

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická

Histaminová intolerance

Kateřina Lánská

Bakalářská práce

2023

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická
Akademický rok: 2022/2023

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: **Kateřina Lánská**
Osobní číslo: **C20238**
Studijní program: **B3912 Speciální chemicko-biologické obory**
Studijní obor: **Zdravotní laborant**
Téma práce: **Histaminová intolerance**
Téma práce anglicky: **Histamine Intolerance**
Zadávající katedra: **Katedra biologických a biochemických věd**

Zásady pro vypracování

1. Vypracujte literární rešerši na téma histaminová intolerance
2. Zaměřte se na diagnostiku onemocnění a jeho léčbu. Jaké jsou aktuální výzkumy v této problematice?
3. Pro vytvoření kompilačního textu využijte elektronických vědeckých databází, jako jsou např. *NCBI Pubmed*, *ScienceDirect*, *Web of Science*, *Scopus*, apod. Jako zdroje využijte zejména odborné články publikované v recenzovaných zahraničních časopisech.

Rozsah pracovní zprávy: **25 s.**
Rozsah grafických prací: **dle potřeby**
Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**

Seznam doporučené literatury:

Podle pokynů vedoucího bakalářské práce.

Vedoucí bakalářské práce: **Ing. Martina Špryncová, Ph.D.**
Katedra biologických a biochemických věd
Konzultant bakalářské práce: **prof. Ing. Alexander Čegan, CSc.**
Katedra biologických a biochemických věd
Datum zadání bakalářské práce: **23. prosince 2022**
Termín odevzdání bakalářské práce: **30. června 2023**

prof. Ing. Petr Němec, Ph.D. v.r.
děkan

L.S.

doc. RNDr. Tomáš Roušar, Ph.D. v.r.
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 28. února 2023

Prohlašuji:

Práci s názvem Histaminová intolerance jsem vypracovala samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využila, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

Byla jsem seznámena s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon), ve znění pozdějších předpisů, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše.

Beru na vědomí, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších předpisů, a směrnicí Univerzity Pardubice č. 7/2019 Pravidla pro odevzdávání, zveřejňování a formální úpravu závěrečných prací, ve znění pozdějších dodatků, bude práce zveřejněna prostřednictvím Digitální knihovny Univerzity Pardubice.

V Pardubicích dne 30.6.2023

Kateřina Lánská v.r.

PODĚKOVÁNÍ

Ráda bych touto cestou poděkovala vedoucí bakalářské práce Ing. Martině Špryncové, Ph.D za užitečné rady, velkou trpělivost, ochotu a vstřícnost během psaní této práce. Velké díky patří také mé rodině, která mi vyjadřovala významnou podporou během celého studia.

ANOTACE

Bakalářská práce podrobně rozebírá téma Histaminové intolerance. První část přibližuje význam histaminu a dalších biogenních aminů pro lidské tělo. Dále vysvětluje metabolismus histaminu a účinky enzymu diaminooxidáza. A v poslední části popisuje jednotlivé příčiny vzniku histaminové intolerance, problematiku diagnostiky a její léčbu.

KLÍČOVÁ SLOVA:

histaminová intolerance, histamin, biogenní aminy, diaminooxidáza, eliminační dieta

TITLE

Histamine intolerance

ANNOTATION

The bachelor thesis discusses in detail the topic of Histamine Intolerance. The first part introduces the importance of histamine and other biogenic amines for the human body. It also explains the metabolism of histamine and the effects of the enzyme diaminooxidase. And in the last part, it describes the various causes of histamine intolerance, diagnostic issues and its treatment.

KEYWORDS:

histamine intolerance, histamine, biogenic amines, diaminooxidase, elimination diet

OBSAH

Seznam ilustrací a tabulek	8
Úvod.....	10
1 Histamin.....	11
1.1 Vznik histaminu	11
1.2 Žírné buňky	13
1.3 Receptory	13
1.3.1 H1R.....	14
1.3.2 H2R.....	14
1.3.3 H3R.....	15
1.3.4 H4R.....	15
1.4 Metabolismus histaminu	16
1.4.1 Diaminoxidáza (DAO).....	18
1.4.2 Histamin-N-methyltransferázy (HNMT).....	18
1.5 Biogenní aminy	19
2 Histaminová intolerance	21
2.1 Projevy HIT.....	22
2.2 Otrava histaminem	23
2.3 Rozdíl mezi potravinovou intolerancí a alergií.....	24
2.4 Příčiny vzniku HIT.....	25
2.5 Diagnostika histaminové intolerance	27
2.5.1 Eliminační dieta	29
2.6 Léčba.....	34
Závěr	36
Seznam literatury	37

SEZNAM ILUSTRACÍ A TABULEK

Obrázek 1 Syntéza histaminu dekarboxylací (Comas-Basté, 2020).....	12
Obrázek 2 Metabolická cesta histaminu (Comas-Basté, 2020)	17
Obrázek 3 Strukturní vzorce biogenních aminů (Kettner, 2022).....	20
Tabulka 1 Fyziologické účinky biogenních aminů (Vinci, 2020)	19
Tabulka 2 Příznaky histaminové intolerance (Smolinska, 2022)	22
Tabulka 3 Interpretace naměřených hodnot DAO (Schleip, 2021)	28
Tabulka 4 Potraviny s vysokým obsahem biogenních aminů (Sánchez-Pérez, 2021).	31
Tabulka 5 Potraviny bez obsahu biogenních aminů (Sánchez-Pérez, 2021).....	31
Tabulka 6 Potraviny s nízkým obsahem histaminu (Sánchez-Pérez, 2021).....	33
Tabulka 7 Léky bránící normální aktivitě DAO (Maintz, 2007).....	33

SEZNAM ZKRATEK A ZNAČEK

ALDH	Aldehyddehydrogenáza
AV	Atrioventrikulární
CNS	Centrální nervový systém
DAO	Diaminooxidáza
EKG	Elektrokardiogram
ELISA	Enzymatická imunoanalýza
GIT	Gastrointestinální trakt
H1R	H1 receptor
H2R	H2 receptor
H3R	H3 receptor
H4R	H4 receptor
HIT	Histaminová intolerance
HNMT	Histamin-N-methyltransferázy
HR	Histaminový receptor
IgE	Imunoglobulin E
IL	Interleukin
MAO	Monoaminoxidáza
RIA	Radioimunoanalýza
TNF	Tumor nekrotizující faktor

ÚVOD

Problémem dnešní zrychlené doby je stále se rozrůstající počet různých civilizačních chorob. Každý rok narůstají počty lidí trpící nějakým druhem potravinové alergie nebo intolerance. Histamin je jednou z mnoha látek, které si tělo dokáže samo syntetizovat a plní v našem organismu spoustu významných funkcí. Tento biogenní amin, ale dokáže ve svém nadbytku tělu také uškodit, zvláště u citlivých jedinců. Pokud je reakce buněk na malé množství histaminu přehnaná hovoříme o tzv. histaminové intoleranci (HIT). Významnou roli v metabolismu histaminu hraje enzym diaminooxidáza. Jeho aktivita zásadně ovlivňuje cestu histaminu organismem a jeho působení na řadu orgánů. Možné příčiny vzniku tohoto onemocnění jsou různé, od genetických mutací, přes vedlejší účinky léků, nevhodnou stravu až po nadměrné vystavení jedince stresu. Stejně rozmanité jsou i projevy HIT. Histamin pro své účinky využívá čtyři receptory, které se nachází na většině tkání a tím způsobuje velice pestrou škálu příznaků. Z tohoto důvodu je diagnostika histaminové intolerance značně obtížná.

