

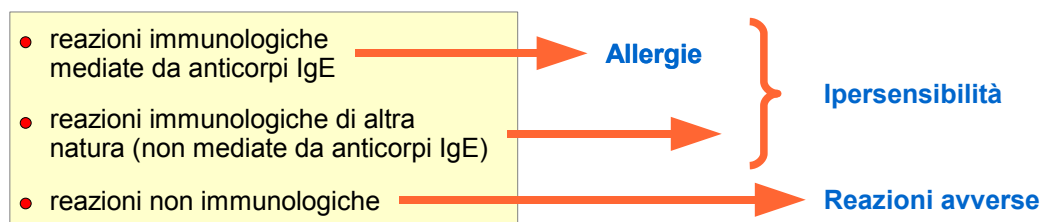
Allergie, ipersensibilità, reazioni avverse ai cibi, “intolleranze”

Alterazioni della risposta immunitaria e del metabolismo

Una definizione del problema

L'ambito medico di maggior approfondimento in materia di allergie, intolleranze e reazioni avverse ai cibi è quello dell'immunologia; tuttavia, a causa delle dimensioni e della varietà dell'argomento, l'ampiezza del campo di studi non può essere costretto entro i limiti dell'analisi del sistema immunitario.

È inizialmente possibile ed utile distinguere tre fondamentali categorie di reazione ai cibi:



Va specificato fin dall'inizio che la prima categoria è quella a cui appartengono le allergie propriamente dette: il termine “allergia” è infatti oggi concordemente usato da praticamente tutte le fonti per indicare ipersensibilità mediate da anticorpi IgE. Il complesso formato dalle prime due categorie costituisce l'insieme delle cosiddette ipersensibilità^(3, 6, 35).

L'ultima categoria non rientra formalmente nell'ambito immunologico, essendo rappresentato dalle reazioni non determinate da meccanismi di attivazione del sistema immunitario, ma piuttosto da alterazioni enzimatico-metaboliche^(2, 6, 14, 25, 46).

Le problematiche insite in quest'area sono numerose, ed hanno inizio già in fase diagnostica: si rivela infatti un compito non semplice la discriminazione tra le manifestazioni di queste categorie, particolarmente tra le ultime due, che pur avendo meccanismi di patogenesi completamente differenti, possono dare origine a sintomi o disturbi analoghi, richiedendo però delle azioni terapeutiche ben distinte.

Per quanto riguarda la diagnosi di allergia invece, va anzitutto tenuta presente la bassa incidenza di questa forma patologica: i casi di pazienti con allergie comprovate e verificate si assestano su percentuali di popolazione comprese tra 2% e 5%, a fronte di una percezione soggettiva molto più alta⁽⁵¹⁾. Il rischio di diagnosi erronee è quindi molto alto, e va pertanto tenuto nella dovuta considerazione, per evitare restrizioni alimentari inutili e potenzialmente dannose, nonché il ricorso a farmaci in assenza di una reale necessità. Va inoltre detto che se è possibile che un soggetto allergico dalla nascita riduca con il tempo la sua allergia, è molto difficile che le allergie vengano sviluppate in età adulta. La diagnosi di allergia, in ogni caso, viene spesso formulata in età pediatrica, sono perciò abbastanza rari i casi di adulti allergici non consapevoli della problematica.

Ipersensibilità

L'ipersensibilità si definisce quale processo di risposta immunitaria che porta in ultima istanza al danno tissutale ed alla patologia. Relativamente alla classificazione precedentemente proposta, l'ipersensibilità copre pertanto le prime due categorie di disturbi.

È necessario constatare come il settore dell'immunologia, pur avendo conosciuto negli anni uno sviluppo considerevole, sia tuttora gravato dalla necessità di una sistemazione

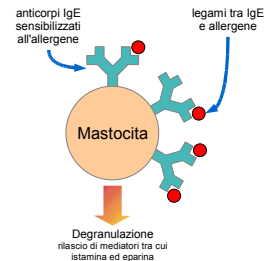
complessivamente condivisa della materia, tanto che prospettive, metodologie e terminologia non risultano univocamente definiti, ed è pertanto possibile incontrare divergenze più o meno radicate anche fra gli studi più autorevoli. Appare perciò opportuno focalizzare le parti che godano del più ampio consenso.

