

Provided for non-commercial research and education use.  
Not for reproduction, distribution or commercial use.



This article appeared in a journal published by Elsevier. The attached copy is furnished to the author for internal non-commercial research and education use, including for instruction at the authors institution and sharing with colleagues.

Other uses, including reproduction and distribution, or selling or licensing copies, or posting to personal, institutional or third party websites are prohibited.

In most cases authors are permitted to post their version of the article (e.g. in Word or Tex form) to their personal website or institutional repository. Authors requiring further information regarding Elsevier's archiving and manuscript policies are encouraged to visit:

<http://www.elsevier.com/authorsrights>

Dostępne online [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

SciVerse ScienceDirect

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/pepo](http://www.elsevier.com/locate/pepo)

## Praca poglądowa/Review

# Alergia pokarmowa IgG-zależna i jej znaczenie w wybranych jednostkach chorobowych

## IgG-dependent food allergy and its role in selected diseases

Monika Frank<sup>1,\*</sup>, Iwona Ignys<sup>2</sup>, Mirosława Gałęcka<sup>1</sup>, Patrycja Szachta<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Instytut Mikrobiologii, Poznań, Poland

<sup>2</sup>I Katedra Pediatrii, Klinika Gastroenterologii Dziecięcej i Chorób Metabolicznych UM w Poznaniu,  
Kierownik: prof. zw. dr hab. Wojciech Cichy, Poznań, Poland

## INFORMACJE O ARTYKULE

Historia artykułu:

Otrzymano: 12.05.2012

Zaakceptowano: 26.02.2013

Dostępne online: 07.03.2013

Słowa kluczowe:

- alergia IgG-zależna
- dieta eliminacyjna
- nieswoiste zapalenia jelit
- zespół jelita nadwrażliwego
- migrena
- depresja

Keywords:

- IgG-dependent allergy
- Elimination diet
- Inflammatory bowel diseases
- Irritable bowel syndrome
- Migraine
- Depression

## A B S T R A C T

The development of allergy process is caused by the negative influence of various factors on human organism. The reason for food allergy in a predisposed group of people is immunological mechanisms, which are classified in four types (according to Gell-Coombs). It is said that 50% of food allergy reaction is caused by IgE-dependent mechanism (immediate reaction). In the remaining group it is a retarded reaction (IgE-independent) or mixed (IgE-independent and IgE-dependent). It is claimed that an increase in the level of antibodies against particular food allergens could be one of reasons behind the development of the gastrointestinal symptoms. It should be emphasized that the role of IgG-dependent allergy is still being discussed and the results of research are inconclusive. Yet, there are analyses which show that an elimination diet based on the results of the study of specific IgG antibodies against the food antigens is beneficial in treatment of IBS, IBD and psychiatric disorders. That is why the authors of the above analysis decided to review the current data concerning the effectiveness of a diet based on the results of IgG-dependent allergy research in reducing the symptoms of particular health problems.

© 2013 Polish Pediatric Society. Published by Elsevier Urban & Partner Sp. z o.o. All rights reserved.

\* Adres do korespondencji: Instytut Mikrobiologii, ul. Sielska 10, 60–129 Poznań. Tel.: +48 698 418 306.

Adres email: [monika.frank@instytut-mikrobiologii.pl](mailto:monika.frank@instytut-mikrobiologii.pl) (M. Frank).

0031-3939/\$ – see front matter © 2013 Polish Pediatric Society. Published by Elsevier Urban & Partner Sp. z o.o. All rights reserved.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.pepo.2013.03.001>

### Patomechanizm alergii typu III. Kontrowersje związane z rolą swoistych przeciwciał IgG w patogenezie chorób

Według Białej księgi alergii z 2011 roku choroby alergiczne dotyczą ok. 30–40% populacji [1]. Alergia występuje na drodze reakcji immunologicznej IgE-zależnej lub IgE-niezależnej. Reakcją o podłożu IgE-niezależnym jest reakcja typu 2, 3 i 4 (według Gella i Coombsa). Typ III alergii IgE-niezależnej związany jest z produkcją przeciwciał w klasie IgG. Jest to tzw. alergia pokarmowa IgG-zależna [2]. Częstość występowania alergii pokarmowej IgE-zależnej wynosi około 6–8% w grupie dzieci i 3–4% w grupie młodzieży, podczas gdy w grupie osób dorosłych stanowi 1–3% [3]. Częstość występowania alergii pokarmowej IgG-zależnej w populacji badana była dotychczas zaledwie w jednej analizie. Według badania *Audit of the York Nutritional Laboratory Survey*, alergia IgG-zależna dotyka około 45% populacji USA i Europy, dwukrotnie częściej występując u kobiet niż u mężczyzn [4]. Należy jednak zaznaczyć, że ostateczne ustalenie częstotliwości występowania alergii opóźnionej wymaga przeprowadzenia dalszych, potwierdzających analiz. Według ustaleń Światowej Organizacji Alergii (*World Allergy Organization*; WAO) oraz Światowej Organizacji Zdrowia (WHO), uprzednio stosowane pojęcie alergia pokarmowa (IgE-zależna i IgE-niezależna) zastąpić należy terminem nadwrażliwości alergicznej, z zaznaczeniem, że reakcje o podłożu IgE-niezależnym należy określać terminem „nadwrażliwość pokarmowa niealergiczna” [2, 5].

