

Histaminová intolerance

MUDr. Martin Fuchs

Immuno-flow, s. r. o., Praha

Histaminová intolerance (HI, HIT) může být označena rovněž jako enterální histaminóza nebo jako hypersenzitivita na orální/potravinový histamin. Jde o neschopnost degradace exogenního histaminu z důvodu zhoršené aktivity diaminooxidázy (DAO), což vede k příznakům z histaminového nadbytku. HI bychom měli chápat jen jako variabilní soubor příznaků, nejde ani o nozologickou jednotku, ani o syndrom. O diagnostice této metabolické poruchy rozhodují výhradně klinická kritéria spolu s prokazatelným efektem nízkohistaminové diety. Biomarkery nemají pro HI dostatečnou specifitu ani senzitivitu. Funkční i absolutní deficit DAO může být způsoben faktory genetickými, farmakologickými, anebo širokou heterogenní skupinou primárních enteropatií (sekundární HI).

Klíčová slova: histamin, histaminová intolerance, DAO, diaminooxidáza, nízkohistaminová dieta, potravinová intolerance.

Histamine intolerance

Histamine intolerance (HI, HIT) may also be referred to as enteral histaminosis or hypersensitivity to oral/food histamine. It is the inability to degrade exogenous histamine due to impaired diaminooxidase (DAO) activity, resulting in symptoms of histamine excess. HI should be understood as a variable set of symptoms, neither a nosological entity nor a syndrome. The diagnosis of this metabolic disorder is made solely on the basis of clinical criteria and the demonstrated effect of a low histamine diet. No biomarkers are available for HI specificity. Both functional and absolute DAO deficiency can be caused by genetic, pharmacological or a broad heterogeneous group of primary enteropathies (secondary HI).

Key words: histamine, histamine intolerance, DAO, diamine oxidase, low-histamine diet, food intolerance.

Histamin, metabolismus

Histamin, 2-(4-Imidazolyl)ethylamine (C₅H₉N₃), je biogenní (bioaktivní) amin, který se pomocí dekarboxylázy syntetizuje z aminokyseliny histidinu (1) (Obr. 1).

Tento klíčový amin se podílí na mnoha fyziologických i reparačních dějích, včetně těch imunitních. Ústřední roli hraje zejména v zánětových reakcích, v žaludeční sekreci, při kontrakci hladké svaloviny, u vazodilatace i v produkci dalších, prozánětlivých i protizánětlivých cytokinů (2, 3). Jde současně i o významný neurotransmitter. Předpokládá se, že se by se histamin mohl podílet na pa-

togenezi migrén a centrálních i periferních bolestí (3). Na šíři účinků histaminu se podílí hned 4 receptory (HR1, HR2, HR3 a HR4), které se vyznačují bohatou, ale i částečně specifickou tkáňovou/orgánovou distribucí (2, 4, 5). Histamin se syntetizuje a ve vysokých koncentracích ukládá v sekrečních granulích bazofilů a mastocytů (5).

Hlavní metabolické degradační dráhy histaminu jsou dvě (3). První dráhu obstará enzym diaminooxidáza (DAO, histamináza), druhou histamin-N-metyltransferáza (HNMT). DAO inaktivuje histamin tak, že deaminuje jeho primární aminoskupinu. Tento enzym,

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethics approval and consent to participate:

The authors attest that their study is in compliance with human studies committees and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the Food and Drug Administration guidelines, including patient consent where appropriate. The authors also declare that their paper is in accordance with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018.

Conflict of interest:

Not applicable.

Consent for publication:

Not applicable.

Cit. zkr: Med. Praxi. 2024;21(1):18-25

<https://doi.org/10.36290/med.2024.002>

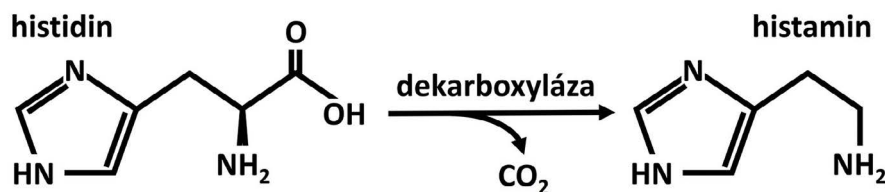
Článek přijat redakcí: 21. 9. 2023

Článek přijat k tisku: 25. 1. 2024

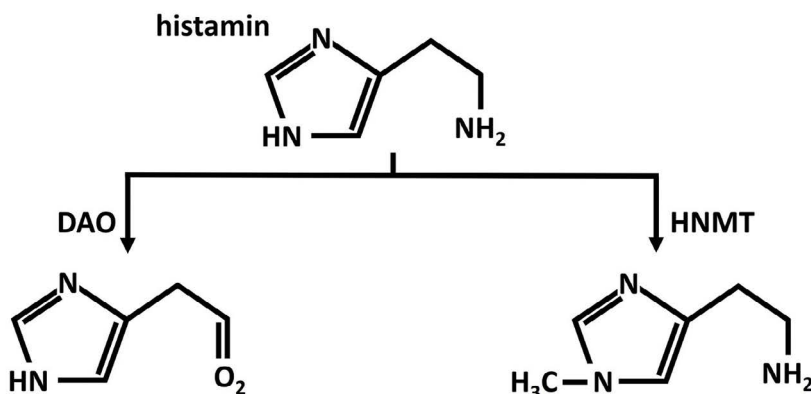
MUDr. Martin Fuchs

mfuchs@centrum.cz

Obr. 1. DEkarbox



Obr. 2.



který je kódován genem AOC1 (amine oxidase copper containing 1), se u lidí exprimuje v tenkém i tlustém střevě, v ledvinách a v placentě. Enzym se produkuje v enterocytech, proto se nachází nejvyšší koncentrace ve střevních klících. DAO se nachází i v séru, na korelaci sérové a intraluminální koncentrace DAO se však nelze spolehnout. K deaminaci histaminu, která je mj. závislá na mědi, dochází výhradně extracelulárně. DAO hraje zásadní roli v ochraně organismu před exogenním histaminem, který může být buď přijat potravou, nebo produkován střevní mikrobiotou. Vstupní bariérou histaminu je v obou případech střevní sliznice (3).

Druhý inaktivační enzym HNMT zajišťuje metylaci histaminu (Obr. 2), ke které dochází pouze intracelulárně. Na rozdíl od DAO se HNMT exprimuje v mnoha tkáních; namátkou v játrech, slezině, ledvinách, míše, v dýchacím traktu a mnohem méně než DAO i v tračníku. Chrání organismus před endogenně vyplaveným histaminem a v experimentu zřejmě i před histaminem podaným parenterálně. HNMT se na rozdíl od DAO v séru nenachází (6).

