

Alergie i nietolerancje pokarmowe – rola diety eliminacyjnej

Food allergies and intolerances – the role of an elimination diet

ELŻBIETA WAŚNIEWSKA^{1/}, KAROLINA WROŃSKA^{2/}, MARTA TOPOLAN^{3/}, TOMASZ BOŁDOWSKI^{4/},
PAULINA WOJTYŁA-BUCIORA^{4/}

^{1/} Wojewódzka Stacja Sanitarno-Epidemiologiczna w Warszawie

^{2/} Powiatowa Stacja Sanitarno-Epidemiologiczna w Jeleniej Górze

^{3/} Powiatowa Stacja Sanitarno-Epidemiologiczna w Ostrowie Wielkopolskim

^{4/} Akademia Kaliska im. Prezydenta Stanisława Wojciechowskiego

Wzrost zachorowania na alergie i nietolerancje pokarmowe notuje się od lat 80. XX w. Stanowią one istotny problem opieki zdrowotnej, który obejmuje m.in.: prawidłową diagnozę lekarską, stosowanie zaleceń żywieniowych; należą do nich również aspekty społeczne. Praktyczna wiedza na temat diagnozowania i leczenia – stają się bardzo ważnym elementem pracy dietetyków, lekarzy rodzinnych i pediatrów. Na przestrzeni ostatnich lat dokonał się ogromny postęp w tej dziedzinie, co znacząco wpływa na samopoczucie pacjentów dotkniętych tymi schorzeniami. W profilaktyce chorób dietozależnych, w tym alergii pokarmowych, kluczową rolę odgrywa prawidłowo zbilansowana dieta. Jedyną skuteczną metodą leczenia nadwrażliwości pokarmowych jest eliminacja szkodliwego produktu z diety. Dieta eliminacyjna polega na wyłączeniu z codziennej diety produktów podejrzanych o powodowanie nadwrażliwości z jednoczesną obserwacją objawów klinicznych. Optymalnym okresem na eliminację danego produktu z diety jest 7-10 dni. Eliminacja polega na całkowitym wyłączeniu z jadłospisu określonych produktów; nie wystarczy ich ograniczenie.

Słowa kluczowe: *alergie, nietolerancje pokarmowe, dieta eliminacyjna*

The increase in the incidence of food allergies and intolerances has been recorded since the 1980s. Food allergies and intolerances constitute a significant health care problem, which includes the correct medical diagnosis, and the adherence to dietary recommendations; they also include social aspects. A practical knowledge of diagnosis and treatment has become a very important element in the work of dietitians, family doctors and paediatricians. In recent years, enormous progress has been made in this field, which significantly affects the well-being of patients suffering from these diseases. A properly balanced diet plays a key role in the prevention of diet-related diseases, including food allergies. The only effective method of treating food hypersensitivity is to eliminate the harmful product from the diet. An elimination diet consists in excluding from the daily diet products suspected of causing hypersensitivity, with simultaneous observation of clinical symptoms. The optimal period for eliminating a given product from the diet is 7-10 days. Elimination consists in excluding certain products from the menu, it is not enough to limit them.

Key words: *allergies, food intolerances, elimination diet*

© Hygeia Public Health 2021, 56(1): 1-13

www.h-ph.pl

Nadesłano: 20.01.2021

Zakwalifikowano do druku: 20.03.2021

Adres do korespondencji / Address for correspondence

dr hab. n. o zdr. Paulina Wojtyła-Buciora

Akademia Kaliska im. Prezydenta Stanisława Wojciechowskiego

ul. Kaszubska 13, 62-800 Kalisz

tel. 62 76 79 501, e-mail: paulinawojtyla@gmail.com

Wprowadzenie

Słowo alergia pochodzi od dwóch greckich wyrazów – *allos* – inny i *ergos* – reakcja. Te dwa słowa opisują mechanizm chorób alergicznych. Alergia jest bowiem nieprawidłową reakcją organizmu na niegroźny zazwyczaj czynnik [1]. Czynnikiem uruchamiającym reakcję alergiczną jest alergen [2]. Wyróżniamy mechanizm reakcji alergicznej zależnej od IgE lub niezależnej od IgE. Alergeny dzielimy natomiast na naturalne, tj. pokarmowe, roślinne, zwierzęce i sztuczne tj. związki chemiczne o małej masie cząsteczkowej [3]. Wydawać by się mogło, że choroby alergiczne są przypadłością naszych czasów, jednak towarzyszą one człowiekowi od wieków.

Pierwsze doniesienia o chorobach wywołanych przez alergeny możemy znaleźć w historycznym dziele z I w. p.n.e. „Żywoty Cezarów” rzymskiego pisarza Swetoniusza. Imperator Oktawian August cierpiał na nieżyt nosa i uczucie duszności. Wiedza na temat alergii ewoluowała przez stulecia [4]. Alergia jest obecnie jednym z najczęstszych schorzeń XXI w. W Polsce ok. 40% populacji jest dotknięta tą chorobą. Szacuje się, że w niedalekiej przyszłości odsetek osób chorych zrówna się z populacją osób zdrowych [3]. Do potencjalnych czynników ryzyka wystąpienia uczulenia na pokarm zalicza się płęć męską, rasę żółtą i czarną, czynniki genetyczne, współistnienie innych chorób alergicznych

(atopowe zapalenie skóry – AZS), niedobór wit. D, otyłość. Rozwój cywilizacji, wzrost zanieczyszczenia środowiska, nadmierna higiena, zmiany w żywieniu niemowląt są odpowiedzialne za epidemię alergii w krajach rozwiniętych i rozwijających się [5]. Aby podnieść jakość diagnozowania i leczenia pacjentów, Światowa Organizacja Alergii (*World Allergy Organization* – WAO) opracowuje standardy szkolenia lekarzy, wspiera projekty badawcze, ale przede wszystkim zajmuje się rozpowszechnianiem wiedzy na temat alergii, ponieważ ta jednostka chorobowa musi zostać uznana za główny problem opieki zdrowotnej [6].

W niniejszej pracy skupimy uwagę na alergiach i nietolerancjach pokarmowych oraz roli diety w leczeniu tych schorzeń.

Alergie pokarmowe

Objawy kliniczne występujące po spożyciu konkretnego pokarmu, bądź związków chemicznych znajdujących się w żywności, to tzw. niepożądane reakcje/nadwrażliwość pokarmowa. Reakcje te dzielimy na dwa rodzaje: 1. bez udziału mechanizmów immunologicznych (nietolerancje pokarmowe) i 2. alergie pokarmowe – dochodzi w nich do udziału mechanizmów immunologicznych [7, 8].

Alergia pokarmowa, to problem zdrowotny dotyczący całej populacji, zarówno dzieci, jak i dorosłych. Jest nieprawidłową odpowiedzią immunologiczną wywołaną spożytym pokarmem. Wyższy odsetek alergii odnotowuje się wśród niemowląt i małych dzieci – stanowi ok. 5-8%. W populacji u osób dorosłych jest to 1-2%. Źle tolerowane pokarmy w okresie niemowlęcym, wraz z osiągnięciem dojrzałości układu pokarmowego są dobrze tolerowane, choć obserwuje się wydłużanie tego okresu w porównaniu do lat poprzednich. W drugiej grupie nadwrażliwość pokarmowa wynika najczęściej z braku tolerancji niektórych składników pokarmowych lub związków chemicznych występujących w żywności np. fruktozy, laktozy, histaminy, salicylanów, glutaminianu sodu itp. [8].

Do głównych alergenów pokarmowych u dzieci zaliczamy: mleko, jaja kurze, pszenicę, orzeszki ziemne, soję i orzechy; a u dorosłych: skorupiaki, orzeszki ziemne, orzechy, ryby, mleko i jaja [9].

Po spożyciu alergenów pokarmowych występują potwierdzone, powtarzalne objawy podmiotowe lub przedmiotowe, które u zdrowych ludzi nie wywołują żadnych dolegliwości [3]. W pierwszym rodzaju alergii, tj. IgE-zależnej objawy pojawiają się bezpośrednio lub w ciągu 1-2 godzin po spożyciu. W przypadku alergii IgE-niezależnej objawy pojawiają się po kilku godzinach, a nawet po kilku dniach po spożyciu [10]. Co więcej, mogą występować tzw. reakcje krzyżowe na alergeny wziewne i pokarmowe. Alergie pokarmowe charakteryzują się dużą różnorodnością objawów klinicznych, dlatego mogą być mylone z innymi jednost-

kami chorobowymi [3]. Do najczęściej występujących objawów alergii zaliczamy:

- alergia IgE-zależna: obrzęk naczynioruchowy, nudności i wymioty, anafilaksja, zespół alergii jamy ustnej, anafilaksja indukowana przez wysiłek fizyczny oraz anafilaksja opóźniona, wywołana mięsem ssaków;
- alergia IgE-niezależna: enteropatia z utratą białka, alergiczne zapalenie jelita cienkiego, grubego i odbytu, zaparcia, zespół Heinerja;
- mieszane IgE/nie-IgE: eozynofilowe enteropatie, refluks żołądkowo-przełykowy, pokrzywka, świąd w jamie ustnej, ból brzucha, biegunka, AZS [9, 11].

Zazwyczaj reakcja alergiczna atakuje narząd lub zespół tkanek czy komórek. Najczęstsze objawy z podziałem na miejsce występowania, to: nos (nieżyt nosa, zapalenie śluzówki), oczy (łzawienie, zapalenie spojówki), skóra (wysypki, bąble, świąd, AZS, pokrzywka), drogi oddechowe (świszczący oddech, duszność), drogi pokarmowe (obrzęk drętwinie wargi, drapanie w gardle, nudności, biegunki) [12].

Rodzaje alergii pokarmowych

Reakcja anafilaktyczna, to natychmiastowa, gwałtownie rozwijająca się reakcja organizmu na działanie alergenu zagrażająca życiu. Do objawów zaliczamy m.in. obrzęk naczynioruchowy, obrzęk krtani, spadek ciśnienia tętniczego, skurcz oskrzeli, blokadę nosa, bóle brzucha. Najcięższą formą anafilaksji jest wstrząs anafilaktyczny. Na szybkość reakcji ma wpływ dawka alergenu, wiek pacjenta (częściej występuje u młodzieży, natomiast u dorosłych przyjmuje cięższą formę), choroby współistniejące (w tym astma), przyjmowane leki i czynniki metaboliczne [3].