1 HISTAMIN

Histamin v roce 1910 objevil anglický farmakolog a fyziolog Sir Henry Hallett Dale společně se svými spolupracovníky (Dale, 1910). Jedná se o chemickou látku, která se přirozeně vyskytuje v lidském těle a je nezbytná pro správné fungování našeho organismu. Z chemického hlediska patří do skupiny biogenních aminů, které jsou součástí většiny živočišných i rostlinných produktů. Biogenní aminy jsou v organismu využívány k řadě fyziologických procesů a jsou tak pro náš organismus velice potřebné. Důležitá je účast biogenních aminů například na metabolických buněčných procesech, při stabilizaci membrán, syntéze proteinů a regulaci nukleových kyselin. Zejména pak histamin má širokou biologickou aktivitu a patří tak mezi významné biologicky produkované aminy. Histamin vystupuje v těle jako neuromediátor a zastává spoustu fyziologických funkcí. Jako neuroaktivní látka zprostředkovává mozku pocit hladu a sytosti, podílí se na regulaci spánku, tělesné teploty, stimuluje sekreci žaludeční šťávy, ovlivňuje také stažlivost hladké svaloviny a zprostředkovává zánětlivé nebo alergické reakce (Branco, 2018). Má silný vasodilatační účinek a zvyšuje propustnost cév, čímž umožňuje prostup tekutiny a plazmatických bílkovin do okolních tkání. Na základě hromadění tekutiny ve tkáních vznikají otoky. Při alergických reakcích dochází k vytvoření lokálních edémů právě způsobených účinkem histaminu. Tímto se dostáváme i k negativní stránce biogenních aminů. Pokud se do organismu dostane příliš vysoká dávka histaminu nebo dalších biogenních aminů a tělo si s ní nedokáže samo poradit, vede to k řadě patologických procesů.

Histamin je nejvíce spojovaný s alergickou rýmou, astmatem a atopickou dermatitidou, ale negativních účinků je daleko více a jejich projevy ovlivňuje mnoho faktorů. Pro své působení v organismu využívá histamin čtyři receptory, které jsou exprimovány v různých částech těla a každý z nich umožňuje histaminu odlišné účinky na cílový orgán. Ve vysokém množství se fyziologicky histamin nachází ve střevě, plicích, kůži, ale i v mozku.

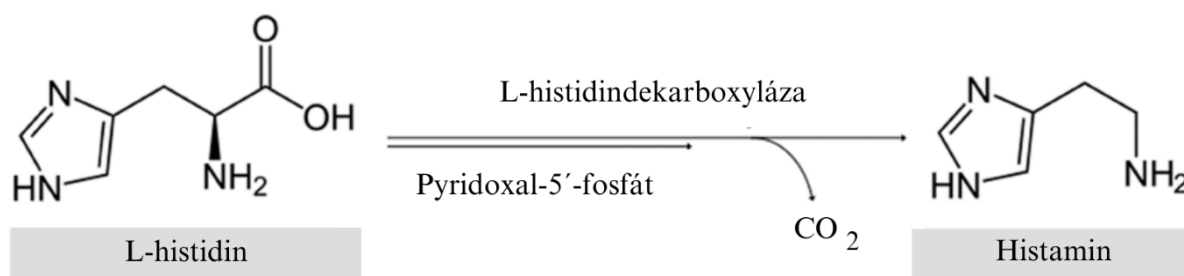
1.1 Vznik histaminu

Histamin se v našem těle nachází ve dvou typech, jako endogenní a exogenní. Lidský organismus má v genech zakódovanou přirozenou syntézu endogenního histaminu. V těle vzniká dekarboxylací aminokyseliny histidinu za pomoci enzymu L-histidindekarboxylázy a kofaktoru vitamínu B6 (Shulpekova, 2021). Vznik histaminu je znázorněn na **Obrázku 1**. Syntéza probíhá téměř ve všech tkáních a orgánech. Aktivita histidindekarboxylázy je v těle

ovlivňována celou řadou cytokinů, jako jsou interleukiny (IL) nebo tumor nekrotizující faktor (TNF), mezi ty nejdůležitější patří IL-1, IL-3, IL-12, IL-18, TNF- α a faktor stimulující kolonie granulocytů a makrofágů (Barcik, 2017). Fyziologicky je většina syntetizovaného histaminu uložena v žírných buňkách a bazofilech. Dalšími buňkami, které mohou vytvářet a uvolňovat histamin jsou například žaludeční Kulchitskyho buňky, T lymfocyty, histaminergní neurony, krevní destičky nebo brzlík (Smolinska, 2022). Histamin je skladován v intracelulárních granulech a po vhodném stimulu je vypouštěn do organismu.

Druhou cestou, jak se histamin do těla dostává je přes trávicí trakt spolu s potravou. Tento histamin nazýváme exogenní. Je vytvářen bakteriemi z volného histidinu procesem dekarboxylace. Stejně jako naše tělo potřebuje k výrobě histaminu enzym histidindekarboxylázu, tak i bakterie v této reakci uplatňují zmíněný enzym. Mezi druhy, které mají vysokou aktivitu histidindekarboxylázy patří třeba *Escherichia coli*, *Citrobacter freundii*, *Morganella morganii*, *Proteus vulgaris*, *Proteus mirabilis*, *Pseutsela Photobacteria fluorescensum*, *Enterobacter aerogenes*, *Raoultella planticola* a *Raoultella ornithinolytica*. K syntéze histaminu dochází v cytoplazmě bakterií. Bakterie využívají tzv. aminokyselinové antiportery, ty zajišťují vstup histidinu do buňky a následný výstup histaminu z buňky. (Barcik, 2017).

Mikroorganismy mohou syntetizovat histamin již v potravě nebo přímo v našem organismu. Důvodem, proč bakterie vytvářejí histamin, je udržení optimálního pH cytoplazmy, což jim zajišťuje přežití v kyselém prostředí (Mou, 2021). Toho využívají například i patologické bakterie procházející trávicím traktem, aby odolaly vysoce kyselému pH žaludku.



Obrázek 1 Syntéza histaminu dekarboxylací (Comas-Basté, 2020)

1.2 Žírné buňky

Žírné buňky nazývané také jako mastocyty se řadí mezi dlouho žijící buňky a jsou hlavními zdroji endogenního histaminu. Primární funkcí mastocytů je chránit naše tělo před parazity a mikroorganismy. Uplatňují se zejména v počáteční fázi zánětu. Žírné buňky produkují velké množství cytokinů, které podporují zánětlivou reakci organismu a aktivaci dalších buněk.

Žírné buňky pocházejí z hematopoetické kmenové buňky, ale po svém zrození putují do tkání, kde jsou po zbytek svého života. Přítomnost mastocytů je hlavně na místech, kde dochází k největšímu průniku bakterií a parazitů do organismu, což jsou slizniční a epiteliální tkáně především kůže a střevní a respirační trakt (Krystel-Whittemore, 2016). Ve své cytoplazmě žírné buňky zadržují velké množství granul. Granula obsahují zánětlivé mediátory včetně histaminu. Při styku žírné buňky se stimulem dochází k interakci imunoglobulinu E (IgE) s vysokoafinitním FcεRI receptorem a alergenem (Shulpekova, 2021). To následně vede k aktivaci mastocytů, masivní degranulaci buněk a vylití jejich obsahu do extracelulárního prostoru. Mediátorem, tedy látkou, která se vylévá při degranulaci z žírných buněk, je například tryptáza, serotonin, lysozomální enzymy, chemokiny, interleukiny, TNF-α, heparin nebo histamin (Da Sylva, 2014). Tyto látky poté působí na další buňky v organismu a vyvolávají specifické reakce. Histamin uvolněný z granul využívá pro interakci s tkáněmi čtyři receptory. Exprese těchto receptorů je na většině buňkách těla. Každý z receptorů má však na tkáň více či méně odlišné účinky.

Významný vliv na funkčnost mastocytů má střevní mikrobiom (Shulpekova, 2021). Pokud se ve střevě bude objevovat větší množství patologických bakterií, které potlačí přirozenou mikrobiotu střeva, výsledkem toho bude vyšší aktivita žírných buněk vedoucí k degranulaci a vylití obsahu granul. Látky vylité z granul poté svým působením na další buňky zahájí zánětlivou reakci. Následkem toho může být rozvoj zánětu v trávicím traktu, což může přispívat k vývoji potravinových intolerancí a alergií.

1.3 Receptory

Histamin má v lidském těle spoustu fyziologických i patologických účinků. Pro uplatnění svých účinků využívá histaminový receptor (HR) spřažený s G proteinem a jeho čtyři podtypy – H1, H2, H3 a H4 (Akdis, 2006). Ty se liší různou afinitou k molekule histaminu. H1 a H2 mají nízkou a H3 a H4 mají naopak vysokou afinitu k cílové molekule histaminu. Působení histaminu může vyvolat prozánětlivé a protizánětlivé reakce v závislosti na podtypu receptoru

a místě účinku. Účinky histaminu se liší v závislosti na typu receptoru, na který se histamin navázal. V některých případech se může jednat i o zcela protichůdné děje.

