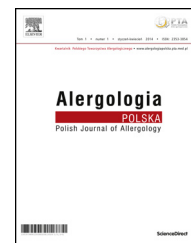


Dostępne online www.sciencedirect.com

ScienceDirect

journal homepage: www.elsevier.com/locate/alergo

Praca poglądowa/Review

Nadwrażliwość na dodatki do żywności

Hypersensitivity to food additives



Krzysztof Buczyłko*

NZOZ Centrum Alergologii, Łódź, Polska

INFORMACJE O ARTYKULE

Historia artykułu:

Otrzymano: 01.06.2016

Zaakceptowano: 24.08.2016

Dostępne online: 03.09.2016

Słowa kluczowe:

- alergia
- nietolerancja
- suplementy
- konserwanty
- barwniki
- słodziki
- antyoksydanty
- emulgatory

Keywords:

- Allergy
- Intolerance
- Supplements
- Preservatives
- Colorants
- Sweeteners
- Antioxidants
- Emulsifiers

A B S T R A C T

Contrary to common belief, the prevalence of the hypersensitivity to food additives (FAD) in the general population is rather low. Actually, there are worse things to fear than FAD. Many E number additives are completely harmless. Reactions to FAD should be suspected in patients who report symptoms to multiple unrelated foods or to a certain food when commercially prepared but not when homemade, and the allergy evaluation rules out a role for food protein. Diagnostics: there are no validated skin testing protocols for additives. The diagnosis of FAD hypersensitivity has to be confirmed objectively by double-blind placebo-controlled studies. The therapeutic approach consists in the exclusion of foods and products containing the additive involved, and, in patients not compliant to the diet, in treatment with symptomatic drugs. FAD appears to be a rare cause of allergic rhinitis, asthma, chronic idiopathic urticaria or atopic dermatitis, and avoidance is not recommended, except in the hypersensitive people (1–2%).

© 2016 Polish Society of Allergology. Published by Elsevier Sp. z o.o. All rights reserved.

* Adres do korespondencji: NZOZ Centrum Alergologii, ul. 67/69 Kopernika, 90-553 Łódź, Polska. Tel.: +48 42 6334402; fax: +48 42 6339076.

Adres email: buczylo@centrum-alergologii.lodz.pl.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.alergo.2016.08.005>

2353-3854/© 2016 Polish Society of Allergology. Published by Elsevier Sp. z o.o. All rights reserved.

Motto: Obawy przed dodatkami do żywności są gorsze niż one same.

Wstęp

Wielu ludzi wierzy, że dodatki do żywności (DDŻ) są przyczyną większości reakcji nadwrażliwości na pokarmy. Jednak przeważająca część wiarygodnych badań wykazała, że tylko nieliczne DDŻ powodują problemy i tylko u niektórych ludzi [1]. W potocznym myśleniu wielu naszych pacjentów nadal szkodliwe jest „to, co sztuczne” (na przykład, w ich mniemaniu, DDŻ), a nieszkodliwe – „to, co naturalne”, inaczej mówiąc „ekologiczne”. Tymczasem zarówno w polnym, szklarniowym, jak i w ekologicznym pomidorze (*Solanum lycopersicum*) występuje zbliżony jakościowo skład „Bożej chemii”. Oto przykładowe białka uczulające pomidora: profilina (Sola l 1); beta-fruktofuranosylaza (Sola l 2); nieswoista LTP (Sola l 3); rybonukleaza (Sola l 4), homolog Bet v 1; 1,3-beta-glukanaza; chitynaza (PR 3) [2]. Znajdziemy w nim także mogące wywoływać nietolerancję aminy biogenne, jak: histamina, serotonina, tryptamina, tyramina [3], a także inne związki ważne z punktu widzenia niniejszego tekstu, czyli naturalne konserwanty (salicylan sodu) poprawiacze smaku (glutaminian sodu E620), antyoksydanty, jak likopen i inne tetraterpeny [4], czy wreszcie typową dla wszystkich roślin psiankowatych – nikotynę [5]. Innym przykładem może być naturalna zawartość pysznego jabłka (*Malus domestica*), czyli: woda, oleje roślinne, cukry, skrobia, naturalne ryboflawiny (E101), karoteny (E160a), antocyjany (E163), kwasy: octowy (E260), jabłkowy (E296), askorbinowy (E300), cytrynowy (E330), winowy (E334), bursztynowy (E363), stearynowy (E570), glutaminowy (E620); alfa-tokoferol (E306) oraz L-cysteina (E920) [6, 7]. Ponadto owoc jabłoni zawiera nikotynamid, biotynę, dalsze kwasy: pantotenowy, foliowy, palmitynowy, olejowy i linolowy, oksaliny, salicylowy; puryny, sól, potas, mangan, żelazo, miedź, cynk, fosfor, chlorki, barwniki, antyoksydanty [4]. Znajdujące się w jabłku białka o rozpoznanym potencjale uczulającym obejmują: Mal d 1 (podobne do Bet v 1 pyłku brzozy), Mal d 2 (homolog słodkiej taumatyny – TLP), Mal d 3 (czyli silnie uczulające LTP), Mal d 4 (profilina, powszechny, lecz słaby alergen), reduktaza izoflawonowa (Mal d IFR) i glikoproteina Mal d CCD [8]. Wszystko to wyprodukowała sama natura, starannie dobierając odpowiednie dla kluczowych białek konserwanty, antyoksydanty, smaki, barwniki, słodziki i zapachy. Warto przytoczyć opinie Pałczyńskiego i Kuny [9], że źródło pochodzenia dopuszczanego do stosowania DDŻ w żadnym stopniu nie determinuje poziomu bezpieczeństwa jego spożycia przez ludzi, a z punktu widzenia alergologa produkt pochodzenia naturalnego jest bardziej niebezpieczny, ze względu na możliwość zanieczyszczenia innymi substancjami – alergenami pochodzenia biologicznego, oraz wystąpienia niezidentyfikowanych reakcji krzyżowych.