Reakcja anafilaktyczna powysiłkowa ma miejsce, kiedy pacjent spożyje uczulający pokarm w czasie od 2 do 4 godzin po posiłku i zacznie wykonywać ćwiczenia fizyczne. Najczęściej tego typu przypadłość występuje u kobiet między 15-35 r.ż. [3].

Zespół alergii jamy ustnej zwany również zespołem anafilaksji jamy ustnej (*oral allergy syndrome* – OAS) związany jest z nadwrażliwością pokarmową i alergią IgE-zależną [13]. Pojawia się po spożyciu świeżych pokarmów naturalnych takich, jak warzywa i owoce przez osoby z jednoczesną alergią na alergeny wziewne. Zachodzi reakcja krzyżowa wywołana przez swoiste przeciwciała rozpoznające alergeny obecne w pyłkach roślin, które mogą uruchamiać reakcję alergiczną na podobne alergeny białkowe obecne w pokarmach [14, 15]. W Polsce najczęściej dotyczy chorych z alergią na pyłek brzozy, u których po kilku minutach od zjedzenia jabłka (a także marchwi, selera, orzechów laskowych, brzoskwiń, kiwi) pojawia się świąd, grudki i obrzęk w jamie ustnej. Podobne objawy po spożyciu pomidorów, stwierdza się u chorych z alergią na pyłki traw; po bananach, melonach – u osób z alergią na

pyłek ambrozji. Uważa się, że OAS występuje u 5-10% pacjentów z alergią pyłkową [16].

Alergie pokarmowe związane z przewodem pokarmowym

Refluks żołądkowo-przełykowy z przyczyn alergicznych jest wynikiem obrzęku odźwiernika, wzmożonego wydzielania śluzu i zaburzenia motoryki, w efekcie pokarm cofa się do przełyku i rozwija się choroba refluksowa. Ostra reakcja alergiczna błony śluzowej żołądka występuje natychmiast lub zaraz po spożyciu pokarmu, przy długotrwałym podrażnieniu błony śluzowej, prowadząc do jej obrzęku, przekrwienia, krwawych wybroczyn. Najczęściej dotyczy części przedodźwiernikowej żołądka. Przewlekła reakcja alergiczna błony śluzowej żołądka objawia się uczuciem pełności, wzdęcia, bólem, utratą łaknienia, zaburzeniami wypróżniania [3].

Eozynofilowe zapalenie przełyku występujące na tle alergicznym. Obejmuje zaburzenia połykania, uczucie nudności i wymioty, bóle w klatce piersiowej. Częściej dotyka mężczyzn niż kobiet. Eozynofilowe zapalenie żołądka i jelit objawia się uporczywym bólem brzucha, wczesnym uczuciem sytości, wymiotami, biegunką, zaburzeniami wchłaniania, zmniejszeniem masy ciała, niedożywieniem, utratą krwi ze stolcem i enteropatią z utratą białka, a gdy zapalenie obejmuje błonę surowiczą kończy się wodobrzuszem [3].

Ostre i przewlekłe zaburzenia jelitowe przede wszystkim objawiają się biegunką w przebiegu ostrym. Postać przewlekłą rozpoznaje się jako zespół jelita drażliwego. Objawy towarzyszące, to problemy w wypróżnianiu, wzdęcia, uczucie dyskomfortu lub przelewania w brzuchu, ból kolkowy brzucha. Postawienie trafnej diagnozy jest trudne, gdyż chory często nie zauważa związku pomiędzy objawami a spożywanymi produktami. Objawy pozajelitowe obejmują układ oddechowy (np. astmę) skórę (np. pokrzywka), ośrodkowy układ nerwowy (OUN), układ moczowy, narządy wzroku (np. alergiczny nieżyt spojówek) [3].

Ze względu na bezpieczeństwo grupy konsumentów wymagających przestrzegania restrykcyjnych diet eliminacyjnych została wprowadzona dyrektywa unijna, która określa wymóg podawania pisemnej informacji o występowaniu alergenów w żywności. Wymóg ten określa Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) nr 1169/2011 z dnia 25 października 2011 r. w sprawie przekazywania konsumentom informacji na temat żywności [17]. Produkty wykazane w załączniku nr II do Rozporządzenia, to:

- zboża zawierające gluten (tj. pszenica, żyto, jęczmień, owies);
- skorupiaki i produkty pochodne;
- jaja i produkty pochodne;
- ryby i produkty pochodne;

- orzeszki ziemne (arachidowe) i produkty pochodne;
- soja i produkty pochodne;
- mleko i produkty pochodne;
- orzechy, tj. migdały, orzechy laskowe, orzechy włoskie, orzechy nerkowca, orzeszki pekan, orzechy brazylijskie, pistacje/orzechy pistacjowe, orzechy makadamia lub orzechy Queensland i produkty pochodne;
- seler i produkty pochodne;
- gorczyca i produkty pochodne;
- nasiona sezamu i produkty pochodne;
- dwutlenek siarki i siarczyny (powyżej 10 mg/kg lub 10 mg/l);
- łubin i produkty pochodne;
- mięczaki i produkty pochodne [17].

Wybrane alergeny pokarmowe

Mleko krowie i produkty mleczne

Alergia na białka mleka jest zwykle pierwszą alergią ujawniającą się u niemowląt. Spośród białek występujących w mleku znaczenie kliniczne mają jego dwie frakcje: kazeiny i białka serwatkowe. Białka kazeinowe dzielimy na $\alpha 1$, $\alpha 2$, β , $\gamma 1$, $\gamma 2$, $\gamma 3$, κ , z których najczęściej uczulającymi frakcjami są frakcje α [18]. Do białek serwatkowych zaliczamy: α -laktoalbumina (Bos d 4), β -laktoglobulina (Bos d 5), albumina surowicy bydłowej (Bos d 6), immunoglobuliny bydłowe (Bos d 7). Za najsilniej alergizującą uważa się β -laktoglobulina [19]. Skład i właściwości mleka większości ssaków są podobne do mleka krowiego. Brak β -laktoglobuliny w mleku ludzkim oraz stosunek kazeiny do białek serwatki różnicuje je od pozostałych [20]. Kazeiny są białkami termostabilnymi i odpowiadają za większość reakcji alergicznych po spożytych serach. Mniej reaktywne po obróbce termicznej są białka serwatkowe. Dzięki temu u osób uczulonych na tą frakcję mogą występować mniej nasilone objawy. Alergeny białka mleka krowiego znajdują się nie tylko w mleku, ale również w innych produktach mlecznych [12].

Jajo kurze

Jednym z najbardziej rozpowszechnionych alergenów jest białko jaja kurzego. Jajo kurze składa się z żółtka i białka, które tworzą 23 potencjalnie alergenne frakcje – stanowią ok. 1,3% wszystkich alergenów pokarmowych. Zaklasyfikowano do nich m.in.: owomukoid, owoalbuminę, owotransferynę i lizozym, gdzie najczęściej uczulającymi są owomukoid i owoalbumina. Cechuje je wysoka termostabilność. Białka jaja kurzego spotyka się w dużej ilości pokarmów. W postaci utajonej występują w serach jako lizozym – substancja dodatkowa wykazująca właściwości bakteriobójcze – zapobiegający niewłaściwej fermentacji. Nadwrażliwość na tę frakcję wykazuje ok. 35-50% osób, które mają alergię na białka jaja kurzego [21].

Orzeszki arachidowe (ziemne)

80% alergii pokarmowych występujących u dzieci stanowi alergią na orzeszki ziemne. Stanowią one również wysoki odsetek alergii wśród osób dorosłych. Jest ona znaczącym i poważnym problemem zdrowotnym, ponieważ alergen znajduje się w wielu produktach spożywczych i wiąże się z potencjalnie ciężkimi reakcjami alergicznymi po ich spożyciu. Orzeszki ziemne często prowadzą do śmiertelnych wstrząsów anafilaktycznych. Najczęstszą postacią spożycia, oprócz całych ziaren, są masła orzechowe, słodycze i wyroby cukiernicze. Jako niedrogi źródło białka rozpowszechnia się je w coraz większej ilości produktów spożywczych, m.in.: w odżywkach białkowych i preparatach wit. D₃, w których zawarty jest olej arachidowy [22].

Celiakia

Celiakia, to przewlekła, nieuleczalna choroba autoimmunologiczna. Wywołuje ją nieprawidłowa reakcja immunologiczna na frakcje białka, znajdujące się w zbożach, określane nazwą gluten. Należą do nich: gliadyna – białko pszenicy, sekalina – białko żyta, awenina – białko owsa i hordeina – białko jęczmienia. Działający toksycznie gluten prowadzi do zaniku kosmków jelita cienkiego, w związku z czym wchłanianie substancji odżywczych z pożywienia zostaje upośledzone [23].

Objawami celiakii są bóle i wzdęcia brzucha, biegunka tłuszczowa lub wodnista, utrata masy ciała, chudnięcie, zaburzenia rozwoju u dzieci, objawy niedoborowe (jak np. anemia). Reakcja na spożyty gluten pojawia się po tygodniach, czasem latach. Szacuje się, że 1% populacji choruje na tę chorobę [24].

Objawy celiakii są w znacznej części uzależnione od wieku pacjenta oraz jej rodzaju. Inaczej na gluten zareaguje niemowlę, starsze dziecko i osoba dorosła. Nasilenie objawów będzie również różnić się u osób z celiakią pełnoobjawową (bóle brzucha, biegunki, utrata masy ciała, anemia, depresja) od tych ze skąpoobjawowym rodzajem choroby (bóle głowy, słabe szklivo zębów, zmęczenie, padaczka, zapalenie jamy ustnej, podwyższony cholesterol, opryszczkowe zapalenie skóry – choroba Dühringa) [25].