Coraz liczniejsza grupa badaczy wskazuje na nadwrażliwość pokarmową niealergiczną (IgG-zależną) jako potencjalną przyczynę występowania przewlekłych dolegliwości. Dyskutuje się obecnie, czy niefizjologiczne reakcje organizmu na spożywany pokarm, angażujące przeciwciała IgG, mogą być przyczyną zaburzeń o charakterze przewlekłym, przyczyniających się do wystąpienia lub pogorszenia przebiegu niektórych chorób. Teoria o możliwym udziale przeciwciał IgG w nadwrażliwości pokarmowej powstała w późnych latach 70., na podstawie doniesień wykazujących podwyższone stężenie owych przeciwciał w surowicy krwi pacjentów ze zmianami atopowymi. U osób tych wystąpiła reakcja immunologiczna po zastosowaniu punktowych testów skórnych, przy zachowanym fizjologicznym poziomie przeciwciał IgE, lecz podwyższonym stężeniu przeciwciał klasy IgG [6, 7].

Mechanizm leżący u podłoża nadwrażliwości pokarmowej IgG-zależnej pozostaje niejasny, a opisy zjawiska mają charakter spekulacyjny. Rola swoistych przeciwciał IgG jest dobrze udowodniona u chorych na celiakię, gdzie występuje opóźniona reakcja IgG-zależna na gluten [8]. Istnieje teza, że podobną rolę mogą odgrywać swoiste przeciwciała IgG u pacjentów z zespołem jelita nadwrażliwego, atopowym zapaleniem skóry, astmą oskrzelową i innymi jednostkami chorobowymi [9].

Sugeruje się, że mechanizm nadwrażliwości pokarmowej IgG-zależnej jest następujący: alergeny pokarmowe transportowane są przez komórki M w błaszce właściwej błony śluzowej. Ich obecność we krwi aktywuje limfocyty T pomocnicze (T-helper) oraz komórki B. W konsekwencji

następuje wzrost produkcji cytokin i swoistych przeciwciał IgG, skutkujący rozwojem reakcji zapalnej w przewodzie pokarmowym.

Drugim sugerowanym mechanizmem rozwoju nadwrażliwości pokarmowej IgG-zależnej, wynikającym ze wzrostu stężenia swoistych przeciwciał IgG, jest zwiększenie przepuszczalności bariery jelitowej.

Teoretycznie, każdy wzrost przepuszczalności błony śluzowej jelita wpływać może na zwiększenie stopnia wchłaniania niestrawionych białek, a w konsekwencji podwyższenie obciążenia antygenowego układu immunologicznego jelita. Obserwowany będzie w następstwie wzrost stężenia swoistych przeciwciał IgG, nawet w przypadku fizjologicznej odpowiedzi ze strony układu immunologicznego jelita [10]. Hipoteza ta ma jednak swoje ograniczenia. Mianowicie, nie obserwuje się wzrostu miana swoistych IgG względem wszystkich spożytych składników pokarmowych, a jedynie reakcję na wybrane z nich. Prawdopodobnie wynika to z faktu wybiórczej selektywności bariery jelitowej względem antygenów pokarmowych. Bariere jelitową stanowi szereg elementów. Jest to w głównej mierze błona śluzowa jelit, lecz także drobnoustroje autochtoniczne pełniące w organizmie funkcje metaboliczne, troficzne i ochronne [11], ścisłe połączenia między enterocytami (*tight junction*), wydzielnicza immunoglobulina A (sIgA), pozostałe elementy układu limfaticznego: kępki Peyera, komórki M, komórki APC oraz limfocyty, które rozpoznają antygen. Wzrost stężenia wybranych przeciwciał IgG ma więc prawdopodobnie charakter reakcji specyficznej, nie zaś niespecyficznej odpowiedzi na wzrost przepuszczalności bariery jelitowej. Taki mechanizm jest coraz częściej rozważany u pacjentów z zespołem jelita nadwrażliwego oraz dyspepsją czynnościową. W tej grupie chorych miano swoistych przeciwciał IgE oraz całkowitego IgE przeważnie nie było podwyższone w porównaniu z osobami zdrowymi z grupy kontrolnej. Wykrywany wzrost miana przeciwciał dotyczył przede wszystkim swoistych IgG [10]. Potwierdza to również obserwacje innych autorów, że pomiar miana przeciwciał IgE w surowicy nie odzwierciedla śluzówkowej odpowiedzi immunologicznej u pacjentów z dolegliwościami ze strony przewodu pokarmowego [12, 13].