1.3.1 H1R

H1 receptory nalezneme ve většině tkání a buněk. Tento receptor je přítomen hlavně v gastrointestinálním traktu (GIT), centrálním nervovém systému (CNS), endotelu a buňkách hladkého svalstva, ale také v jaterních buňkách, respiračním epitelu a lymfocytech (Levick, 2021). Jsou také exprimovány na povrchu žírných buněk. Histamin aktivuje H1R prostřednictvím $G_{\alpha q}/11$, který pak aktivuje fosfolipázu C a zvyšuje intracelulární hladiny Ca^{2+} . V důsledku toho histamin vyvolává kontrakci hladkého svalstva dýchacího traktu, zvyšuje vaskulární permeabilitu a indukuje produkci prostacyklinu a faktoru aktivujícího krevní destičky aktivací H1R (Thangam, 2018).

H1 receptor hraje důležitou roli při rozvoji a různých projevech alergické reakce. Přítomnost receptoru H1 byla také zaznamenána v srdečních komorách a síních. Histamin, který je přijímán potravou, působí prostřednictvím H1R v srdci a způsobuje zpomalení vedení v atrioventrikulárním (AV) uzlu, což se na elektrokardiogramu (EKG) projeví jako prodloužení vlny PQ. Tím, že histamin má schopnost podílet se na regulaci srdeční frekvence, ovlivňovat kontrakční sílu a koronární průtok, má velký vliv na anafylaxi. Při anafylaxi dochází k prudkému nárůstu hladin histaminu, důsledkem masové degranulace srdečních žírných buněk. Při aktivaci H1R dochází k prozánětlivé reakci, produkci interferonů, což vede k proliferaci pomocných T lymfocytů typu 1. H1R je také zodpovědný za vasodilataci, zúžení průdušek, migraci buněk a vznik a přenos signálu o bolesti.

1.3.2 H2R

Receptory H2R se objevují zejména na parietálních buňkách v žaludku, kardiomyocytech, buňkách hladkého svalstva cév, erytrocytech, lymfocytech a jsou přítomny také v mozku (Shulpekova, 2021). Receptory H2 umístěné na povrchu buněk žaludku podporují produkci žaludeční kyseliny, což při jejich nadměrné stimulaci může vést ke tvorbě žaludečních vředů. Podobně jako H1R je také H2R exprimován v síních a komorách, kde po stimulaci zvyšuje sílu a rychlost srdeční kontrakce (Levick, 2021). Dále v srdci napomáhá koronární vasodilataci a zvyšuje koronární průtok. Receptory H1 a H2 mají protichůdné účinky na sílu kontrakce a srdeční frekvenci.

Při stimulaci H2R histaminem dochází ke zvyšování srdeční frekvence a srdečnímu výdeji, ke zvýšené propustnosti cév, relaxaci hladkého svalstva a k produkci hlenu v dýchacích cestách. Tento receptor je také důležitý k relaxaci buněk dýchacích cest, dělohy a hladkého svalstva krevních cév (Shulpekova, 2021). Podílí se také na aktivaci imunitního systému, tím že zajišťuje produkci Th1 cytokinů a snižuje degranulaci bazofilů. H2R pro přenos signálu využívá cyklické AMP. Je zajímavé, že aktivace H1R a H2R má opačné účinky na různé biologické procesy. V imunitní odpovědi zprostředkované T-buňkami podporuje aktivace H1R polarizaci Th1, zatímco aktivace H2R potlačuje polarizaci Th (Shulpekova, 2021).

1.3.3 H3R

Tento receptor je exprimován převážně na neuronech mozku a míchy. Jeho hlavní funkcí je homeostatická regulace energetických hladin. V mozku dokáže ovlivňovat uvolňování histaminu z presynaptické membrány do synaptických prostor centrální nervové soustavy. Řídí uvolňování důležitých neurotransmiterů jako je dopamin, acetylcholin, serotonin, norepinefrin a kyselina gama-aminomáselná (Abdulrazzaq, 2022). Aktivací tohoto receptoru dochází k inhibici uvolňování acetylcholinu. Ovlivňuje spánkový cyklus, tedy regulaci bdění a spánku. H3R může v CNS potlačovat uvolňování histaminu. Tento receptor se také vyskytuje na povrchu eozinofilů, monocytů a dendritických buněk. U antigen prezentujících buněk dochází stimulací receptoru H3 k jejich aktivaci a zvýšení schopnosti prezentovat antigen a zvyšuje se tím prozánětlivá reakce. Pokud je receptor poškozen, projevem toho může být porucha pozornosti, hyperaktivita, epilepsie a další neurozánětlivá onemocnění (Singh, 2013). Antagonisté receptoru H3 mohou být velice přínosní v léčbě poruch spánku, soustředění, paměti a při oxidativním stresu nebo zánětu.

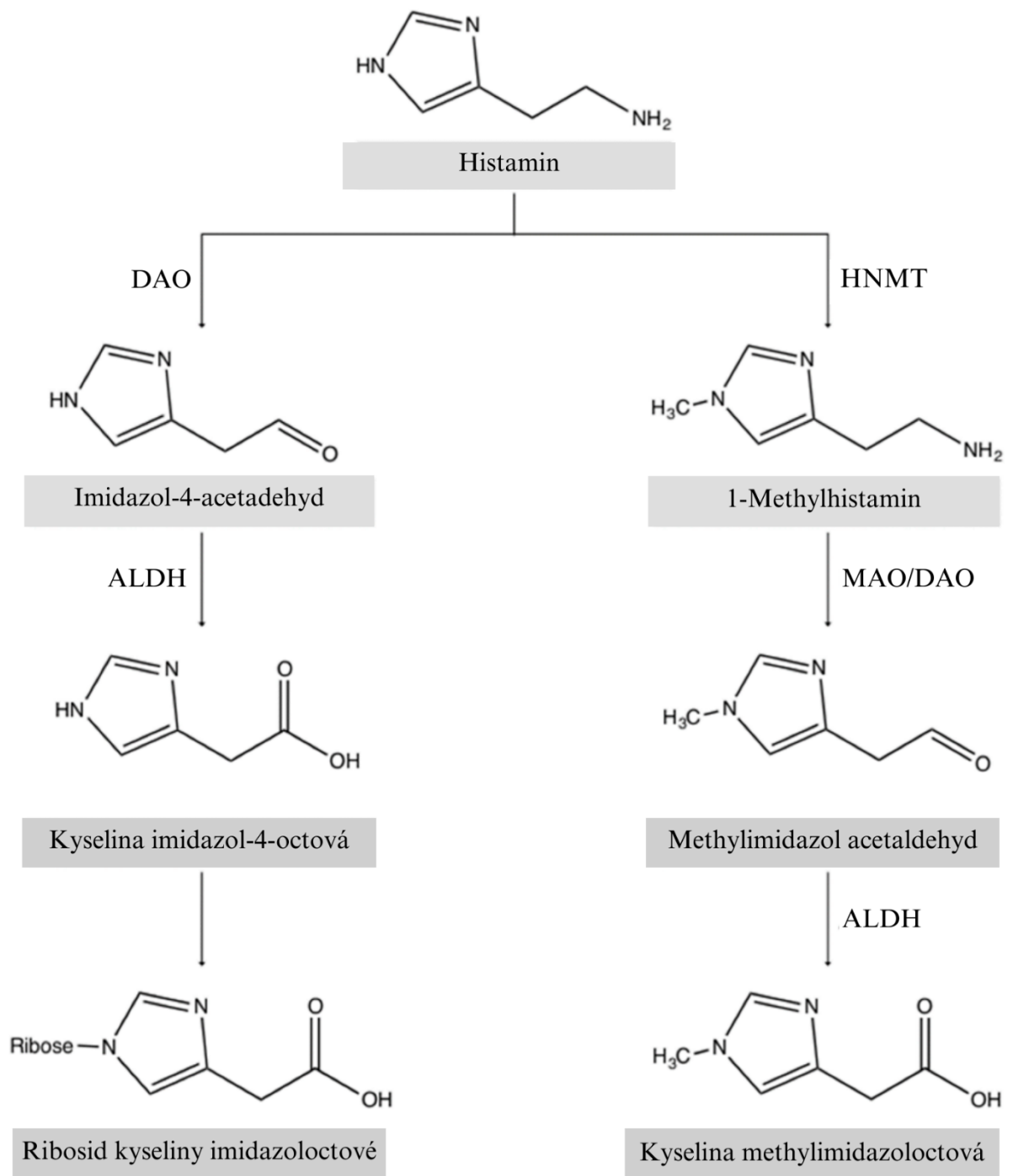
1.3.4 H4R

Tento receptor se nachází na povrchu různých buněk imunitního systému. Můžeme jej najít na leukocytech, žírných buňkách, bazofilech, slezině, brzlíku, kostní dřeni, ale také ve žlučových a pankreatických cestách (Shulpekova, 2021). H4 receptor má prozánětlivé účinky. Působení histaminu prostřednictvím receptoru H4 má za následek expresi adhezivních molekul a změnu tvaru buněk. Stimulace H4R u žírných buněk vede k jejich chemotaxi, což zajišťuje shromažďování těchto buněk v místě alergické reakce. Dalším účinkem může být mobilizace vápníku uvnitř buněk a následná aktivace a degranulace žírných buněk. Aktivace