Pełnoobjawowa postać celiakii występuje z częstotliwością 1:1000 osób. Pięć razy częściej spotykamy się z postacią skąpoobjawową. U niemowląt najczęściej występują biegunki, zaparcia oraz wymioty. W grupie starszych dzieci charakterystyczny jest niedobór masy ciała, afty w jamie ustnej, zaparcia, nietolerancja laktozy oraz opóźnienie dojrzewania płciowego. Osoby dorosłe borykają się m.in. z bólami stawów i kości, bezpłodnością, depresją i brakiem miesiączki wśród kobiet [23].

W celu diagnostyki celiakii pacjent odbywa konsultację u lekarza gastroenterologa. Najczęstszymi

badaniami wykonywanymi w kierunku diagnostyki celiakii są:

- badania genetyczne – ocena ekspansji genów HLA-DQ2 i HLA-DQ8. Antygeny wywołują nadmierną odpowiedź immunologiczną na gliadynę, która jest rozpuszczalną frakcją glutenu skutkująca stanem zapalnym i uszkodzeniem śluzówki jelita. Niedobór tych antygenów pozwala wykluczyć wystąpienie celiakii. Silny związek z chorobą trzewną ma również haplotyp DQ2. Ich obecność natomiast nie jest jednoznaczna z diagnozą choroby – ich obecność odnotowuje się u 30% osób zdrowych [26];
- badania serologiczne – oznaczenie przeciwciał przeciwko transglutaminazie tkankowej (*tissue transglutaminase* – tTG), deaminowanemu peptydowi gliadyny (*deamidated gliadin peptide* – DGP), endomysium mięśni gładkich (*smooth muscle endomysium* – EmA). Obecność we krwi wymienionych przeciwciał jest prawie jednoznaczne dla potwierdzenia celiakii. Jednak według badań część chorych nie wytwarza wymienionych przeciwciał, dlatego ich brak nie wyklucza choroby trzewnej [27];
- biopsja jelita cienkiego – to kluczowy etap w diagnostyce choroby trzewnej, która polega na pobraniu wycinków jelita cienkiego podczas gastroskopii. Pobrane wycinki oceniane są pod kątem zaniku kosmków w tzw. skali Marsha [27]:

Skala Marsha	Ocena mikroskopowa jelita cienkiego
Marsh 0	prawidłowa błona śluzowa jelita, brak zmian morfologicznych
Marsh 1	typ naciekowy, kosmki jelitowe nie są zmienione, ale stwierdza się obfity naciek z limfocytów śród nabłonkowych w błonie śluzowej jelita
Marsh 2	typ rozrostowy, oprócz nacieku limfocytów w nabłonku widoczne są cechy rozrostu krypt (włóbień nabłonka jelita) w stosunku do kosmków jelitowych
Marsh 3a	typ destrukcyjny, z obfitym naciekiem limfocytów i łagodnym zanikiem kosmków
Marsh 3b	typ destrukcyjny, z obfitym naciekiem limfocytów i wyraźnym zanikiem kosmków
Marsh 3c	typ destrukcyjny, z obfitym naciekiem limfocytów i całkowitym zanikiem kosmków

Alergia na gluten

Alergia na gluten nie jest celiakią. To alergia pokarmowa lub wziewna na pszenicę. Jest chorobą uleczalną. Szacuje się, że 10-20% populacji choruje na tę chorobę. Nawet niewielka ilość glutenu w pożywieniu może spowodować reakcję alergiczną. W przypadku dzieci alergia mija z wiekiem. Dotychczas nie poznano przyczyny nietolerancji glutenu, ale może się ona wiązać z czynnikami genetycznymi, metabolicznymi oraz immunologicznymi [24]. U dzieci objawia się AZS. U dorosłych obserwujemy wymioty, biegunkę, pokrzywkę skórą, wodnisty katar, a nawet wstrząs anafilaktyczny. Reakcja na spożyty gluten pojawia się po kilku minutach, a nawet po kilku godzinach, dniach. Leczenie polega na wykluczeniu z diety produktów zawierających gluten [28].

W celu diagnostyki wykonywane są testy skórne; negatywny wynik świadczy o braku alergii. Badania z krwi na swoiste przeciwciała w klasie IgE reaginy (sIgE). Najstateczniejsza metoda, to doustna prowokacja. Wykonuje się również oznaczenie przeciwciał przeciwko endomysium mięśni gładkich (IgA-EmA), transglutaminanie tkankowej (tTG), deamidowanej gliadynie (białko pszenicy). Ich obecność świadczy o chorobie na celiakię, natomiast nie występują w alergii na gluten. Prosty i skutecznym sposobem leczenia jest dieta eliminacyjna z ponownym wprowadzeniem czynnika alergizującego. Pacjent odstawia na pewien czas produkty spożywcze zawierające gluten i obserwuje reakcje organizmu. Jeśli po ponownym włączeniu glutenu do diety, objawy powrócą można z dużą pewnością stwierdzić, że pacjent ma alergię na białka zboża [28].

Nietolerancje pokarmowe

Nietolerancja pokarmowa, czyli alergja typu III, to nadwrażliwość pokarmowa niealergiczna. Pojęcie nietolerancji pokarmowej, to szeroko określony termin, który jest używany do opisanego różnego rodzaju niepożądanych reakcji układu pokarmowego na żywność, jej składnik, bądź drobnoustrój, którym może być ona zanieczyszczona [29, 30]. Zalicza się do nieimmunologicznych odpowiedzi organizmu po spożyciu niektórych pokarmów, które u osób zdrowych są dobrze tolerowane [29]. Reakcje te wynikają z niedoborów enzymów, reakcji farmakologicznych, czy odpowiedzi na drażniące bądź toksyczne składniki żywności. Wśród populacji częstość występowania nietolerancji pokarmowej oscyluje od 2 do ponad 20%. U dorosłych wynosi ona nie więcej niż 5-6%, natomiast u niemowląt i małych dzieci waha się od 0,3 do 20% [31]. Pomimo powszechności występowania, rozpoznanie choroby często nie jest proste i wymaga zrozumienia wielu aspektów klinicznych [32]. Reakcje na dodatki do żywności, siarczyny, histaminę czy salicylany często wykazują szeroki zakres objawów indywidualnych dla każdego pacjenta [10]; dzielimy je na niezidentyfikowane lub oparte na mechanizmach kofaktorowych [3]:

Narząd	Objawy
skóra	pokrzywka: ostra, przewlekła, kontaktowa obrzęk naczynioruchowy; wyprysk kontaktowy; zaostrenie AZS
układ oddechowy	zaostrenie astmy; nieżyt nosa; polipy
przewód pokarmowy	nudności, wymioty, ból brzucha, nieprawidłowe stolce
reakcje ogólnoustrojowe	wstrząs anafilaktyczny/anafilaktyoidalny
OUN	ból głowy; zaburzenia behawioralne (lęk, depresja); ADHD
inne	arytmia; ból w klatce piersiowej; uczucie mrowienia

Wśród najważniejszych objawów nietolerancji pokarmowej możemy wymienić pokrzywkę, wysypki skórne, przekrwienie błony śluzowej, zapalenie zatok, podrażnienie gardła, kaszel, owrzodzenie jamy ustnej, nudności, gazy, bóle brzucha, zaparcia, biegunkę czy zespół jelita drażliwego [30]. Istotny jest również stopień nasilenia i czas wystąpienia objawów [32]. Początek reakcji można zaobserwować już po pół godzinie od spożycia pokarmu, ale również dopiero po kilku dniach [10]. Jeśli nietolerancje pokarmowe nie są odpowiednio kontrolowane, objawy te mogą niekorzystnie wpływać na ogólny stan zdrowia i samopoczucie [29]. Do ich zdiagnozowania i leczenia wymagana jest szczegółowa historia przeprowadzona przez doświadczonego pracownika służby zdrowia [10]. Diagnostyka komplikowana jest dodatkowo przez różnorodność mechanizmów nietolerancji pokarmowej. Obejmują one:

- stany metaboliczne takie, jak: niedobór specyficznych enzymów i zaburzenia wchłaniania węglowodanów [29];
- reakcje toksyczne, wynikające z zepsucia lub zatrucia pokarmu przez toksyny odporne na temperaturę bądź bakterie [29]; ponadto wszelkie reakcje organizmu zależne są od ilości spożytego pokarmu, jego świeżości, a także indywidualnych cech pacjenta [8];
- reakcje farmakologiczne (wrażliwość chemiczna) na pewne substancje naturalnie występujące w żywności takie, jak glutaminian sodu (*monosodium glutamate* – MSG), kofeina, czy inne chemikalia spożywcze (aminy i salicylany) [10].

Nietolerancja laktozy

Niemowlęta wszystkich ras i grup etnicznych wytwarzają hydrolazę laktazy i floryzyny, określane potocznie laktazami [33]. Mają one za zadanie trawić laktozę, która bez uprzedniego rozkładu, nie może być wchłaniana do nabłonka jelita cienkiego. U większości dzieci można zaobserwować stopniowy spadek ekspresji laktazy już po kilku miesiącach życia. Zmniejszony poziom tego enzymu w rąbku szczoteczkowym jelita cienkiego może znacznie utrudnić zdolność rozszczepienia laktozy na monosacharydy, które są łatwo wchłaniane do krwiobiegu. Niska aktywność enzymów powoduje, że laktoza nie jest trawiona w jelicie cienkim i dostaje się do światła okrężnicy. Tam następuje fermentacja bakteryjna, która poprzez produkcję kwasu mlekowego i wodoru często powoduje niepożądane reakcje organizmu. Mogą temu towarzyszyć dolegliwości takie, jak: ból brzucha, wzdęcia, uczucie przelewania, biegunka, odbijanie, kolki. Schorzenie może mieć charakter stały lub przejściowy [33].

Nietolerancja laktozy jest jednym z najczęstszych typów nietolerancji enzymatycznej pokarmu. Termin nietolerancja laktozy został zastosowany do

opisu objawów żołądkowo-jelitowych, pojawiających się po spożyciu przez osobę cierpiącą na zaburzenia trawienia, żywności zawierającej ten cukier [34]. Nietolerancja laktozy jest wynikiem niedoboru enzymu laktazy, który uczestniczy w trawieniu powyższego cukru poprzez proces hydrolizy w błonie śluzowej jelit [31, 35]. Po tym procesie, powstałe monosacharydy są odpowiednio wykorzystywane przez organizm: glukoza jako źródło energii, galaktoza jako część glikoprotein i glikolipidów [36].

