



Dr n. med.
Kinga Lis

ORCID
0000-0003-2651-8468

Prof. dr hab. n. med.
Zbigniew Bartuzi
ORCID
0000-0001-8328-1386

Katedra Alergologii,
Immunologii Klinicznej
i Chorób Wewnętrznych
CM w Bydgoszczy UMK
w Toruniu

Kierownik:
Prof. dr hab. n. med
Zbigniew Bartuzi

Poliole a ryzyko reakcji alergiczych

Polyols and the risk of allergic reactions

S U M M A R Y

The sweet flavor is one of the five basic tastes, along with sour, bitter, salty and umami. Thanks to the lactose present in breast milk, it is one of the first flavors we know. It is the most acceptable taste for humans. Non-sugar sweeteners are used to make food sweet for a variety of reasons, including health and lifestyle. As a rule, they are low in calories or completely unabsorbed in the digestive tract. Both sweeteners of plant origin, various fermentation products as well as synthetic and semi-synthetic polyhydric alcohols are used. These substances are considered safe. Polyols, or semi-synthetic sweeteners, do not have a specific Acceptable Daily Intake (ADI). It is known that some of them, as substances not absorbed in the intestines, can cause a feeling of bloating, diarrhea and indigestion through their osmotic effect. These substances can also occasionally cause violent systemic reactions, including anaphylactic shock. The mechanism of these reactions is not clearly known. Various causes of hypersensitivity development are considered, including IgE-dependent mechanisms.

.....

Słodki smak jest jednym z pięciu smaków podstawowych, obok kwaśnego, gorzkiego, słonego i umami. Dzięki laktozie obecnej w mleku matki jest jednym z pierwszych smaków jaki poznajemy. Jest to smak najbardziej akceptowalny przez człowieka. Z różnych przyczyn, w tym zdrowotnych lub związanych z preferowanym stylem życia, do nadawania potrawom smaku słodkiego wykorzystywane są substancje słodzące, nie będące cukrami. Z reguły mają one niską kaloryczność, bądź są całkowicie niewchłaniane w przewodzie pokarmowym. Stosowane są zarówno słodziki pochodzenia roślinnego, różne produkty fermentacji oraz syntetyczne i półsyntetyczne alkohole wielowodorotlenowe. Substancje te uważane są za bezpieczne. Poliole, czyli półsyntetyczne substancje słodzące, nie mają określonej dawki dziennego dopuszczalnego spożycia (ADI). Wiadomym jest, że niektóre spośród nich, jako substancje niewchłaniane w jelitach, poprzez efekt osmotyczny mogą powodować uczucie wzdęcia, biegunki oraz niestrawność. Substancje te mogą również sporadycznie powodować gwałtowne reakcje ogólnoustrojowe, w tym wstrząs anafilaktyczny. Mechanizm tych reakcji nie jest jednoznacznie poznany. Brane są pod uwagę zarówno IgE zależne reakcje nadwrażliwości jak i inne mechanizmy powstawania tych reakcji.

Lis K.: Poliole a ryzyko reakcji alergicznych. *Alergia*, 2022, 3; 22-29

Słodki smak jest pierwszym, który poznajemy w życiu pozapłodowym. 100 ml mleka kobiecego zawiera około 7 g laktozy [1]. Prawdopodobnie to powoduje zamiłowanie ludzi do słodkiego smaku, zaś słodkie produkty spożywcze są bardzo chętnie wybierane przez konsumentów. Węglowodany, oprócz walorów smakowych są m.in. źródłem energii, stanowią materiał zapasowy i biorą udział w spalaniu kwasów tłuszczowych. Ich nadmierna konsumpcja może prowadzić do zwiększenia masy ciała, zwiększenia ilości tkanki tłuszczowej, hiperlipidemii, zaburzeń przemiany węglowodanowej (w tym insulino oporności), próchnicy zębów czy też miażdżycy. Dlatego podejmowane są próby ograniczenia spożycia węglowodanów, np. poprzez zastępowanie ich różnego rodzaju substancjami słodzącymi [2].

Mianem „substancji słodzących” określa się substancje stosowane do nadania środkom spożywczym słodkiego smaku lub stosowane w słodzikach stołowych [3]. Obserwuje się też coraz większe zainteresowanie poliolami uważanymi za dobry zamiennik dla sacharozy, fruktozy oraz syropu glukozowo-fruktozowego [2].

Poliole

Poliole, czyli alkohole wielowodorotlenowe (polihydroksylowe), to alkohole posiadające w swojej cząsteczce więcej niż jedną grupę hydroksylową (-OH). Nazywane są również alditolami, alkoholami cukrowymi lub cukrolami. Są to pochodne aldolaz, które można otrzymać poprzez redukcję grupy karbonylowej (aldozowej lub ketonowej) odpowiednich aldoz lub ketoz. Właściwości chemiczne alditoli są podobne do właściwości alkoholi jedno- i wielowodorotleno-

Słowa kluczowe:
słodziki, poliole,
nadwrażliwość, alergia,
anafilaksja

Key words:
sweeteners, polyols,
hypersensitivity,
allergy, anaphylaxis



wych. Są to związki bardzo dobrze rozpuszczalne w wodzie i silnie higroskopijne [4].

Poliole w znacznych ilościach występują naturalnie w roślinach naczyniowych. Szczególnie wysokie ich stężenie stwierdza się w miejscach uszkodzenia tkanek roślinnych, nasionach, otrębach zbożowych, trawach, wodorostach i grzybach. Dla przykładu ksylitol bywa nazwany cukrem brzoźowym, ze względu na to, iż pierwotnie pozyskiwano go prawie wyłącznie z tkanek tego drzewa [5].

Cukrole mają właściwości słodzące, wiążące, teksturotwórcze, przeciwbrylające, nawilżające i utrzymujące wilgoć. Mogą być wykorzystywane jako wypełniacz lub stabilizator. Najczęściej stosowanym poliolem jest sorbitol. Są stosowane nie tylko jako dodatki do żywności, ale również w produktach kosmetycznych (np. pastach do zębów), w przemyśle farmaceutycznym (np. wypełniacze leków) oraz składniki do produkcji polimerów oraz środków powierzchniowo-czynnych. Ogromne zainteresowanie polioliami pozwala szacować, iż zużycie ich będzie systematycznie wzrastać [2].

Aktualnie w Polsce do stosowania jako dodatki słodzące do żywności dopuszczonych jest 20 substancji słodzących w tym 7 polialkoholi i 1 mieszanina polioli (tabela 1).

Alkohole słodzące uważane są zasadniczo za substancje na tyle bezpieczne, że dzienne dobowe spożycie tych słodzików (ADI) w przeliczeniu na kilogram masy ciała nie zostało określone przez EFSA (ang. European Food Safety Authority, Europejski Urząd ds. Bezpieczeństwa Żywności). Według obowiązujących przepisów są stosowane na zasadzie *quantum satis*, czyli w minimalnej dawce, niezbędnej do osiągnięcia zamierzonego efektu technologicznego [6].

Sorbitol/ syrop sorbitolowy (E 420)

Sorbitol (D-sorbitol, D-glucitol, sorbol, sorbit) ma postać białych granulek lub płatków o lekko słodkim smaku. Jest to związek silnie higroskopijny, bardzo łatwo rozpuszcza się w wodzie, słabo w etanolu. Roztwory wodne sorbitolu (do stężenia 70%) tworzą przezroczysty syrop. Sorbitol jest odporny na hydrolizę, wysoką temperaturę oraz jest mało podatny na brązowienie nieenzymatyczne. Syrop sorbitolowy (syrop D-glucitolowy) składa się z D-sorbitolu, D-mannitolu, uwodornionych sacharydów. Jest to bezbarwny, klarowny roztwór o słodkim smaku. [7,8].

Sorbitol otrzymywany jest poprzez uwodornienie glukozy w obecności katalizatora niklowego, zaś syrop sorbitolowy wytwarzany jest poprzez uwodornienia syropu glukozowego. Część syropu, stanowiąca uwodornione sacharydy, to głównie mieszanina oligosacharydów otrzymanych przez uwodornienie syropu glukozowego lub mannitolu [8].

Sorbitol występuje naturalnie w niektórych warzywach i owocach oraz wodorostach [9].

