensibilitatea de tip 4

În această subcategorie reacția imunitară citotoxică este mediata celular direct prin activarea de către antigen a eozinofilelor, monocitelor și limfocite T, fără implicarea anticorpilor.

Celulele imunitare activate duc la apariția întârziată (în 2-3 zile) a unei reacții inflamatorii cu apariția ulterioară a macrofagelor al cărui rol este să fagociteze antigenele străine.

Antigenele pot fi proteine alimentare, antigeni ambientali, metale, medicamente, substanțe industriale sau din gospodărie.

Manifestările clinice sunt variate, imprevizibile, putând consta în boli autoimune ca scleroza multiplă, dermatite de contact, și multe altele. De cele mai multe ori este vorba de manifestări cronice, greu de indentificat prin criterii clinice, corelarea cu consumul de alimente nefiind evidentă întotdeauna.

Diagnosticul se face prin aplicarea pe piele a unor plasturi cu antigeni care se lasă timp de 2-3 zile în așteptarea posibilei apariții a unei reacții locale de tip eczemă.

Se poate lua în considerare și metoda de laborator prin testul de transformare limfoblastică (LTT), o analiza pretențioasă și greu accesibilă prin faptul că sângele trebuie prelucrat în foarte scurt timp după recoltare și analiza este disponibilă în foarte puține laboratoare.

O mențiune specială este necesară pentru boala celiacă, cea mai cunoscută formă de hipersensibilitate la gluten.

Boala celiacă este o boală autoimună care este declanșată de gluten, proteină prezentă în multe tipuri de cereale (grâu, secară, orz, ovăz, alac, spelta, kamut). Apare la indivizii predispuși genetic și are ca rezultat o enteropatie cu durată pe tot parcursul vieții. Prin urmare, nu este o alergie.

Auto-antigenul din boala celiacă este complexul format de glutenul din alimente (mai exact o porțiune peptidică din gluten numită gliadină) și transglutaminaza tisulară, o enzimă din peretele intestinului subțire. Acest antigen este fagocitat de către macrofage la nivelul peretelui intestinal și produce activarea limfocitelor T. Mai departe limfocitele T se pot activa declanșând reacții inflamatorii (prin TNF alfa și interferon gamma) și apoi distrucții progresive la nivelul membranei intestinale. Consecutiv, prin intermediul limfocitelor B apare producția de anticorpi împotriva membranei intestinale lezate (anticorpi tip IgA și IgG anti-endomisium și anti-transglutaminază tisulară) precum și anticorpi anti-gliadină.

Identificarea în sânge a acestor tipuri de anticorpi se folosește ca metodă de diagnostic rapid pentru boala celiacă, iar diagnosticul de certitudine implică și

rezultatul histopatologic din biopsia de mucoasă intestinală care arată distrucția vilozităților intestinale, hipertrofie criptică și infiltrat inflamator.

Există o predispoziție genetică a anumitor pacienți de a dezvolta boala celiacă, numai purtătorii tipurilor de molecule HLA DQ2, DQ7 sau DQ8 deoarece doar acestea se pot lega de gluten și îl pot prezenta sistemului imunitar.

Cu o prevalență estimată între 0,06-1%, boala nu este foarte frecventă în schimb gravitatea ei și dispariția completă a simptomelor după excluderea glutenului din alimentație au făcut-o foarte populară. Datorită acestei boli au apărut pe piață o mulțime de preparate certificate „fără gluten”.

Totuși datorită insuficienței cunoașterii a variatelor mecanisme imunologice de apariție a intoleranțelor alimentare încă nu este clarificat nici în rândul profesioniștilor din domeniul sănătății că există și intoleranță non-celiacă la gluten, care se declanșează prin hipersensibilități de tip 1, 2, sau 3, descrise anterior.

Inflamația cronică a membranei mucoase indusă de gluten din intestinul subțire provoacă simptome clinice care variază de la asimptomatice sau ușoare până la forme severe. Pacienții cu simptome tipice reprezintă doar vârful aisbergului. Pacienții celiaci pot dezvolta următoarele simptome:

- Simptome generale: scădere ponderală, oboseală, dificultăți în concentrare, depresie, anemie
- Tractul gastro-intestinal: balonări, diaree, greață, dureri de stomac, vărsături, sindrom de malabsorbție
- Sistem musculo-scheletal: artralgii, mialgii, osteoporoză, convulsii
- Piele și păr: edeme, dermatită herpetiformă, alopecie
- Cavitate bucală: stomatita aftoasă, hipoplazia smalțului, senzație de arsură a limbii
- Sistem endocrin: infertilitate, avort spontan repetat

Este frecventă asocierea bolii celiace cu alte boli autoimune cum ar fi diabet zaharat tip 1, boala Sjogren, tiroidită Hashimoto, hepatopatie autoimună, scleroză multiplă, etc.

Se consideră în prezent că distrucția membranei intestinale este produsă direct de limfocitele T activate, ceea ce duce la încadrarea acestui tip de boală în categoria de hipersensibilitate de tip 4, mediată celular. Apariția anticorpilor descriși

anterior este secundară procesului de distrucție tisulară și poate fi responsabilă de complicațiile bolii celiace sau de apariția bolilor autoimune cu care se poate asocia, suprapunând astfel reacții de hipersensibilitate de tip 2 sau 3.

## **SINDROMUL DE INTESTIN PERMEABIL**

Apariția unei permeabilități anormale a membranei intestinale este atât o consecință cât și o cauză a intoleranțelor alimentare. Acest fenomen este denumit sindrom de intestin permeabil (“Leaky gut” în limba engleză, însemnând „intestin prin care apar scurgeri”).

În mod normal alimentele suferă procese de degradare controlată în intestin înainte de a putea fi absorbite. Am menționat anterior că polizaharidele trebuie descompuse în monozaharide de către enzime care trebuie să fie prezente în intestin. Monozaharidele pot trece prin membrana celulelor epitelului intestinal (enterocite) fiind absorbite în circulație.

De asemenea lipidele trebuie emulsionate sub formă de microparticule cu ajutorul sărurilor biliare, aceste microparticule putând fi absorbite prin membrana enterocitelor.

În mod asemănător proteinele (care au structura unor lanțuri formate din mai mulți aminoacizi) sunt degradate de către enzimele proteolitice până la stadiul de aminoacizi sau oligopeptide (secvențe de 2-3 aminoacizi) care pot fi transportate prin membrana enterocitelor pătrunzând firesc în circulație. Aminoacizii și oligopeptidele sunt recunoscute și tolerate de către sistemul imunitar.

Epiteliul intestinal este expus zilnic nu numai la componentele alimentelor (care de multe ori au un efect iritant propriu, de exemplu alcool, condimente iuți), ci și la viruși, bacterii, drojdii, mucegaiuri și numeroase substanțe toxice cu potențial activator imuologic. Acestea includ aditivi alimentari, metale din alimente sau din materiale dentare, diferite medicamente și alte substanțe străine ingerate oral. Sistemul imunitar asociat cu intestinul, împreună microbiomul intestinal (flora microbiologică foarte complexă care trăiește în mod normal în intestin contribuind la digestie), au grijă permanent ca membrana intestinală să rămână intactă (integritatea mucoasei).

Atunci când există o tulburare a barierei intestinale datorită factorilor iritanți ai membranei intestinale (intestin permeabil), stimulatorii imunogenici menționați sau chiar fragmente de proteine alimentare insuficient degradate în aminoacizi sau oligopeptide pot pătrunde din ce în ce mai mult în straturile mucoasei. Sistemul imunitar nu va recunoaște fragmentele de proteine nedegradate și le va considera agresori. Această confruntare crescută cu substanțele străine are ca rezultat activarea mecanismelor de apărare imunologică.

În afară de alergenii care pătrund din ce în ce mai mult (de exemplu componentele alimentelor nedigerate, aditivii alimentari, antigeni ambientali), alte consecințe sunt colonizarea germenilor străini în intestin și modificări ale mucoasei intestinale cauzate de inflamații. Mucoasa intestinală devine nu numai o zonă inflamată în sine (care la rândul său agravează intestinul permeabil), ci și sursa inflamației sistemice.

În mod normal, celulele epiteliale din mucoasa intestinală sunt ținute împreună prin joncțiuni strânse și impermeabile sub forma unor benzi înguste de proteine așezate la marginile celulelor de o parte și de alta a joncțiunii, asemănător unui fermoar. Joncțiunile strânse (desmozomi, zonula ocludens) etanșează spațiile dintre celule și asigură astfel bariera intestinală. Acestea sunt reglementate de o proteină numită zonulina, folosită ca marker de laborator pentru identificarea și urmărirea evoluției după tratament și dietă în sindromul de intestin permeabil și în intoleranțe alimentare.

