

# Histaminová intolerance, snížená aktivita diaminoxidázy

## Histamine intolerance, reduced diamine oxidase activity

MARTIN FUCHS, IVANA ŠVARCOVÁ, LUCIE MACKOVÁ, HELENA MYNAŘÍKOVÁ

*Immunoflow, s. r. o., Praha*

### SOUHRN

Enzym **diaminoxidáza (DOA)** štěpí histamin. A to jak histamin endogenní, tak i ten, který je vstřebáván z jídla bohatého na histamin. Někteří lidé mají nízkou hladinu tohoto enzymu, mluvíme o **histaminové intoleranci**. Tito lidé, pokud zkonzumují větší množství potravin-histaminoliberátorů nebo potravin bohatých na histamin, trpí „pseudoalergickými“ příznaky. Mezi tyto příznaky patří bolesti hlavy, bolesti břicha, svědivé vyrážky i kopřivky, ekzém, průjem i zvracení, astma i rýma, hypertenzní krize, teplota, ale i úzkost a dokonce se popisují i záchvaty paniky. Léčbou je nízko-histaminová dieta, popřípadě substituce DAO.

*Klíčová slova:* histamin, diaminoxidáza (DAO), biogenní aminy, histaminová intolerance, histaminoliberace, nízko-histaminová dieta

### SUMMARY

Enzyme **diamine oxidase (DAO)** breaks down endogenous histamin and any histamine, that is absorbed from a histamine-containing food. Decreased availability of DAO is called **histamine intolerance**. Histamine intolerant individuals may suffer „allergy-like“ symptoms such as headaches, abdominal pain, itching, rashes and urticaria, eczema, diarrhoea and vomiting, asthma and rhinitis, hypertensive crisis, fever, anxiety or even panic attacks. These symptoms are typically caused by consumption of histamin-releasing foods or histamine-rich foods. Treatment consists of histamin-free diet or alternatively, substitution of DAO may be considered.

*Key words:* histamine, diamine oxidase (DAO), biogenic amines, histamine intolerance (HIT), histamine-release, histamin-free diet

Histamin řadíme mezi biogenní aminy, resp. mezi dusíkaté látky s biologickou aktivitou. Tyto aminy mají mnoho nezbytných fyziologických funkcí, jako je neurotransmise nebo regulace růstu. Neméně důležité jsou funkce patofyziologické – nepostradatelnou roli biogenních aminů v cytokinové síti zánětu není třeba připomínat. Krom endogenního histaminu uskladněného v žírných buňkách a bazofilech se můžeme setkat s histaminem (a jinými biogenními aminy) i v potravinách. Histamin v exogenních zdrojích může vznikat mikrobiální dekarboxylací z aminokyseliny histidinu účinkem nejrozličnějších fermentujících bakterií, včetně lidské ekoflóry. Histamin nevzniká jen nedodržetím správných podmínek při skladování surovin, některé bakterie totiž dekarboxylují histidin překvapivě i při teplotách velmi nízkých, kolem +4 st. C. Hlavní boj s histaminovou kontaminací potravin proto nebude chlazení, ale zamrazení a pokud možno včasná likvidace živých bakterií. Pokud se však tvorbě histaminu nezabrání, ze surovin, produktů i finálních potravin je histamin později prakticky neodstranitelný, především díky své termostabilitě. Nejznámějšími biogenními aminy (i polyaminy) jsou histamin, tryptamin, spermin, spermidin, kadaverin, agmatin, oktopamin, dopamin, serotonin a histaminu nejbližší aromatické aminy – tyramin,

fenyletylamin a putrescin (Naila, Maintz). Suverénně nejdůležitější a také nejnebezpečnějším exogenním aminem je histamin, byť i ty ostatní – jmenovitě aromatické aminy – se při nadlimitní sérové hladině vyznačují velmi nepříznivými aktivitami. Vyvolávají bolesti hlavy, závratě, nauzeu, zvracení, bolesti břicha, koliky, průjem, flush (erytémy), kopřivky, pruritus, exacerbaci ekzémů, bronchospasmy (dušnost astmatického typu), otoky sliznic (dušnost z edému laryngu, nosní kongesce). Histamin společně s jinými biogenními aminy jsou rovněž nositeli nezanedbatelných vazoaktivních vlastností, nebezpečně mohou zvýšit krevní tlak (hypertenze), při ještě vyšších hladinách dochází naopak k vazodilataci a následné hypotenzi. Pravidelně dochází k tachykardii, vzácněji dojde i k arytmiím. Vlivem na cévní stěnu včetně změny permeability bývají aromatické aminy příčinou úporných a především neustále se opakujících migrén. Nesmíme opomenout ani možnost náhlých i vleklejších změn chování, úzkostné i fobické stavy, poruchy spánku a u žen poruchy menstruace. Nositel vyšších hladin biogenních aminů mívá silně deformovanou kvalitu života, pravidlem je narušení cirkadiálního rytmu. V krajním případě může dojít k šokovému stavu, imitující klasickou IgE mediovanou systémovou reakci, v tomto

