

# Przeciwciała IgG skierowane przeciwko antygenom pochodzącym z żywności są skorelowane ze stanem zapalnym i grubością kompleksu intima-media u osób młodocianych z otyłością

Autorzy **M. Wilders-Truschig<sup>1</sup>, H. Mangge<sup>1</sup>, C. Lieners<sup>2</sup>, H.-J. Gruber<sup>1</sup>, C. Mayer<sup>1</sup>, W. März<sup>1</sup>**

Afiliacje <sup>1</sup> Clinical Institute of Medical and Chemical Laboratory Diagnostics, Medical University Graz, Austria

<sup>2</sup> Laboratoires Réunis Junglinster, Luxembourg

## Słowa kluczowe

- tętnice wieńcowe
- zdarzenia sercowo-naczyniowe
- utleniający

## Streszczenie

**▼**  
**Założenie:** Ogólnoustrojowy stan zapalny o niskim nasileniu może sprzyjać rozwojowi otyłości, insulinooporności, cukrzycy i miażdżycy. Nadwrażliwość pokarmowa, odzwierciedlana przez obecność immunoglobulin G (IgG), może predysponować do stanu zapalnego o niskim nasileniu i aterogenezy. Zbadaliśmy zależność pomiędzy przeciwciałami IgG specyficznymi dla składników żywności, stanem zapalnym o niskim nasileniu i wczesnymi zmianami miażdżycowymi u młodocianych pacjentów z otyłością i normalną wagą.  
**Metody i procedury naukowe:** Określiśmy przeciwciała IgG skierowane przeciwko antygenom z żywności, białko C-reaktywne (CRP) i grubość kompleksu intima-media (IMT) tętnic szyjnych u 30 dzieci z otyłością i 30 dzieci z normalną wagą.

**Wyniki:** W porównaniu do osób młodocianych o normalnej wadze, otyłe osoby młodociane wykazały istotny wzrost IMT ( $p = 0.0001$ ) oraz wzrost wartości CRP ( $p = 0.0001$ ) i stężenia przeciwciał skierowanych przeciwko antygenom pochodzącym z żywności ( $p = 0.0001$ ). Immunoglobuliny IgG skierowane przeciwko antygenom pochodzącym z żywności wykazały ścisłą korelację z CRP ( $p = 0.001/r = 0.546$ ) i IMT ( $p = 0.0001/r = 0.513$ ). Istotność została utrzymana w modelu regresji wielokrotnej.

**Dyskusja:** W tym artykule pokazujemy, że otyli młodociani mają istotnie większą liczbę przeciwciał IgG skierowanych przeciwko antygenom pochodzącym z żywności, w porównaniu do młodocianych o normalnej wadze. Przeciwciała IgG skierowane przeciwko antygenom pochodzącym z żywności są ściśle związane ze stanem zapalnym o niskim nasileniu i z IMT tętnic szyjnych. Ustalenia te wskazują na możliwość, że przeciwciała IgG skierowane przeciwko antygenom pochodzącym z żywności, są pod względem patogenetycznym związane z rozwojem otyłości i miażdżycy.

otrzymano 28.08.2007  
 pierwsza decyzja 11.10.2007  
 przyjęto 26.10.2007

## Bibliografia

DOI 10.1055/s-2007-993165  
 Opublikowano online:  
 10 grudnia 2007  
 Exp Clin Endocrinol Diabetes  
 2008; 116: 241–245  
 © J. A. Barth Verlag in Georg  
 Thieme Verlag KG Stuttgart ·  
 New York  
 ISSN 0947-7349

## Korespondencja

Dr. M. Wilders-Truschig  
 Clinical Institute of Medical  
 and Chemical Laboratory  
 Diagnostics  
 Medical University Graz  
 Auenbruggerplatz  
 15 8036 Graz  
 Austria  
 Tel.: + 43/316/385 33 41  
 Faks: + 43/316/385 34 30  
 martie.truschig@klinikum-  
 graz.at