L'odierna classificazione prevede tra le quattro e le sei (a seconda delle fonti, ma le teorie più convincenti si fermano a cinque) tipologie di ipersensibilità, sostanzialmente caratterizzate in base al meccanismo di attivazione⁽⁶⁰⁾.

Tipo I: immediata o anafilattica (mediata da IgE)

Risposta immunitaria alla riesposizione ad un antigene per il quale siano già stati prodotti degli anticorpi IgE specifici, a loro volta legati ai recettori di membrana dei mastociti; si tratta del tipo di ipersensibilità a cui ci si riferisce parlando genericamente di "allergia"; la reazione è rapida e si verifica entro pochi minuti dall'esposizione all'allergene.

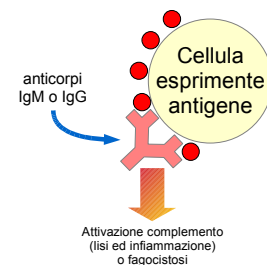
Asma, riniti e congiuntiviti allergiche, eczemi, orticaria, anafilassi



Tipo II: citotossica o mediata da anticorpi

In questo caso, anticorpi IgG ed IgM si legano ad antigeni espressi direttamente sulle membrane cellulari (siano essi di natura esogena o endogena), provocando l'attivazione del complemento (proteine circolanti e di membrana coinvolte nell'attivazione del sistema immunitario) e, conseguentemente, lisi cellulare o fagocitosi da parte di macrofagi; questo tipo di reazione richiede in genere diverse ore per manifestarsi.

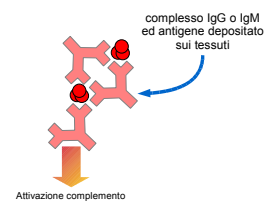
Immunità contro batteri e parassiti o contro trasfusioni non compatibili, autoimmunità, malattia emolitica del feto o del neonato



Tipo III: immunocomplessi

Complessi o aggregazioni solubili circolanti di antigeni ed anticorpi specifici (IgG ed IgM) possono, in determinate circostanze e concentrazioni, depositarsi direttamente sui tessuti (tipicamente su vasi sanguigni, pelle, articolazioni, reni) dove l'attivazione del complemento porta al danno tissutale; si tratta di una reazione che può richiedere ore o giorni.

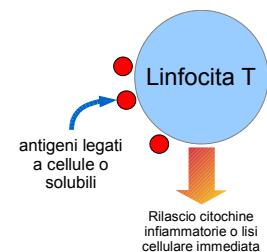
Infezione cronica (es. epatite virale, malaria), forme reumatoidi autoimmuni, malattie da inalazione protratta di antigeni



Tipo IV: ritardata o mediata da linfociti

La reazione ritardata (richiede infatti due o tre giorni per svilupparsi) si verifica quando i linfociti T sensibilizzati ad un particolare antigene, liberano, conseguentemente ad una riesposizione all'antigene specifico, delle citochine tipiche dei focolai infiammatori, che attivano macrofagi e portano conseguentemente al danno del tessuto; gli stessi linfociti T possono inoltre distruggere direttamente le cellule bersaglio venendovi a contatto.

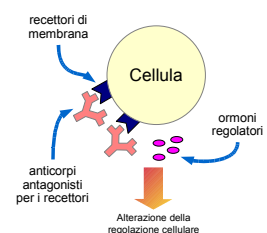
Dermatiti da contatto, rigetto trapianti, reazione a farmaci specifici, tiroidite



Tipo V: stimolatoria

con modalità analoghe a quelle della tipologia II, gli anticorpi si legano ai recettori di membrana delle cellule (invece che ad antigeni espressi sulla membrana cellulare), in tal modo alterando (di fatto può avvenire sia stimolazione che inibizione nonostante la definizione enfatizzi l'attività stimolatoria) il comportamento di quest'ultima; questo tipo di interazione si correla in particolare a situazioni di marcato squilibrio ormonale, come nella malattia di Graves (TSH), nella miastenia Gravis (acetilcolina) o in alcune sindromi ipoglicemiche (insulina).