Wzrost miana swoistych IgE i IgG w surowicy może niekiedy następować równolegle. Przykładowo, takie zjawisko jednoczesnego wzrostu miana przeciwciał IgE i IgG wykazano w analizie *Multicentre Allergy Study Group* [14]. Faktem jest, że przeciwciała klasy IgG odgrywają istotną rolę w kształtowaniu prawidłowej reakcji odpornościowej organizmu. Połączenie IgG z antygenem bakteryjnym czy wirusowym prowadzi do opłaszczenia antygeny i powstania kompleksu immunologicznego. Powstanie tego kompleksu uruchamia dalszą odpowiedź immunologiczną – aktywowany jest układ dopełniacza, następuje stymulacja wydzielania cytokin prozapalnych (IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ ), enzymów proteolitycznych i szlaku wolnorodnikowego. Rozwija się stan zapalny, któremu towarzyszy mechaniczne uszkodzenie otaczających tkanek. Następnie opłaszczony antygen ulega fagocytozie. Aktywność przeciwciała IgG jest identyczna w odniesieniu do antygenów pokarmowych – mechanizmy odpornościowe podlegają ciągłej aktywacji, czego konsekwencją jest aktywacja odpowiedzi immunologicznej [15].

Niemniej, rola swoistych IgG w patogenezie chorób pozostaje kwestią kontrowersyjną. Część badaczy uważa bowiem, że wzrost miana przeciwciał IgG względem składników pokarmowych jest fizjologiczną reakcją organizmu, wynikającą z ekspozycji na ten antygen. Poparciem tej tezy są wyniki badań, w których wskazano podwyższone miano swoistych przeciwciał IgG w grupie osób zdrowych, bez objawów, podobnie jak w grupie osób chorych. W części analiz nie wykazano również skuteczności diety eliminacyjno-rotacyjnej, opartej na wyniku badania swoistych przeciwciał IgG względem wybranych składników pokarmowych [16–20]. Badaniom tym przeciwstawić można inne analizy, w których poziom przeciwciał IgG względem określonych pokarmów był istotnie wyższy u pacjentów objawowych aniżeli u zdrowych. Co więcej, wdrożona na podstawie badania stężenia swoistych IgG dieta wpływała korzystnie nie tylko na redukcję miana przeciwciał IgG w surowicy, lecz także na istotne zmniejszenie objawów chorobowych. W dalszej części pracy przedstawione zostaną badania mogące sugerować znaczenie nadwrażliwości pokarmowej IgG-zależnej w patogenezie i/lub podtrzymaniu określonych jednostek chorobowych. Skuteczność diety, opartej na wynikach badania nadwrażliwości pokarmowej IgG-zależnej na redukcję objawów, wykazano między innymi u pacjentów z migreną, zespołem jelita nadpobudliwego czy chorobie Crohna.

### Znaczenie alergii IgG-zależnej w zespole jelita nadpobudliwego (ZJN) oraz chorobie Crohna

Zespół jelita nadpobudliwego ZJN (*irritable bowel syndrome*; IBS) jest powszechnie występującym zaburzeniem o charakterze czynnościowym, rozpoznawanym u około 10% populacji – w krajach wysokorozwiniętych nawet 12–22% [21], przy czym częściej wśród płci żeńskiej [22]. Coraz częściej choroba ta dotyka osób młodych. Klasyfikacja rzymska określa objawy ZJN jako nawracające bóle brzucha z towarzyszącymi im zaburzeniami w oddawaniu stolca i wzdęciami. Według przyjętej klasyfikacji, na podstawie częstości i konsystencji wypróżnień wyróżnia się 4 postacie ZJN: z dominującą biegunką (IBS-D; *irritable bowel syndrome – diarrhoea*), z dominującymi zaparciami (IBS-C; *irritable bowel syndrome – constipation*), mieszaną (IBS-M; *irritable bowel syndrome – mixed*) oraz niesklasyfikowaną (IBS-U; *irritable bowel syndrome – unsubtyped*) [23]. Wśród czynników etiopatogenetycznych wymienia się predyspozycje genetyczne, stres, zaburzenia równowagi mikroflory jelit, przebyte zakażenia jelitowe, nadwrażliwość trzewną, zmiany motoryki przewodu pokarmowego, jak również czynniki o charakterze immunologicznym [24, 25]. Osoby z ZJN zgłaszają, że spożycie pewnych produktów i pokarmów znacznie nasila dolegliwości ze strony jelit [26]. Fakt ten stanowi podstawę dla hipotezy, że odpowiednia dieta eliminacyjna stanowi uzupełnienie terapii farmakologicznej (leki przeciwbólowe i antybiotyki, a także leki przeciwskurczowe i modyfikujące czynność jelit, często leczenie antydepresyjne). Mało przydatne okazują się w tym względzie testy diagnozujące alergię IgE-zależną [10, 27, 28]. Natomiast badania potwierdzające alergię IgG-zależną (IgG<sub>1-4</sub>) umożliwiają wskazanie produktów, których eliminacja przynosi znaczną

poprawę samopoczucia. Tym samym obserwuje się zmniejszenie nasilenia objawów choroby przy jednoczesnej poprawie jakości życia pacjentów [10, 28–36].