Hipolaktazja, czyli stan obniżonej aktywności enzymu laktazy nie musi prowadzić do nietolerancji laktozy. Średnio 70% populacji na świecie zmaga się z tym problemem, ale nie u wszystkich pojawiają się objawy nietolerancji laktozy. W Polsce stwierdzono u 37% badanych niedobór laktozy, ale objawy nietolerancji stwierdzono u zaledwie 15% [24].

Rodzaje niedoborów laktazy

W populacji europejskiej zaburzenia trawienia i wchłaniania węglowodanów prostych są najpowszechniejszymi nieimmunologicznymi nietolerancjami pokarmowymi [14]. Wyróżniamy dwie postacie niedoboru laktazy: 1. pierwotną genetyczną (nieodwracalną) i 2. wtórną (zazwyczaj odwracalną) [3]. Pierwotny niedobór laktazy (nierwałość laktazy) opisuje genetycznie zaprogramowane zmniejszenie aktywności laktazy po odstawieniu w dzieciństwie, które jest nabyte i powszechne [33]. Pojawia się ona również u osób powyżej 5 r.ż. – jest to tzw. hipolaktazja typu dorosłego. Około 25% populacji ludzkiej utrzymuje wysoki poziom laktazy przez całe życie, a tym samym dużą zdolność trawienia laktozy [31]. Wtórny niedobór laktazy oznacza natomiast utratę rąbka szczoteczkowego z powodu innych problemów żołądkowo-jelitowych takich, jak: choroba zapalna jelit, wirusowe zapalenie żołądka i jelit, celiakia, zabieg chirurgiczny, mukowiscydoza, zaburzenia immunologiczne lub innych patologii wpływających na błonę śluzową jelita cienkiego oraz w następstwie stosowania przez pacjenta antybiotyków, leków przeciwbólowych. Wrodzony brak enzymu jest natomiast rzadkim zaburzeniem dziedziczonym autosomalnie, recesywnie, w którym nie występuje aktywność laktazy [31, 33]. Szacuje się, że 37% populacji w Polsce choruje na hipolaktazję typu dorosłego, natomiast postać pierwotna rzadko ujawnia się przed ukończeniem przez dziecko 2-3 lat [3].

W przypadku pacjentów cierpiących na nietolerancję laktozy, węglowodany nie są prawidłowo wchłaniane w jelicie cienkim [14]. Gdy niestrawiona laktoza przechodzi przez jelito, tworzy ona na jego ścianie gradient osmotyczny, powodując napływ wody. Laktoza przechodzi następnie w niezmienionej postaci do jelita grubego, gdzie mikroflora rozszczepia laktozę [36]. W wyniku rozkładu bakteryjnego laktoza metabolizowana jest do krótkołańcuchowych

kwasów tłuszczowych, metanu, dwutlenku węgla i wodoru [14]. Produkty te wywołują typowe objawy żołądkowo-jelitowe nietolerancji laktozy, do których zaliczamy: wzdęcia, biegunkę, skurcze brzucha, luźne stolce, podrażnienie skóry czy wymioty [31]. Można je zaobserwować zwykle od 30 minut do kilku godzin po zjedzeniu lub wypiciu pokarmu zawierającego laktozę [33]. Rodzaj i intensywność pojawiających się objawów, bądź ich brak, zależny jest od szeregu zmiennych. Wśród nich możemy wymienić dawkę, florę bakteryjną okrężnicy, wrażliwość na produkty fermentacji, poziom resztkowej laktazy jelitowej, ekspresję laktazy czy rozcieńczenie [31, 33]. Czynniki te można sklasyfikować jako niespecyficzne bądź specyficzne dla pacjenta. Pomimo tego, że ekspresja laktazy podlega uwarunkowaniom genetycznym, każdy osobnik ma zmienną ekspresję enzymów, co może wpływać na tolerancję i zdolność trawienia. Ponadto o sposobie, w który zostanie sfermentowana źle strawiona laktoza decyduje mikrobiom okrężnicy. Ulegające fermentacji oligo-, di- i monosacharydy, a także poliiole – rozpadają się na produkty uboczne, które mają istotny wpływ na ewentualne objawy niepożądane. Zależą one również od sposobu i ilości spożytej laktozy.

Jedno z doświadczeń przeprowadzonych w Chinach, na populacji z udowodnionym niedoborem laktazy wykazało, że przy spożyciu zmniejszonej dawki laktozy (10 g) objawy są znacznie mniej zauważalne i uciążliwe. Zwiększenie jej dawki (20 g, następnie 40 g) powodowało liniowy wzrost ilości negatywnych objawów, który miał charakter postępujący. Natomiast spożycie 50 g laktozy w pojedynczej dawce była wystarczające do wywołania niekorzystnych reakcji u większości osób. Ponadto według badań rozcieńczenie laktozy z innymi pokarmami może istotnie zmniejszyć obciążenie skutkami spożywania laktozy przez osoby chore [33].

Każda z opisanych wyżej zmiennych może być modyfikowana, dzięki czemu stanowią one istotny wariant leczenia, mający na celu poprawę zdrowia osoby chorej. Wszelkie zmiany w diecie, oprócz przyniesienia ewentualnych korzyści, w postaci zmniejszenia bądź zniwelowania objawów towarzyszącym osobom chorym po spożyciu laktozy, mogą mieć również negatywne konsekwencje.

Istnieje obawa o długoterminowe skutki zdrowotne związane z unikaniem tego składnika w diecie [33]. Wiele osób z domniemaną lub zdiagnozowaną nietolerancją laktozy unika produktów mlecznych i nabiału, pomimo iż odgrywają one fundamentalną rolę w utrzymaniu zdrowia mikroflory jelitowej [37]. Obecność laktozy i innych kluczowych oligosacharydów w mleku pomaga w rozwoju bakterii probiotycznych w jelicie człowieka. Chronią one przewód pokarmowy przed niepożądanymi bakteriami i rozwojem niektórych infekcji [36].

Produkty mleczne zawierają również cenne pierwiastki i elementy niezbędne do prawidłowego funkcjonowania organizmu. Stanowią one doskonałe źródło m.in. wapnia, wit. D, białka, ryboflawiny, magnezu, potasu i wielu innych składników odżywczych [33]. Głównym ryzykiem związanym z całkowitą eliminacją produktów mlecznych z diety jest rozwój niedoboru wapnia i pogorszenie zdrowia kości, co może sprzyjać rozwojowi osteopenii i osteoporozy. U osób unikających produktów mlecznych odnotowano również wyższe ciśnienie tętnicze krwi, czy zwiększone ryzyko cukrzycy. Zapewnienie odpowiedniej podaży wapnia jest tutaj kluczowym elementem umożliwiającym utrzymanie zdrowego szkieletu. Do najlepszych źródeł wapnia zaliczamy mleko i sery, ale również wiele warzyw takich, jak: brokuły, kapusta włoska, jarmuż czy rzepa. Inne produkty o mniejszej biodostępności tego makroelementu, to nasiona sezamu, migdały, biała fasola. Pomimo możliwości dostarczenia wapnia wraz z pokarmami roślinnymi, obecność szczawianów i fityny, jako inhibitorów może istotnie wpłynąć na ograniczenie wchłaniania wapnia. W związku z tym osiągnięcie zalecanego spożycia wapnia bez produktów mlecznych jest trudne. Dobrym rozwiązaniem może być spożywanie produktów bez laktozy z dodatkiem egzogennej laktazy β -galaktozydazy, która wstępnie trawi laktozę w mleku [37]. Bardzo często są one również wzbogacone wapniem, wit. D, A, B₁₂ i ryboflawiną, dzięki czemu mogą dostarczać takiej samej ilości składników odżywczych, jak zwykłe produkty mleczne [36].

Zauważono, że osoby chore, oprócz eliminacji nabiału ograniczały spożywanie również innych produktów spożywczych takich, jak rośliny strączkowe czy owoce. W efekcie narażeni byli na dodatkowe niedobory składników odżywczych i witamin. Ponadto osoby z nietolerancją laktozy gorzej oceniali swoją jakość życia w porównaniu z grupą kontrolną. Odnotowywali oni widoczny spadek energii, jakości snu, funkcjonowania w społeczeństwie czy kondycji fizycznej. Na tej podstawie można wysunąć wnioski, że skutki unikania laktozy są odczuwalne zarówno w sferze fizycznej, jak i psychicznej. W związku z tym postawienie właściwej diagnozy i określenie etiologii objawów żołądkowo-jelitowych pacjenta ma zasadnicze znaczenie, którego celem jest uniknięcie, zmniejszenie skutków ubocznych [33].

Istnieje wiele możliwości strategii do zastosowania, mogących zmniejszyć zaburzenia trawienia i objawy żołądkowo-jelitowe. Tradycyjne leczenie opiera się w dużej mierze na unikaniu produktów mlecznych, nie zaś na całkowitym ich wykluczeniu. Badania wykazały, że wiele osób pomimo stwierdzonej nietolerancji laktozy, może tolerować 12 g lub ok. 1 szklanki mleka bez objawów [33]. Próg tolerancji wzrasta (nawet do 18 g), jeśli laktoza jest spożywana razem z innymi składnikami odżywczymi [37]. Wynika to z faktu,

że opróżnianie żołądka jest spowolnione przez stałą zawartość żołądka i w związku z tym zmniejsza się ilość laktozy wchodzącej do jelit [33].

W większości przypadków ograniczenie spożycia pokarmów i napojów zawierających laktozę i zastąpienie ich zamiennikami niezawierającymi laktozy wystarczy, aby złagodzić objawy nietolerancji [37]. Jeżeli dieta bez laktozy powoduje zmniejszenie niepożądanych objawów, pacjenci mogą ograniczyć jej spożycie do jednej porcji dziennie i stopniowo ją zwiększać. Wystąpienie objawów pozwoli określić własną maksymalną tolerowaną dawkę laktozy, dzięki czemu będzie można zmniejszyć bądź wyeliminować ewentualne negatywne konsekwencje całkowitego unikania tego składnika z diety [33, 36].