## Wprowadzenie

**▼**  
 Stan zapalny o niskim nasileniu może pełnić rolę przyczynową w rozwoju otyłości, insulinooporności, cukrzycy i miażdżycy [1-3]. U otyłych pacjentów, zarówno dzieci, jak i dorosłych, markery stanu zapalnego, takie jak białko C-reaktywne (CRP), korelują ze stopniem otyłości i insulinooporności oraz ulegają normalizacji po redukcji wagi [4-9]. Już wcześniej zaobserwowaliśmy bliską korelację pomiędzy grubością kompleksu IMT tętnic szyjnych wspólnych a CRP, co wskazywało na stan przedmiażdżycowy u dzieci z otyłością [10]. Nasze ustalenia zostały potwierdzone, gdyż efekty związane z otyłością dziecięcą przyczyniły się do rozwoju miażdżycy [11-14]. Poza przeważającymi dowodami na związek pomiędzy stanem zapalnym o niskim nasileniu a cukrzycą i miażdżycą, nadal trwa dyskusja na temat czynników i mechanizmów, które uruchamiają i utrzymują ogólnoustrojowy stan zapalny o niskim nasileniu.

W ostatnim czasie sugerowano, że immunoglobuliny G (IgG) skierowane przeciwko antygenom pochodzącym z żywności powodują stan zapalny o niskim nasileniu w zespole jelita drażliwego (lekki stan zapalny błony śluzowej) [15]. Terapia polegająca na eliminacji produktów żywnościowych, bazująca na badaniach IgG była w stanie złagodzić objawy zespołu jelita drażliwego [16]. Nietolerancję pokarmową IgG zależną można wytłumaczyć jako niski poziom wchłaniania makrocząstek pożywienia z jelita [17]. Przeciwciała IgG, wytwarzane w reakcji na niektóre składniki pokarmów, można wykryć u osób zdrowych, jednak na niższych poziomach. Rola tej klasy przeciwciał pozostaje sporna [18-20]. Celem tej pracy było zbadanie, czy nietolerancja pokarmowa IgG zależna u otyłych osób młodocianych jest związana ze stanem zapalnym i stanem przedmiażdżycowym. Zbadaliśmy poziomy przeciwciał IgG skierowanych przeciwko antygenom pochodzącym z żywności, osoczowe poziomy CRP oraz IMT tętnic szyjnych wspólnych u dzieci z normalną wagą i dzieci otyłych.

**Tabela 1** Charakterystyka kliniczna i biochemiczna, IgG skierowane przeciwko antygenom pochodzącym z żywności i IMT u dzieci z normalną wagą i u dzieci z nadwagą

	Normalna waga (n = 30)	Otyłość (n = 30)	p
wiek (lata)	14.4 ± 2.6	12.8 ± 2.9	0.024 +
współczynnik masy ciała (kg/m <sup>2</sup> )	20.5 ± 1.7	30.1 ± 4.6	< 0.001*
BMI-SDS	0.71 ± 1.02	5.75 ± 1.55	< 0.001*
ciśnienie skurczowe (mmHg)	125 ± 8	128 ± 16	n.s.
ciśnienie rozkurczowe (mmHg)	67 ± 7	68 ± 14	n.s.
grubość IMT (mm)	0.49 ± 0.08	0.61 ± 0.09	< 0.001 +
trójglicerydy (mg/l)	0.84 ± 0.38	1.20 ± 0.58	0.014 +
cholesterol (mg/l)	1.62 ± 0.27	1.66 ± 0.27	n.s.
cholesterol LDL (mg/l)	1.00 ± 0.23	1.02 ± 0.19	n.s.
cholesterol HDL (mg/l)	0.46 ± 0.09	0.43 ± 0.11	n.s.
glukoza osocza (g/l)	0.82 ± 0.24	0.89 ± 0.10	n.s.
insulina (mU/l)	13.1 ± 10.7	30.2 ± 27.2	0.033 +
CRP (mg/l)	1.2 ± 1.7	3.6 ± 3.0	< 0.001*
IgG skierowane przeciwko antygenom z żywności (mg/l)	600 ± 327	1451 ± 972	< 0.001*

Wyniki zostały wyrażone jako średnia ± SD (odchylenie standardowe)