W badaniu Atkinsona i wsp. [33] zastosowano dwunastotygodniową dietę eliminacyjną, opartą na wynikach badania miana swoistych przeciwciał IgG względem wybranych składników pokarmowych. U pacjentów restrykcyjnie przestrzegających zaleceń dietetycznych wykazano istotną poprawę samopoczucia i 26% redukcji objawów choroby ( $p < 0,001$ ). Pozytywne wyniki uzyskali również Drisko i wsp. [22], którzy u 20 analizowanych pacjentów z zespołem jelita nadpobudliwego wykazali zwiększone stężenie przeciwciał klasy IgG względem wybranych składników pokarmowych. Po 6 miesiącach stosowania diety eliminacyjnej, opracowanej na podstawie wyników badania, odnotowano istotną redukcję objawów w postaci zmniejszenia częstotliwości wypróżnień i stopnia odczuwanego bólu ( $p = 0,05$ ) oraz poprawę jakości życia ( $p = 0,0001$ ). Warto jednak podkreślić fakt, że w tej grupie badanych stosowano również suplementację probiotykami. Te zaś mogą mieć wpływ na obserwowaną poprawę kliniczną. Połączenie obu metod: diety eliminacyjno-rotacyjnej oraz suplementacji probiotykami ogranicza możliwość wnioskowania o stopniu poprawy klinicznej, wynikającej stricte z wdrożenia diety.

W badaniu Zuo XL i wsp. [10] wykazano znacznie wyższe miano przeciwciał IgG względem określonych składników pokarmowych u pacjentów z zespołem jelita nadpobudliwego i dyspepsją czynnościową, w porównaniu z grupą kontrolną. W wysokim mianie występowały między innymi IgG swoiste względem kraba, jaj, krewetek i zbóż. Zaznaczyć należy, że u pacjentów tych nie obserwowano podwyższonego poziomu przeciwciał IgE. Mimo ewidentnego wzrostu miana przeciwciał IgG w grupach opisywanych pacjentów, autorzy badania nie wykazali związku pomiędzy nasileniem objawów klinicznych a stężeniem swoistych przeciwciał. Według autorów niniejszej pracy poglądowej, fakt ten wynikać może z opóźnienia wystąpienia objawów o nawet 8–120 godzin oraz ich niespecyficzności w przebiegu nadwrażliwości IgG-zależnej [10].

Rozbieżne wyniki analiz odnośnie do skuteczności diety eliminacyjnej, opartej na wynikach badań miana IgG u pacjentów z zespołem jelita nadpobudliwego, wskazują na konieczność prowadzenia dalszych randomizowanych badań. W chwili obecnej dwuznaczność doniesień uniemożliwia wypracowanie jednolitego sposobu postępowania i wymaga zarówno od lekarzy, jak i pacjentów, indywidualnego, często opartego na praktycznej obserwacji, podejścia terapeutycznego. Niemniej, zauważalna poprawa zdrowia i samopoczucia u pacjentów po wdrożeniu diety oraz pozytywne doniesienia płynące z części przeprowadzonych analiz sugerują potencjalną rolę nadwrażliwości pokarmowej IgG-zależnej w patogenezie/podtrzymaniu ZJD.

Istnieją również doniesienia, że celowe jest zastosowanie diety eliminacyjnej opartej na wynikach badań opóźnionej nadwrażliwości pokarmowej u pacjentów z chorobą Crohna [37]. Choroba Leśniowskiego i Crohna jest objawem klinicznym nieswoistej choroby zapalnej jelit, jednostki chorobowej o nadal nieustalonej etiologii. Powszechnie uważa się, że znaczącą rolę w rozwoju choroby odgrywają uwarunkowania genetyczne w powiązaniu z czynnikami środowiskowymi.

Jednym z powodów utrzymywania się przewlekłego stanu zapalnego w jelitach może być permanentna odpowiedź układu immunologicznego na obecność antygenów pokarmowych, co przejawia się wysokim poziomem kompleksów immunologicznych we krwi. Do badania przeprowadzonego przez Bentz i wsp. [37] zakwalifikowano 79 pacjentów z chorobą Crohna oraz 20 zdrowych ochotników. Wykazano, że u osób chorych stężenie swoistych przeciwciał klasy IgG względem wybranych pokarmów jest znacznie wyższe niż u osób zdrowych. W grupie badanej wdrożenie diety eliminacyjnej skutkowało istotną statystycznie redukcją częstości wypróżnień, zmniejszeniem odczuwanego bólu i ogólną poprawą samopoczucia. Uzyskane wyniki sugerują, że interwencja dietetyczna polegająca na eliminacji produktów wywołujących nadwrażliwość pokarmową IgG-zależną powinna stanowić uzupełnienie leczenia farmakologicznego w tej jednostce chorobowej. Należy jednak zaznaczyć, że istnieje konieczność dalszych analiz oceniających rolę alergii opóźnionej i skuteczność postępowania dietetycznego w chorobie Crohna.