Distrugerea joncțiunilor strânse datorită agresorilor din intestin (alimente iritante, substanțe chimice, germeni patogeni sau dezechilibrarea florei intestinale după tratamente antibiotice), duc la eliberarea de cantități mai mari de zonulină care poate fi dozată în scaun prin metode de laborator, punând astfel diagnosticul de sindrom de intestin permeabil. Datorită distrugerii acestor joncțiuni membrana intestinală devine permeabilă pentru substanțe pe care organismul nu le poate recunoaște imunologic sau nu le poate procesa, activând astfel mecanisme imunologice de apărare urmate de inflamații cronice care duc la diferite boli, unele cu manifestare digestivă dar altele la distanță sau sistemice. Intoleranțele alimentare sunt adesea rezultatul secundar al acestor procese inflamatorii cronice din intestin.

Epiteliul intestinal este locul în care sunt sintetizate enzime precum diaminoxidaza și lactaza, motiv pentru care modificările morfologice la nivelul mucoasei intestinale cauzate de inflamație conduc de asemenea la o sinteză redusă a acestor enzime esențiale. Prin urmare, un deficit secundar de diaminoxidază (intoleranță secundară la histamină) sau un deficit secundar de lactază (intoleranță secundară la lactoză) sunt adesea cauzate de boli inflamatorii cronice intestinale și pot apare asociate altor tipuri de intoleranțe alimentare.

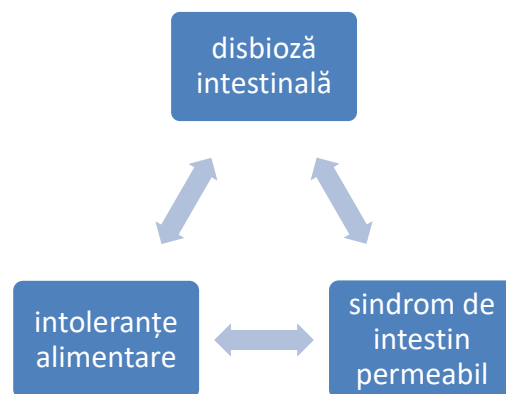
Tot la nivelul intestinului este sintetizată majoritatea serotoninei (ca și alți neuromediatorii) ceea ce duce la nivele scăzute sintetizate ca urmare a inflamației

intestinale, explicând astfel tendințele depresive ale pacienților cu intoleranțe alimentare imunologice sau sindrom de intestin permeabil.

Fenomenele clinice asociate cu sindromul de intestin permeabil includ:

- Agravarea intoleranțelor alimentare prin permeabilitatea intestinală
- Disfuncție în absorbția componentelor alimentare digerabile și, de asemenea, a altor nutrienți utilizabili, cum ar fi oligoelemente și vitamine
- Creșterea colonizării bacteriene anormale și a persistenței candidiei și a mucegaiurilor datorită scăderii imunocompetenței mucoasei intestinale – disbioza intestinală.

După cum vedem, disbioza intestinală, adică alterarea microbiotei prin schimbarea raportului între diferitele specii de microorganisme probiotice care trăiesc în mod normal în intestin precum și colonizarea cu microorganisme străine este atât o cauză cât și o consecință a sindromului de intestin permeabil, care la rândul lui este atât o cauză cât și o consecință a intoleranțelor alimentare, după cum am menționat. Între aceste 3 componente există o interrelație bidirecțională de care trebuie ținut cont în strategiile de menținere sau restabilire a sănătății.





## CÂND SUSPECTĂM O INTOLERANȚĂ ALIMENTARĂ

Pentru a nu rata informații importante anamneza detaliată și cronologică este foarte importantă. Este necesară alocarea de atenție și timp suficient discuției după care se așează în ordine cronologică toate evenimentele legate de sănătatea pacientului, căutând corelații între acestea.

Intoleranțele alimentare psihogene și cele aparute ca simptome de însoțire ale unor boli digestive sunt evidente și sunt ușor de identificat, corelația este evidentă de cele mai multe ori.

Intoleranțele alimentare prin deficite enzimatice se suspectează atunci când

- Pacientul nu răspunde la tratamente aparent corect recomandate, sau răspunde doar temporar
- Sunt prezente simptome digestive sau urticarie frecvent recidivante sau persistente timp îndelungat, revenind după sistarea tratamentului corticoid încercat
- Simptomele au debutat după o modificare a stilului de alimentație sau după consum îndelungat, intensiv sau susținut din categoria de alimente incriminate (lactoza, fructoza, alimente bogate în histamină)

Alergiile (sau hipersensibilitățile imune tip 1) sunt și ele evidente fiind corelate ușor cu alergenul consumat, simptomele apar la foarte scurt timp după consum. Se confirmă și se precizează prin testele alergologice cutanate sau prin panelurile de alergeni IgE. De fiecare dată când sunt suspectate este obligatorie și testarea nivelului de diaminoxidază

Intoleranțele alimentare întârziate prin hipersensibilități de tip 2, 3, 4 sunt de luat în considerare atunci când

- Pacientul nu răspunde la tratamente aparent corect recomandate, sau răspunde doar temporar
- Sunt prezente boli autoimune unice (rectocolita ulcerohemoragică, psoriazis, etc) sau combinate (de exemplu tiroidita + psoriazis + diabet sau alte combinații)
- Simptomele au următoarele caractere
  - sunt multiorganice, aparent fără legătura între ele dar care pot tinde să se coreleze cronologic (perioadă comună a apariției)

- au debutat la cateva saptamani dupa un episod infectios sau dupa o modificare a stilului de alimentatie sau excese de alimente iritante
- par a fi influentate de alimentație dar corelația este vagă și greu de identificat

## **Reacțiile încrucișate**

Sistemul imunitar produce anticorpii pentru a lupta împotriva invadatorilor străini (virusi, bacterii, fungi) și în mod eronat după cum am menționat anterior împotriva unor antigene (structuri proteice) din alimente, din ambient sau din propriile celule (în cazul bolilor autoimune).

Cei mai cunoscuți anticorpi sunt: IgA, IgM, IgG, IgE. Fiecare dintre ei are proprietăți și sarcini diferite de îndeplinit pentru a lupta împotriva agenților străini. Comun pentru toți aceștia este faptul că ei nu recunosc antigenul ca un întreg, ci recunosc părți specifice sau mai puțin specifice ale acestuia, de cele mai multe ori părți ale anumitor proteine. Aceste părți specifice de care se leagă anticorpii sunt numite epitopi.

Dacă două antigene diferite au epitopi similari, în anumite circumstanțe, un anticorp produs pentru a recunoaște un antigen poate recunoaște și un alt antigen, aparținând altui virus, aliment sau orice altă structură proteică străină ajunsă în circulație, deși sistemul imunitar nu a întâlnit niciodată al doilea antigen înainte. Aceasta nu înseamnă că reacția la al doilea agent este falsă; este așa-numita reacție încrucișată.

Astfel, s-ar putea ca anticorpii față de un aliment să fie prezenți în sânge chiar dacă alimentul nu a fost niciodată consumat înainte. Această reacție nu este neapărat fals pozitivă, ci ar putea fi o reacție încrucișată față de un alt aliment, alergen sau chiar față de un virus sau bacterie.

Fenomenul mai este denumit și mimetism antigenic și stă la baza explicației aparițiilor unor boli autoimune sau unor intoleranțe alimentare după infectarea cu anumiți virusi (herpes, Epstein Barr, citomegalovirus, varicela, etc). Acești virusi pot avea epitopi similari unor fragmente de celule proprii organismului sau similari unor fragmente proteice din alimente.

În urma infecției virale organismul va sintetiza anticorpi IgM în faza acută și apoi anticorpi IgG (care apar și în cazul vaccinării), care vor persista o perioadă mai lungă, uneori pe viață, asigurând de multe ori imunitatea de lungă durată față de virusul respectiv.

Dacă un fragment proteic dintr-un aliment are un epitop similar celui viral și ajunge în circulație prin bariera intestinală alterată în cadrul unui sindrom de intestin permeabil atunci anticorpul IgG vor ataca acel fragment alimentar ca și cum ar fi un virus, declanșând cascada inflamatorie specifică și ducând la simptome după fiecare consum din acel aliment, corespunzător tablourilor de intoleranță alimentară descrise în secțiunile anterioare.

Dacă epitopul viral este similar unui fragment din membrana unei celule proprii organismului, prin mecanism inflamator similar se va declanșa boala autoimună corespunzătoare organului respectiv (diabet zaharat tip 1, scleroză multiplă, unele hepatite autoimune, psoriazis, etc).

Reacția încrucișată există între o mare varietate de alimente, dar și între produse nealimentare și alimentare. Anumite polenuri, în special, pot prezenta un număr mare de reacții încrucișate la alimente. Cele mai proeminente sunt mesteacănul și pelinul.