Oprócz funkcji słodzącej sorbitol spełnia również rolę wypełniacza lub plastyfikatora w produktach spożywczych, kosmetycznych czy lekach [9-12]. Wartość energetyczna sorbitolu wynosi 2,6 kcal/g [2]. Wchłanianie sorbitolu zależy od dawki i stężenia. Szacuje się, że około 15-25% spożytego sorbitolu wchłania się z przewodu pokarmowego. Sorbitol, który został wchłonięty jest całkowicie rozkładany.

Nie stwierdza się sorbitolu w wydalonym moczu. Sorbitol, który nie został wchłonięty z jelita cienkiego ulega fermentacji do krótko łańcuchowych kwasów organicznych (m.in. kwasu masłowego) oraz gazów [10,13].

Sorbitol w dużych dawkach (20-50g) ma działanie przeczyszczające, nasila procesy fermentacji bakteryjnej zachodzące w jelitach i przyspiesza perystaltykę jelit. Może to wywoływać uczucie dyskomfortu w obszarze przewodu pokarmowego i powodować wzdęcia [14-16].

Nietolerancja sorbitolu

Nietolerancja sorbitolu jest rozpatrywana głównie w kontekście różnych zespołów złego wchłaniania i nietolerancji węglowodanów związanych z niedoborami enzymatycznymi lub defektami mechanizmów transportu przez błonę [13,17-22]. Test oddechowy z sorbitolem uważa się za skuteczne narzędzie do wykrywania uszkodzeń jelita cienkiego z istotnym zmniejszeniem powierzchni wchłaniania. Nie jest on jednak specyficzny dla żadnego stanu odpowiedzialnego za zaburzenia wchłaniania jelitowego [19,23].

1

Tab.

Polialkohole i inne substancje słodzące dopuszczone w Polsce do stosowania jako dodatki do żywności [6]

Poliole	
Nazwa	Numer E
Sorbitol / syrop sorbitolowy	E 420
Mannitol	E 421
Izomalt	E 953
Syrop poliglucitolowy	E 964
Maltitol / syrop maltitolowy	E 965
Laktitol	E 966
Ksylitol	E 967
Erytrytol	E 968
Inne substancje słodzące (substancje intensywnie słodzące)	
Acesulfam K	E 950
Aspartam	E 951
Sacharyny	E 954
Sukraloza	E 955
Taumatyna	E 957
Neohesperydyna DC	E 959
Glikozydy stewiolowe ze stewii	E 960a
Glikozydy stewiolowe wytwarzane enzymatycznie	E 960c
Neotam	E 961
Sól aspartamu i acesulfamu	E 962
Adwantam	E 969

W 1970 roku Karhunen i wsp. [24] opisali trzy przypadki ciężkiej reakcji ogólnoustrojowej, które wystąpiły u pacjentów po iniekcji domięśniowej sorbitolu żelaza celem suplementacji żelaza w stanach anemii związanej z niedoborem tego pierwiastka. Jednak we wszystkich tych przypadkach uznano, iż obserwowane reakcje spowodowane były podaniem żelaza, zaś udział sorbitolu nie został w ogóle zbadany.

Sorbitol oraz związki pochodne sorbitolu mogą być jednak przyczyną opóźnionych reakcji nadwrażliwości. Saussey i wsp. [25] przedstawili przypadek nawracającego alergicznego kontaktowego zapalenia skóry trwającego ponad 6 miesięcy, w którym pacjent (62-letni mężczyzna) retrospektywnie skorelował pojawienie się nowych zmian ze spożyciem określonych gatunków piwa i pieczywa. Nadwrażliwość typu późnego na pochodne sorbitolu potwierdzono testami płatkowymi, które dały wynik pozytywny dla półtoraoleinianu sorbitanu (SSO) i monooleinianu sorbitanu (SMO).

Emulgatory na bazie sorbitolu, takie jak półtoraoleinian sorbitanu (SSO), są powszechnie stosowane w preparatach do stosowania miejscowego zawierających kortykosteroidy, antybiotyki, czy środki przeciwgrzybiczne, nawilżających kremach i nawilżających oraz aplikowanych miejscowo preparatach z retinoidami.

Możliwe jest, że sorbitol i jego pochodne zawarte w maściach, kremach czy aerozolach stosowanych na skórę mogą być przyczyną alergii kontaktowej [26-29].

W badaniach przedstawionych przez Asarh i wsp. [27] odsetek osób z dodatnimi wynikami płatkowych testów naskórkowych z sobitołem wynosił 10,7%; tj. 12 ze 112 osób z alergią kontaktową w obrębie skóry. Sandhu i wsp. [30] opisali przypadek natychmiastowej pokrzywki kontaktowej po zastosowaniu preparatów półtoraoleinianu sorbitanu (emulgator sorbitolowy). W opisywanym przypadku zlokalizowane zmiany rozwijały się szybko i zawsze w ciągu 1 godziny od aplikacji maści. Nadwrażliwość na sorbitol została potwierdzona dodatnimi wynikami testów płatkowych. Podobne reakcje na preparaty do stosowania miejscowego na skórę zawierające półtoraoleinian sorbitolu opisane zostały także przez innych autorów [31,32].

Mannitol (E421)

Mannitol (mannit) jest acyklicznym cukrem heksitolowym pochodzącym z redukcji D-mannozy (aldoheksozy). Wartość energetyczna mannitolu wynosi około 1,6 kcal/g [2].

Mannitol szeroko rozpowszechnionym w przyrodzie alkoholem cukrowym znajduje się go w ponad 100 gatunkach roślin naczyniowych z kilku rodzin, w tym *Oleaceae* (oliwka, ligustr, jesion) i *Apiaceae* (seler, marchew, pietruszka). Mannitol, często razem z sorbitolem, można znaleźć m. in. w figach, oliwkach, niektórych owocach i warzywach wodorostach, drożdżach, grzybach jadalnych oraz wydzielinach drzew, szczególnie jesionu mannowego (*Fraxinus ornus*) [10,33-35].

Przemysłowo mannitol uzyskuje się przez uwodornienie cukru inwertowanego, sacharozy albo poprzez katalityczne uwodornienie roztworów zawierających glukozę, mannozę lub fruktozę. Może być również otrzymywany w wyniku przerywanej fermentacji drożdży *Zygosaccharomyces rouxii* w warunkach tlenowych. Mannitol ze źródeł naturalnych zazwyczaj otrzymywany jest z soku jesionu mannowego, należącego do rodziny *Oleaceae*, co może mieć istotne znaczenie w kontekście poszukiwania ewentualnej drogi uczulenia na mannit [36-38].

Mannitol w organizmie ludzkim jest wchłaniany w około 25%. Wchłonięty mannitol praktycznie nie podlega prze-

mianom metabolicznym, przez co jest w całości wydalany z moczem.

Mannitol, który nie został wchłonięty ulega powolnej fermentacji w przewodzie pokarmowym. Tak jak w przypadku innych polioli procesy te mogą być przyczyną biegunek, wzdęć i dyskomfortu w obrębie przewodu pokarmowego.

Mannitol w medycynie ma zastosowanie jako łagodny środek przeczyszczający oraz moczopędny. Związek ten, podany dożylnie, zwiększa ciśnienie osmotyczne płynu pozakomórkowego, co skutkuje przedostaniem się wody z komórek do osocza i ustępowaniem obręzków [8]. Mannitol jest również stosowany jako cząsteczka markerowa w badaniach przepuszczalności bariery jelitowej [39].

Mannitol wykorzystywany jest do oceny nadreaktywności oskrzeli, wspomagając diagnostykę astmy. Test prowokacji z mannitołem jest jedną ze stosowanych prób prowokacji odoskrzelowej [40].

Wykorzystuje się to zjawisko drażniącego działania mannitolu na drogi oskrzelowe objęte procesem zapalnym. Wrażliwość dróg oddechowych na ostre zmiany osmolarności i odwodnienia u pacjentów chorych na astmę jest zwiększona. Inhalacja mannitolu gwałtownie zwiększa osmolarność płynu powierzchniowego dróg oddechowych powodując skurcz oskrzeli [41].

Mannitol często stosowany jest jako wypełniacz i substancja teksturująca w różnego rodzaju lekach. Polioli ten jest jednym z prawdopodobnych czynników sprawczych w przypadku reakcji nadwrażliwości na różne leki w sytuacjach, gdy nadwrażliwość nie jest spowodowana uczuleniem na substancję czynną, a na substancje dodatkowe obecne w preparatach leczniczych [42].

