



## ARTÍCULO ORIGINAL

# Identificación de anticuerpos de isotipo IgG asociados a intolerancia alimentaria mediante microarrays

## *Identification of IgG isotype antibodies associated with food intolerance by microarrays*

Guerrero-Carrera César,<sup>\*,‡</sup> Ruiz-Argüelles Alejandro,<sup>\*</sup> Estrada-Marín Larisa,<sup>\*</sup> Parra-Ortega Israel,<sup>\*,§</sup> López-Trujillo Miguel Antonio,<sup>\*,‡</sup> Arroyo-Altamirano Adriana Guadalupe,<sup>\*,‡</sup> Espinosa-Arreola Maritza,<sup>\*,‡</sup> López-Martínez Briceida<sup>\*,‡</sup>

### Palabras clave:

Intolerancia alimentaria, anticuerpos IgG, alergia alimentaria.

### Keywords:

Food intolerance, antibodies IgG, food allergy.

\* Laboratorios Ruiz y Synlab, México.

‡ Universidad Popular Autónoma del Estado de Puebla. México.

§ Hospital Infantil de México Federico Gómez. México.

### Correspondencia:

**Dra. Briceida López-Martínez**

Dirección de Enseñanza e Investigación.  
Blvd. Díaz Ordaz  
Núm. 808,

### RESUMEN

**Introducción:** Las reacciones adversas a alimentos se definen como cualquier respuesta clínicamente anormal que pueda atribuirse a la ingestión, contacto o inhalación de un alimento, de sus derivados o de algún aditivo que contengan. Mientras que la alergia a los alimentos es mediada por anticuerpos IgE, la intolerancia a los alimentos puede ser de causa metabólica, farmacológica o mediada por anticuerpos de isotipo IgG. En los últimos años se ha evidenciado un aumento de las reacciones adversas a alimentos, posiblemente asociado con los cambios en el estilo de vida producidos en las últimas décadas. Aun cuando esta patología no resulta mortal en la mayoría de los casos, genera una morbilidad considerable y disminuye la calidad de vida de quien la padece, por tal motivo investigamos cuáles son los antígenos causantes de la intolerancia alimentaria mediada por anticuerpos IgG más frecuentes en nuestra población. **Material y métodos:** Analizamos una base de datos de 500 individuos que se realizaron la prueba de intolerancia a los alimentos por medio de un método inmunoenzimático colorimétrico de microarreglos de 221 antígenos para la detección de anticuerpos de isotipo IgG en suero, en laboratorios clínicos de Puebla. **Resultados:** Registramos 500 pacientes, la media de edad fue de 43.1 con un intervalo de cuatro a 97 años; los hombres representaron 42.8% y las mujeres 57.2%, además realizamos una clasificación por grupos etarios, en la que los adultos resultaron con mayor afectación con 61.2% del total de la población. En este estudio los anticuerpos detectados con mayor frecuencia entre los individuos estudiados fueron contra trigo (94.2%), leche de vaca (88.4%), clara de huevo (85.4%), nuez de Sudán (81.6%), levadura de cerveza (79.4%), leche de cabra (68.6%), chícharos (67.8%) y maíz

### ABSTRACT

**Introduction:** Adverse reactions to food are defined as any clinically abnormal response that can be attributed to the ingestion, contact or inhalation of a food, its derivatives or any additive they contain. While food allergy is mediated by IgE antibodies, food intolerance can be metabolic, pharmacological, or mediated by IgG isotype antibodies. In recent years, there has been an increase in adverse reactions to foods, possibly associated with changes in lifestyle produced in recent decades. Even when this pathology is not fatal in most cases, it generates considerable morbidity and decreases the quality of life of those who suffer from it, for this reason we investigated which are the most frequent antigens that cause food intolerance mediated by IgG antibodies in our population. **Material and methods:** We compiled a database of 500 individuals who underwent food intolerance testing using a 221-antigen microarray colorimetric immunoenzymatic method for the detection of IgG isotype antibodies in serum, at clinical laboratories of Puebla. **Results:** We registered 500 patients, the mean age was 43.1 with a range of four to 97 years; men represented 42.8% and women the remaining 57.2%, in addition; we made a classification by age groups, where adults were more affected with 61.2% of the total population. In this study, the most frequently detected antibodies among the individuals studied were against wheat (94.2%), cow's milk (88.4%), egg white (85.4%), Sudan nut (81.6%), brewer's yeast (79.4%), goat milk (68.6%), peas (67.8%), and corn (65.6%). **Analysis of the results:** Our findings suggest that common foods for Mexican consumption, such as wheat, cow's milk, egg whites and corn, could be triggers of certain health disorders that commonly affect our population. According to our data, there