Histamin, exogenní zdroje

Koncentrace histaminu v potravinách není rozhodně stabilní. Primární obsah histaminu bývá ve většině potravin zanedbatelný (7, 8, 9), sekundárně se do potravin dostává působením bakteriálních histidin-dekarboxyláz.

Samotná dekarboxylace je důležitá pro přežití bakterií, včetně výroby energetických zdrojů. Pro zvýšení koncentrace histaminu v potravinách je tak potřeba histidinu a optimálních podmínek pro růst i aktivitu bakterií (3, 7, 9, 10). Na histidin je bohatá např. rybí svalovina, bakterie mohou souviset s kontaminací při získávání a ošetřování potravin, nebo s cílenou činností při zpracování, např. ušlechtilé bakterie s biogenním potenciálem při procesu kvašení. Bakterie mohou produkovat histamin i přímo, např. některé druhy morganell, klebsiell nebo i některé méně známé laktobacily (9, 10).

Nesmí se zapomínat i na jiné biogenní aminy, které jsou rovněž výsledkem bakteriálního působení. Např. neméně důležitý tyramin vzniká deaminací aminokyseliny tyrosinu ve zrajících sýrech, kde jej může být i podstatně více než samotného histaminu. Jiné aminy putrescin a kadaverin, které vznikají v mase deaminací ornitinu, resp. lysinu, soutěží s histaminem o DAO, tím mohou inhibovat histaminovou degradaci. Kromě histaminu ostatní biogenní aminy nebudou ovlivňovány HNMT (8, 9, 11).

Intoxikace histaminem

Pokud je histaminu v potravě nadbytek, může dojít k příznakům otravy, a to i u jedinců bez poruchy DAO deaminačního mechanismu (12, 13). V minulosti byly otravy popisovány hlavně po požití špatně ošetřených ryb, ob-

vykle kontaminovaných bakteriemi pocházejících přímo z trávicího traktu ryb. Proto se otravy původně označovaly jako scombroid syndrom. Scombridae je čeleď makrelovití, kam patří např. tuňák a makrela. Otravu jsou schopny vyvolat i sýry, fermentovaná sója nebo maso. Dnes se má tento syndrom označovat pouze termínem histaminová intoxikace (14). Charakteristickým znakem otravy je hromadný výskyt, který se u strávníků rizikové potraviny (ryb, zrajících sýrů) projeví relativně velmi rychle, často ještě v průběhu konzumace. Příznaky odpovídají akcentaci/potenciaci farmakologických účinků histaminu, postižení si stěžují na nevolnost, motání i vertigo, bolesti hlavy, bušení srdce, pocity brnění i svědění, může se objevit ztížené dýchání, nosní sekrece, erytémy i urtikarie, nadýmání, zvracení i průjemy, výjimečně kolaps z hypotenze. Symptomy do jisté míry kopírují časně alergické reakce, při kterých v široké nabídce mastocytárních cytokinů hraje histamin rozhodující roli, proto může být u ojedinělých případů zaměněna otrava za alergii.

Překvapivě malá diference je mezi množstvím 75 mg histaminu, které se ve studiích používá k provedení histaminového provokačního testu a množstvím 100 mg (až 500 mg) histaminu na kilogram ryb či sýrů, které se již považuje za riziko otravy (3, 9, 11). Za nízkohistaminovou potravinu se považuje obsah pod 1 mg/kg produktu. Průkaz vyšší koncentrace přímo v potravě je teoreticky možný, v podmínkách klinické praxe, vyžadující rychlost i speciální laboratoř, ale těžko realizovatelný. Proto bývá diagnóza intoxikace s hromadným výskytem obvykle jen klinická.

Odlíšné reakce na relativně stejnou dávku histaminu ukázaly na existenci jedinců se sníženou degradační kapacitou histaminu (3, 9, 11). Znáčná variabilita jak reálných histaminových intoxikací, tak i reakcí při sofistikovaném orálním podáváním histaminu, vedla k potřebě definice nové klinické entity, k histaminové intoleranci (HI, HIT).

Definice HI

HI není diagnóza. HI se někdy označuje jako enterální histaminóza nebo hypersenzitivita na orální/potravinový histamin (3, 8, 9, 11).

Jedna z jednodušších definic hovoří o HI jako o neschopnosti degradace exogenní-

ho histaminu, která vede k příznakům z jeho nadbytku.

Podrobnější definice zohledňuje i diagnostická a klinická kritéria: HI je stav/reakce/porucha, kterou určuje snížená degradační kapacita histaminu ve střevě v důsledku zhoršené aktivity DAO, což vede ke zvýšené koncentraci histaminu v plazmě s projevy široké škály nežádoucích účinků, a to vše v klinické závislosti na expozici, dietní eliminaci a re-expozici (3, 5, 8, 9, 11).

Deficit, lépe řečeno nedostatečná aktivita DAO, může být způsoben faktory genetickými – primární HI, farmakologickými a heterogenní skupinou enteropatií, které mohou být příčinou sekundárních HI.

Prevalence HI

Vzhledem k tomu, že HI není diagnóza, ale řekněme soubor příznaků z nadměrné koncentrace plazmatického histaminu způsobené předchozí nedostatečnou degradací ve střevě, bude incidence, natož prevalence HI více či méně virtuálním číslem, jehož hodnota se znepokojivě liší i mezi zasvěcenými autory. Nejčastěji se můžeme setkat s údajem 1–3 % prevalence (3, 5, 8, 9, 11), kdy jeden autor cituje prevalenci těch ostatních, a ti zas těch ostatních, pokud však zapátráme v EBM epidemiologických zdrojích, žádné placebem kontrolované nebo i srovnatelné metaanalýzy ve vysoce impaktovaných zdrojích nenajdeme. Vysvětlení je prosté:

- neexistuje shoda, zda do HI řadit pouze HI primární, tj. geneticky podmíněnou sníženou degradační kapacitu histaminu, nebo i bohatší škálu sekundárních HI,
- neexistuje biomarker HI,
- neexistuje ani univerzální klinický algoritmus HI,
- málo studií se zabývalo nejen úspěšnou eliminací, ale i následnou pozitivní expozicí, o efektu farmakoterapie v komplexu obtíže–eliminace–farmakoterapie ani nemluvě.

Pokud připustíme, že stoupá incidence onemocnění trávicího traktu – IBD (inflammatory bowel disease) a jiných zánětů, dysbioty včetně SIBO (small intestine bacterial overgrowth) i SIFO (small intestine fungal overgrowth), přejídání (binge-eating disorders)

anebo abúzů farmak, alkoholu i jiných návykových látek, pak musíme také připustit, že stoupá i incidence sekundárních HI.