případě jde přirozeně o pseudo-anafylaxi (Järvinen, Ortolani, Wüthrich).

Některé potraviny jsou na biogenní aminy velmi bohaté, některé naopak chudé. Proměnných je několik, na prvním místě jmenujme fermentaci, ať již spontánní či technologicky cílenou – kvašení alkoholických nápojů nebo zeleniny, fermentace sýrů, mas i sóji, kysané jogurty a pod. Dále půjde o obsah k fermentaci vhodných aminokyselin (histidin a čeleď makrelovité, fenylalanin coby zdroj tyraminu v sýrech i v masech). Některé suroviny jsou bohaté samotným histaminem, a to biologickou podstatou svého původu (kakao, rajské, lilék, špenát nebo kvasnice). A v neposlední řadě je třeba zmínit riziko bakteriální kontaminace, například nesprávně skladované ryby, resp. právě jejich svalovina. Nadměrná konzumace biogenních aminů klade na lidský organismus vysoké nároky. Za relativně bezpečnou dávku se považuje 50 mg histaminu v jednorázové dávce per os, ukazuje se však, že i tato dávka vyvolá břišní diskomfort až u poloviny zkoušených. Pokud si s vysokou hladinou biogenních aminů příjemce neporadí, dochází k příznakům akutní otravy, ke scombroid syndromu, k histaminové intoxikaci. Syndrom má odvozen název z čeledi makrelovité (scombroidae). Tento syndrom, který může postihnout kohokoli z nás bez genetické dispozice, není ale předmětem tohoto sdělení.

Nadměrné množství exogenního (ale i endogenního) histaminu může za určitých okolností splnit první krok samostatné klinické jednotky – histaminové intolerance (HIT). Druhým krokem nutným pro naplnění tohoto pozoruhodného syndromu je existence poruchy degradace zmíněných aminů. Degradace histaminu je integrální součást homeostázy, rovnováha mezi přísunem a odstraněním je životně důležitá jak u centrálně nervového systému (CNS), tak při optimálním tonu hladké svaloviny, tak i v mnohých slizničních, cévních i orgánově specifických dějích. Za degradační metabolismus histaminu jsou odpovědné dva enzymy, jednak histamin-N-metyltransferáza (HNMT, histamin je zde demetylován), a jednak **diaminoxidáza (DAO)**, jež histamin inaktivuje oxidační deaminací. Pro případnou HIT je rozhodující především správná sekrece i funkce posledně jmenovaného enzymu - DAO. DAO (starším názvem histamináza) je kódována genem nesoucí označení AOC1 na sedmém chromozomu (7q35), tím je teoreticky možná identifikace polymorfismů i patologických mutací. DAO je přednostně exprimována v trávicím traktu (tenké střevo i vzestupný tračník), v ledvinách a mimořádně silně i v placentě. Výskyt reálné poruchy produkce je stále jedním velkým otazníkem. Hladina DAO se dosud běžně nevyšetřuje, nemluví o překrývání příznaků s interními nemocemi i skutečnými alergickými nemocemi. Atopie u HIT přítomna není, nízké hladiny specifických IgE by měly být nepřekročitelnou diagnostickou podmínkou. A rutinní provádění potřebných eliminačně-expozičních testů je stále v nedohlednu. Prevalence HIT není dostatečně známa i proto, že nemusí jít jen o mutaci genu pro DAO, ale i o získanou formu se snížením DAO enzymatické aktivity vlivem prostředí, komorbidit (především patologií gastrointestinálního traktu) a dosud neznámých faktorů.

