

PRACA SPECJALNA/SPECIAL PAPER

# Wytyczne diagnostyki i postępowania w nietolerancji histaminy

## Guidelines for the diagnosis and management of histamine intolerance

Krzysztof Buczyłko<sup>1</sup>, Anna Bartnicka<sup>2</sup>, Jerzy Kruszewski<sup>3</sup>, Katarzyna Plata-Nazar<sup>4</sup>,  
Krzysztof Piwowarek<sup>3</sup>, Maciej Kupczyk<sup>5</sup>, Radosław Gawlik<sup>6</sup>, Dariusz Lebensztejn<sup>7</sup>,  
Zbigniew Bartuzi<sup>8</sup>, Jan Mazela<sup>2</sup>, Agnieszka Szlagatys-Sidorkiewicz<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Wydział Nauk o Zdrowiu, Państwowa Akademia Nauk Stosowanych, Włocławek, Polska

<sup>2</sup>Katedra i Klinika Neonatologii, Pracownia Mikrobioty i Żywienia, Uniwersytet Medyczny, Poznań, Polska

<sup>3</sup>Klinika Chorób Wewnętrznych, Infekcyjnych i Alergologii, Wojskowy Instytut Medyczny, Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa, Polska

<sup>4</sup>Katedra i Klinika Pediatrii, Gastroenterologii, Alergologii i Żywienia Dzieci, Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk, Polska

<sup>5</sup>Klinika Chorób Wewnętrznych, Astmy i Alergii, Uniwersytet Medyczny, Łódź, Polska

<sup>6</sup>Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Alergologii i Immunologii Klinicznej, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice, Polska

<sup>7</sup>Klinika Pediatrii, Gastroenterologii, Hepatologii, Żywienia, Alergologii i Pulmonologii, Uniwersytet Medyczny, Białystok, Polska

<sup>8</sup>Katedra Alergologii, Immunologii Klinicznej i Chorób Wewnętrznych, *Collegium Medicum* Uniwersytetu Mikołaja Kopernika, Bydgoszcz, Polska

### STRESZCZENIE

Nietolerancja histaminy jest obecnie bardzo istotnym zagadnieniem klinicznym w praktyce lekarzy różnych specjalizacji. Pomimo zwiększającej się liczby pacjentów z podejrzeniem nietolerancji histaminy, nadal brakuje spójnego algorytmu jej rozpoznawania i postępowania. Polska Grupa Ekspertów przygotowała wytyczne diagnostyki oraz postępowania w nietolerancji histaminy, dostosowane do lokalnych uwarunkowań występujących w Polsce. Są one opisem zasad diagnostyki i leczenia nietolerancji histaminy, na podstawie aktualnej wiedzy, przeznaczonym dla lekarzy, jak również innych specjalistów zajmujących się pacjentami z nietolerancją histaminy.

### SŁOWA KLUCZOWE

nietolerancja histaminy, oksydaza diaminowa, DAO, diagnostyka i leczenie nietolerancji histaminy.

### ADRES DO KORESPONDENCJI

Anna Bartnicka, Katedra i Klinika Neonatologii, Pracownia Mikrobioty i Żywienia, Uniwersytet Medyczny, Poznań, Polska, e-mail: [annabartnicka@ump.edu.pl](mailto:annabartnicka@ump.edu.pl)

## WSTĘP

W ostatniej dekadzie zwiększyło się zainteresowanie zagadnieniem nietolerancji histaminy (NH), a wraz z nim systematycznie wzrasta liczba badań i publikacji naukowych na ten temat. Nadal jednak brakuje ujednoczonego schematu diagnostyki i strategii terapii, a opieka nad pacjentem z podejrzeniem lub rozpoznaniem NH stanowi często duże wyzwanie. W związku z tym na podstawie aktualnej wiedzy naukowej oraz doświadczeń własnych przygotowano wytyczne diagnostyki oraz postępowania w NH, dostosowane do lokalnych uwarunkowań występujących w Polsce.

Niniejsze stanowisko polskiej grupy ekspertów obejmującej alergologów, internistów, gastroenterologów, pulmonologów, pediatrów, neonatologów i diagnostów laboratoryjnych powinno być użytecznym narzędziem dla lekarzy, jak również innych specjalistów zajmujących się pacjentami z nietolerancją histaminy.

## RYS HISTORYCZNY – DZIEJE CHOROBY

W latach 40. ubiegłego wieku pojawiło się pierwsze doniesienie na temat negatywnego wpływu przyjętej z pożywieniem histaminy na organizm człowieka [1]. Symptomy, które wystąpiły u pacjenta po konsumpcji tuńczyka, powiązano ze skażeniem ryby bakteriami mającymi zdolność dekarboksylacji histydyny do histaminy.

Zatrucie histaminą określono jako skombrotoksizm. Pojęcie to pochodzi od nazwy rodziny *Scombridae*, czyli makrełowatych, po których spożyciu najczęściej obserwowano objawy zatrucia histaminą [2]. Ponieważ stan ten może być spowodowany spożyciem także innych pokarmów wysokohistaminowych, w tym serów, Światowa Organizacja Zdrowia (*World Health Organization* – WHO) zarekomendowała zastąpienie terminu *skombrotoksizm* bardziej precyzyjnym określeniem *zatrucie lub intoksykacja histaminą* [3].

Zatrucie histaminą wiąże się z jednorazowym przyjęciem zbyt dużej dawki histaminy (> 500 mg/kg), która przekracza u osoby zdrowej możliwości rozkładu. W latach 80. ubiegłego wieku opisano pierwsze przypadki niekorzystnych reakcji po spożyciu nawet małych dawek histaminy, nieszkodliwych dla osób zdrowych, używając określenia *nietolerancja histaminy* [4]. Najbardziej precyzyjny wydaje się termin *nadwrażliwość na histaminę pokarmową* [5].

Histamina jest metabolizowana w organizmie dwoma zasadniczymi szlakami enzymatycznymi. Za degradację histaminy egzogennej (zewnątrzkomórkowej) odpowiada oksydaza diaminowa (DAO), z kolei histamina endogenna (wewnątrzkomórkowa) rozkładana jest w procesie metylacji poprzez N-metylotransferazę histaminy (HNMT) [6].

## DEFINICJE

**Nietolerancja histaminy (NH)** – typ nieimmunologicznej nadwrażliwości pokarmowej o niejednorodnej przyczynie i jednocześnie bardzo szerokim zakresie objawów. Spowodowana jest brakiem równowagi pomiędzy ilością nagromadzonej w organizmie histaminy a zdolnością do jej degradacji. Towarzyszy temu najczęściej zmniejszona aktywność jelitowego enzymu DAO [6].

**DAO** – oksydaza diaminowa (EC 1.4.3.22) [7]. DAO jest zależną od miedzi aminooksydazą kodowaną przez gen *AOC1* zlokalizowany na chromosomie 7 (7q34-36) [6]. Enzym DAO syntetyzowany jest głównie w jelicie cienkim, okrężnicy wstępującej, łożysku i nerkach [8]. W przewodzie pokarmowym DAO jest głównym enzymem odpowiedzialnym za degradację histaminy dostarczanej wraz z pokarmem lub wytwarzanej przez mikrobiotę jelitową.

## EPIDEMIOLOGIA

Częstość występowania NH szacuje się na około 1%. Obniżenie aktywności DAO może występować nawet u 15% populacji [9]. W przypadku dzieci problem NH może być niedoszacowany z uwagi na fakt, że nie spożywają one tylu pokarmów wysokohistaminowych co dorośli. Istnieje tylko kilka doniesień naukowych w literaturze światowej dotyczących NH u dzieci. Rzeczywista częstość występowania choroby w populacji pediatrycznej może być porównywalna z populacją osób dorosłych [7]. Dane na temat występowania tego niedoboru enzymatycznego z podziałem na płeć nie są jednoznaczne. Część autorów podaje, że nie ma związku między występowaniem NH a płcią [10–12], inni natomiast stwierdzają, że jest ona częstsza wśród kobiet [13], a dodatkowo – co warto podkreślić – poziom DAO jest związany z fazą cyklu menstruacyjnego [14].