**Citar como:** Guerrero-Carrera C, Ruiz-Argüelles A, Estrada-Marín L, Parra-Ortega I, López-Trujillo MA, Arroyo-Altamirano AG et al. Identificación de anticuerpos de isotipo IgG asociados a intolerancia alimentaria mediante microarrays. Rev Mex Patol Clin Med Lab. 2021; 68 (3): 107-112. <https://dx.doi.org/10.35366/105027>

Edificio C Puebla,  
Anzures,  
72530, Puebla,  
Puebla.  
Tel: 22 2243-8100  
Ext. 3218  
**E-mail:** briceida.  
lopez@  
laboratoriosruiz.com

Recibido: 19/01/2022  
Aceptado: 21/02/2022

(65.6%). **Análisis de los resultados:** Nuestros hallazgos sugieren que alimentos comunes para el consumo de los mexicanos como el trigo, la leche de vaca, la clara de huevo y el maíz podrían ser desencadenantes de ciertos trastornos de la salud que aquejan comúnmente a nuestra población. De acuerdo con nuestros datos, parece existir un incremento en la incidencia de la intolerancia alimentaria a medida que incrementa la edad, esta situación podría estar relacionada con la frecuencia de consumo que presenta cada grupo etario, siendo los adultos quienes mostraron mayor afectación, posiblemente por ser un grupo de edad con mayor consumo de diversos alimentos. En nuestro estudio, las intolerancias alimentarias detectadas con más frecuencia en los distintos grupos de estudio tienen en común la presencia de gluten y lactosa. **Conclusiones:** De este trabajo podemos concluir que las intolerancias alimentarias son probablemente un desencadenante importante en la aparición de ciertas enfermedades. La intolerancia a los alimentos mediada por anticuerpos IgG específicos ha implicado en una variedad de trastornos. Su detección puede ayudar a determinar qué intolerancia alimentaria causó la enfermedad, y luego adoptar un método de eliminación del alimento de la dieta y así mejorar el estado de salud de cada individuo.

*seems to be an increase in the incidence of intolerances as age increases. This situation could be related to the frequency of consumption in each age group, with adults being the ones who were most affected, possibly because it is a age group with higher consumption of various foods. In our study, the most frequent intolerances detected in the different study groups have in common the presence of gluten and lactose. Conclusions: Food intolerance mediated by specific IgG antibodies has been implicated in a variety of disorders. Its detection can help determine which food intolerance caused the disease, and then adopt a method of eliminating the food from the diet and thus improve the health status of each individual.*

## INTRODUCCIÓN

El sistema gastrointestinal puede desarrollar como respuesta a una condición nociva síntomas como dolor abdominal, náuseas, vómitos y diarrea. Los responsables de estos síntomas gastrointestinales han sido agentes infecciosos, alteraciones metabólicas e incluso defectos anatómicos.<sup>1</sup>

Existen otras condiciones como las reacciones adversas a los alimentos; sin embargo, nuestro conocimiento de la estructura de los alérgenos y antígenos alimentarios y de los mecanismos implicados es escaso.<sup>2,3</sup>

Las reacciones adversas a alimentos se definen como cualquier respuesta clínicamente anormal que pueda atribuirse a la ingestión, contacto o inhalación de un alimento, de sus derivados o de algún aditivo que contengan<sup>4</sup> y se pueden dividir en general en las que tienen una base inmunitaria como las alergias alimentarias, o las que no tienen una base inmunitaria denominadas intolerancias alimentarias.<sup>5</sup> Mientras que la alergia a los alimentos suele estar mediada por anticuerpos IgE, la intolerancia a los alimentos está mediada por la clase de anticuerpos IgG.<sup>6</sup>