+ dwustronny test T-Studenta dla niezależnych próbek

\* Test U Manna-Whitneya; n.s. - nieistotne

## Metody i procedury naukowe

### Pacjenci

Zbadaliśmy 30 młodocianych z otyłością i 30 młodocianych z normalną wagą w Instytucie Medycznej i Chemicznej Diagnostyki Laboratoryjnej oraz na Oddziale Pediatrycznym Uniwersytetu w Grazu. Otyłość została zdefiniowana jako BMI powyżej 97 percentyla. Wartości BMI i odchylenia standardowego od BMI (BMI-SDS) zostały obliczone przy pomocy programu Growth Analyser. BMI-SDS reprezentuje odchylenie standardowe zależne od wieku i płci. Otyli pacjenci uczęszczali do placówek w celu uzyskania porad dietetycznych. Pacjenci z normalną wagą odbywali drobne zabiegi chirurgiczne i poza tym ich stan zdrowia był prawidłowy. Wszyscy pacjenci biorący udział w badaniu nie mogli mieć żadnych infekcji przynajmniej na 3 tygodnie przed pobieraniem krwi. Badanie zostało zatwierdzone przez komisję etyki Uniwersytetu w Grazu (numer seryjny zatwierdzenia: 13–200 ex 02/03). Pobieranie krwi odbyło się po uzyskaniu pisemnej świadomej zgody od pacjentów.

### Pobieranie krwi

Krew pobrano poprzez wkłucie żyłne, a próbkę natychmiast odwirowano z prędkością 3500 × min<sup>-1</sup> w temperaturze pokojowej. Surowicę przechowywano do analizy w temperaturze – 25°C.

### Procedury laboratoryjne

Glukoza (metoda heksokinazowa), cholesterol i trójglicerydy zostały zmierzone enzymatycznie (Roche Diagnostics, Mannheim, Niemcy). Cholesterol LDL i HDL został zmierzony poprzez połączenie metod ultrawierowania i wytrącania [21]. CRP oznaczono metodą ulepszonej immunoturbidymetrii cząsteczek (Tinaquant®, C-reactive protein ultra sensitive assay, Roche Diagnostics, Mannheim, Niemcy). Insulinę zmierzono techniką radioimmunologiczną (INSI-CTK IRMA; Sorin Diagnostics Düsseldorf). Przeciwciała IgG<sub>1,4</sub> w surowicy skierowane przeciwko 277 antygenom pochodzącym z żywności wykryto przy pomocy powszechnie dostępnych metod enzymatycznych (Imupro 300, Evomed/R-Biopharm, Darmstadt, Niemcy).

### USG tętnicy szyjnej wspólnej

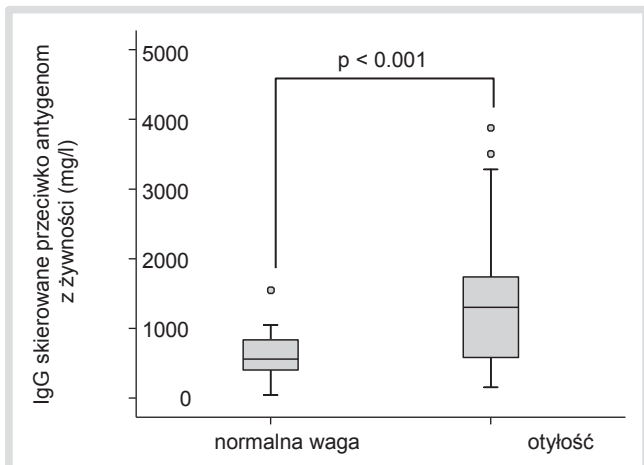
Wykonano skanowanie opuszki tętnicy szyjnych wspólnych (CCA) po obu stronach, przy pomocy przetwornika liniowego szerokopasmowego 12-5 MHz i urządzenia HDI 5000 (ATL, Bothell, Washington, DC, USA). Pozyskano obraz podłużny przez środek każdego naczynia. Pomiary zostały przeprowadzone na zapisanych obrazach cyfrowych przez doświadczony operator. Grubość kompleksu intima-media (IMT) została oceniona jako odległość mierzona od granicy światła naczynia i błony wewnętrznej do granicy błony środkowej i zewnętrznej naczynia. Dla każdego segmentu naczynia zanotowano wartość maksymalną IMT i uśredniono tę wartość oddzielnie dla lewej i prawej tętnicy szyjnej wspólnej. Średnica światła została obliczona jako średnica międzyprzydankowa minus dwukrotność maksymalnej wartości IMT ściany dalszej. Aby uniknąć zamazania obrazu w związku z ruchem skurczowym tętnic i zminimalizować wpływ ciśnienia krwi, wszystkie średnice zmierzono podczas rozkurczu.