žirných buněk pomocí tohoto receptoru dává signál k produkci prozánětlivých cytokinů, jako je například IL-6, IL-8, TNF- α nebo makrofágový zánětlivý protein, což přispívá k rozvoji zánětlivé reakce (Thangam, 2018). Při aktivaci H4R a H3R také dochází k zesílení účinku acetylcholinu na peristaltiku střev. Pokud dojde ke stimulaci receptoru H4 na povrchu bazofilů pomocí histaminu, vede to k jejich chemotaxi. Významnou roli tento receptor hraje také při projevech kožní alergie, kdy svou aktivitou zajišťuje regulaci basofilů (Ohsawa, 2014). Receptor H4 také zabezpečuje migraci eozinofilů a spuštění několika po sobě jdoucích reakcí, prostřednictvím uvolněných alergických zánětlivých mediátorů (Thangam, 2018).

1.4 Metabolismus histaminu

Histamin je v těle metabolizován pomocí dvou enzymů, tím jedním je diaminoxidáza (DAO) a druhým histamin-N-methyltransferázy (HNMT). Jednotlivé reakce znázorňuje **Obrázek 2**. To, jestli bude histamin působením enzymů methylován, nebo deaminován záleží na jeho lokalizaci v organismu. Histamin ve střevě bude přeměňován hlavně enzymem DAO a naproti tomu HNMT bude metabolizovat histamin v mozku, centrální nervové soustavě nebo v játrech. V krvi dochází během několika málo minut k jeho rychlému rozpadu.



Obrázek 2 Metabolická cesta histaminu (Comas-Basté, 2020)

1.4.1 Diaminoxidáza

DAO je sekreční protein, někdy se mu také říká histamináza. Je shromažďován uvnitř intracelulárních váčků a jeho úkolem je degradovat extracelulární histamin a zabraňovat tak jeho prostupu ze střev do krve. K expresi tohoto enzymu dochází hlavně ve sliznici vzestupného tračníku, tenkém střevě a ledvinách. DAO ve střevě snižuje zánětlivé reakce (Comas-Basté, 2020). Během těhotenství je DAO produkován také placentou a výrazně stoupá jeho hladina v těle (Schleip, 2021).

Působením enzymu DAO je histamin přeměněn na imidazolacetaldehyd a následná reakce s aldehyddehydrogenázou (ALDH) dává vznik kyselině imidazol-4-octové. K této kyselině se ještě připojí molekula ribózy a vzniklá sloučenina je z organismu vyloučena močí. Přibližně jedna třetina kyseliny imidazolactové je organismem vyloučena v nezměněné formě.

Koncentraci DAO v plasmě a jeho aktivitu ovlivňuje více vlivů. Hraje zde roli genetická variabilita příslušných genů, střevní mikrobiom, fyziologický stav organismu nebo přítomnost dalších biogenních aminů. Enzym DAO slouží k odbourávání i jiných biogenních aminů, než je histamin, a tím může dojít ke zpoždění nebo nedostatečné degradaci histaminu. Oproti tomu HNMT je specifický pouze pro rozklad histaminu. Nízká hladina enzymu nebo jeho nedostatečná aktivita může vést k hromadění histaminu v organismu, což má za následek řadu závažných problémů. Příkladem těchto problémů je třeba porušení střevní stěny a průnik nebezpečných látek dále do organismu. Alkohol nebo některé druhy léků dokáží negativně ovlivnit aktivitu enzymu.

1.4.2 Histamin-N-methyltransferázy

Reakcí histaminu a HNMT vzniká 1-methylhistamin. Ten je dále přeměněn za účasti enzymu monoaminoxidázy (MAO) na methylimidazolacetaldehyd. Z něho následně vzniká kyselina methylimidazolactová pomocí enzymu aldehyddehydrogenázy.

Enzym HNMT je exprimován v daleko více tkáních než DAO. HNMT je produkován v tlustém střevě, játrech, ledvinách, dýchacím traktu, prostatě, vaječnicích a také v mozku (Shulpekova, 2021). HNMT je monomerní protein, který se nachází v cytosolu a slouží k degradaci a regulaci histaminu uvnitř buňky. Jeho syntéza může probíhat uvnitř buňky, nebo je do buňky transportován z extracelulárního prostředí pomocí membránových přenašečů a receptorů.

1.5 Biogenní aminy

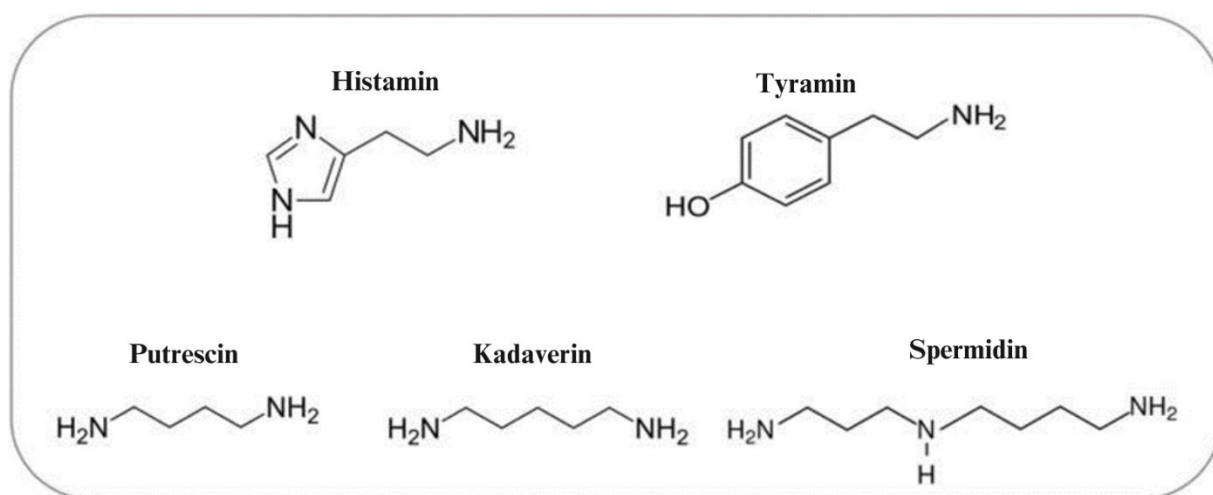
Biogenní aminy jsou látky, které se běžně v různém množství vyskytují v potravinách a nápojích. Jejich syntéza probíhá přirozeně v metabolismu rostlin, živočichů i mikroorganismů. V lidském organismu se účastní řady fyziologických procesů, jako je například řízení sekrece žaludeční kyseliny, regulace tělesné teploty a pH žaludku (Ruiz-Capillas, 2019). Účinky jednotlivých biogenních aminů na lidský organismus jsou uvedeny v **Tabulce 1**. Mimo to se také podílejí na růstu a diferenciaci buněk, mozkové aktivitě a imunitní odpovědi organismu. Největší zastoupení těchto sloučenin přirozeně nacházíme například ve fermentované zelenině, uzeninách, sušeném mase, sýrech, víně nebo rybách. Na jejich koncentraci má vliv hned několik faktorů. Mezi faktory ovlivňující množství biogenních aminů v potravinách patří složení výrobku, kvalita a množství přísad, hygienické podmínky, velikost výrobku, pH, teplota a technika zrání. Tím nejdůležitějším jsou podmínky skladování. Pokud jsou potraviny skladovány v nevhodných podmínkách, zásadně to ovlivní jejich kvalitu, a tím i celkovou koncentraci biogenních aminů. Potraviny obsahující vysoké množství těchto sloučenin představují pro náš organismus zdravotní riziko. Důsledkem konzumace potravin s vysokou koncentrací biogenních aminů může být řada nepříjemných projevů jako například nevolnost, bolest hlavy a břicha, nadýmání, průjem, zarudnutí kůže, otoky, vyrážku nebo změny krevního tlaku (Vinci, 2020).