Výskyt HI v dětském věku je snad ještě větší neznámou než pro věk dospělosti. Jsou práce, které u dětí odhadují vyšší prevalenci a práce s tvrzením zcela opačným (15, 16).

Rozpory HI

Sekundární HI může být způsobena čímkoli, co poškozují střevní mikrobiotu a/nebo samotné enterocyty (17). Jde např. o chybné dietní stereotypy včetně zcela opačných pólů – hladovění nebo naopak přejídání, o alkoholismus, o autoimunitu, včetně celiakie nebo nespecifických střevních zánětů (IBD, inflammatory bowel disease), o fibromyalgický syndrom (18, 19) nebo o pravé potravinové alergie. Symptomy HI se v mnohých kritériích shodují s nežádoucími účinky vyšší koncentrace endogenního histaminu, tj. histaminu pocházejícího z vlastních zdrojů. Příkladem degranulace mastocytů je alergická reakce zprostředkovaná vazbou alergen-sIgE-mastocyt. Další příčiny vyšší koncentrace histaminu hledejme např. v psychosomatice anebo v často nesprávně pochopeném stresu – namátkou stres zánětový infekční/neinfekční, fyzický, fyzikální, chemický, psychický i jiný. Z množství stavů i nemocí, které zde ani nebyly uvedeny (20, 21) a které mohou vést k mast cells activation (MCA), je zřejmé, že odlišení od samotné HI, kde k žádné MCA z principu definice i patofyziologie HI nedochází, nebude jednoduché (22). V diferenciální diagnostice je potřeba zmínit i systémovou mastocytózu, nicméně pro vzácný výskyt (1 : 10000) se s HI může zaměnit opravdu jen zcela výjimečně (12).

Sekundární a velmi heterogenní skupiny HI v sobě skrývají jedno z největších, ne-li největší nebezpečí problematiky HI, kterým je diagnostické, a tím i terapeutické přehlédnutí primární příčiny. V klinické praxi se pak můžeme setkat s chybně nastavenou dietou s nízkým obsahem biogenních aminů, např. u chronického zánětu mimo GIT, u nepoznané IBD, celiakie nebo u alergie, včetně té potravinové.

Z výše uvedených diagnostických rozpaků se některé epidemiologické studie, v lepším případě společně s klinickou symptomatologií, odvolávají na biomarkery. V klinické praxi se nejčastěji vyšetřuje sérová koncentrace DAO a/nebo degradační

aktivita histaminu (THDC, total histamine degradation capacity). Žádná studie však nepotvrdila všeobecně rozšířenou domněnku, že by se HI mohla, natož měla opírat o laboratorní markery (3, 8, 9, 11). Na pracovišti, kde pracuje i autor tohoto sdělení, bylo u nerandomizované kohorty převážně alergických pacientů vyšetřeno několik tisíc DAO koncentrací i THDC. V obou případech se nacházelo více než 50 % výsledků pod dolní hranicí normy, bez ohledu na skutečnost, zda se pacienti přibližovali klinickým kritériím HI více, méně nebo vůbec. To rozhodně nejsou nálezy, které by ospravedlňovaly hodnověrnost citovaných vyšetření, jejichž relevance se s trochou nadsázky podobá výtěžnosti hodu mincí. Na druhou stranu se téměř polovina vyšetření pohybovala v mezích normy, včetně těch, co HI klinicky splňovali. Velmi podobně vyšla švédská studie (2023) u 1 051 dospělých subjektů, u kterých ve 44 % byla naměřena koncentrace sérového DAO pod referenční hodnotou (pod 10 U/ml, což je ve shodě s hodnotami v ČR), zatímco obtíže s požitím potravin bohatých histaminem udávalo pouze 8,8 % jedinců s mediánem DAO 11,9 U/ml (14).

Jednou z největších kontroverzí HI je histaminoliberace. Tento fenomén, někdy označovaný jako pseudoalergie, by se měl rezervovat pro nežádoucí účinek některých potravin anebo farmak, které podporují uvolňování histaminu z lidských mastocytů (MC). Histaminoliberace se vyznačuje málo pochopenými patofyziologickými mechanismy. Nejčastěji se obviňuje aktivace MC přes některý z bezmála 200 receptorů, které se na povrchu mastocytů nachází – např. toll-like receptory (TLR), receptory pro opioidy, stem cells factors-SCF, IL-33, tryptázu, komplement, IgG a také MRGPR (mas-related G protein-coupled receptor). MRGPR se ukazuje jako čím dál tím významnější receptor mastocytů pro stále se rozšiřující řadu antigenních podnětů, včetně některých farmak a bakteriálních toxinů. Přestože histaminoliberace nesplňuje kritéria definice HI, tak se k HI začala automaticky přiřazovat. Tento specifický rozpor se nepříznivě promítá v dietních strategiích, histaminem bohaté potravi-

ny se pak snadno zaměňují za potraviny s údajnou schopností histaminoliberace a naopak. Přitom histaminoliberace má mnohem blíže k pravé alergii (30–40 % populace). V případě účasti střevních MC má tak nejbližší k pravé potravinové alergii (6 % populace), u které je již několik desetiletí příčina degranulace MC dobře pochopena, a to přes vazbu komplexu alergen-sIgE na mastocytární receptor pro sIgE (FcεRI).

Zajímavý postřeh na závěr rozporů HI: nízká koncentrace DAO je naopak poměrně signifikantní pro chronickou maldigesci s malnutricí (3). Potvrzuje se tím předpoklad, že při redukci potravin se zákonitě omezuje i enzymatický systém k jejímu zpracování. Ukáže-li se u lékaře pacient, který konzumuje z jakýchkoli důvodů jen pár potravin, v žádném případě se nedoporučuje vyšetření DAO koncentrace. Až na výjimky vyjde nápadně nízká, což paradoxně může vést k ještě většímu omezení a k ještě větší progresi primárního důvodu maldigesce.

Genetika HI

Akreditované laboratoře ČR v posledních letech nabízí lékařům a kontroverzně i laikům možnost genetického vyšetření HI. Jde většinou o vyšetření mutací genu ACO1 kódujících syntézu DAO, u kterých byl zdokumentován záporný vliv na expresi i aktivitu DAO (1, 22, 23). Pro případ kontroly s portfoliem lokálních laboratoří jsou uvedeny kandidátní jednonukleotidové polymorfismy (SNP) DAO: rs1049793, rs1049742, rs10156191, rs2052129 a rs2268999. Tato nabídka se však u svých nosičů nemůže chlubit ničím jiným než zvýšeným rizikem pro sníženou aktivitu DAO, bez průkazu příčinné souvislosti s klinickou manifestací HI (23, 24).