## PRZYCZYNY NIETOLERANCJI HISTAMINY – ETIOLOGIA I GENETYKA

### NIEDOBÓR UWARUNKOWANY GENETYCZNIE (PIERWOTNA NIETOLERANCJA HISTAMINY)

Przyczyną obniżonej aktywności DAO mogą być zmiany genetyczne, tj. polimorfizm pojedynczego nukleotydu (*single nucleotide polymorphism* – SNP) w genie *AOC1*. Według danych Narodowego Centrum Informacji Biotechnologicznej (*National Center for Biotechnology Information* – NCBI), na tę chwilę w ludzkim genie enzymu DAO zidentyfikowano 85 różnych wariantów SNPs. Część z nich może prowadzić do syntezy enzymu o obniżonej aktywności, a także objawów NH [15]. Najczęstszymi mutacjami wpływającymi na obniżoną aktywność DAO są następujące polimorfizmy: rs1049793, rs10156191,

rs1049742, rs2268999 [5]. Predyspozycję genetyczną do niedoboru DAO warto rozważyć, kiedy w wywiadzie stwierdza się dziedziczność występowania objawów charakterystycznych dla NH.

#### NIEDOBÓR NA SKUTEK ZMIAN ZAPALNYCH (WTÓRNA NIETOLERANCJA HISTAMINY)

Enzym DAO znajduje się głównie w jelicie cienkim, dlatego stany zapalne w obrębie błony śluzowej przewodu pokarmowego mogą powodować czasowe zmniejszenie jego produkcji. W ostatnich badaniach wskazuje się na kilka zasadniczych patologii zapalnych przewodu pokarmowego, m.in. nieswoiste zapalenia jelit (choroba Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejące zapalenie jelita grubego), inne stany zapalne żołądka i jelit, zespół jelita nadwrażliwego, zespół krótkiego jelita, celiakię, nieceliakalną nadwrażliwość na gluten (*non-celiac gluten sensitivity* – NCGS), dysbiozę jelitową, infekcje pasożytnicze i inne, które mogą wpływać na zmniejszenie integralności błony śluzowej jelit, a przez to powodować upośledzenie aktywności DAO. Poziom DAO z kolei może korelować z nasileniem uszkodzenia błony śluzowej przewodu pokarmowego [6, 16].

Niedobór DAO może być także skorelowany z niewłaściwym wchłanianiem węglowodanów. Badania przeprowadzone przez Enko i jego zespół [17] wykazały, że współwystępowanie obniżonej aktywności enzymów DAO i laktazy może wynikać z uszkodzenia błony śluzowej jelita cienkiego, w przebiegu różnych patologii przewodu pokarmowego. U dzieci deficyt DAO opisano w celiakii, ostrym zapaleniu żołądka i jelit oraz ostrej i przewlekłej bieguncie [18].

Poza powyższymi sytuacjami aktywność DAO może ulec redukcji także w przebiegu przewlekłej niewydolności nerek, wirusowych zapaleń wątroby, zaawansowanej marskości wątroby i przewlekłej pokrzywki. Enzym DAO do funkcjonowania wymaga kofaktorów – witaminy B<sub>6</sub>, witaminy C oraz kationów cynku i miedzi, więc niedobory tych związków upośledzają jego aktywność [7, 19].

#### INHIBITORY DAO (WTÓRNA NIETOLERANCJA HISTAMINY)

Na skutek przyjmowania pewnych leków, które blokują DAO lub wpływają stymulująco na uwalnianie histaminy endogennej, dochodzi do zaburzenia metabolizmu histaminy w organizmie. Wykaz najczęściej stosowanych substancji farmakologicznych wpływających na metabolizm DAO przedstawiono w tabeli 1 [5, 19, 20].

Jednym z kluczowych czynników wpływających na zaburzony metabolizm histaminy jest konsumpcja alkoholu, gdyż alkohol sam w sobie może zawierać histaminę, a dodatkowo obniża poziom enzymu DAO i jednocześnie jest stymulatorem syntezy histaminy endogennej.

## OBJAWY KLINICZNE

Objawy NH mogą obejmować wiele układów organizmu, przyjmując postać szerokiego zakresu nieswoistych symptomów zarówno żołądkowo-jelitowych, jak i pozajelitowych, ze względu na wszechobecność czterech receptorów histaminowych. W dostępnym piśmiennictwie sugeruje się związek następujących objawów z NH:

- **skóra:** rumień, zaczerwienienie, wyprysk, pokrzywka, świąd, trądzik, obrzęk naczynioruchowy;
- **narząd wzroku:** łzawienie i swędzenie oczu, obrzęk powiek;

**TABELA 1.** Leki i substancje wpływające na metabolizm i dystrybucję histaminy w organizmie, modyfikacja własna na podstawie [5, 19, 20]

Wskazanie/grupa leków	Substancja czynna
przeciwbólowe	metamizol, kwas acetylosalicylowy, ibuprofen, diklofenak, ketoprofen,
przeciwzapalne	naproksen
opioidy	morfina, petydyna
przeciwkaszłowe	kodeina
przeciwnadciśnieniowe	dihydralazyna, werapamil, klonidyna, alprenolol
przeciwarytmiczne	propafenon, chinidyna
przeciwhistaminowe I generacji	difenhydramina, prometazyna
analogi histaminy	betahistyna
przeciwwymiotne	metoklopramid
przeciwastmatyczne	teoflina, aminofilina
antybiotyki	kwas klawulanowy, kolistyna, cefuroksym, doksycyklina, izoniazyd, cykloseryna, neomycyna, cefotiam
przeciwmalaryczne	chlorochina
moczopędne	amiloryd, furosemid
mukolityczne	ambroksol, N-acetylocysteina
przeciwdepresyjne	amitryptylina, inhibitory MAO
uspokajające	diazepam
neuroleptyki	haloperidol
zwiotczające mięśnie	pankuronium, D-tubokuraryna
znieczulające	tiopental, prylokaina, barbiturany
cytostatyki	cyklofosfamid
środki kontrastowe	zawierające jod

- **ośrodkowy układ nerwowy:** zawroty głowy, bóle głowy – zwłaszcza migrenowe, mdłości, wymioty, pobudzenie, zaburzenia cyklu snu i czuwania (niemożność zaśnięcia, uporczywa bezsenność), zaburzony proces uczenia się, zapamiętywania, zmniejszona koncentracja;
- **układ sercowo-naczyniowy:** anafilaksja, arytmia serca, hipotonia, tachykardia, nadciśnienie tętnicze;
- **układ pokarmowy:** biegunka, zaparcia, bóle żołądka i brzucha, skurcze, wzdęcia, refluks, suchość w jamie ustnej, posmak pieprzu w ustach;
- **układ oddechowy:** kaszel, duszność, zatkanie nosa, wodnisty katar, kichanie, świszczący oddech charakterystyczny dla astmy;
- **układ rozrodczy (macica):** bolesne i obfite miesiączkowanie [5, 7, 20–22].

Objawy mają zróżnicowane nasilenie – od łagodnych do ciężkich. W badaniu przeprowadzonym przez Schendela i wsp. przeanalizowano objawy kliniczne u 133 pacjentów z potwierdzoną NH [23]. Najczęściej występującymi oraz najcięższymi objawami były zaburzenia żołądkowo-jelitowe – w tym na pierwszym miejscu wzdęcie brzucha, które odnotowano u 92% pacjentów, a w dalszej kolejności pełność poposiłkowa (73%), biegunki (71%), ból brzucha (68%) i zaparcia (55%). Na kolejnych miejscach znalazły się zaburzenia układu nerwowego i sercowo-naczyniowego, takie jak zawroty głowy, bóle głowy i kołatanie serca, a następnie objawy oddechowe i dermatologiczne.