Iată câteva din cele mai cunoscute reacții încrucișate între alergenii alimentari și nealimentari:

- **Pelin:** anason, măr, anghinare, mușețel, cardamon, morcovi, țelină, scorțișoară, coriandru, castravete, chimion, chimen, usturoi, ghimbir, strugure, kiwi, lychee, mango, pepene, nucșoară, oregano, boia de ardei, pătrunjel, piper, cartof, sămânța de floarea-soarelui, roșie
- **Mesteacăn:** migdală, măr, caisă, morcovi, cireșă, smochină, alună, kiwi, lychee, nectarine, pară, prună, soia, nucă
- **Acarienii de praf:** langustă, homar, midii (albastre), caracatiță, stridii, scoică, creveti, melci, calmar, sepie
- **Latex:** avocado, banană, smochină, kiwi, mango, pepene, papaya, piersică, cartof, spanac, castană, roșie
- **Polen de iarbă:** fasole, linte, arahidă, mazăre, dovleac, roșie

Reacțiile încrucișate nu sunt reacții fals pozitive ci pot fi considerate reacții reale. Se știe că nu toate reacțiile încrucișate identificate determină simptome relevante din punct de vedere clinic. Acest lucru se aplică hipersensibilității de tip 1 (IgE) sau de tip 3 (IgG). Prin urmare, o dietă de provocare poate fi utilă pentru a evalua impactul clinic al reacției încrucișate diagnosticate, prin consumul intenționat și monitorizat al alimentului suspectat. Dacă după provocare nu apare

nici un simptom sau nici o creștere a greutateii corporale, este foarte probabil să nu poată fi așteptat nici un impact clinic de la acel aliment.

În mod particular, nu toate alimentele pozitive la testele de intoleranță alimentară provoacă și simptome. Motivele care pot explica acest fenomen vor fi redate mai jos.

Depinde de starea de sănătate a pacientului și de hotărârea medicului dacă un aliment care determină reacție sistemică trebuie sau nu evitat.

Una din explicații poate fi situația în care nu există receptori pentru fixarea complexului imun circulant: dacă nu există nici un receptor pentru un complex imun circulant, complexul imun nu va fi fixat în sau pe epiteliul țesutului și nu va fi distrus local.

O altă explicație este reacția încrucișată a alimentelor in vitro, adică doar în laborator.

Comun pentru toate diagnosticările in-vitro este că acestea nu reflectă sută la sută reacția organismului. Deși reacția observată este corectă, este posibil ca aceeași reacție să nu aibă loc in-vivo, adică în organismul pacientului. Aceasta depinde de natura epitopului și de concentrația epitopului în alimente. Pot apărea diferențe și dacă epitopul este distrus în timpul digestiei pentru anumite alimente, dar nu pentru toate.

O formă particulară de reacție încrucișată este reacția încrucișată la așa-numitii Carbohydrate Cross-reaction Determinants sau antiCCD). Acest fenomen este observat în testele de alergii IgE și și IgG și este cunoscut ca reacție anti-CCD. În alergiile de tip I, anti-CCD sunt produși din cauza expunerii la polen. Reacțiile încrucișate polen - alimente sunt frecvente.

Latexul și veninul de insecte pot determina de asemenea producerea de anti-CCD. În unele rezultate IgG, toți antigenii derivați de la animale rămân negativi, în timp ce majoritatea sau toate alimentele derivate din plante sunt pozitive. Nu se știe dacă aceste reacții sunt semnificative din punct de vedere clinic. Numai testul de provocare poate da răspunsul. Rezultatele față de alimentele de origine animală sunt relevante și se vor lua în considerare.

Reacția nespecifică a serului pacientului este un alt motiv pentru rezultate fals pozitive ale testelor de intoleranță alimentară. În cazuri rare, pot fi observate reacțiile nespecifice ale serului pacientului cu etiologie necunoscută. Se presupune a fi cauzate de supraactivarea sistemului imunitar, după cum s-a observat după vaccinări multiple. Acest lucru este valabil în special în cazul sugarilor.

Sindromul sever de intestin permeabil poate provoca de asemenea reacții nespecifice. Acest fenomen este, de asemenea, cunoscut sub numele de fixare încrucișată a anticorpilor. După tratarea sindromului de intestin permeabil, aceste reacții nespecifice pot să dispară.

## GESTIONAREA PACIENTULUI CU INTOLERANȚE ALIMENTARE

În fața unui diagnostic de intoleranță alimentară pacientul poate fi descurajat sau deprimat datorită îngustării orizontului de resurse alimentare pe care le poate consuma.

Cadrul medical îl poate îndruma către nutritionist și psiholog, iar împreună cu aceștia îi poate oferi consiliere și încurajare privind:

- înlocuirea alimentelor interzise cu alimente alternative,
- sugestii culinare și rețete noi,
- descoperirea unor noi surse de alimente pe care pământul le ofera cu generozitate, în afara alimentației înguste cu care majoritatea oamenilor sunt obișnuiți prin educație
- acceptarea situației ca posibilitatea unui nou început, al unei vieți fără simptome profund deranjante care i-au marcat trecutul.

Toate intoleranțele alimentare se gestionează majoritar prin măsuri nutriționale.

Intoleranțele prin deficite enzimatică pot beneficia de tratament substitutiv, suplimente pe baza de enzime, în funcție de deficit.

Alergia alimentară (hipersensibilitate de tip 1) beneficiază de tratament antihistaminic iar în crizele severe se pot adăuga corticoizi. Terapiile alergologice de desensibilizare prin doze progresive de alergen pot da de multe ori rezultate bune. S-au obținut rezultate favorabile și prin terapii alternative sau complementare (fitoterapie, homeopatie, acupunctură, ozonoterapie, psihosomatică), care pot avea capacitatea de a modula reacția sistemului imunitar. Până la obținerea unui răspuns terapeutic este recomandată evitarea contactului cu alergenul.

Intoleranțele alimentare prin reacții de tip 2, 3, 4 sunt de multe ori manifestate prin tablouri clinice complexe care necesită multiple măsuri de ordin medical. Pe lângă măsurile terapeutice specifice fiecărei specialități de care aparțin organele afectate se pot aplica măsuri generale și adjuvante:

- întreruperea completă timp de câteva luni al consumului de aliment incriminat
- tratamentul sindromului de intestin permeabil, pentru regenerarea continuității mucoasei intestinale: pot contribui prin efectul regenerativ

cure îndelungate cu vitamina C și extracte gemoterapice naturale (extract din muguri de carpen, extract din mlădițe de merișor)

- reducerea inflamației la nivel digestiv (extract din muguri de smochin)
- refacerea microbiomului intestinal (florei intestinale) cu probiotice, preferabil după analiza detaliată a complexului microbiologic intestinal (testul din scaun pentru evaluarea florei intestinale) și administrarea probioticelor identificate ca deficitare. Dacă testul nu este disponibil se preferă cure îndelungate cu probiotice cât mai variate administrate în secvențe succesive, asigurând astfel biodiversitatea microflorei.
- Îndepărtarea sau gestionarea factorilor de risc pentru sindromul de intestin permeabil:
  - Infecții
  - Abuzul de alcool
  - Disbioză
  - Medicamente în exces
  - Colonizarea cu *Candida albicans* sau paraziți
  - Metale grele
  - Diete neadecvate
  - Exerciții excesive care duc la ischemie intestinală
  - Digestie deficitară prin deficite enzimatic
  - Stres psihologic

### Interpretarea rezultatelor testelor de intoleranță alimentară și implementarea măsurilor nutriționale

Testele de intoleranță alimentară sau de alergie determină prezența și concentrația anticorpilor sau răspunsul celular la o varietate largă de produse alimentare. Pe baza rezultatelor produsele alimentare sunt apoi clasificate de obicei în grupe corespunzătoare nivelelor de anticorpi sau reacții celulare.

Din punct de vedere al măsurilor clinice și nutriționale s-a demonstrat că nu există o diferență între grupele considerate pozitive legat de intensitatea simptomelor sau de timpul și strictetea evitării alimentului. Toate alimentele pozitive trebuie abordate în mod egal. De aceea se tinde să se recomande împărțirea rezultatelor doar în negativ și pozitiv.

În cea mai mare parte în hipersensibilitățile de tip 2, 3 sau 4 (din care marea majoritate sunt de tip 3 prin anticorpi IgG) se acceptă implementarea strategiei nutriționale în 3 faze. Excepție face boala celiacă, în care excluderea glutenului este completă și definitivă.

### 1. Faza de eliminare

Pe durata fazei de eliminare, se pot consuma doar alimentele pentru care nu s-au determinat reacții pozitive la testare, împărțite în două categorii:

- Alimentele care au fost consumate zilnic și au ieșit negative la testare vor putea fi consumate în continuare la fel de frecvent
- Alimentele care au fost consumate ocazional înainte de testare vor putea fi consumate doar prin rotație la 4 zile distanță. Acest lucru va fi de folos în prevenirea dobândirii unor noi intoleranțe alimentare. Intervalul de 4 zile este necesar pentru “odihnirea” sistemului imunitar care ar putea fi provocat de un aliment cu potențial să devină pozitiv printr-un exces de consum.