### **Alergia IgG-zależna a zaburzenia o podłożu psychicznym i migrena**

Podejrzewa się, że jednym z czynników zaangażowanych w patogenezę stanów depresyjnych jest przewlekły proces zapalny. W jego przebiegu obserwuje się podwyższone stężenie cytokin prozapalnych, przy jednoczesnym obniżeniu stężenia tryptofanu będącego głównym substratem w produkcji serotoniny, czyli tzw. hormonu szczęścia. Omówiony już mechanizm opóźnionej nadwrażliwości pokarmowej przebiega również z aktywacją procesów immunologicznych. Coraz częściej mówi się więc o zapalnej hipotezie depresji, będącej wynikiem przerwania ciągłości bariery jelitowej i następczej aktywacji układu immunologicznego. Aktywacja 2,3-dioksygenazy indolaminy, będąca wynikiem produkcji omówionych cytokin, prowadzi z kolei do zmniejszenia dostępności serotoniny, przy jednoczesnym wzroście metabolitów tryptofanu o aktywności neurotoksycznej [38, 39]. Zależność pomiędzy wzrostem prześlakliwości jelitowej i depresją potwierdzili w swoich badaniach Maes i wsp. [40]. Wykazali oni w krwi pacjentów znacząco wyższe stężenie IgA i IgG względem lipopolisacharydów bakterii autochtonicznych, standardowo obecnych w ludzkim przewodzie pokarmowym.

Zaznaczyć należy, że powiązania pomiędzy utratą selektywnej przepuszczalności bariery jelitowej, rozwojem IgG-zależnej nadwrażliwości pokarmowej oraz rozwojem depresji pozostają jedynie przypuszczeniem. Niezbędne są dalsze, dobrze zaprojektowane badania kliniczne, które pozwolą stwierdzić, czy dieta eliminująca określone alergeny jest skutecznym narzędziem terapeutycznym u pacjentów z depresją [41].

IgG-zależna nadwrażliwość pokarmowa może być także jednym z czynników wywołujących przewlekłe bóle migrenowe. W badaniach Millichap i wsp. [42] wykazano, że u podłoża migrenowych bólów głowy może leżeć spożywanie niektórych pokarmów, zawierających histaminę (np. wino, sery żółte, tuńczyk, makrela, sardela, łosoś, śledź,

kiszona kapusta, pomidory, truskawki, banany i in.). Dieta eliminacyjna, oparta na wynikach badania opóźnionej alergii pokarmowej IgG-zależnej, znacząco wpłynęła na zmniejszenie częstotliwości ataków i nasilenie bólów migrenowych w badaniu Alpay i wsp. [43]. Do grupy badanej zakwalifikowano 34 osoby zgłaszające silne i bardzo silne migrenowe bóle głowy. Wykonano u nich badanie stężenia swoistych przeciwciał w klasie IgG względem wybranych składników pokarmowych, na podstawie którego opracowano i wdrożono ośmiotygodniową dietę eliminacyjną. Do punktów końcowych zaliczono: liczbę ataków migrenowych i częstotliwość ich występowania w ciągu dnia oraz konieczność przyjmowania leków przeciwbólowych. Po ośmiu tygodniach stosowania diety eliminacyjnej u 25% badanych stwierdzono całkowite ustąpienie objawów. Pozostała grupa badanych raportowała silną redukcję dolegliwości migrenowych, a jedynie dwie osoby nadal zgłaszały bóle głowy o niezmiennym natężeniu.

Konkludując niniejsze rozważania, należy raz jeszcze zaznaczyć, że opóźnienie wystąpienia reakcji alergicznej uniemożliwia połączenie faktu spożycia danego produktu z objawami. Mechanizm immunologiczny IgG-zależny jako przyczyna rozwijającego się procesu chorobowego ma tytuł samo zwolenników, co przeciwników. Mimo że próby prowokacji pokarmowej stosowane są w rozpoznawaniu nadwrażliwości zarówno o podłożu alergicznym, jak i niealergicznym, podstawowym wskazaniem do takiej prowokacji jest potrzeba potwierdzenia zależności między spożyciem określonego pokarmu i wystąpieniem reakcji odpowiadającej symptomatologii alergii IgE-zależnej. Wykorzystanie próby eliminacji i prowokacji pokarmowej w odniesieniu do nadwrażliwości pokarmowej nieimmunologicznej wydaje się być trudne do przeprowadzenia i nieuzasadnione z kilku powodów:

