

Τροφική Δυσανεξία

Μοριακοί Μηχανισμοί και Κλινικές Εκδηλώσεις

Βασίλης Σιδεράς

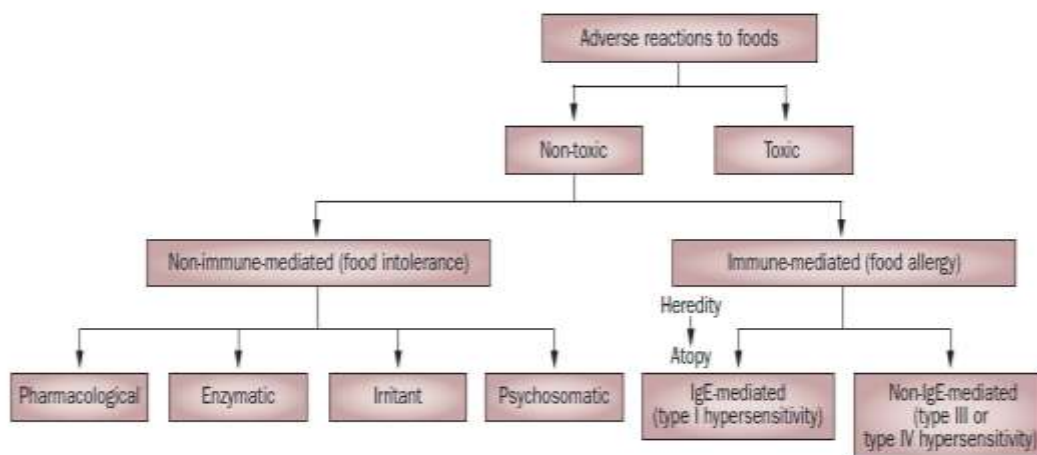
Βιολόγος, Ιατρός-Βιοπαθολόγος

Διαγνωστική Αθηνών

Μεσογείων 6, Αμπελόκηποι

Αθήνα 115 27

Σύμφωνα με την Ευρωπαϊκή Ακαδημία Αλλεργίας και Κλινικής Ανοσολογίας (EAACI), υπάρχουν δύο κύριες ανεπιθύμητες αντιδράσεις προς τα τρόφιμα: οι τοξικές και οι μη-τοξικές. Οι μη-τοξικές αντιδράσεις μπορούν να διαιρεθούν περαιτέρω σε αντιδράσεις στις οποίες συμμετέχει το ανοσοποιητικό σύστημα στον παθογενετικό τους μηχανισμό και σε αντιδράσεις στις οποίες δεν συμμετέχει το ανοσοποιητικό σύστημα (φαρμακολογικές, ενζυμικές και απροσδιόριστης αιτιολογίας, περιλαμβανομένων των ερεθιστικών και ψυχοσωματικών αντιδράσεων).



Εικόνα 1. Τροφικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις

Οι ανοσολογικές ή αλλιώς πραγματικά αλλεργικές αντιδράσεις στα τρόφιμα, μπορεί να διαιρεθούν σε IgE μεσολαβούμενες και σε μη-IgE μεσολαβούμενες. Σύμφωνα με την κατάταξη των υπερευαισθησιών που προτάθηκε από τους Gell και Coombs στις αρχές της δεκαετίας του 1960, οι IgE μεσολαβούμενες αντιδράσεις κατατάσσονται στις **υπερευαισθησίες Τύπου I** (αλλεργικές ή αναφυλακτικές αντιδράσεις) και οι μη-IgE μεσολαβούμενες αντιδράσεις κατατάσσονται στις **υπερευαισθησίες Τύπου III** (αντιδράσεις ανοσοσυμπλεγμάτων) ή στις **υπερευαισθησίες Τύπου IV** (επιβραδυνόμενου τύπου αντιδράσεις ή αντιδράσεις με τη μεσολάβηση κυττάρων). Στις τροφικές ανοσο-

μεσολαβούμενες αντιδράσεις, πιθανόν να υπάρχουν αντιδράσεις που είναι μείγμα όλων των τύπων υπερευαισθησίας. Η **κουλιοκάκη** αποτελεί το πιο καλά μελετημένο νόσημα αυτού του τύπου, ενώ ένα μεγάλο ποσοστό παιδιών (40-50%) με **αλλεργία στο γάλα**, έχουν επιβραδυνόμενου τύπου μη-IgE αλλεργία, πιθανόν μεσολαβούμενη μέσω κυττάρων ή μέσω IgG αντισωμάτων.

Αντιδράσεις Υπερευαισθησίας Τύπου I

Τα IgE αντισώματα είναι υπεύθυνα για τις οξείες αλλεργικές αντιδράσεις, οι οποίες επηρεάζουν κυρίως τους βλεννογόνους, το δέρμα και το κυκλοφορικό σύστημα. Τα κλασικά συμπτώματα είναι: εξάνθημα, κνησμός του δέρματος και των βλεννογόνων, οίδημα και αναφυλαξία. Οι υποδοχείς για τα IgE αντισώματα βρίσκονται σε όλους τους βλεννογόνους και αντιδρούν αμέσως μετά την επαφή με τα αντιγόνα ενεργοποιώντας την μαζική απελευθέρωση της ισταμίνης από τα ιστιοκύτταρα. Τα συμπτώματα εμφανίζονται πολύ γρήγορα, συνήθως μετά από δευτερόλεπτα έως και 30 λεπτά μετά την κατάποση του «ένοχου» τροφίμου. Το 2-4% των ενηλίκων και έως το 8% των παιδιών υπολογίζεται ότι πάσχουν από IgE μεσολαβούμενες αλλεργίες. Κανονικά δεν απαιτείται κάποια εξέταση αίματος για να προσδιορισθεί το «ένοχο» τρόφιμο καθώς τις περισσότερες φορές ο ασθενής το γνωρίζει ήδη. Ο προσδιορισμός των ειδικών IgE γίνεται κυρίως για επιβεβαίωση.

Αντιδράσεις Υπερευαισθησίας Τύπου III

Σε αυτόν τον τύπο υπερευαισθησίας τα κυκλοφορούντα IgG αντισώματα σχηματίζουν ανοσοσυμπλέγματα με τα αλλεργιογόνα / αντιγόνα. Αυτή η καθυστερημένη αντίδραση υπερευαισθησίας τυπικά λαμβάνει χώρα κατά τη διάρκεια αρκετών ωρών έως και ημέρες μετά την κατανάλωση του «ένοχου» τροφίμου. Ο σχηματισμός των συμπλεγμάτων ενεργοποιεί την οδό του συμπληρώματος και απελευθερώνει διάφορους φλεγμονώδεις μεσολαβητές.

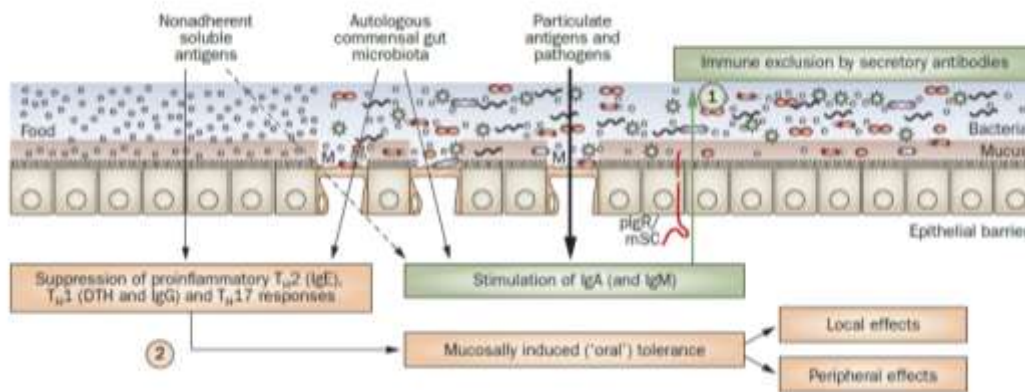
Τα ανοσοσυμπλέγματα αντισώματος-αντιγόνου συνήθως απομακρύνονται από τα μακροφάγα, αλλά υπό την παρουσία περίσσειας αντιγόνου τα μακροφάγα αδυνατούν να τα απομακρύνουν, με αποτέλεσμα η περίσσεια των ανοσοσυμπλεγμάτων να εναποτίθεται στους ιστούς. Αυτή η εναπόθεση προκαλεί φλεγμονή και βλάβη των ιστών και μπορεί να οδηγήσει σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις. Υπάρχουν τέσσερις υποκλάσεις IgG: η IgG1, η IgG2, η IgG3 και η IgG4. Όλες οι υποκλάσεις ενεργοποιούν το κλασικό μονοπάτι του συμπληρώματος εκτός από την IgG4

Η μη εμφάνιση Αλλεργίας και Δυσανεξίας οφείλεται κατά βάση στον παρουσία του **Ομοιοστατικού μηχανισμού της Τροφικής Ανοχής**.