Una reacción adversa es un término genérico utilizado para describir cualquier reacción desfavorable que se presente tras la ingesta, el contacto o la inhalación de un alimento o uno de sus componentes.<sup>3</sup>

La Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica propuso en 1995 varias definiciones para las

reacciones adversas a los alimentos en función de los mecanismos fisiopatológicos implicados. De acuerdo con esta clasificación, las reacciones no tóxicas se pueden dividir en alergias alimentarias cuando reconocen mecanismos inmunológicos e intolerancia alimentaria cuando no existen implicaciones inmunológicas;<sup>3</sup> sin embargo, recientemente se ha comprobado la existencia de intolerancias alimentarias donde existe implicación inmunológica a partir de la producción de anticuerpos IgG contra determinados alimentos.

### Intolerancia alimentaria

Es la respuesta clínica anormal a un alimento en cuyo mecanismo de producción no interviene un mecanismo inmunológico. Sin embargo, existen componentes genéticos o epigenéticos que han originado la predisposición a ello. Dentro de esta categoría se incluyen respuestas de tipo farmacológico, metabólico o de idiosincrasia indeterminada.<sup>4</sup>

La intolerancia alimentaria es más frecuente que las alergias alimentarias, pero por lo general menos peligrosas, cursando la mayoría de las veces con malestar al ingerir el alimento al que se es intolerante, pero que no puede llegar a provocar un choque anafiláctico, por ejemplo, al no estar presente el sistema inmunitario.<sup>7-10</sup>

Los síntomas más frecuentes son diarrea, estreñimiento, flatulencia, náuseas, malestar estomacal, intestino irritable, migraña, asma, trastornos de las articulaciones,

falta de concentración, trastornos de la piel y problemas de peso (exceso/bajo peso).<sup>3,11-14</sup>

El personal sanitario y los pacientes a menudo confunden la intolerancia alimentaria con la alergia alimentaria, por tal motivo es importante conocer las diferencias entre estas dos etiologías y a través de los estudios de laboratorio se puede obtener información para el abordaje del paciente.<sup>15-17</sup>

Se estima que la prevalencia de la intolerancia a los alimentos es de 5-20% de la población general; sin embargo, la verdadera prevalencia de la intolerancia alimentaria sigue siendo desconocida debido a la insuficiencia de datos, y concretamente en México se desconoce dicha información, por consiguiente, es de vital importancia iniciar un camino para la investigación de estos padecimientos en nuestra población.<sup>6,18</sup>

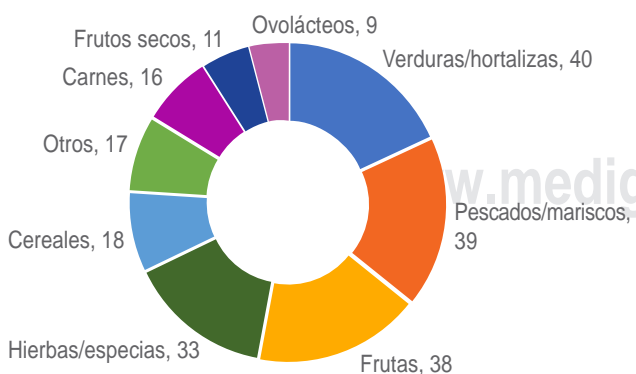
El objetivo de este estudio fue identificar la frecuencia de los antígenos causantes de intolerancia a alimentos en una muestra de población, a partir de un inmunoensayo de microarreglos.

### MATERIAL Y MÉTODOS

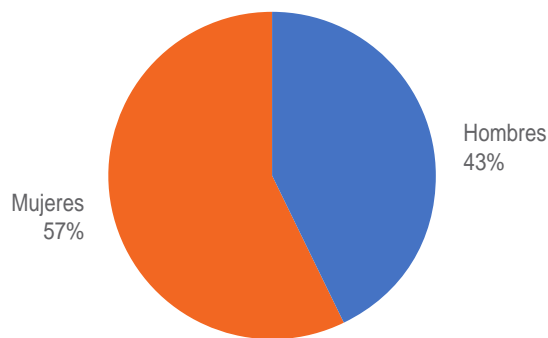
Estudio descriptivo, observacional, transversal y retrospectivo, en el cual se incluyeron los resultados de individuos que acudieron al Laboratorio Ruiz a realizarse el estudio de intolerancia a alimentos (identificación de la reactividad de IgG a los alimentos) en el periodo de enero de 2018 a agosto de 2019.