Nadwrażliwość na mannitol

Dostępne są opisy przypadków reakcji nadwrażliwości po spożyciu różnego rodzaju leków, w tym niesteroidowych leków przeciwzapalnych, w których przyczyną reakcji niepożądaną była nie substancja czynna leku lecz mannitol.

Calogiuir i wsp. [43] opisali przypadek 42 letniego mężczyzny, u którego dwukrotnie wystąpiła ciężka pokrzywka połączona z obrzękiem naczynioruchowym. Pierwszy epizod miał miejsce dwie godziny po przyjęciu 500 mg granulowanego paracetamolu, kolejny natomiast 45 minut po wypiciu kawy słodzonej słodzikiem na bazie mieszanki sorbitolu, mannitolu i fruktozy. Nadwrażliwość na mannitol u tego pacjenta została potwierdzona dodatnimi wynikami testów punktowych i śródskórnych z mannitołem oraz próbą prowokacji. Venkatesh i Sreenath [10] podają, że w latach 1966-2000, reakcje nadwrażliwości na wlew dożylny 10% lub 20% roztworu mannitolu zgłaszano niewielkiej liczby pacjentów leczonych z powodu różnych stanów klinicznych. Autorzy ci cytują 12 przypadków opisanych wcześniej w USA, Kanadzie, Europie, Japonii i Indiach. Przedział wiekowy pacjentów, i których wystąpiła nadwrażliwość na mannitol podany dożylnie wynosił 16-82 lata zaś spektrum obserwowanych objawów było zróżnicowane i obejmowało ciężką pokrzywkę, świszczący oddech, duszność



i hipotonię oraz utratę przytomności. W niektórych przypadkach nadwrażliwość na mannitol jako czynnik sprawczy potwierdzono testami skórnymi [44,45], testem uwalniania histaminy z leukocytów pod wpływem mannitolu [46] lub próbą prowokacji i eliminacji mannitolu [47]. Dostępne są także późniejsze doniesienia dotyczące reakcji nadwrażliwości na dożylnie podany paracetamol zawierający mannitol jako substancję pomocniczą [48-50]. W niektórych przypadkach nadwrażliwość na mannitol potwierdzona została dodatkowymi wynikami testów skórnych z roztworami mannitolu o różnych stężeniach [48,49].

Anafilaksja na mannitol obecny w pożywieniu wydaje się być zjawiskiem bardzo rzadkim. Hegde i wsp. [51] opisali przypadek anafilaksji u 32-letniej kobiety, u której kilka minut po jedzeniu curry z pieczarkami (*Agaricus bisporus*) wystąpił obrzęk twarzy i uogólniona pokrzywka. Wywiad kliniczny przeprowadzony u pacjentki wskazywał, iż uprzednio miewała już epizody pokrzywki i/lub obrzęku naczynioruchowego między innymi po spożyciu curry z pieczarkami (podobnie jak w tym przypadku) oraz owoców granatu i niektórych leków. U pacjentki stwierdzono silnie dodatnie wyniki SPT z ekstraktem z grzybów gotowanych, gotowanych na parze oraz suszonych. Jednocześnie nie zostały wykryte żadnych IgE swoiste. Metodą filtracji żelowej ekstraktu z grzybów na Sephadex G-25 wykazano obecność alergenu o niskiej masie cząsteczkowej (< 1 kDa), który następnie został zidentyfikowany metodą GC-MS (chromatografia gazowa ze spektrometrią mas) jako mannitol. Ta sama grupa badaczy opisała również inny przypadek reakcji nadwrażliwości na mannitol naturalnie występujący w owocach granatu (*Punica granatum*) [52].

Izomalt (E 953)

Izomalt jest mieszaniną polioli 1-O-a-D-glukopiranozylo-D-mannitol i 6-O-a-D-glukopiranozylo-D-sorbitol. Nazywany jest również izomaltulozą lub uwodornioną palatynozą. Izomalt naturalnie występuje w przyrodzie. Jest otrzymywany z sacharozy ma drodze dwuetapowej syntezy. Jest to związek niskoenergetyczny (2,0 kcal/g), niepróchnicogeny i niskoglikemiczny. Izomalt w przewodzie pokarmowym ulega hydrolizie do glukozy, sorbitolu i mannitolu. Jest powoli i tylko częściowo trawiony i wchłaniany w górnym odcinku przewodu pokarmowego. Niestrawiony i/lub niewchłonięty izomalt jest fermentowany w okrężnicy przez mikroflorę jelitową. Szacuje się, że jedynie około 10% izomaltu ulega wchłanianiu [2,7,53,54].

Izomalt, poza funkcją słodzącą, jest stosowany także jako substancja przeciwzbrylająca i wypełniająca. Dodawany jest do bezalkoholowych napojów bez dodatku cukru, dietetycznych produktów mlecznych, soków owocowych o obniżonej kaloryczności, deserów, wyrobów cukierniczych, gumy do żucia, piwa bezalkoholowego, dżemów, marmolad, galaretek, wafli, pieczywa, śniadaniowych przetworów zbożowych, musztardy, sosów i leków [55,56]. Nadmierne spożycie tego polioliu może wywołać efekt przeczyszczający.

Nie opisano jednak żadnych przypadków nadwrażliwości i/lub alergii związanej ze spożyciem izomaltu.

Syrop poliglucitolowy (E 964)

Syrop poliglucitolowy jest mieszaniną polioli zawierającą sorbitol, maltitol oraz poliole o wyższej masie cząsteczkowej. Nazywany bywa również mieszaniną hydrolizatów uwodnionej skrobi (HSH). Jego metabolizm i wpływ na organizm jest zależny od działania poszczególnych składników tego słodzika [2,57].

Maltitol (E965)

Maltitol (4-O- α -glukopiranozylo-D-sorbitol) jest alkoholem cukrowym (poliolem) wytwarzanym przez uwodornienie maltozy otrzymanej ze skrobi. Jest często używany jako niekaloryczny słodzik, ponieważ zawiera połowę kalorii sacharozy (cukru stołowego). Jest również stosowany jako zaróbka w lekach, plastyfikator w kapsułkach żelatynowych i emolient. Wartość energetyczna maltitolu wynosi około 2,1 kcal/g. Maltitol jest wchłaniany w 40% w jelicie cienkim, a pozostała część jest fermentowana w okrężnicy [2,34].

W literaturze dostępne jest tylko jedno doniesienie o reakcji nadwrażliwości na maltitol. W 2017 roku Rodríguez Trabado i wsp. [58] przedstawili przypadek 60-letniego mężczyzny u którego wystąpił ostry epizod duszności, zaczerwienienia twarzy i niedrożności gardła natychmiast po polizaniu cukierka słodzonego maltitolem. Objawy cofnęły się samistnie około 15 minut po wypluciu cukierka. Wyniki punktowych testów skórnych zarówno z cukierkiem jak i maltitolem były negatywne, podobnie jak SPT z serią podstawowych alergenów pokarmowych. Wykonano test BAT z roztworami maltitolu o stężeniu 100 μ g/ml i 1000 μ g/ml, w obydwu przypadkach uzyskując wyniki dodatnie, wzrastające zależnie od stężenia. Autorzy sklasyfikowali zdarzenie jako rzekomo-anafilaktyczną reakcję wywołaną maltitolem.

Laktitol (E 966)

Laktitol (4-O- β -D-galaktopiranozylo-D-glucitol) znany jest też pod nazwami laktozytol i laktit (laktyt), to syntetyczny polioli, nie występujący naturalnie w przyrodzie. Bezwodny laktitol ma formę kryształów, zaś postać uwodniona to roztwór o słodkim smaku. Jest bardzo dobrze rozpuszczalny w wodzie i odporny na działanie wysokich temperatur. Wartość kaloryczna laktitolu wynosi 2,0 kcal/g [2,7,34].

Spożyty laktitol w zasadzie nie jest wchłaniany w przewodzie pokarmowym. Szacuje się, że prawie 98% laktytu pochodzącego z pożywienia trafia do okrężnicy, gdzie ulega przemianom pod wpływem działania mikroflory jelitowej (*Lactobacillus spp.* oraz *Bifidobacteria*), dla której stanowi pożywkę [2,34].

Laktitol jest stosowany w różnych produktach dietetycznych o obniżonej kaloryczności, szczególnie w wyrobach cukierniczych i ciastkarskich (ze względu na stabilność w wysokich temperaturach) [55].