Η ανοχή στο τρόφιμα [oral tolerance] (όπως και η ανοχή προς τους συμβιωτικούς μικροοργανισμούς του εντερικού μικροβιώματος) οφείλεται σε **δύο κύριους μηχανισμούς**:

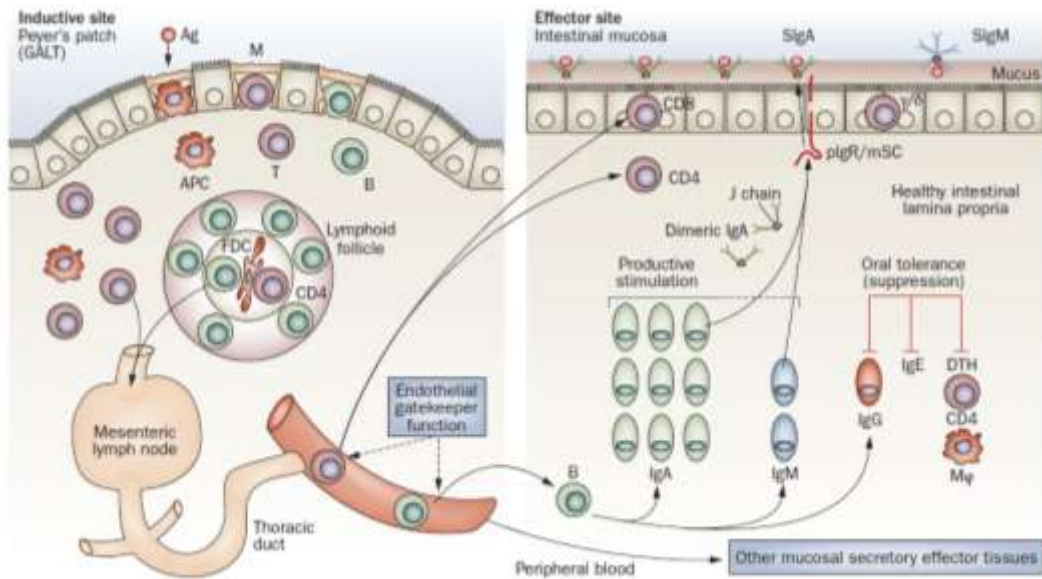
(1) η παρουσία της **εκκριτικής IgA** (sIgA) και σε μικρότερο βαθμό των **εκκριτικών IgM**, η οποία εμποδίζει τα τροφικά αντιγόνα (και τα μικρόβια) να έλθουν σε επαφή με τα επιθηλιακά κύτταρα του εντέρου και (2) η **καταστολή** των προ-φλεγμονωδών ανοσολογικών αποκρίσεων προς τα αβλαβή τροφικά αντιγόνα (και τα μικρόβια). Η επαγωγή αυτών των ομοιοστατικών μηχανισμών εξαρτάται πολύ από εξωγενή ερεθίσματα ειδικά κατά την νεογνική και βρεφική περίοδο της ζωής. Η ανοχή αυτή είναι εξαιρετικά σημαντική για την υγεία του ατόμου αν λάβει κανείς υπόψη του κάθε χρόνο περνάνε από το έντερο ενός ενήλικα περίπου 1 τόνος τροφής εκ των οποίων τα 100 κιλά περίπου, είναι πρωτεΐνες.

Στις Εικόνες 2 και 3 φαίνονται πιο λεπτομερειακά οι ανοσολογικοί μηχανισμοί που οδηγούν στην τροφική ανοχή, με την καταστολή της παραγωγής των ειδικών IgE, IgG και κυτταροροξικών T-λεμφοκυττάρων (την ειδική δηλαδή καταστολή των τροφικών Υπερευαισθησιών I, III και IV) καθώς και την διέγερση σε έκκριση των εκκριτικών IgA & IgM.



Εικόνα 2. Μηχανισμοί Τροφικής Ανοχής και Τροφικής Δυσανεξίας (Brandtzaeg, 2010)

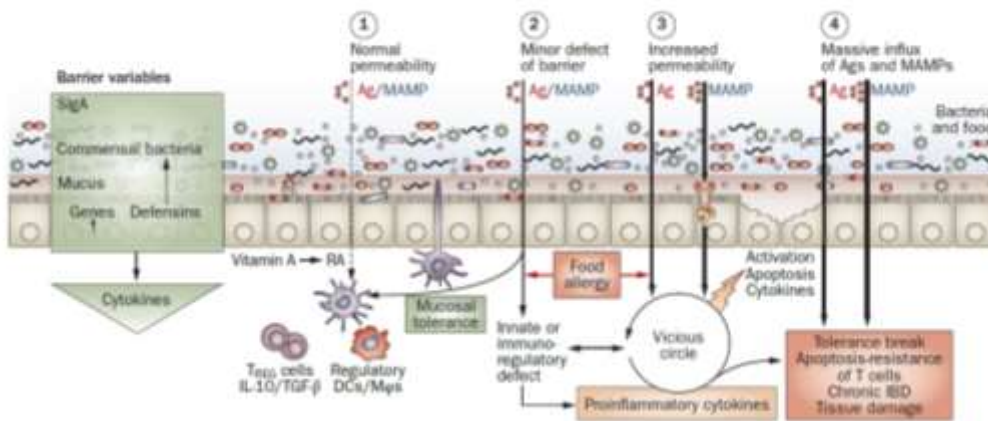
Όταν ο εντερικός φραγμός και οι ανοσολογικοί μηχανισμοί του λειτουργούν ικανοποιητικά, οι μικρές ποσότητες αντιγόνων που εισέρχονται, ελέγχονται από το ανοσοποιητικό σύστημα κατάλληλα έτσι ώστε να προκύπτει ανοσο-ανοχή (έτσι όπως φαίνεται στο αριστερό τμήμα της Εικόνας 2). Σημαντικό ρόλο στη διατήρηση της ομοιόστασης παίζει η **βιταμίνη Α** η οποία μετατρέπεται σε ρετινοϊκό οξύ. Όταν όμως αυξηθεί η αντιγονική φόρτιση (η μεγάλη πρόσληψη δηλαδή αντιγόνου) ή αυξηθεί η διαπερατότητα του εντέρου, ή για κάποιο άλλο λόγο απορρυθμιστεί το ανοσοποιητικό σύστημα (π.χ. λήψη ανοκατασταλτικών φαρμάκων, λομώξεις), τότε μπορεί να οδηγηθεί (όπως φαίνεται στο δεξί τμήμα της Εικόνας 2) στην εμφάνιση υπερευαισθησίας και μάλιστα με τη **μορφή του φαύλου κύκλου**, όπου η υπερευαισθησία καταστρέφει περισσότερο τον εντερικό φραγμό, επιτρέποντας τη μεγαλύτερη διέλευση τροφών και μικροβίων και επιτείνοντας έτσι την Υπερευαισθησία (αλλεργία ή δυσανεξία).



Εικόνα 3. Ανοσολογικός Μηχανισμός Τροφικής Ανοχής (Brandtzaeg, 2010)

Πως προκύπτει η Τροφική Δυσανεξία?

Προκύπτει από την επίδραση διαφόρων παραγόντων (εσωτερικοί & περιβαλλοντικοί) πάνω στον εντερικό φραγμό. Οι παράγοντες είναι ακριβώς οι ίδιοι που επηρεάζουν το εντερικό μικροβίωμα, δείχνοντας ακριβώς τη σχέση μεταξύ τους, όπως φαίνεται παραστατικά στην Εικόνα 4.



Εικόνα 4. Ανοσολογικός Μηχανισμός εμφάνισης Τροφικής Αλλεργίας και Δυσανεξίας (Από *Nature Reviews Gastroenterol. Hepatol.* 7, 380–400, 2010)

Αιτίες Τροφικής Δυσανεξίας

- Φάρμακα (Αντιόξινα, Αντιβιοτικά, ΜΣΑΦ κλπ)
- Διατροφή
 - Χρωστικές και άλλα χημικά πρόσθετα τροφών
 - Επεξεργασία τροφών (UV, μικροκύματα)
 - Γενετικά τροποποιημένα τρόφιμα (GMOs)
 - Πλαστικές συσκευασίες τροφών
- Κάπνισμα, περιβαλλοντικοί ρυπαντές
- Στρες και άλλες ορμονικές διαταραχές
- Λοιμώξεις
- Διαταραχές της λειτουργίας του ανοσοποιητικού & άλλες παθολογικές καταστάσεις.

Διαπιστώθηκε πρόσφατα για παράδειγμα, ότι η περιγεννητική έκθεση πειραματοζώων στον περιβαλλοντικό ρυπαντή Δισφαινόλη Α, έχει ως αποτέλεσμα την εμφάνιση τροφικής δυσανεξίας κατά την ενήλικη ζωή (Menard et al., 2014), ενώ και η αυξημένη πρόσληψη λιπαρών με τη διατροφή μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση τροφικών δυσανεξιών (Ma et al., 2016).

Ποια είναι τα σημαντικά παθοφυσιολογικά στοιχεία στις Τροφικές Δυσανεξίες?

