

CZY NIETOLERANCJE POKARMOWE

mogą być przyczyną
nadwagi i otyłości?

Za przyczynę nadmiernej masy ciała powszechnie uważa się dodatni bilans energetyczny, czyli nadmierną podaż energii z pożywienia przy jednocześnie zbyt niskim poziomie aktywności fizycznej. Tymczasem wydaje się, iż problem jest zdecydowanie bardziej złożony. Zarówno badania kliniczne, jak i obserwacje empiryczne wskazują, iż znaczna część osób borykających się z nadwagą, mimo wdrożenia racjonalnej, ubogokalorycznej diety i adekwatnego poziomu aktywności fizycznej, nie traci nadmiaru kilogramów bądź utrata masy ciała jest nieadekwatna do włożonego wysiłku. Z drugiej strony znane są przypadki osób, które mimo nieracjonalnego sposobu odżywiania i braku aktywności fizycznej utrzymują prawidłową, a niekiedy nawet zbyt niską masę ciała. Wskazuje to na fakt, iż mechanizmy leżące u podłoża nadwagi i otyłości są bardzo złożone.

**dr n. biol. Patrycja Szachta**

Centrum Medyczne Vitalimmun w Poznaniu

**prof. dr hab. n. med. Iwona Ignys**

Zakład Higieny Wydziału Wychowania Fizycznego, Sportu i Rehabilitacji Akademii Wychowania Fizycznego im. E. Piaseckiego w Poznaniu

**Łukasz Sieńczewski**specjalista ds. żywienia
Centrum Medyczne Vitalimmun w Poznaniu

Najnowsze obserwacje wskazują, iż jedną z potencjalnych przyczyn nadmiernej masy ciała może być uszkodzenie bariery jelita cienkiego oraz następcza endotoksemia i rozwój nadwrażliwości pokarmowych (utajonych alergii pokarmowych IgA i IgG-zależnych, tzw. nietolerancji pokarmowych). Zespół jelita przesiąkliwego i rozwijające się w następstwie niepożądane reakcje na pokarm są coraz częściej obserwowane, szczególnie wśród społeczeństw krajów rozwijających się [1]. Wynika to z mnogości czynników destrukcyjnie działających na przewód pokarmowy, na które narażeni jesteśmy każdego dnia.

Znajdująca się w jelicie cienkim tzw. bariera jelitowa odgrywa rolę zarówno bariery, jak i filtra. Do głównych jej zadań należy pełnienie funkcji immunologicznej i ochronnej. Omawiana bariera budowana jest m.in. przez: bakterie jelitowe (tzw. mikrobiotę, czyli zestaw bakterii jelitowych charakterystyczny dla każdego człowieka), sIgA (czynnik układu odpornościowego, zapobiegający kolonizacji błon śluzowych przez drobnoustroje chorobotwórcze), enterocyty (komórki nabłonka jelita cienkiego stanowiące tzw. barierę mechaniczną) połączone ze sobą ścisłymi połączeniami (tzw. *tight junctions*), kępki Peyera, komórki M, APC i limfocyty (elementy odpornościowe przewodu pokarmowego) i szereg innych. W stanie zdrowia jest to sprawnie działający zespół elementów, dbający o to, aby do układu krwionośnego (a wraz z krwią do wszystkich komórek naszego organizmu) przedostawały się jedynie potrzebne, niezbędne i nieszkodliwe składniki (odpowiednio rozłożone

substancje odżywcze, czyli monomery białek, tłuszczów i węglowodanów, jak również elektrolity i składniki mineralne). Nierozłożone cząsteczki pokarmów, toksyny, barwniki, konserwanty, mikroorganizmy czy inne czynniki o działaniu potencjalnie szkodliwym są zatrzymywane na powierzchni bariery (m.in. przez wydzielniczą immunoglobulinę A – sIgA), a następnie wydalone z organizmu. Sprawnie działająca bariera jest więc wiodącą linią obrony przewodu pokarmowego przed czynnikami pochodzącymi ze środowiska zewnętrznego [2].