Laktitol jest również uznanym związkiem o własnościach prebiotycznych.

Jest także stosowany jako substancja pomocnicza w niektórych lekach. Jako związek osmotycznie czynny laktitol wykorzystywany jest w preparatach przeczyszczających w profilaktyce lub leczeniu zaparc [59-60].

Spożycie większych dawek laktitolu może powodować wzdęcia i biegunki. Na laktitol wydają się być bardziej

wrażliwe osoby, u których występuje nietolerancja laktozy. Zjawisko to zostało zbadane przez Soontornchai i wsp. [61], którzy przy pomocy testu wodorowego z laktozą i laktitolem w różnych dawkach ocenili tolerancję tego poliolu w grupie 39 zdrowych ochotników (11 mężczyzn i 28 kobiet) pochodzenia tajskiego.

Nie opisywano żadnych przypadków reakcji alergicznych po spożyciu laktitolu.

Okasaki i wsp. [62] na modelu zwierzęcym, z wykorzystaniem świnek morskich i myszy przetestowali laktitol pod kątem antygenowości. Nie stwierdzili oni żadnych ogólnoustrojowych reakcji anafilaktycznych u świnek morskich, wstępnie uczulonych na drodze iniekcji podskórnej, czystym laktitolem lub laktitolem w połączeniu z kompletnym adiuwantem Freund'a (FCA). Nie udało się także wywołać heterologicznej, pasywnej, skórnej reakcji anafilaktycznej u szczurów, którym podano surowice pochodzące od myszy uczulonych dootrzewnowo laktitolem czystym lub w połączeniu z 3% żelem wodorotlenku glinu. Również surowice pobrane od myszy uczulonych podskórnie za pomocą laktitolu w połączeniu z FCA nie wywoływały biernych reakcji hemaglutynacji. Otrzymane przez Okasaki i wsp. [62] wyniki pozwalają wnioskować, że laktitol nie wydaje się posiadać własności antygenowych.

Ksylitol (E 967)

Ksylitol (ksylit) to krystaliczna, biała substancja, o własnościach higroskopijnych, bezwonna, o bardzo słodkim smaku i wysokiej temperaturze topnienia (92-96°C), dobrze rozpuszczalna w wodzie. Nie podlega procesowi karmelizacji. Charakteryzuje się on słodkością porównywalną z sacharozą, bez nieprzyjemnego posmaku. Dostarcza 40% mniej kalorii niż sacharoza (2,4 kcal/g) [63]

Ksylitol naturalnie występuje w większości roślin szczególnie w owocach, liściach i grzybach, choć jego zawartość nie przekracza 1%. Bywa nazywany cukrem brzoźowym. Ksylitol jest słabo wchłaniany w przewodzie pokarmowym w 25-50%. Znaczna część tego związku przechodzi do jelita grubego, gdzie stanowi pożywkę dla mikroflory jelitowej. Zaliczany jest do prebiotyków.

Metabolizm bakteryjny ksylitolu skutkuje wytwarzaniem dwutlenku węgla, co może być przyczyną wzdęć i dyskomfortu w obszarze przewodu pokarmowego, szczególnie po spożyciu większych ilości tego słodzika. Dawka tolerowana ksylitolu wynosi 100 g na dzień dla osoby dorosłej [2,34,63-65].

Ksylitol na skalę przemysłową otrzymuje się poprzez redukcję ksyozy (pochodzącej z hemicelulozy) przy udziale drożdży *Candida guilliermondii*, albo poprzez ekstrakcję wodą z drewna brzoźowego [2,34,63-65].

Ksylitol jest wykorzystywany jako składnik past do zębów i gum do żucia. Nie ulega on fermentacji w jamie ustnej, dlatego też nie może być przekształcany do kwasów przez bakterie bytujące w jamie ustnej, m.in. *Streptococcus mutans*. Jednocześnie ksylitol przeciwdziała rozwojowi *S. mutans* w ślinie, jak również płytce nazębnej. Ksylitol przywraca właściwą równowagę zasadowo-kwasową w jamie ustnej, a zasadowe środowisko nie sprzyja rozwojowi bakterii chorobotwórczych [66-69].

Ksylitol podawany w postaci sprayu, płukanek, wlewów, maści lub kremów, wydaje się być skutecznym środkiem wspomagającym leczenie wielu chorób oraz lokalnych zmian zapalnych o podłożu alergicznym i/lub niealergicznym, jak np. alergiczny nieżyt nosa [70-72], zapalenie ucha środkowego u dzieci [73-74], przewlekle niealergiczne zapalenie zatok i śluzówki nosa [75-76], atopowe zapalenie skóry [77-79] oraz zakażenia skóry wywołane opornymi szczepami bakterii, w tym *Staphylococcus aureus* [80].

Warto także wspomnieć, iż dostępne są doniesienia o pilotażowych badaniach roli ksylitolu jako środka wspomagającego eliminację wirusa SARS-Cov-2 z organizmu [81] oraz wspomagającego proces odzyskiwania węchu u osób, u których na skutek infekcji tym patogenem nastąpiła utrata powonienia [82].

Działania niepożądane po spożyciu ksylitolu są z reguły łagodne i najczęściej obejmują biegunkę i uczucie niestrawności, co wynika z procesu jego pasażowania w przewodzie pokarmowym. Dostępny jest jeden opis natychmiastowej reakcji anafilaktycznej związanej ze spożyciem żywności zawierającej ksylitol. Okamoto i wsp. [83] przedstawili przypadek 2-letniej dziewczynki, u której wystąpiły epizody anafilaktyczne, po spożyciu cukierka musującego zawierającego 400 mg ksylitolu. Trzydzieści minut po konsumpcji u dziecka wystąpiło zaczerwienienie twarzy, kaszel i świszczący oddech. Wykonano punktowy test skórny z ksylitolem (10 mg/ml ksylitolu rozpuszczonego w soli fizjologicznej); wynik był pozytywny oraz przeprowadzono testy aktywacji bazofila roztworami ksylitolu o stężeniu 0,16 mg/ml i 1,6 mg/ml. W testach BAT uzyskano odpowiedź pozytywną z widocznym efektem zależności od dawki. U dziecka rozpoznano nadwrażliwość na ksylitol typu natychmiastowego.

Hanakawa i wsp. [84] przedstawili przypadek pacjenta, u którego w wyniku alergii kontaktowej na gumę do żucia zawierającą ksylitol wystąpiły nadżerki jamy ustnej. Nadwrażliwość typu opóźnionego na ksylitol została potwierdzona dodatnimi wynikami testów płatkowych z tym słodzikiem.

Erytrytol (E 968)

Erytrytol (E 968; 1,2,3,4-butanetetrol) to 4-węglowy alkohol cukrowy otrzymywany z glukozy przez fermentację. Ma delikatny słodki smak i zerowa wartość kaloryczną. Jest wykorzystywany do pieczenia i gotowania, redukując w ten sposób kaloryczność przygotowywanych potraw. Jest używany do słodzenia napojów i przekąsek.

Erytrytol nie powoduje próchnicy zębów. Erytrytol występuje naturalnie w niektórych produktach spożywczych (grzyby, arbuzy, gruszki, winogrona, wino, piwo, sos sojowy, ser) na poziomie do 0,13% [85].

Nadwrażliwość na erytrytol

Dostępnych jest kilka doniesień literaturowych, w których zgłoszono przypadki nadwrażliwości na erytrytol.