1. **Φλεγμονώδεις Μηχανισμοί.** Τα συμπλέγματα Αντισώματος-Αντιγόνου μπορούν να εναποτεθούν σε διάφορους ιστούς και να ξεκινήσουν την **διαδικασία φλεγμονής** και βλάβης των ιστών (παρουσία φλεγμονωδών κυτοκινών & ενεργοποίηση του συμπληρώματος).
2. **Αυτοάνοσοι Μηχανισμοί.** Τα αντιγόνα των τροφών μπορούν να μοιάζουν με διάφορα στοιχεία των ιστών, με συνέπεια τα αντισώματα που προκύπτουν να «επιτίθενται» έναντι των ιστών – **διασταυρούμενες αντιδράσεις** – και να εξελίσσονται σε **αυτοανοσίες**. Οι ομοιότητες των τροφικών αντιγόνων και των στοιχείων των ιστών ονομάζεται «μοριακός μιμιτισμός». Να αναφέρω εδώ ότι αυτό που ακούγεται από ορισμένους, ότι δηλαδή τα IgG αντισώματα έναντι των τροφών λειτουργούν προστατευτικά είναι ένα μεγάλο λάθος. Τα αντισώματα αυτά δεν είναι του τύπου των αντισωμάτων έναντι των ιών και μικροβίων που πράγματι μας προστατεύουν και φυσικά θα θέλαμε να έχουμε όσο περισσότερα γίνεται (αν και ορισμένες φορές και αυτά τα προστατευτικά αντισώματα μέσω των διασταυρούμενων αντιδράσεων μπορεί να προξενήσουν βλάβες στον οργανισμό, π.χ. ρευματικός πυρετός μετά από στρεπτοκοκκική αμυγδαλίτιδα). Τα αντισώματα

έναντι των τροφικών αντιγόνων είναι του τύπου της αυτοανοσίας που δεν θέλουμε να υπάρχουν καθόλου (όπως θα δούμε και στη συνέχεια).

Η **Κοιλιοκάκη** αποτελεί την πιο χαρακτηριστική και καλύτερα μελετημένη Τροφική Αλλεργία - Δυσανεξία, η οποία ανήκει στις **Μη-IgE αλλεργικές τροφικές αντιδράσεις**. Επειδή η διάγνωση της συγκεκριμένης νόσου γίνεται από πολύ συγκεκριμένες εργαστηριακές αναλύσεις και οι μοριακοί μηχανισμοί δημιουργίας της και η αντιμετώπιση της είναι ήδη γνωστή (αποφυγή της γλουτένης), δεν θα αναφερθούμε παραπάνω.

Ας κρατήσουμε όμως στην άκρη του μυαλού μας ότι **στη θέση της Γλουτένης θα μπορούσε να βρίσκεται οποιοδήποτε άλλο τρόφιμο**. Θα μπορούσε για παράδειγμα στη θέση του σιταριού να βρίσκεται ένα συστατικό από το μοσχάρι ή μια πρωτεΐνη από το κολοκυθάκι.

Για παράδειγμα σε μια πολύ πρόσφατη μελέτη του 2016, σύγκριναν την παρουσία IgG αντισωμάτων έναντι του σιταριού και του ρυζιού και διαπίστωσαν ότι αυτά είναι υψηλότερα σε παιδιά που πάσχουν από κοιλιοκάκη και από άλλες γαστρεντερικές διαταραχές σε σχέση με υγιή παιδιά (Czaja-Bulsu et al., 2016).

Σε μια άλλη παθολογική κατάσταση που ονομάζεται «**Οροαρνητική κοιλιοκάκη**» ή **Μη-Κοιλιοκακική Υπερευαισθησία στη Γλουτένη**, στην οποία οι ασθενείς βιώνουν την ίδια συμπτωματολογία με την κοιλιοκάκη, έχουν την ίδια θεραπεία, και η σημαντικότερη διαφορά ότι δεν έχουν τα «ειδικά» αντισώματα δείκτες της κοιλιοκάκης. Σε αυτή την περίπτωση η παρουσία IgG αντισωμάτων έναντι άλλων πρωτεϊνών των σιτηρών (εκτός της γλουτένης) θα μπορούσε να είναι βοηθητική (Hadjivassiliou et al., 2016).

Η **Ερπητοειδής Δερματίτιδα** αποτελεί μια άλλη παθολογική δερματική εκδήλωση της υπερευαισθησίας στη γλουτένη και η οποία μπορεί να συνοδεύεται και με άλλες εκδηλώσεις αυτοανοσίας, όπως για παράδειγμα με προσβολή από αυτοαντισώματα του ΚΝΣ, των οστών και των τενόντων, του ήπατος ακόμη και των δοντιών (Leffler et al., 2015).

Και ας μην ξεχνάμε ότι στη θέση της γλουτένης θα μπορούσε να είναι μια πρωτεΐνη ή έναν πεπτίδιο του γάλακτος ή μια πρωτεΐνη από το κολοκυθάκι.

Και μια και αναφερθήκαμε σε πρωτεΐνες του γάλακτος, σε επίσης πολύ πρόσφατη μελέτη, βρήκαν ότι η παθογένεση της **Ρευματοειδούς Αρθρίτιδας** (αυτοάνοσο νόσημα) μπορεί να σχετίζεται με την αύξηση των ειδικών αντισωμάτων (τόσο IgG όσο και IgE) έναντι πρωτεϊνών του γάλακτος, του αυγού και άλλων τροφίμων (Hvatum et al., 2006, Li et al., 2016). Είναι φανερό, ακόμη και από παλαιότερες μελέτες, ότι η απομάκρυνση ορισμένων τροφών έχει ως αποτέλεσμα την ύφεση των συμπτωμάτων της ρευματοειδούς αρθρίτιδας και την ακτινογραφική βελτίωση, ταυτόχρονα με τη μείωση του τίτλου των ειδικών αντισωμάτων έναντι ορισμένων τροφίμων (Hafström et al., 2001)

Σε μια άλλη μελέτη σε ασθενείς με **Σύνδρομο Sjogren** (ένα άλλο αυτοάνοσο νόσημα του συνδετικού ιστού) και ευερέθιστο έντερο, η απομάκρυνση των τροφών για τα οποία υπήρχαν IgG αντισώματα, επέφερε μείωση των συμπτωμάτων τόσο από το γαστρεντερικό όσο και από τις αρθρώσεις. Επιπρόσθετα, όταν επανέφεραν τα αντιδραστικά τρόφιμα τα συμπτώματα επανήλθαν (Kim-Lee et al., 2015).

Το **Άσθμα** όπως γνωρίζουμε αποτελεί μια κλασική εκδήλωση IgE Αλλεργίας, είτε εξαιτίας της κατανάλωσης κάποιας τροφής, είτε λόγω εισπνοής ή επαφής με το δέρμα κάποιου αλλεργιογόνου ή ακόμη εξαιτίας κάποιου άλλου παράγοντα όπως είναι οι ιώσεις, η περιβαλλοντική μόλυνση, η άσκηση κλπ. Στην εργασία αυτή, οι ερευνητές μπόρεσαν με την απομάκρυνση των IgG αντιδραστικών τροφών (με περιοριστική δίαιτα), να ελέγξουν το άσθμα, να μειώσουν την φαρμακευτική εξάρτηση και να βελτιώσουν την συνολική ποιότητα ζωής των ασθενών τους (Virdee et al., 2015).

Η **Ηωσινοφιλική Οισοφαγίτιδα** είναι μια σχετικά «νέα» πάθηση (έχει αναγνωρισθεί τα τελευταία 20 χρόνια σαν παθολογική οντότητα), προσβάλλει παιδιά και ενήλικες και χαρακτηρίζεται από τη διήθηση του οισοφάγου από μεγάλο αριθμό ηωσινόφιλων κοκκιοκυττάρων. Τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν δυσφαγία, δυσκαταποσία, γαστρο-οισοφαγική παλινδρόμηση (ΓΟΠ) που δεν ανταποκρίνεται στη συνήθη θεραπεία, καούρες, πόνος, αναγωγές ενώ τα παιδιά επιπλέον δεν αναπτύσσονται σωστά. Η αιτιολογία δεν είναι ακόμη ξεκάθαρη, έχουν ενοχοποιηθεί διάφοροι παράγοντες, μεταξύ των οποίων βαρύνουσα σημασία έχει η παρουσία IgG αντισωμάτων έναντι διαφόρων τροφών (Clayton et al., 2014 & Wright et al., 2016)

Μια άλλη παθολογική κατάσταση, και μάλιστα από τις πρώτες οι οποίες συνδέθηκαν με την παρουσία των ειδικών IgG αντισωμάτων έναντι τροφίμων, είναι το **Σύνδρομο του ευερέθιστου εντέρου ή σπαστική κολίτιδα**. Σε αρκετές νέες μελέτες, όπως και σε παλιότερες, έχει δειχθεί η ευεργετική επίδραση στη συμπτωματολογία του συνδρόμου, που έχει η απομάκρυνση από τη διατροφή των IgG αντιδραστικών τροφών (Zar et al., 2001, Atkinson et al., 2004, Drisko et al., 2006, Guo et al., 2012).