U pacjentów z NH obserwuje się jednocześnie występowanie kilku lub kilkunastu objawów. W 97% przypadków stwierdzono łączne występowanie trzech lub więcej objawów dotyczących różnych narządów, średnio około 11 objawów u jednego pacjenta [19]. Dla rozpoznania NH konieczne jest stwierdzenie co najmniej dwóch objawów klinicznych NH.

Nietolerancję histaminy należy wziąć pod uwagę u dzieci z niespecyficznymi dolegliwościami ze strony przewodu pokarmowego, którym towarzyszą objawy związane z uwalnianiem histaminy [24, 25]. Trzeba przy tym pamiętać, że według wyników, które opublikowali Rosell-Camps i wsp., dzieci zgłaszają mniejszą liczbę objawów niż dorośli [24].

## DIAGNOSTYKA I ZASADY ROZPOZNANIA

Manifestacje kliniczne NH są zróżnicowane i nie zawsze specyficzne, a dodatkowo mogą być spowodowane różnymi mechanizmami patofizjologicznymi lub ich kombinacją. Z tego powodu rozpoznanie NH stwarza wiele trudności. Ponieważ objawy są mało charakterystyczne, na wstępie należy uprawdopodobnić związek ich występowania ze spożywaniem pokarmów bogatych w histaminę. Na rycinie 1 przedstawiono schemat diagnostyczny NH [4, 5, 15, 19, 20, 26].

## WYWIAD

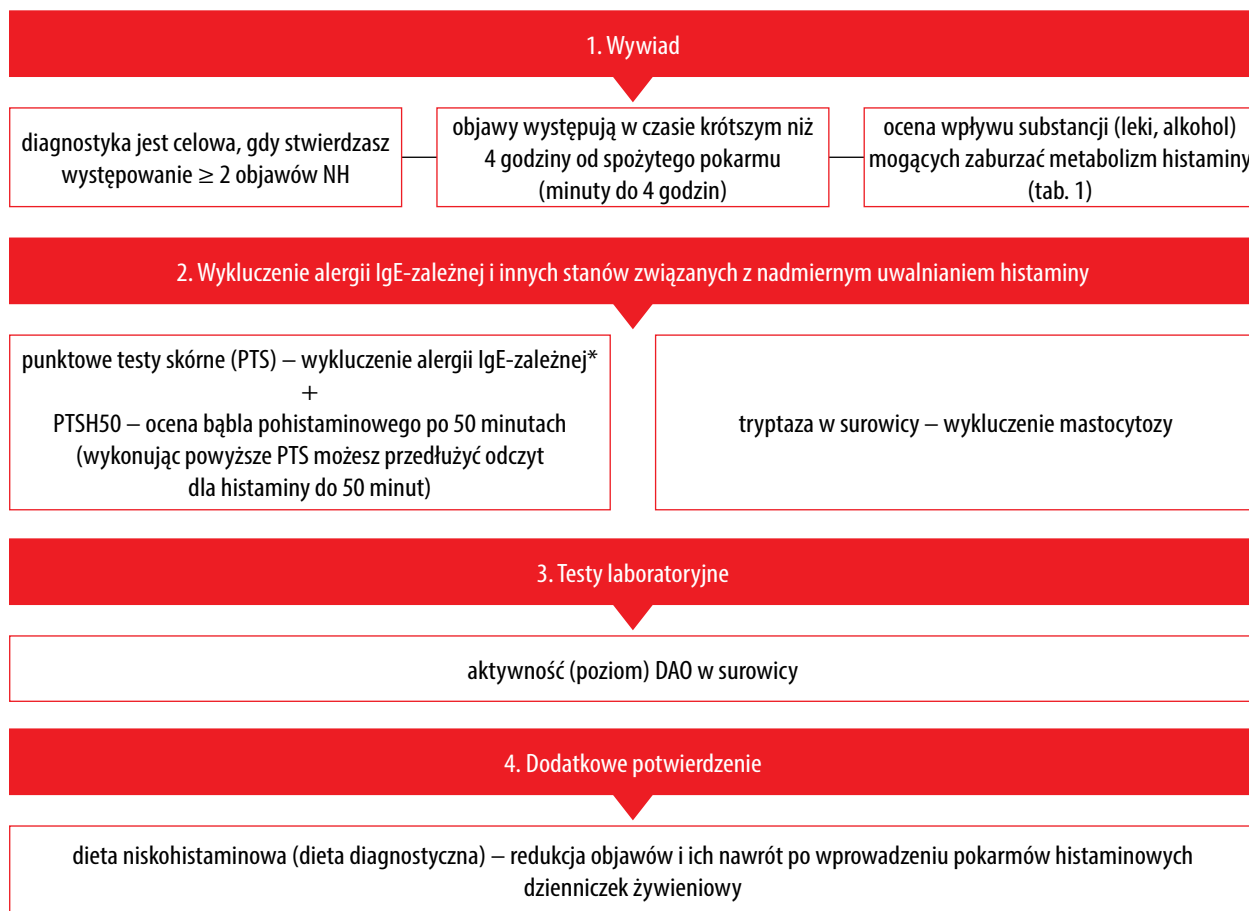
We wstępnym różnicowaniu bardzo ważny jest dobrze przeprowadzony wywiad kliniczny, który określi rodzaj i nasilenie objawów. W przypadku nietolerancji histaminy:

- a) stwierdza się typowy dla ostrej reakcji odstęp czasowy, najczęściej 20–60 minut (do 4 godzin) pomiędzy spożyciem pokarmu a wystąpieniem objawów,
- b) spożyte produkty wywołujące objawy chorobowe mają potencjalnie dużą zawartość histaminy lub wpływają na jej metabolizm,
- c) reakcja występuje często przy jednoczesnym spożyciu alkoholu,
- d) związek pomiędzy objawami a spożytymi pokarmami często jest niejasny, dlatego zaleca się choremu prowadzenie dzienniczka dietetycznego uwzględniającego spożyte produkty i pojawiające się po nich dolegliwości w celu potwierdzenia tego związku,
- e) ostre dolegliwości mają samoograniczający się charakter,
- f) objawy ustępują w ciągu 6–8 godzin,
- g) ważna jest wiedza, czy pacjent stosuje przewlekle i doraźnie leki, które mogą upośledzać aktywność DAO lub wpływać na dystrybucję histaminy (tab. 1), oraz czy spożywa alkohol,
- h) obserwuje się poprawę po zastosowaniu leków przeciwhistaminowych (blokerów  $H_1/H_2$ ).