Toate alimentele pozitive vor fi evitate în această primă etapă. Prin evitarea lor, procesele inflamatorii pot fi reduse semnificativ sau chiar stopate.

Faza de eliminare durează între 5-8 săptămâni, timp necesar inflamației cronice să se reducă considerabil. În multe cazuri s-au observat ameliorări ale simptomelor și după primele 1-2 săptămâni și uneori chiar din primele zile de eliminare. Poate dura mai mult doar în unele cazuri dificile cum ar fi boala Parkinson, scleroză multiplă, tiroiditp sau stadiile progresive ale bolilor cronice. În aceste cazuri, este responsabilitatea medicului curant să prelungească faza de eliminare.

Nu toate alimentele pozitive cauzează simptome specifice. Prin urmare, s-ar putea să nu fie util să se evite un aliment pentru o perioadă mai lungă de timp, deoarece complică complianța pacientului și crește în mod inutil numărul de alimente care trebuie evitate.

O evitare minimă de cinci săptămâni este ușor de realizat pentru pacienți. Un succes rapid după o săptămână pentru majoritatea simptomelor îi motivează să se conformeze pentru această scurtă durată de timp, împreună cu perspectiva de a reintroduce în curând anumite alimente.



După cinci până la opt săptămâni, susceptibilitatea la alimente nu a dispărut încă. Memoria sistemului imunitar este încă prezentă. Acest lucru îi permite pacientului să afle rapid ce alimente provoacă simptome în timpul următoarei faze de provocare și să se concentreze asupra acestor alimente.

## 2. Faza de provocare

După 5-8 săptămâni de evitare completă a tuturor alimentelor pozitive, pacientul poate reintroduce aceste alimente unul câte unul, pentru a determina efectul pe care un anumit aliment îl are asupra stării de sănătate a pacientului.

Faza de provocare urmărește identificarea alimentelor pozitive care induc simptome specifice sau care conduc la reacții inflamatorii în corpul pacientului. Astfel permite pacientului să se concentreze asupra anumitor alimente care provoacă probleme de sănătate și face mai ușoară implementarea următoarei faze de stabilizare prin reducerea numărului de alimente care trebuie evitate pe termen lung și prin sporirea complianței

Reintroducerea alimentelor se poate începe cu alimentele statistic mai rar incriminate ca pozitive în populația generală, lăsând la urmă pe cele mai frecvente, cum sunt glutenul, proteinele din lapte, ou, drojdie.

O altă posibilitate este începerea reintroducerii cu alimentele care au arătat niveluri mai mici de pozitivitate la testare iar după ce a terminat cu alimentele din acest grup, se vor reintroduce treptat alimente din grupul intens pozitiv.

În anumite cazuri, este de asemenea posibil să se înceapă cu alimentele preferate ale pacientului și apoi să se continue așa cum este descris mai sus. Deseori, pacienții vor să știe dacă alimentele lor preferate le provoacă probleme, dacă trebuie să le evite definitiv sau dacă li se va permite să le consume din nou după o perioadă scurtă de timp. Acest lucru poate fi important din punct de vedere psihologic în cazuri individuale.

### Reguli pentru reintroducerea unui aliment:

- Pacientul ar trebui să mănânce alimentul în forma sa pură dacă este posibil. De exemplu dacă un pacient are o reacție la drojdie și gluten, acesta nu ar trebui să consume pâine deoarece aceasta conține ambele și va rămâne

neclar care dintre acestea a cauzat problema. Din același motiv ar trebui reintrodus doar un singur tip de aliment odată.

- Reintroducerea se face în general într-o singură zi. Este important ca pacientul să consume acest produs de mai multe ori pe parcursul zilei pentru a se asigura că această cantitate ingerată este suficientă pentru a induce o posibilă reacție. Apoi, alimentul este evitat din nou timp de 3 zile.
- În următoarele 3 zile, pacientul trebuie să observe dacă anumite simptome reapar sau dacă are loc o creștere a greutateii corporale de aproximativ un kilogram sau mai mult.
- Astfel faza de provocare va dura câte 4 zile pentru fiecare aliment reintrodus.

În cazuri speciale sau neclare, pacientul poate consuma un produs alimentar timp de până la 3 zile la rând și apoi îl evită din nou timp de 3 zile. Faza de provocare va dura 6 zile în loc de 4. În aceste 6 zile, se observă dacă au reapărut oricare dintre simptomele prezente anterior sau dacă a apărut o creștere a greutateii corporale așa cum s-a menționat mai sus.

În cazul intoleranțelor de tip 2, 3, 4 este important să se observe reapariția simptomelor timp de trei zile deoarece simptomele sunt întârziate și nu apar imediat după consum. În cazul intoleranțelor de tip 1 (alergie) simptomele apar de cele mai multe ori imediat, însă trebuie ținut cont și de rezerva de diaminoxidază a pacientului.

Dacă nu au apărut nici simptome și nici o creștere a greutateii corporale, pacientul poate consuma alimentele sub forma dietei de rotație, adică odată la 4 zile, continuând în acest ritm pe termen lung. Nu se recomandă reintroducerea în consum zilnic a unui aliment pozitiv la testare.

Dacă un simptom a reapărut după consumul unui aliment reintrodus acesta se va exclude din nou și va fi evitat strict timp de cel puțin un an, aplicând în paralel măsurile generale descrise anterior pentru gestionarea sindromului de intestin permeabil și refacerea microbiotei.

Dacă a apărut doar o creștere a greutateii corporale înseamnă că alimentul provoacă o reacție inflamatorie. Creșterea greutateii corporale se datorează retenției de apă provocate de inflamație. Există două modalități de a proceda în acest caz:

- Dacă există simptome sistemice, de exemplu hipertensiune arterială, greutate corporală crescută, tulburări metabolice, deficit de fier cronic și, în special în medicina sportivă, se recomandă evitarea acestui aliment timp de cel puțin un an.
- În cazuri speciale în care pacientul are un număr mare de alimente pozitive și sunt prezente afecțiuni specifice localizate cum ar fi durere articulară, migrenă, boala Crohn, etc, se poate încerca să se permită aceste alimente în rotație strictă, pentru a facilita concentrarea asupra alimentelor care cauzează simptome specifice la reintroducere (de exemplu dureri articulare).

Deși aceste alimente nu induc încă un simptom specific, acestea reprezintă încă o amenințare pentru viitor. Știm că un produs alimentar pozitiv care nu induce un simptom în prezent este capabil să facă acest lucru în viitor atunci când apare o sensibilizare a unui țesut. O atenție deosebită trebuie acordată acestui lucru, mai ales atunci când apar noi simptome în viitor.

### 3. Faza de stabilizare

După ce și-a identificat propriile alimente declanșatoare, pacientul știe acum ce alimente îi provoacă probleme de sănătate. El are posibilitatea de a se concentra asupra tuturor alimentelor declanșatoare, inclusiv alimente care provoacă simptome specifice și alimente care provoacă probleme sistemice (produse alimentare care duc doar la o creștere a greutății corporale). Sau se poate concentra numai asupra celor câteva alimente care cauzează simptome specifice, dacă este recomandabil în cazul său.

Faza de stabilizare urmărește îmbunătățirea substanțială a sănătății pacientului în viitor și identificarea posibilității negativării în timp a intoleranțelor alimentare

În timpul fazei de stabilizare, pacientul evită alimentele declanșatoare timp de cel puțin un an. Alimentele care nu au cauzat nici un simptom sau creștere în greutatea corporală în timpul fazei de provocare pot fi reintroduse respectând principiul dietei de rotație, adică cel mai des odată la 4 zile, sau pentru ușurința standardizării meniurilor odată pe săptămână.

În cele mai multe boli cronice, evitarea produselor alimentare pozitive poate duce la remisiunea parțială sau completă a simptomelor. Pentru a realiza acest lucru, evitarea alimentelor în cauză ar trebui să fie cât mai strictă posibil.

Sistemul imunitar uman găzduiește așa numitele celule de memorie. Acestea sunt limfocite B specializate care împreună cu celulele plasmatică, transmit mesajul că o anumită proteină trebuie considerată străină și trebuie distrusă. Se crede că aceste celule de memorie pot avea o durată de viață de unu până la doi ani. Dacă în acest moment nu are loc nici o stimulare a acestor celule de memorie, ele vor dispărea iar memoria sistemului imunitar este pierdută, ceea ce înseamnă că pacientul ar putea să re-tolereze alimentul din nou.

Desigur, aceasta este în parte o ipoteză teoretică, dar experiențele din trecut o confirmă cel puțin parțial. Pentru unii alergeni omniprezenți, eliminarea celulelor de memorie poate fi mai dificilă. Dar dacă alimentul este consumat în rotație mai târziu, nu ar trebui să se formeze suficienți anticorpi IgG pentru a induce probleme de sănătate.