Tabulka 1 Fyziologické účinky biogenních aminů (Vinci, 2020)

Biogenní amin	Fyziologický účinek
Histamin	uvolňování adrenalinu a noradrenalin, alergické procesy, stimulace hladkého svalstva dělohy, střeva a dýchacích cest, stimulace sensorických a motorických neuronů, řízení žaludeční sekrece
Putrescin a kadaverin	hypotenze, bradykardie, paralýza končetin, zvýšení toxicity jiných aminů
Spermin a spermidin	hypotenze, bradykardie, zvýšení toxicity jiných aminů
Tryptamin	zvýšení krevního tlaku
Tyramin	periferní vaskularizace, zvýšení srdečního výdeje, zvýšené slzení a slinění, zvýšené dýchání, zvýšená hladina krevního cukru, uvolnění noradrenalinu sympatiku, migréna
β -fenethylamin	uvolnění noradrenalinu sympatiku, zvýšení krevního tlaku, migréna

Biogenní aminy převážně vznikají procesem dekarboxylace pomocí bakterií z příslušných aminokyselin. Jak je uvedeno výše, histamin vzniká z histidinu za pomoci histidindekarboxylázy. Aminokyselina lysin a enzym lysindekarboxyláza dává vznik kadaverinu a působením tyrosindekarboxylázy vzniká z tyrosinu tyramin. Dalšími biogenními aminy jsou například putrescin, tryptamin, agmatin, serotonin, spermidin a spermin. Strukturální vzorce těchto biogenních aminů jsou uvedeny na **Obrázku 3**. Bylo odhaleno několik mikrobiálních skupin s dekarboxylázovou aktivitou, jsou jimi třeba *Lactobacilli*, *Pseudomonády*, *Enterokoky* a *Enterobacteriaceae* (Visciano, 2020). Kvasinky mohou produkovat putrescin a kadaverin. Bakteriální druhy jako *Morganella morganii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus xylosus*, *Aeromonas hydrophila* jsou významnými producenty histaminu. *Streptococcus thermophilus* dává vznik tyraminu a histaminu v jogurtech. Větší množství histaminu se objevuje v produktech z fermentovaných sójových bobů, jako je tempech, sufu, sójová omáčka nebo miso. Bakterie účastníci se procesu fermentování a tvorby histaminu právě v těchto produktech jsou *Staphylococcus pasteurii*, *Staphylococcus capitis*, *Bacillus subtilis*, *Bacillus insubtilis* a *Bacillus megaterium* (Durak-Dados, 2020)

Je třeba dbát na správné podmínky výrobního i skladovacího procesu. Vysoká teplota může výrazně ovlivnit koncentraci biogenních aminů v potravinách. *Morganella morganii* u ryb skladovaných při 25 °C významně zvýšila množství histaminu. Správně zvolené pH hraje také důležitou roli.



Obrázek 3 Strukturální vzorce biogenních aminů (Kettner, 2022)

2 HISTAMINOVÁ INTOLERANCE

Histaminová intolerance označovaná jako HIT je druh potravinové intolerance. Jedná se o neimunogenní onemocnění charakterizované řadou negativních reakcí. Tyto reakce jsou způsobené nahromaděním vysokého množství histaminu a dalších biogenních aminů v těle. Přestože histamin plní důležité fyziologické funkce v lidském těle, jeho nadměrná koncentrace může představovat závažné zdravotní riziko. Správné fungování systémů degradace histaminu je rozhodující pro prevenci akumulace histaminu. Histaminová intolerance je stav organismu, který je vyvoláný nerovnováhou mezi množstvím histaminu uvolněného potravou a schopností těla jej odbourávat. Tento stav ve většině případů doprovází snížená aktivita enzymů odbourávajících histamin. Následkem toho je zvýšená koncentrace histaminu v plasmě, což vede k rozvoji řady nežádoucích účinků. Předpokládá se, že DAO je nejvýznamnějším extracelulárním enzymem zodpovědným za degradaci histaminu a dalších biogenních aminů, které do těla putují s potravou (Shulpekova, 2021). Nejvyšší aktivita DAO je ve střevě, a proto deficit právě tohoto enzymu má za následek rozvoj histaminové intolerance.

Deficit DAO, neboli snížená aktivita enzymu diaminooxidáza, má více možných příčin. Jednou z nich je genetická mutace, kdy je narušen nukleotid genu kódující enzym DAO a způsobuje tak jeho nízkou aktivitu (Nazar, 2021). Histaminová intolerance může být také získaná a její příčinou mohou být zánětlivá onemocnění střev, vedlejší účinek některých léků, jako jsou například antibiotika, nebo inhibice odbourávání histaminu vlivem užívání určitých druhů léků. K narušení funkce enzymu DAO může přispívat například kyselina klavulová, která se využívá jako inhibitor betalaktamáz, a tím působí jako antibiotikum (Comas-Basté, 2020).

Velký vliv na rozvoj histaminové intolerance má také porušení rovnováhy střevního mikrobiomu. U pacientů s HIT velmi často dochází také k syndromu zvýšené propustnosti střev důsledkem přemnožení patologických bakterií a jejich převahy nad fyziologickou mikroflórou (Sánchez-Pérez, 2022). Přirozené bakterie zajišťují ve střevě obranu proti patogenům a svou přítomností zabraňují pronikání toxických a cizorodých látek přes střevní stěnu dále do těla. Pokud dojde k přemnožení patologických bakterií ve střevě, přirozené bakterie ztrácí svou funkci a odumírají. Patologické bakterie více zatěžují střevo, čímž dochází k narušení jeho integrity a rozestoupení buněk střevní sliznice. Následkem toho je zvýšená propustnost střev, kdy se dále do organismu dostávají škodlivé látky, které by jinak byly odstraněny. V poškozených enterocytech může také docházet k narušení syntézy a aktivity enzymu DAO, a tím se snižuje degradace histaminu ve střevě (Sánchez-Pérez, 2022). Vlivem toho pak dochází

k nahromadění histaminu v organismu a typickým projevům histaminové intolerance, jako je například nadýmání, bolest hlavy, akné, kopřivka, poruchy spánku nebo různé zažívací potíže.

2.1 Projevy HIT

Klinické projevy histaminové intolerance jsou široké a vztahují se k odlišným částem lidského těla podle výskytu čtyř různých histaminových receptorů. Nejčastějšími projevy jsou ty, které se týkají gastrointestinálního traktu, následují obtíže s nervovým a kardiovaskulárním systémem a pacienti se také mohou potýkat s respiračními nebo dermatologickými projevy (Shulpekova, 2021). Příznaky HIT jsou blíže popsány v **Tabulce 2**.

Vzhledem k tomu, že diaminooxidáza je enzym, který zodpovídá za odbourání převážné většiny histaminu přijatého do těla potravou, je zřejmé, že při jeho deficitu bude velké procento klinických příznaků souviset s projevy postihující gastrointestinální trakt. Mezi ty nejběžnější patří pocit plnosti, nadýmání, bolest břicha, zácpa nebo průjem. Velmi často se také objevují potíže jako jsou bolest hlavy, závratě, poruchy soustředění, problémy se spánkem, pálení rtů, svědění jazyka a kůže, úzkost a další. (Smolinska, 2022)

Většina pacientů trpí více než jedním příznakem. Běžný počet projevů jsou tři a více a postihují různé části těla (Shulpekova, 2021). Vlivem toho je velice složitá diagnostika histaminové intolerance, protože každý pacient má odlišné projevy a pacienti reagují různě na stejné druhy potravin.