## WYKLUCZENIE ALERGII IGE-ZALEŻNEJ I INNYCH STANÓW ZWIĄZANYCH Z NADMIERNYM UWALNIANIEM HISTAMINY

W diagnostyce NH podkreśla się potrzebę wstępnego wykluczenia innych potencjalnych stanów związanych ze wzrostem stężenia histaminy we krwi. W diagnostyce różnicowej NH:

- a) wskazane jest wykonanie oznaczenia panelu alergenowo-sojowych IgE lub punktowych testów skórnych (PTS) w celu wykluczenia alergii IgE-zależnej (uwaga – możliwe jest nakładanie się alergii IgE-zależnej i NH u jednego pacjenta) [9];
- b) podczas wykonywania powyższych testów alergicznych ważnym narzędziem diagnostycznym może być zmodyfikowana wersja PTS – z oceną bąbla pohistaminowego po upływie 50 minut (PTSH50) [27]. Standardowo wielkość poszczególnych bąbli odczytuje się po 20 minutach od nakłucia skóry lancetem i skórniego podania alergenów. W przypadku PTSH50 wielkość bąbla dla histaminy odczytuje się ponownie po 50 minutach od rozpoczęcia badania. W przypadku podejrzenia NH wskazane jest poproszenie pacjenta o pozostanie jeszcze przez 30 minut po zakończonym badaniu pierwotnym i przeprowadzenie wówczas kolejnego odczytu dla hi-



#### RYCINA 1. Etapy diagnostyczne u pacjenta z podejrzeniem nietolerancji histaminy

\*Możliwe jest nakładanie się u jednego pacjenta alergii IgE-zależnej i nietolerancji histaminy.

staminy (tj. po 50 minutach). U pacjentów z objawami NH występuje opóźnione wchłanianie bąbla  $\geq 3$  mm, co wskazuje na zmniejszoną zdolność do degradacji histaminy. Kofler i wsp. porównali 75 zdrowych osób z 81 pacjentami z NH, wykonując PTS z 1% roztworem wodnym chlorowodoru histaminy. Wykazali brak istotnej różnicy w maksymalnej wielkości bąbla między grupami, ale – co istotne – przebieg czasowy we wchłanianiu się bąbla był odmienny. Wielkość bąbla różniła się pomiędzy analizowanymi grupami, w czasie 50 minut od nakłucia i podania histaminy. Bąbel o średnicy  $\geq 3$  mm wystąpił tylko u 14 (18%) osób zdrowych i aż u 64 (82%) pacjentów z NH ( $p < 0,0001$ ). PTSH50 wykazuje czułość na poziomie 79%, swoistość 81,3%, dodatnią wartość predykcyjną 82,1% oraz ujemną wartość predykcyjną 78,2% [27]. Ponadto w badaniu przeprowadzonym przez Wagner i wsp. stwierdzono korelację między opóźnionym wchłanianiem bąbla pohistaminowego a niższą aktywnością DAO w surowicy [28].

Ograniczeniem metody może być fakt, że test nie określa jednoznacznie zdolności organizmu do degra-

dacji histaminy w obrębie przewodu pokarmowego, ale ukazuje stopień możliwości metabolizmu histaminy endogennej. Dlatego też rozpoznanie NH powinno się opierać na kilku etapach diagnostycznych jednocześnie, które łącznie dadzą najbardziej pełny obraz aktualnego stanu pacjenta;

- c) istotne może być oznaczenie tryptazy w surowicy krwi w celu wykluczenia mastocytozy układowej i zespołów aktywacji mastocytów oraz anafilaksji, które także mogą być związane z nadmiernym uwalnianiem histaminy.

W badaniu przedmiotowym, jeśli nie jest wykonywane w okresie ostrych objawów, nie stwierdza się istotnych nieprawidłowości. U niektórych pacjentów można stwierdzić odchylenia typowe dla stanów zwiększających ryzyko NH, takie jak objawy marskości wątroby, choroby leczone lekami blokującymi DAO.

#### TESTY LABORATORYJNE

Najczęściej stosowanym w Polsce testem laboratoryjnym w diagnostyce NH jest **ocena aktywności lub**

**stężenia enzymu DAO** w surowicy krwi. Badanie aktywności enzymu polega na pomiarze ilości histaminy, która ulega degradacji przez określony czas w próbce krwi. Za podstawową jednostkę aktywności DAO uważa się 1 HDU (*histamine degrading unit*), która odpowiada zdolności enzymu do degradacji 1 pmol/ml histaminy. Obecnie na rynku polskim dostępne są oba badania, tj. określające stężenie lub aktywność enzymu DAO w surowicy krwi. W zależności od użytej techniki pomiaru oraz wyrażonej jednostki przyjmuje się, że prawidłowy poziom DAO wynosi  $> 10$  U/ml ( $> 80$  HDU/ml), obniżony poziom DAO to  $3-10$  U/ml ( $40-80$  HDU/ml), bardzo obniżony poziom DAO to  $< 3$  U/ml ( $< 40$  HDU/ml) [29–32].

W zależności od laboratorium wartości referencyjne mogą się nieznacznie różnić, należy więc zawsze weryfikować wynik z normami dla konkretnego laboratorium, w którym wykonywany był test. Warto pamiętać, że u niektórych pacjentów z typowym obrazem klinicznym NH można stwierdzić prawidłową aktywność DAO, dlatego diagnostyka jest kilkietapowa, a interpretację danych laboratoryjnych należy zawsze korelować z objawami pacjenta [32].

Istotnym ograniczeniem testu jest to, że poziom (aktywność) DAO w surowicy może nie odzwierciedlać rzeczywistego poziomu (aktywności) w przewodzie pokarmowym. Ponadto obserwuje się stosunkowo dużą zmienność osobniczą tego parametru. Podkreśla się potrzebę dalszych badań nad oceną tego markera jako narzędzia diagnostycznego w NH [4].

Mimo znaczących ograniczeń związanych z interpretacją oznaczeń DAO należy zauważyć, że obecnie nie ma innego komercyjnego, łatwo dostępnego testu, który byłby bardziej obiektywizujący dla lekarza praktyka.

Na to samo wskazują Beltrán-Ortiz i wsp. [12]. Badacze oceniali zarówno aktywność, jak i stężenie DAO w surowicy u 22 pacjentów z rozpoznaniem NH oraz 22 zdrowych osób. Wykazali statystycznie istotną różnicę zarówno w aktywności, jak i poziomie DAO u pacjentów z NH w porównaniu z grupą osób zdrowych. Autorzy raportują, że pomiar stężenia i/lub aktywności DAO jest dobrą strategią diagnostyczną u pacjentów z klinicznym podejrzeniem NH. Wskazują również, że jednoczesne przeprowadzenie obu testów umożliwia eliminację błędnych wyników, szczególnie u pacjentów z prawidłowym stężeniem DAO, ale z obniżeniem jego aktywności. W ramach rutynowej diagnostyki lekarz praktyk może wybierać między badaniem aktywności a poziomem DAO we krwi.

#### WAŻNE UWAGI DIAGNOSTYCZNE W PRZYPADKU OZNACZANIA DAO W SUROWICY KRWI

- Cięża – łożysko syntetyzuje fizjologicznie DAO. W czasie ciąży stwierdzono znacznie podwyższone

(nawet kilkusetkrotnie) stężenie DAO we krwi [33]. Nie należy oznaczać DAO u ciężarnych z uwagi na możliwe zafałszowanie wyniku.

- Niemowlęta – nie należy oznaczać DAO w surowicy krwi u niemowląt do 7. dnia życia, gdyż wyniki mogą odzwierciedlać status matki [34].
- Faza cyklu menstruacyjnego – obserwuje się wyższą aktywność DAO podczas fazy lutealnej, czyli między owulacją a menstruacją, w porównaniu z fazą folikularną [14].
- Leki – przed badaniem aktywności lub poziomu DAO, ze względu na aktualną sytuację kliniczną pacjenta, należy rozważyć odstawienie leków, które mogą wpływać na poziom DAO (inhibitory DAO, tab. 1).

#### DODATKOWE POTWIERDZENIE

Złoty standard diagnostyczny stanowi ocena odpowiedzi pacjenta na dietę niskohistaminową (kilkudniową w celu ustalenia kierunku diagnostyki). Obecność u pacjenta dwóch lub więcej typowych objawów NH i ich poprawa lub remisja po zastosowaniu diety niskohistaminowej (tj. diety wykluczającej pokarmy, które z natury mają dużą zawartość histaminy) spełnia kluczowy warunek potwierdzenia rozpoznania [5]. Opisano jednak, że dieta niskohistaminowa może wpływać na wzrost poziomu DAO w organizmie [35, 36], w związku z czym rekomenduje się, aby pomiar aktywności lub poziomu DAO w surowicy wykonywać przed wprowadzeniem diety niskohistaminowej. Nadal wielu autorów uważa jednak, że pomiar aktywności DAO powinien nastąpić po próbie stosowania diety o obniżonej zawartości histaminy, a nie na odwrót [5, 7, 22].