### Analiza statystyczna

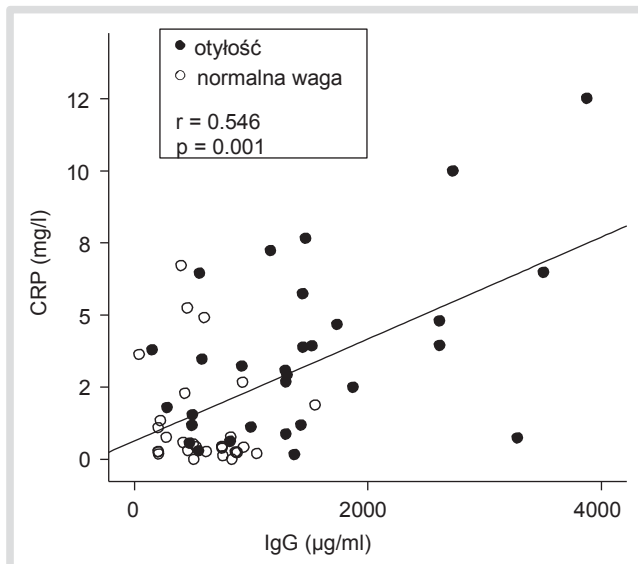
Dane przedstawiono jako średnie ± odchylenie standardowe. Zmienne ciągle porównano przy pomocy testów T-Studenta dla próbek niezależnych lub testów U Manna-Whitneya, w zależności od udziału danych. Korelacje pomiędzy zmiennymi określono przy pomocy analizy regresji liniowej, zgodnie z korelacją Pearsona i dalszą analizą regresji wielokrotnej. Wartości P poniżej 0.05 zostały uznane za istotne statystycznie. Analizy przeprowadzono przy pomocy oprogramowania SPSS dla Windows.

### Wyniki

Charakterystyki kliniczna i biochemiczna dzieci otyłych i dzieci z normalną wagą zostały przedstawione w tabeli 1. W porównaniu do dzieci z normalną wagą, dzieci otyłe wykazały istotny wzrost trójglicerydów (p = 0.014) i insuliny (p = 0.033). Ciśnienie krwi, cholesterol i poziom glukozy w osoczu również wzrosły, ale nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej. Otyli młodociani wykazali istotny wzrost IMT (p < 0.001), wzrost wartości CRP (p < 0.001) oraz wzrost stężenia przeciwciał IgG skierowanych przeciwko antygenom pochodzącym z żywności (p < 0.001) (● Ilustracja 1). Stężenie CRP w osoczu u osób otyłych były 3-krotnie wyższe (3.6 ± 3.0 mg/l) niż u osób z normalną wagą (1.2 ± 1.7 mg/l). Stężenia przeciwciał IgG skierowanych przeciwko antygenom pochodzącym z żywności były około 2,5 razy wyższe u dzieci otyłych (1451 ± 972 µg/ml) niż u dzieci z normalną wagą (600 ± 327 µg/ml).



**Ilustracja 1** Wykres pudełkowy zawartości IgG w osoczu u dzieci z normalną wagą i otyłych. p dwustronny test T-Studenta dla niesparowanych próbek.