Το ίδιο ευεργετικά στη συμπτωματολογία των **Φλεγμονωδών Νοσημάτων του Εντέρου (Ελκώδης κολίτιδα και Νόσος του Crohn)**, φαίνεται να έχει η απομάκρυνση από τη διατροφή των IgG αντιδραστικών τροφών (Bentz et al., 2010, Uzunismail et al., 2013, Cai et al., 2014, Kawaguchi et al., 2015).

Μια άλλη παθολογική κατάσταση του γαστρεντερικού που φαίνεται ότι μπορεί να βελτιωθεί με βάση την περιοριστική Ανοσο-Διατροφή, είναι η **Λειτουργική Δυσπεψία**. Η κατάσταση αυτή σύμφωνα με τους γαστρεντερολόγους, είναι μια χρόνια διαταραχή της πέψης του ανώτερου γαστρεντερικού με αίσθημα δυσφορίας, χωρίς όμως την παρουσία δομικών αλλοιώσεων. Η αιτιολογία της νόσου δεν είναι ακόμη ξεκάθαρη, έχουν ενοχοποιηθεί διάφοροι παράγοντες, μεταξύ των οποίων είναι και παρουσία IgG αντισωμάτων έναντι διαφόρων τροφών. Στη συγκεκριμένη μελέτη πάντως παρόλο που υπήρχαν υψηλοί τίτλοι IgG αντισωμάτων σε ασθενείς με Λειτουργική Δυσπεψία σε σχέση με υγιείς, η σοβαρότητα των συμπτωμάτων δεν συσχετιζόταν με το μέγεθος του τίτλου των αντισωμάτων (Zuo et al., 2007).

Ένα άλλο «νέο» νόσημα είναι το **F-ries, το Επαγόμενο από τροφικές πρωτεΐνες σύνδρομο εντεροκολίτιδας**, (πάσχει δηλαδή και το λεπτό και το παχύ έντερο), ένα σύνδρομο που αφορά παιδιά, είναι μια μη-IgE αλλεργική αντίδραση σε τροφές και χαρακτηρίζεται από διάρροια και εμετό, 2 -6 ώρες μετά την κατανάλωση της «ένοχης» τροφής (που συνήθως είναι αγελαδινό γάλα ή σόγια και άλλες όμως τροφές). Θεραπευτικά απομακρύνουμε την ένοχη τροφή (Khanna and Patel, 2016).

Άλλα νοσήματα, εκτός γαστρεντερικού συστήματος, για τα οποία υπάρχουν ενδείξεις ή αποδείξεις αιτιολογικής συσχέτισης με την παρουσία των ειδικών IgG αντισωμάτων έναντι των τροφών, περιλαμβάνουν:

Η **κατάθλιψη και τα καταθλιπτικά επεισόδια** δεν σχετίζονται μόνο με αλλαγές στους νευροδιαβιβαστές στον εγκέφαλο, αλλά και σε δομικές αλλαγές στο ΚΝΣ που οφείλονται σε νευρο-ενδοκρινικούς, φλεγμονώδεις και ανοσολογικούς μηχανισμούς. Ας μην ξεχνάμε, αυτό που ήδη αναφέρθηκε, ότι δηλαδή τα παθοφυσιολογικά στοιχεία στην Τροφική Δυσανεξία είναι δυο: ο **φλεγμονώδης** και ο **αυτοάνοσος** μηχανισμός. Σε μια μελέτη του 2014, οι συγγραφείς αναφέρουν ότι η αυξημένη εντερική διαπερότητα που οδηγεί στο σχηματισμό ειδικών IgG αντισωμάτων έναντι των τροφών και η ανάπτυξη φλεγμονώδους μηχανισμού μέσω της παραγωγής Κυτοκινών θα μπορούσε να εξηγήσει τους μηχανισμούς κατάθλιψης (σε ορισμένους ασθενείς) ενώ και οι περιοριστικές δίαιτες θα μπορούσαν να αποτελούν μια θεραπευτική αντιμετώπιση (Karakuła-Juchnowicz et al., 2014, Severance et al., 2010, 2014).

Και συνεχίζοντας με το ΚΝΣ, σε άλλη μελέτη διαπίστωσαν ότι η περιοριστική δίαιτα βοηθάει στη **συγκέντρωση και τη μνήμη** και γενικά την ακαδημαϊκή πορεία, αλλά όχι τις αθλητικές επιδόσεις. Άρα μπορούμε να προτείνουμε τον έλεγχο και την εξατομικευμένη διατροφή που προκύπτει σε μαθητές και φοιτητές σε περιόδους εξετάσεων, όχι όμως σε αθλητές και ειδικά σε περιόδους αγώνων (Stockton et al., 2014)!

Αξίζει να αναφερθεί ακόμη ότι, σε μελέτες με παιδιά με σύνδρομο Υπερκινητικότητας-Διάσπασης προσοχής (ADHD), όταν χρησιμοποίησαν το τεστ τροφικής δυσανεξίας για να καθορίσουν τη διατροφή τους, δεν παρατήρησαν βελτίωση των συμπτωμάτων. Εντούτοις, υπήρξε βελτίωση όταν ακολούθησαν πρόγραμμα διατροφής με βάση τις παρατηρήσεις των μητέρων για τα τρόφιμα που «φαινόταν» ότι ενοχλούν τα παιδιά. Άρα, η διατροφή φαίνεται να παίζει ρόλο στην εμφάνιση του συνδρόμου αυτού μέσω όμως κάποιων άλλων μηχανισμών, άγνωστων ως τώρα και ανεξάρτητων της παρουσίας των ειδικών IgG αντισωμάτων.

Άλλα παραδείγματα παθήσεων στα οποία φαίνεται ότι η παρουσία των ειδικών IgG αντισωμάτων έναντι των τροφών (Τροφική Δυσανεξία) και η επακόλουθη βελτίωση τους με τη χρησιμοποίηση Περιοριστικής Δίαιτας περιλαμβάνουν την **Ιχθύωση**, μια συγγενή δερματοπάθεια (Anderson, 2015), την **Ψωριασική Αρθρίτιδα**, ένα άλλο αυτοάνοσο νόσημα (Fitzgerald et al., 2012), την **Υπερτροφία των αδενοειδών εκβλαστήσεων** σε παιδιά (Li et al., 2013), ενώ ειδικά IgG αντισώματα ανιχνεύθηκαν ακόμη και στο ENY ασθενών με **Σχιζοφρένεια** (Severance et al., 2012, 2014, 2015). Ακόμη, αυξημένα επίπεδα ειδικών IgG αντισωμάτων έναντι διατροφικών αντιγόνων έχουν βρεθεί συχνότερα σε παιδιά με **Εγκεφαλική Παράλυση** και ιδιαίτερα σε σοβαρές νευρολογικές αναπηρίες (π.χ τετραπληγία), σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Υποθέτουν ότι ο υποσιτισμός που έχουν αυτά τα παιδιά, μπορεί να προκαλεί αυξημένη εντερική διαπερατότητα και ακολούθως την εμφάνιση αυτών των αντισωμάτων (Stenberg et al., 2013).

Ας ληφθεί υπόψη ότι η κοιλιοκάκη (η δυσανεξία στη Γλουτένη) μπορεί να έχει αρκετές φορές εκδηλώσεις από το νευρικό σύστημα και ας μην ξεχνάμε ότι στη θέση της γλουτένης θεωρητικά θα μπορούσε να βρίσκεται ένα κολοκυθάκι.

Μια άλλη πάθηση που χρήζει ιδιαίτερης αναφοράς είναι η **Οπτική Νευρομυελίτιδα** ή **σύνδρομο Devic**. Η Οπτική Νευρομυελίτιδα είναι μια επίκτητη απομυελινωτική νόσος του ΚΝΣ που μοιάζει με τη σκλήρυνση κατά πλάκας (ΣΚΠ). Η νόσος είναι αυτοάνοση και οφείλεται σε αυτοαντίσωματα που κατευθύνονται έναντι του μορίου της Ακουαπορίνης-4 (AQP-4) στα νευρικά κύτταρα. Η AQP-4 είναι μια πρωτεΐνη που σχηματίζει κανάλια διόδου νερού στα κύτταρα. Ακουαπορίνες έχουν όμως και άλλα κύτταρα και μάλιστα έχει βρεθεί ότι οι AQP στα κύτταρα της ντομάτας, του σπανακιού, της σόγιας και του καλαμποκιού έχουν μεγάλες ομοιότητες με την ανθρώπινη AQP (Εικόνα 7). Όπως αντιλαμβάνεται κανείς, ένα διαρρέον έντερο σε ένα γενετικά ευαίσθητο οργανισμό, θα μπορούσε να εξηγήσει την εμφάνιση της συγκεκριμένης νόσου (Vaishnav, 2013). Επιπλέον, πρόσφατα βρέθηκαν και σε ασθενείς με **Σκλήρυνση κατά Πλάκας** αντισώματα έναντι φυτικών μορίων Ακουαπορίνης-4 (Vojdani et al., 2015)



Abbreviation: AQP4, aquaporin 4.