Poniżej zaprezentowano dostępne testy, które mogą być uzupełnieniem diagnostyki. Warto jednak zaznaczyć, że nie są one powszechnie przyjęte, a ich dostępność jest często ograniczona.

- Nowoczesnym kierunkiem w diagnostyce jest identyfikacja wybranych **SNPs** (tj. rs10156191, rs1049742, rs1049793)  **genu AOCI** związanych ze zmniejszoną aktywnością DAO. Należy zauważyć, że ten test będzie odzwierciedlał jedynie predyspozycję genetyczną do niedoboru DAO, a jak wiadomo, bardzo często NH jest problemem wtórnym do patologii przewodu pokarmowego, które skutkują zmniejszonym poziomem DAO. Diagnostykę tę można rozważyć, kiedy w wywiadzie podaje się dziedziczność występowania objawów charakterystycznych dla NH.
- **Doustny test prowokacji histaminą** [4] może być podejściem diagnostycznym pomocnym jednocześnie w ustaleniu indywidualnego progu tolerancji histaminy u pacjenta. Test ten nie jest rekomendowany do rutynowego stosowania w praktyce.

Procedura obejmuje doustne podawanie histaminy i wymaga nadzoru medycznego oraz hospitalizacji pacjenta. Zastosowanie tej metody jest ograniczone ze względu na ryzyko wystąpienia poważnych działań niepożądanych oraz brak wystandaryzowanej dawki histaminy i odpowiednio ustalonego protokołu [26]. W badaniu Wöhrla i wsp. [37] u połowy zdrowych ochotników objawy charakterystyczne dla NH wystąpiły po podaniu roztworu zawierającego 75 mg histaminy. Wyniki badania Komerickiego i wsp. [38] z zastosowaniem tej samej doustnej dawki histaminy wykazały, że test prowokacyjny był niewiarygodny w rozpoznawaniu NH ze względu na brak wewnątrzsobniczej odtwarzalności objawów po dwóch różnych prowokacjach. Należy pamiętać, że indywidualna wrażliwość podlega znacznej zmienności, a na wynik wpływa wiele współistniejących czynników, takich jak stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych, a także innych leków. Ponadto wpływ mają także m.in. choroby zapalne, zaburzenia jelitowe, jednoczesne spożywanie alkoholu lub zmienność hormonalna [4].

- Oznaczenie poziomu **histaminy w osoczu**. Giera i wsp. wykonali test doustnej prowokacji histaminą z użyciem 75 mg histaminy i placebo u pacjentów z podejrzeniem NH oraz w grupie kontrolnej [39]. Po prowokacji badacze oznaczali poziom histaminy w osoczu przez 1 godzinę w odstępach 10-minutowych. W grupie z potencjalnym NH wzrost stężenia histaminy w osoczu nie różnił się istotnie po podaniu histaminy oraz placebo. Z kolei w grupie kontrolnej nastąpił wyraźny wzrost poziomu histaminy w osoczu po podaniu prawdziwej histaminy, ale bez wyzwolenia objawów klinicznych. Podsumowując, badacze wykazali brak różnicy między poziomem histaminy w osoczu w analizowanych grupach, a dodatkowo nie stwierdzili związku między poziomem histaminy w osoczu a objawami klinicznymi. W związku z powyższym oznaczenie poziomu histaminy w osoczu stwarza w dalszym ciągu pewne wątpliwości diagnostyczne.
- Oznaczenie poziomu **histaminy w stolcu**. Przy tej analizie należy pamiętać, że poziom oznaczonej substancji będzie odzwierciedlać także ilość histaminy produkowanej przez bakterie jelitowe [20]. W przypadku przerostu bakteryjnego jelita cienkiego (*small intestinal bacterial overgrowth* – SIBO) wartości mogą być podwyższone.
- Ocena **histaminy oraz jej metabolitów (metylohistaminy) w moczu**. Przydatność kliniczna tego badania jest wysoce dyskusyjna, ponieważ poziom metylohistaminy nie zależy wyłącznie od ilości samej histaminy, lecz także od całkowitej zawartości białka w diecie. Obserwuje się, że jej poziom wzrasta w czasie sto-

sowania diety wysokobiałkowej, która jest jednocześnie dietą o niskiej zawartości histaminy [40].

- **Oznaczenie aktywności DAO w bioptatach błony śluzowej okrężnicy** pobranych podczas kolonoskopii, z uwagi na inwazyjność badania oraz znikomą dostępność nie jest rutynowym narzędziem diagnostycznym [5, 20, 32].

## POSTĘPOWANIE LECZNICZE I DIETETYCZNE W NIETOLERANCJI HISTAMINY

Aktualnie podstawowym sposobem na złagodzenie objawów NH jest dieta o obniżonej zawartości histaminy. Coraz częściej proponuje się suplementację egzogennym enzymem DAO jako dodatkowe wsparcie leczenia. Ma to na celu zwiększenie rozkładu histaminy dostarczonej z pożywieniem. Szczególnie zasadne jest u pacjentów, u których zdiagnozowano niedobór enzymu DAO. Dodatkowym wsparciem może być stosowanie leków przeciwhistaminowych (blokerów receptorów  $H_1/H_2$  dla histaminy), najlepiej krótkotrwale. Postępowanie terapeutyczne u pacjentów z NH przedstawiono na rycinie 2.

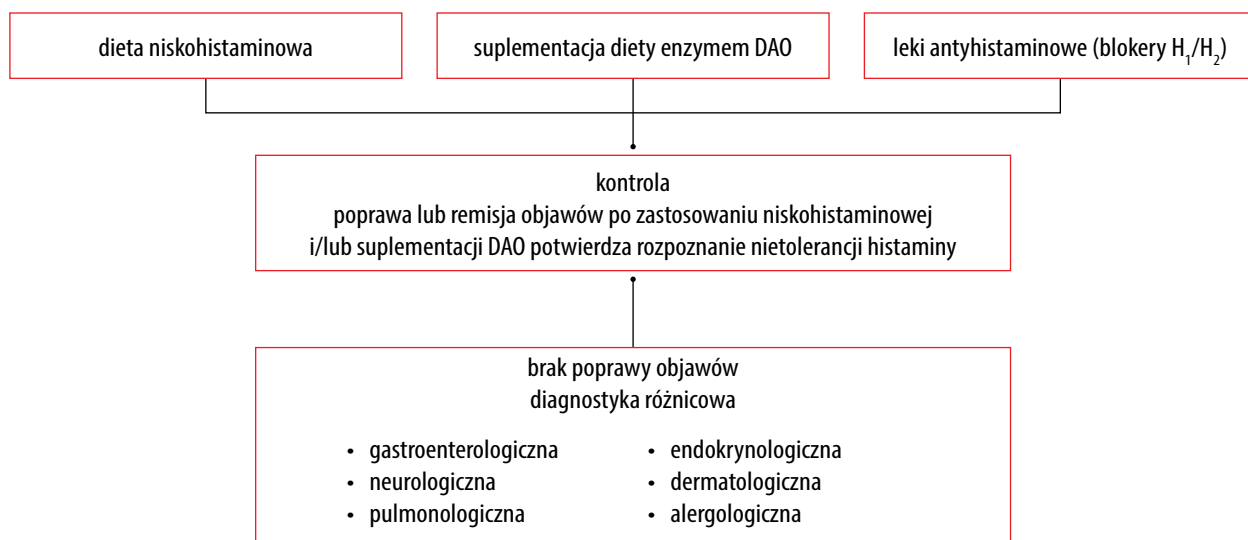
Zgodnie z zaproponowanym algorytmem w przypadku braku poprawy objawów po usunięciu histaminy pokarmowej i/lub suplementacji enzymem DAO należy poszerzyć diagnostykę różnicową. Powinno się wykluczyć m.in. przewlekłe choroby gastroenterologiczne (choroba Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelit grubego, celiakia) oraz potencjalnie zakaźne (*Helicobacter pylori*, pasożyty jelitowe). Dodatkowo ważne są diagnostyka dermatologiczna, neurologiczna, alergologiczna, pulmonologiczna, endokrynologiczna, a w niektórych przypadkach psychosomatyczna. Niezależnie w NH może występować alergia atopowa na białka pokarmów i z innych źródeł i/lub alergia kontaktowa na metale, barwniki, zapachy i konserwanty.