Kolejną proponowaną strategią w walce z niekorzystnymi objawami jest adaptacja lub tolerancja bakteryjna wywołana zmianami flory jelitowej, przy użyciu specyficznych szczepów probiotycznych o aktywności enzymatycznej β -galaktozydazy [36]. Stopniowa zmiana ilości mikrobioty powoduje wzrost aktywności β -galaktozydazy. Poprawia ona trawienie i zmniejsza ilość produktów fermentacji. Po zakończeniu leczenia pacjenci zgłaszali ogólną poprawę stanu zdrowia, w tym lepszą tolerancję laktozy po ponownym wprowadzeniu nabiału. Badanie ich stolca wykazało względny wzrost bakterii fermentujących laktozę takich, jak *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* i *Faecalibacterium*. Ponadto udowodniono, ostateczną zmianę w mikrobiomie kałowym po ponownym wprowadzeniu nabiału, co jasno dowodzi, że zmiany w diecie istotnie wpływają na mikrobiom jelitowy [33].

Istnieje wiele metod umożliwiających stwierdzenie nieprawidłowego trawienia laktozy. Jedną z nich jest ilościowe oznaczenie aktywności laktazy w jelicie czczym poprzez pobranie bioptycznych fragmentów błony śluzowej jelita cienkiego. Zdolność trawienia laktozy można również badać z próbek krwi obwodowej. Test tolerancji laktozy polega na pomiarze stężenia glukozy we krwi po podaniu standardowej dawki laktozy. Niski poziom glukozy w próbkach krwi obwodowej wskazuje o nieprawidłowym rozpadzie laktozy [36].

Badania genetyczne mutacji genu laktazy (LCT), genu kodującego aktywność enzymu laktazy. Testy genetyczne oceniające polimorfizm CC-13910 u pacjentów > 12 r.ż. w 100% korelują z obniżoną aktywnością laktazy, wykazując 100% swoistość i 93% czułość [24]. Wodorowy test oddechowy również opiera się na pomiarze produktu rozpadu, który powstaje w wyniku bakteryjnej fermentacji niestrawionej laktozy. Badanie polega na ilościowym określeniu ilości wodoru w wydychanym powietrzu po wypiciu syropu zawierającego określoną ilość laktozy. U osób z zaburzeniami trawienia laktozy jego poziom wyraźnie wzrasta [33]. Przy pozytywnym wyniku testu oddechowego

należy rozważyć przerost bakterii w jelicie cienkim, jako możliwej przyczynie nietolerancji pokarmowej [14]. Stosowanie tego testu zalecane jest w praktyce klinicznej ze względu na jego powszechną dostępność, cenę, nieinwazyjność i możliwość korelacji objawów.

Badanie kału może dostarczyć cennych informacji o ewentualnych zaburzeniach wchłaniania węglowodanów [33]. Obecne w świetle jelita cienkiego krótkołańcuchowe słabo wchłaniane węglowodany wykazują działanie osmotyczne, co zwiększa dostarczanie wody do światła jelita [32]. Związana z tym większa ilość płynu w kale powoduje biegunkę osmotyczną o pH poniżej 6 [33].

Rozpoznanie nietolerancji może być zatem wykryte przez zaburzenia trawienia w wydychanym powietrzu lub krwi, brak aktywności enzymatycznej na poziomie błony śluzowej jelit lub obecność mutacji genetycznej. Podstawowe znaczenie ma tutaj niewłaściwe trawienie laktozy, ale nie wystarcza ono do prawidłowego rozpoznania nietolerancji laktozy. Kluczowe znaczenie ma tutaj właściwa interpretacja objawów pacjenta, które są jednak słabym narzędziem diagnostycznym i wysoce subiektywne [33].

Nietolerancja glutenu

W dyskusji dotyczącej nietolerancji pokarmowej dwie najistotniejsze części pszenicy to frakcja białkowa i węglowodanowa. Głównym białkiem zapasowym ziaren pszenicy jest gluten złożony z powiązanych ze sobą, ale odrębnych białek. Najważniejsze to gliadyny i gluteniny [32]. Pszenica oprócz glutenu zawiera wiele potencjalnie immunogennych białek, a frakcje niebiałkowe mogą wywoływać objawy u pacjentów z zaburzeniami czynnościowymi [38]. Podobne białka zapasowe występują również w jęczmieniu, owsie czy życie. Gluten występuje przede wszystkim w takich źródłach, jak: makaron, ciasteczka, herbatniki [32]. Ponadto można go znaleźć w produktach codziennego użytku takich, jak: leki czy witaminy [7]. Wykorzystywany może być również jako środek wiążący i wydłużający termin przydatności przetworzonej żywności [32].

Celiakia, alergia na gluten oraz nieceliakalna nadwrażliwość na gluten są odrębnymi schorzeniami mieszczącymi się w pojęciu nietolerancji pokarmowych [24]. Poza chorobami autoimmunologicznymi, jakimi jest celiakia i alergia na pszenicę, gluten wiąże się z objawami niezwiązanymi bezpośrednio z reakcją układu odpornościowego [31, 32].

Według definicji wrażliwość na gluten bez celiakii, to jednostka kliniczna wywołana spożyciem pszenicy, prowadząca do objawów jelitowych lub pozajelitowych, które ustępują po usunięciu z diety żywności zawierającej pszenicę [38]. Może ona powodować m.in. zapalenie jelita cienkiego, co prowadzi do licznych dolegliwości ze strony brzucha takich, jak: ból,

wzdęcia, zaburzenia rytmu wypróżnień, utrudnienie wchłaniania składników odżywczych z pożywienia [31, 32]. Zaburzenia związane z glutenem bardzo często rozpoznawane są jako naśladujące zespół jelita drażliwego. Wynika to z powodu podobnych objawów obu jednostek chorobowych [39]. Spożycie pszenicy, oprócz odpowiedzi ze strony układu pokarmowego, wiąże się również z różnymi objawami ogólnoustrojowymi. Możemy wymienić tutaj zaburzenia obejmujące obszar neuropsychiatryczny (np. zmęczenie, 'zamglony umysł', bóle głowy), objawy dermatologiczne czy mięśniowo-szkieletowe (np. drętwienie nóg czy ramion).

Mechanizmy, przez które gluten wywołuje objawy w obrębie nietolerancji pokarmowej w dalszym ciągu są trudne do ostatecznego zrozumienia. Wynika to przede wszystkim z braku powtarzalności odpowiedzi klinicznej. Gluten może mieć wpływ m.in. na zwiększenie ilości białek wiążących lipopolisacharydy, eozynofilów, aktywację immunologiczną, zwiększoną przepuszczalność jelit, zmianę mikrobioty jelitowej. Przykładowo wykazano, że aglutynina lektyny występująca w pszenicy może istotnie wpływać na zwiększenie przepuszczalności jelit poprzez uszkodzenie nabłonka i działanie immunologiczne [32]. Zaszugerowano, że w przypadku nadwrażliwości na gluten bez celiakii (*non-celiac gluten sensitivity* – NCGS) peptydy glutenopochodne dostają się do krążenia ogólnoustrojowego i powodują objawy pozajelitowe takie, jak: ataksja, neuropatia czy encefalopatia. Ponadto u pacjentów z NCGS gluten może odpowiadać za depresję, lęki, autyzm czy schizofrenię [39].

Szacuje się, że NCGS dotyczy 0,5-6% populacji, z czego częściej dotyka dorosłych niż dzieci [5, 29]. Jako wstępną diagnostykę w kierunku NCGS, należy w pierwszej kolejności wykluczyć u pacjenta celiakię. Diagnostyka opiera się przede wszystkim na obserwacji objawowej reakcji na żywność zawierającą gluten u pacjenta, u którego wykluczono celiakię lub alergię na pszenicę. Ustąpienie, zmniejszenie się objawów po zastosowaniu diety bezglutenowej (*gluten-free diet* – GFD) jest podstawą do postawienia diagnozy w kierunku NCGS.

Obecnie istnieje tylko jeden sprawdzony, skuteczny sposób leczenia polegający na unikaniu żywności zawierającej gluten. Bez odpowiedniego nadzoru i zapewnienia prawidłowej równowagi białek, węglowodanów i lipidów, może to być katastrofalne w skutkach dla organizmu. Pochodne zbóż bogatych w gluten są istotnymi źródłami wielu ważnych składników odżywczych w diecie. Ich wykluczenie może mieć znaczący wpływ na stan odżywienia. Produkty bezglutenowe są zwykle wytwarzane ze skrobi lub rafinowanej mąki, które charakteryzują się niską zawartością błonnika. Jego obniżona zawartość w diecie sprzyja rozwojowi cukrzycy, chorób sercowo-naczyniowych czy rakowi

okreźnicy. Dieta bezglutenowa prowadzi również do niedoboru wit. C, B₁₂, kwasu foliowego. Dieta odgrywa kluczową rolę m.in. w utrzymaniu prawidłowej mineralizacji kości, w związku z tym ewentualne niedobory sprzyjają rozwojowi, np. osteopenii i osteoporozy, a także zaburzeniom bogactwa i składu mikroflory jelitowej. Mikrobiom może odgrywać istotną rolę w patogenezie NCGS, poprzez wpływ na stopniową utratę tolerancji na gluten i późniejszy początek nietolerancji u osób podatnych genetycznie. Dlatego GFD nie jest optymalnym i zdrowym sposobem leczenia wszystkich objawów nietolerancji glutenu [39].

W związku z rosnącą liczbą osób, u których zdiagnozowano nietolerancję glutenu istnieje potrzeba skuteczniejszych i nowatorskich podejść do leczenia. Dokładne zrozumienie głównych właściwości czynników wywołujących nietolerancję glutenu otworzy wiele możliwości terapeutycznych. Ulepszone linie pszenicy, jęczmienia i żyta, odnowione terapeutyczne leki enzymatyczne i szczepionki pozwolą uniknąć konieczności stosowania GFD. Dzięki temu w znacznym stopniu będzie można uniknąć negatywnych konsekwencji wynikających z zastosowania GFD, co poprawi jakość życia osób cierpiących na nietolerancję glutenu [39].