Tabulka 2 Příznaky histaminové intolerance (Smolinska, 2022)

System	Příznaky histaminové intolerance
Dýchací systém	rinorea, rýma, ucpaný nos, dušnost, kýchání
Kardiovaskulární systém	tachykardie, hypotonie, kolaps
Gastrointestinální systém	nadýmání, plynatost, plnost po jídle, průjem, bolest břicha, zácpa, nevolnost, zvracení
Rozmnožovací systém	menstruační křeče, dysmenorea
Kůže	svědění, návaly horka, kopřivka, dermatitida, otok
Nervový systém	bolest hlavy/migréna, závratě, chronická nepřiměřená únava, nervozita, poruchy spánku (nespavost), úzkost, panická porucha, deprese

2.2 Otrava histaminem

Podobné klinické projevy jako histaminová intolerance může mít i otrava histaminem. Na rozdíl od HIT je otrava histaminem pouze dočasná. Příčinou otravy je vysoká dávka histaminu většinou nad 50 mg/100 g potravin (Feng, 2016). Takto vysokou dávku již tělo nedokáže samo odbourat a potíže se objevují i u lidí, kteří netrpí žádnou potravinovou intolerancí nebo alergií. Nejčastěji je otrava histaminem způsobená konzumací ryb z čeledi *Scombridae*, mezi které patří makrela nebo tuňák, proto se také můžeme setkat označením skombroidóza. Otravu mohou vyvolat ale i jiné ryby jako například sardinky, sled', mahi-mahi nebo ančovičky (Vernon, 2023). Ve všech těchto rybách se přirozeně vyskytuje vysoká koncentrace histidinu. Při nevhodných skladovacích podmínkách dochází k přemnožení bakterií, které přeměňují histidin na histamin.

Zrající sýry jsou dalšími potravinami, které mohou způsobit otravu histaminem, pokud jsou nevhodně skladovány. K prvním projevům otravy dochází zhruba do 20 minut po požití potravin s vysokou koncentrací histaminu (Feng, 2015). Typickými příznaky u otravy jsou bolest hlavy, zrudnutí kůže, kopřivka, zažívací problémy, křeče v oblasti břicha, návaly horka, respirační a polykací potíže (Comas-Basté, 2017). Většina projevů otravy vymizí do 6 – 8 hodin (Feng, 2015), ale některé mohou přetrvávat i několik dní. Diagnostika otravy histaminem zahrnuje změření koncentrace histaminu v plasmě a podrobnou anamnézu týkající se přijaté stravy za posledních 24 hodin (Kovacova-Hanusková, 2015). Ve většině případů se otrava histaminem nevyskytuje ojediněle, ale postihuje převážnou část lidí, kteří pozřeli stejnou potravinu s vysokým množstvím histaminu a dalších biogenních aminů. Tato skutečnost může být nápomocná při diagnostice.

Prevenčí před otravou histaminem je v první řadě dodržování skladovacích podmínek potravin určených k rychlé spotřebě. Pro výrazné snížení biogenních aminů v potravinách se využívá vysoký hydrostatický tlak, balení v ochranné atmosféře a ozařování potravin (Mah, 2019). Aplikací těchto opatření dojde ke snížení mikroorganismů podílejících se na syntéze biogenních aminů. Bakterie začínají být více aktivní při teplotách nad 20 °C a více, proto je také důležité skladovat potraviny za vhodných teplot. K nejmenšímu nárůstu histaminu dochází, pokud jsou potraviny hluboce zamražené pod teplotu – 18 °C (Visciano, 2014). V Evropě jsou stanoveny maximální přípustné limity pro obsah histaminu. Ty se ale týkají pouze ryb a vybraných rybích produktů. U čerstvých ryb je maximální přípustná hranice 200 mg/kg, enzymaticky zrající rybí produkty a rybí omáčky mají tento limit zvednutý až na 400 mg/kg (Mah, 2019).

2.3 Rozdíl mezi potravinovou intolerancí a alergií

U HIT se můžeme setkat také s označením pseudoalergie. To znamená, že se nejedná o typickou alergii. V této kapitole blíže popíšu, jak funguje alergie na potraviny a proč histaminová intolerance není pravou alergií.

Potravinová alergie je způsobena přehnanou reakcí imunitního systému na určitou potravinu. Imunitní systém má za úkol bránit tělo před škodlivými, cizorodými látkami a patogeny. Pokud ale tělo začne reagovat i na neškodné látky, jako jsou například ořechy, mléko nebo vejce, vyvine se u člověka alergie. Při alergii musí nejprve dojít k senzibilizaci, to znamená, že organismus po setkání s látkou, kterou považuje za škodlivou, začne produkovat protilátky třídy IgE. Při dalším styku s alergenem dochází k interakci alergenu a protilátky třídy IgE, které jsou navázány na povrchu žírných buněk a bazofilů. Poté je zahájena aktivace těchto buněk, kdy nastává jejich masivní degranulace. Histamin a heparin přítomný v granulech je uvolňován do různých částí organismu kde vyvolává typické alergické reakce. K vyvolání alergické reakce stačí pouze malé množství alergenu. Alergen je antigen, který se do těla dostal z vnějšího prostředí a v organismu vyvolává imunitní reakce vedoucí k projevům alergie. Alergenem mohou být pylová zrna stromů, květin, traviny, plísňe, roztoči, různá domácí zvířata, potraviny a jejich složky, hmyzí jed nebo třeba léky. Při potravinové alergii hraje důležitou roli také termostabilita alergenu. Pacient reagující na určitou potravinu v syrovém stavu alergickou reakcí, nemusí tentýž způsobem reagovat na stejnou potravinu, která již prošla tepelnou úpravou. Například při alergii na jablka se alergie projevuje pouze při požití syrového jablka, ale v případě jablečného koláče, kdy jablka vystavíme výraznému teplu, dochází k degradaci alergenu a pacient již na takto zpracovaná jablka nereaguje. Toto pravidlo však neplatí pro všechny alergeny, třeba ořechy nebo ryby mají vysoce termostabilní alergeny, které se nedají deaktivovat tepelnou úpravou.

Projevy potravinové alergie jsou různé a mohou být patrné na více částech těla najednou. Jednotlivé projevy jsou závislé na momentálním stavu a citlivosti pacienta, cestě vstupu alergenu do organismu, druhu alergenu a přijaté dávce. Postižen může být gastrointestinální trakt, dýchací cesty nebo také kůže a kardiovaskulární systém. Při požití alergenu je většinou prvním projevem svědění rtů, jazyka a patra. Dochází také k otoku jazyka a obličeje, kdy hrozí riziko udušení a je nutné co nejrychleji podat antihistaminika. Mezi gastrointestinální potíže spojené s potravinovou alergií patří nevolnost, zvracení, bolest břicha, křeče nebo průjem. Respiračním projevem alergie je kýčání, svědění nosu, rinitida, škrábání v krku, potíže s dechem nebo kašel. Na kůži, po požití nebo po kontaktu s alergenem, se může objevit

kopřivka, ekzém, otok a také nepříjemné svědění. Nejzávažnější alergickou reakcí je anafylaxe. Jedná se o prudkou odpověď organismu na alergen, která je zapříčiněna vysokou hladinou protilátek proti danému alergenu. Do anafylaktické reakce je zapojen dýchací, trávicí, oběhový, kožní i nervový systém.

Alergii na potraviny je možno diagnostikovat více způsoby. Jedním z nich je stanovení koncentrace specifických protilátek třídy IgE v séru. Toto stanovení se využívá pro určení širokého spektra alergenů a používá se zejména u velice senzitivních pacientů, které nelze vystavit alergenu přímo z důvodu hrozícího anafylaktického šoku. Kožní testy slouží pro zjištění alergie. Principem kožních testů je vystavení organismu malému množství alergenu přes kůži a sledování reakce organismu. Na předloktí pacienta se nanesou kapky alergenu a poté se kůže s kapkou lehce naruší hrotem, aby došlo k lepšímu kontaktu. Výsledek testu se odečítá po 15 – 20 minutách. Pozitivní reakci značí začervenání v místě aplikace alergenu a negativní zůstává beze změny. Další metodou, jak spolehlivě určit alergii na určitou potravinu je provokační test. Tento test se skládá ze dvou částí. První část tvoří eliminační dieta, kdy se pacient snaží vyvarovat konzumaci potravin, u kterých má podezření alergie. V druhé části je záměrně vystaven alergenu. To probíhá vždy pod lékařským dohledem. Pacientovi se podává postupně se zvyšující dávka alergenu a sleduje se reakce organismu. Důležitou součástí diagnostiky potravinové alergie je dietní deník, do něj si pacient zapisuje, co v daný den snědl a kdy došlo k objevení příznaků. Dietní deník je poté velice nápomocný při určování alergie na konkrétní potraviny.