1. Opóźnienie wystąpienia objawów (8–120 godzin) po spożyciu pokarmu podejrzanego o ich wywołanie znacznie utrudnia wskazanie właściwego składnika odpowiedzialnego za wystąpienie reakcji. Dodatkowo, średnio 3 doby oczekiwania na wystąpienie reakcji wydłuża realizację prowokacji, a tym samym czas hospitalizacji, która jest warunkiem niezbędnym do jej przeprowadzenia.
2. Nadwrażliwość IgG-zależna charakteryzuje się z reguły dużą ilością składników wywołujących reakcję – wiąże się to z koniecznością przetestowania nawet kilkudziesięciu składników pokarmowych (bardzo trudno jest powiązać dany pokarm z objawami na podstawie prowadzonego dzienniczka spożywanych pokarmów i występujących objawów, jak to ma miejsce w przypadku alergii pokarmowej).
3. Reakcja w mechanizmie IgG-zależnym jest uzależniona od ilości spożytego pokarmu. Jeśli dawka ekspozycyjna będzie zbyt mała, to może nie wywołać reakcji ze strony organizmu, co doprowadza do błędnej konkluzji, że dany produkt jest bezpieczny. Tymczasem jest on tolerowany przez organizm jedynie w znikomych ilościach.
4. Dieta stosowana standardowo w celu uwolnienia pacjenta od objawów przed próbą prowokacji opiera się na takich produktach, jak ryż czy ziemniaki, które często same stanowią podstawowy surowiec wywołujący nadwrażliwość pokarmową IgG-zależną.
5. Podstawowy warunek próby prowokacyjnej – wycofanie określonych grup pokarmów do chwili ustąpienia objawów

– jest często niewykonalny w przypadku alergii IgG-zależnej z uwagi na bardzo szerokie spektrum objawów (m. in. ze strony przewodu pokarmowego, chorób o podłożu zapalnym, migreny, problemów skórnych i wielu innych).

6. Szerokie spektrum możliwych objawów uniemożliwia w praktyce wybranie jednej, konkretnej reakcji jako wskaźnika, że dany pokarm jest jej przyczyną. Innymi słowy, brak tu objawu, który można by uznać za wskaźnikowy.
7. Z doniesień wynika, że testy prowokacji na gluten i laktozę nie są standardowo przeprowadzane. Tymczasem gluten i zboża go zawierające (przede wszystkim pszenica) to źródło jednego z najczęściej alergizujących białek w typie IgG-zależnym, obok soi, jajek, mięsa kraba i małży [10].

Znaczenie opóźnionej nadwrażliwości pokarmowej w etiologii i podtrzymaniu licznych jednostek chorobowych bywa kwestionowane również z uwagi na obecność i popularność wielu nierzetelnych narzędzi diagnostycznych, dających niemiarodajne wyniki i niepoddawanych żadnej walidacji ani ocenie zewnętrznej. W konsekwencji dieta eliminacyjna stosowana na podstawie uzyskanych wyników jest nie tylko nieskuteczna, lecz niekiedy wręcz szkodliwa. Dla dokładnego pomiaru stężenia wszystkich podklas IgG (IgG<sub>1-4</sub>) zalecana jest metoda immunoenzymatyczna typu Elisa. Badaniem opartym na tej metodzie są testy: ImuPro, US Bio Tek oraz York, przy czym w testach konsumenckich najwyższą powtarzalność uzyskały dwa pierwsze z wymienionych. Kolejna grupa testów dostępnych na polskim rynku oparta jest na metodzie mikromacierzy (*microassay*). Są to tzw. testy Cambridge – *Food Detective* (do samodzielnego wykonania w domu – *sic!*) oraz *Food Print* (wersja laboratoryjna). Jednak powtarzalność i pozostałe parametry diagnostyczne wykorzystywanej w tych testach metody mikromacierzy są całkowitą niewiadomą. Parametry te nie zostały bowiem ocenione w żadnym prawidłowo zaprojektowanym badaniu klinicznym. Samodzielne wykonanie testu w domu przez pacjenta również budzi uzasadnione wątpliwości co do prawidłowości prezentowanej metody. Inne z kolei testy bazują na pomiarze aktywacji neutrofilii (np. test NRT, ALCAT). Ograniczeniami testu bazującego na takiej metodzie są: analiza jedynie wybranych podklas przeciwciał IgG, krótki czas przydatności krwi do oznaczeń (kilka godzin), jak również *stricte* jakościowy każdorazowy wynik analizy, bazujący na subiektywnej ocenie badacza. Odczyt może być dodatkowo zaburzony obecnością czynników interferujących, wpływających na aktywację neutrofilii (infekcja, przyjmowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych).

Zaprezentowane w niniejszej pracy wyniki wskazują na możliwy udział alergii IgG-zależnej w patomechanizmie i podtrzymaniu takich jednostek chorobowych, jak: nieswoiste zapalenia jelit, zespół jelita nadwrażliwego, zespół migrenowy, cukrzyca typu II, otyłość czy nadciśnienie tętnicze.