La metodología por la cual se determina la reactividad de IgG a los alimentos es el inmunoensayo enzimático colorimétrico de microarreglos.

Metodología analítica: a los pacientes se les tomaron 3 mL de sangre periférica, la cual fue centrifugada a 3,000 rpm, utilizando el suero para la determinación de los anticuerpos contra antígenos alimentarios con el



**Figura 1:** Clasificación por grupos de los antígenos alimentarios.



**Figura 2:** Distribución de individuos con intolerancia alimentaria de acuerdo con el sexo.

**Tabla 1: Clasificación por grupos de edad.**

	n (%)
Niñez (0 a 9 años)	3 (0.6)
Adolescencia (10 a 14 años)	14 (2.8)
Juventud (15 a 29 años)	105 (21.0)
Adulthood (30 a 64 años)	306 (61.2)
Tercera edad (> 65 años)	72 (14.4)
Media de edad	43 años

inmunoensayo enzimático colorimétrico de microarreglos para la detección de 221 anticuerpos de isotipo IgG. Siguiendo las recomendaciones del fabricante (Genarrayt® Microarray 200+ Food IgG 16pt. Quantitative assay for investigation of IgG-mediated food sensitivity. Product Code: GD201-4).

El tipo de muestreo fue por conveniencia identificando variables como edad, sexo, grado de intolerancia alimentaria IgG a alimentos utilizando la siguiente definición: normal < 24 U/mL; moderado 24-30 U/mL; elevado > 30 U/mL.

Se recolectaron los principales datos de cada individuo así como la positividad de la intolerancia de cada uno de los antígenos alimentarios estudiados ante la presencia de anticuerpos específicos.

Se incluyeron en nuestro análisis 500 individuos que se realizaron la prueba de intolerancia a los alimentos por medio de un inmunoensayo enzimático colorimétrico de microarreglos de 221 antígenos para la detección de anticuerpos de isotipo IgG en suero. Los antígenos alimentarios investigados se encontraron divididos en nueve grupos: ovolácteos (nueve), pescados/mariscos (39), frutas (38), cereales (18), hierbas/especias (33), carnes (16), frutos secos (11), verduras/hortalizas (40), otros (17) (Figura 1).

Se realizó un análisis descriptivo de las frecuencias, además de análisis estadísticos para la correlación entre variables por medio del programa SPSS.

## RESULTADOS

Se estudiaron 500 individuos a partir de la detección de anticuerpos de isotipo IgG específicos. La media de edad de los individuos fue de 43.1 con una mediana de 42, intervalo de cuatro a 97 años; los hombres representaron 42.8% (n = 214) y las mujeres el restante 57.2% (n = 286) (Figura 2).

Se realizó una clasificación por grupos etarios donde se obtuvieron las siguientes frecuencias. En la Tabla 1 se muestra que el mayor porcentaje de la población en la que se identificaron las alteraciones fue en el grupo de 30 a 64 años de edad.

### Evaluación de los antígenos con mayor producción de anticuerpos

La Figura 3 representa los datos de frecuencia de anticuerpos IgG específicos contra los 20 antígenos alimentarios más frecuentes entre los 500 individuos estudiados.

Los anticuerpos detectados con mayor frecuencia entre los individuos estudiados fueron contra trigo (94.2%), leche de vaca (88.4%), clara de huevo (85.4%),