Epidemiologia

W przeciwieństwie do powszechnych przekonań występowanie alergii bądź nietolerancji (inaczej pseudoalergii) na

DDŻ w populacji ogólnej jest raczej małe. Tylko niektórzy ludzie są nadwrażliwi – tylko na niektóre DDŻ – i mogą reagować pokrzywką lub biegunką [1]. Oznacza to, że nie wszystkie pokarmy zawierające DDŻ należy automatycznie traktować podejrzliwie. Np. glutaminian sodu (MSG) występuje naturalnie w serze parmezan, sardynkach i wspomnianych wyżej pomidorach i to w znacznie większym stężeniu niż MSG stosowany jako DDŻ. Inne naturalne chemikalia powodujące alergię lub nietolerancję zawierają orzechy i owoce morza [10]. Z drugiej strony, prawdopodobnie wielu reakcji na DDŻ nie udaje się rozpoznać, dlatego dokładna ich liczba nie jest znana. Badania szacują ich częstotść na mniej niż 1% u dorosłych oraz do 2% wśród dzieci [11]. Zdaniem Kołodziejczyk i wsp. [12], nadwrażliwość na dodatki do pokarmów występuje w 0,5% populacji ogólnej i nieco częściej u w populacji atopików. Wg Pałczyńskiego [9], nadwrażliwość na DDŻ występuje częściej u pewnych pacjentów, np. u 5–10% z przewlekłą pokrzywką, 5–10% osób z nietolerancją aspiryny, 10–20% chorych z astmą IgE-zależną i 25% z alergią pokarmową. Według innych danych, o ile częstotść występowania alergii pokarmowej w populacji szacuje się na 3–35%, to nadwrażliwości na DDŻ na jedynie na 0,03–0,23% [6]. W opisach przypadków punktowy test skórny (PTS) (+) z karminem E120 wystąpił u ok. 3% chorych z podejrzeniem alergii pokarmowej [13]. Dla alergologa praktyka ważne jest, jakie miejsce wśród innych uczuleń zajmują DDŻ. Niedawno zidentyfikowano 158 552 opisów alergenów pokarmowych oraz określono precyzyjnie 672 z nich jako szkodliwe. Najczęściej wymieniane grupy to owoce morza (19,3%), owoce i warzywa (18,4%), nabiał (9,0%), orzeszki ziemne (8,5%), orzechy (8,5%), jaja (6,0%), ziarna (5,1%) oraz DDŻ (4,7%) [14]. Z powyższych, znacznie różniących się, zestawień wynika, zdaniem autora przeglądu (KB), że przypuszczalne ryzyko zetknięcia się alergologa z przypadkami choroby wywołanej przez DDŻ jest, według opinii pesymistycznych, tylko nieco mniejsze niż na ziarna zbóż i może dotyczyć od 1 na 20 badanych. Według przytoczonych zestawień bardziej optymistycznych, ryzyko nadwrażliwości na DDŻ zagraża jedynie 1 na 200 badanych.

Patogeneza nadwrażliwości na dodatki do żywności

Ekspozycji na DDŻ przypisywane są liczne objawy, lecz rzeczywista zależność przyczynowo-skutkowa nie została wciąż dobrze udowodniona [7, 11]. Patomechanizmy reakcji na wiele dodatków do żywności pozostają niejasne. Potencjalne możliwe są reakcje – alergiczne, immunotoksyczne i toksyczne oraz stosunkowo wysokie ryzyko wystąpienia reakcji anafilaktycznych, analogicznie jak w przypadku alergii na leki [15]. Objawy wywołane lub zaostrzone przez DDŻ są zazwyczaj mniej dramatyczne od wywoływanych przez IgE-zależne reakcje alergiczne, co sugeruje także mechanizmy nietolerancji lub alergii nie IgE zależnej [1]. *In vitro* wykazano, że nie tylko typowe antyoksydanty, jak witamina C, E, resweratrol, ale także konserwanty, jak siarczyny, benzoesany i barwnik kurkumina, wykazują znaczący wpływ supresyjny na aktywację komórek Th1 w świeżo izolowanych komórkach jednojądrzastych ludzkiej krwi

obwodowej oraz dodatkowo redukują liczbę patogenów, na które narażony jest człowiek. Może to, w myśl hipotezy higienicznej, prowadzić do wzrostu alergii. Coraz częściej podkreśla się prawdopodobnie niekorzystny wpływ powszechnego stosowania DDŻ (szczególnie konserwantów przeciwbakteryjnych) na stan naszej mikrobioty [16]. Kolejni autorzy przypisują tremu zjawisku odpowiedzialność za znaczący wzrost przypadków alergii i astmy (AO) w ostatnich dekadach [17].