V r. 2015 byla popsána mírná souvislost dvou výše zmíněných alelických variant s rizikem rozvoje migrény, přednostně u žen bez HI, tj. bez jakéhokoli dalšího společného jmenovatele s HI. Komplikovanost problematiky SNP pro gen ACO1 umocnila studie z r. 2022, ve které byl popsán vztah s migrénou zcela opačný, a to spojitost vyšších sérových koncentrací DAO s vyšším výskytem migrén u nealergických pacientů.

Tab. 1. Příznaky HI, dle Comas-Basté (3), Hrubisko (8), Schnedl (43) aj.

Příznaky GIT	Frekvence	Závažnost
Gastrointestinální trakt (H1, H2, H3, H4)		
Nadýmání	75–90 %	vysoká
Pocit postprandiální plnosti	až 70 %	střední
Bolesti břicha	25–70 %	střední
Průjem	25–70 %	střední
Koliky	až 50 %	střední
Nauzea	20–50 %	malá až střední
Ruktus	až 50 %	střední
Obstipace	20–50 %	střední
Plynatost (flatulence)	kolem 30 %	
Pyróza	kolem 25 %	
Zvracení	< 15 %	malá až střední
Příznaky extraintestinální		
Kůže (H1, H2, H4)		
Pruritus	20–50 %	střední
Urtikarie, flush	20–35 %	malá až střední
Ekzém	< 25 %	
Otok, zarudnutí víček	< 25 %	malá až střední
CNS (H2, H3)		
Bolest hlavy, včetně „kocoviny“	65–75 %	malá až střední
Migréna	?	
Závratě	10–60 %	malá až střední
Respirační trakt (H1, H2, H3)		
Rýma, ucpaný nos, kýchání	10–50 %	střední
Astma, dušnost	< 25 %	malá až střední
Kardiovaskulární trakt (H1, H2)		
Palpitace	až 50 %	střední
Hypotonie	až 30 %	malá
Kolaps	< 10 %	malá
Jiné		
Dysmenorea	až 30 %	střední
Svalové/kostní/kloubní bolesti	kolem 25 %	
Únava	< 20 %	
Poruchy spánku	< 10 %	
Návaly horka	?	střední

Genetické vyšetření HI je oblíbeným požadavkem stále rostoucí populační skupiny, která se na sítích označuje jako „histaminici“. Dosavadní interpretační prázdnota kandidátních SNP pro HI je pádným argumentem pro zbytečnost až škodlivost tohoto vyšetření: „jsem nosič, tak mám HI“ v horším případě „jseš nosič, máš HI“.

V tomto kontextu se nabízí otázka, zda v r. 2023 máme dostatečné důkazy pro existenci primární HI? Odpověď musí znít zamítavě, nemáme (8, 25).

Pokud pomineme HI, tak slibnější výsledky poskytují studie SNP pro HNMT, u kterého se předpokládá zásadní role v metabolismu histaminu v CNS. Ověřuje se hypotéza, že by např. inhibitory HNMT mohly v budoucnu přispět k léčbě poruch CNS spojených např. se změnou mozkovou aktivitou (6).

Příznaky HI

Předně je potřeba zdůraznit, že pro nežádoucí účinky histaminu existuje velká interindividuální variabilita. Tato nestálost projevů platí v čase i pro jediného pacienta (3, 5, 8, 9, 11, 15, 16). Histamin i jiné biogenní aminy mohou způsobit velmi rozmanité obtíže, které jen do jisté míry kopírují nežádoucí účinky zvýšené sérové/orgánové koncentrace histaminu i jiných aminů.

- GIT-gastrointestinální trakt (26): nadýmání, IBS-like (syndrom dráždivého tračníku), zácpa, pocit plnosti/sytosti, bolesti břicha-horní i dolní segment, koliky, zvracení.
- Respirace: nazální kongesce, astma.
- Kardiovaskulární systém: palpitace, hypotenze, výjimečně, a to při převaze tyraminu, i hypertenze.

Tab. 2. Léky zasahující do aktivity DAO a metabolismu histaminu, dle Comas-Basté (3,11), Hakl (5), Hrubisko (8) aj.

Léky snižující DAO aktivitu	Příklad
Analgetika, NSAID	metamizol, kyselina acetylosalicylová
Antihistaminika (H1, H2)	cimetidin, promethazin
Mukolytika, expektorancia	acetylcystein, ambroxol
Léky ovlivňující metabolismus histaminu	Příklad
Anestetika, lokální anestetika	lidokaine, prilokain, thiopental
Bronchodilatace	aminofyllin
Antibiotika, tuberkulostatika, antimalarika	cefuroxim, doxycyklin, isoniazid, chlorochin,
Kyselina klavulanová, neomycin B, pentamidin	
Antidepresiva	amitriptylin, inhibitory monoaminoxidázy
Antihypertenziva, diuretika	alprenolol, dihydralazin, furosemid, verapamil
Anxiolytika	barbituráty, diazepam
Cytostatika	cyklofosfamid
Myorelaxancia	alkuronium, pankurorium, tubokurarin
Opioidy	kodein, morfin, pethidin
Prokinetika	metoklopramid
Radiokontrastní látka	s obsahem jodu
Sympatomimetika	dopamine, dobutamin

- Centrální nervový systém: bolesti hlavy včetně pocitů kocoviny, migréna – opět za převahy tyraminu, závratě.
- Kloubní, svalové příznaky: fibromyalgie (18, 19), bolest svalů i kloubů.
- Skeletální příznaky: osteopatická bolest.

Nízká specifická a vysoká variabilita příznaků HI, které mohou být typické i pro mnoho jiných onemocnění, jsou překážkou rychlé a přesné diagnostiky. Pro HI by měly být splněny minimálně 2 hlavní GIT příznaky (3, 9, 26), které ustupují na eliminační „nízkohistaminové“ dietě, viz tabulka 1. Výskyt jednotlivých příznaků se studie od studie liší, bolest hlavy a většina GIT projevů se udává u více než poloviny HI, s převahou nadýmání a pocitu postprandiální plnosti. V 97 % HI se kombinuje 3 a více příznaků. Spíše výjimkou jsou HI, u kterých se kombinuje více než 10 příznaků současně. Čím více stesků pacient totiž udává, tím méně půjde o HI, resp. o HI bez primární příčiny.