Zaznaczyć należy, iż bariera jelitowa jako twór złożony ma dość wysoką zdolność kompensacji chwilowych uszkodzeń. Jej przepuszczalność zmienia się także chwilowo, w sposób cykliczny. Oznacza to, iż krótkoczasowe zadziałanie czynników uszkadzających nie doprowadza natychmiastowo do rozszczelnienia połączeń ścisłych i utraty właściwości selektywnej przepuszczalności owej bariery. Długoczasowy wpływ czynników uszkadzających będzie jednak w konsekwencji prowadził do rozwoju tzw. zespołu jelita przesiąkliwego LGS (ang. *leaky gut syndrome*). Do czynników zewnętrznych najsilniej uszkadzających ciągłość bariery jelitowej należą: stosowane przewlekle leki (np. inhibitory pompy protonowej PPI, niesteroidowe leki przeciwzapalne), antybiotyki (niszczące mikroflorę jelitową, będącą integralnym elementem opisywanej bariery), stres (zarówno fizyczny – sport wysokiego wyczynu, jak i psychiczny), używki, przebyte choroby (choroby nowotworowe, choroby autoimmunologiczne, zabiegi w obrębie przewodu pokarmowego)

Znaczna część osób borykających się z nadwagą, mimo wdrożenia racjonalnej, ubogokalorycznej diety i adekwatnego poziomu aktywności fizycznej, *nie traci nadmiaru kilogramów bądź utrata masy ciała jest nieadekwatna do włożonego wysiłku.*



i szereg innych czynników. Prowadzą one do stopniowego rozszczelniania ścisłych połączeń pomiędzy enterocytami (tzw. ścisłe łącza, tzw. *tight junctions*) [3, 4]. Konsekwencją jest rozwój nadwrażliwości pokarmowych, tzw. utajonych, ukrytych (reakcje pokarmowe typu III IgA i IgG-zależne, popularnie zwane nietolerancjami pokarmowymi) [5].

U pacjentów ze zwiększoną przepuszczalnością bariery jelita cienkiego dochodzi do niekontrolowanego przenikania niestrawionych cząsteczek pokarmowych do krwiobiegu. Wraz z nimi przechodzą także zarówno lipopolisacharydy bakteryjne, jak i dodatki do żywności i inne elementy znajdujące się w świetle jelita. Do układu krwionośnego przechodzą więc nie tylko elementy potencjalnie szkodliwe, ale też neutralne dla naszego organizmu. W stanie zdrowia układ odpornościowy dość skutecznie eliminuje i neutralizuje bakterie czy wirusy, co zapobiega rozwojowi zakażenia. Bazą tego typu odporności jest wytwarzanie odpowiednich przeciwciał



Część osób, mimo nieracjonalnego sposobu odżywiania i braku aktywności fizycznej, *utrzymuje prawidłową, a niekiedy nawet zbyt niską masę ciała.*



swoistych względem danego antygeny. Przykładowo, immunoglobuliny klasy G (IgG) uważane są za jeden z podstawowych elementów układu odpornościowego naszego organizmu. Po połączeniu się z antygenem immunoglobulina G opłascza go, przez co dochodzi do powstania tzw. kompleksu immunologicznego. Ów kompleks rozpoznawany jest przez pozostałe elementy układu odpornościowego, aktywując kaskadę odpowiedzi immunologicznej (m.in. aktywacja układu dopełniacza, wydzielanie cytokin prozapalnych, aktywacja procesu fagocytozy), w wyniku czego antygen jest skutecznie eliminowany. Integralną częścią tego procesu jest rozwój stanu zapalnego, o mniejszym lub większym nasileniu, jako sposobu zwalczania infekcji, lecz także eliminacji substancji toksycznych z ustroju. Przeciwciała IgG odgrywa więc rolę typowo ochronną. Podobny sposób działania jest udziałem wydzielniczej immunoglobuliny A (sIgA).