Mori i wsp. [86] opisali przypadek 6-letniego chłopca, u którego wystąpiły trzy epizody anafilaktyczne o nieznanej



przyczynie. Po spożyciu dużej ilości gumy do żucia rozwinął się obrzęk powiek i świszczący oddech. Po dwukrotnym wypiciu niskokalorycznego napoju z galaretką doznał obrzęku powiek, wymiotów, świszczącego oddechu, kaszlu i pokrzywki, co wymagało podania epinefryny. Ponieważ wszystkie pokarmy, po których rozwinęła się reakcja anafilaktyczna zawierały erytrytol, wysunięto podejrzenie alergii na ten słodzik. U chłopca przeprowadzono szereg badań w tym wykonano testy skórne (SPT), testy aktywacji bazofofil (BAT) oraz próby prowokacji doustnej. SPT wykonano z użyciem proszku galaretki, którą pacjent wcześniej spożył (stężenie erytrytolu w galaretkce wynosiło 35 mg/ml), oraz stosując pięć roztworów erytrytolu w 0,9% soli fizjologicznej w stężeniach 1, 10, 100, 200 i 300 mg/ml. Wynik dodatni (bąbel o średnicy 4,5 mm) uzyskano dla roztworu o stężeniu 300 mg/ml. BAT wykonano z roztworami erytrytolu w stężeniach 5, 0,5 i 0,05 mg/ml. Oceniano ekspresję CD203c na bazofofilach (CD3-/CD294+). Wynik testu był negatywny - erytrytol nie zwiększał ekspresji CD203c na bazofofilach pacjenta. Doustną prowokację pokarmową przeprowadzono stosując erytrytol w początkowej dawce 250 mg, którą podwajano co 30 minut. 20 min po zażyciu 1 g erytrytolu u pacjenta wystąpił obrzęk powiek, opuchlizna warg i kaszel ze świszczącym oddechem. Ostatecznie u dziecka rozpoznano alergię na erytrytol.

Kim i wsp. [87] opisali przypadek 36-letniej kobiety, która dwukrotnie doświadczyła anafilaksji (spadek ciśnienia, duszność, pokrzywka) po spożyciu różnych brzoskwiniowych napojów dietetycznych słodzonych erytrytolem. U pacjentki wykonano testy skórne ze wskazanymi napojami, innym napojem brzoskwiniowym (bez erytrytolu) oraz erytrytolem (w stężeniu : 2 mg/ml, 20 mg/ml i 200 mg/ml). Wyniki dodatnie (średnica bąbla > 3 mm) uzyskano dla obydwu napojów dietetycznych oraz erytrytolu. Wykonano również oznaczenie swoistych przeciwciał IgE dla alergenów brzoskwini, nie uzyskując wyników dodatnich. U pacjentki zdiagnozowano anafilaksję na erytrytol.

Harda i wsp. [88] opisali przypadek 18-letniej kobiety, która trzykrotnie doznała anafilaksji po zjedzeniu deserów słodzonych erytrytolem. Podczas pierwszego epizodu (ciasto czekoladowe) doznała pokrzywki systemowej. Za drugim razem (galaretka zawierającej 11 g erytrytolu) wystąpiła utrata przytomności poprzedzona systemową pokrzywką i silnym bólem brzucha. Podczas trzeciego epizodu (lody) rozwinęła się pokrzywka ogólnoustrojowa z towarzyszącą dusznością. Wyniki skórnych testów punktowych z erytrytolem rozpuszczonym w wodzie destylowanej wykonanych u pacjentki były negatywne (nawet przy stężeniu erytrytolu 200 mg/ml). Przeprowadzona prowokacja doustna dała wynik pozytywny (bąble, obrzęk powiek, dyskomfort w jamie ustnej i kaszel) 13 minut po przyjęciu 1,1 g erytrytolu. U pacjentki wykonano test BAT z erytrytolem w różnych stężeniach (0,1 mg/ml; 1 mg/ml; 10 mg/ml), który wykazał niewielką, ale widoczną ekspresję powierzchniową CD203c na bazofofilach pacjenta indukowaną przez erytrytol w sposób zależny od stężenia. Badacze ci na podstawie tych obserwacji zdiagnozowali u pacjentki alergię typu natychmiastowego wywołaną przez erytrytol.

Shirao i wsp. [89] opisali przypadek 11-letniego chłopca, który kilkakrotnie doświadczył anafilaksji po spożyciu różnych dietetycznych pokarmów słodzonych erytrytolem. U dziecka przeprowadzono szereg badań, w tym próbę prowokacji doustnej, podwójnie zaślepioną, kontrolowaną placebo (DBPCFC) z erytrytolem, punktowe testy skórne ze słodzikami zawierającymi erytrytol oraz z roztworem erytrytolu w wodzie (w stężeniach 2 mg/ml, 20 mg/ml i 200 mg/ml). We wszystkich próbach uzyskano wyniki dodatnie, zależne od stężenia. Ponadto wykonano test BAT uzyskując zwiększoną ekspresję CD203c na bazofofilach pacjenta pod wpływem erytrytolu.

Kurihara i wsp. [90] Przedstawili przypadek 5-letniego chłopca, który doświadczył anafilaksji po spożyciu galaretki zawierającej erytrytol. Test punktowy z galaretką dał wynik ujemny. Wyniki SPT z erytrytolem w różnych stężeniach również były negatywne (nawet w stężeniu 300 mg/ml). Nieznacznie dodatni był wynik testu śródskórnego z erytrytolem w stężeniu 0,1 mg/ml i wyraźnie dodatni przy stężeniu 1 mg/ml. Uzyskano dodatni wynik testu BAT z erytrytolem w stężeniu od 40 do 4000 µg/ml, z subtelną zależnością dawka-odpowieź. Ostatecznie rozpoznanie alergii na erytrytol u chłopca potwierdzono w teście doustnej prowokacji 3 g erytrytolu. Przyjęcie tej dawki słodzika przez dziecko wywołało u niego kaszel, pokrzywkę, obrzęk, świszczący oddech i hipoksemię.

Sugiura i wsp. [91] opisali przypadek 8-letniej dziewczynki, u której trzykrotnie doszło do rozwoju ciężkiej reakcji anafilaktycznej po spożyciu różnych przekąsek i napojów, których wspólnym składnikiem był erytrytol. Nadwrażliwość na ten słodzik została potwierdzona punktowymi testami skórnymi z erytrytolem. Zaobserwowano również, zależny od stężenia erytrytolu, wzrost ekspresji CD203c na powierzchni bazofofil w teście BAT.

Mechanizm reakcji alergicznej na słodziki

Jak wynika z przytoczonych opisów przypadków alkoholowe cukrowe mogą być przyczyną reakcji nadwrażliwości o różnym stopniu nasilenia objawów. Zazwyczaj są to reakcje o gwałtownym przebiegu, rozpoczynające się w ciągu kilku minut od przyjęcia polioliu w postaci czystego roztworu lub obecnego w dowolnym produkcie spożywczym, kosmetycznym, farmaceutycznym lub innym. Mechanizmy tych reakcje nie są do końca wyjaśnione. Prawdopodobnie się wydaje również, iż zaangażowanych jest tu kilka różnych procesów.

Jednym z najszerzej zbadanych mechanizmów wywołania reakcji nadwrażliwości przez alkohole cukrowe jest IgE-zależny charakter reakcji. Istnieje wiele przesłanek przemawiających za tym typem mechanizmu. Jedną z nich jest natychmiastowy charakter reakcji. Teoria ta budzi pewne kontrowersje ze względu na to, iż poliiole są to związki drobnocząsteczkowe, a co za tym idzie nie spełniają warunków koniecznych do wzbudzenia odpowiedzi immunologicznej. Większość substancji, które mogą wywołać natychmiastowe reakcje alergiczne, ma wystarczająco dużą masę cząsteczkową, aby wywołać reakcję immunologiczną. Natomiast małe cząsteczki, takie jak leki lub naturalnie występujące cząsteczki bioaktywne, np. poliiole, których masa cząsteczkowa nie przekracza 1 kD nie są rozpoznawane przez limfocyty T dopóki

nie zostaną sprzężone z nośnikiem białkowym. O takich cząsteczkach mówi się, że są haptenami. Hapteny związane z nośnikiem białkowym stają się immunogenne [92].

Istnieją badania potwierdzające, iż niektóre poliole mogą pełnić funkcję haptenu. Sreenath i wsp. [93], stosując jako immunogen redukcyjnie aminowany produkt D-ksylozy skoniugowanej z albuminą surowicy bydłowej (BSA) uzyskali koniugat ksylitol-BSA, którym z dobrym efektem immunizowali króliki. Podobne wyniki uzyskano dla erytrytolu [94] i mannitolu [95,96].

Hegde i Venkatesh [97] z powodzeniem zastosowali również w skórnych testach punktowych koniugaty mannitolu z nośnikami białkowymi.

Badacze ci, posługując się autorskimi testami ELISA, wykryli również obecność przeciwciał swoistych IgE dla mannitolu w surowicy pacjenta, u którego podejrzewali reakcję nadwrażliwości na mannitol. W ich opinii stanowi to ewidentny dowód na IgE-zależny charakter nadwrażliwości na alkohole cukrowe.