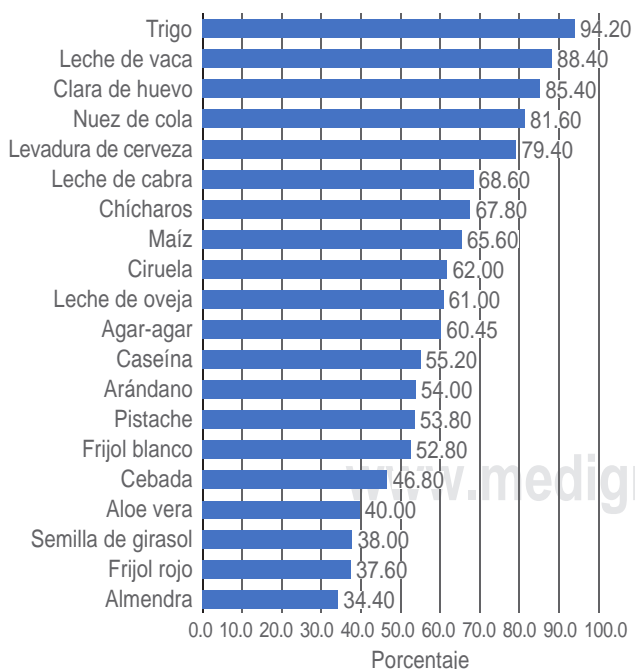


Figura 3: Antígenos alimentarios más frecuentes.

Tabla 2: Características de la población con intolerancia al trigo (N = 500).

	n (%)
Individuos con intolerancia al trigo	471 (94.2)
Mujeres	270 (57.3)
Varones	201 (42.6)
Intolerancia elevada	462 (98.1)
Intolerancia moderada	9 (1.9)

Tabla 3: Grupos de alimentos que presentaron mayor reactividad de antígenos alimentarios.

Grupo	Antígenos alimentarios
Ovolácteos (5)	Caseína Leche de vaca Clara de huevo Leche de cabra Leche de oveja
Frutas (2)	Arándano Ciruela
Cereales (3)	Cebada Maíz Trigo
Hierbas/especias (1)	Aloe vera
Frutos secos (2)	Almendra Pistache
Verduras/hortalizas (3)	Frijol rojo Frijol blanco Chícharos
Otros (4)	Agar-agar Nuez de cola Semilla de girasol Levadura de cerveza

nuez de Sudán (81.6%), levadura de cerveza (79.4%), leche de cabra (68.6%), chícharos (67.8%), maíz (65.6%), ciruela (62%), leche de oveja (61.2%), agar (60.45%), caseína (55.2%), arándano (54%), pistache (53.8%), frijol blanco (52.8%), cebada (46.8%), aloe vera (40%), semilla de girasol (38%), frijol rojo (37.6%) y almendra (34.4%) (Figura 3).

El alimento identificado con más frecuencia en la producción de anticuerpos específicos en nuestra población fue el trigo y se identificaron 471 individuos (94.2%), de los cuales 270 (57.3) fueron mujeres y 201 (42.6%) varones. Es importante mencionar que de la subpoblación identificada, 462 individuos (98.1%) demostraron una producción de anticuerpos elevada y únicamente

**Tabla 4: Porcentajes de reactividad a los alimentos por grupos de edad.**

Grupos de edad (años)	Trigo	Leche de vaca	Clara de huevo	Nuez de cola	Levadura de cerveza	Leche de cabra	Chícharos	Maíz	Leche de oveja	Caseína
0-9	100	100	100	–	–	100	–	100	100	100
10-14	100	100	93	93	–	79	79	–	–	66
15 a 29	90	86	78	78	73	64	53	55	–	–
30 a 64	92	85	80	74	72	65	60	58	–	–
> 65	93	87	79	76	75	58	52	61	–	–

nueve (1.9%) una producción de anticuerpos moderada (Tabla 2).

De los 20 antígenos alimentarios más frecuentes en nuestra población analizamos la asociación de éstos con el grupo de alimentos al que pertenecen como ovolácteos, frutas, cereales, hierbas y otros (Tabla 3).

La frecuencia de intolerancia alimentaria se consideró según la reactividad a los antígenos alimentarios estudiados, en la Tabla 4 se clasifican por grupos de edad tomando en cuenta los ocho antígenos más frecuentes.