Εικόνα 7. Μοριακός Μιμιτισμός. Ομοιότητες της Ανθρώπινης Ακουαπορίνης-4 (AQP-4) με τις Ακουαπορίνες-4 διαφόρων φυτικών ειδών (από πάνω προς τα κάτω: Σόγια, Καλαμπόκι, Σπανάκι, Ντομάτα)

Ένα άλλο εκπληκτικό παράδειγμα **Μοριακού μιμιτισμού και διασταυρούμενης αντίδρασης** το οποίο δεν έχει άμεση σχέση με την Τροφική Δυσανεξία, έχει όμως με τη διατροφή και τη θρέψη είναι το παρακάτω: βρήκαν ότι παιδιά με χαμηλό ανάστημα είχαν αντισώματα έναντι του μικροβίου *Helicobacter pylori* και του μύκητα *Candida albicans* λόγω εποικισμού του γαστρεντερικού τους σωλήνα. Τα αντισώματα αυτά λειτουργώντας ως αυτοαντισώματα, μπορούν να αναστείλουν τις λειτουργίες ορισμένων ορμονών που σχετίζονται με την θρέψη όπως της λεπτίνης, της γκρελίνης, της μελανοτρόπου ορμόνης και της ορεξίνης A (Stawerska et al., 2015, 2016).

Οι **Ημικρανίες**, όπως και το Ευερέθιστο Έντερο, αποτελούν τις πρώτες και καλύτερα μελετημένες νοσολογικές οντότητες που συσχετίστηκαν με την τροφική δυσανεξία. Στις ημικρανίες μπορεί να βελτιωθεί **αιτιολογικά** η εμφάνιση των συμπτωμάτων (των

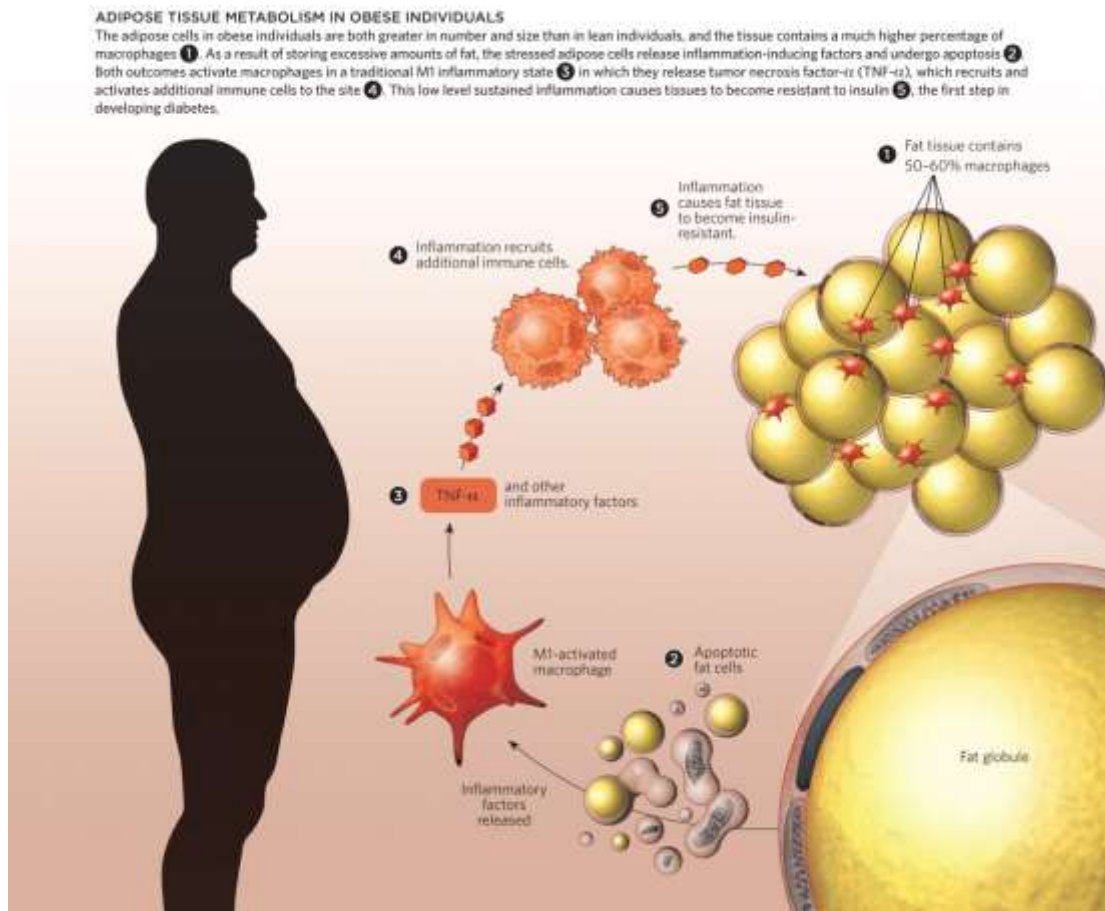
πονοκεφάλων δηλαδή) με την απομάκρυνση των ένοχων τροφών (Rees and Watson, 2005, Arroyave Hernández et al., 2007, Alpay et al., 2010). Μάλιστα, σε μια νέα μελέτη, στην οποία συνυπήρχαν Ημικρανίες και Ευερέθιστο Έντερο (IBS), βελτίωσαν την ποιότητα ζωής των ασθενών χωρίς φάρμακα και μόνο με τη διατροφή, βασιζόμενοι στο τεστ τροφικής δυσανεξίας IgG (Mitchell et al., 2011, Aydinlar et al., 2013).

Τελευταία, εξετάζουμε την **Παχυσαρκία** σε σχέση με την τροφική δυσανεξία. Υπάρχουν μελέτες (Salamatı et al., 2015, Wilders-Truschnig et al., 2008) που δείχνουν ότι τα παχύσαρκα άτομα έχουν υψηλούς τίτλους ειδικών IgG αντισωμάτων έναντι τροφών στον ορό τους και πιθανολογούν ότι εξαιτίας της χρόνιας φλεγμονής μπορεί τα αντισώματα αυτά αιτιολογικά να προκαλούν την παχυσαρκία (και την πάχυνση του τοιχώματος των αρτηριών).

Ακόμη όμως και αν υποθέσουμε ότι δεν υπάρχει αιτιολογική συσχέτιση μεταξύ Δυσανεξίας-Παχυσαρκίας, είναι βέβαιο ότι συνυπάρχουν σε μεγάλο βαθμό. Τις περισσότερες φορές η παχυσαρκία συνυπάρχει με **διαταραχή στο εντερικό μικροβίωμα** και με κάποιου **βαθμού Διαρρέον έντερο**. (Ανασκόπηση: Slyerchenko et al., 2016) Ως εκ τούτου **Τροφική Δυσανεξία & Παχυσαρκία συνυπάρχουν**, αιτιολογικά ή όχι.

Αυτό που έχει σημασία είναι ότι η αντιμετώπιση της Τροφικής Δυσανεξίας μπορεί να επιφέρει μείωση του βάρους του ασθενούς τόσο **αιτιολογικά** (αν υποθέσουμε ότι υπάρχει αυτή η σχέση), όσο και σαν **«παράπλευρη απώλεια βάρους»**. Οι περισσότεροι ασθενείς (αν όχι όλοι) όταν μπαίνουν σε περιοριστική διαίτα (ανοσο-διατροφή) χάνουν βάρος **και** από την εγρήγορση στην οποία βρίσκονται προκειμένου να προσέχουν τι τρώνε. Οι ασθενείς σε ανοσο-διατροφή είναι οι περισσότερο συνειδητοποιημένοι ασθενείς.

Όταν σε οποιονδήποτε ασθενή (παχύσαρκο ή όχι) εντοπιστούν Τροφικές Δυσανεξίες, πρέπει να ενημερωθεί για τους κινδύνους που ελλοχεύουν για τη υγεία, η παρουσία αυτών των αντισωμάτων, εξαιτίας της πιθανότητας δημιουργίας αυτοάνοσων παθήσεων και χρόνιων φλεγμονωδών νοσημάτων.



Εικόνα 8. Μοριακός μηχανισμός που εξηγεί την εμφάνιση παχυσαρκίας και αντίστασης στην ινσουλίνη μέσω της χρόνιας φλεγμονής.