Typowo ochronna funkcja przeciwciał odpornościowych IgA i IgG staje się jednak właściwością obciążającą, gdy w układzie krwionośnym pojawiają się niewystarczająco strawione cząstki pokarmowe, o właściwościach antygenowych. Mimo iż cząstka pokarmu nie jest zasadniczo toksyczna dla organizmu, reakcja

układu immunologicznego będzie analogiczna do sytuacji infekcji bakteryjnej czy wirusowej. Powstające przeciwciała klasy IgA i IgG łączą się z antygenami pokarmowymi, aktywując rozwój reakcji zapalnej. Powstałe kompleksy immunologiczne za pośrednictwem układu krwionośnego transportowane są do różnych tkanek i organów i łączą się ze swoistymi receptorami. Miejsce przyłączenia się kompleksów immunologicznych jest równoznaczne z rozwojem stanu zapalnego w obrębie danej tkanki. Szczególnie przeciwciała typu IgG na pokarmy wiążą się z reakcją kompleksowania immunologicznego. Swoistym „paliwem” sprzyjającym nasileniu się stanu zapalnego jest ciągłe spożywanie pokarmów alergizujących, przy zwiększonej przepuszczalności bariery jelita cienkiego [6, 7].

Niestety pacjenci rzadko utożsamiają postępujące pogorszenie stanu zdrowia ze spożywanym pokarmem. Wynika to przede wszystkim z faktu, iż reakcja następująca po spożyciu pokarmu jest nie tylko wysoce niecharakterystyczna dla objawów alergicznych, ale również istotnie odsunięta w czasie (12–96 godzin). Z obserwacji empirycznych wynika, że IgA-zależna reakcja na pokarm pojawia się nieco szybciej, czyli ok. kilkana-

stu godzin po spożyciu alergizującego pokarmu. Z kolei spożycie pokarmów aktywujących wytwarzanie przeciwciał podklasy IgG prowadzi do rozwoju reakcji po ok. 24–96 godzinach, a więc nawet z kilkudniowym opóźnieniem. Brak bezpośredniego powiązania czasowego pomiędzy spożywanym alergenem a rozwojem pierwszych i wyraźnych objawów chorobowych prowadzi do dalszego spożywania pokarmów alergizujących. Do typowych objawów nadwrażliwości pokarmowych IgA-zależnych należą: nawracające infekcje układu oddechowego, dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego (biegunki, bóle brzucha, zaparcia, wzdęcia, mdłości i inne). Z kolei badania kliniczne wskazują, iż tworzenie kompleksów immunologicznych przeciwciała IgG – antygen pokarmowy mogą odgrywać istotną rolę sprawczą i/lub podtrzymującą proces chorobowy w zespole jelita nadwrażliwego (manifestacja biegunkowa, zaparciowa oraz mieszana), migrenowych bólach głowy, zaburzeniach nastroju, depresji (hipoteza zapalna depresji), pogorszeniu stanu skóry w przebiegu atopowego zapalenia skóry czy trądziku, pogorszeniu funkcjonowania pacjentów z zaburzeniami ze spektrum autyzmu czy nadpobudliwości

psychoruchowej. Dodatkowo stan zapalny generowany w przebiegu opisywanych nadwrażliwości pokarmowych może być przyczyną pogorszenia stanu klinicznego pacjenta z chorobami autoimmunologicznymi [5, 6, 7].