2.4 Příčiny vzniku HIT

Možných příčin vzniku histaminové intolerance je více. Tato kapitola popisuje ty neznámější mechanismy vzniku HIT. Mezi ty nejzákladnější příčiny je genetická predispozice. Jednonukleotidový polymorfismus v genu kódujícím enzym diaminooxidázu, může způsobit sníženou aktivitu enzymu (Zhaio, 2022). Pokud se tvoří DAO v menším množství, než je potřeba, vede to k nahromadění histaminu v organismu a posléze ke klinickým projevům HIT. U pacientů s touto genetickou poruchou je větší pravděpodobnost, že u nich dojde k rozvoji histaminové intolerance. Tato příčina však patří mezi ty nejméně časté (Schleip, 2021).

Další z častých příčin histaminové intolerance je nerovnováha střevního mikrobiomu. Jak již bylo zmíněno, bakterie vytvářejí histamin přeměnou histidinu a enzymu histidindecaboxylázy, aby dokázaly přežít v nepříznivých podmínkách (Shulpekova, 2021). Určité druhy bakterií jsou

pro pacienty s HIT více škodlivé než jiné, důvodem toho je vyšší aktivita histidindekarboxylázy. Tyto bakterie produkují větší množství histaminu.

U jedinců s HIT se setkáváme se sníženou rozmanitostí bakteriálních druhů ve střevě, to může být příčinou zánětlivých onemocnění střev a přispívat tak k dalšímu rozvoji intolerance. Bakteriální druhy, které se vyskytují ve větší míře při tomto onemocnění, jsou například *Proteobacteria* a *Roseburia* (Schink, 2018). Naopak bakterie, které jsou známkou zdravých střev, se u lidí s histaminovou intolerancí vyskytují ve sníženém množství. Mezi tyto zástupce zdravý prospěšných bakterií patří *Prevotellaceae*, *Ruminococcus*, *Faecalibacterium* a *Faecalibacterium prausnitzii* (Smolinska, 2022). Byl také odhalen úbytek čeledi *Bifidobacteriaceae*, jehož funkcí je snižování hodnoty pH ve střevech, a tím zamezení množení škodlivých bakterií (Schink, 2018).

Ostatní biogenní aminy, určité druhy léků, alkohol a nedostatek vitamínu B6, vitamínu C, mědi a zinku může přispívat ke snížené odolnosti organismu, a tím i k rozvoji histaminové intolerance (Hrubisko, 2021). Mezi látky inhibující aktivitu enzymu DAO patří celá řada hojně používaných léků. Takovými léky jsou třeba kyselina acetylsalicylová, ibuprofen, kyselina klavulanová, isoniazid, doxycyklin, neomycin B, akriflavin, D-cykloserin, dopamin nebo barbituráty (Hrubisko, 2021).

Histaminová intolerance se také může objevit současně u některých onemocnění střev. U těchto jedinců je často snižená aktivita enzymů DAO a HMNT z důvodu porušení střevních buněk. To vede k narušení přirozené enzymatické bariéry ve střevě a snadnějšímu prostupu histaminu do organismu. Onemocnění způsobující tento jev je například syndrom dráždivého tračníku.

Jedním z faktorů, které také hrají významnou roli při vývoji histaminové intolerance je stres. Když se cítíme ve stresu, náš organismus na to patřičně reaguje. Vyplavují se hormony, které uvedou do činnosti žírné buňky a ty následně vylijí histamin a další prozánětlivé látky ze svých granul do extracelulárního prostoru. Stres má také podstatný dopad na enterocyty. Negativně ovlivňuje střevní bariéru a ta se stává propustnější, čímž do těla vstupuje větší množství histaminu a dochází také k vyšší aktivitě žírných buněk (Kovacova-Hanuszkova, 2015).

A v neposlední řadě k rozvoji HIT přispívá přetížení organismu vlivem konzumace potravin s vysokou koncentrací histaminu a dalších biogenních aminů. Mezi ty nejvíce škodlivé patří fermentované potraviny, konzervy, zrající sýry, uzené výrobky a mořské plody. V těchto potravinách se nachází značné množství histaminu z důvodu množení bakterií tvořících biogenní aminy. Můžeme se ale setkat s potravinami, které obsahují zanedbatelnou koncentraci

histaminu, ale lidé s HIT je nesnáší dobře. Jak již víme naše tělo si histamin dokáže syntetizovat samo a poté jej ukládá do buněk, kde čeká na vhodný stimul, aby zahájil svou funkci. Tím stimulem mohou být tzv. uvolňovače histaminu, které způsobují vylití histaminu z buněk. Funkci uvolňovače plní různé potraviny, mezi ty nejznámější patří jahody, různé citrusy, rajčata, hrušky, ananas nebo ořechy (Schleip, 2021). Do této kategorie spadá také alkohol.

2.5 Diagnostika histaminové intolerance

HIT se vyznačuje velkým množstvím a rozmanitostí klinických příznaků zahrnující bolesti hlavy, problémy se zažíváním, svědění, kopřivku, potíže s dýcháním, úzkost nebo poruchy spánku. K diagnostice jsou potřeba nejméně dva příznaky a jejich objevení je nutné do čtyř hodin od konzumace potraviny s vysokým obsahem histaminu. Při nízkohistaminové dietě by mělo dojít k odeznění těchto projevů. Největší komplikací při diagnostice je, že klinické příznaky nejsou stejné u všech pacientů a často se setkáváme s různou kombinací klinických projevů. Projevy HIT se často mohou zaměnit s jiným onemocněním, na které ale léčba nebude účinná. V současné době nelze stanovit histaminovou intoleranci na základě jednoho testu (Hrubisko, 2021). Je tedy nutné provést řadu vyšetření, které pomohou potvrdit nebo vyvrátit histaminovou intoleranci.

Při podezření na HIT je dobré nejprve udělat základní biochemické testy, které mohou odhalit i jinou příčinu problémů spojovaných s tímto onemocněním. V první řadě je důležité vyloučit onemocnění, která jsou podobná svými klinickými projevy histaminové intoleranci, ale jejich léčba se značně liší. Z těchto důvodů je nutné provést stanovení alergických poruch zprostředkovaných protilátkami IgE, jako je třeba potravinová alergie a také vyšetření chronických poruch jako celiakie nebo Crohnova choroba.

Test, který se často provádí při podezření na HIT, je stanovení enzymatické aktivity DAO v séru. K tomu se využívají metody, jakou jsou enzymatická imunoanalýza (ELISA) nebo radioimunoanalýza (RIA), při kterých se měří množství histaminu degradované za určitý časový úsek. Pokud je naměřená koncentrace DAO v séru nižší než 3 U/ml, tak lze u tohoto pacienta předpokládat vysoký výskyt HIT (Schleip, 2021). Hladina enzymu se u jednotlivých pacientů může přirozeně měnit v závislosti na požitých potravinách, lécích nebo třeba fázi menstruačního cyklu (Hamada, 2013). K dalšímu vychýlení dochází v těhotenství, kdy se koncentrace DAO fyziologicky zvyšuje. Koncentrace v těhotenství často dosahuje hodnot až

okolo 400 U/ml (Schleip, 2021). Většinou tak dochází u žen s HIT v těhotenství k odeznění příznaků.

Naměřená hodnota DAO ale nemusí korelovat s obtížemi. Při nízké aktivitě se nemusí objevit žádný z příznaků a u pacienta se histaminová intolerance vůbec neprojeví. To platí i naopak, pokud je naměřena normální nebo vysoká aktivita DAO, tak se ale mohou objevit příznaky HIT. Je tedy důležité myslet na to, že stanovení enzymatické aktivity DAO v séru může být při diagnostice nápomocné, ale určitě ne stěžejním a tím jediným prováděným vyšetřením. Posuzování naměřených hodnot při vyšetření DAO je uvedeno v **Tabulce 3**.