Αυτό που θα πρέπει να γίνει αντιληπτό, τόσο από τους ασθενείς που αναζητούν **απώλεια βάρους** μέσω του ελέγχου της τροφικής δυσανεξίας όσο και από τους επαγγελματίες υγείας (γιατρούς και διατροφολόγους) που δίνουν τις οδηγίες στους ασθενείς, είναι ότι:

1. Η απώλεια βάρους δεν θα επέλθει επειδή έγινε το τεστ Τροφικής Δυσανεξίας. Πρέπει να εφαρμοστούν και ορισμένα διαιτητικά μέτρα, δηλαδή να σχεδιαστεί και να **εφαρμοστεί η Περιοριστική Δίαιτα** (Ανοσο-Διατροφή)
2. Η απώλεια βάρους με βάση το τεστ Τροφικής Δυσανεξίας **δεν έχει σχέση με θερμιδικούς περιορισμούς**. Δεν μπορεί δηλαδή κάποιος να περιμένει να χάσει βάρος εξαιτίας της μείωσης των θερμίδων, για παράδειγμα αφαιρώντας το αλλεργιογόνο Πιτέρι από τη διατροφή του. Το Πιτέρι πρακτικά δεν δίνει θερμίδες. Η μείωση του βάρους θα επέλθει εξαιτίας της μείωσης της χρόνιας φλεγμονής και της «διέγερσης» του ανοσοποιητικού συστήματος.

TrophoScan®

Το TrophoScan είναι μια αξιόπιστη και ευαίσθητη εργαστηριακή εξέταση για τον έλεγχο της παρουσίας των ειδικών IgG αντισωμάτων έναντι των προερχόμενων από τις τροφές, αντιγόνων. Το TrophoScan® είναι μια εξειδικευμένη μέθοδος ELISA, με την οποία με μια μικρή ποσότητα αίματος μετράμε την παρουσία ειδικών IgG αντισωμάτων στο αίμα, για περισσότερα από 400 διαφορετικά τρόφιμα και χημικά πρόσθετα τροφίμων

Το TrophoScan® δεν ελέγχει την αλλεργία τύπου I (IgE μεσολαβούμενη) ή τη δυσανεξία στη λακτόζη, στη φρουκτόζη, στην ισταμίνη ή στα ακετυλοσαλικυλικά.

Το TrophoScan® έχει σχεδιασθεί και δημιουργηθεί εξολοκλήρου από τη Διαγνωστική Αθηνών. Τα αντιγόνα των τροφών που χρησιμοποιούνται για τον έλεγχο, έχουν προέλθει από **ελληνικά προϊόντα** και από **προϊόντα που μπορούμε να βρούμε και να καταναλώσουμε στην ελληνική αγορά**. Έχει αποδειχθεί σε διάφορες μελέτες ότι υπάρχει διαφορά στην αντιγονική σύνθεση των τροφών ανάλογα την ποικιλία της τροφής. Ρόλο στην αντιγονική σύνθεση μπορεί να παίζει ακόμη και η ωριμότητα ενός φρούτου ή λαχανικού.

Επιπλέον, πριν την έναρξη της διαδικασίας απομόνωσης των πρωτεϊνών των τροφίμων, τα τρόφιμα που κατά κοινή συνήθεια μαγειρεύονται (π.χ. κρέατα, πουλερικά, ψάρια), υφίστανται μια **ισοδύναμη με το μαγείρεμα εργαστηριακή προεργασία**, έτσι ώστε η αντιγονικότητα τους να προσεγγίζει ακόμη περισσότερο την πραγματική αντιγονική δομή των τροφίμων που καταναλώνουμε. Έχει αποδειχθεί ότι τα αντιγόνα που απομονώνονται με αυτό τον τρόπο, είναι πιο αποτελεσματικά (κάνουν το σύστημα της ELISA πολύ πιο ευαίσθητο) στην αναγνώριση και δέσμευση των αντισωμάτων όλων των κλάσεων (IgA, IgG, IgE, IgM). Μόνο το TrophoScan® σε ολόκληρη την Ευρώπη (και ένα ανάλογα εξειδικευμένο εργαστήριο στην Αμερική) χρησιμοποιούμε αυτή την προσέγγιση στη διερεύνηση της Τροφικής Δυσανεξίας. Η επεξεργασία των τροφών έχει σαν αποτέλεσμα των σχηματισμό **Νέο-Αλλεργιογόνων**.

Το **κάθε τρόφιμο ελέγχεται μόνο του** και όχι μαζί με άλλα ομοειδή (υπάρχουν ορισμένα ELISA kits αλλά και τα παλαιότερης τεχνολογίας συστήματα ελέγχου της τροφικής δυσανεξία με μέτρηση της κυτταροτοξικότητας) που διαφημίζουν ότι ελέγχουν π.χ. 90 τρόφιμα, αλλά η πραγματικότητα είναι διαφορετική. Ελέγχουν π.χ. Λεμόνι, Πορτοκάλι, Μανταρίνι σαν ένα αντιγόνο. Στη συνέχεια αν το αποτέλεσμα είναι αρνητικό (παρόλο που και αυτό είναι λάθος εργαστηριακά, δεδομένου ότι η συνύπαρξη πολλών διαφορετικών αντιγόνων μπορεί να «καλύπτει» σημαντικούς αντιγονικούς επίτοπους), θεωρούν ότι όλα είναι Αρνητικά. Αν το αποτέλεσμα είναι όμως Θετικό, τότε ποιο από τα διαφορετικά τρόφιμα είναι το Θετικό? Αναγκαστικά, αφαιρούν όλα τα ελεγχόμενα τρόφιμα.

Τα **αποτελέσματα είναι ποσοτικά** ενώ ταυτόχρονα υπάρχει ομαδοποίηση των αντιδράσεων σε 4 κατηγορίες (Αρνητικό, Οριακό, Θετικό, Έντονα Θετικό) για εύκολη και γρήγορα αναφορά.

ΚΡΕΑΤΑ				ΘΑΛΑΣΣΙΝΑ			
ID	Τρόφιμο	AU/ml	Κλάση	ID	Τρόφιμο	AU/ml	Κλάση
1	Χοιρινό	7.09	●	4	Γαρίδα (<i>Penaeus sp.</i>)	5.60	●
2	Μοσχάρι	6.17	●	5	Μύδι	7.78	●
3	Κατόπουλο	6.62	●	25	Τόνος	15.30	●
90	Γαλοπούλα	6.79	●	91	Μπακαλάρος Ασιατικού	5.33	●
117	Αρνί	6.47	●	94	Γλώσσα	4.50	●
				95	Μπαρμπούρι	4.86	●
ΦΡΟΥΤΑ				ΞΗΡΟΙ ΚΑΡΠΟΙ			
8	Μήλο	8.33	●	29	Φιστίκι Αράπικο	5.90	●
9	Πορτοκάλι	5.87	●	30	Αμύγδαλο	7.00	●
11	Μπανάνα	12.80	●	21	Καρόφι	8.14	●
12	Μαντάρι	7.60	●	32	Καρόδα	7.15	●
27	Ακτινίδιο	6.82	●	44	Φουντούκι	6.32	●
72	Αχλάδι	3.10	●	46	Μακαρνάρα	5.45	●
73	Λεμόνι	3.25	●	48	Κάσιους	6.65	●
79	Φράουλα	5.72	●	47	Ηλιόσπορος	16.17	●
80	Ανανάς	6.02	●	40	Κολοκυθόσπορος	6.68	●
107	Σταφύλι	5.10	●	30	Φιστίκι Αγγλικό	7.36	●
108	Πεπόνι	5.63	●	51	Σοσόνι	5.42	●
112	Ρόδι	7.43	●	52	Κοκκινόρι	5.33	●
ΓΑΛΑΚΤΟΚΟΜΙΚΑ & ΑΥΓΑ				ΟΣΠΡΙΑ			
10	Γάλα Αγέλαδας	28.20	●	8	Φακές	6.62	●
14	Κρέας Αυγού	11.28	●	7	Φασόλια Γίγαντες	7.60	●
15	Ασπράδι Αυγού	18.36	●	101	Σόγια	4.23	●
70	Γάλα Κατσίκας	22.90	●	102	Ρεβίθια	6.55	●
				103	Φασόλια Λευκά	5.72	●

Ποσοτικός Προσδιορισμός Κλάσεων

Κλάση 0 < 0.00 AU/ml	Αρνητικό
Κλάση 1 0.01 – 12.50 AU/ml	Οριακό
Κλάση 2 12.51 – 25.00 AU/ml	Θετικό
Κλάση 3 > 25.01 AU/ml	Έντονα Θετικό

Εργαστήριο πιστοποιημένο με ISO 9001:2008. Αριθμός Πιστοποιητικού: 041120033

Βασίλης Ξιδής
Βιολόγος
Επίσης Βιοχημικός

Εικόνα 9. Τυπικά αποτελέσματα TrophoScan®. Φαίνεται ταυτόχρονα η ποσοτικοποίηση των αποτελεσμάτων και η ομαδοποίησή τους.