Z uwagi na niemożność samodzielnej identyfikacji pokarmów wywołujących reakcję opóźnioną IgA i IgG-zależną może być ona w dłuższej perspektywie bardzo obciążająca dla organizmu pacjenta. W alergii natychmiastowej IgE-zależnej reakcja pojawia się bowiem praktycznie natychmiast bądź w niedługim czasie od spożycia alergenu i ma charakterystyczne objawy: wysypka, swędzenie, a nawet problem z oddechem czy szok anafilaktyczny. Pacjent z reguły może więc samodzielnie zidentyfikować szkodliwy pokarm i wycofać go z diety. Tymczasem w alergii utajonej pokarmy aktywujące układ immunologiczny mogą być spożywane przez długi czas, czego konsekwencją będzie narastający stan zapalny (8–15). Co więcej, produkty alergizujące są często chętnie spożywane (efekt adaptacji Seyle'a). Przeprowadzona analiza ankietowa oceniająca efektywność diety eliminacyjnej wska-

zała, iż może być ona problemem nawet 50% społeczeństw krajów rozwijających się. Identyfikacji pokarmów alergizujących w mechanizmie opóźnionym IgA i IgG-zależnym dokonuje się na podstawie specjalistycznych testów z krwi (w Polsce badania reakcji IgA i zarazem IgG-zależnej można wykonać tylko za pomocą testu FoodScan UsBiotek).

Badania wykazują, że również problemy z osiągnięciem lub utrzymaniem prawidłowej masy ciała wynikają z toczących się procesów alergicznych, generujących przewlekły stan zapalny. Otyłość czy nadwaga wynikająca z rozwoju ukrytych nadwrażliwości pokarmowych powinna być podejrzewana u osób, u których wdrożenie racjonalnej, zbilansowanej i dopasowanej kalorycznie diety oraz odpowiedniego poziomu aktywności fizycznej nie prowadzi do pożądanej utraty nadmiernej masy ciała bądź jest ona nieadekwatnie niska w stosunku do zastosowanych interwencji. W opisanym przypadku identyfikacja pokarmów alergizujących prowadzi nie tylko do sukcesów natury estetycznej (utrata kilogramów), lecz

przede wszystkim wywiera efekt profilaktyczny (hamowanie/spowolnienie rozwoju insulinooporności) czy leczniczy (częściowy rewers insulinooporności). W konsekwencji spada więc również ryzyko rozwoju cukrzycy typu 2 i powiązanych z nią jednostek chorobowych.

Jaki jest mechanizm rozwoju otyłości na tle stanu zapalnego generowanego przez utajone alergię pokarmową? Reakcje na pokarm IgA i IgG-zależne związane są z reakcjami wolnorodnikowymi i z wytworzeniem cytokin prozapalnych (np. TNF-alfa, IL-1 i IL-6). Wspomniany czynnik martwicy nowotworów TNF-alfa (*tumor necrosis factor*) wydzielany jest przez komórki układu immunologicznego, ale również mięśniowe i tłuszczowe. Co więcej, jego ilość jest zależna od ilości tkanki tłuszczowej, co generuje mechanizm błędnego koła – im bardziej przybieramy na masie ciała, tym większa ilość opisywanego czynnika jest wydzielana [14, 15]. Tymczasem TNF-alfa generuje wzrost oporności na insulinę i na leptynę. Wykazano, że na drodze blokowania procesu fosforylacji czynnik martwicy nowotworów prowadzi do hamowania procesu połączenia insuliny z jej receptorem. Konsekwencją jest wysokie stężenie insuliny we krwi, co daje sygnał do hamowania dalszej jej produkcji. Prowadzi to do hiperglikemii, a spożywany cukier jest w zbyt małym stopniu przyswajany i wykorzystywany przez organizm, co aktywuje mechanizmy przekształcające cukier w tłuszcz. Produkowane kwasy tłuszczowe generują dalszy rozwój insulinooporności, co w dłuższej perspektywie czasowej prowadzić może do niszczenia komórek beta trzustki, gdzie insulina jest produkowana. Dodatkową konsekwencją opisywanej nierównowagi metabolicznej może stać się hiperlipidemia. Rozwój otyłości i nadwagi jest tu wynikiem przewlekłego stanu zapalnego, generującego procesy prowadzące do nieprawidłowego bilansu energetycznego.