Rodzaje i znaczenie alergologiczne DDŻ

Chemiczne dodatki do żywności dzielimy na: E100-E199 (barwniki), E200-E299 (konserwanty), E300-E399 (przeciwutleniające i regulatory kwasowości), E400-E499 (emulgatory, środki spulchniające, żelujące itp.), E500-E599 (środki pomocnicze), E600-E699 (wzmacniacze smaku), E900-E999 (środki słodzące, nabłyszczające itp.), E1000-E1999 (stabilizatory, konserwanty, zagęstniki itp.) [6, 7, 18, 19]. Wśród substancji oznakowanych w systemie E znajdują się jeszcze antybiotyki (E700-E799) o znanym wszystkim lekarzom potencjale uczulającym, które w niniejszym opracowaniu zostały celowo pominięte. W pozostałych grupach wyszukano na podstawie PubMed Medline Query charakterystyczne doniesienia ilustrujące ryzyko lub brak ryzyka alergii z ostatnich 5 lat, wyjątkowo starsze, gdy nie było doniesień aktualnych.

E100-E199 (barwniki) Tartrazyna (żółcień spożywcza E102) barwnik azowy, z grupy syntetycznych pirazonów [20]. Obok wzmożonej podaży w niektórych produktach spożywczych przy genetycznym niedoborze oksydazy diaminowej objawy mogą zależeć od stymulatorów histaminy – benzoesanów, tartrazyny i innych [21]. Naturalne benzoesany są w cynamonie, anyżu, gałce muszkatołowej i przyprawach [22]. Podanie 35 mg tartrazyny w grupie 26 atopików z alergicznym nieżytem nosa (ANN), astmą oskrzelową (AO) bądź pokrzywką (PP) lub nietolerancją niesterydowych leków przeciwzapalnych (NNLPZ) nie spowodowało żadnej reakcji skórnej, oddechowej lub krążeniowej w porównaniu do placebo [20]. Z powodu braku jednoznacznych danych nie jest możliwe ustalenie wpływu tartrazyny na przebieg AO. W oparciu o metaanalizę ustalono jednak, że jej rutynowe wykluczenie nie miało wpływu na AO, z wyjątkiem bardzo nielicznych osób z potwierdzoną nadwrażliwością [21]. U pacjentów atopowych lub z NNLPZ tartrazyna wzmacniała objawy. Może to być potencjalną przyczyną zaostrzeń AO, ANN i PP. Część autorów sugeruje, że tartrazyna może wywoływać także: zapalenie skóry, swędzenie warg i języka lub anafilaksję [22]. Karmin, koszenila (karmin naturalny) E120. Możliwe są reakcje alergiczne na DDŻ pochodzenia owadziego, takie jak воск pszczeli czy szelak i karmin wytwarzane z koszenili [23]. Opisano rzadki przypadek IgE-zależnej nadwrażliwości na środki barwiące pochodzenia naturalnego – czerwień koszenili E120. Mimo dobrze znanego ryzyka anafilaksji użycie tych środków wciąż rośnie [24]. Koszenila była powodem astmy u 20% pracowników zakładu przetwarzającego ten barwnik [25]. Amarant (E123) może być przyczyną ANN [6]. Erytrozyna (E127). Opisano rzadki przypadek kontaktowego zapalenia jamy ustnej z nadżerkami u 32-letniej kobiety po użyciu

doustnego żelu z kurkumą 48 godzin wcześniej. W przeciwieństwie do powszechnych przekonań, niektóre preparaty medycyny ludowej mogą prowadzić do nieoczekiwanych skutków ubocznych z powodu potencjału antygenowego zawartych w nich składników. W cytowanym przypadku wykryto uczulenie w testach na erytrozynę zawartą w kurkuminie [26]. Żółcień (E107); żółcień pomarańczowa (E110) mogą wywoływać alergię. Annatto (E160b) może powodować reakcje alergiczne, w tym anafilaksję oraz pokrzywkę lub obrzęk Quinckiego. Istnieją dowody na IgE-zależną reakcję z naturalnym barwnikiem annato w serach [27].