Konieczne jest jednak prowadzenie dalszych badań, które potwierdziłyby zarówno celowość, jak i przydatność miarodajnej oceny występowania nieimmunologicznej nadwrażliwości pokarmowej. Zastosowana na ich podstawie dieta eliminacyjna może się bowiem przyczynić do poprawy jakości życia pacjentów oraz w znacznym stopniu ograniczyć koszty ich hospitalizacji i dalszego leczenia. Potwierdzenie

tego założenia wymaga dalszych prac i analiz w tym zakresie, prowadzonych za pomocą odpowiednio walidowanych narzędzi badawczych. Wielu lekarzy już w chwili obecnej wykonuje u pacjentów badanie w kierunku opóźnionej nadwrażliwości pokarmowej, obserwując rzeczywiste korzyści kliniczne płynące z wdrożonej u chorych diety [15].

---

### Wkład autorów/Authors' contributions

Według kolejności.

---

### Konflikt interesu/Conflict of interest

Nie występuje.

---

### Finansowanie/Financial support

Nie występuje.

---

### Etyka/Ethics

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

---

### P I Ś M I E N N I C T W O / R E F E R E N C E S

- [1] Pawankar R, Canonica GW, Holgate ST, Lockett RF. WAO White Book on Allergy. World Allergy Organization; 2011.
- [2] Johansson SG, Hourihane JO, Bousquet J, Brujinzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahtela T, et al. A revised nomenclature for allergy: an EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy* 2001;56:813–824.
- [3] Sampson HA. Update on food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:803–805.
- [4] Audit of the York Nutritional Laboratory survey, conducted by the Department of Health Studies, University of York, on behalf of the British Allergy Foundation. 2001, January.
- [5] Johannsson SGO, Bieber T, Dahl T, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockett RF, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:832–836.
- [6] Parish We. Short-term anaphylactic IgG antibodies in human sera. *Lancet* 1970;7673:591–592.
- [7] Berry J, Brighton W. Familial human short-term sensitizing (IgG S-TS) antibody. *Clin Allergy* 1977;5:401–406.
- [8] O'Farrelly C, Kelly J, Hekkens W. Alpha gliadin antibody levels: a serological test for coeliac disease. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1983;286:2007–2010.
- [9] Shakib F, Brown HM, Phelps A, Redhead R. Study of IgG subclass antibodies in patients with milk intolerance. *Clin Allergy* 1986;16:451–458.
- [10] Zuo XL, Li YQ, Li WJ, Guo YT, Lu XF, Li JM, et al. Alterations of food antigen-specific serum immunoglobulins G and E antibodies in patients with irritable bowel syndrome and functional dyspepsia. *Clin and Exper Allergy* 2007;37: 823–830.