Malattia di Graves (stimolazione recettori TSH), miastenia gravis (interruzione recettori acetilcolina), sindromi ipoglicemiche (stimolazione recettori periferici insulina)



Le allergie, o ipersensibilità di tipo I, sono piuttosto infrequenti; la loro diagnosi si avvale preferibilmente di prick test o di RAST test (specie quando il prick test non sia applicabile o consigliabile a causa di problematiche cutanee), che pur godendo di alta sensibilità (mediamente oltre il 90%), sono caratterizzati da un livello di specificità piuttosto basso (intorno al 50%), e non possono pertanto essere utilizzati come test di screening in quanto la probabilità di esiti falsi positivi sarebbe alta; il loro utilizzo andrà pertanto circoscritto ai casi in cui il sospetto di allergia sia particolarmente fondato⁽⁵⁹⁾. Risultano inoltre poco consigliabili i test di numerose sostanze, in quanto i casi di allergie multiple sono rari.

Attualmente, le uniche indicazioni accettate unanimemente verso le allergie alimentari conclamate, sono l'educazione del paziente ad una dieta di eliminazione delle sostanze responsabili delle reazioni allergiche, nonché alla precauzione di portare con sé delle dosi di adrenalina autoiniettante che costituisce la prima forma di intervento in caso di shock anafilattico.

Discriminare le altre tipologie di ipersensibilità è meno semplice, in quanto i sintomi possono spesso sovrapporsi o confondersi a disturbi di carattere enzimatico-metabolico. Una valutazione d'insieme dello stato del sistema neuroimmunoendocrino (vedi TomEEx – algoritmo neuroimmunoendocrino e processi infiammatori) può in questi casi verificarsi molto utile per discriminare percorsi patogenetici focalizzati a livello immunitario o gastroenterico. Analogamente, andranno distinti i casi in cui siano agenti esterni a provocare l'attivazione sregolata del sistema immunitario, da quelli in cui tale fenomeno sia attivato a livello endogeno a causa di forme patologiche autoimmuni (vedi *“Infiammazione cronica e patologie autoimmuni”*, rev. 1, 2/11/2006), da quelli infine, caso differente, determinati da fenomeni di rigetto verso trasfusioni, trapianti e protesi sintetiche (che possono comportare reazioni infiammatorie anche a decine d'anni di distanza dall'impianto).

I meccanismi di attivazione immunitaria proposti dalla classificazione vigente, non sono tuttavia definiti con totale esattezza, e le teorie al riguardo sono ancora piuttosto controverse. Le stesse ipotesi sulle motivazioni dell'aumentata incidenza dei fenomeni di ipersensibilità nel corso degli anni seguono di fatto due filoni completamente opposti, che hanno alimentato studi concettualmente complementari come quelli tossicologici ed immunoterapici. Appare ragionevole riconoscere la legittimità dei due approcci, che anche se da punti di vista differenti, inquadrano una situazione di mutamento generale dell'esposizione ad agenti e sostanze che è direttamente correlato alla rapida evoluzione dello stile di vita.

Se è infatti verosimile (e sostanzialmente riconosciuto) che il sistema immunitario, grazie alle condizioni di maggior igiene dei paesi sviluppati, debba confrontarsi sempre più raramente con alcuni agenti patogeni, è altresì vero che a causa di una molteplicità di fattori esso sia sottoposto al contatto con una grande quantità di elementi tossici sia alimentari che ambientali. Gli interventi dovranno essere chiaramente differenziati nelle due direzioni, attraverso la progressiva desensibilizzazione verso gli agenti innocui, e la promozione dell'espulsione di materiali tossici (metalli, idrocarburi policiclici aromatici, residui contaminanti) che possono essere trattenuti dalle cellule.

Reazioni avverse

Restano escluse dalla categoria delle ipersensibilità tutte le reazioni avverse a carattere non immunologico, legate piuttosto a carenze o squilibri enzimatico-metabolici del paziente. Alterazioni della risposta enzimatica ai cibi possono verificarsi con facilità in

Alimenti più facilmente coinvolti in reazioni allergiche

Latte
Uova
Arachidi
Noci, nocciole ecc.
Soia
Grano
Pesce
Crostacei
Molluschi
Frutta
Verdura

seguito alla normale assunzione (per qualità e quantità) di cibi, e possono essere causate da cattive abitudini nutrizionali, da stati di malessere, dall'assunzione di farmaci in grado di modificare o di interferire con la normale attività metabolica.

Al fine di promuovere la regolazione metabolica, è fondamentale il monitoraggio dell'idratazione sia intracellulare che extracellulare, oltre all'eventuale sussistenza di stati di acidosi della matrice extracellulare (vedi dispositivi BIA-ACC e TomEEx). Disidratazione ed acidosi concorrono infatti al decadimento dell'attivazione enzimatica e portano con facilità all'insorgenza di diversi sintomi in area gastroenterica che non andranno confusi con le manifestazioni di intolleranze generalizzate a tutti i cibi.