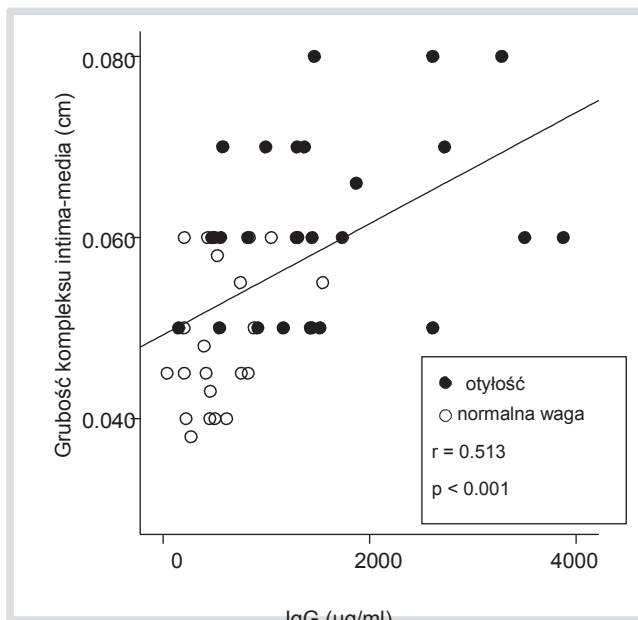


**Ilustracja 2** Korelacja pomiędzy przeciwciałami IgG a CRP u dzieci z normalną wagą (O) i otyłych (●). r - Współczynnik korelacji Pearsona

**Tabela 2** Analiza regresji przeciwciał IgG skierowanych przeciwko antygenom z żywności u pacjentów z otyłością i pacjentów z normalną wagą

	r	p
BMI (kg/m2)	0.304	0.018
BMI SDS	0.400	0.002
ciśnienie skurczowe (mmHg)	0.569	0.034
ciśnienie rozkurczowe (mmHg)	0.163	0.579
grubość IMT (mm)	0.513	< 0.001
trójglicerydy (mg/l)	0.030	0.844
cholesterol (mg/l)	0.062	0.683
cholesterol LDL (mg/l)	0.118	0.475
cholesterol HDL (mg/l)	0.109	0.510
glukoza osocza (g/l)	0.036	0.824
insulina (mU/l)	0.033	0.867
CRP (mg/l)	0.546	0.001

r - Współczynnik korelacji Pearsona;  
p- jednowymiarowa ANOVA



**Ilustracja 3** Korelacja pomiędzy przeciwciałami IgG a IMT tętnic szyjnych wspólnych u dzieci z normalną wagą (O) i otyłych (●). r - Współczynnik korelacji Pearsona

IgG skierowane przeciwko antygenom pochodzącym z żywności nie były zależne od płci (grupa z otyłością p = 0.514; grupa z normalną wagą p = 0.605).

Ponieważ dzieci otyłe i dzieci z normalną wagą w niewielkim (ale statystycznie istotnym) stopniu różniły się wiekiem, określiliśmy możliwy wpływ wieku na stężenia IgG. Analiza korelacji z regresją liniową nie ujawniła wpływu wieku na poziomy IgG skierowanych przeciwko antygenom pochodzącym z żywności u dzieci otyłych (p = 0.303/r = 0.194) i u dzieci z normalną wagą (p = 0.763/r = 0.057). Analizy korelacji pomiędzy IgG skierowanym przeciwko antygenom pochodzącym z żywności i różnymi zmiennymi przedstawiono w tabeli 2. Nie zauważono żadnej korelacji pomiędzy przeciwciałami IgG skierowanymi przeciwko antygenom z żywności a zawartością glukozy w osoczu, insuliną, trójglicerydami oraz cholesterolem (LDL i HDL). Przeciwciała IgG wykazały dodatnią korelację z BMI-SDS (p = 0.002/r = 0.400), CRP (p = 0.001/r = 0.546) (● Ilustracja 2) i IMT (p < 0.001/r = 0.513) (● Ilustracja 3). Co ciekawe, przeciwciała IgG skierowane przeciwko antygenom pochodzącym z żywności korelowały z ciśnieniem skurczowym (p = 0.034/r = 0.569), ale nie z ciśnieniem rozkurczowym (p = 0.579/r = 0.163). Zmienne, które korelowały z przeciwciałami IgG skierowanymi przeciwko antygenom pochodzącym z żywności zostały włączone do modelu regresji wielokrotnej. Wielokrotne testy ujawniły, że korelacja z ciśnieniem skurczowym i BMI-SDS nie była odporna. Wielokrotne testy ujawniły również wysoce istotną korelację pomiędzy CRP (p < 0.001), IMT (p = 0.001) a przeciwciałami IgG skierowanymi