E200-E299 (konserwanty). Konserwanty to związki przedłużające trwałość produktów [6, 7]. E210 – Kwas benzoesowy. Ze względu na małą toksyczność i właściwości przeciwbakteryjne i przeciwgrzybicze stosowany w kosmetykach i pokarmach (przetwory rybne, sałatki) [4]. Po jego spożyciu osoby wrażliwe, chorujące na AO, ANN lub alergię skórne mogą odczuwać zaostrzenia [6]. Benzoesan sodu (E211) stosowany jest dla zahamowania wzrostu grzybów w pokarmach i napojach. Opisane dotychczas przypadki nie zawierały porównań z placebo ani zaślepienych prób prowokacji. Na podstawie badań u 47 pacjentów z objawami ostrej PP/ obrzęku Quinckiego ustalono, że benzoesan sodu (w dawce 75 mg) mógł być ich przyczyną tylko w 2% przypadków [28]. Ostatnio zanotowano wzrost przypadków listeriozy po spożyciu gotowanych krewetek (*Listeria monocytogenes*). Wobec tego ustalono nowe (zwiększone o 50%) dopuszczalne i optymalne połączenie kwasu benzoesowego w postaci 1500 mg/kg benzoesanów (E210-213) i kwasu sorbowego, czyli 500 mg/kg sorbinianów (E200-203) [29]. Siarczyny (E220-E228). Nadwrażliwość na siarczyny opisano u chorych z AO oraz PP. Według niektórych źródeł, siarczyny stanowią najczęstszą przyczynę nadwrażliwości na DDŻ u 5-10% pacjentów z astmą [9]. Siarczyny rzadko są podejrzewane jako przyczyny reakcji typu I. Opisano chorego lat 49, który miał nawracające ciężkie niedociśnienie po spożyciu pokarmu. Rozpoznano zespół aktywacji komórek tucznych (monoklonalny). W podwójnie zaślepionej kontrolowanej placebo próbie prowokacyjnej (PZPKP) pacjent zareagował anafilaksją na pirosiarczyny potasu [30]. Często uważa się, że wino jest znaczącym wyzwalaczem AO, zwykle związanej z nietolerancją siarczynów [10].

E300-E399 (przeciwutleniające i regulatory kwasowości). Przeciwutleniające, jak syntetyczne antyoksydanty fenolowe: butylowany hydroksyanizol (BHA-E320) i butylowany hydroksytoluen (BHT-E321), zapobiegają jełczeniu tłuszczów, lecz niekiedy mogą wyzwać AO, ANN, PP [7, 31]. Lecytyna E322. Stanowi naturalny emulgator, a także emolient. Źródłem lecytyn są żółtka jaj ptasich, kielki pszenicy oraz rośliny strączkowe [4]. Opisano kilka przypadków atopowego zapalenia skóry (AZS), AO i objawów ze strony przewodu pokarmowego u dzieci. Alergię potwierdzono wynikami PTS z lecytiną i skuteczną dietą eliminacyjną. Ekspozycja inhalacyjna na lecytinę bywa także przyczyną AO zawodowej u piekarzy [15]. Reakcje alergiczne na lecytinę sojową są rzadkie, nawet u osób uczulonych na soję, ponieważ zawartość tego DDŻ jest zazwyczaj bardzo niska w większości pokarmów [1].

E400-E499 (emulgatory, środki spulchniające, żelujące itp.). Gumy i żywice są używane jako DDŻ w celu stabilizacji

bądź spulchnienia produktów. Zapobiegają oddzielaniu się olejów od wody np. w ketchupie i majonezie [4]. Powodują działania uboczne sporadycznie. Niektóre są znane z pogarszania AO, szczególnie zawodowej, gdy znajdują się w powietrzu. Inne mogą powodować alergię, gdy znajdują się w żywności [9]. Alginyan glikolu propylenowego (E405). Jest powszechnie spotykany w produktach spożywczych. Przypuszczalnie może być przyczyną reakcji alergicznych [6, 7]. Guma guar (E412). Zdarzają się przypadki reakcji alergicznych w postaci zaburzeń żołądkowo-jelitowych, AO i wyprysku kontaktowego [31]. Zarówno narażenie inhalacyjne (na stanowisku pracy), jak i drogą pokarmową, na gumę guar może być przyczyną alergii zależnej od IgE, w tym reakcji anafilaktycznych. Atopia jest tu przypuszczalnie czynnikiem ryzyka [9]. Akacja, guma arabska (E414). Uczulenie na gumę arabską może być mediowane przez IgE przeciw jej alergenom białkowym, jak i węglowodanowym [9]. Guma karaya (E416). Spożycie może wywołać sporadycznie PP, AZS i objawy ze strony przewodu pokarmowego [9]. Mączka chleba świętojańskiego/ guma karobowa (E410). Stosowana jest jako zagęszczacz, stabilizator i czynnik żelujący i jako zamiennik jajek [6]. Może uczulać drogą wziewną lub pokarmową i wywołać PP oraz obrzęk naczynioruchowy, zarówno u dorosłych, jak i u dzieci [9]. Pektyna (E440). Prawdopodobnie potrafi także uczulać drogą pokarmową. Opisano anafilaksję u 3,5-letniego chłopca, u którego stwierdzono wysokie miano sIgE wobec orzechów nerkowca oraz PTS(+) z pektyną. Może to wskazywać na etiologiczną rolę pektyny w epizodach anafilaksji [9].

E500-E599 Środki pomocnicze. Węglan sodu E500 – regulator kwasowości. Kontakt może wywołać PP, ostrą duszność [6]. Siarczan glinu E520 może sporadycznie wywoływać reakcje alergiczne [6].