I disturbi in questi casi insistono prevalentemente in ambito gastroenterico, con manifestazioni che comprendono nausea, gonfiore di stomaco, reflusso gastroesofageo, colite, colon irritabile, diarrea, alvo alterno. Casi più rilevanti ed all'attenzione comune di queste problematiche sono rappresentati dalle reazioni avverse al latte vaccino (causata da una deficienza congenita o acquisita dell'enzima lattasi), o da forme più o meno gravi di malassorbimento dei cibi come la celiachia.

Strategie terapeutiche

La scelta della terapia va operata discriminando anzitutto in quale situazione di malessere si trovi il paziente, sia esso allergico, ipersensibile, o soggetto a disturbi enzimatico-metabolici, in quanto evidentemente gli approcci da seguire saranno differenti.

Per quanto riguarda il soggetto allergico o ipersensibile non risultano ad oggi significative esperienze terapeutiche fatte salve alcune indicazioni condivise da attuare in età pediatrica (ad esempio preferire l'allattamento ad altre forme di nutrizione) per limitare le probabilità di sviluppare allergie. I trattamenti antistaminici sono rivolti al contenimento delle reazioni ipersensibili, ma non comportano la regressione del disturbo. Agli antistaminici vengono inoltre associati a seconda dei casi trattamenti antinfiammatori (in particolare corticosteroidi per uso topico) per contrastare i sintomi più gravi. L'adrenalina resta il trattamento di riferimento per i casi di shock anafilattico⁽⁵⁹⁾.

La pratica immunoterapica, o di vaccinazione da allergene, viene applicata con buoni risultati ai pazienti allergici ad agenti ambientali o difficilmente evitabili^(56, 57, 59) (come punture di insetti per esempio), ma deve essere praticata sotto stretto controllo perché sono registrati alcuni casi di reazione anafilattica alla somministrazione dell'allergene, e rari casi di decesso. Il procedimento consiste nella successiva iniezione (o assunzione sublinguale, o ingestione) di dosi man mano crescenti di estratti dell'allergene, fino al raggiungimento di una dose di mantenimento somministrata solitamente con cadenza mensile. Alla sospensione del trattamento immunoterapico (che può durare alcuni anni), il paziente ottiene di solito un mantenimento del beneficio prolungato. Ad oggi i protocolli di immunoterapia per allergeni dei cibi sono piuttosto recenti e non hanno ancora prodotto un grado sufficiente di validazioni o letteratura scientifica. Questo procedimento, base teorica dell'immunoterapia, conosce diverse applicazioni pratiche, come la stimolazione mediante sintesi elettromagnetica della sostanza interessata (vedi dispositivo RegMatEx) volta alla desensibilizzazione.

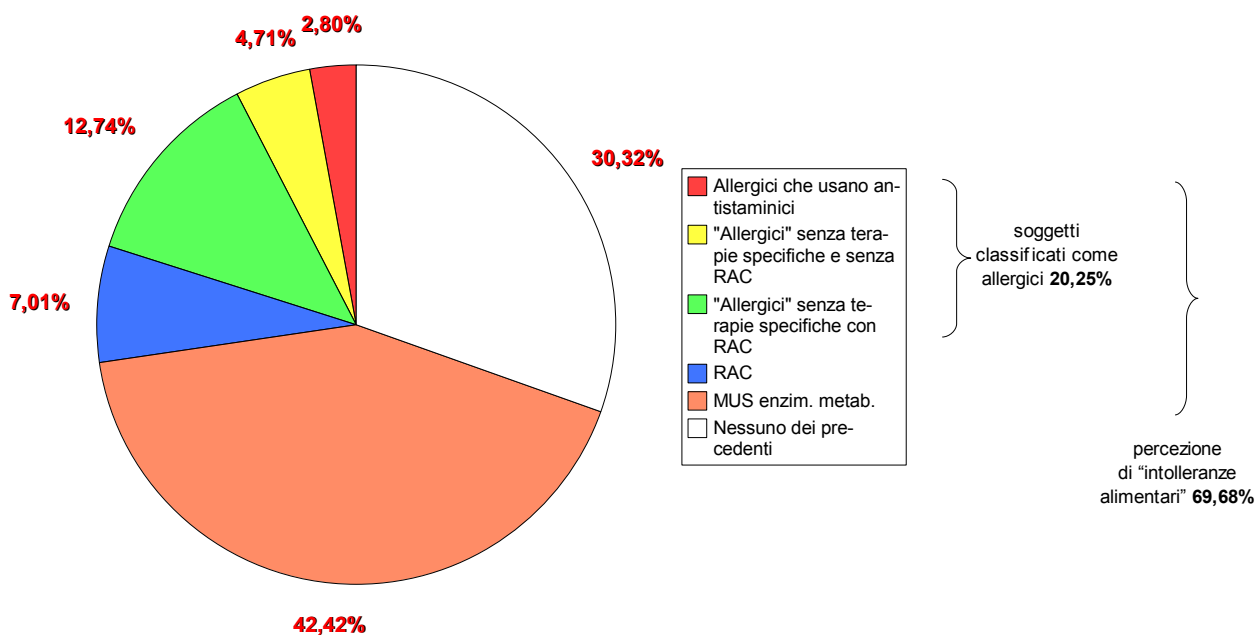
Il caso di pazienti che siano affetti da un problema a prevalente carattere enzimatico-metabolico (vedi "*MUS e soggetti dismetabolici*", rev. 1, 24/11/2006) va trattato in una prospettiva completamente differente.