**Dyskusja**

▼  
W tym badaniu pokazujemy, że w porównaniu do dzieci z normalną wagą, otyłe dzieci mają istotnie wyższe wartości przeciwciał IgG skierowanych przeciwko antygenom pochodzącym z żywności. Przeciwciała IgG skierowane przeciwko antygenom pochodzącym z żywności okazały się być ściśle związane z ogólnoustrojowym stanem zapalnym o niskim nasileniu oraz z IMT tętnic szyjnych wspólnych u dzieci otyłych i z normalną wagą. Trwa dyskusja na temat reakcji immunologicznych na składniki żywności w kontekście patofizjologii zespołu jelita drażliwego (IBS) [17]. Atkinson wspólnie z innymi autorami wykazał, że terapia eliminacji produktów żywnościowych, bazująca na badaniach obecności przeciwciał IgG po spożyciu określonych pokarmów, była efektywna w łagodzeniu objawów zespołu jelita drażliwego (IBS) [16].

**Tabela 3** Analiza wielokrotnej stopniowej regresji liniowej w celu określenia korelacji z IgG u pacjentów z otyłością i normalną wagą

	współczynnik beta	p
stała (IgG)		0.022
grubość IMT (mm)	0.409	0.001
CRP (mg/l)	0.459	< 0.001

Nietolerancję pokarmową IgG zależną można wytłumaczyć jako niski poziom wchłaniania makrocząstek pożywienia z jelita, co powoduje chroniczny stan zapalny o niskim nasileniu [17]. Niektóre składniki pożywienia zdają się modulować reakcję zapalną u ludzi, wpływając w ten sposób na zagrożenie incydentami sercowo-naczyniowymi [22]. Stawiamy hipotezę, że jelito stanowi jeden z kluczowych organów odpowiedzialnych za wywołanie i utrzymywanie chronicznego stanu zapalnego. Mechanizmy, które wywołują i utrzymują nietolerancję pożywienia nie zostały jeszcze dobrze poznane, a znaczenie przeciwciał IgG skierowanych przeciwko antygenom pochodzącym z żywności jest dyskutowane [23-25]. Ostatnie ustalenia sugerują, że ogólnoustrojowy stan zapalny o niskim nasileniu stanowi zasadniczą przyczynę, a nie konsekwencję różnych stanów patologicznych, takich jak cukrzyca typu 2 i miażdżycę [1, 3, 7].

Wykazano, że na podstawie substratów reakcji ostrej fazy przewidywać można wzrost wagi w przyszłości i rozwój cukrzycy typu 2 [5, 7, 26]. W naszej pracy pokazujemy, że stężenie CRP, jako białka fazy ostrej, znacząco wzrosło u dzieci otyłych i jest ściśle skorelowane z przeciwciałami IgG skierowanymi przeciwko antygenom pochodzącym z żywności. Stałe słycać doniesienia o związku otyłości, zarówno u dorosłych, jak i u dzieci, ze zwiększonymi poziomami CRP [4, 27]. CRP to niezależny marker przyszłych zdarzeń naczyniowych i marker ogólnoustrojowy dla procesów, w których udział biorą cytokiny [14]. Wzrost stężenia CRP związany z otyłością był omawiany jako konsekwencja syntezy wątrobowej w reakcji na uwalanie interleukiny 6 z tkanki tłuszczowej [28]. CRP może być także aktywnie zaangażowane w rozwój miażdżycy i jego następstwa, gdyż białko to zostało odnalezione w ścianach naczyń, nawet we wczesnych etapach tworzenia płytki [29]. Ponadto, CRP przyczynia się do aterogenezy, gdyż przyciąga monocyty, pobudza układ dopełniacza, przyspiesza tworzenie komórek piankowych i pobudza ekspresję różnych cząstek adhezyjnych [30-32]. Stąd nie dziwi fakt odkrycia w ostatnim czasie bliskiej korelacji pomiędzy CRP i IMT tętnic szyjnych wspólnych, nieinwazyjnego i ugruntowanego markera początków, rozwoju i obecności zmian naczyniowych [10, 33, 34]. Poza tym, w niniejszej pracy dowodzimy, że przeciwciała IgG skierowane przeciwko antygenom pochodzącym z żywności są bardzo istotne i ściśle skorelowane z IMT u dzieci otyłych i dzieci z normalną wagą.