Czynnik TNF-alfa wpływa ponadto na wzrost poziomu leptyny – hormonu głodu i sytości. U osoby zdrowej, w warunkach zachowanej homeostazy organizmu, leptyna daje sygnał do przyjmowania posiłku oraz do zaprzestania konsumpcji, gdy podaż pokarmu jest wystarczająca. Tymczasem na drodze przewlekłego stanu zapalnego receptor dla leptyny ulega uszkodzeniu, przez co hormon nie może wywierać właściwego efektu na organizm. Mechanizm hamowania głodu ulega więc zaburzeniu, co sprzyja spożywaniu nadmiernej ilości pokarmu.

Z tego względu identyfikacja pokarmów alergizujących w klasie IgA i IgG oraz wdrożenie diety eliminacyjnej opartej na uzyskanych wynikach przyczynić się może do szybkiej i efektywnej utraty nadmiernej masy ciała. Należy jednak pamiętać, że jest to rozwiązanie, które rozważyć powinni pacjenci (i dietetycy prowadzący) w sytuacji, gdy „standardowe” metody odchudzania nie przynoszą pożądanych efektów. Innymi słowy, identyfikacja utajonych nadwrażliwości pokarmowych nie powinna być pierwszym krokiem w procesie odchudzania, a raczej częścią diagnostyki ukazującej potencjalne problemy z utratą nadmiaru kilogramów.

Opisywany mechanizm wiążący otyłość i nadwagę z niepożądanymi, a utajonymi reakcjami na pokarm prezentują także analizy naukowe. Przykładowo w badaniu Erlingera i wsp. oceniano efektywność interwencji dietetycznej (redukcja kaloryczności diety) i wdrożonej aktywności fizycznej. Mimo analogicznego schematu postępowania część badanych chudła, u części natomiast nie odnotowano pożądanego efektu. Szczegółowe analizy wskazały, iż głównym parametrem, który różnił obie analizowane grupy, było stężenie wykładnika stanu zapalnego w organizmie – białka CRP. Co ciekawe, w grupie pacjentów z aktywnym procesem zapalnym w organizmie pożądanym efektem utraty nadmiernej

Badania wykazują, że przyczyną problemów z nadmierną masą ciała mogą być opóźnione alergię pokarmowe (tzw. nietolerancje pokarmowe) IgA i IgG-zależne.



masy ciała osiągnięty został na drodze hamowania stanu zapalnego, poprzez wykluczenie pokarmów wywołujących utajoną nadwrażliwość pokarmową. Innymi słowy, utrata masy ciała nastąpiła nie w wyniku zmniejszenia podaży kalorii, ale wycofania pokarmów alergizujących [16]!

Kolejnym ciekawym badaniem wskazującym na silne zależności pomiędzy przewlekłym stanem zapalnym wynikającym z ukrytej alergii pokarmowej a rozwojem otyłości przeprowadzili Wilders-Trusching i wsp. Wykazali oni, że u dzieci otyłych stężenie przeciwciał IgG na pokarmy jest znacznie wyższe niż u ich rówieśników z prawidłową masą ciała. Co więcej, wykryte reakcje na pokarmy było skorelowane z pogrubieniem warstwy *intima media* naczyń krwionośnych, co jest uznawane za marker zwiększonego prawdopodobieństwa rozwoju miażdżycy w przyszłości [17].

Co istotne, otyłość i nadwaga to niejedynie konsekwencje stanu zapalnego wynikającego z utajonych nadwrażliwości pokarmowych IgA i IgG-zależnych. Stan ten sprzyja bowiem rozwojowi nadciśnienia tętniczego i miażdżycy. W opisywanych grupach pacjentów mediatorzy stanu zapalnego skorelowane z reakcją zapalną na

pokarm są podwyższone. Wytwarzane w alergii opóźnionej IL-1, IL-6 czy TNF-alfa generują rozwój reakcji wolnorodnikowych i zaburzą mechanizmy krzepnięcia krwi, prowadząc do aktywacji zmian miażdżycowych. Wykazano, że wytwarzany w przebiegu nadwrażliwości na pokarmy TNF-alfa przyczynia się m.in. do zaburzenia produkcji protrombiny, hamowania apoptozy komórek, uszkodzenia tkanek na drodze aktywacji *matrix metalloproteinaz* MMPs, stymulacji wzrostu komórek endotelialnych czy zwiększania poziomu angiotensyny II (rozplem mięśni gładkich, odkładanie kolagenu) [18–24].