E600-E699 (wzmacniacze smaku) E620 Glutaminian jedynosodowy (MSG) stosowany jest nie tylko w celu wzmocnienia, ale także wzbogacenia wrażeń o smak umami. Może wyzwać tzw. „Zespół chińskiej restauracji” z triadą objawów – zaburzeniami rytmu serca, ogólnym osłabieniem i drętwieniem karku z promieniowaniem do kończyn górnych i grzbietu [9], według innych autorów z bólami głowy i piekącym rumieniem na dekolcie szyi i twarzy [31]. Ekspozycja doustna na MSG bywa rzadką przyczyną PP, obrzęku naczynioruchowego oraz zaostrzeń ANN [7]. Nietolerancja MSG po dekadach obserwacji budzi wątpliwości co do istnienia tego zespołu [15]. Tylko Asero i wsp. [32] opisali odosobniony przypadek całorocznego nieżyty nosa z polipami obustronnymi. Staranna diagnostyka wykazała nietolerancję E620. Jest to jedyne badanie pokazujące związek nietolerancji MSG z polipami nosa. Wiarygodne prace badawcze, zestawione w pierwszej profesjonalnej metaanalizie z roku 2012 [33], również nie zawierają dowodów wspierających istnienie nietolerancji MSG. Jak chodzi o zalecane niekiedy unikanie MSG w przewlekłej AO, ograniczone dostępne dowody w małej grupie (n=24) nie pozwoliły stwierdzić istotnej różnicy między prowokacją MSG u pacjentów, którzy mieli maksymalny spadek FEV1 większy niż 15% lub 200 ml wobec placebo, ani różnic w punktacji objawów, niespecyficznego nadreaktywności oskrzeli, surowiczym poziomie ECP lub tryptazy vs placebo. Nie ma dowodów na skuteczność unikania MSG u dorosłych z przewlekłą

astmą, ale ponieważ – jak wspomniano – dane były ograniczone, przegląd ten nie może zapewnić niezawodnej bazy dowodowej. Nie znaleziono żadnych badań na temat wpływu MSG u dzieci z przewlekłą astmą [33].

E900-E999 (środki słodzące, nabłyszczające i inne). Dime-tylopolisiloksan E900. Środek przeciwpieniący. Ostre lub opóźnione reakcje nadwrażliwości, nudności, biegunka [7]. Aspartam (E962) może być przyczyną nadwrażliwości. Metabolitem u człowieka jest formaldehyd. Może sporadycznie wyzwać pokrzywkę, swędzącą wysypkę oraz obrzęki ciała [34]. Udowodniono rolę aspartamu (w tabletkach montelukastu do żucia) jako czynnika wywołującego ciężkie układowe kontaktowe zapalenie skóry u dziecka z AZS i alergiczne kontaktowe zapalenie skóry powiek. W obu przypadkach eliminacja E962 z diety spowodowała ustąpienie objawów choroby [15]. Ksylitol E967 stosowany jest jako słodzik oraz w pastach do zębów [4]. Opisano przypadek alergii kontaktowej objawiającej się nadżerkami w jamie ustnej. Etiologiczna rola ksylitolu została potwierdzona dodatnim wynikiem testu płatkowego (TP) [15]. Erytrytol (E968) jest substancją słodzącą, wzmacniaczem smaku i ma własności odżywcze. Opisano przypadek ostrej PP w wyniku spożycia E968 w puszkowanej herbacie z mlekiem [15]. Wosk pszczeli biały i żółty (E901). Opisano przypadek 11-letniej dziewczynki z AZS, u której po użyciu pomadki natłuszczającej do warg, zawierającej wosk pszczeli, doszło do gwałtownego zaostrzenia choroby. Uczulenie potwierdzono TP(+) [15].

E1000-E1999 (stabilizatory, zagęstniki i inne). Lizozym E1105 jest powszechnie stosowany, szczególnie w produkcji serów dojrzewających. Może powodować reakcje alergiczne. Lizozym nie traci właściwości bakteriobójczych nawet po ugotowaniu jaj i jest bezpieczny dla osób, które nie są uczulone na to białko [35]. Badania przeprowadzone nad zastosowaniem lizozymu i cystatyny (z jaj kurzych) jako wypełniaczy w powłokach ochronnych stosowanych w opakowaniu żywności wykazały ich działanie antydegradacyjne. Lizozym (w jajku kurzym alergen Gal d 4) to enzym hydrolizujący, który powoduje pęknięcie komórki bakteryjnej. Występuje m.in. w łzach, wydzielinie błony śluzowej nosa, w osoczu krwi, lizosomach [36]. Glikol propylenowy E1520. Używany jest m.in. w przemyśle piekarniczym i cukierniczym. Może być przyczyną AKZS, zaostrzającego się po spożyciu pokarmów zawierających ten związek [15].

Klinika alergii na DDŻ

Skarga pacjenta. Zdaniem Cardinale i wsp. [1], reakcję na DDŻ należy podejrzewać u pacjentów, którzy zgłaszają objawy po spożyciu wielu niezwiązanych z sobą pokarmów lub jeśli szkodliwość dotyczy produktów „kupnych”, ale nie obejmuje tych samych posiłków przygotowanych w domu, przede wszystkim w sytuacji, gdy wykluczono alergię na białka pokarmowe. Istotne jest poszukiwanie alergii na DDŻ w przypadkach tzw. reakcji idiopatycznych [7]. Symptomatologia przedmiotowa. Za najczęstsze klinicznie objawy uważa się PP i obrzęk naczynioruchowy, choć sporadycznie udaje się to potwierdzić w praktyce [31]. Inne możliwe postacie to anafilaksja, AZS, zaburzenia zachowania, AO i ANN [1].