Il crollo dell'attività enzimatica altera i processi di trasformazione, assorbimento e fermentazione dei cibi digeriti; è il caso ad esempio delle problematiche gastroenteriche legate all'intolleranza al latte, dovute alla persistenza del lattosio nell'intestino tenue^(6, 30, 41, 43, 46, 52, 58). Oltre a carenze enzimatiche congenite come quelle correlate ad intolleranze a

lattosio o glutine, è noto come l'alterazione del pH verso l'acidosi comporti la degradazione dell'attività enzimatica gastrointestinale e l'insorgenza della sintomatologia correlata (nausea, gonfiore, reflusso gastroesofageo, stipsi, colite, colon irritabile, diarrea, alvo alterno ecc.) anche in soggetti non particolarmente predisposti.

Esiste purtroppo una preoccupante tendenza alla prescrizione di diete di eliminazione generalizzate nei confronti di questa tipologia di pazienti; trattasi di un espediente che non solo non trova alcuna correlazione con una problematica che si situa fuori dall'ambito allergologico, ma che spesso pregiudica ulteriormente il processo di recupero del benessere, causando piuttosto ulteriori carenze nutrizionali in soggetti già compromessi.

L'argomento "intolleranze alimentari" (definizione medica sostanzialmente imprecisa) racchiude oggi una casistica vastissima: in una recente indagine, condotta su un cospicuo campione di pazienti casualmente distribuiti⁽⁶¹⁾, spicca infatti come quasi il 70% dei soggetti analizzati cerchi una soluzione a problematiche ascrivibili a questo filone. Un dato meno appariscente, ma di primaria importanza, è rappresentato dalla eterogeneità delle problematiche, distribuite fra allergie (attestate sotto al 3%, quindi perfettamente in linea con la letteratura, nonostante una preoccupante tendenza ad una sovrastima che toccherebbe il 20%), ipersensibilità, reazioni avverse ai cibi e problematiche a carattere enzimatico-metabolico.



Considerato il quadro offerto dall'indagine, risulta fondamentale ricorrere ad una fase diagnostica quanto più scrupolosa possibile, prima di elaborare una terapia, distinguendo quindi i casi in cui sia utile (o doveroso) ricorrere a dieta di eliminazione, o a prescrizione farmacologica, da quelli in cui sia possibile optare per una graduale desensibilizzazione (vedi dispositivo RegMatEx, per quanto riguarda sensibilità alimentari ed ambientali); analogamente andranno individuate le situazioni in cui sia necessario invece promuovere la corretta attività enzimatica recuperando il pH extracellulare ed il rapporto fisiologico dei fluidi corporei, o quelle fundamentalmente legate ad una scarsa attività metabolica generale.

Senza queste distinzioni, il rischio di scegliere una terapia inadeguata (se non addirittura dannosa) può crescere in modo preoccupante.