Zespół amin biogennych

Zespół Amin Biogennych (ZAB), to inaczej nieimmunologiczna niepożądana reakcja pokarmowa. Aminy biogenne (AB) powstają w procesie dekarboksylacji aminokwasów komórek roślinnych i zwierzęcych (prekursorów). Poniżej przedstawiono rodzaje AB wraz z ich prekursorami [3]:

amina biogenna	prekursor
Agmatyna	Arginina
Cysteamina	Cysteina
Etanoloamina	Seryna
Histamina	Histydyna
Kadaweryna	Lizyna
Katecholamina	Tyrozyna
Propanoloamina	Treonina
Serotoniana	Tryptofan
Tryptamina	Tryptofan
Tyramina	Tyrozyna

Produkty wysokobiałkowe poddane procesom z udziałem szczepów bakterii fermentacyjnych stanowią bogate źródło tej grupy amin. Nadmiar AB w spożytych pokarmach może wywołać zatrucie u osób z upośledzonym nabytym lub wrodzonym mechanizmem ich degradacji [40]. Powszechnie nietolerowanymi aminami są histamina, tyramina. Aminy biogenne występują naturalnie w ananasach, bananach, pieczonym mięsie, warzywach, czerwonym winie, białym winie dojrzewającym w drewnie, awo-

kado i dojrzałym serze [29]. Tyramina i histamina występują głównie w produktach fermentowanych. Dla osób cierpiących na ZAB, nie tylko produkty bogate w AB stanowią problem, lecz również produkty uwalniające np. histaminę z mastocytów (tzw. histaminoliberatory). Należą do nich: czekolada, truskawki, owoce cytrusowe, jaja, przyprawy [3].

Poniżej przedstawiono produkty z najwyższą średnią wartością amin biogennych [41]:

Produkt	średnia zawartość AB
wino białe, musujące	12,1-12,4 mg/kg
piwo	11,1 mg/kg
sos rybny	582-588 mg/kg
kiełbasy długodojrzewające	281-283 mg/kg
sery długodojrzewające	177-334 mg/kg
kiszonki	375-390 mg/kg

Nietolerancja histaminy i tyraminy

Nietolerancja histaminy jest spowodowana zaburzeniem metabolizmu histaminy dostarczanej głównie egzogennie wraz ze spożywanym pokarmem. Najczęstszym tego powodem jest niedobór enzymu diaminooksydazy (*diamine oxidase* – DAO), który odpowiada za zewnątrzkomórkową biotransformację histaminy, metabolizowanie produktów rozpadu i ich wydalanie przez nerki wraz z moczem [14, 42]. Niedobór DAO może mieć wiele przyczyn. W przypadku podłoża genetycznego w większości przypadków zmiany w genie kodującym DAO są spowodowane zmianami w kinetyce enzymów, co powoduje zmniejszenie szybkości degradacji histaminy [15]. Niedobór opisywanego enzymu może być również stanem nabytym spowodowanym, np. interakcjami z lekami, stanem zapalnym jelit, który wpływając na integralność błony śluzowej powoduje upośledzoną aktywność DAO, bądź innymi chorobami układu pokarmowego [15, 42]. Co istotne, na zwiększenie toksyczności histaminy może mieć wpływ alkohol, herbata, niektóre składniki żywności, leki takie, jak np. Flukonazol, cefalosporyny [42, 43], opiaty, niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), środki kontrastowe, a także infekcje, stres, nadmierny wysiłek fizyczny [3]. Mówimy wtedy o przejściowym i odwracalnym stanie niedoboru DAO.

Putrescyna i kadaweryna, które zwykle znajdują się w żywności wraz z histaminą również mogą pełnić rolę substratów enzymu DAO. W związku z tym mogą one osłabiać barierę ochronną, polegającą na zapobieganiu przedostawaniu się histaminy do krążenia ogólnoustrojowego, poprzez konkurencyjną interakcję z enzymami degradacji w jelicie. Aldehyd octowy, jako metabolit alkoholu konkuruje z histaminą o enzym dehydrogenazę aldehydową (*aldehyde dehydrogenases* – ALDH). Bierze on udział w metabolizmie zarówno histaminy, jak i alkoholu [15].

Również produkty bogate w benzoesany, a także te, zawierające barwniki spożywcze (np. tertrazyne) należą do tzw. stymulatorów histydyny [42]. Negatywne objawy może również wywołać nagły wzrost ilości histydyny w organizmie. Zanieczyszczenie żywności mikroorganizmami (np. bakteriami) lub ich produktami może wywołać silne objawy nietolerancji związanej z ZAB. Przykładowo bakterie jelitowe niektórych rodzajów ryb, w złych warunkach przechowywania, mogą przekształcić histydynę w histaminę, powodując objawy podobne do alergii [29]. Wśród bakterii odpowiedzialnych za procesy fermentacyjne i psucie się żywności, możemy wymienić gatunki *Enterobacteriaceae Hafnai aluei*, *Morganella morganii* i *Klebsiella pneumonia*. Zostały one zidentyfikowane, jako jedne z najbardziej aktywnych mikroorganizmów u ryb tworzących histaminę. Do żywności potencjalnie zawierającej wysokie poziomy tego związku zaliczamy zatem produkty zmienione mikrobiologicznie takie, jak: mięso i ryby bądź produkty pochodne, które mogły zostać zakonserwowane lub przetworzone w nieodpowiednich warunkach higienicznych. Część bakterii kwasu mlekowego takie, jak: *Lactobacillus hilgardii*, *Lactobacillus buchnerii* czy *Lactobacillus curvatus*, również została opisana jako mikroorganizmy wykazujące zdolność aminogenną. Można je znaleźć w serach, produktach pochodzenia roślinnego i napojach fermentowanych. Szkodliwe skutki nadmiernego spożycia histaminy były początkowo określane jako zatrucie ryb skombroidalnych lub skombrotoksykoza, ponieważ były one związane ze spożywaniem ryb z tej rodziny. Stan ten obecnie znany jest jako zatrucie histaminą [15]. Pomimo tego, że histamina pełni ważne funkcje fizjologiczne w organizmie, po spożyciu w dużych ilościach może stanowić zagrożenie dla zdrowia [43].

Tyramina, to pochodna tyrozyny, aminokwasu powstającego w procesie hydroksylacji fenyloalaniny. Dekarboksylaza tyrozyny (*tyrosine decarboxylase* – TDC) jest enzymem odpowiedzialnym za przekształcenie tyrozyny w tyraminy. Czynnikiem wpływającym na szybkość produkcji tyraminy jest temperatura. Im temperatura wyższa, tym szybkość produkcji wzrasta. Tyramina występuje głównie w produktach fermentowanych, jak sery i długodojrzewające kiełbasy. W organizmie ludzkim jest metabolizowana z udziałem monoaminooksydazy (*monoamine oxidases* – MAO). Enzymy MAO-A (monoaminooksydaza II generacji) odpowiadają za zapobieganie wchłanianiu ogólnoustrojowego tyraminy [44]. Po absorpcji tyraminy w jelitach jej oddziaływanie zależy od narządu docelowego. Tyramina podlega złożonym mechanizmom metabolicznym w wątrobie oraz innych tkankach z wytworzeniem różnych amin pochodnych: N-metylotyraminy, p-oktopaminy i dopaminy, gdzie dochodzi do pośredniej aktywacji szeregu receptorów adrenergicznych [44].

Zatrucie histaminą charakteryzuje się występowaniem ognisk i krótkim okresem inkubacji wynoszącym 20-30 min po połknięciu [15]. Objawy tej nietolerancji charakteryzują się ponadto dużą różnorodnością i dotyczą prawie wszystkich narządów [14]. Szeroki zakres niespecyficznych objawów żołądkowo-jelitowych i pozajelitowych wynika z wszechobecnego rozmieszczenia czterech receptorów histaminowych w różnych tkankach organizmu i narządach [15]. Objawy niepożądane obejmują typowe reakcje skórne (rumień, świąd, uderzenia gorąca, pokrzywka), dolegliwości żołądkowo-jelitowe (wzdęcia, kolki, biegunka), dolegliwości ze strony układu oddechowego (niedrożność nosa, wyciek z nosa, napady astmy), czy powikłania sercowe (niedociśnienie i nadciśnienie, arytmie). U osób z nietolerancją histaminy już niewielki wzrost stężenia powyżej normy powoduje początkowe rozszerzenie naczyń krwionośnych, zwiększone wydzielanie soku żołądkowego i śluzu oraz skurcz mięśni gładkich. Reakcje te odpowiadają u osób z nietolerancją pokarmową za niespecyficzne objawy brzuszne takie, jak: niestrawność, uczucie wzdęcia, ból [14].

Aktywna histamina może doprowadzić do śmierci w wyniku wstrząsu anafilaktycznego [43]. W związku z tym u osób ze zdiagnozowaną nietolerancją wskazane jest wprowadzenie odpowiedniej diety pod okiem specjalisty, a także edukacja pacjenta pod kątem prawidłowego żywienia [42]. Głównym elementem powinno być tutaj unikanie produktów o wysokim poziomie histaminy. Możemy zaliczyć tutaj czerwone wino, dojrzewające wędliny, drożdże, kapustę kiszoną, owoce morza [43]. Dieta wolna od histaminy wykazała stymulujące działanie na aktywność surowiczej DAO, a także ustąpienie większości niepożądanych objawów. Innym sposobem leczenia jest farmakoterapia. Jest ona przeznaczona przede wszystkim dla osób cierpiących na niedobór fizjologicznej DAO. Spożywanie preparatu zwiększającego ilość DAO w organizmie powoduje przywrócenie prawidłowego metabolizmu histaminy w jelicie [42].