## DISCUSIÓN

En Arabia Saudita, Zahid Shakoore y colaboradores seleccionaron 71 pacientes para determinación de anticuerpos IgG específicos de alimentos, y los anticuerpos más frecuentes fueron contra la nuez en 80.3% de los pacientes, seguida de la levadura en 78.9%, el trigo en 77.5%, el frijol rojo en 71.8%, el chícharo en 63.4%, el maíz en 62% y la clara de huevo en 62% de los pacientes.<sup>6</sup>

Otros autores realizaron una correlación entre la intolerancia alimentaria (IA) y las enfermedades autoinmunes, donde se llevó a cabo un estudio observacional y se seleccionaron 100 pacientes con enfermedad autoinmune manifiesta con síntomas claros y anticuerpos autoinmunes en forma de títulos positivos y superiores a 160. Estos pacientes se compararon con 25 pacientes de control sin ninguna autoinmunidad. Claramente se encontró una diferencia en los perfiles de intolerancia alimentaria cuando se compararon pacientes con IA con personas sin IA.

En general, hay una reacción mucho mayor a varios epítomos alimentarios que se puede observar en el nivel de anticuerpos específicos para los epítomos alimentarios. Estos niveles de IgG para anticuerpos alimentarios específicos son significativamente más altos en el grupo de pacientes que en el grupo de control.<sup>19</sup>

También podemos ver que algunos epítomos alimentarios provocan una reacción muy pronunciada, mientras

que otros no muestran un aumento del nivel de IgG. Entre los epítomos alimentarios más reactivos se encuentran el trigo, la leche de vaca, la clara de huevo, la nuez, levadura de cerveza, la leche de cabra y el maíz. Casi no se observa reacción de anticuerpos en hierbas y especias, pescados y productos cárnicos, que parecen ser inmunológicamente muy neutrales.

Considerando lo descrito y con base en la respuesta inmunológica clásica, se debe tener mucha cautela al interpretar los resultados, si bien hemos obtenido reactividades al 100% como es el caso del trigo, leche de vaca y clara de huevo, estos resultados deben ser interpretados en conjunto con los datos clínicos y la evolución de los signos y síntomas, pues se ha descrito que con reactividades bajas se han detectado cuadros clínicos más severos.<sup>20</sup>

## CONCLUSIONES

De este trabajo podemos concluir que la intolerancia alimentaria es probablemente un desencadenante importante en la aparición de ciertas enfermedades.

Nuestros hallazgos sugieren que alimentos comunes para el consumo de los mexicanos como el trigo, la leche de vaca, la clara de huevo y el maíz podrían ser desencadenantes de ciertos trastornos de la salud que aquejan comúnmente a nuestra población, siendo los adultos el grupo etario con mayor afectación; sin embargo, estos alimentos parecen ser altamente inmunológicos en los diferentes grupos etarios que estudiamos.

De acuerdo con nuestros datos, parece existir un incremento en la incidencia de intolerancia alimentaria a medida que incrementa la edad, de igual forma, en algunos alimentos su incidencia tuvo leves descensos; esta situación podría estar relacionada con la frecuencia de consumo que presenta cada grupo etario, siendo los adultos quienes mostraron mayor afectación, posiblemente por ser un grupo de edad con mayor consumo de diversos alimentos.



Se ha descrito que las intolerancias pueden ser provocadas por algún aditivo o derivado presente en más de un alimento. En nuestro estudio, las intolerancias alimentarias detectadas con más frecuencia en los distintos grupos de estudio tienen en común la presencia de gluten y lactosa.

La prueba de intolerancia alimentaria es una herramienta muy importante en pacientes con enfermedad de IA, y debe realizarse en cada paciente para adaptar un programa de dieta individual que, si se sigue de manera adecuada, podría aliviar los síntomas y probablemente detener o retrasar la progresión de la enfermedad.

Las mujeres son más propensas a desarrollar intolerancia alimentaria que los hombres.

La intolerancia a los alimentos mediada por anticuerpos IgG específicos se ha implicado en una variedad de trastornos.<sup>6</sup> Su detección puede ayudar a determinar qué tipo de intolerancia alimentaria causó la enfermedad, y luego adoptar un método de ayuno o dieta para evitar comer alimentos inadecuados y dañar continuamente al organismo, manteniendo así una buena salud.<sup>21</sup>