Objawy wielonarządowe (na przykładzie reakcji na siarczyn). Ekspozycja miejscowa, doustna czy parenteralna może powodować u osób wrażliwych szereg skutków: od zapalenia skóry, pokrzywki, napadu zaczerwienienia twarzy, niedociśnienia, bólu brzucha i biegunki po zagrażającą życiu anafilaksję czy reakcję astmatyczną lub zespół alergii jamy ustnej. Częstość: zaczerwienienia skóry – 57%, świądu – 35%, wycieku z nosa 32%, biegunki 28%, tachykardii – 25%, skurczów żołądka lub jelit – 25% [31]. Istnieją doniesienia o roli DDŻ w PP idiopatycznej (CIU). Zbadano 100 chorych zgłaszających szkodliwość 11 DDŻ, szczególnie takich jak tartrazyna, pirosiarczyn potasu, glutaminian sodu, aspartam, benzoesan sodu, metyloparaben, BHA, BHT, azotyn sodu. Spośród 100 pacjentów tylko 2 miało pozytywną pokrzywkową odpowiedź na pojedynczą ślepą próbę. Nie było objawów z przewodu pokarmowego, dróg oddechowych lub innych, a żaden z pacjentów nie odnotował późnej reakcji. Stwierdzono z 95% przedziałem ufności, że nadwrażliwość na którykolwiek z 11 DDŻ i leków występuje u mniej niż 1% pacjentów z CIU i unikanie ich nie jest zalecane [37]. Symptomatologia a różnicowanie nadwrażliwości na DDŻ. Rozpoznajemy raczej alergię, gdy w obrębie skóry występuje pokrzywka lub obrzęk naczyńioruchowy, wyprysk atopowy, pocenie, świąd, zaczerwienienie oraz ze strony innych narządów: zaburzenia żołądkowo-jelitowe jak wzdęcia, bóle brzucha, biegunka, duszności, kaszel i inne symptomy astmy, katar. Natomiast nietolerancję sugerują objawy odmienne: bóle mięśni i stawów, zmęczenie, osłabienie, zaburzenia neurologiczne, zmiany zachowania, w tym brak skupienia i nadmierna aktywność (ADHD). Mogą także występować migrenowe bóle głowy oraz dolegliwości sercowe – tachykardia lub arytmia. Nietolerancja histaminy powinna być brana pod uwagę zwłaszcza przy diagnostyce niespecyficznych dolegliwości, takich jak zaczerwienienie i pieczenie twarzy [22].

Rozpoznawanie alergii/nietolerancji DDŻ

Samodiagnostyka. Pomocne może być prowadzenie dziennika posiłków, koniecznie z zaznaczaniem każdej reakcji ubocznej. Po zidentyfikowaniu „czynnika X” zazwyczaj praktykuje się jego eliminację we wszystkich podejrzanych potrawach oraz powrót do poprzedniej diety pokarm po pokarmie, aby ustalić, co naprawdę szkodziło. Prowokacje te powinny odbywać się pod kontrolą lekarską, w dobrze wyposażonym ośrodku, gdyż możliwe są poważne zaostreżenia w tym ciężki napad AO [9]. Specjalistyczna diagnostyka alergologiczna. Dotychczas nie są osiągalne odpowiednie, powtarzalne i wiarygodne testy diagnostyczne w alergii lub nietolerancji na DDŻ [10]. Nawet metoda CAST (Cellular Allergen Stimulation Testing) daje wyniki zmienne i fałszywie ujemne. Tylko nieliczne DDŻ są mediowane poprzez IgE lub inne mechanizmy [9]. Dla większości DDŻ w tym tartrazyny, aspartamu, benzoesanu sodowego, BHA, BHT, barwników azowych i nieazowych PTS nie stanowią ścieżki diagnostycznej, wymagana jest więc PZKPPP [1, 10]. W rzadkich przypadkach nadwrażliwości na siarczyn opisano PTS (+). Naturalne DDŻ, jak annatol, szafran, karmin, erytriol, mogące rzadko powodować anafilaksję, zostały opisane na

podstawie PTS(+). Konserwanty antybakteryjne (parabeny, bezalkonium) również mogą wyzwać reakcje IgE-zależne [37]. Diagnostyczne prowokacje z DDŻ. Ponieważ zarówno rola PTS, jak i badań *in vitro* jest mała w alergii na DDŻ, zaleca się doustny test prowokacyjny jako procedurę rozstrzygającą oraz wstęp do diety wolnej od DDŻ. W badaniu Rymarczyk i wsp. [38] dodatni wynik prowokacji doustnej dodatkami spożywczymi uzyskano łącznie u 10% osób. Za wynik dodatni uznano pojawienie się obiektywnych objawów pod postacią pokrzywki (4,4%), obrzęku warg lub/i powiek (3,3%), zmian rumieniowych na skórze (1,1%), nasilenia zmian wypryskowych w przebiegu atopowego zapalenia skóry (1,1%). Dopiero gdy zostanie ustalony swoisty DDŻ, warto podejmować unikanie we wszystkich jego postaciach [25]. Kazuistyka ważna dla diagnostyki. Dodatkowo PTS wobec karminu (E120) oraz doustny test prowokacyjny stanowią przydatne *in vivo* metody dla lepszego poinformowania pacjenta przed dietą unikania tego akurat DDŻ, ale bez ryzyka fałszywej, niepotrzebnej diety opartej tylko na PTS [13]. Po prowokacji doustnej 1, 5, 25 mg/kg MSG nie stwierdzono znamienych różnic w pomiarach spirometrycznych osób, które przebyły „Zespół chińskiej restauracji” wobec grupy astmatyków bez takiego wywiadu. Nieliczne doniesienia zgodne z EBM i całkowity brak publikacji u dzieci wskazuje na potrzebę dalszych badań i ostrożnych wniosków [33]. Od 2010 roku EFSA prowadzi powtórny ocenę wszystkich dodatków do żywności, a zakończenie tego procesu planowane jest na rok 2020 [15].