Riferimenti bibliografici

1. Bressler R, Grapefruit juice and drug interactions. Exploring mechanisms of this interaction and potential toxicity for certain drugs, *Geriatrics*. 2006 Nov; 61(11):12-8;
2. Steenhagen E, de Roos NM, Bouwman CA, van Laarhoven CJ, van Staveren WA, Sources and severity of self-reported food intolerance after ileal pouch-anal anastomosis, *J Am Diet Assoc*. 2006 Sep;106(9):1459-62;
3. Sicherer SH, Leung DY, Advances in allergic skin disease, anaphylaxis, and hypersensitivity reactions to foods, drugs, and insects, *J Allergy Clin Immunol*. 2006 Jul;118(1):170-7. Epub 2006 May 30;
4. Nahum GG, Uhl K, Kennedy DL, Antibiotic use in pregnancy and lactation: what is and is not known about teratogenic and toxic risks, *Obstet Gynecol*. 2006 May;107(5):1120-38;
5. Penniston KL, Tanumihardjo SA, The acute and chronic toxic effects of vitamin A, *Am J Clin Nutr*. 2006 Feb;83(2):191-201;
6. Nowak-Wegrzyn A, Sampson HA, Adverse reactions to foods, *Med Clin North Am*. 2006 Jan;90(1):97-127;
7. Pereira B, Venter C, Grundy J, Clayton CB, Arshad SH, Dean T, Prevalence of sensitization to food allergens, reported adverse reaction to foods, food avoidance, and food hypersensitivity among teenagers, *J Allergy Clin Immunol*. 2005 Oct;116(4):884-92;
8. Saarinen KM, Pelkonen AS, Makela MJ, Savilahti E, Clinical course and prognosis of cow's milk allergy are dependent on milk-specific IgE status, *J Allergy Clin Immunol*. 2005 Oct;116(4):869-75;
9. Spaenij-Dekking L, Kooy-Winkelaar Y, van Veelen P, Drijfhout JW, Jonker H, van Soest L, Smulders MJ, Bosch D, Gilissen LJ, Koning F, Natural variation in toxicity of wheat: potential for selection of nontoxic varieties for celiac disease patients, *Gastroenterology*. 2005 Sep;129(3):797-806;
10. Lind R, Arslan G, Eriksen HR, Kahrs G, Haug TT, Florvaag E, Berstad A, Subjective health complaints and modern health worries in patients with subjective food hypersensitivity, *Dig Dis Sci*. 2005 Jul;50(7):1245-51;
11. Rautava S, Kalliomaki M, Isolauri E, New therapeutic strategy for combating the increasing burden of allergic disease: Probiotics-A Nutrition, Allergy, Mucosal Immunology and Intestinal Microbiota (NAMI) Research Group report, *J Allergy Clin Immunol*. 2005 Jul;116(1):31-7;
12. Bischoff S, Crowe SE, Gastrointestinal food allergy: new insights into pathophysiology and clinical perspectives, *Gastroenterology*. 2005 Apr;128(4):1089-113;
13. Smith DW, Nagler-Anderson C, Preventing intolerance: the induction of nonresponsiveness to dietary and microbial antigens in the intestinal mucosa, *J Immunol*. 2005 Apr 1;174(7):3851-7;
14. Isolauri E, Rautava S, Kalliomaki M, Food allergy in irritable bowel syndrome: new facts and old fallacies, *Gut*. 2004 Oct;53(10):1391-3;
15. Sicherer SH, Leung DY, Advances in allergic skin disease, anaphylaxis, and hypersensitivity reactions to foods, drugs, and insect stings, *J Allergy Clin Immunol*. 2004 Jul;114(1):118-24;
16. Ciacci C, Cavallaro R, Iovino P, Sabbatini F, Palumbo A, Amoruso D, Tortora R, Mazzacca G, Allergy prevalence in adult celiac disease, *J Allergy Clin Immunol*. 2004 Jun;113(6):1199-203;
17. McGeady SJ, Immunocompetence and allergy, *Pediatrics*. 2004 Apr;113(4 Suppl):1107-13;
18. Fraser JS, Engel W, Ellis HJ, Moodie SJ, Pollock EL, Wieser H, Ciclitira PJ., Coeliac disease: in vivo toxicity of the putative immunodominant epitope, *Gut*. 2003 Dec;52(12):1698-702;
19. Ma S, Sicherer SH, Nowak-Wegrzyn A, A survey on the management of pollen-food allergy syndrome in allergy practices, *J Allergy Clin Immunol*. 2003 Oct;112(4):784-8;