Acest lucru este valabil și pentru alimentele IgG pozitive care nu produc simptome. Dacă acestea nu sunt consumate în mod regulat, ci în rotație, nu ar trebui așteptate probleme de sănătate în viitor. Cheia succesului de lungă durată este rotația, în special în timpul fazei de stabilizare, dar și după aceasta.

## **ROLUL ANTICORPILOR IGG ÎN DEZVOLTAREA DIFERITELOR PATOLOGII**

### Boli inflamatorii intestinale

Patogeneza bolilor inflamatorii intestinale este cauzată de o serie de factori genetici, imunologici și de mediu, în care microflora intestinală și nutriția joacă un rol important. Mulți pacienți au afirmat exacerbarea simptomatologiei după ingestia anumitor alimente.

În 2012, s-a efectuat un studiu pilot care își propunea să analizeze reacțiile clinice ale pacienților cu boală Crohn la alimente împotriva cărora exista un titru crescut al anticorpilor IgG. De asemenea, s-a dorit analiza reacțiilor la alimentele „pure” și la cele ce conțin aditivi în două faze de provocare. 8 pacienți cu boală Crohn au fost incluși în studiu. Ei au urmat timp de 10 zile o dietă de eliminare pe baza rezultatelor IgG împotriva alimentelor și aditivilor alimentari. Apoi, a urmat perioada de provocare care s-a întins pe parcursul a 6 zile astfel: primele 3 zile au fost introduse trei alimente fără aditivi care au avut cel mai înalt titru de anticorpi IgG, iar următoarele trei zile s-au introdus aditivii. S-a observat o creștere a activității bolii Crohn în faza de provocare față de cea preliminară. A existat, de asemenea, o creștere statistic semnificativă în faza de provocare cu alimente „pure” și în cea cu aditivi atunci când s-au comparat valorile cele mai înalte. Rezultatele au arătat faptul că, din cei 8 pacienți, 5 au avut nivelul de anticorpi crescuți față de grâu, 5 față de drojdie, 3 față de laptele de vacă și produse lactate, iar alți 3 față de ou. În ceea ce privește aditivii alimentari, titrul crescut de anticorpi a fost observat pentru agar și guma de guar.

În 2018, s-a analizat relevanța alergiilor alimentare mediate IgG în patogeneza bolilor inflamatorii intestinale și dacă tratamentul cu infliximab ameliorează sau nu răspunsul imun dat de anumite componente alimentare. S-a concluzionat faptul că la pacienții cu boală Crohn, anticorpii IgG specifici au fost mai crescuți împotriva următoarelor alimente: ouă, lapte, grâu, porumb, orez, roșii, cod și soia. În cazul infliximabului, acesta a fost eficient pentru atenuarea nivelurilor crescute de IgG prin supresia inflamației intestinale și vindecarea mucoasei, ceea ce sugerează efectul inflamator al anticorpilor IgG și posibilul rol în fiziopatologia bolilor inflamatorii.

În sprijinul ipotezei conform căreia anticorpii IgG pot declanșa o reacție inflamatorie vine un studiu efectuat pe 97 de pacienți ce prezentau colită ulcerativă. Grupul care a fost supus intervenției bazată pe dieta de eliminare

conform titrului IgG au redat o scădere a numărului pacienților cu simptome extradigestive și o îmbunătățire a calității vieții. Comparativ, acest studiu a analizat și alimentele care au avut cel mai crescut titru de IgG, și anume: ou, grâu, lapte, porumb, roșii, crab, orez.

O altă lucrare științifică a studiat răspunsul imun mediat IgG4 la pacienții cu boli inflamatorii intestinale (boala Crohn și colită ulcerativă). Au fost incluși 36 pacienți cu boală Crohn respectiv colită ulcerativă și 36 în grupul control. S-au determinat nivelurile serice ale IgG4 împotriva a 90 de alimente. Rezultatele au arătat o creștere semnificativă a anticorpilor IgG4 la pacienții cu boli inflamatorii intestinale față de cei din grupul control. Titrul anticorpilor față de somon, mei, ceapă a fost mai crescut la cei cu boală Crohn. În cazul bolnavilor de colită ulcerativă titrul crescut de anticorpi s-a evidențiat pentru sepie și ceapă. Numărul pacienților cu boală Crohn și anticorpi IgG4 față de cod, ton, macrou, mazăre, arahide și cocos a fost mai mare față de grupul control, iar în cazul celor suferinzi de colită ulcerativă numărul a fost mai crescut pentru kiwi și sepie.

### Sindromul intestinului iritabil

Multe studii sugerează faptul că cea mai vizibilă manifestare a intestinului permeabil este sindromul intestinului iritabil care afectează 10-13% din populația lumii. Aceasta nu este o boală organică, dar poate afecta mult calitatea vieții pacientului. Așadar, cele mai bune intervenții terapeutice sunt reprezentate de modificarea stilului de viață, modificări ale dietei, terapii psihologice și ameliorarea simptomelor. Hiperreactivitatea anticorpilor IgG împotriva antigenilor alimentari la pacienții cu sindromul intestinului iritabil a fost confirmată de numeroase cercetări.

Există dovezi științifice noi care demonstrează că pacienții cu IBS (sindromul intestinului iritabil) prezintă un nivel crescut de anticorpi IgG4.

Aceștia sunt capabili de a forma complexe imune, ducând în final la eliberarea factorilor pro-inflamatori și dezvoltarea unei inflamații reduse dar persistente. Este documentat faptul că persoanele cu IBS pot prezenta acest tip de inflamație la nivelul mucoasei intestinale. De aceea, descoperirea alimentelor declanșatoare poate avea efecte benefice asupra simptomatologiei bolii.

În 2013, un studiu randomizat, încrucișat, dublu-orb efectuat pe pacienți care prezentau concomitent sindromul intestinului iritabil și migrenă, a urmărit ameliorarea calității vieții în urma unei diete de excludere a alimentelor la care

titrul IgG era anormal crescut. În urma efectuării testului de intoleranță, principalele alimente cu titru IgG crescut au fost: nucile și semințele, cereale cu gluten, condimente, fructe, legume, fructe de mare, ouă, cereale fără gluten, produse lactate. Cei 21 de pacienți au fost împărțiți în două grupuri. La început au urmat o dietă obișnuită (6 săptămâni), apoi o dietă de provocare sau eliminare (6 săptămâni), 3 săptămâni au revenit la dieta de bază, apoi grupurile au primit dieta opusă (de provocare/eliminare, 6 săptămâni).

În comparație cu dieta de bază, cea de eliminare a arătat o reducere semnificativă a frecvenței atacurilor migrenoase, a duratei maxime de atac, duratei medii de atac, severității maxime și numărului de atacuri tratate cu medicație acută. Și în cazul celeilalte patologii studiate s-a observat o reducere a severității durerii cauzate de balonare și o îmbunătățire a calității vieții în dieta de eliminare.

O reducere concomitentă a simptomatologiei migrenelor și intestinului iritabil poate sugera că multe dintre caracteristicile clinice ale intestinului iritabil sunt similare conceptual cu cele din migrenă.

Rezultate similare au fost obținute într-un studiu recent în care s-a evidențiat o îmbunătățire a simptomelor intestinale și ale migrenei la pacienții cărora li s-au administrat probiotice împreună cu o dietă de eliminare pe baza IgG.

### Boli autoimune

Definiția comună a bolilor autoimune descrie un răspuns imun anormal împotriva anumitor structuri proprii organismului, caracterizându-se printr-un proces inflamator cronic care se poate îmbunătăți sau exacerba oricând. În general cauza este necunoscută.

Implicarea intestinului permeabil în bolile autoimune pornește de la premisa că mucoasa intestinală reprezintă interfața dintre mediul extern și gazdă. Așadar, continuitatea și gradul de permeabilitate al mucoasei intestinale joacă un rol cheie. Prin urmare, creșterea exprimării zonulinei s-a dovedit a fi în strânsă legătură cu bolile autoimune cum sunt, diabetul zaharat tip 1, boala celiacă, scleroza multiplă, artrită reumatoidă.

Mecanismele mediate de anticorpii specifici alimentari implicate în dezvoltarea bolilor autoimune pot fi: mimetismul antigenic și distrugerea activă a integrității celulare.