Podsumowując, nasze wyniki sugerują, że nietolerancja pewnych składników pokarmowych powoduje wzrost poziomu przeciwciał IgG skierowanych przeciwko antygenom pochodzącym z żywności u otyłych dzieci. Te przeciwciała IgG są powiązane ze stanem zapalnym o niskim nasileniu i aterogenezą. Nasze ustalenia wskazują na możliwość patogenetycznego związku przeciwciał IgG i rozwoju otyłości oraz zwracają uwagę na fakt, że zmiany miażdżycowe mogą zacząć pojawiać się znacznie wcześniej, niż dotąd przyjmowano. Mamy świadomość, że związek przeciwciał IgG skierowanych przeciwko antygenom pochodzącym z żywności z patofizjologią miażdżycy do dziś nie jest jasny. Dotyczy to szczególnie wpływu IgG na zmiany metaboliczne, które przyczyniają się do występowania cukrzycy typu 2 i aterogenezę (np. wzrost poziomu lipidów w osoczu i insulinooporności). Jak opisano powyżej, nasze badanie dotyczyło związku pomiędzy przeciwciałami IgG skierowanymi przeciwko antygenom pochodzącym z żywności, otyłością, ogólnoustrojowym stanem zapalnym i wczesną miażdżycą. Nasze wyniki muszą zostać odtworzone w większych kohortach, obejmujących również dorosłych w bardziej zaawansowanych stadiach miażdżycy.

Jednak po potwierdzeniu, nasze odkrycia mogą mieć ważne konsekwencje dla praktyki klinicznej odnośnie redukcji wagi i zapobiegania miażdżycy. Jak zaznaczono wcześniej odnośnie IBS, wskazana może być terapia eliminacji produktów żywnościowych, bazująca na badaniach obecności przeciwciał IgG po spożyciu określonych pokarmów. Taka terapia dietetyczna może być efektywna w redukowaniu stanu zapalnego o niskim nasileniu, redukując następstwa cukrzycy typu 2 i aterogenezy.