20. Roberts G, Patel N, Levi-Schaffer F, Habibi P, Lack G., Food allergy as a risk factor for life-threatening asthma in childhood: a case-controlled study, *J Allergy Clin Immunol.* 2003 Jul;112(1):168-74;
21. Wood RA, The natural history of food allergy, *Pediatrics.* 2003 Jun;111(6 Pt 3):1631-7;
22. James JM, Respiratory manifestations of food allergy, *Pediatrics.* 2003 Jun;111(6 Pt 3):1625-30;
23. Burks W, Skin manifestations of food allergy, *Pediatrics.* 2003 Jun;111(6 Pt 3):1617-24;
24. Sampson HA, 9 Food allergy, *J Allergy Clin Immunol.* 2003 Feb;111(2 Suppl):S540-7;
25. Salvatore S, Vandenplas Y, Gastroesophageal reflux and cow milk allergy: is there a link?, *Pediatrics.* 2002 Nov;110(5):972-84;
26. Sicherer SH, Food allergy, *Lancet.* 2002 Aug 31;360(9334):701-10;
27. Pastorello EA, Pravettoni V, Farioli L, Rivolta F, Conti A, Ispano M, Fortunato D, Bengtsson A, Bianchi M, Hypersensitivity to mugwort (*Artemisia vulgaris*) in patients with peach allergy is due to a common lipid transfer protein allergen and is often without clinical expression, *J Allergy Clin Immunol.* 2002 Aug;110(2):310-7;
28. Read NW, Food and hypersensitivity in functional dyspepsia, *Gut.* 2002 Jul;51 Suppl 1:i50-3;
29. Sandhu MS, Heald AH, Gibson JM, Cruickshank JK, Dunger DB, Wareham NJ., Circulating concentrations of insulin-like growth factor-I and development of glucose intolerance: a prospective observational study, *Lancet.* 2002 May 18;359(9319):1740-5;
30. Swagerty DL Jr, Walling AD, Klein RM., Lactose intolerance, *Am Fam Physician.* 2002 May 1;65(9):1845-50;
31. Swoboda I, Bugajska-Schretter A, Verdino P, Keller W, Sperr WR, Valent P, Valenta R, Spitzauer S., Recombinant carp parvalbumin, the major cross-reactive fish allergen: a tool for diagnosis and therapy of fish allergy, *J Immunol.* 2002 May 1;168(9):4576-84;
32. Fickert P, Trauner M, Fuchsbichler A, Stumptner C, Zatloukal K, Denk H., Cytokeratins as targets for bile acid-induced toxicity, *Am J Pathol.* 2002 Feb;160(2):491-9;
33. Klemola T, Vanto T, Juntunen-Backman K, Kalimo K, Korpela R, Varjonen E., Allergy to soy formula and to extensively hydrolyzed whey formula in infants with cow's milk allergy: a prospective, randomized study with a follow-up to the age of 2 years, *J Pediatr.* 2002 Feb;140(2):219-24;
34. Spergel JM, Pawlowski NA., Food allergy. Mechanisms, diagnosis, and management in children, *Pediatr Clin North Am.* 2002 Feb;49(1):73-96, vi;
35. Platts-Mills TA., The role of immunoglobulin E in allergy and asthma, *Am J Respir Crit Care Med.* 2001 Oct 15;164(8 Pt 2):S1-5;
36. Sicherer SH, Determinants of systemic manifestations of food allergy, *J Allergy Clin Immunol.* 2000 Nov;106(5 Suppl):S251-7;
37. Hill DJ, Heine RG, Cameron DJ, Catto-Smith AG, Chow CW, Francis DE, Hosking CS., Role of food protein intolerance in infants with persistent distress attributed to reflux esophagitis, *J Pediatr.* 2000 May;136(5):641-7;
38. Benlounes N, Candalh C, Matarazzo P, Dupont C, Heyman M., The time-course of milk antigen-induced TNF-alpha secretion differs according to the clinical symptoms in children with cow's milk allergy, *J Allergy Clin Immunol.* 1999 Oct;104(4 Pt 1):863-9;
39. Sicherer SH, Sampson HA., Food hypersensitivity and atopic dermatitis: pathophysiology, epidemiology, diagnosis, and management, *J Allergy Clin Immunol.* 1999 Sep;104(3 Pt 2):S114-22;
40. Romanski SA, McMahon MM, Metabolic acidosis and thiamine deficiency, *Mayo Clin Proc.* 1999 Mar;74(3):259-63;
41. Lin HC, Van Citters GW, Zhao XT, Waxman A, Fat intolerance depends on rapid gastric emptying, *Dig Dis Sci.* 1999 Feb;44(2):330-5;
42. Businco L, Bruno G, Giampietro PG, Soy protein for the prevention and treatment of children with cow-milk allergy, *Am J Clin Nutr.* 1998 Dec;68(6 Suppl):1447S-1452S;
43. James JM, Zeiger RS, Lester MR, Fasano MB, Gern JE, Mansfield LE, Schwartz, HJ, Sampson HA, Windom HH, Machtinger SB, Lensing S, Safe administration of influenza vaccine to patients with egg allergy, *J Pediatr.* 1998 Nov;133(5):624-8;