Într-un studiu, Rinaldi M. et al. au comparat structurile antigenice ale *S. cerevisiae* mannan și antigenele autoimune cu ajutorul unei baze de date care conține molecule cu rol patogenic în bolile autoimune. Câteva suprapuneri ale structurii moleculare au fost observate (50-100%). Rezultatele au subliniat faptul că autoantigenul U2 snRNP B” se aseamănă în proporție de 83% cu secvențele *S. cerevisiae* mannan. Anticorpii anti *Saccharomyces cerevisiae* sunt considerați specifici pentru boala Crohn. Un număr mare de studii au evidențiat un nivel seric crescut de anticorpi anti *Saccharomyces cerevisiae* la pacienții cu boli autoimune față de grupul control incluzând sindromul antifosfolipidic, lupus eritematos sistemic, diabet tip 1 și artrită reumatoidă. De asemenea, anticorpii anti *Saccharomyces cerevisiae* pot fi prezenți cu ani înaintea diagnosticului unei boli autoimune, așa cum s-a descoperit în cazul unor mostre de sânge prelevate de la soldați care au dezvoltat ulterior boala Crohn.

Un studiu recent realizat pe șobolani a demonstrat corelația dintre reacțiile alimentare la anumite alimente și patogeneza artritei reumatoide. S-a utilizat colagen tip-II pentru a induce artrita la șobolanii Wistar (artrita indusă cu colagen – CIA) iar dezvoltarea artritei a fost evaluată periodic măsurându-se nivelul citokinelor inflamatorii, concentrația complexelor imune circulante, anticorpi specifici IgG și anticorpi IgE. În modelul CIA, tumor necrosis factor-alpha, interleukinele 1, 6, 17, complexe imune circulante au fost semnificativ crescute. De asemenea, s-a observat o concentrație crescută a anticorpilor IgG împotriva laptelui de vacă și ouălor de găină la fel și a anticorpilor IgE.

În anul 2018, un studiu observațional, a pus în evidență contribuția intoleranțelor alimentare mediate IgG în dobândirea bolilor autoimune. 100 pacienți cu boli autoimune cu simptomatologie evidentă și anticorpi autoimuni pozitivi au fost comparați cu un grup control care nu prezentau nicio patologie de tip autoimun. S-a observat o diferență semnificativă în ceea ce privește intoleranța alimentară la pacienții cu boală autoimună față de grupul control. Nivelurile anticorpilor IgG au fost semnificativ mai crescute între cei 100 de pacienți. De asemenea, s-a demonstrat și faptul că anumiți epitopi ai antigenilor alimentari au provocat o reacție imună mai pronunțată față de alții la care nivelurile au rămas neschimbate. Printre cei mai reactivi epitopi alimentari au fost: cazeina, laptele de vacă, grâul, gliadina, albușul de ou, orezul. O reacție semnificativă dar nu atât de pronunțată s-a observat în cazul nucilor. Aproape nicio reacție nu a fost remarcată în cazul legumelor, peștelui, produselor din carne.



Corelația dintre anticorpii IgG și tiroidita Hashimoto a fost cercetată în același an de către Dean Kaličanin et al. Aceștia au constatat că în grupul pacienților cu tiroidită față de cei sănătoși a existat o diferență statistic semnificativă în ceea ce privește următoarele alimente: prune, orz și albușul de ou, cel din urmă fiind la limită. Deși nu au observat nicio asociere între titrul crescut IgG și simptomatologia pacienților, s-a descoperit un raport direct proporțional între volumul glandei tiroide și titrul crescut de IgG față de migdale la pacienții sub tratament cu levotiroxină.

De asemenea, alte boli autoimune s-au corelat cu un titru IgG crescut față de grupul control.

### Depresie

Printre multitudinea teoriilor care explică patogeneza depresiei, prima demonstrată este cea a macrofagelor (citokinelor) care afirmă că schimbările comportamentale tipice depresiei sunt rezultatul interacțiunii citokinelor pro-inflamatorii sintetizate la nivelul sistemului nervos central și/sau periferic prin sistemul neuroendocrin. Acest proces duce la activarea căii adrenal hipotalamo-pituitare și eliminarea triptofanului, precursor al serotoninei, prin transformarea acestuia de către enzima indol 2,3-dioxigenază în kynurenină. Teoria a fost confirmată de numeroase studii care spun că: un dezechilibru între factori anti- și pro-inflamatorii a fost observat înaintea declanșării bolii, un nivel semnificativ crescut al marcărilor pro-inflamatorii a fost evidențiat în faza acută a depresiei, nivelul crescut de markeri pro-inflamatorii este asociat cu un risc mai mare de recurență a episoadelor depresive, o concentrație mai mare a factorilor inflamatori au dus la progresia bolii.

Sindromul intestinului permeabil a fost recunoscut ca având implicații în dezvoltarea mai multor patologii, printre care și cele psihice. Sindromul este caracterizat de o dereglare a barierei intestinale prin vătămarea conexiunilor dintre enterocite, joncțiunile dintre acestea reglând toleranța imună a organismului în balanță cu răspunsul la antigeni. Proteinele implicate în formarea joncțiunilor sunt zonulina, ocludina și claudina, modulând permeabilitatea intestinală.

La pacienții cu boli psihiatrice s-a pus în evidență un nivel crescut al lipopolizahardelor plasmatic, zonulinei și a proteinei de legare a acizilor grași 2, reflectând permeabilitate intestinală crescută.

Tipul dietei contribuie, de asemenea, la dezvoltarea intestinului permeabil fie prin alterarea joncțiunilor strânse, fie prin dezechilibrul florei bacteriene intestinale. Astfel se permite trecerea unor compuși alimentari nedigerăți din lumenul intestinal în circulația sanguină. În consecință, sistemul imunitar va fi activat și va începe să producă anticorpi IgG împotriva compușilor alimentari străini.

S-a dovedit că eliminarea alimentelor declanșatoare al răspunsului imun poate suprima răspunsul patologic restaurând balanța factorilor anti-/pro-inflamatori din organism.

Anticorpilor IgG pot forma complexe imune care vor declanșa activarea răspunsului imun la locul legării de receptori specifici (ex: pereții vaselor sanguine). Vor stimula astfel producerea citokinelor proinflamatorii, enzimelor proteolitice și radicalilor liberi ducând la distrugerea țesuturilor adiacente. Inflamația persistentă poate fi un factor declanșator pentru bolile cronice.

Un studiu pilot a demonstrat ca expunerea la gluten, chiar și pe termen scurt, a persoanelor cu sensibilitate la gluten poate cauza simptome similare cu depresia.

Din ce în ce mai multe studii arată conexiunea dintre creșterea titrului IgG alimentar și boala depresivă majoră. Este cazul unei lucrări efectuate în anul 2018 pe trei grupuri de pacienți: 22 persoane cu sindromul intestinului iritabil, 22 persoane cu boală depresivă majoră și 21 de persoane în grupul control. S-a observat că pacienții cu boală depresivă majoră au avut cel mai crescut titru total de anticorpi IgG și IgG împotriva usturoiului, țelinei și glutenului comparativ mai mari față de grupul control. Grupul pacienților cu boală depresivă majoră au avut un titru mult mai crescut al anticorpilor IgG pentru gluten față de cei diagnosticați sindromul intestinului iritabil. Motivul pentru care cea mai mare reactivitate a fost întâlnită la pacienții cu boală depresivă majoră este neclar.

Legătura dintre anticorpilor IgG împotriva antigenilor alimentari și fiziopatologia bolilor psihiatrice a fost evidențiată și într-un studiu ce implica pacienți schizofrenici. Cei care aveau un titru crescut de anticorpi IgG antigliadină au avut și un nivel seric de kynurenină crescut, iar conversia triptofanului la kynurenină este legată de procesul inflamator și nivelul crescut de cortizol.

Un alt studiu a arătat că anticorpilor IgG anti-cazeină se află într-o strânsă conexiune cu tulburarea bipolară tip 1, simptome psihotice și severitatea sindromului maniacal.

De asemenea, în 2017, Karakula-Juchnowicz a constatat că reacțiile de sensibilizare la alimente mediate IgG pot duce la inflamație sistemică fiind un factor declanșator în dezvoltarea bolii depresive majore. Toate aceste procese sunt puse pe seama legăturii antigenilor alimentari cu bariera intestinală. (gliadina-zonulină-creșterea permeabilității intestinale).

## Migrene

Fiziopatologia migrenelor, în ciuda metodelor și tehnologiei avansate, rămâne încă un mecanism nedeslușit în totalitate. De-a lungul timpului au fost raportate foarte multe cazuri de pacienți care au prezentat atacuri de migrenă în urma consumului unui anumit produs alimentar. Investigarea căilor metabolice ale aminelor care a constituit ipoteza aminergică sau titrului crescut de anticorpi IgE ca posibilă explicație pentru dezvoltarea migrenelor nu au fost concludente.