Velmi pozoruhodné, s rizikem diagnostického omylu, je spojování HI s IBS (irritable bowel syndrome), s funkční dyspepsií (FD) a s NCGS (non-celiac gluten sensitivity). Společným jmenovatelem zmíněných komodit jsou GIT symptomy velmi podobné GIT příznakům u HI, a také skutečnost, že uvedené klinické jednotky bez výjimky postrádají biomarkery (21, 25). Můžeme se setkat s názorem, že úspěšná bezlepková dieta u IBS či

NCGS zabírá jen proto, že je současně i dietou „nízkohistaminovou“. Toto tvrzení se opírá o spekulaci, že lepkové potraviny (myšleny připravované pokrmy s lepem) i nápoje častěji obsahují histamin (?). Tyto kontroverzní teorie mají až nebezpečně blízko k novému fenoménu 3. tisíciletí, k internetu, viz dále.

Diagnostika HI

Diagnostika HI by se měla soustředit výhradně na anamnézu, resp. na klinická kritéria, což předpokládá zhodnocení účinku diet bohatých na histamin (3, 8, 9, 11), diet běžných a diet terapeutických, často ne zcela správně nazývaných jako diety nízkohistaminové, lépe by bylo používat krkolomnější název „nízkobiogenněaminové“. Charakteristické obtíže (viz příznaky HI) by měly korelovat s mírou expozice orálnímu histaminu a jiným biogenním aminům. Délka trvání diagnostické „nízkohistaminové“ diety nebyla nikdy přesně určena, všeobecný konsenzus se přiklání k době 4 až 8 týdnů. S eliminací by měly příznaky vymizet, s re-expozicí se vrátit (3, 8, 11). Výjimky z tohoto algoritmu nejsou časté, mezi nedietní vlivy lze řadit vlivy farmakologické, viz tabulka 2.

Histamin je u alergologa při běžném kožním testování nejčastějším médiem pozitivní kontroly. U HI přetrvává pozitivní reakce, jinak běžně odečítaná v 15–20 minutě, ještě po 50 minutách od aplikace. Tato opožděná remise pupenu byla nazvána „histamine

50-skin-prick- test“ a byla některými evropskými společnostmi zařazena mezi diagnostické testy HI (3, 8, 9).

Laboratorní diagnostika pro HI prakticky neexistuje, což bylo podrobně zdůvodněno v rozporech HI. Neexistuje dokonce ani relevantní korelace sérové koncentrace s koncentrací ve střevních klících (3, 25, 27, 28). Některé zahraniční studie se zmiňují o biopsii nebo stěru z enterocytů, rutinní zavedení se však očekávat nedá (3). Vedle pečlivé anamnézy, diagnostických diet a v případě intolerancí nebo zánětů i histologie a histochemie (např. detekce disacharidáz), by nemělo samotné vyšetření střevní koncentrace DAO nabídnout žádné překvapení, žádnou přidanou hodnotu. Problematická je také variabilita samotné sérové koncentrace v závislosti na etiologii HI (primární vs. sekundární), na době odběru, na aktuálním stavu vyšetřovaného i věku (s věkem sérová koncentrace DAO, možná překvapivě, stoupá), na předchozím příjmu histaminu i jiných biogenních aminů, na předchozích dietách, včetně abúzu alkoholu a na možnosti zmiňované dlouhodobé maldigestce. Je zkrátka příliš mnoho negativních proměnných, které vyšetřování sérové koncentrace DAO u suspekce z HI přinejmenším zpochybňují (3, 8, 29).

Závěrem diagnostiky HI je třeba zdůraznit, že ani diagnostická dieta, ale ani laboratorní metody neodliší primární HI od HI získané, sekundární.

HI a sociální sítě

V nadsázce i se smutkem lze konstatovat, že za popularitu HI není zodpovědné lepší pochopení ani diagnostika, ale internet. Diskuzní skupiny k astma nebo CHOPN, které souhrnně postihují více než 10 % populace, čítají sotva několik set členů, skupiny k HI desítky tisíc. Nemá smysl diskutovat, zda si právě HI na nejznámějších sítích zaslouží takovou pozornost, podstatné je, že se dnes téměř každý s jakoukoli „HI-like“ symptomatologií k těmto platformám hlásí. Z tohoto pohledu je třeba jasně říci, že mnoho příspěvků má zavádějící až toxickou povahu, přestože se tváří jako upřímné podání pomocné ruky. Nebezpečí informačního chaosu se právě v případech HI přetavilo do virtuální reality.

Tab. 3. Obsah histaminu v potravinách, stručný přehled, dle EFSA (10,41), FAO/WHO (42), Bover-Cid (2), Comas-Basté (3), Doeun (7), Castellari (34) aj.

Rostlinné potraviny	Průměr histaminu v mg/kg	Max. v mg/kg
Ovoce	< 0,1	2,5
Zelenina	< 3,0	35 (70)
Ořechy	< 0,5	12
Cereálie	< 0,2	< 1,0
Luštěniny, včetně nefermentované sóji	-	-
Koření	-	-
Čokoláda	< 0,6	< 1,0
Mléko		
Nevyzrálý sýr	-	-
Pasterizovaný sýr	18,0	162,0
Vyzrálý sýr (ze syrového mléka)	60,0	390,0 (1500,0)
Maso		
Čerstvé	-	-
Vařené	< 0,3	< 5,0
Uzené	13	150,0
Fermentované (v suchu, např. klobásky)	32	360,0 (550,0)
Ryby		
Čerstvé	< 0,8	37,0
Polokonzervované	3,5	35,0
Konzervované, uzené	14,5	660,0
Sója		
Fermentovaná sója, sójová omáčka	velká variabilita	až 390
Alkohol		
Pivo	< 1,3	22,0
Víno bílé	< 1,3	13,0
Víno červené	< 3,9	55,0

Dodržování „nízkohistaminové“ diety se stalo módou. Podobnému zájmu se těší i řada jiných diet, které se označují jako „leaky gut diet“, tedy diet založených na předpokladu, že za vším stojí zvýšená zánětlivá aktivita, potažmo zvýšená střevní „propustnost“ (30). O přední místo v této „leaky“ kategorii usilují např. diety protizánětlivé (AID, anti-inflammatory diets), dieta SCD (specific carbohydrate diet) nebo dieta GAPS (gut and psychology syndrome diet). Na druhé straně není pochyb, že racionální, zdravá výživa s preferencí čerstvých potravin je zároveň i dietou „nízkohistaminovou“. Současně však není pochyb, že se může úzkostlivá eliminace sebemenších stop histaminu snadněji transformovat do nezdravé dietní selekce až demolice. Obtíže na jakékoli nastavené dietě nemusí ustoupit, zvláště při skryté primární diagnóze, a tak se z potravin ubere ještě víc. Co ale dál vyřadit a kdo pomůže? Čím dál tím častěji se před radou lékaře dává přednost internetu. Za vydatného přispění aktivních účastníků sociálních sítí se tak his-

tamin stal hlavní příčinou méně anebo ještě méně uvěřitelných obtíží i stesků. Hranice mezi realitou a virtuální realitou se zásluhou diskuzních skupin vytrácí, v horším případě přestává existovat. Přitom novověká medicína s histaminem pracuje přes sto let a moderní alergologie se skutečností, že histamin je hlavním prozánětlivým cytokinem 30–40 % světové populace alergiků, víceméně úspěšně zápasí od svého založení.