#### REFERENCIAS

1. Maruy Saito A. Alergia e intolerancia alimentaria, manifestaciones gastrointestinales. *Rev Peru Pediatr.* 2007; 60 (2): 111-117. Disponible en: <https://sisbib.unmsm.edu.pe/BVRevistas/rpp/v60n2/pdf/a07v60n2.pdf>
2. Justiz Vaillant AA, Zito PM. Hypersensitivity reactions, immediate. *StatPearls.* StatPearls Publishing; 2018.
3. Zugasti Murillo A. Intolerancia alimentaria. *Endocrinol Nutr.* 2009; 56 (5): 241-250.
4. Ruiz Sánchez JG, Palma Milla S, Pelegrina Cortés B, López Plaza B, Bermejo López LM, Gómez Candela C. Una visión global de las reacciones adversas a alimentos: alergia e intolerancia alimentaria. *Nutr Hosp.* 2018; 35 (spe4): 102-108.
5. Turnbull JL, Adams HN, Gorard DA. Review article: the diagnosis and management of food allergy and food intolerances. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015; 41 (1): 3-25.
6. Shakoor Z, AlFaiji A, AlAmro B, AlTawil LN, AlOhalry RY. Prevalence of IgG-mediated food intolerance among patients with allergic symptoms. *Ann Saudi Med.* 2016; 36 (6): 386-390.
7. Food In Tolerance | Synergy Medical Systems [Internet]. [cited 2021 Apr 29]. Available in: <http://www.synergymedsys.com/Food-In-Tolerance.html>
8. Audicana Berasategui MT. Alergia alimentaria y reacciones adversas a alimentos. Disponible en: <http://33gusmp.pbworks.com/f/alergiaalimentaria.pdf>
9. Popa V, Nagy SM Jr. Immediate hypersensitivity in adults with IgG deficiency and recurrent respiratory infections. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1999; 82 (6): 567-573.
10. Fab R, Figura RF. Información general Análisis de alergias alimentarias IgG con Candida Lugar donde se enlazan los antígenos Estructura de la inmunoglobulina ES ESPAÑOL.
11. Sullivan PB. Food allergy and food intolerance in childhood. *Indian J Pediatr.* 1999; 66 (1 Suppl): S37-S45.
12. Reyes-Pavón D, Jiménez M, Salinas E. Fisiopatología de la alergia alimentaria. *Rev Alerg Mex.* 2020; 67 (1): 34-53.
13. EUROLINE-FOOD. EUROLINE-FOOD Profile 108 (IgG). Available in: [http://shop.tinyteria.com/index.php?route=extension/module/free\\_downloads/download&did=233](http://shop.tinyteria.com/index.php?route=extension/module/free_downloads/download&did=233)
14. Kirchhofer Cañellas P. Reacciones adversas a los alimentos: intolerancias versus alergias, aplicación de las técnicas moleculares para su diagnóstico y valoración de la utilidad clínica de los test de sensibilidad alimentaria [Internet]. Disponible en: [https://dspace.uib.es/xmlui/bitstream/handle/11201/149968/Kirchhofer\\_Cañellas\\_Pilar.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://dspace.uib.es/xmlui/bitstream/handle/11201/149968/Kirchhofer_Cañellas_Pilar.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
15. Misselwitz B, Butter M, Verbeke K, Fox MR. Update on lactose malabsorption and intolerance: pathogenesis, diagnosis and clinical management. *Gut.* 2019; 68 (11): 2080-2091.
16. Zar S, Kumar D, Kumar D. Role of food hypersensitivity in irritable bowel syndrome. *Minerva Med.* 2002; 93 (5): 403-412.
17. Manuyakorn W, Tanpowpong P. Cow milk protein allergy and other common food allergies and intolerances. *Paediatr Int Child Health.* 2019; 39 (1): 32-40.
18. Master Diagnóstica. Genarrayt® Microarray 200+ Food IgG 64pt. Available in: <http://www.masterdiagnostica.com.br/produto/genarrayt-microarray-200-food-igg>
19. Coucke F. Food intolerance in patients with manifest autoimmunity. *Observational study.* *Autoimmun Rev.* 2018; 17 (11): 1078-1080.
20. NIAID-Sponsored Expert Panel, Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, Jones SM, Sampson HA et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel. *J Allergy Clin Immunol.* 2010; 126 (6 Suppl): S1-S58.
21. Lin S, Yang X, Xing Y, Wang X, Li Y. The clinical application value of multiple combination food intolerance testing. *Iran J Public Health.* 2019; 48 (6): 1068-1073.