Także wyniki testów BAT z cukrolami wydają się potwierdzać IgE-zależny charakter tych reakcji. Sugiura i wsp. [91] uzyskali dodatni wynik testu BAT z erytrytolem u pacjenta z podejrzeniem reakcji nadwrażliwości na erytrytol. Następnie usunęli bazofile pacjenta zostały poddane procedurze mającej na celu usunięcie z ich powierzchni przypuszczalnie znajdujących się tam cząsteczek IgE. Tak zmodyfikowane bazofile ponownie poddano stymulacji erytrytolem z zachowaniem identycznych stężeń i warunków reakcji jak poprzednio. Wyniki pozostały jednak negatywne. Wyniki uzyskane przez Sugiura i wsp. [91] wskazują na IgE zależny charakter reakcji nadwrażliwości na erytrytol.

Podobne wyniki uzyskali również Sugiura i wsp. [98]. Badacze ci uzyskali dodatnie wyniki BAT stymulując erytrytolem bazofile 11-letniej dziewczynki z kilkukrotnymi epizodami reakcji nadwrażliwości na erytrytol. Także w tym przypadku usunięcie IgE z powierzchni granulocytów zasadochłonnych powodowało, iż komórki te nie ulegały pobudzeniu pod wpływem erytrytolu. Z kolei ponowne uczulenie bazoili własnym osoczem pacjentki przywracało wrażliwość tych komórek na ten alkohol cukrowy.

Mechanizm IgE-zależny prawdopodobnie nie jest jedynym jaki odpowiada za reakcje nadwrażliwości na poliole. Mori i wsp. [86] przedstawili przypadek 6-letniego chłopca z anafilaksją indukowaną erytrytolem z dodatnim skórnym

testem punktowym i ujemnym testem aktywacji bazofiliów. Według tych badaczy sytuacja, w której wyniki SPT z erytrytolem są dodatnie a testu BAT ujemne sugeruje, że może istnieć również szlak niezależny od IgE, który indukuje nadwrażliwość na erytrytol.

Możliwe zatem jest istnienie więcej niż jednej drogi wywoływania reakcji nadwrażliwości przez poliole, co z pewnością wymaga dalszych badań.

Diagnostyka

Nie ma dostępnych komercyjnych, standaryzowanych testów IVD do oznaczania swoistych IgE dla poliole. Autorzy przedstawionych opracowań, jeśli wykonywali tego typu oznaczenia, to posługiwali się testami autorskimi. Zasadniczo na podstawie przytoczonych badań wydaje się, iż zastosowanie w diagnostyce reakcji nadwrażliwości na poliole mają różnego rodzaju testy skórne (punktowe, naskórkowe i śródskórne) oraz próby prowokacji doustnej.

W przypadku badań in vitro najlepszą metodą wydają się być testy aktywacji bazofili (BAT) z minimum dwoma stężeniami testowanego poliolu oraz zastosowaniem długiego czasu stymulacji alergenem.

Zastosowanie testu BAT w praktyce klinicznej jest jednak znacznie ograniczone ze względu na to, iż poliole standaryzowane do wykonania tej procedury nie są dostępne.

Podsumowanie

Pomimo założonego bezpieczeństwa alkoholi słodzących wiadomym jest, że poliole należą do substancji łatwo fermentujących, o wysokim potencjale osmotycznym, słabo wchłanianych w przewodzie pokarmowym, które określa się jako FODMAP. Substancje te, szczególnie spożyte w nadmiarze lub przez osoby nadmiernie na nie wrażliwe, mogą powodować wzdęcia i biegunki oraz nasilać objawy zespołu jelita drażliwego (IBS). Warto wspomnieć, że w łagodzeniu objawów IBS dużą rolę odgrywa dieta o małej zawartości tego typu substancji. W sytuacjach wystąpienia reakcji nadwrażliwości, szczególnie pod postacią ciężkiej reakcji systemowej, gdy czynnik sprawczy pozostaje nieokreślony lub jest wątpliwy warto jednak wziąć pod uwagę możliwość, iż jest to reakcja wywołana właśnie przez obecne w żywności lub lekach poliole. ■

Piśmiennictwo: 1. Kowalska D, Gruczyńska E, Bryś J. Mleko matki – pierwsza żywność w życiu człowieka. *Probl Hig Epidemiol.* 2015;96(2):387-398. 2. Ciekarska A, Lesiów T. Aspekty prawne związane ze stosowaniem substancji słodzących, w tym poliole. *NAUKI INŻYNIERSKIE I TECHNOLOGIE.* 2020;36:27-56. 3. <https://sip.lex.pl/akty-prawne/dzienniki-UE/rozporzadzenie-1333-2008-w-sprawie-dodatkow-do-zywnosci-67839506> 4. Morrison R. T., Boyd R. N. *Chemia organiczna.* PWN, Warszawa, 1997, T2. Rozdz. 34. 5. Drzewiecka A. Sztuczne i naturalne środki słodzące. *Kosmetologia Estetyczna.* 2016;4(5):365-369. 6. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 22 listopada 2010; Rozporządzenie Komisji (UE) nr 1049/2012 7. *Sweeteners and Sugar Alternatives in Food Technology* pod redakcją Kay O'Donnell, Malcolm Kearsley, 2012 by John Wiley & Sons, Ltd 8. Kowalowski P, Kowalowska M, Stanowska K, Burczyk J. Naturalne środki słodzące w świetle dopuszczalności ich spożycia w Polsce i krajach Unii Europejskiej. *Postępy Fitoterapii.* 2004;1:4-9. 9. Waszkiewicz-Robak B. Substancje słodzące. W: F. Swiderski (red.), *Żywność wygodna i żywność funkcjonalna.* Warszawa: WNT (2018). 10. Venkatesh YP, Sreenath K. *Allergenicity and Immunogenicity of SugarAlcohols.* In: *Chocolate, Fast Foods and Sweeteners: Consumption.* ISBN: 978-1-60876-325-2 Editor: Marlene R. Bishop © 2010 Nova Science Publishers, Inc. 11. Szulc-Musiol B, Jankowski A. Wpływ alkoholi cukrowych na dostępność farmaceutyczną ketoprofenu z tabletek. *Farm Pol.* 2010;66(6):385-388. 12. Ferrari Cervi V, Parcianello Saccol C, Henrique Marcondes Sari M i wsp. Pullulan film incorporated with nanocapsules improves pomegranate seed oil anti-inflammatory and antioxidant effects in the treatment of atopic dermatitis in mice. *Int J Pharm.* 2021;609:121144. 13. Berni Canani R, Pezzella V, Amoroso A, Cozzolino T, Di Scala C, Passariello A. Diagnosing and Treating Intolerance to Carbohydrates in Children. *Nutrients.* 2016;8(3):157. 14. Hyams JS. Sorbitol intolerance: an unappreciated cause of functional gastrointestinal complaints. *Gastroenterology.* 1983;84(1):30-33. 15. Corazza GR, Strocchi A, Rossi R, Sirola D, Gasbarrini G. Sorbitol malabsorption in normal volunteers and in patients with coeliac disease. *Gut.* 1988;29(1):44-48. 16. Valeur J, Oines E, Morken MH, Holst JJ, Berstad A. Plasma glucagon-like peptide 1 and peptide YY levels are not altered in symptomatic fructose-sorbitol malabsorption. *Scand J Gastroenterol.* 2008;43(10):1212-1218. 17. Evans PR, Piesse C, Bak YT, Kellow JE. Fructose-sorbitol malabsorption and symptom provocation in irritable bowel syndrome: relationship to enteric hypersensitivity and dysmotility. *Scand J Gastroenterol.* 1998;33(11):1158-1163. 18. Ledochowski M, Widner B, Bair H, Probst T, Fuchs D. Fructose- and sorbitol-reduced diet improves mood and gastrointestinal disturbances in fructose malabsorbers. *Scand J Gastroenterol.* 2000;35(10):1048-52. 19. Mishkin D, Sablauskas L, Yalovsky M, Mishkin S. Fructose and sorbitol malabsorption in ambulatory patients with functional dyspepsia:

Prace nadesłano
1.09.2022
Zaakceptowano do
druku 28.09.2022

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

Autor korespondujący:
Dr n. med. Kinga Lis

Katedra Alergologii, Immunologii
Klinicznej i Chorób Wewnętrznych
CM w Bydgoszczy UMK

w Toruniu
Ul. K. Ujejskiego 75

85-164 Bydgoszcz

Tel. 52 36 55 552

e-mail: kinga.lis@cm.umk.pl



comparison with lactose maldigestion/malabsorption. *Dig Dis Sci.* 1997;42(12):2591-8. **20.** Schäfer C. Lebensmittelunverträglichkeiten durch Enzymdefekte und Zuckerverwertungsstörungen: Laktoseintoleranz und Co [Food intolerances caused by enzyme defects and carbohydrate malassimilations : Lactose intolerance and Co]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* 2016;59(6):764-770. **21.** Heizer WD, Southern S, McGovern S. The role of diet in symptoms of irritable bowel syndrome in adults: a narrative review. *J Am Diet Assoc.* 2009;109(7):1204-1214. **22.** Onyimba F, Crowe SE, Johnson S, Leung J. Food Allergies and Intolerances: A Clinical Approach to the Diagnosis and Management of Adverse Reactions to Food. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2021;19(11):2230-2240.e1. **23.** Rathel M, Weidenhiller M, Hagel AF *wsp.* The malabsorption of commonly occurring mono and disaccharides: levels of investigation and differential diagnoses. *Dtsch Arztebl Int.* 2013;110(46):775-82. **24.** Karhunen P, Härtel G, Kivikangas V, Reinikainen M. Reaction to iron sorbitol injection in three cases of malabsorption. *Br Med J.* 1970;2(5708):521-522. **25.** Saussy K, Couvillion M, Holcomb K. Allergic contact dermatitis from sorbitans in beer and bread. *Cutis.* 2019;104(3):184-186. **26.** Coloe J, Zirwas MJ. Allergens in corticosteroid vehicles. *Dermatitis.* 2008;19(1):38-42. **27.** Asarch A, Scheinman PL. Sorbitan sesquiolate: an emerging contact allergen. *Dermatitis.* 2008;19(6):339-341. **28.** Asarch A, Scheinman PL. Sorbitan sesquiolate, a common emulsifier in topical corticosteroids, is an important contact allergen. *Dermatitis.* 2008;19(6):323-327. **29.** Zesch A. Adverse reactions of externally applied drugs and inert substances. *Derm Beruf Umwelt.* 1988;36(4):128-133. **30.** Sandhu VK, Huang CM, DeKoven JG. A case of contact urticaria to sorbitan sesquiolate in topical corticosteroids. *Contact Dermatitis.* 2022;86(5):436-437. **31.** Hardy MP, Maibach HI. Contact urticaria syndrome from sorbitan sesquiolate in a corticosteroid ointment. *Contact Dermatitis.* 1995;32(2):114. **32.** Mallon E, Powell SM. Sorbitan sesquiolate--a potential allergen in leg ulcer patients. *Contact Dermatitis.* 1994;30(3):180-1. **33.** Conde C, Silva P, Agasse A, Lemoine R, Delrot S, Tavares R *et al.* Utilization and transport of mannitol in *Olea europaea* and implications for salt stress tolerance. *Plant Cell Physiol.* 2007;48:42-53. **34.** Grembecka M. Natural sweeteners in a human diet. *Rocz Panstw Zakl Hig.* 2015;66(3):195-202. **35.** Livesey G. Health potential of polyols as sugar replacers, with emphasis on low glycaemic properties. *Nutr Res Rev.* 2003;16(2):163-191. **36.** Mohr T, Schwarz T, Mackert P. J. (2003) Method for producing mannitol. US6649754; **37.** <https://patentimages.storage.googleapis.com/98/10/0e/1e810efaf0b7d4/US6649754.pdf> (17.07.2022) **38.** Bringer-Meyer S., Hemmerling C., Kaup B., Sahn H., Walter M., Wullbrandt D. (2005) Method and microorganism for the production of D-mannitol. EP1549744 A1 **39.** Järvinen KM, Konstantinou GN, Pilapil M, *et al.* Intestinal permeability in children with food allergy on specific elimination diets. *Pediatr Allergy Immunol.* 2013;24(6):589-595. **40.** <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2018/04/wms-GINA-2018-report-V1.3-002.pdf> (17.07.2022) **41.** Backer V. Mannitol and the mechanisms behind bronchoconstriction. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;144(4):931-932. **42.** Caballero ML, Quirce S. Immediate Hypersensitivity Reactions Caused by Drug Excipients: A Literature Review. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2020;30(2):86-100. **43.** Calogiuri GF, Muratore L, Nettis E *wsp.* Immediate-type hypersensitivity reaction to Mannitol as drug excipient (E421): a case report. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2015;47(3):99-102. **44.** Spaeth GL, Spaeth EB., Spaeth PG, Lucier A C. Anaphylactic reaction to mannitol. *Archives of Ophthalmology.* 1967;78:583-584. **45.** Schmid P, Wüthrich B. Perianaesthetic anaphylactoid shock due to mannitol. *Allergy.* 1992;47:61-62. **46.** Biro P, Schmid P, Wüthrich B. A life-threatening anaphylactic reaction following mannitol. *Anaesthesist.* 1992; 41:130-133. **47.** Ackland SP, Hillcoat BL. Immediate hypersensitivity to mannitol: A potential cause of apparent hypersensitivity to cisplatin. *Cancer Treatment Reports.* 1985;69:562-563. **48.** Jain SS, Green S, Rose M. Anaphylaxis following intravenous paracetamol: the problem is the solution. *Anaesth Intensive Care.* 2015;43(6):779-781. **49.** Lightner DD, De Braganca K, Gilheeny SW, Khakoo Y, Kramer K, Balas M. A case of mannitol hypersensitivity. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2013;35(7):e274-e275. **50.** Siahaan AM, Fithrie A. Acute hypersensitivity to mannitol: a case report. *IOP Conf. Series: Earth and Environmental Science* 125 (2018) 012222 doi:10.1088/1755-1315/125/1/012222 **51.** Hegde VL, Das JR, Venkatesh YP. Anaphylaxis caused by the ingestion of cultivated mushroom (*Agaricus bisporus*): identification of allergen as mannitol. *Allergol Int.* 2002;51(2):121-129. **52.** Hegde VL, Mahesh PA, Venkatesh YP. Anaphylaxis caused by mannitol in pomegranate. *Allergy Clin Immunol Intern.* 2002;14:37-39. **53.** Gostner A, Blaut M, Schäffer V, Koziarowski G, Theis S, Klingenberg M, Dombrowski Y, Martin D, Ehrhardt S, Taras D, Schwierz A, Kleessen B, Lührs H, Schaubert J, Dorbath D, Menzel T, Schepbach W. Effect of isomalt-consumption on faecal microflora and colonometabolism in healthy volunteers. *Br J Nutr.* 2006;95(1):40-50. **54.** Livesey G. Health potential of polyols as sugar replacers, with emphasis on low glycaemic properties. *Nutr Res Rev.* 2003;16(2):163-91. **55.** Górecka D, Korczak J, Borowska-Parus A. Zastosowanie substancji słodzących w wyrobach ciastkarskich. *ŻYWNÓŚĆ. Nauka. Technologia. Jakość.* 2007;6(55):210-218. **56.** Linka WA, Golenia E, Zgoda MM, Kolodziejczyk MK. Zastosowanie półsyntetycznych polimerów w formułacji tabletek do ssania i żucia zawierających ekstrakt z szalwii i glukonian cynku. *Polim. Med.* 2014;44(4):237-245. **57.** EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS). Scientific Opinion on the use of Polyglycolic Syrup as a food additive on request from the European Commission. *EFSA Journal* 2009;7(12):1413. [21 pp.]. doi:10.2903/j.efsa.2009.1413 **58.** Rodríguez Trabado A, Cámara Hijón C, García-Trujillo JA *wsp.* Case of Immediate Hypersensitivity Reaction to Maltilol. *Case Rep Med.* 2017;2017:2127167. **59.** Śliżewska K, Nowak A, Barczyńska R, Libudzisz Z. Prebiotyki – definicja, właściwości, zastosowanie w przemyśle. *ŻYWNÓŚĆ. Nauka. Technologia. Jakość.* 2013;1(86):5-20. **60.** Ballongue J, Schumann C, Quignon P. Effect of lactulose and lactitol on colonic microflora and enzymatic activity. *Scand. J. Gastroenterol.* 1997;32 Suppl. 222:41-44. **61.