Všetečným surfváním po zaručeně vhodných dietách může zájemce skončit u „švýcarského seznamu“, který je k dispozici na stránkách populárního evropského informačního portálu – odkaz je v literatuře (31). Tam se mj. najde rozsáhlý, ale zároveň nekompromisní dietní návod, ale pozor, jde ale o dietu k MCA (o záludné aktivaci mastocytů snad někdy příště), nikoli k HI (24). Pokud čtenář tento portál ještě nezná, měl by to napravit, v případě zájmu i sledovat, ale zásadně jen s přísným profesionálním nadhledem. Pacientů, kteří se snaží tuto dietu dodržovat, totiž přibývá. Tento ve skutečnos-

ti těžko splnitelný seznam, který obsahuje mnoho desítek/stovek zákazů a stejně i rizik, se dočkal dokonce českého překladu. Na druhé straně je tento sporný počín jedinou malou výtkou pro pilnou zakladatelku české webové adresy („lžička histaminu“), která je věnována zcela odlišné dvojici MCA a HI. Jde o pozoruhodný a dostatečně komplexní pohled ženy pravděpodobně se sekundární HI, která pečlivě studuje odbornou literaturu a více či méně korektní, ale také srozumitelnou formou ji předkládá dál. Odkaz na stránky, které stojí za zaznamenání, ale i za konstruktivní kritiku a sebekritiku, najdete v literatuře (32).

Léčba HI

Zlatým standardem léčby HI je dieta s omezením histaminu a jiných biogenních aminů (3, 9, 11, 34). Dieta má reflektovat obsah histaminu, popř. i jiných biogenních aminů v potravinách, viz tabulka 3 (35, 36, 37, 38). Obsah v čerstvých potravinách je dlouhodobě stabilní a v drtivé většině potravin doslova zanedbatelný, tj. pod 1 mg/kg. Naproti tomu vysoká koncentrace histaminu (stovky mg/kg) se navzdory všeobecnému názoru nachází jen v poměrně malém procentu potravin.

Nosičům HI by se mělo dostat poučení, resp. jednoduchého seznamu potravin/nápojů, kterým by se měli přechodně/dlouhodobě vyhýbat (3, 9, 11, 39).

- Dávat přednost čerstvým potravinám/produktům před hotovými a konzervovanými potravinami.
- Omezit, popř. zcela vynechat potraviny fermentované, zrající, kysané (zrající sýry, kysané zelí nebo i jiná zelenina, sušené masné výrobky, některé uzeniny, sójová omáčka).
- Omezit kynutá těsta (s obsahem kvasnic).
- Omezit, popř. zcela vynechat alkoholické nápoje (proces fermentace neboli alkoholového kvašení).
- Vyhýbat se potenciálně závadným potravinám, resp. těm, kde není zaručená nebo ověřitelná čerstvost. Pozn.: rychlé a kontrolované zmrazení u HI rizikové není.
- Přirozený výskyt histaminu se připisuje jen třem druhům zelenin: lilku, špenátu a zralejším rajskému jablíčku, ale ani v těchto

druzích není dosaženo vyšší koncentrace, než jsou nízké desítky mg/kg.

- Vařením se obsah v potravinách nemění, biogenní aminy jsou termostabilní (9, 11, 33).

U edukativních nosičů HI s dobrou compliance by pravděpodobně mohlo stačit toto stručné doporučení: jíst a pít zdravě.

K dietě se doporučuje suplementace DAO, která může být jak živočišného, tak i rostlinného původu. Příklady: garantovaná dávka je známa např. v preparátu Daosin®, která obsahuje 0,3 mg DAO z vepřových ledvin, rostlinný konkurent Naturdao® se zase chlubí nejvyšší enzymatickou aktivitou na trhu. Orální DAO, která nepatří k nejlevnějším investicím, by měla být podána vždy před jídlem (tvrdí se 15–20 minut), resp. před jídlem, které má potenciál obsahovat vyšší koncentraci histaminu anebo i jiných biogenních aminů. Studie s orální suplementací však shodně zdůrazňují, že jde pouze o adjuvatní farmakoterapii k nezbytné dietě (3, 9, 11, 40). Zkušenosti dietu držících pacientů s léčbou DAO nejsou vždy pozitivní, paradoxně pozitivní by ale mohl být pro diferenciální diagnostiku HI, resp. pro úvahu, že o žádnou HI tak ani jít nemusí.

Překvapivě malý efekt se připisuje antihistaminikům (kompetitivní antagonisté HR1 nebo HR2), a to i přesto, že nedílnou součástí patofyziologie HI je vazba nadbytečného histaminu na histaminové receptory, které jsou bohatě exprimované na buněčných membránách prakticky všech orgánových systémů. V této souvislosti se zvažuje porucha endogenní degradace histaminu (HNMT), to by pak ale nešlo o HI, protože by nebyla splněna kritéria definice.

U HI se předpokládá příznivá role některých probiotik, které neobsahují dekarboxylázy a/nebo mají schopnost přímé degradace histaminu. Nicméně potvrzení jejich terapeutických vlastností brání diagnostické rozpaky i individuální rozdílnost mikrobioty (3, 9, 11, 38).

Na sociálních sítích se mezi „histaminiky“ doporučují volně prodejně střešní absorbenty (příklad Enterosgel), měď a vitaminy (B6, C), ačkoliv pro ovlivnění HI touto cestou neexistují žádné důkazy (EBM).