45. Klein CJ, Stanek GS, Wiles CE 3rd., Overfeeding macronutrients to critically ill adults: metabolic complications, *J Am Diet Assoc.* 1998 Jul;98(7):795-806.
46. Vesa TH, Seppo LM, Marteau PR, Sahi T, Korpela R., Role of irritable bowel syndrome in subjective lactose intolerance, *Am J Clin Nutr.* 1998 Apr;67(4):710-5;
47. Burks AW, James JM, Hiegel A, Wilson G, Wheeler JG, Jones SM, Zuerlein N., Atopic dermatitis and food hypersensitivity reactions, *J Pediatr.* 1998 Jan;132(1):132-6;
48. Schrandt JJ, Marcelis C, de Vries MP, van Santen-Hoeufft HM., Does food intolerance play a role in juvenile chronic arthritis?, *Br J Rheumatol.* 1997 Aug;36(8):905-8;
49. Bischoff SC, Mayer J, Wedemeyer J, Meier PN, Zeck-Kapp G, Wedi B, Kapp A, Cetin Y, Gebel M, Manns MP., Colonoscopic allergen provocation (COLAP): a new diagnostic approach for gastrointestinal food allergy, *Gut.* 1997 Jun;40(6):745-53;
50. Cavataio F, Iacono G, Montalto G, Soresi M, Tumminello M, Carroccio A., Clinical and pH-metric characteristics of gastro-oesophageal reflux secondary to cows' milk protein allergy, *Arch Dis Child.* 1996 Jul;75(1):51-6.;
52. Iacono G, Carroccio A, Cavataio F, Montalto G, Kazmierska I, Lorello D, Soresi M, Notarbartolo A., Gastroesophageal reflux and cow's milk allergy in infants: a prospective study, *J Allergy Clin Immunol.* 1996 Mar;97(3):822-7;
53. Christou NV, Meakins JL, Gordon J, Yee J, Hassan-Zahraee M, Nohr CW, Shizgal HM, MacLean LD., The delayed hypersensitivity response and host resistance in surgical patients. 20 years later, *Ann Surg.* 1995 Oct;222(4):534-46;
54. Goyer RA, Nutrition and metal toxicity, *Am J Clin Nutr.* 1995 Mar;61(3 Suppl):646S-650S;
55. Sandstead HH., Requirements and toxicity of essential trace elements, illustrated by zinc and copper, *Am J Clin Nutr.* 1995 Mar;61(3 Suppl):621S-624S.
56. Aickin R, Hill D, Kemp A., Measles immunisation in children with allergy to egg, *BMJ.* 1994 Jul 23;309(6949):223-5;
57. Oppenheimer JJ, Nelson HS, Bock SA, Christensen F, Leung DY., Treatment of peanut allergy with rush immunotherapy, *J Allergy Clin Immunol.* 1992 Aug;90(2):256-62;
58. Moore A, Ansell C, Barrie H., Metabolic acidosis and infant feeding, *Br Med J.* 1977 Jan 15;1(6054):129-31;
59. American College of Allergy, Asthma, & Immunology, Food allergy: a practice parameter, *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006 Mar;96(3 Suppl 2):S1-68;
60. Rajan TV, The Gell-Coombs classification of hypersensitivity reactions: a re-interpretation, *Trends Immunol.* 2003 Jul;24(7):376-9;
61. Indagine su allergie, ipersensibilità, reazioni avverse ai cibi, problematiche enzimatico-metaboliche, condotta su un campione di 1107 soggetti trattati da utilizzatori del portale DINU, fonte interna, febbraio 2007.