** Soontornchai S, Sirichakwal P, Puawastien P *wsp.* in healthy Thai adults. *Eur J Nutr.* 1999;38(5):218-26. **62.** Okasaki K, Samejima H, Nagata R, Fujisawa H, Kimura K. [Antigenicity study on lactitol (NS-4)]. *J Toxicol Sci.* 1994;19 Suppl 3:499-505. Japanese. doi: 10.2131/jts.19.supplementiii.499. Erratum in: *J Toxicol Sci* 1995;20(2):172. **63.** Grembecka M. Ksylitol – rola w diecie oraz profilaktyce i terapii chorób człowieka BROMAT. CHEM. TOKSYKOL. 2015;3:340-343. **64.** Gałazka I, Klewicki R, Śliżewska K. ZDOLNOŚĆ WYBRANYCH SZCZEPÓW LACTOBACILLUS SP DO FERMENTOWANIA OLIGOSACHARYDÓW I OLIGOPOLIOLI O ZRÓŻNICOWANYM STOPNIU POLIMERYZACJI. *Żywność.* 2003;2(35)Supl:28-37. **65.** Baranowski D, Rutkowska J, Antoniewska A. Ksylitol – rola technologiczną i żywieniową. *Żywność. Nauka. Technologia. Jakość.* 2020;123(2):5-21. **66.** Chattopadhyay S, Raychaudhuri U, Chakraborty R. Artificial sweeteners – a review. *J. Food Sci. Technol.* 2014;51(4):611-621. **67.** Mäkinen KK. Sugar alcohol sweeteners as alternatives to sugar with special consideration of xylitol. *Med. Princ. Pract.* 2011;20:303-320. **68.** Sharma S, Shetty NJ, Upoor A. Evaluation of the clinical efficacy of potassium nitrate desensitizing mouthwash and a toothpaste in the treatment of dental hypersensitivity. *J Clin Exp Dent.* 2012;4(1):e28-33. **69.** Tvetman S. The evidence base for professional and self-care prevention-carries, erosion and sensitivity. *BMC Oral Health.* 2015;15 Suppl 1(Suppl 1):S4. **70.** Sanchez-Gonzalez M, Rizvi SA, Torres J, Ferrer G. A Randomized Controlled Pilot Trial to Test the Efficacy of Intranasal Chlorpheniramine Maleate With Xylitol for the Treatment of Allergic Rhinitis. *Cureus.* 2021;13(3):e14206. **71.** Rudmik L, Hoy M, Schlosser RJ, Harvey RJ *wsp.* Topical therapies in the management of chronic rhinosinusitis: an evidence-based review with recommendations. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2013;3(4):281-98. **72.** Dunn JD, Dion GR, McMains KC. Efficacy of nasal irrigations and nebulizations for nasal symptom relief. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013;21(3):248-51. **73.** Gattinara G, Picca M, Di Mauro G *wsp.* Updated Guidelines for the Management of Acute Otitis Media in Children by the Italian Society of Pediatrics: Prevention. *Pediatr Infect Dis J.* 2019;38(12S Suppl):S22-S36. **74.** Blazek-O'Neill B. Complementary and alternative medicine in allergy, otitis media, and asthma. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2005;5(4):313-8. **75.** Cingi C, Birdane L, Ural A, Oghan F, Bal C. Comparison of nasal hyperosmolar xylitol and xylometazoline solutions on quality of life in patients with inferior turbinate hypertrophy secondary to nonallergic rhinitis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2014;4(6):475-9. **76.** Hardcastle T, Jain R, Radcliff F *wsp.* The in vitro mucolytic effect of xylitol and dornase alfa on chronic rhinosinusitis mucus. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2017;7(9):889-896. **77.** Ikezawa Z, Komori J, Ikezawa Y *wsp.* A Role of Staphylococcus aureus, Interleukin-18, Nerve Growth Factor and Semaphorin 3A, an Axon Guidance Molecule, in Pathogenesis and Treatment of Atopic Dermatitis. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2010;2(4):235-46. **78.** Katsuyama M, Kobayashi Y, Ichikawa H *wsp.* A novel method to control the balance of skin microflora Part 2. A study to assess the effect of a cream containing farnesol and xylitol on atopic dry skin. *J Dermatol Sci.* 2005;38(3):207-13. **79.** Katsuyama M, Ichikawa H, Ogawa S, Ikezawa Z. A novel method to control the balance of skin microflora. Part 1. Attack on biofilm of Staphylococcus aureus without antibiotics. *J Dermatol Sci.* 2005 Jun;38(3):197-205. **80.** Akiyama H, Oono T, Huh WK *wsp.* Actions of farnesol and xylitol against Staphylococcus aureus. *Chemotherapy.* 2002;48(3):122-8. **81.** Ciprandi G, La Mantia I, Brunese FP, Varricchio A, Varricchio A. Hypertonic saline with xylitol and hyaluronate may shorten the viral shedding duration in asymptomatic COVID-19 positive subjects: a pilot study. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2021;35(3):1151-1154. **82.** Varricchio A, La Mantia I, Brunese FP, Ciprandi G. Smellrecovery in patients with COVID-19: an experience with nebulized nasal treatment. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2021;35(2):683-686. **83.** Okamoto K, Kagami M, Kawai M *wsp.* Anaphylaxis to xylitol diagnosed by skin prick test and basophil activation test. *Allergol Int.* 2019;68(1):130-131. **84.** Hanakawa Y, Hanakawa Y, Tohyama M *wsp.* Xylitol as a causative agent of oral erosive eczema. *Br J Dermatol* 2005;152:821-822. **85.** Munro IC, Berndt WO, Borzelleca JF, Flamm G, Lynch BS, Kennepohl E *wsp.* Erythritol: an interpretive summary of biochemical, metabolic, toxicological, and clinical data. *Food Chem Toxicol.* 1998;36:1139-1174. **86.** Mori S, Kurihara K, Inuo C. Case of a 6-year-old boy with anaphylaxis induced by erythritol with positive skin prick test and negative basophil activation test. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2022;18(1):28. **87.** Kim S, Yoo W, Park HK, Jo EJ. The First Case of Erythritol-Induced Anaphylaxis in Korea. *J Korean Med Sci.* 2022;37(10):e83. **88.** Harada N, Hiragun M, Mizuno M *wsp.* A Case of Erythritol Allergy Studied by Basophil Histamine Release and CD203c Expression In Vitro in Addition to a Challenge Test In Vivo. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2016;26(2):135-6. **89.** Shirao K, Inoue M, Tokuda R *wsp.* "Bitter sweet": a child case of erythritol-induced anaphylaxis. *Allergol Int.* 2013 Jun;62(2):269-71. **90.** Kurihara K, Suzuki T, Unno A *wsp.* Case of 5 year-old boy with anaphylaxis due to erythritol with negative prick test and positive intradermal test. 2013;62(11):1534-1540. **91.** Sugiura S, Kondo Y, Ito K *wsp.* A case of anaphylaxis to erythritol diagnosed by CD203c expression-based basophil activation test. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2013;111(3):222-223. **92.** Male, D., Brostoff, J., Roth, D. B. & Roitt, I. (2006). *Immunology*, 7th Edition (1-552). Amsterdam, The Netherlands: Elsevier. **93.** Sreenath K, Yeldur P. Reductively aminated D-xylitol-albumin conjugate as the immunogen for generation of IgG and IgE antibodies specific to D-xylitol, a haptenic allergen. *Bioconjug Chem.* 2007;18:1995e2003. **94.** Sreenath K, Prabhasankar P, Venkatesh YP. Generation of an antibody specific to erythritol, a non-immunogenic food additive. *Food Addit Conta.* 2006;23:861e9. **95.** Venkatesh YP, Hegde VL. A hypothesis for the mechanism of immediate hypersensitivity to mannitol. *Allergol Int.* 2003;52:165e70. **96.** Hegde VL, Venkatesh YP. Generation of antibodies specific to D-mannitol, a unique haptenic allergen, using reductively aminated D-mannose-bovine serum albumin conjugate as the immunogen. *Immunobiology.* 2007;212(2):119-128. **97.** Hegde VL, Venkatesh YP. Anaphylaxis to excipient mannitol: evidence for an immunoglobulin E-mediated mechanism. *Clin Exp Allergy.* 2004;34(10):1602-1609. **98.** Sugiura S, Kondo Y, Tsuge I *wsp.* IgE-dependent mechanism and successful desensitization of erythritol allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2016;117(3):320-321.e1.