Σε όλα τα στάδια προετοιμασίας και διενέργειας του TrophoScan® διενεργούνται εντατικοί έλεγχοι ποιότητας προκειμένου να διασφαλιστεί απόλυτα η ακρίβεια των αποτελεσμάτων. Επιπλέον, το εργαστήριό μας είναι πιστοποιημένο με **ISO 9001:2008 για όλες τις λειτουργίες του** με ιδιαίτερη μνεία στον «Σχεδιασμό και παροχή εξειδικευμένων αναλύσεων Τροφικής Δυσανεξίας». Το εργαστήριό είναι εξοπλισμένο με μηχανήματα τελευταίας τεχνολογίας ενώ το προσωπικό διαθέτει πολλά χρόνια εμπειρίας στη διενέργεια αναλύσεων ELISA. Η **επαναληψιμότητα** των αναλύσεων μας είναι πολύ υψηλή (Intra-assay <9%, Inter-assay <11%), η **ταχύτητα** της απάντησής μας (απάντηση σε 1-2 ημέρες) και η **τιμή** καθιστούν το TrophoScan® την καλύτερη επιλογή στον έλεγχο της Τροφικής Δυσανεξίας

Ένα άλλο πλεονέκτημα του TrophoScan® είναι η ύπαρξη **πολλών διαθέσιμων επιλογών** συνδυασμού είδους τροφών και αριθμού, κάνοντας ακόμη πιο εύκολη και πιο αποδοτική την επιλογή του καταλληλότερου συνδυασμού για τον ασθενή.

- TrophoScan® 10+ (13 Τροφές)
- TrophoScan® 40+ (45 Τροφές)
- TrophoScan® 100 (Mediterranean) (93 Τροφές)
- TrophoScan® 200 (185 Τροφές + 5 Χημικά Πρόσθετα)
- TrophoScan® 300 (277 Τροφές + 10 Χημικά Πρόσθετα)
- TrophoScan® Vegetarian (93 Τροφές)
- TrophoScan® Spices (45 Τροφές)
- TrophoScan® 400 (400 Τροφές + Χημικά Πρόσθετα)
- TrophoScan® Asian (92 Τροφές)
- TrophoScan® Kids (45 Τροφές)
- TrophoScan® Additives (45 Χημικά Πρόσθετα)

Ποιες ομάδες ασθενών κάνουν ή θέλουν να κάνουν ή θα έπρεπε να κάνουν έλεγχο Τροφικής Δυσανεξίας με το TrophoScan®?

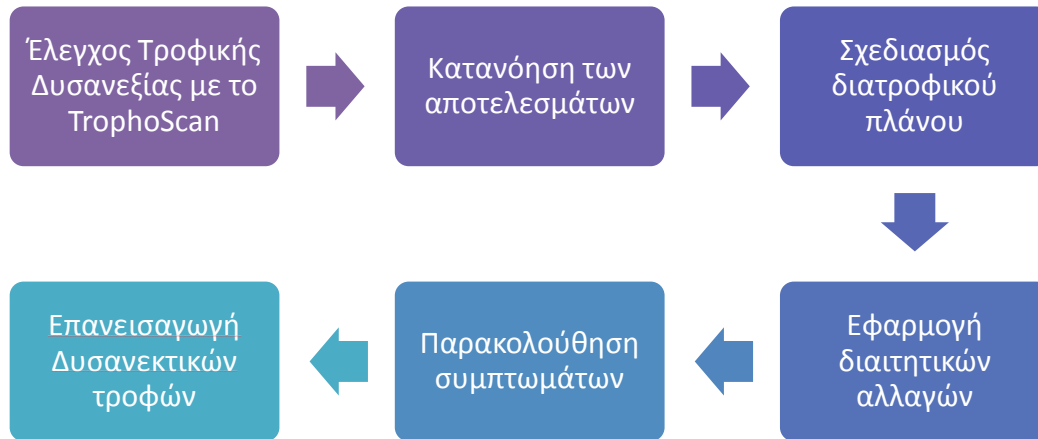
- Ασθενείς με Χρόνια νοσήματα που δεν έχουν βρει λύση με τις συμβατικές θεραπείες
- Ασθενείς με Χρόνια νοσήματα που δεν επιθυμούν λύση με φάρμακα
- Ασθενείς με Χρόνια νοσήματα που δεν επιθυμούν ανακούφιση των μεμονωμένων συμπτωμάτων τους αλλά αιτιολογική αντιμετώπιση της υποκείμενης νόσου
- Υγιείς που αναζητούν την πρόληψη σε νοσήματα του σύγχρονου τρόπου ζωής
- Υγιείς που αναζητούν ένα βέλτιστο επίπεδο υγείας με φυσικούς τρόπους

Τα πιο συνηθισμένα **Χρόνια Νοσήματα** για τα οποία οι ασθενείς αναζητούν λύσεις με τη βοήθεια του ελέγχου της Τροφικής Δυσανεξίας και της εφαρμογής εξατομικευμένων προγραμμάτων διατροφής είναι:

- Νοσήματα Γαστρεντερικού
 - Φλεγμονώδη Νοσήματα του Εντέρου (IBD)
 - Σύνδρομο Ευερέθιστου Εντέρου (IBS)
 - Κοιλιοκάκη / Οροαρνητική Κοιλιοκάκη
- Ημικρανίες & άλλες κεφαλαλγίες
- Παχυσαρκία & Μεταβολικό σύνδρομο
- Αυτοάνοσα νοσήματα
- Αλλεργίες
- Παθήσεις του Μυοσκελετικού Συστήματος

Μετά τη λήψη των αποτελεσμάτων του TrophoScan® και φυσικά το Ιστορικό, την κλινική εξέταση και την συν-αξιολόγηση άλλων εργαστηριακών αναλύσεων, ο ασθενής θα πρέπει να λάβει το **εξατομικευμένο διαιτολόγιο**, αφαιρώντας τις τροφές που «μαστιγώνουν» συνεχώς το ανοσοποιητικό του σύστημα (**Ανοσο-Διατροφή** που περιλαμβάνει την Περιοριστική δίαιτα των «Απαγορευμένων» τροφών και την Κυκλική δίαιτα των «Επιτρεπόμενων» τροφών) και **επαναφέροντας την ομοιόσταση του εντέρου**, με τη χρήση

της κατάλληλης διατροφής, των πρεβιοτικών, των προβιοτικών και άλλων συμπληρωμάτων διατροφής ή / και φαρμακευτικών σκευασμάτων (όπου χρειάζεται). Η επαναφορά της ομοιόστασης του εντέρου αποτελεί το πιο σημαντικό βήμα στη θεραπεία της Τροφικής Δυσανεξίας, στην επανεισαγωγή των δυσανεκτικών τροφών και στην μη εμφάνιση νέων δυσανεξιών.



Συμπεράσματα

- Η Τροφική Δυσανεξία είναι μια υπαρκτή νοσολογική κατάσταση
- Συνδέεται με την εμφάνιση πολλών χρόνιων καταστάσεων μέσω φλεγμονωδών και αυτοάνοσων μηχανισμών
- Οι καταστάσεις αυτές μπορούν και να προληφθούν και να αντιμετωπιστούν, μέσω του εργαστηριακού έλεγχου (TrophoScan®) και της εξατομικευμένης διατροφικής παρέμβασης
- Με την εξατομίκευση της διατροφής και τη χρήση φυσικών μεθόδων, μπορούμε να βοηθήσουμε αιτιολογικά πολλούς ασθενείς

Βιβλιογραφία

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. *Cephalalgia*. 2010 Jul; 30(7):829-37.

Anderson B. The Effect of Dietary Change in a Patient With Ichthyosis Vulgaris: A Case Report. *Integr Med (Encinitas)*. 2015 Jun;14(3):55-8.

Arroyave Hernández CM, Echavarría Pinto M, Hernández Montiel HL. Food allergy mediated by IgG antibodies associated with migraine in adults. *Rev Alerg Mex*. 2007 Sep-Oct; 54(5):162-8.

Atkinson W, Sheldon TA, Shaath N, Whorwell PJ. Food elimination based on IgG antibodies in irritable bowel syndrome: a randomised controlled trial. *Gut*. 2004 Oct; 53(10):1459-64.

Aydinlar EI, Dikmen PY, Tiftikci A, Saruc M, Aksu M, Gunsoy HG, Tozun N. IgG-based elimination diet in migraine plus irritable bowel syndrome. *Headache*. 2013 Mar; 53(3):514-25.

Bentz S, Hausmann M, Piberger H, Kellermeier S, Paul S, Held L, Falk W, Obermeier F, Fried M, Schölmerich J, Rogler G. Clinical relevance of IgG antibodies against food antigens in Crohn's disease: a double-blind cross-over diet intervention study. *Digestion*. 2010; 81(4):252-64.

Brandtzaeg P. Food allergy: separating the science from the mythology. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010 Jul; 7(7):380-400.

Cai C, Shen J, Zhao D, Qiao Y, Xu A, Jin S, Ran Z, Zheng Q. Serological investigation of food specific immunoglobulin G antibodies in patients with inflammatory bowel diseases. *PLoS One*. 2014 Nov 13; 9(11).

Clayton F, Fang JC, Gleich GJ, Lucendo AJ, Olalla JM, Vinson LA, Lowichik A, Chen X, Emerson L, Cox K, O'Gorman MA, Peterson KA. Eosinophilic esophagitis in adults is associated with IgG4 and not mediated by IgE. *Gastroenterology*. 2014 Sep; 147(3):602-9.