## DIETA NISKOHISTAMINOWA

Celem diety jest maksymalne wyciszenie objawów klinicznych u pacjenta i poprawa jego komfortu życia. Ważne przy tym, aby dieta była pełnowartościowa i w pełni akceptowalna, tak by mogła być postrzegana jako nowy styl życia. Rekomenduje się w miarę możliwości, aby stosowanie diety o obniżonej zawartości histaminy, przynajmniej na początku, odbywało się pod nadzorem wykwalifikowanego dietetyka [29]. Efektywność diety niskohistaminowej w łagodzeniu objawów u pacjentów z NH została potwierdzona w licznych badaniach klinicznych [24, 41, 42].

Najważniejsze zasady dietetyczne to:

- oparcie diety na produktach świeżych i nieprzetworzonych,



RYCINA 2. Schemat postępowania leczniczego i dietetycznego w nietolerancji histaminy

- unikanie produktów fermentowanych lub dojrzewających, takich jak kiszonki, dojrzewające kielbasy i sery, wyroby alkoholowe, ocet winny, drożdże,
- niespożywanie pokarmów łatwo psujących się, wobec których nie zachowano warunków chłodzenia lub przerwano łańcuch chłodniczy (ryby, mięso),
- wykluczenie z jadłospisu konserw, półproduktów i produktów gotowych, typu instant,
- unikanie pokarmów długo trzymany w ciepłe lub odgrzewanych (szczególnie dania rybne, mięsne i grzybowe),
- niespożywanie pokarmów z długim terminem przydatności do spożycia (przechowywania),
- **nie należy przesadnie ograniczać diety, jeśli pacjent dobrze toleruje wybrane produkty teoretycznie mające dużą zawartość histaminy.**

W przypadku utrzymywania się objawów NH po spożyciu pokarmów przypuszczalnie niezawierających histaminy trzeba zwrócić uwagę, czy w diecie nie znajdują się w dalszym ciągu inne aminy biogenne, takie jak putrescyna, kadaweryna, tyramina. Źródła tych amin w większości pokrywają się ze źródłami histaminy, takimi jak ryby, fermentowane warzywa, sosy rybne, długo dojrzewające produkty mięsne, białe wina musujące, piwo [43].

W przeglądzie różnych diet o deklarowanej niskiej zawartości histaminy zwrócono uwagę, że niektóre pokarmy niezawierające histaminy, ale o dużej zawartości innych amin biogennych mogą być odpowiedzialne za wystąpienie objawów klinicznych u osób z NH [44].

Prowadzenie diety niskohistaminowej wymaga edukacji pacjenta, a także jego dużego zaangażowania. Kluczową kwestią w samoobserwacji jest prowadzenie **dzienniczka żywieniowego**, który jest nieodzownym narzędziem. Warto także korzystać z dostępnych w re-

centrowanych czasopismach naukowych tabel produktów wysokohistaminowych oraz liberatorów histaminy, jak również tabel zawartości innych amin biogennych.

#### SUPLEMENTACJA DIETY ENZYMEM DAO

Suplementacja enzymem DAO wspomaga efekt diety niskohistaminowej i może prowadzić do skuteczniejszej redukcji objawów NH. Co więcej, DAO rozkłada poza histaminą także inne aminy biogenne, takie jak putrescyna, kadaweryna, obecne w spożywanych pokarmach i wyzwalające NH.

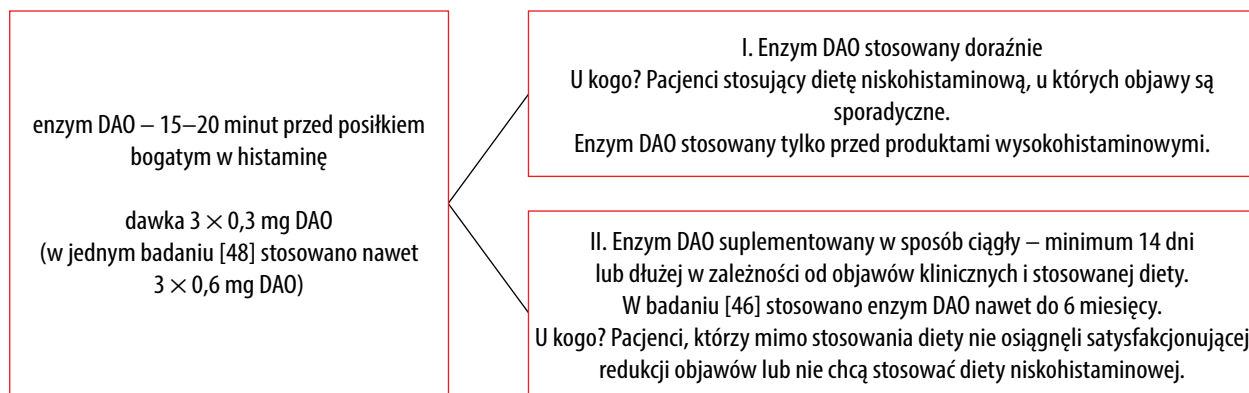
Europejski Urząd ds. Bezpieczeństwa Żywności (*European Food Safety Authority* – EFSA) zatwierdził ekstrakt z nerki wieprzowej zawierający 0,3 mg enzymu DAO jako *novel food* – nową żywność. Zgodnie z regulacjami maksymalna dzienna dawka egzogennej enzymu DAO to 0,9 mg/dzień, tj. 3 × 0,3 mg DAO. Produkt końcowy musi mieć postać powlekaną tabletki umożliwiającej dotarcie do aktywnych miejsc trawienia (jelita cienkiego) [45].

Na rycinie 3 przedstawiono proponowane zasady suplementacji DAO u pacjentów z niedoborem tego enzymu na podstawie dostępnych badań dotyczących skuteczności suplementacji DAO w redukcji objawów NH [31, 38, 46–49]. Oczekiwane jest dalsze potwierdzenie klinicznego znaczenia egzogennej suplementacji enzymem DAO z udziałem większych grup badawczych.

#### LEKI PRZECIWHISTAMINOWE

Poza dietą niskohistaminową i/lub suplementacją diety DAO w ostrych i klinicznie cięższych przypadkach można stosować leki przeciwhistaminowe – LPH (głównie blokery H<sub>1</sub>, ewentualnie H<sub>2</sub>) [19]. W przypadku dzieci Rosell-Camps i wsp. [24] donoszą o skutecznym leczeniu





**RYCINA 3.** Zasady suplementacji enzymem DAO, opracowanie własne na podstawie [31, 38, 46–49]

cięższych objawów NH lekami przeciwhistaminowymi ( $H_1$  i  $H_2$ ) oraz doustną suplementacją cynkiem obok stosowania diety o obniżonej zawartości histaminy. Leczenie pacjentów z nietolerancją histaminy za pomocą LPH ma charakter empiryczny. Nie istnieją wiarygodne badania kliniczne, które dowodzą skuteczności tej terapii [20]. Przyjmuje się, że LPH zahamowują działanie histaminy w organizmie i przez to zmniejszają dokuczliwe objawy NH [30].