- [11] DiBaise JK, Zhang H, Crowell MD, Krajmalnik-Brown R, Decker GA, Rittmann BE. Gut microbiota and its possible relationship with obesity. *Mayo Clin Proc* 2008;83(4):460-469.
- [12] Bischoff SC, Mayer JH, Manns MP. Allergy and the gut. *Int Arch Allergy Immunol* 2000;121:270-283.
- [13] Schwab D, Raithel M, Klein P, Winterkamp S, Weidenhiller M, Radespiel-Troeger M, et al. Immunoglobulin E and eosinophilic cationic protein in segmental lavage fluid of the small and large bowel identify patients with food allergy. *Am J Gastroenterol* 2001;96:508-514.
- [14] Lau S, Illi S, Platts-Mills TA, Riposo D, Nickel R, Grüber C, et al. Multicentre Allergy Study Group. Longitudinal study on the relationship between cat allergen and endotoxin exposure, sensitization, catspecific IgG and development of asthma in childhood – report of the German Multicentre Allergy Study (MAS 90). *Allergy* 2005;60(6):766-773.
- [15] Zawisza E. Reakcje pokarmowe – nie mediowane IgE. *Alergia* 2010;3:47-48.
- [16] Bayer K, Teuber SS. Food allergy: scientific and unproven procedures. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology* 2005;5:261-266.
- [17] Traczyk I, Jarosz M, Tomasiuk R, Respondek W. Concentration of IgG antibodies against food allergens in patients with irritable bowel syndrome and healthy individuals. *Przegląd Gastroenterologiczny* 2011;6(6):382-387.
- [18] Hunter JO. Food elimination in IBS: the case for IgG testing remains doubtful. *Gut* 2005;54:1203.
- [19] Barnes RM. IgG and IgA antibodies to dietary antigens in food allergy and intolerance. *Clin Exp Allergy* 1995;25(suppl. 1):7-9.
- [20] Teuber SS, Porch-Curren C. Unproved diagnostic and therapeutic approaches to food allergy and intolerance. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003;3:217-221.
- [21] Sperber AD, Shvartzman P, Friger M, Fich A. A comparative reappraisal of the Rome II and Rome III diagnostic criteria: are we getting closer to the “true” prevalence of irritable bowel syndrome? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007;19(6):441-447.
- [22] Drisko J, Bischoff B, Hall M, McCallum R. Treating irritable bowel syndrome with a food elimination diet followed by food challenge and probiotics. *Journal of the American College of Nutrition* 2006;25(6):514-522.
- [23] Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, Houghton LA, Mearin F, Spiller RC. Functional bowel disorders. *Gastroenterol* 2006;130:1377-1390.
- [24] Gunnarsson J, Simrén M. Peripheral factors in the pathophysiology of irritable bowel syndrome. *Dig Liver Dis* 2009;41(11):788-793.
- [25] Hasler WL. Traditional thoughts on the pathophysiology of irritable bowel syndrome. *Gastroenterol Clin North Am* 2011;40(1):21-43.
- [26] Shanahan F, Whorwell PJ. IgG-Mediated Food Intolerance in Irritable Bowel Syndrome: A Real Phenomenon or an Epiphenomenon? *Am J Gastroenterol* 2005;100:1558-1559.
- [27] Roussos A, Koursarakos P, Patsopoulos D, Gerogianni I, Philippou N. Increased prevalence of irritable bowel syndrome in patients with bronchial asthma. *Respir Med* 2003;97:75-79.
- [28] Zar S, Benson MJ, Kumar D. Food-specific serum IgG4 and IgE titers to common food antigens in irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1550-1557.
- [29] Crowe SE, Perdue MH. Gastrointestinal food hypersensitivity. Basic mechanisms of pathophysiology. *Gastroenterol Nutr* 1992;103:1075-1095.
- [30] Isolauri E, Rautava S, Kalliomäki M. Food allergy in irritable bowel syndrome: new facts and old fallacies. *Gut* 2004;53:1391-1393.
- [31] Whorwell P, Lea R. Dietary Treatment of the irritable bowel syndrome, current treatment options. *Gastroenterol* 2004;7:307-316.
- [32] Nanda R, James R, Smith H, Dudley CR, Jewell DP. Food intolerance and the irritable bowel syndrome. *Gut* 1989;30:1099-1104.
- [33] Atkinson W, Sheldon TA, Shaath N, Whorwell PJ. Food elimination based on IgG antibodies in irritable bowel syndrome: a randomized controlled trial. *Gut* 2004;53:1459-1464.
- [34] Høst A, Husby S, Gjesing B, Larsen JN, Løwenstein H. Prospective estimation of IgG, IgG subclass and IgE antibodies to dietary proteins in infants with cow's milk allergy. Levels of antibodies to whole milk protein, BLG and ovalbumin in relation to repeated milk challenge and clinical course of cow's milk allergy. *Allergy* 1992;47:218-229.
- [35] Hardman G, Hart G. Dietary advice based on food-specific IgG results. *Nutrition and Food Science* 2007;37:16-23.
- [36] Yang CM, Li YO. The therapeutic effects of eliminating allergic foods according to food-specific IgG antibodies in irritable bowel syndrome. *Ahonghau Nei Ke Za Zhi* 2007;46(8):641-643.
- [37] Bentz S, Hausmann M, Piberger H, Kellermeier S, Paul S, Held L, et al. Clinical relevance of IgG antibodies against food antigens in Crohn's Disease: a double-blind cross-over diet intervention study. *Digestion* 2010;81:252-264.
- [38] Maes M, Meltzer HY, Scharpé S, Bosmans E, Suy E, De Meester I, et al. Relationships between lower plasma L-tryptophan levels and immune-inflammatory variables in depression. *Psychiatry Res* 1993;49(2):151-165.
- [39] Song C, Dinan T, Leonard BE. Changes in immunoglobulin, complement and acute phase protein levels in the depressed patients and normal controls. *J Affect Disord* 1994;30(4):283-288.
- [40] Maes M, Kubera M, Leunis JC. The gut-brain barrier in major depression: Intestinal mucosal dysfunction with an increased translocation of LPS from gram negative enterobacteria (leaky gut) plays a role in the inflammatory pathophysiology of depression. *Neuro Endocrinol Lett* 2008;29(1):117-124.
- [41] Rudzki L, Frank M, Szulc A, Gałęcka M, Szachta P, Barwinek D. Od jelita do depresji – rola zaburzeń ciągłości bariery jelitowej i następcza aktywacja układu immunologicznego w zapalnej hipotezie depresji. *Neuropsychiatria i Neuropsychologia* 2012;2(7):76-84.
- [42] Millichap JG, Yee MM. The diet factor in pediatric and adolescent migraine. *Pediatr Neurol* 2003;28(1):9-15.
- [43] Alpay K, Ertas M, Orhan EK, Ustay DK, Lieners C, Baykan B. Diet restriction in migraine, based on IgG against foods: a clinical double-blind, randomised, cross-over trial. *Cephalgia* 2010;30(7):829-837.