În 2010, Alpay și echipa sa au publicat rezultatele interesante ale unui studiu randomizat, încrucișat, dublu-orb efectuat pe 30 de pacienți cu migrenă fără aură. Au urmat o dietă normală 6 săptămâni de la inițierea studiului și s-a determinat titrul anticorpilor IgG împotriva a 266 alimente. Apoi cercetătorii au împărțit grupul în două, o parte urmând o dietă bazată pe excluderea alimentelor față de care exista un titru crescut de anticorpi IgG, iar cealaltă parte excluzând alimente pentru care titrul IgG era nesemnificativ. Cele mai frecvente grupe alimentare cu titru IgG pozitiv: condimente, nuci și semințe, fructe de mare, amidonoase, aditivi alimentari, legume, brânză, carnea aflându-se pe ultimul loc. A urmat o perioadă de două săptămâni în care s-a revenit la dieta normală, după care, încă 6 săptămâni în care grupurile au primit dieta opusă. Interesant de observat faptul că toți pacienții păreau să aibă anticorpi IgG pozitivi față de anumite alimente. Rezultatul studiului a demonstrat o scădere statistic semnificativă a numărului de zile în care simptomele migrenei persistau și numărul atacurilor de migrenă în perioada de eliminare.

Pentru a demonstra eficacitatea dietei de eliminare în cazul migrenelor, pe baza anticorpilor IgG, Mitchell N. și colegii au elaborat un alt studiu, un an mai târziu. Studiul controlat randomizat a inclus voluntari care îndeplineau criteriile pentru diagnosticul migrenelor și care au prezentat una sau mai multe intoleranțe alimentare. Participanții au primit fie o dietă "adevărată" (excluderea alimentelor față de care IgG erau pozitivi), fie cea "falsă". Ei au fost rugați să excludă, de asemenea, alimentele la care aveau intoleranță. Rezultatele au arătat o reducere ușoară a numărului de migrene după 12 săptămâni, cu toate acestea diferența

fiind ne semnificativă din punct de vedere statistic. La evaluare după un interval de 4 săptămâni de la inițierea studiului și urmării dietei de eliminare s-a observat o reducere semnificativă a numărului de migrene. Prin urmare, dieta de eliminare nu a redus semnificativ impactul migrenelor asupra vieții de zi cu zi după 12 săptămâni, dar a redus semnificativ numărul migrenelor la 4 săptămâni. Grupele alimentare cel mai des excluse din dieta "adevărată" au fost: cerealele, lactatele, carnea, peștele, legume, fructe, nuci.

Studii din ultimii ani sugerează tendința pacienților cu migrene de a dezvolta patologii gastrointestinale și că pacienți cu tulburări gastrointestinale sunt mai predispuși să dezvolte migrene comparativ cu cei sănătoși. Dintre aceste cazuri, cele mai comune sunt migrenele asociate cu IBS. S-a dovedit și de această dată că flora microbiană intestinală este implicată în sensibilitatea și motilitatea, funcția imună a mucoasei și permeabilitatea intestinală, având un impact solid asupra neurotransmițătorilor, în special serotonina, principal implicată în patogeneza migrenei.

O lucrare publicată recent a luat în considerare efectele unei diete de eliminare bazată pe rezultatele titrului IgG împreună cu administrarea de probiotice timp de 14 săptămâni. Toți subiecții au fost diagnosticați cu migrenă și au îndeplinit condițiile pentru sindromul intestinului iritabil conform criteriilor Roma III. Acest studiu randomizat, încrucișat, dublu-orb a împărțit subiecții în trei grupuri, și anume: primul, care a urmat o dietă de eliminare, al doilea în cadrul căruia s-au administrat probiotice, iar cel de-al treilea în care s-a urmat dieta de eliminare plus administrarea probioticelor. S-au evaluat la fiecare 7 săptămâni severitatea episoadelor de migrenă, severitatea simptomelor bolii și nivelul 5-hidroxitriptaminei din serul pacienților. Rezultatele au fost concludente. Astfel, numărul de zile cu episoade de migrenă au scăzut semnificativ la 14 săptămâni în primul grup, și la 7, respectiv 14 săptămâni pentru al treilea grup. Simptomatologia s-a ameliorat semnificativ pentru pacienții cu distensie abdominală doar în cadrul celui de-al treilea grup, iar la cei cu tulburări de tranzit intestinal s-a constatat o îmbunătățire pentru toate cele trei grupe. De asemenea, creșterea nivelului serotoninei s-a observat la subiecții care au urmat dieta de eliminare și cei care au urmat regimul combinat (dietă + probiotice).

### Obezitate

În ultimii zece ani, obezitatea a reprezentat o problemă de sănătate publică. Prevalența ei este în continuă creștere, cu precădere în țările în curs de dezvoltare.

Conform Organizației Mondiale a Sănătății, obezitatea este definită ca fiind o creștere anormală și excesivă a grăsimii de la nivelul țesutului adipos afectând starea de sănătate a individului. Obezitatea este recunoscută drept factor de risc major pentru dezvoltarea multor boli cronice, afectând cel mai des sistemul cardiovascular, respirator, hormonal ducând la hipertensiune, diabet tip 2, osteoartrită, apnee în somn și multe altele.

Conform ultimelor studii realizate, activarea cronică a sistemului imunitar înăscut poate contribui la apariția obezității printr-un proces de inflamator ușor întâlnit în țesutul adipos alb. Intoleranțele alimentare mediate de anticorpii IgG pot declanșa o astfel de reacție inflamatorie, iar la pacienții obezi poate cauza ateroscleroză, fiind dovedit faptul că niveluri crescute de anticorpi IgG sunt corelate cu obezitatea.

Pornind de la teorema conform căreia există o legătură strânsă în obezitate, inflamație și hipertensiune și legătura dintre PCR, obezitate, hipertensiune, Nathan C. S. et al. au realizat un studiu pe șoareci transgenici-CRP pentru a verifica ipoteza care sugerează rolul receptorilor Fc $\gamma$ RIIB în hipertensiunea indusă de obezitate. În urma studiului, s-a demonstrat că hipertensiunea este cauzată de creșterea numărului de receptori pentru proteina C reactivă- Fc $\gamma$ RIIB, indicând faptul ca acest receptor are capacitatea de a modifica presiunea arterială. În continuare, șoarecii au fost supuși unui nou studiu. Aceștia au fost împărțiți în două grupuri astfel: șoareci Fc $\gamma$ RIIB $^{+/+}$  și șoareci Fc $\gamma$ RIIB $^{-/-}$ . Li s-a administrat o dietă de inducere a obezității bogată în grăsime. Rezultatul vine în consolidarea concluziei studiului și anume faptul că deși în ambele grupuri s-a înregistrat o creștere în greutate, șorecii cu Fc $\gamma$ RIIB $^{+/+}$  au dezvoltat hipertensiune asociată obezității, pe când șoarecii Fc $\gamma$ RIIB $^{-/-}$  au fost complet protejați.

Meltem Y. et al. a studiat efectele unei diete de eliminare conform rezultatelor obținute în urma testelor de intoleranță IgG. 82 de pacienți care îndeplineau următoarele criterii: BMI $\geq$ 25, persoane care nu au reușit să slăbească în urma unei diete și care au avut cel puțin un aliment față de care s-a manifestat intoleranță IgG, au fost incluși în studiu. Ei au fost împărțiți în două grupuri, primul, care a urmat o dietă de eliminare și al doilea, care a urmat un regim de slăbire implementat de un dietetician. Rezultatele au arătat o scădere în greutate și o diminuare a masei grase mai accentuată în primul grup față de al doilea. De asemenea, nivelul de trigliceride sanguine au scăzut semnificativ la indivizii din primul grup față de cei din al doilea grup, în cadrul căruia nu s-a evidențiat nicio diferență semnificativă.