Závěr

Histaminová intolerance (HI, HIT) je klinickou entitou, která se může projevit nežádoucím účinkem z nadbytku intraluminálního histaminu, a to v důsledku nedostatečné schopnosti

tento histamin odbourat. Za nedostatečnou degradaci histaminu je odpovědná snížená koncentrace/aktivita střešního enzymu diaminooxidázy (DAO). Nejde o diagnózu, ale o stav. V závislosti na primární příčině půjde ve většině případů HI jen o stav přechodný. Ačkoli u biogenních aminů (44), HI a DAO je dobře charakterizována jejich patofyziologická role/funkce, tak neexistují validované diagnostické biomarkery. Klíčová úloha, ať diagnostická nebo terapeutická, patří nízkohistaminové dietě. Slibnější se jeví genetické mapování, ale odhalení několika jednonukleotidových polymorfismů potvrdilo zatím jen dispozici ke snížené aktivitě DAO, nikoli souvislost s klinickým obrazem HI. Stále existují nevyjasněné a zavádějící otázky jako je úloha mikrobioty, primárního onemocnění, a tím i úloha integrity střešní bariéry, účast komorbidit, např. alergického zánětu a aktivity mastocytů, dietní variabilita i její limity, role histaminoliberace, účast nitrocelulárního enzymu metyltransferázy-HNMT aj. Pokud se na tyto otázky v dohledné době nepodaří najít relevantní vysvětlení, bude počet nosičů HI nekontrolovaně narůstat, nepochybně s převahou těch virtuálních.

LITERATURA

- Moriguchi T, Takai J. Histamine and histidine decarboxylase: Immunomodulatory functions and regulatory mechanisms. *Genes Cells*. 2020 Jul;25(7):443-449. doi: 10.1111/gtc.12774. Epub 2020 May 12. PMID: 32394600; PMCID: PMC7497259.
- Bover-Cid S. et. Encyclopedia of Food Safety. Volume 2. Elsevier; Amsterdam, The Netherlands: 2014. Processing Contaminants: Biogenic Amines; pp. 381-391.
- Comas-Basté O, Sánchez-Pérez S, Veciana-Nogués MT, Latorre-Moratalla M, Vidal-Carou MDC. Histamine Intolerance: The Current State of the Art. *Biomolecules*. 2020 Aug 14;10(8):1181. doi: 10.3390/biom10081181. PMID: 32824107; PMCID: PMC7463562.
- Panula P. Histamine receptors, agonists, and antagonists in health and disease. *Handb Clin Neurol*. 2021;180:377-387. doi: 10.1016/B978-0-12-820107-7.00023-9. PMID: 34225942.
- Hakl R, Litzman J. Histamine intolerance. *Vnitr Lek*. 2023;69(1):37-40.
- Yoshikawa T, Nakamura T, Yanai K. Histamine N-Methyltransferase in the Brain. *Int J Mol Sci*. 2019 Feb 10;20(3):737. doi: 10.3390/ijms20030737. PMID: 30744146; PMCID: PMC6386932.
- Doeun D, Davaatseren M, Chung MS. Biogenic amines in foods. *Food Sci Biotechnol*. 2017 Dec 13;26(6):1463-1474. doi: 10.1007/s10068-017-0239-3. PMID: 30263683; PMCID: PMC6049710.
- Hrubisko M, Danis R, Huorka M, Wawruch M. Histamine Intolerance-The More We Know the Less We Know. A Review. *Nutrients*. 2021 Jun 29;13(7):2228. doi: 10.3390/nu13072228. PMID: 34209583; PMCID: PMC8308327.
- Reese I, Ballmer-Weber B, Beyer K, et al. German guideline for the management of adverse reactions to ingested histamine: Guideline of the German Society for Allergy and Clinical Immunology (DGAKI), the German Society for Pedi-

- atric Allergology and Environmental Medicine (GPA), the German Association of Allergologists (AeDA), and the Swiss Society for Allergy and Immunology (SGAI). *Allergo J Int*. 2017;26(2):72-79. doi: 10.1007/s40629-017-0011-5. Epub 2017 Feb 27. PMID: 28344921; PMCID: PMC5346110.
- European Food Safety Authority (EFSA) Panel on Biological Hazards (BIOHAZ) Scientific Opinion on risk based control of biogenic amine formation in fermented foods. *EFSA J*. 2011;9:1-93.
- Comas-Basté O, et al. Concept, Etiology and Current Diagnostic and Treatment Approaches of Histamine Intolerance: A Review. Jan 2021, In book: Prime Archives in Nutrition.
- Vlieg-Boerstra BJ, van der Heide S, Oude Elberink JN, et al. Mastocytosis and adverse reactions to biogenic amines and histamine-releasing foods: what is the evidence? *Neth J Med*. 2005 Jul-Aug;63(7):244-9. PMID: 16093574.
- Vasconcelos H, Coelho LCC, Matias A, et al. Biosensors for Biogenic Amines: A Review. *Biosensors (Basel)*. 2021 Mar 13;11(3):82. doi: 10.3390/bios11030082. PMID: 33805834; PMCID: PMC8000219.
- van Odijk J, Weisheit A, Arvidsson M, et al. The Use of DAO as a Marker for Histamine Intolerance: Measurements and Determinants in a Large Random Population-Based Survey. *Nutrients*. 2023 Jun 26;15(13):2887. doi: 10.3390/nu15132887. PMID: 37447214; PMCID: PMC10346277.
- Nazar W, Plata-Nazar K, Sznurkowska K, et al. Histamine Intolerance in Children: A Narrative Review. *Nutrients*. 2021 Apr 28;13(5):1486. doi: 10.3390/nu13051486. PMID: 33924863; PMCID: PMC8144954.
- Zhao Y, Zhang X, Jin H, et al. Histamine Intolerance-A Kind of Pseudoallergic Reaction. *Biomolecules*. 2022 Mar 15;12(3):454. doi: 10.3390/biom12030454. PMID: 35327646;