Postępowanie i leczenie

Podejście terapeutyczne składa się z eliminacji pokarmów i produktów zawierających szkodliwy DDŻ oraz leków objawowych w przypadku, gdy pacjent nie jest zdolny do przestrzegania diety [1]. W latach 70. i 80. XX wieku szeroko stosowano diety z niską zawartością DDŻ, jednak nigdy nie przedstawiono wiarygodnych dowodów ich skuteczności. Wykazano natomiast, że owe restrykcyjne diety grożą niedoborami żywieniowymi, szczególnie u dzieci [31]. Dopiero po rozpoznaniu alergii na konkretny DDŻ należy zalecić choremu unikanie tylko substancji potwierdzonych próbą prowokacji zaślepionej lub otwartej.

Podsumowanie

Częstość występowania alergicznych reakcji spowodowanych przez DDŻ należy ocenić jako niską. Spożywanie dodatków spożywczych rzadko stanowi jedyną przyczynę przewlekłych dolegliwości o charakterze pokrzywki, obrzęku naczyńioruchowego, świądu skóry lub zmian wypryskowych, a jedynie zaostorza ich przebieg. Rozpoznanie alergii na DDŻ musi zostać obiektywnie potwierdzone za pomocą PZPPKP [9]. Na koniec trzeba zacytować zapis prawny: zgodnie z definicją użytą w kolejno uaktualnianych dyrektywach UE, dodatek do żywności może być dopisany do listy, gdy: istnieje technologiczna konieczność jego użycia, nie służy on do wprowadzania w błąd konsumentów, udowodniono, że jego użycie nie stanowi ryzyka dla zdrowia

konsumenta [18]. Patomechanizmy reakcji na DDŻ pozostają niejasne, a stan wiedzy dotyczący nadwrażliwości na nie jest niewystarczający, niemniej niektóre z nich, jak np. konserwanty, są niezbędne dla zapewnienia bezpieczeństwa mikrobiologicznego i toksykologicznego żywności [15]. Zebrane w niniejszej pracy poglądowej opinii oparte na opisach kazuistycznych i nielicznych pracach epidemiologicznych potwierdzają zapisy UE o względnym bezpieczeństwie alergologicznym DDŻ.

Konflikt interesu/ Conflict of interest

Nie występuje.

Finansowanie/Financial support

Nie występuje.