Nietolerancji tyraminy bardzo często towarzyszą migreny. Jest to spowodowane nagłym skurczem naczyń krwionośnych, a także zwiększeniem ich pojemności [29]. Pacjent zaczyna się pocić, rozszerzają się źrenice, wzrasta ciśnienie tętnicze krwi i pojawia się tachykardia, nudności i wymioty [17]. Można zaobserwować również zaczerwienienie i przekrwienie błony śluzowej nosa [29]. W jelitach tyramina może wywierać miejscowy efekt rozkurczu mięśni gładkich w ścianie naczyń krwionośnych i poprawiać ich ukrwienie, co w efekcie nasila wchłanianie tyraminy. Objawy pojawiają się zwykle po ok. 30 min i trwają do kilku godzin. W ciągu doby ustępują całkowicie. Rzadko spotykamy się z przypadkami izolowanej nietolerancji tyraminy. Znacznie częściej dochodzi do interakcji pomiędzy tym związkiem, a farmakolo-

gicznymi inhibitorami monoaminoooksydazy (IMAO). Spożycie pokarmu bogatego w tyraminę przy jednoczesnym stosowaniu leków z powyższej grupy może doprowadzić do przełomu nadciśnieniowego. Dlatego u pacjentów zaleca się dietę ubogą w produkty potencjalnie niebezpieczne takie, jak: wino, piwo, szampan, figi, rodzynki, banany, awokado, kiszona kapusta, papaja, śledzie, anchois, krewetki, wątróbka, suche kiełbasy, salami, dojrzałe sery, kwaśna śmietana, kawior, czekolada, sos sojowy, jogurty i drożdże [17].

Algorytm diagnostyczny nietolerancji histaminy, podkreśla potrzebę wstępnego wykluczenia innych potencjalnych przyczyn objawów związanych ze wzrostem histaminy w osoczu [3]. Najważniejsze jest wykluczenie alergii pokarmowej ze względu na manifestację objawów, które bardzo często są mylnie interpretowane i zaliczane do reakcji immunologicznych organizmu [42]. Następnie jednym z najistotniejszych elementów jest określenie wartości DAO w surowicy, a także ustalenie czy pacjent przyjmuje leki mogące mieć hamujący wpływ na aktywność DAO [45]. Pomocna może się okazać również identyfikacja spożywanego pokarmu, a także 24-godzinne kontrolowanie posiłków i zapisywanie odczuwalnych objawów w celu ustalenia ewentualnych korelacji [3]. Przeanalizowanie powyższych czynników, a także pojawienie się dwóch lub więcej typowych objawów nietolerancji histaminy i ich poprawa lub remisja po przestrzeganiu diety ubogiej w histaminę może być podstawą do potwierdzenia rozpoznania nietolerancji histaminy [45].

Z epidemiologicznego punktu widzenia, nietolerancja tyraminy ma małe znaczenie. Szacuje się, że ok. 3 osoby na milion może być dotkniętych tym schorzeniem, podczas gdy odsetek osób z objawami nietolerancji histaminy wynosi 7000 przypadków na milion mieszkańców. Lekarze alergolodzy w codziennej pracy nie prowadzą diagnostyki wyłącznie ukierunkowanej na problem nietolerancji tyraminy [44].

Dieta eliminacyjna

Najczęstszym wskazaniem do stosowania diety eliminacyjnej są alergie i nietolerancje pokarmowe na poziomie: diagnostyki, leczenia i zapobiegania. Diagnostyka z reguły jest trudna i obejmuje kilka etapów ze względu na różnorodność występujących objawów. Polega na szczegółowym wywiadzie z chorym – pozyskuje się informacje dotyczące m.in. obciążeń genetycznych, występujących objawów i ekspozycji na czynniki alergizujące. Wykonuje się również testy skórne i badania laboratoryjne z krwi. W końcowym etapie ustalane jest postępowanie dietetyczne, które jest podstawą w leczeniu alergii i nietolerancji pokarmowych. Głównym celem jest obniżenie intensywności reakcji alergicznej i immunologicznej w obrębie przewodu pokarmowego, poprawę regeneracji błony

śluzowej, przywrócenie tolerancji na potencjalnie szkodliwy produkt oraz eliminacja reakcji ze strony innych narządów i układów organizmu. W przypadku braku efektywności dietoterapii wspomaga się je poprzez leczenie farmakologiczne [46, 47].

Dieta eliminacyjna jest podstawą w leczeniu alergii i nietolerancji pokarmowej, polega na wyłączeniu z codziennej diety produktów podejrzanych o powodowanie nadwrażliwości z jednoczesną obserwacją objawów klinicznych. Optymalnym okresem na eliminację danego produktu z diety jest 7-10 dni. Eliminacja polega na całkowitym wyłączeniu z jadłospisu określonych produktów, nie wystarczy ich ograniczenie [48]. Reakcja pacjenta stosującego dietę eliminacyjną może polegać na ustąpieniu objawów – wyłączone zostały produkty, które powodowały alergię bądź nietolerancję i polega na dalszym trwałym usunięciu ich z diety. Złagodzenie objawów – z diety została wyłączona tylko część produktów alergizujących i należy wykluczyć kolejną grupę produktów. U pacjentów występuje również brak poprawy – świadczy to o wyłączeniu z diety produktów dobrze tolerowanych przez organizm. W tej sytuacji należy dokonać zmiany – włączyć do jadłospisu usunięte produkty i wyeliminować inne [46].

Po rozpoznaniu szkodliwego czynnika dietę eliminacyjną stosuje się w celach leczniczych. Podstawą w zbilansowanej diecie jest zapewnienie pacjentowi odpowiedniej ilości mikro- i makroelementów, przy równoczesnej eliminacji produktów, które zawierają alergeny. W leczeniu alergii i nietolerancji pokarmowych prócz diety eliminacyjnej stosuje się również tzw. dietę rotacyjną, która polega na eliminowaniu produktów alergizujących i obniżaniu ekspozycji na pozostałe alergeny. Stosuje się ją szczególnie u osób, które mają alergię na więcej niż jeden produkt. Rotacji podlegają pokarmy, które są dobrze tolerowane. Dzięki temu następuje zmniejszenie reakcji układu odpornościowego, identyfikacja pokarmów potencjalnie szkodliwych i obniżenie ryzyka rozwoju alergii pokarmowej. Na szczególną uwagę zasługuje fakt, iż każdy pacjent, u którego po spożyciu alergennego produktu wystąpił wstrząs anafilaktyczny powinien mieć przy sobie adrenalinę w takiej formie, która ułatwi jej samodzielne zastosowanie. Wstrząs anafilaktyczny zagraża życiu, tylko natychmiastowa reakcja pozwoli na ocalenie zdrowia i życia. W sytuacji, kiedy objawem są zmiany skórne (pokrzywka, uczucie świądu lub zaczerwienienie skóry) stosuje się leki przeciwhistaminowe, które stosuje się jedynie jako wspomaganie dietoterapii. Można się spotkać również z silnymi reakcjami ze strony układu pokarmowego, wtedy pomocniczo mogą zostać wdrożone glikokortykosteroidy. Mimo tego, że dieta jest podstawą leczenia i musi trwać wiele lat, należy pamiętać, że w dużej ilości przypadków nie stosuje się jej dożywno i nawet ta rygorystyczna dieta – pozbawiona wielu produktów, które wywołują szkodliwe reakcje u pacjenta, jeśli jest prawidłowo

zbilansowana przez wykwalifikowanego dietetyka nie stanowi zagrożenia dla pacjenta, ponieważ dostarcza wszystkie niezbędne mikro- i makroelementy [46].

Podsumowanie

Alergie i nietolerancje pokarmowe stanowią istotny problem opieki zdrowotnej. Dotykają coraz większą grupę ludzi. Odsetek osób chorych na alergie pokarmowe wzrasta z każdym rokiem, natomiast występowanie nietolerancji pokarmowych jest zjawiskiem bardziej powszechnym. Problem jest wielopłaszczyznowy, obejmuje m.in.: prawidłową diagnozę lekarską, stosowanie zaleceń żywieniowych; należą do nich również aspekty społeczne. Praktyczna wiedza na temat diagnozowania i leczenie – stają się bardzo ważnym elementem pracy lekarzy rodzinnych i pediatrów. Na przestrzeni ostatnich lat dokonał się ogromny postęp w tej dziedzinie, co znacząco wpływa na samopoczucie pacjentów dotkniętych tymi schorzeniami.

Prawidłowo zbilansowana dieta jest kluczowa w profilaktyce chorób dietozależnych, w tym alergii pokarmowych. Jedyną skuteczną metodą leczenia nadwrażliwości pokarmowych jest eliminacja szkodliwego produktu z diety. Leczenie farmakologiczne jest wdrażane jako leczenie wspomagające dietoterapię. Leki przeciwhistaminowe przynoszą częściową poprawę w alergiach jamy ustnej i IgE-zależnych objawach skórnych, natomiast nie hamują reakcji układowych. Glikokortykosteroidy są skuteczne w leczeniu przewlekłych IgE-zależnych oraz IgE-niezależnych chorób przewodu pokarmowego. Osoby, u których stwierdzono ciężkie reakcje alergiczne (np. na orzeszki ziemne) muszą mieć przy sobie ampułkostrzykawkę z adrenaliną do samodzielnego wstrzyknięcia w razie wystąpienia reakcji. W przypadku nadwrażliwości typu niealergicznego stosuje się zasadę unikania pokarmów. W przypadku nietolerancji laktozy, należy dostosować dawkę laktozy tolerowaną przez pacjenta, niewskazana jest całkowita jej eliminacja. W celu

ustalenia odpowiedniego poziomu spożycia kluczową rolę odgrywa obserwacja i monitorowanie stanu zdrowia chorego.

Wśród społeczeństwa wzrasta ilość spożywanych produktów fermentowanych, część ze zwolenników boryka się z nietolerancją histaminy i tyraminy. To właśnie te aminy uważane są za najbardziej szkodliwe dla zdrowia. Żywność poddawana fermentacji stanowi główne źródło histaminy i tyraminy, dlatego osoby zmagające się z dolegliwościami powinny unikać pokarmów bogatych w te składniki.