Odhaduje se, že manifestní HIT trpí asi 1 % populace, resp. v určitých věkových kategoriích více, možná až 3 %, a to přednostně u žen středního věku (Jansen, Maintz, Schwelberger). Nicméně správné diagnóze drtivá většina pravých HIT uniká, v lepším případě jsou postižení bráni jako non-IgE potravinová alergie nebo intolerance aditiv, v horším případě jsou pacienti výhradně v péči psychologů nebo psychiatrů. To pochopitelně není jejich chyba, ale nás praktiků i specialistů. A asi nikoho nepřekvapí, že pacienti s HIT se nejčastěji starají sami o sebe, někdy bohužel i za pomoci alternativních přístupů. Zajímavá, byť opět nedostatečně prozkoumána, je znalost o aktivitě DAO při graviditě, jakož i u nejrůznějších chronických onemocnění imunologické podstaty. Alergologové bude zajímat vztah k idiopatickým chronickým urtikariím, zvláště když se příznivý efekt diagnostické nízko-histaminové diety pozoroval až v jedné třetině případů (Magerl). Podobný efekt má tato dieta u ekzematiků, nicméně zlepšení skóre příznaků nekoreluje s hladinami DAO (Maintz). Snad nejvíce studií je věnováno vztahům DAO s gastrointestinální patologií. Snížené hladiny DAO, nepochybně sekundárně, jsou nacházeny u neléčených nespecifických střevních zánežů, u střevních infekcí, parazitóz, dysmikrobií i metabolických malabsorpcí (Honzawa). Optimální hladina DAO je podstatná, ne-li klíčová, pro úspěšný průběh gravidity a naopak poruchy se zjišťují jako možná příčina některých potratů i předčasných porodů. Závěrem lze shrnout, že dosavadní diagnóza HIT se opírá o pečlivou anamnézu, důkladné zhodnocení symptomů a příznivý efekt nízko-histaminové diety. Definitivní diagnóza HIT předpokládá vyloučení interních i imunologických příčin. Prakticky tak jde o diagnózu s vyloučením jiné etiologie – *per exclusionem* (Montalto, Ortolani, Wüthrich), a to bez laboratorních ukazatelů nižší aktivity DAO. Až do nedávné doby tomu tak bylo i u nás. Ale jen do doby zavedení metodiky vyšetření DAO aktivity.

Na našem pracovišti byla v letošním roce úspěšně zavedena detekce histaminodegradační aktivity DAO v séru metodou enzymové imunoanalýzy (ELISA kit) pomocí standardizované soupravy D-HIT (SCIOTEC Diagnostic Technologies GmbH, Rakousko). Odběr je velmi jednoduchý, potřeba je pouhých 50 mikrolitrů (μl) EDTA plazmy. Vzorek se musí zpracovat nejlépe ihned, nejpozději pak do 2 dnů, jinak musí být zamražen. Samotná metodika detekce je dvoudenní. V prvním kroku dojde k degradaci histaminu diaminoxidázou, zbylý histamin je acetylován a reakční směs přenesena do destičky s navázanou protilátkou. Dalším postupem je pak klasická enzymová imunoanalýza. Aktivita diaminoxidázy je udávána v HDU/ml (Histamin Degrading Units). Výrobce jsou doporučeny referenční hodnoty: normální hodnoty > 80 HDU/ml, mírně snížené hodnoty 40–80 HDU/ml, nízké hodnoty < 40 HDU/ml. Dosud jsme touto metodikou vyšetřili několik desítek pacientů (recidivující otoky, ekzémy, chronické urtikarie, migrény, bolesti břicha, chronické průjmy aj.), u kterých se původní předpoklad potravinové alergie neoprotvrdil. Nízké hodnoty vyšly ve třech případech (jeden viz níže), hraniční pak ve větší kohortě pacientů.

Léčbou HIT byla, je i bude eliminační dieta. A to dieta nízko-histaminová, resp. dieta s omezením biogenních

Tab. 1: Rizikové potraviny a obsah histaminu v nich (dle Maintz, Novak)