Identyfikacja pokarmów alergizujących ma więc także na celu hamowanie procesów miażdżycowych i rozwój nadciśnienia, co jest niezwykle istotnym aspektem profilaktyki i leczenia chorób cywilizacyjnych.

Podsumowanie

Nie zawsze tzw. tradycyjne metody walki z nadwagą i otyłością – czyli redukcja kaloryczności diety i zwiększona aktywność fizyczna – są skuteczne w eliminacji nadmiaru kilogramów. U części otyłych pacjentów takie postępowanie jest nieskuteczne, co powinno skłonić dietetyka czy lekarza prowadzącego do poszukiwania dalszych przyczyn nadmiernej masy ciała. W tym wypadku rozwiązaniem jest identyfikacja pokarmów wywołujących opóźnioną reakcję alergiczną i wyeliminowanie ich z diety, przy jednoczesnej odbudowie rozszczelnionego jelita (m.in. za pomocą eliminacji czynników uszkadzających, odpowiednio dobranych probiotyków, suplementacji maślanem sodu czy L-glutaminą). Obserwacje wskazują, iż ten schemat postępowania wiąże się niekiedy ze spektakularnymi efektami utraty nadmiaru kilogramów. Co niezwykle istotne, wyciszenie stanu zapalnego w organizmie jest także często skorelowane ze zmniejszeniem dolegliwości ze strony przewodu

pokarmowego, poprawą stanu skóry czy ogólnego samopoczucia fizycznego i psychicznego pacjenta. Nie bez znaczenia jest także redukcja ryzyka chorób cywilizacyjnych, powiązanych bezpośrednio z nadwagą i otyłością.

Bibliografia:

1. Frank M., Szachta P., Gałęcka M. *Alergia pokarmowa IgG-zależna i jej znaczenie w otyłości i cukrzycy typu 2*. Forum Zaburzeń Metabolicznych 2014; 5(3), 108–114.
2. Li X., Atkinson M.A. *The role for gut permeability in the pathogenesis of type 1 diabetes--a solid or leaky concept?* *Pediatr Diabetes*. 2015 Nov; 16(7), 485–92.
3. Odenwald M.A., Turner J.R. *Intestinal permeability defects: is it time to treat?* *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013 Sep; 11(9), 1075–83.
4. Shen L., Su L., Turner J.R. *Mechanisms and functional implications of intestinal barrier defects*. *Dig Dis*. 2009; 27(4), 443–9.
5. Gaby A.R. *The role of hidden food allergy/intolerance in chronic disease*. *Altern Med Rev*. 1998 Apr; 3(2), 90–100.
6. Karakuła-Juchnowicz H., Szachta P., Opolska A., Moryłowska-Topolska J., Gałęcka M., Juchnowicz D., Krukow P., Lasik Z. *The role of IgG hypersensitivity in the pathogenesis and therapy of depressive disorders*. *Nutr Neurosci*. 2014 Sep 30.
7. Frank M., Ignys I., Gałęcka M., Szachta P. *Alergia pokarmowa IgG-zależna i jej znaczenie w wybranych jednostkach chorobowych*. *Pediatrics Polska* 88 (2013) 252–257.
8. Gałęcka M., Szachta P., Bartnicka A., Cichy W. *Alergia IgG-zależna a wybrane choroby przewodu pokarmowego*. *Prz Gastroenterol* 2013; 8(4), 225–229.
9. Hon K.L., Poon T.C., Pong N.H., Wong Y.H., Leung S.S., Chow C.M., Leung T.F. *Specific IgG and IgA of common foods in Chinese children with eczema: Friend or foe*. *J Dermatol Treat* 2013, Nov 15.
10. Hardman G., Hart G. *Dietary advice based on food – specific IgG results*. *Nutrition and Food Science* 2007; 37, 16–23.
11. Yang C.M., Li Y.O. *The therapeutic effects of eliminating allergic foods according to food-specific IgG antibodies in irritable bowel syndrome*. *Ahonghau Nei Ke Za Zhi* 2007; 46(8), 641–643.
12. Zuo X.L., Li Y.Q., Li W.J., Guo Y.T., Lu X.F., Li J.M. i wsp. *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.
13. Millichap J.G., Yee M.M. *The diet factor in pediatric and adolescent migraine*. *Pediatr Neurol* 2003; 28(1), 9–15.
14. Tian S., Guo R., Wei S., Kong Y., Wei X., Wang W., Shi X., Jiang H. *Curcumin protects against the intestinal ischemia-reperfusion injury: involvement of the tight junction protein ZO-1 and TNF- α related mechanism*. *Korean J Physiol Pharmacol*. 2016 Mar; 20(2), 147–52. doi: 10.4196/kjpp.2016.20.2.147.
15. Al-Sadi R., Guo S., Ye D., Rawat M., Ma T.Y. *TNF- α Modulation of Intestinal Tight Junction Permeability Is Mediated by NIK/IKK- α Axis Activation of the Canonical NF- κ B Pathway*. *Am J Pathol*. 2016 Mar 4. pii: S0002-9440(16)00077-8. doi: 10.1016/j.ajpath.2015.12.016.
16. Erlinger T.P., Miller E.R., Charleston J. i wsp. *Inflammation modifies the effects of a reduced-fat low-cholesterol diet on lipids results from the DASH-sodium trial*. *Circulation*. 2003; 7(15), 150–154.
17. Wilders-Truschnig M., Mangge H., Lieners C. i wsp. *IgG antibodies against food antigens are correlated with inflammation and intima media thickness in obese juveniles*. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*. 2008; 116(4), 241–245.
18. Nieto-Vazquez I., Fernández-Veledo S., Krämer D.K. i wsp. *Insulin resistance associated to obesity: the link TNF- α* . *Arch Physiol Biochem*. 2008 Jul; 114(3), 183–194. doi: 10.1080/13813450802181047.
19. Holtmann M.H., Schütz M., Galle P.R. i wsp. *Functional relevance of soluble TNF- α , transmembrane TNF- α and TNF-signal transduction in gastrointestinal diseases with special reference to inflammatory bowel diseases*. *Gastroenterol*. 2002; 40(8), 587–600.
20. Pender S.L., Breese E.J., Günther U. i wsp. *Suppression of T cell-mediated injury in human gut by interleukin 10: role of matrix metalloproteinases*. *Gastroenterol*. 1998; 115(3), 573–583.
21. Monteleone G., MacDonald T.T., Wathen N.C. i wsp. *Enhancing Lamina propria Th1 cell responses with interleukin 12 produces severe tissue injury*. *Gastroenterology*. 1999; 117(5), 1069–1077.
22. Lügering A., Schmidt M., Lügering N. i wsp. *Infliximab induces apoptosis in monocytes from patients with chronic active Crohn's disease by using a caspase-dependent pathway*. *Gastroenterology*. 2001; 121(5), 1145–1157.
23. Gamble J.R., Harlan J.M., Klebanoff S.J. i wsp. *Stimulation of the adherence of neutrophils to umbilical vein endothelium by human recombinant tumor necrosis factor*. *Proc Natl Acad Sci. USA*. 1985; 82(24), 8667–8671.
24. Carlos T.M., Harlan J.M. *Leukocyte-endothelial adhesion molecules*. *Blood*. 1994; 84(7), 2068–2101. ■

Mechanizmy leżące u podłoża nadwagi i otyłości są bardzo złożone.