- PMCID: PMC8945898.
- Schink M, Konturek PC, Tietz E, et al. Microbial patterns in patients with histamine intolerance. *J Physiol Pharmacol*. 2018 Aug;69(4). doi: 10.26402/jpp.2018.4.09. Epub 2018 Dec 9. PMID: 30552302.
- Gomez-Arguelles JM, Caceres O, Blanco M, et al. Improvement of digestive symptoms in fibromyalgia patients following a diet modification according to histamine release test - an observational study. *Reumatologia*. 2022;60(3):209-212. doi: 10.5114/reum.2022.117841. Epub 2022 Jul 13. PMID: 35875714; PMCID: PMC9301665.
- Theoharides TC, Tsilioni I, Bawazeer M. Mast Cells, Neuroinflammation and Pain in Fibromyalgia Syndrome. *Front Cell Neurosci*. 2019 Aug 2;13:353. doi: 10.3389/fncel.2019.00353. PMID: 31427928; PMCID: PMC6687840.
- Perez M, Ladero V, Redruello B, et al. Mastitis Modifies the Biogenic Amines Profile in Human Milk, with Significant Changes in the Presence of Histamine, Putrescine and Spermine. *PLoS One*. 2016 Sep 1;11(9):e0162426. doi: 10.1371/journal.pone.0162426. PMID: 27584695; PMCID: PMC5008837.
- Schnedl WJ, Lackner S, Enko D, et al. Non-celiac gluten sensitivity: people without celiac disease avoiding gluten-is it due to histamine intolerance? *Inflamm Res*. 2018 Apr;67(4):279-284. doi: 10.1007/s00011-017-1117-4. Epub 2017 Nov 27. PMID: 29181545.
- García-Martín E, Martínez C, Serrador M, et al. Diamine oxidase rs10156191 and rs2052129 variants are associated with the risk for migraine. *Headache*. 2015 Feb;55(2):276-86. doi: 10.1111/head.12493. Epub 2015 Jan 22. PMID: 25612138.
- Kucher AN. Association of polymorphic variants of key histamine metabolism genes and histamine receptor genes with multifactorial diseases. *Russ. J. Genet*. 2019;55:794-814.

24. Maintz L, Yu CF, Rodríguez E, et al. Association of single nucleotide polymorphisms in the diamine oxidase gene with diamine oxidase serum activities. *Allergy*. 2011 Jul;66(7):893-902. doi: 10.1111/j.1398-9995.2011.02548.x. Epub 2011 Apr 13. PMID: 21488903.
25. Schnedl WJ, Enko D. Histamine Intolerance Originates in the Gut. *Nutrients*. 2021 Apr 12;13(4):1262. doi: 10.3390/nu13041262. PMID: 33921522; PMCID: PMC8069563.
26. Schnedl WJ, Enko D. Considering histamine in functional gastrointestinal disorders. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2021;61(17):2960-2967. doi: 10.1080/10408398.2020.1791049. Epub 2020 Jul 9. PMID: 32643952.
27. Cucca V, Ramirez GA, Pignatti P, et al. Basal Serum Diamine Oxidase Levels as a Biomarker of Histamine Intolerance: A Retrospective Cohort Study. *Nutrients*. 2022 Apr 5;14(7):1513. doi: 10.3390/nu14071513. PMID: 35406126; PMCID: PMC9003468.
28. Comas-Basté O, Latorre-Moratalla ML, Bernacchia R, et al. New approach for the diagnosis of histamine intolerance based on the determination of histamine and methylhistamine in urine. *J Pharm Biomed Anal*. 2017 Oct 25;145:379-385. doi: 10.1016/j.jpba.2017.06.029. Epub 2017 Jul 5. PMID: 28715791.
29. Cheng L, Liu J, Chen Z. The Histaminergic System in Neuropsychiatric Disorders. *Biomolecules*. 2021 Sep 11;11(9):1345. doi: 10.3390/biom11091345. PMID: 34572558; PMCID: PMC8467868.
30. Camilleri M. Leaky gut: mechanisms, measurement and clinical implications in humans. *Gut*. 2019 Aug;68(8):1516-1526. doi: 10.1136/gutjnl-2019-318427. Epub 2019 May 10. PMID: 31076401; PMCID: PMC6790068.
31. Swiss Interest Group Histamine Intolerance. (2021). Seznam povolených, riskantních a zakázaných potravin – Histamin. 32. aspoonofhistamine.com – vaše denní lžička histaminu.
33. Chung BY, Park SY, Byun YS, et al. Effect of Different Cooking Methods on Histamine Levels in Selected Foods. *Ann Dermatol*. 2017 Dec;29(6):706-714. doi: 10.5021/ad.2017.29.6.706. Epub 2017 Oct 30. PMID: 29200758; PMCID: PMC5705351.
34. Tsiasioti A, Tzanavaras PD. Simple and Reliable Determination of the Histamine Content of Selected Greek Vegetables and Related Products in the Frame of „Low Histamine Diet“. *Foods*. 2022 Oct 17;11(20):3234. doi: 10.3390/foods11203234. PMID: 37430983; PMCID: PMC9601828.
35. Sánchez-Pérez S, Comas-Basté O, Veciana-Nogués MT, et al. Low-Histamine Diets: Is the Exclusion of Foods Justified by Their Histamine Content? *Nutrients*. 2021 Apr 21;13(5):1395. doi: 10.3390/nu13051395. PMID: 33919293; PMCID: PMC8143338.
36. European Food Safety Authority (EFSA) Panel on Biological Hazards (BIOHAZ) Scientific Opinion on risk based control of biogenic amine formation in fermented foods. *EFSA J*. 2011;9:1-93.
37. Erban D. Úloha nutričního terapeuta při edukaci pacientů s histaminovou intolerancí. 2023. Diplomová práce.
38. Sánchez-Pérez S, Comas-Basté O, Rabell-González J, et al. Biogenic Amines in Plant-Origin Foods: Are They Frequently Underestimated in Low-Histamine Diets? *Foods*. 2018 Dec 14;7(12):205. doi: 10.3390/foods7120205. PMID: 30558197; PMCID: PMC6306728.
39. San Mauro Martin I, Brachero S, Garicano Vilar E. Histamine intolerance and dietary management: A complete review. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2016 Sep-Oct;44(5):475-83. doi: 10.1016/j.aller.2016.04.015. Epub 2016 Aug 31. PMID: 27590961.
40. Schnedl WJ, Schenk M, Lackner S, et al. Diamine oxidase supplementation improves symptoms in patients with histamine intolerance. *Food Sci Biotechnol*. 2019 May 24;28(6):1779-1784. doi: 10.1007/s10068-019-00627-3. PMID: 31807350; PMCID: PMC6859183.
41. European Food Safety Authority (EFSA) Assessment of the incidents of histamine intoxication in some EU countries. Technical report. EFSA Support. Publ. 2017;14:1-37.
42. FAO (Food and Agriculture Organization of the United Nations) WHO (World Health Organization) Histamine in Salmonids. Joint FAO/WHO Literature Review. World Health Organization; Geneva, Switzerland: 2018.
43. Schnedl WJ, Lackner S, Enko D, et al. Evaluation of symptoms and symptom combinations in histamine intolerance. *Intest Res*. 2019 Jul;17(3):427-433. doi: 10.5217/ir.2018.00152. Epub 2019 Mar 7. PMID: 30836736; PMCID: PMC6667364.
44. Visciano P, Schirone M. Update on Biogenic Amines in Fermented and Non-Fermented Beverages. *Foods*. 2022 Jan 26;11(3):353. doi: 10.3390/foods11030353. PMID: 35159503; PMCID: PMC8834261.