potraviny, které mohou obsahovat přirozeně více histaminu	poznámka	maximální naměřený obsah histaminu v mg/kg (v některých případech i obsah tyraminu)
obecně vše zrající i kvašené (mikrobiálně nebo jinak enzymaticky fermentované)		doporučené dávky (EU) u vín do <b>10 mg/litr</b> u ryb do <b>50 mg/kg</b> (u ryb se připouští max. <b>200 mg/kg</b> ) doporučené dávky u masa a sýrů v legislativě EU chybí
šampaňské, víno, pivo	krom histaminu dále obsahují – biogenní aminy: tyramin – inhibitory DAO: alkohol – histaminoliberátory: sulfity aj.	šampaňské: až 650! červené víno: do 30 č.v. – tyramin: do 25 pivo: až 17 pivo – tyramin: až 35 bílé víno: do 10
korýši i měkkýši		
ryby (zejména čeled' makrelovitě – makrela i tuňáci, bohaté na aminokyselinu histidin)	zvláště v syrové podobě (sashimi, sushi) a konzervované formě rizikové jsou i mražené nebo čerstvé, vařené, pečené, ale i ty uzené	sardinky: až 2000 makrela: až 1788 sled' : až 479 tuňák: do 40
kvasnice		
uzeniny (zejména vepřové a hovězí)	klobásy, salámy, lanšmít (resp. luncheon meat), ale i šunka	salámy: až 654 klobásy: až 650 klobásy-tyramin: až 1237 šunka: až 271
zrající sýry	např.: ementál, camembert, brie, čedar, rokfór, parmezán aj. (obvykle bohaté i na tyramin)	ementál: do 2500 ! ementál – tyramin: až 700 čedar: do 2100 ! camembert: až 1000 camembert – tyramin: až 4000 ! gouda: až 900 parmezán: až 581
jiné mléčné výrobky	jako jsou jogurty, tavené sýry, plátkové sýry, pomazánky (kromě běžného mléka a sýrů cottage a ricotta)	
fermentované sójové výrobky	např.: sójová omáčka, tofu	tofu: až 220
nakládaná zelenina	zejména kvašené produkty (kyselé okurky, zelí, čalamáda aj.)	kyselé zelí: až 229 zelí – tyramin: až 951
některá maso	zejména uzené maso, sušené maso a kuřecí maso (pozn: <i>nízko-histaminové recepty s kuřecím masem jsou na internetových sítích osudovým omylem velmi bohaté</i> )	
rajské j.	včetně protlaků i kečupů	kečup: do 22
špenát lilek žampiony		špenát: do 60 lilek: do 26
čokoláda, kakao		hladiny histaminu obvykle nepřekročí 10 mg/kg

aminů – viz tabulku 1. Zohlednit se musí i možná histaminoliberace některých potravin, příslušné potraviny jsou vybaveny biochemicky řízenou schopností uvolnit histamin z endogenních zásob – viz tabulku 2. Samozřejmě je farmakologická revize, při souběhu možných lékových blokátorů DAO je třeba adekvátní změny farmakoterapie komorbidit – viz tabulku 3. Nemluvě o možnosti přímé účasti komorbidit na tíži HIT, zejména při systémové mastocytóze, syndromu karcinoidu nebo při ulcerózní kolitidě a morbus

Crohn. V dietním režimu by se měly přednostně preferovat méně rizikové suroviny, resp. relativně bezpečnější potraviny a těmi jsou veškeré obiloviny (lepkové i nelepkové), čerstvé maso kromě kuřecího, zelenina mimo na histamin bohatých druhů (povoleny jsou brambory, sladké brambory, kořenová zelenina, některé brukvovité), luštěniny (hrách i fazole) a také řada ovoce včetně jablek, hrušek a nepřezrálých banánů (bez serotoninu). Z farmak jsou vhodná antihistaminika, zkouší se stabilizátory žírných buněk (kromony).

Tab. 2: Potraviny i jiné látky s histaminoliberačním potenciálem (dle Maintz, Novak)

potraviny i jiné látky s histaminoliberačním potenciálem	
korýši i měkkýši	
ryby	
syrový vaječný bílek	v těstech je provařeně vajíčko nosiči DAO deficitu obvykle tolerováno
alkohol	alkohol prokazatelně snižuje účinnost DAO
káva	kofein
ocet	a potraviny ocet obsahující (kečupy, hořčice, nejrůznější nakládané plody, zejména zelenina)
černé nápoje	čaje černé i bylinné, nápoje „cola“ typu
čokoláda, kakao	bohaté i na jiné biogenní aminy
jahody	ale i maliny, brusinky a jiné lesní ovoce
citrusy	pomeranče, grepy, citróny i limetky (z exotického ovoce dále datle a fíky a přezrálé banány)
ananas, papája	z jiného ovoce pravděpodobně i kiwi, třešně, meruňky, rybíz, sušené švestky a hrozinky
rajské j.	
koření	lékořice, pálivá paprika, chilli, skořice, anýz, muškátový oříšek, ale i směsné koření jako je kari a další
ořechy	prakticky všechny druhy
přidatné látky - aditiva: barviva, konzervanty a antioxidanty	tartrazin (E 102) benzoáty (E 210-219) sulfity – širíčitany (E 220-228) – např.: síření vína BHA (E 320 – butylhydroxyanisol) BHT (E 321 – butylhydroxytoluen)
ostatní biogenní aminy	kompetitivní inhibice DAO