## BIBLIOGRAFIE

1. Tomas CD, Menna RC - IgG and Fc $\gamma$  Receptors in Intestinal Immunity and Inflammation, *Front. Immunol.*, 2019, 10:805.
2. Vidarsson G, Dekkers G, Rispens T - IgG subclasses and allotypes: from structure to effector functions., *Front Immunol.*, 2014, 20;5:520.
3. Sarma JV, Ward PA - The complement system, *Cell Tissue Res.*, 2011, 343(1):227–35.
4. Hülya U, Mahir C, Hafize U, Fatma Ö, Süha G, Filiz D et al -The effects of provocation by foods with raised IgG antibodies and additives on the course of Crohn’s disease: A pilot study, 2012, *Turk J Gastroenterol*, 23:19-27.
5. Xiao N, F Liu, G Zhou, M Sun, Ai F, Liu Z, Food-specific IgGs Are Highly Increased in the Sera of Patients with Inflammatory Bowel Disease and Are Clinically Relevant to the Pathogenesis, *Intern Med*, 2018, 57(19):2787-2798.
6. Jian L, Anqi H, Gang L, Litian W, Yanyan X et al - Food Exclusion Based on IgG Antibodies Alleviates Symptoms in Ulcerative Colitis: A Prospective Study, *Inflamm Bowel Dis*, 2018, 24(9):1918-1925.
7. Lee H, Lee KJ - Immunoglobulin G4-related Immune Responses to Common Food Antigens in Patients With Ulcerative Colitis and Crohn's Disease, *Turk J Gastroenterol*, 2019, 30(5):408–414.
8. Aydinlar EI, Dikmen PY, Tiftikci A, Saruc M et al - IgG-based elimination diet in migraine plus irritable bowel syndrome, *Headache*, 2013, 53:514–525.
9. Guo H, Jiang T, Wang J, Chang Y, Guo H, Zhang W -The value of eliminating foods according to food-specific immunoglobulin G antibodies in irritable bowel syndrome with diarrhoea, *J. Int. Med. Res*, 2012, 40:204–210.
10. Vazquez-Roque MI, Camilleri M, Smyrk T, Murray JA, Marietta E et al - A controlled trial of gluten-free diet in patients with irritable bowel syndrome-diarrhea: Effects on bowel frequency and intestinal function, *Gastroenterology*, 2013, 144:903–911.e3.
11. Mansueto P, D'Alcamo A, Seidita A, Carroccio A - Food allergy in irritable bowel syndrome: The case of non-celiac wheat sensitivity, *World J. Gastroenterol.*, 2015, 21(23):7089-109.
12. Lee HS, Lee KJ - Alterations of Food-specific Serum IgG4 Titers to Common Food Antigens in Patients With Irritable Bowel Syndrome, *J. Neurogastroenterol. Motil.*, 2017, 23(4):578-584.
13. Aljada A, Mohanty P, Ghanim H, Abdo T, Tripathy D - Increase in intranuclear nuclear factor kappaB and decrease in inhibitor kappaB in mononuclear cells after a mixed meal: Evidence for a proinflammatory effect, *Am J Clin Nutr.*, 2004, 79:682–690.
14. Shammas F. Bajwa; Reem Hamdy A. Mohammed - Type II Hypersensitivity Reaction, StatPearls Publishing; 2021 - <https://www.statpearls.com/articlelibrary/viewarticle/30714/>

- 15.Xie Y, Zhou G, Xu Y, He B, Wang Y et al - Effects of Diet Based on IgG Elimination Combined with Probiotics on Migraine Plus Irritable Bowel Syndrome, Pain Res Manag., 2019, 2019:7890461
- 16.Fasano A - Zonulin and its regulation of intestinal barrier function: the biological door to inflammation, autoimmunity, and cancer, *Physiol Rev.*, 2011, 91:151–75.
- 17.Rinaldi M, Perricone R, Blank M, Perricone C, Shoenfeld Y - Anti-Saccharomyces cerevisiae autoantibodies in autoimmune diseases: from bread baking to autoimmunity, *Clin Rev Allergy Immunol.*, 2013, 45(2):152-61.
- 18.Li J, Yan H, Chen H, Ji Q, Huang S et al - The Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis is Associated with Milk or Egg Allergy, N Am J Med Sci., 2016, 8(1):40-6.
- 19.Francis Coucke – Food intolerance in patients with manifest autoimmunity. Observational study, Autoimmunity Reviews, 2018, 17(11):1078-1080
- 20.Dean K, Luka B, Ana B, Sanja Z, Maja B, Vesela TL et al. - Evaluation of Correlations Between Food-Specific Antibodies and Clinical Aspects of Hashimoto’s Thyroiditis, *Journal of the American College of Nutrition*, 2018, 38(3):259-266
- 21.Francis C – Food Intolerance in Patients With Manifest Autoimmunity. Observational study, *Autoimmun. Rev.*, 2018, 17(11):1078-1080.
- 22.Dantzer R - Role of the Kynurenine metabolism pathway in inflammation-induced depression: Preclinical approaches, *Curr Top Behav Neurosci.*, 2017, 31:117-138.
- 23.Dahl J, Ormstad, H, Aass H, Sandvik L, Malt U, Andreassen O - Recovery from major depressive disorder episode after non-pharmacological treatment is associated with normalized cytokine levels, *Acta Psychiatr Scand.*, 2016, 134(1):40–47.
- 24.Lopresti AL, Maker GL, Hood SD, Drummond PD - A review of peripheral biomarkers in major depression: The potential of inflammatory and oxidative stress biomarkers, *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.*, 2014, 48:102–111.
- 25.Young JJ, Bruno D, Pomara N - A review of the relationship between proinflammatory cytokines and major depressive disorder, *Journal of Affective Disorders*, 2014, 169:15–20.
- 26.Stevens BR, Goel R, Seungbum K, Richards EM, Holbert RC, Pepine CJ, Raizada MK - Increased human intestinal barrier permeability plasma biomarkers zonulin and FABP2 correlated with plasma LPS and altered gut microbiome in anxiety or depression, *Gut.*, 2018, 67(8):1555-1557.
- 27.Owen J, Punt J, Stranford S - *Kuby Immunology*, W. H. Freeman and Company, New York, 2013, 299–328.
- 28.Peters SL, Biesiekierski JR, Yelland GW, Muir JG, Gibson PR - Randomised clinical trial: gluten may cause depression in subjects with non-coeliac gluten



- sensitivity – an exploratory clinical study, *Aliment Pharmacol Ther*, 2014, 39(10):1104–12.
29. Karakula-Juchnowicz H, Gałęcka M, Rog J, Bartnicka A et al - The Food-Specific Serum IgG Reactivity in Major Depressive Disorder Patients, Irritable Bowel Syndrome Patients and Healthy Controls, *Nutrients.*, 2018, 10(5):548.
  30. Okusaga O, Fuchs D, Reeves G, Giegling I, Hartmann AM, Konte B et al - Kynurenine and Tryptophan Levels in Patients With Schizophrenia and Elevated Antigliadin Immunoglobulin G Antibodies, *Psychosom Med.*, 2016, 78:931–939.
  31. Severance EG, Gressitt KL, Yang S, Stallings CR, Origoni AE, Vaughan C et al - Seroreactive marker for inflammatory bowel disease and associations with antibodies to dietary proteins in bipolar disorder, *Bipolar Disord.*, 2014, 16:230–240.
  32. Karakuła-Juchnowicz H, Szachta P, Opolska A, Moryłowska-Topolska J et al – The role of hypersensitivity in the pathogenesis and therapy of depressive disorders, *Nutr Neurosci.*, 2017, 20(2):110-118.
  33. Alpay K, Ertas M, Orhan EK, Ustay DK - Diet restriction in migraine, based on IgG against foods: a clinical double-blind, randomized, crossover trial, *Cephalalgia*, 2010, 30(7):829-37.
  34. Mitchell N, Hewitt CE, Jayakody S, Islam M, Adamson J et al - Randomised controlled trial of food elimination diet based on IgG antibodies for the prevention of migraine like headaches., *Nutr J.*, 2011, 10:85.
  35. Moisset X, Bommelaer G, Boube M, Ouchchane L et al - Migraine prevalence in inflammatory bowel disease patients: a tertiary-care centre cross-sectional study, *European Journal of Pain*, 2017, 21(9):1550-1560.
  36. Hindiyyeh N, Aurora SK - What the gut can teach us about migraine, *Current Pain & Headache Reports*, 2015, 19(7):1–8.
  37. Robinette ML, Colonna M - GI motility: microbiota and macrophages join forces, *Cell.*, 2014, 158(2):239–240.
  38. Quercioli A, Montecucco F, Galan K, Ratib O et al - Anti-apolipoprotein A-1 IgG Levels Predict Coronary Artery Calcification in Obese but Otherwise Healthy Individuals, *Mediators Inflamm.*, 2012, 2012:243158.
  39. Marzullo P, Minocci A, Giarda P, Marconi C, Tagliaferri A et al - Lymphocytes and immunoglobulin patterns across the threshold of severe obesity, *Endocrine*, 2014, 45(3):392-400.
  40. Sundgren NC, Vongpatanasin W, Boggan BM, Tanigaki K et al - IgG Receptor FcγRIIB Plays a Key Role in Obesity-Induced Hypertension, *Hypertension*, 2015, 65(2):456-62.
  41. Meltem Y, Elif CA, Ali S - The Effect of Elimination Diet on Weight and Metabolic Parameters of Overweight or Obese Patients Who Have Food Intolerance, *Journal of Food and Nutrition Research*, 2016, 4(1):1-5.

42. Lea B. S., Henrik M., Nadja B., Rikke J. et al - A low-gluten diet induces changes in the intestinal microbiome of healthy Danish adults, *Nat. Commun*, 2018, 9:4630.
43. Barbaro MR, Stanghellini V, Barbara G et al – Recent advances in understanding non-celiac gluten sensitivity, *F1000Res.*, 2018, 7:F1000 Faculty Rev-1631.
44. Joanne W, Rosan M, Neil S, James Q, Adam T F - Differentiating Milk Allergy (IgE and non-IgE Mediated) From Lactose Intolerance: Understanding the Underlying Mechanisms and Presentations, *Br J Gen Pract*, 2016, 66(649):e609-11.