## Piśmiennictwo

- Bastard JP, Maachi M, Lagathu C et al. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation and insulin resistance. *Eur Cytokine Netw* 2006; 17: 4-12
- Paoletti R, Bolego C, Poli A, Cignarella A. Metabolic syndrome, inflammation and atherosclerosis. *Vasc Health Risk Manag* 2006; 2: 145-152
- Shoelson SE, Herrero L, Naaz A. Obesity, inflammation, and insulin resistance. *Gastroenterology* 2007; 132: 2169-2180
- Cook DG, Mendall MA, Whincup PH et al. C-reactive protein concentration in children: relationship to adiposity and other cardiovascular risk factors. *Atherosclerosis* 2000; 149: 139-150
- Engstrom G, Hedblad B, Stavenow L et al. Inflammation-sensitive plasma proteins are associated with future weight gain. *Diabetes* 2003; 52: 2097-2101
- Festa A, D'Agostino Jr R, Howard G et al. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation* 2000; 102: 42-47
- Freeman DJ, Norrie J, Caslake MJ et al. C-reactive protein is an independent predictor of risk for the development of diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Diabetes* 2002; 51: 1596-1600
- Tchernof A, Nolan A, Sites CK, Ades PA, Poehlman ET. Weight loss reduces C-reactive protein levels in obese postmenopausal women. *Circulation* 2002; 105: 564-569
- Ziccardi P, Nappo F, Giugliano G et al. Reduction of inflammatory cytokine concentrations and improvement of endothelial functions in obese women after weight loss over one year. *Circulation* 2002; 105: 804-809
- Mange H, Schauenstein K, Stroedter L et al. Low grade inflammation in juvenile obesity and type 1 diabetes associated with early signs of atherosclerosis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2004; 112: 378-382
- Giannini C, Giorgis T de, Scarinci A et al. Obese related effects of inflammatory markers and insulin resistance on increased carotid intima media thickness in pre-pubertal children. *Atherosclerosis* 2007
- Jarvisalo MJ, Jartti L, Nanto-Salonen K et al. Increased aortic intima-media thickness: a marker of preclinical atherosclerosis in high-risk children. *Circulation* 2001; 104: 2943-2947
- Raitakari OT, Juonala M, Kahonen M et al. Cardiovascular risk factors in childhood and carotid artery intima-media thickness in adulthood: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Jama* 2003; 290: 2277-2283
- Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation* 2003; 107: 363-369
- Isolauri E, Rautava S, Kalliomaki M. Food allergy in irritable bowel syndrome: new facts and old fallacies. *Gut* 2004; 53: 1391-1393
- Atkinson W, Sheldon TA, Shaath N, Whorwell PJ. Food elimination based on IgG antibodies in irritable bowel syndrome: a randomised controlled trial. *Gut* 2004; 53: 1459-1464
- Shanahan F, Whorwell PJ. IgG-mediated food intolerance in irritable bowel syndrome: a real phenomenon or an epiphenomenon? *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1558-1559
- Mawdsley JE, Irving P, Makins R. IgG antibodies to foods in IBS. *Gut* 2005; 54: 567
- Zar S, Benson MJ, Kumar D. Food-specific serum IgG4 and IgE titers to common food antigens in irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1550-1557
- Zar S, Kumar D, Benson MJ. Food hypersensitivity and irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 439-449
- Wanner C, Horl WH, Luley CH, Wieland H. Effects of HMG-CoA reductase inhibitors in hypercholesterolemic patients on hemodialysis. *Kidney Int* 1991; 39: 754-760
- Paoletti R, Poli A, Cignarella A. The emerging link between nutrition, inflammation and atherosclerosis. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2006; 4: 385-393
- Barnes RM. IgG and IgA antibodies to dietary antigens in food allergy and intolerance. *Clin Exp Allergy* 1995; 25 (Suppl 1): 7-9
- Sewell WA. IgG food antibodies should be studied in similarly treated groups. *Gut* 2005; 54: 566

- 25 Teuber SS, Porch-Curren C. Unproved diagnostic and therapeutic approaches to food allergy and intolerance. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003; 3: 217–221
- 26 Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *Jama* 2001; 286: 327–334
- 27 Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Wener MH, Harris TB. Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. *Jama* 1999; 282: 2131–2135
- 28 Yudkin JS, Kumari M, Humphries SE, Mohamed-Ali V. Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link? *Atherosclerosis* 2000; 148: 209–214
- 29 Torzewski J, Torzewski M, Bowyer DE et al. C-reactive protein frequently colocalizes with the terminal complement complex in the intima of early atherosclerotic lesions of human coronary arteries. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 1386–1392
- 30 Griselli M, Herbert J, Hutchinson WL et al. C-reactive protein and complement are important mediators of tissue damage in acute myocardial infarction. *J Exp Med* 1999; 190: 1733–1740
- 31 Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation* 2000; 102: 2165–2168
- 32 Zwaka TP, Hombach V, Torzewski J. C-reactive protein-mediated low density lipoprotein uptake by macrophages: implications for atherosclerosis. *Circulation* 2001; 103: 1194–1197
- 33 Chambless LE, Heiss G, Folsom AR et al. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987–1993. *Am J Epidemiol* 1997; 146: 483–494
- 34 Hodis HN, Mack WJ, Bree L La et al. The role of carotid arterial intima-media thickness in predicting clinical coronary events. *Ann Intern Med* 1998; 128: 262–269