Tab. 3: Diaminoxidáza „inhibitory“ – nejnámější léky tlumící účinky DAO (dle Maintz, Novak)

léky tlumící účinky DAO	
cimetidin	H2 blokátor – paradoxně blokující druhý histaminový receptor
expektorancia	N-acetyl-cystein (ambroxol)
narkotika	thiopental
myorelaxancia	např.: pankuronium
opiáty	morfin, pethidin aj.
analgetika	k. acetylosalicylová NSAID (nesteroidní protizánětlivé léky) metamizol
antihypotenziva	dobutamin
antihypertenziva	např.: verapamil, dihydralazine, alprenolol
antiarytmika	propafenon
diuretika	amilorid
prokinetika	metoklopramid
tuberkulostatika	isoniazid
antibiotika	cefalosporiny k. klavulanová
bronchodilatancia	aminofylin
cytostatika	cyklofosfamid
antidepresiva	amitriptylin
antiparkinsonika	inhibitory monoaminoxidázy (MAO)

K moderní léčbě HIT se díky syntéze DAO objevuje i možná substituce samotného enzymového deficitu. DAO je naštěstí enzym velmi stabilní, proto se může podávat per os a to obvykle jen jedenkrát denně. Častěji se podává *ad hoc*, ve dnech obtíží (urtikarie, migrény, břišní diskomfort), nebo ve dnech s větší „biogenní“ potravinovou náloží. Problémem je skutečnost, že DAO u nás není v této enterální formě k dispozici.

Provizorní řešení nabízí trh sousedního Rakouska i Německa (Daosin® Sciotec).

#### Kazuistika:

Děvče, ročník 2003, severní Čechy, vyšetřena u nás poprvé v červenci 2011.

Rodinná anamnéza bez pozoruhodností, bez atopické zátěže. Osobní anamnéza rovněž bez podstatné patologie,

donošená, očkování řádné, vážněji nestonala. Přichází pro obtíže datované od 5,5 let věku, resp. od března 2009. V této době se **poprvé** objevily otoky v obličeji, krku i rukou. S podáním antihistaminik došlo k ústupu do 15 minut. **Podruhé** došlo k témuž, ale s bouřlivějším průběhem, na podzim 2009 (6 let). Po druhé atace vyšetřena alergologem, bez patologického nálezu. Atopie nepotvrzena. **Třetí** ataka přichází na podzim 2010, vyžádala si dvoudenní hospitalizaci na dětském oddělení. Vybavena autoinjektorem s adrenalinem (Epipen<sup>®</sup>), který ovšem nikdy nepodán, nasazeny kromony (Nalcrom<sup>®</sup>). Stav se od třetí ataky zásadně mění. Od podzimu 2010 do jara 2011 se objevují bolesti břicha, a to v mnohem častější frekvenci, i několikrát týdně. K bolestem se přidává zvracení, angioedémy se časově synchronizují s gastrointestinálními příznaky, a to pouze v nočních hodinách. Popis typické ataky: večer zdráva, usne bez komplikací. Po půlnoci se probudí bolestmi břicha, do 10 minut zvrací, objevují se otoky uší, rtů, brady, nosu i krku, někdy s přechodem na trup i končetiny. Otoky jsou provázeny minimálním erytémem a jen nepatrným svěděním. Matka s prvními příznaky po předchozí poradě podává systémové kortikosteroidy (Prednison) a přidává i antihistaminika (Dithiaden jednorázově, Aerius pak po dobu několika dní). Trvání otoků při včasné léčbě nepřekročí 30 minut, podobně je tomu s bolestmi břicha. K průjmům, byť jakkoli očekávaným, nedochází. Spouštěč rodiči nevyzpozorován. Spojitost s denní činností, jídelníčkem, fyzikální či chemickou expozicí sporná. Vzhledem k vysoké frekvenci obtíží podrobně vyšetřována (biochemie, zánětlivé parametry, kultivace, vylučovány endokrinopatie i nefropatie, provedeny nejrůznější zobrazovací metody se zaměřením na břišní orgány apod.), vše bez výtěžnosti. Imunologické hodnoty (specifické IgE proti základním aero-alergenům i základních potravinám, anti-transglutamináza, komplement, resp. C3 a C4) naprosto v normě. Krevní tlak mimo ataku vždy v normě. Otoky bez příčinné souvislosti mizí od jara 2011, nepokračováno dále ani v kromonech. Břišní diskomfort se nemění, zůstává, a to stále několikrát v týdnu (bez vazby na školní zátěž), pravidelně kolem jedné hodiny po půlnoci. Naslepo manipulováno s dietou, takže v červenci 2011 je bez celozrnných výrobků, medu, ořechů, koření, aditiv a kořenové zeleniny.