Na przestrzeni ostatnich lat wzrosła liczba osób chorych, u których występują niespecyficzne objawy ze strony przewodu pokarmowego. Niezmiernie ważna jest diagnostyka specjalistyczna, tj. szczegółowy wywiad oraz badania fizykalne i biochemiczne. Ułatwiają one diagnozę, dając szansę na polepszenie jakości życia alergików i osób chorych na chorobę trzewną. Mechanizmy immunologiczne powodujące te patologie nie są łatwe do rozróżnienia. Dzięki rozwojowi znajomości tych mechanizmów coraz szybciej dochodzi do efektywnej diagnostyki. Celiakia, alergia na gluten oraz nieceliakalna nadwrażliwość na gluten, to schorzenia w których stosowana jest dieta eliminacyjna. W przypadku alergii stosowane jest również leczenie objawowe. Chory z biegiem czasu może nabyć tolerancję na małe ilości alergenu (np. mąki pszennej). U osób chorujących na celiakię niewielka ilość glutenu może doprowadzić do destrukcji śluzówki jelit, dlatego dieta eliminacyjna musi być restrykcyjna. Dzięki wymogowi szczegółowego znakowania żywności pod kątem zawartych alergenów, jakość życia alergików ulega poprawie i stanowi duże ułatwienie w komponowaniu posiłków.

Źródło finansowania: Praca nie jest finansowana z żadnego źródła.

Konflikt interesów: Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo / References

- Świerczyńska-Krępa M. Alergia pokarmowa. Med Prakt. <https://www.mp.pl/pacjent/alergie/chorobyalergiczne/choroby/57574,alergia-pokarmowa> (20.01.2021).
- PTA. Czym jest alergia? <https://www.pta.med.pl/alergia-i-astma/alergia-info/czym-jest-alergia/> (20.01.2021).
- Emeryk A. Choroby alergiczne w praktyce lekarza rodzinnego. Termedia, Poznań 2019.
- Silny W. Atopowe zapalenie skóry. Termedia, Poznań 2012.
- Jarosz M, Dzieniszewski J. Alergie pokarmowe. PZW, Warszawa 2004.
- Pawankar R, Canonica GW, Holgate ST, Lockey RF. Biała Księga Alergii Światowej Organizacji Alergii 2011-2012. Streszczenie Wykonawcze. World Allergy Organization, Milwaukee (USA) 2011. http://www.pta.med.pl/uploads/files/pl/stroony/strefa-czlonkowska/biala-ksiega-alergii/biala_ksiega_alergii.pdf (20.01.2021).
- Giezowska H, Giezowski D. Choroba trzewna – patogeneza, diagnostyka, leczenie i możliwości działań profilaktycznych. Probl Hig Epidemiol 2014, 95(4): 823-826.
- Grzymisławski M. Żywność osób z nadwrażliwością pokarmową. Dietetyka Kliniczna. PWZL, Warszawa 2020: 523-530.

9. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: a review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management. *J Allergy Clin Immunol* 2018, 141(1): 41-58.
10. Czarnecki T, Targoński Z. Alergeny i alergie pokarmowe. *Żywność* 2002, 1(30): 19-33.
11. Kucharczyk P, Kucharczyk A, Grabowska-Krawiec P. Znaczenie w edukacji w ciężkich pokarmowych reakcjach alergicznych. Co pacjent wiedzieć powinien? *Alergol Współcz* 2014, 32: 48-68.
12. PTA. Alergia pokarmowa. <https://www.pta.med.pl/alergia-i-astma/alergia-info/alergia-pokarmowa/> (20.01.2021).
13. Mrówka-Kata K, Fira R, Namysłowski G, Scierski W. Zespół Amlot-Lessofo – zespół alergii jamy ustnej. *Forum Med Rodz* 2007, 1(4): 355-357.
14. Zopf Y, Baenkler H, Silbermann A, et al. The Differential Diagnosis of Food Intolerance. *Dtsch Arztebl Int* 2009, 106(21): 359-370.
15. Comas-Basté O, Sánchez-Pérez S, Veciana-Nogués M, et al. Histamine intolerance: the current state of the art. *Biomolecules* 2020, 10(8): 1181.
16. Ma S I, Sicherer SH, Nowak-Węgrzyn A. A survey on the management of pollen-food allergy syndrome in allergy practices. *J Allergy Clin Immunol* 2003, 112(4): 784-788.
17. Deklarowanie alergenów w żywności. <https://bezpieczenstwozywnosci.wip.pl/nawosci/deklarowanie-alergenow-w-zywnosci-3855.html> (20.01.2021).
18. Kaczmarek M, Wasilewska J, Jarocka-Cyrta E i wsp. Polskie stanowisko w sprawie alergii pokarmowej u dzieci i młodzieży. *Post Dermatol Alergol* 2011; 28(supl. 2): 75-115.
19. Lien EL. Infant formulas with increased concentrations of alpha-lactalbumin. *Am J Clin Nutr* 2003, 77(6): 1555S-1558S.
20. Ukleja-Sokołowska N, Bartuzi Z. Epidemiologia i naturalny przebieg alergii na białka mleka krowiego. *Alergia Astma Immunol* 2015, 20(1): 5-11.
21. Dadas-Stasiak E, Kalicki B, Jung A. The most often occurring reasons and kinds of allergy at children in the light of current epidemiology. *Pediatr Med Rodz* 2010, 6(2): 92-99.
22. Sikorska E, Małolepszy J. Alergia na orzeszki ziemne. *Alergia Astma Immunol* 1996, 1(3): 131-133.
23. Czerwionka-Szaflarska M, Szaflarska-Popławska A, Müller L. Choroba trzewna dzieci i dorosłych. *Alergia* 2006, 2: 20-24.
24. Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce. Materiały Akademii Praktycznej 2018. <https://klrwp.pl/strona/555/materiały-akademii-tyreologii-praktycznej-2018/pl> (20.01.2021).
25. Celiakia a nietolerancja glutenu – poznaj najważniejsze różnice. <https://bezgluten.pl/blog/celiakia-nietolerancja-glutenu-roznice> (20.01.2021).
26. Darewicz M, Dziuba J, Minkiewicz P. Computational characterization and identification of peptides for in silico detection of potentially celiac-toxic proteins. *Food Sci Tech Int* 2007, 13(2): 125-133.
27. Hozyasz K. Celiakia – wyzwanie Trzeciego Tysiąclecia. *Med Rodz* 2002, 1: 46-52.
28. LATOPIC. Uczulenie na gluten – objawy, przyczyny i dieta. <https://www.latopic.pl/uczulenie-na-gluten-objawy-przyczyny-i-dieta> (20.01.2021).
29. ASCIA. Food Intolerance. <https://www.allergy.org.au/patients/food-other-adverse-reactions/food-intolerance> (20.01.2021).
30. Michalczyk M, Sybilski AJ. Nietolerancje pokarmowe. *Pediatr Med Rodz* 2010, 6(3): 189-193.
31. Petrulakova M, Valik L. Food allergy and intolerance. *Acta Chimica Slovaca* 2015, 8(1): 44-51.
32. Tuck C, Biesiekierski JR, Schmid-Grendelmeier P, Pohl D. Food intolerances. *Nutrients* 2019, 11(7): 1684.
33. Jansson-Knodell CL, Krajicek EJ, Savaiano DA, Shin AS. Lactose intolerance: a concise review to skim the surface. *Mayo Clin Proc* 2020, 95(7): 1499-1505.
34. Szilagy A, Ishayek N. Lactose intolerance, dairy avoidance, and treatment options. *Nutrients* 2018, 10(12): 1994.
35. Food Allergies and intolerances. <https://www.bda.uk.com/uploads/assets/e6eeb475-2edf-479b-a282720c6a5d731f/Allergy-food-fact-sheet.pdf> (20.01.2021).
36. Robles L, Priefer R. Lactose intolerance: what your breath can tell you. *Diagnostics* 2020, 10(6): 412.
37. Facioni M, Raspini B, Pivari F. Nutritional management of lactose intolerance: the importance of diet and food labelling. *J Transl Med* 2020, 18: 260.
38. Sergi C, Villanacci V, Carroccio A. Non-celiac wheat sensitivity: rationality and irrationality of a gluten-free diet in individuals affected with non-celiac disease: a review. *BMC Gastroenterol* 2021, 21: 5.
39. Balakireva AV, Zamyatnin AA. Properties of gluten intolerance: gluten structure, evolution, pathogenicity and detoxification capabilities. *Nutrients* 2016, 8(10): 644.
40. Piwowarek KŁ, Kruszewski J. Zespoły nietolerancji amin biogennych. Część I. Histamina i nietolerancja histaminy. *Lek Wojsk* 2017, 95(3): 306-316.
41. EFSA Panel on Biological Hazard (BIOHAZ). Scientific Opinion on risk based control of biogenic amine formation in fermented foods. *EFSA J* 2011, 9(10): 2393.
42. Buczyłko K. Nie tylko alergen: nietolerancja histaminy. *Alergia* 2016, 1: 35-38.
43. Histamine Intolerance Awareness. <http://www.histamineintolerance.org.uk/about/> (20.01.2021).
44. Piwowarek KŁ, Kruszewski J. Zespoły nietolerancji amin biogennych. II. Tyramina, serotonina i inne. *Alergol Pol – Pol J Allergol* 2017, 4(4): 152-157.
45. Schnedl WJ, Lackner S, Enko D, et al. Evaluation of symptoms and symptom combinations in histamine intolerance. *Intest Res* 2019, 17(3): 427-433.
46. Skrzyńska S. Alergia i nietolerancja pokarmowa w praktyce dietetycznej. *Współczesna Dietetyka* 2017, 12: 5-9.
47. Dziedzic S, Papp A. Nietolerancja pokarmowa – powszechny problem nowoczesnego społeczeństwa. <http://www.fooddetective.pl/download/Artykul%20-%20Nietolerancja%20pokarmowa%20-%20powszechny%20problem%20nowoczesnego%20spoleczenstwa.pdf> (20.01.2021).
48. Alergia pokarmowa. https://pl.wikipedia.org/wiki/Alergia_pokarmowa (20.01.2021).