Czaja-Bulsa G, Bulsa M, Gębala A. Food IgG4 antibodies are elevated not only in children with wheat allergy but also in children with gastrointestinal diseases. *BMC Gastroenterol*. 2016 Mar 22;16:39

Drisko J, Bischoff B, Hall M, McCallum R. Treating irritable bowel syndrome with a food elimination diet followed by food challenge and probiotics. *J Am Coll Nutr*. 2006 Dec; 25(6):514-22.

Fitzgerald K, Hyman M, Swift K. Psoriatic arthritis. *Glob Adv Health Med*. 2012 Sep; 1(4):54-61.

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(1):204-10.

Hadjivassiliou M, Rao DG, Grinewald RA, Aeschlimann DP, Sarrigiannis PG, Hoggard N, Aeschlimann P, Mooney PD, Sanders DS. Neurological Dysfunction in Coeliac Disease and Non-Coeliac Gluten Sensitivity. *Am J Gastroenterol.* 2016 Apr; 111(4):561-7.

Hafström I, Ringertz B, Spångberg A, von Zweigbergk L, Brannemark S, Nylander I, Rönnelid J, Laasonen L, Klareskog L. A vegan diet free of gluten improves the signs and symptoms of rheumatoid arthritis: the effects on arthritis correlate with a reduction in antibodies to food antigens. *Rheumatology (Oxford).* 2001 Oct; 40(10):1175-9.

Hvatum M, Kanerud L, Hällgren R, Brandtzaeg P. The gut-joint axis: cross reactive food antibodies in rheumatoid arthritis. *Gut.* 2006 Sep; 55(9):1240-7.

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.

Kawaguchi T, Mori M, Saito K, Suga Y, Hashimoto M, Sako M, Yoshimura N, Uo M, Danjo K, Ikenoue Y, Oomura K, Shinozaki J, Mitsui A, Kajiura T, Suzuki M, Takazoe M. Food antigen-induced immune responses in Crohn's disease patients and experimental colitis mice. *J Gastroenterol.* 2015 Apr; 50(4):394-405.

Khanna N, Patel K. FPIES: Reviewing the Management of Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome. *Case Rep Pediatr.* 2016; 2016:1621827.

Kim-Lee C, Suresh L, Ambrus JL Jr. Gastrointestinal disease in Sjogren's syndrome: related to food hypersensitivities. *Springerplus.* 2015 Dec 12; 4:766.

Leffler DA, Green PH, Fasano A. Extraintestinal manifestations of coeliac disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015 Oct; 12(10):561-71.

Li J, Yan H, Chen H, Ji Q, Huang S, Yang P, Liu Z, Yang B. The Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis is Associated with Milk or Egg Allergy. *N Am J Med Sci.* 2016 Jan; 8(1):40-6.

Li Y, Sun J, Zhang H. [The discussion on relationship between adenoids hypertrophy and food intolerance]. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi.* 2013 Jun; 27(12):636-8 [Article in Chinese]

Ma X, Chen Y, Huang F, Luo Q, Lv H, Long H. Food intolerance prevalence in active ulcerative colitis in southwest China. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2016; 25(3):529-33.

Menard S, Guzylack-Piriou L, Leveque M, Braniste V, Lencina C, Naturel M, Moussa L, Sekkal S, Harkat C, Gaultier E, Theodorou V, Houdeau E. Food intolerance at adulthood after perinatal exposure to the endocrine disruptor bisphenol A. *FASEB J.* 2014 Nov; 28(11):4893-900.

Mitchell N, Hewitt CE, Jayakody S, Islam M, Adamson J, Watt I, Torgerson DJ. Randomised controlled trial of food elimination diet based on IgG antibodies for the prevention of migraine like headaches. *Nutr J*. 2011 Aug 11; 10:85.

Rees T, Watson D. A prospective audit of food intolerance among migraine patients in primary care clinical practice. *Headache Care* 2005; 2: 11–14

Salamati S, Martins C, Kulseng B. Baker's yeast (*Saccharomyces cerevisiae*) antigen in obese and normal weight subjects. *Clin Obes*. 2015 Feb; 5(1):42-7.

Severance EG, Alaedini A, Yang S, Halling M, Gressitt KL, Stallings CR, Origoni AE, Vaughan C, Khushalani S, Leweke FM, Dickerson FB, Yolken RH. Gastrointestinal inflammation and associated immune activation in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2012 Jun;138(1):48-53.

Severance EG, Dupont D, Dickerson FB, Stallings CR, Origoni AE, Krivogorsky B, Yang S, Haasnoot W, Yolken RH. Immune activation by casein dietary antigens in bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2010 Dec; 12(8):834-42.

Severance EG, Gressitt KL, Alaedini A, Rohleder C, Enning F, Bumb JM, Müller JK, Schwarz E, Yolken RH, Leweke FM. IgG dynamics of dietary antigens point to cerebrospinal fluid barrier or flow dysfunction in first-episode schizophrenia. *Brain Behav Immun*. 2015 Feb; 44:148-58.

Severance EG, Gressitt KL, Yang S, Stallings CR, Origoni AE, Vaughan C, Khushalani S, Alaedini A, Dickerson FB, Yolken RH. Seroreactive marker for inflammatory bowel disease and associations with antibodies to dietary proteins in bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2014 May; 16(3):230-40.

Slyepchenko A, Maes M, Machado-Veira R, Anderson G, Solmi M, Sanz Y, Berk M, Köhler CA, Carvalho AF. Intestinal dysbiosis, gut hyperpermeability and bacterial translocation: missing links between depression, obesity and type 2 diabetes? *Curr Pharm Des*. 2016 Sep 22.

Stawerska R, Czkwianianc E, Matusiak A, Smyczyńska J, Hilczer M, Chmiela M, Lewiński A. Prevalence of autoantibodies against some selected growth and appetite-regulating neuropeptides in serum of short children exposed to *Candida albicans* colonization and/or *Helicobacter pylori* infection: the molecular mimicry phenomenon. *Neuro Endocrinol Lett*. 2015; 36(5):458-64.

Stawerska R, Czkwianianc E, Matusiak A, Smyczyńska J, Hilczer M, Chmiela M, Lewiński A. Assessment of ghrelin, leptin, orexin A and alpha-MSH serum concentrations and the levels of the autoantibodies against the aforementioned peptides in relation to *Helicobacter pylori* infections and *Candida albicans* colonization in children with short stature. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab*. 2016 Jun 8; 21(3):102-10.

Stenberg R, Dahle C, Magnuson A, Hellberg D, Tysk C. Increased prevalence of antibodies against dietary proteins in children and young adults with cerebral palsy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013 Feb; 56(2):233-8.

Stockton S, Breshears K, Baker DM. The Impact of a Food Elimination Diet on Collegiate Athletes' 300-meter Run Time and Concentration. *Glob Adv Health Med.* 2014 Nov; 3(6):25-40.

Uzunismail H, Cengiz M, Uzun H, Ozbakir F, Göksel S, Demirdağ F, Can G, Balci H. The effects of provocation by foods with raised IgG antibodies and additives on the course of Crohn's disease: a pilot study. *Turk J Gastroenterol.* 2012 Feb; 23(1):19-27.

Vaishnav RA, Liu R, Chapman J, Roberts AM, Ye H, Rebolledo-Mendez JD, Tabira T, Fitzpatrick AH, Achiron A, Running MP, Friedland RP. Aquaporin 4 molecular mimicry and implications for neuromyelitis optica. *J Neuroimmunol.* 2013 Jul 15; 260(1-2):92-8.

Virdee K, Musset J, Baral M, Cronin C, Langland J. Food-specific IgG Antibody-guided Elimination Diets Followed by Resolution of Asthma Symptoms and Reduction in Pharmacological Interventions in Two Patients: A Case Report. *Glob Adv Health Med.* 2015 Jan; 4(1):62-6.

Vojdani A, Mukherjee PS, Berookhim J, Kharrazian D. Detection of Antibodies against Human and Plant Aquaporins in Patients with Multiple Sclerosis. *Autoimmune Dis.* 2015; 2015:905208.

Wilders-Truschnig M, Mangge H, Lieners C, Gruber H, Mayer C, März W. IgG antibodies against food antigens are correlated with inflammation and intima media thickness in obese juveniles. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2008 Apr;116(4):241-5.

Wright BL, Kulis M, Guo R, Orgel KA, Wolf WA, Burks AW, Vickery BP, Dellon ES. Food-specific IgG4 is associated with eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2016 Oct; 138(4):1190-1192.

Zar S, Kumar D, Benson MJ. Food hypersensitivity and irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2001 Apr; 15(4):439-49.

Zuo XL, Li YQ, Li WJ, Guo YT, Lu XF, Li JM, Desmond PV. Alterations of food antigen-specific serum immunoglobulins G and E antibodies in patients with irritable bowel syndrome and functional dyspepsia. *Clin Exp Allergy.* 2007 Jun; 37(6):823-30.