V červenci 2011 dodělaný skin prick testy (SPT) i s řadou nativních potravin, s negativním výsledkem. Provedeny i allergy patch testy (APT) s použitím běžně používaných semen, ořechů, obilovin, zeleniny, opět s negativním výsledkem i po odečtu v 48., resp. v 72. hodině. Z náběrů doplněn C1 inhibitor, některé autoprotilátky (nevýznamně hraniční ANCA), některé rekombinantní alergeny, resp. IgE proti nim (rIgE). Bez významné patologie. V plánu sérová tryptáza, metabolity katecholaminů v moči. Další vyšetřování ukončeno po obdržení výsledku aktivity DAO: 35 HDU/ml, což je jednoznačně nízká hladina. Doporučena nízkohistaminová dieta (od srpna 2011), matka

vybavena přehledovými tabulkami. Přes rozpaky podána informace o tabletovém preparátu zahraniční provenience. A to minimálně k vyzkoušení – k terapeutickému pokusu, což se ale k polovině září 2011 neuskutečnilo. Nasazená dieta má na dynamiku atak příznivý efekt (telefonická informace), nicméně její trvání je doposud velmi krátké, optimistické zhodnocení by mohlo být zavádějící i předčasné. Pro jistotu naplánováno gastroenterologické vyšetření včetně horní, popřípadě dolní fibroskopie. Ze stejného důvodu kontaktován psycholog.

#### LITERATURA

1. Jansen SC, van Dusseldorp M, Bottema KC, Dubois AE. Intolerance to dietary biogenic amines: a review. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2003 Sep;91(3):233-40.
2. Honzawa Y, Nakase H, Matsuura M, Chiba T. Clinical significance of serum diamine oxidase activity in inflammatory bowel disease: Importance of evaluation of small intestinal permeability. *Inflamm Bowel Dis.* 2011 Feb;17(2):E23-5.
3. Järvinen KM. Food-induced anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2011 Jun;11(3):255-61.
4. Magerl M, Pisarevskaja D, Scheufele R, Zuberbier T, Maurer M. Effects of a pseudoallergen-free diet on chronic spontaneous urticaria: a prospective trial. *Allergy.* 2010 Jan;65(1):78-83.
5. Maintz L, Yu CF, Rodríguez E, Baurecht H, Bieber T, Illig T, Weidinger S, Novak N. Association of single nucleotide polymorphisms in the diamine oxidase gene with diamine oxidase serum activities. *Allergy.* 2011 Jul;66(7):893-902.
6. Maintz L, Novak N. Histamine and histamine intolerance. *Am J Clin Nutr.* 2007 May; 85(5):1185-9.
7. Maintz L et al. Evidence for a Reduced Histamine Degradation Capacity in a Subgroup of Patients with Atopic Eczema. *J Allergy Clin Immunol.* May 2006, 117(5): 1106-12.
8. Montalto M, Santoro L, D'Onofrio F, Curigliano V, Gallo A, Visca D, Cammarota G, Gasbarrini A, Gasbarrini G. Adverse reactions to food: allergies and intolerances. *Dig Dis.* 2008; 26(2):96-103.
9. Naila A, Flint S, Fletcher G, Bremer P, Meerdink G. Control of biogenic amines in food-existing and emerging approaches. *J Food Sci.* 2010 Sep;75(7):R139-5.
10. Ortolani C, Pastorello EA. Food allergies and food intolerances. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2006;20(3):467-83.
11. Schwelberger HG. Histamine intolerance: a metabolic disease? *Inflamm Res.* 2010 Mar;59 Suppl 2:S219-21.
12. Schwelberger HG. Histamine intolerance: overestimated or underestimated? *Inflamm Res.* 2009 Apr;58 Suppl 1:51-2.
13. Wüthrich B. Food allergy, food intolerance or functional disorder? *Praxis (Bern 1994).* 2009 Apr 1; 98(7):375-87.

MUDr. Martin Fuchs  
 Immunoflow s.r.o.  
 Rychnovská 651  
 190 00 Praha 9