Etyka/Ethics

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

PIŚMIENNICTWO/ REFERENCES

- [1] Cardinale F, Mangini F, Berardi M, Sterpeta-Loffredo M, Chinellato I, Dellino A, et al. Intolerance to food additives: an update. *Minerva Pediatr* 2008;60(6):1401-1409.
- [2] Buczyński K. Nie tylko alergeny: pomidor. *Alergia* 2013;2:16-19.
- [3] Juroszek P, Lumpkin HM, Yang RY, Dolores R, Ledesma DR, Chin-Hua Ma. Fruit Quality and Bioactive Compounds with Antioxidant Activity of Tomatoes Grown On-Farm: Comparison of Organic and Conventional Management Systems. *J Agric Food Chem* 2009;57(4):1188-2119.
- [4] Molski M. *Chemia piękna*. Warszawa: PWN; 2011, wydanie 2.
- [5] Dorais M, Ehert DL, Papadopoulos AP. Tomato (*Solanum lycopersicum*) health components: from the seed to the consumer. *Phytochemistry Reviews* 2008;7:231-250.
- [6] Gertig H. *Dodatki do żywności*. W: Gawęcki J, red. *Żywnienie Człowieka Podstawy Nauki o Żywieniu*, t. I. Warszawa: PWN; 2010. p. 435-449.
- [7] Codex Alimentarius General- standard for food additives, 2015 [dostęp 2016-05-29].
- [8] Buczyński K. Alergeny i nie tylko: jabłko. *Alergia* 2013;4:29-35.
- [9] Pałczyński C, Kuna P. Dodatki do żywności a zdrowie. Słodziki, wzmacniacze smaku, emulgatory, stabilizatory. *Alergia* 2015;1:39-43.
- [10] Wilson BG, Bahna SL. Adverse reactions to food additives. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;95(6):499-507.
- [11] Bernstein IL, Li JT, Bernstein DI, Hamilton R, Spector SL, Tan R, et al. Allergy Diagnostic Testing: An Updated Practice Parameter. *AAAAI* 2008;100(s3):1-148.
- [12] Kołodziejczyk J, Wojciechowska M, Gocki J, Bartuzi Z. Nadwrażliwość na dodatki do pokarmów. *Współczesna Alergologia Info* 2009;4(2):76-83.
- [13] Liippo J, Lammintausta K. An oral challenge test with carmine red (E120) in skin prick test positive patients. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2015;47(6):206-210.
- [14] Plasek JM, Goss FR, Lai KH, Lau JJ, Seger DL, Blumenthal KG, et al. Food entries in a large allergy data repository. *J Am Med Inform Assoc* 2015 Sep 17. pii: ocv128. Doi.
- [15] Pałczyński C, Kuna P. Dodatki do żywności a zdrowie. Rozpuszczalniki, substancje glazurujące, zagęstniki. *Alergia* 2015;2:28-32.
- [16] Gostner J, Ciardi C, Becker K, Fuchs D, Sucher R. Immunoregulatory impact of food antioxidants. *Curr Pharm Des* 2014;20(6):840-849.
- [17] Zaknun D, Schroecksnadel S, Kurz K, Fuchs D. Potential role of antioxidant food supplements, preservatives and colorants in the pathogenesis of allergy and asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 2012;157(2):113-124.
- [18] Current EU approved additives and their E Numbers. Food Standards Agency. [dostęp 2012-06-20].
- [19] Dz.U.10.232.1525 zmiana z dnia 22 kwietnia 2011 Rozporządzenie Ministra Zdrowia z 22 listopada 2010 r. w sprawie dozwolonych substancji dodatkowych.
- [20] Arden KD, Ram FS. Tartrazine exclusion for allergic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(4):CD000460.
- [21] Pestana S, Moreira M, Olej B. Safety of ingestion of yellow tartrazine by double-blind placebo controlled challenge in 26 atopic adults. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2010;38(3):142-146.
- [22] Karpińska-Gasztol E, Gutowska M, Zdunowski P, Zgliczyński W. Zaczernienie twarzy – problem interdyscyplinarny. Nietolerancja histaminy w przebiegu niedoboru diaminooksydazy. *Postępy Nauk Medycznych* 2014;27(12):843-849.
- [23] Pecquet C. Allergic reactions to insect secretions. *Eur J Dermatol* 2013;23(6):767-773. <http://dx.doi.org/10.1684/ejd.2013.2186>.
- [24] Voltolini S, Pellegrini S, Contatore M, Bignardi D, Minale P. New risks from ancient food dyes: cochineal red allergy. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2014;46(6):232-233.
- [25] De Pasquale T, Buonomo A, Illuminati I, D'Alò S, Pucci S. Recurrent Anaphylaxis: A Case of IgE-Mediated Allergy to Carmine Red (E120). *J Invest Allergol Clin Immunol* 2015;25(6):440-441.
- [26] Singh B, Sharma A, Garg A. Herbal oral gel induced contact stomatitis along with desquamative gingivitis due to a coloring agent. *J Indian Soc Periodontol* 2015;19(5):569-572.
- [27] Ebo DG, Ingelbrecht S, Bridts CH, Stevens WJ. Allergy for cheese: evidence for an IgE-mediated reaction from the natural annatto. *Alergia* 2009;64(10):1558-1560.
- [28] Nettis E, Colanardi MC, Ferrannini A, Tursi A. Sodium benzoate-induced repeated episodes of acute urticaria/angioedema: randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2004;151(4):898-902.
- [29] Rozporządzenie Komisji (UE) 2015/538 z dnia 31 marca 2015 r. zmieniające załącznik II do rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1333/2008 w odniesieniu do stosowania kwasu benzoowego – benzoosólów (E210-213) w gotowanych krewetkach w solance.
- [30] Cifuentes L, Ring J, Brockow K. Clonal Mast Cell Activation Syndrome with Anaphylaxis to Sulfites. *Int Arch Allergy Immunol* 2013;162:94-96. <http://dx.doi.org/10.1159/000348379>.
- [31] Grevers G, Roeken M. *Ilustrowany podręcznik chorób alergicznych*. Red. B. Panaszek. Wrocław: Elsevier Urban and Partner; 2009.
- [32] Asero R, Bottazzi G. Chronic rhinitis with nasal polyposis associated with sodium glutamate intolerance. *Int Arch Allergy Immunol* 2007;144(2):159-161.

-
- [33] Zhou Y, Yang M, Dong BR. Monosodium glutamate avoidance for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2012 13;6:CD004357. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD004357.pub4>.
- [34] Sun-Edelstein C, Mauskop A. Foods and supplements in the management of migraine headaches. *Clin J Pain* 2009;25(5):446-452.
- [35] Świerczewska E. Biologicznie czynne białka jaj. KBN 6.5. Zootechnika.
- [36] Trziszka T, Malicki A, Polanowski A. Naturalny preparat bakterio- i grzybobójczy do kontaktu z żywnością. Zgłoszenie patentowe nr: P-384 088.
- [37] Rajan JP, Simon RA, Bosso JV. Prevalence of sensitivity to food and drug additives in patients with chronic idiopathic urticarial. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014;2(2):168-171.
- [38] Rymarczyk B, Gluck J, Rogala B. Dodatki spożywcze jako czynnik wywołujący objawy nadwrażliwości pokarmowej u osób dorosłych. *Alergia Astma Immunologia* 2014;19(1):35-41.