Ustalenie dawki terapeutycznej oraz wybór generacji i rodzaju LPH ( $H_1/H_2$ ) leżą w gestii klinicysty i powinny uwzględniać występujące objawy (jelitowe, neurologiczne, dermatologiczne), jednak ze względu na skuteczność i bezpieczeństwo pierwszeństwo należy przyznać LPH II generacji.

#### DODATKOWE WSPARCIE TERAPEUTYCZNE

Jako dodatkową terapię wspomagającą łagodzenie objawów NH można rozważyć suplementację kofaktorami enzymu DAO. Najczęściej wymienianymi są witamina C, miedź oraz witamina  $B_6$  [15], jednak nadal brakuje wystarczających dowodów.

Niektórzy autorzy wskazują na celowość podawania bakterii probiotycznych jako elementu modyfikacji mikrobiomu, który zmniejsza stan zapalny i bakteryjną produkcję histaminy. Zakłada się również możliwości degradacji histaminy przez szczepy probiotyczne. Aktualnie nie ma badań nad zastosowaniem konkretnych probiotyków, a obserwacje opierają się na działaniu empirycznym [50].

Warto również zadbać o styl życia i redukcję stresu, który może być czynnikiem życiowym wyzwalającym nadmierny wyrzut histaminy endogennej, czyli tej produkowanej przez nasz organizm. Ponadto w przypadku występowania stanów chorobowych wpływających na obniżenie poziomu DAO, w tym często patologii przewodu pokarmowego, ważne jest także zaadresowanie przyczyny i leczenie choroby podstawowej [30].

#### PODSUMOWANIE

Nietolerancja histaminy budzi coraz większe zainteresowanie zarówno wśród badaczy, jak i klinicystów. Problem ten dotyczy osób dorosłych oraz dzieci. Aktualna wiedza i badania pomogły wyjaśnić wiele dotychczasowych niejasności, jednak nadal brakuje ogólnie przyjętych standardów diagnostycznych i leczniczych.

Nietolerancja histaminy to stan spowodowany brakiem równowagi pomiędzy ilością histaminy obecnej w organizmie a zdolnością organizmu do jej rozkładu. Nietolerancja histaminy najczęściej współistnieje z niedoborem enzymu DAO, który rozkłada histaminę przyjmowaną z pokarmami. U zdrowych osób histamina dostarczana wraz z pożywieniem jest bardzo szybko rozkładana przez DAO, natomiast u osób z niedoborem tego enzymu istnieje ryzyko wystąpienia symptomów nietolerancji histaminy. Obniżona aktywność DAO prowadzi do zwiększenia stężenia histaminy we krwi i pojawienia się niekorzystnych objawów. Niedobór DAO może mieć podłoże genetyczne, patologiczne (chorobowe, zapalne) lub farmakologiczne.

Ustalenie rozpoznania NH jest trudne z uwagi na fakt, że u jednego pacjenta występuje duża zmienność i różnorodność objawów, które mogą jednocześnie obejmować wiele narządów organizmu. Rozpoznanie wymaga złożonego, czasochłonnego i wielodyscyplinarnego podejścia, w tym różnicowania zaburzeń o zbliżonej manifestacji. Diagnozę NH stawia się po wykluczeniu podłoża alergicznego występujących dolegliwości, z zaznaczeniem jednak, że możliwe jest nakładanie się u jednego pacjenta zarówno alergii IgE-zależnej, jak i nietolerancji histaminy. Dla rozpoznania NH ważna jest obecność co najmniej dwóch charakterystycznych objawów klinicznych oraz ich złagodzenie lub ustąpienie po zastosowaniu diety niskohistaminowej. Obecnie dostępne są różne testy uzupełniające mające usprawnić diagnostykę tej nietolerancji, m.in. oznaczaniu aktywności (poziomu) DAO w surowicy.

Główną strategią łagodzenia objawów nietolerancji histaminy jest przestrzeganie diety o niskiej zawartości histaminy, chociaż należy zaznaczyć, że każdy pacjent ma inny próg tolerancji histaminy, dlatego nie ma jednolitych zasad co do listy pokarmów, które należy bezwzględnie wykluczyć. Dostępne dane wskazują na skuteczność powyższej dietoterapii w poprawie stanu klinicznego pacjentów z nietolerancją histaminy. Z uwagi na fakt, że NH manifestuje się szeregiem objawów jelitowych i pozajelitowych, a diagnostyka i terapia pacjenta jest trudna poszukuje się nowatorskich możliwości terapeutycznych, które poprawią jego codzienne funkcjonowanie. Na podstawie aktualnego stanu wiedzy poza dietą niskohistaminową można rozważyć suplementację diety egzogennym enzymem DAO. Dzięki takiemu podejściu terapeutycznemu możliwe jest stosowanie bardziej urozmaiconej diety, co wpływa na poprawę jakości życia pacjenta. Na podstawie dotychczasowych badań klinicznych rezultaty tej interwencji wydają się obiecujące, jednak z uwagi na wciąż zbyt małą ich liczbę oczekiwane są dalsze prace w tym kierunku. W leczeniu NH można również rozważyć stosowanie LPH H<sub>1</sub>/H<sub>2</sub>, przy czym pierwszeństwo powinny mieć LPH II generacji.

Wobec zastanych, znacznych rozbieżności dotyczących diety niskohistaminowej przewidujemy opracowanie zasad optymalnego postępowania dietetycznego w niedoborach DAO w najbliższej przyszłości.

## KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

## PIŚMIENNICTWO

1. Legroux R, Levaditi J, Segond L. Methode de mise en evidence de l'histamine dans les aliments causes d'intoxications collectives a l'aide de l'inoculation au cobaye. *C R Biol* 1946; 140: 863-4.
2. Legroux R, Levaditi J, Boudin G, et al. Intoxications histaminiques collectives consecutives a l'ingestion de thon frais. *Presse Med* 1964; 54: 545-6.
3. Taylor SL. Histamine Poisoning Associated with Fish, Cheese, and Other Foods. Report VPH/FOS/85.1. Geneva: World Health Organisation Press; 1985. pp. 1-48.
4. Reese I, Ballmer-Weber B, Beyer K, et al. Guideline on management of suspected adverse reactions to ingested histamine: Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI), the Society for Pediatric Allergology and Environmental Medicine (GPA), the Medical Association of German Allergologists (AeDA) as well as the Swiss Society for Allergology and Immunology (SGAI) and the Austrian Society for Allergology and Immunology (ÖGAI). *Allergol Select* 2021; 5: 305-14.
5. Comas-Basté O, Sánchez-Pérez S, Veciana-Nogués MT, et al. Histamine intolerance: the current state of the art. *Biomolecules* 2020; 10: 1181.
6. Zhao Y, Zhang X, Jin H, et al. Histamine intolerance-a kind of pseudoallergic reaction. *Biomolecules* 2022; 12: 454.
7. Maintz L, Novak N. Histamine and histamine intolerance. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 1185-96.
8. Elmore BO, Bollinger JA, Dooley DM. Human kidney diamine oxidase: heterologous expression, purification, and characterization. *J Biol Inorg Chem* 2002; 7: 565-79.
9. Buczyłko K. Przydatność biomarkera DAO w trudnej alergii. Rozważania oparte na typowych przypadkach własnych. *Allergol Pol* 2022; 9: 237-45.
10. Klocker J, Perkmann R, Klein-Weigel P, et al. Continuous administration of heparin in patients with deep vein thrombosis can increase plasma levels of diamine oxidase. *Vascul Pharmacol* 2004; 40: 293-300.
11. Izquierdo-Casas J, Comas-Basté O, Latorre-Moratalla ML, et al. Low serum diamine oxidase (DAO) activity levels in patients with migraine. *J Physiol Biochem* 2018; 74: 93-9.
12. Beltrán-Ortiz C, Peralta T, Ramos V, et al. Standardization of a colorimetric technique for determination of enzymatic activity of diamine oxidase (DAO) and its application in patients with clinical diagnosis of histamine intolerance. *World Allergy Organ J* 2020; 13: 100457.
13. García-Martín E, Ayuso P, Martínez C, et al. Improved analytical sensitivity reveals the occurrence of gender-related variability in diamine oxidase enzyme activity in healthy individuals. *Clin Biochem* 2007; 40: 1339-41.
14. Hamada Y, Shinohara Y, Yano M, et al. Effect of the menstrual cycle on serum diamine oxidase levels in healthy women. *Clin Biochem* 2013; 46: 99-102.
15. Shulpekova YO, Nechaev VM, Popova IR, et al. Food intolerance: the role of histamine. *Nutrients* 2021; 13: 3207.
16. Schnedl WJ, Enko D. Histamine intolerance originates in the gut. *Nutrients* 2021; 13: 1262.
17. Enko D, Meinitzer A, Mangge H, et al. Concomitant prevalence of low serum diamine oxidase activity and carbohydrate malabsorption. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2016; 2016: 4893501.
18. Plata-Nazar K, Nazar W. Nietolerancja histaminy – czy takie rozpoznanie można ustalić u dzieci? *Terapia* 2023; 31: 16-9.
19. Kovacova-Hanuszkova E, Buday T, Gavliakova S, et al. Histamine, histamine intoxication and intolerance. *Allergol Immunopathol* 2015; 43: 498-506.
20. Hrubisko M, Danis R, Huorka M, et al. Histamine intolerance-the more we know the less we know. A review. *Nutrients* 2021; 13: 2228.
21. Buczyłko K. Zespół niedoboru diaminooksydazy: nowe aspekty diagnostyki i leczenia. *Alergia* 2017; 2: 27-32.
22. Kacik J, Wawrzyniak A, Rakowska M, et al. Symptoms of pseudoallergy and histamine metabolism disorders. *Pediatr Med Rodz* 2016; 12: 234-41.
23. Schnedl WJ, Lackner S, Enko D, et al. Evaluation of symptoms and symptom combinations in histamine intolerance. *Intest Res* 2019; 17: 427-33.
24. Rosell-Camps A, Zibetti S, Pérez-Esteban G, et al. Histamine intolerance as a cause of chronic digestive complaints in pediatric patients. *Rev Española Enferm Dig* 2013; 105: 201-7.
25. Hoffmann KM, Gruber E, Deutschmann A, et al. Histamine intolerance in children with chronic abdominal pain. *Arch Dis Child* 2013; 98: 832-3.
26. Reese I, Ballmer-Weber B, Beyer K, et al. German guideline for the management of adverse reactions to ingested histamine. *Allergo J Int* 2017; 26: 72-9.

27. Kofler L, Ulmer H, Kofler H. Histamine 50-skin-prick test: a tool to diagnose histamine intolerance. *ISRN Allergy* 2011; 2011: 353045.
28. Wagner A, Buczyłko K, Zielińska-Bliźniewska H, et al. Impaired resolution of wheals in the skin prick test and low diamine oxidase blood level in allergic patients. *Adv Dermatol Allergol* 2019; 36: 538-43.
29. Bartuzi M, Ukleja-Sokołowska N. Nietolerancja histaminy, a dieta współczesnego człowieka. *Alergia Astma Immunol* 2021; 26: 82-8.
30. Chimowicz J, Staszewska A, Mijas J, et al. Nietolerancja histaminy – praktyczny przewodnik dla lekarza pediatrii. *Standardy Medyczne Pediatria* 2022; 19: 748-52.
31. Manzotti G, Breda D, Di Gioacchino M, et al. Serum diamine oxidase activity in patients with histamine intolerance. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2016; 29: 105-11.
32. Maintz L, Benfadal S, Allam JP, et al. Evidence for a reduced histamine degradation capacity in a subgroup of patients with atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 1106-12.
33. Boehm T, Pils S, Gludovacz E, et al. Quantification of human diamine oxidase. *Clin Biochem* 2017; 50: 444-51.
34. Forget P, De Curtis M, Senterre J. Serum diamine oxidase in the neonate. *Biol Neonate* 1986; 50: 11-5.
35. Lackner S, Malcher V, Enko D, et al. Histamine-reduced diet and increase of serum diamine oxidase correlating to diet compliance in histamine intolerance. *Eur J Clin Nutr* 2019; 73: 102-4.
36. Mušič E, Korošec P, Šilar M, et al. Serum diamine oxidase activity as a diagnostic test for histamine intolerance. *Wien Klin Wochenschr* 2013; 125: 239-43.
37. Wöhrl S, Hemmer W, Focke M, et al. Histamine intolerance-like symptoms in healthy volunteers after oral provocation with liquid histamine. *Allergy Asthma Proc* 2004; 25: 305-11.
38. Komericki P, Klein G, Reider N, et al. Histamine intolerance: lack of reproducibility of single symptoms by oral provocation with histamine: a randomised, double-blind, placebo-controlled cross-over study. *Wien Klin Wochenschr* 2011; 123: 15-20.
39. Giera B, Straube S, Konturek P, et al. Plasma histamine levels and symptoms in double blind placebo controlled histamine provocation. *Inflamm Res* 2008; 57: S73-4.
40. Keyzer JJ, Breukelman H, Wolthers BG, et al. Urinary excretion of histamine and some of its metabolites in man: influence of the diet. *Agents Actions* 1984; 15: 189-94.
41. Wantke F, Götz M, Jarisch R. Histamine-free diet: treatment of choice for histamine-induced food intolerance and supporting treatment for chronic headaches. *Clin Exp Allergy Exp Allergy* 1993; 23: 982-5.
42. Guida B, De Martino CD, De Martino SD, et al. Histamine plasma levels and elimination diet in chronic idiopathic urticaria. *Eur J Clin Nutr* 2000; 54: 155-8.
43. Piwowarek KŁ, Kruszewski J. Zespoły nietolerancji amin biogennych II. Tyramina, serotonina i inne. *Alergologia* 2017; 4: 152-7.
44. 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; 13: 1395.
45. European Commission Commission Implementing Regulation (EU) 2017/2470 of 20 December 2017 establishing the Union list of novel foods in accordance with Regulation (EU) 2015/2283 of the European Parliament and of the Council on novel foods. *Off. J. Eur. Union*. 2017; L 351: 72-201.
46. 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; 14: 1513.
47. Yacoub MR, Ramirez GA, Berti A, et al. Diamine oxidase supplementation in chronic spontaneous urticaria: a randomized, double-blind placebo-controlled study. *Int Arch Allergy Immunol* 2018; 176: 268-71.
48. Izquierdo-Casas J, Comas-Basté O, Latorre-Moratalla ML, et al. Diamine oxidase (DAO) supplement reduces headache in episodic migraine patients with DAO deficiency: a randomized double-blind trial. *Clin Nutr* 2019; 38: 152-8.
49. Schnedl WJ, Schenk M, Lackner S, et al. Diamine oxidase supplementation improves symptoms in patients with histamine intolerance. *Food Sci Biotechnol* 2019; 28: 1779-84.
50. Schink M, Konturek PC, Tietz E, et al. Microbial patterns in patients with histamine intolerance. *J Physiol Pharmacol* 2018; 69: 579-93.