Tabulka 3 Interpretace naměřených hodnot DAO (Schleip, 2021)

Koncentrace DAO	Interpretace
<3 U/ml: předpokládaná	HIT se předpokládá
3 – 10 U/ml: pravděpodobná HIT	HIT pravděpodobná
>10 U/ml: nepravděpodobná	HIT nepravděpodobná

Dalším z možných testů při podezření na HIT je stanovení koncentrace methylhistaminu v moči. Methylhistamin je produktem při rozpadu histaminu. K tomuto stanovení se používá sbíraná moč za 24 hodin.

Histamin přijatý potravou je rozkládán převážně ve střevě za účasti enzymu DAO. Pokud ale do organismu přichází větší množství histaminu, než je schopen tento enzym degradovat, dochází k vyplavování histaminu do krve. V krvi je již cirkulující histamin odbouráván ale pomocí jiného enzymu, kterým je HNMT. Ten rozkládá histamin právě na methylhistamin, který detekujeme v moči. Na základě těchto poznatků víme, že pokud bude naměřena zvýšená hodnota methylhistaminu, tak je tělo více zatíženo histaminem a snaží se ho odstranit jiným způsobem, než přes obvyklou cestu pomocí DAO (Comas-Basté, 2017). Při výrazně vysoké koncentraci methylhistaminu v moči je vysoká pravděpodobnost výskytu histaminové intolerance.

Lze také změřit přímo koncentraci histaminu v krvi. Histamin se v krvi ale během relativně krátké doby mění na methylhistamin a jeho koncentrace se tak neustále mění. Proto se toto stanovení spíše nedoporučuje. (Schleip, 2021)

Stejně jako při diagnostice alergií tak i u histaminové intolerance je možnost využít kožní prick testy. Použití je velice podobné. Pro stanovení se používá vnitřní strana předloktí, kam se vpíchne malé množství histamin-dihydrochloridu a odečítá se průměr zóny vytvořené po 50 minutách (Wagner, 2019). Toto stanovení ale bohužel neodráží chování enzymu DAO ve střevě, jehož aktivita je pro HIT zásadní. Výrazná pozitivní reakce se také může projevit u alergiků (Hrubisko, 2021).

Histaminový provokační test je stanovení, při kterém se pacientovi podá přesně známá dávka histaminu a sledují se jeho reakce. Histamin se podává perorálně a jeho dávka se pohybuje od 50 do 150 mg (Schleip, 2021). Vyšetření probíhá pod přísným lékařským dohledem. Pacientovi je také podáváno placebo pro eliminaci autosugesce. Po zaznamenání všech příznaků během vyšetření lékař potvrdí nebo vyvrátí podezření na histaminovou intoleranci. I přesto, že je histamin podáván pacientovi perorálně, tak toto vyšetření dostatečně nenapodobuje zatížení organismu způsobené histaminem z potravy. V běžné potravě se vyskytuje také řada dalších biogenních aminů, které ovlivňují eliminaci histaminu z organismu. Významným problémem při použití tohoto druhu diagnostiky je snadné předávkování pacienta histaminem. V současné době nelze jednoznačně určit, jaké množství histaminu lze podat, aby byl schopen vyvolat specifické známé účinky a zároveň nedošlo k předávkování pacienta (Reese, 2017).

Nejspolehlivější metodou diagnostiky je nyní eliminační dieta doplněna o stanovení enzymové aktivity DAO.

2.5.1 Eliminační dieta

Eliminační nebo také nízkohistaminová dieta je jednou z klíčových metod při diagnostice a léčbě histaminové intolerance. Dieta je založena na principu co největší eliminace histaminu ze stravy.

Tato metoda se skládá ze tří různých fází (Reese, 2017). V první fázi je nutné odstranit z jídelníčku všechny potraviny, které obsahují vyšší množství histaminu a také eliminovat i potraviny se zvýšeným obsahem ostatních biogenních aminů a uvolňovače histaminu. Optimální doba trvání této fáze by měla být 3 – 4 týdny (Comas-Basté, 2020). Během prvního až druhého týdne dochází k redukci lehčích projevů HIT, jako je pocit plnosti, nadýmání, zvracení, bolest břicha, svědění kůže, rýma a kýchání. Při dodržení diety po dobu delší dvou týdnů odezní, nebo se alespoň zmírní i závažnější projevy, jako je náhlá bolest hlavy, poruchy

se spánkem, úzkostí, nervozita nebo u žen menstruační křeče. Pokud během první fáze pacient zaznamenal zmírnění nebo úplné vymizení příznaků, značí to významnou pravděpodobnost histaminové intolerance.

Po čtyřech týdnech je čas na zahájení druhé fáze diety. Jejím cílem je potvrzení histaminové intolerance. Tato fáze se prolíná s tou následující, kdy do jídelníčku vracíme zpět potraviny s obsahem histaminu. Záměrně vystavíme organismus histaminu a sledujeme jeho reakci. Pokud dojde k projevení příznaků, znamená to, že danou potravinu ještě z jídelníčku na nějaký čas vyřadíme a znovu jí budeme začleňovat po malých dávkách. Tímto postupem lze zjistit konkrétní potraviny vyvolávající specifické příznaky, což je dále nápomocné při určování konečné diagnózy. Důležitou součástí této metody je také psaní dietního deníku. Ten obsahuje informace o druhu a množství konzumovaných potravin a příznaky s přesným časem, které se během dne objevily. Na základě tohoto deníku je lékař schopen určit, zda se jedná o HIT nebo o jinou potravinovou intoleranci.

V poslední fázi se postupně začínají do jídelníčku zařazovat zpět potraviny obsahující histamin a další biogenní aminy. Je nutné dodržovat určitá pravidla. Tím prvním je nekonzumovat potraviny s vysokým obsahem histaminu najednou, ale postupně je zařazovat během týdne v menších množstvích do jídelníčku. Na začátku je podstatné vyhnout se tzv. histaminovým bombám, to jsou potraviny obsahující vysoké množství histaminu a dalších biogenních aminů. Příkladem histaminových bomb jsou fermentované potraviny, zrající sýry, sójová omáčka nebo nakládané ryby. U potravin je také důležitá jejich čerstvost a vhodné skladovací podmínky, aby se co nejméně zamezilo tvorbě histaminu.

Na začátku eliminační diety je nutné vyřadit z jídelníčku potraviny, které způsobují vyvolání klinických příznaků HIT. Neexistuje žádný seznam zakázaných potravin při eliminační dietě (Comas-Basté, 2020). Jsou pouze potraviny, kterým je doporučeno se vyhnout z důvodu pravděpodobnosti výskytu vysoké koncentrace histaminu. Biogenní aminy včetně histaminu se v potravinách nachází ve velice proměnlivých koncentracích. Ve stejném druhu potraviny, připravované stejným způsobem, ale jiné šarže se může vyskytovat odlišné množství histaminu. Proto je nemožné stanovit přesný seznam zakázaných potravin při této dietě. V **Tabulce 4** jsou uvedeny nevhodné potraviny při histaminové intoleranci. Při konzumaci potravin jmenovaných v následující tabulce je vysoká pravděpodobnost nástupu typických příznaků pro HIT a těmto potravinám by se pacienti měli po dobu eliminační diety vyhýbat.

Tabulka 4 Potraviny s vysokým obsahem biogenních aminů (Sánchez-Pérez, 2021).

Ostatní	Koření	Zelenina
Alkohol (všechny druhy vína i to šumivé, pivo a tvrdý alkohol)	Anýz	Lilek
Čokoláda	Chilli	Rajče
Dlouho zrající sýry (hermelín, ementál, čedar, niva)	Muškatový oříšek	Sója
Fermentovaná zelenina	Pálivá paprika	Špenát
Játra	Průmyslově připravené kořenící směsi s obsahem glutamátu	
Kefíry	Skořice	
Maso z konzervy		
Mořské plody (krevety, ústřice, škeble)		
Protlak/kečup		
Sójová omáčka		
Sušené maso		
Tempech/tofu		
Tučné ryby (tuňák, losos, makrela, sardinky)		
Tuňák z konzervy		
Uzeniny (párky, klobásy, pršut)		

Naopak potraviny patřící mezi bezpečné při HIT, tedy ty, ve kterých není pravděpodobný výskyt histaminu, popisuje **Tabulka 5**. Tyto suroviny jsou důležité při první fázi eliminační diety a měly by tvořit základ jídelníčku po dobu prvních tří až čtyř týdnů.

Tabulka 5 Potraviny bez obsahu biogenních aminů (Sánchez-Pérez, 2021)

Zelenina	Ovoce	Ostatní
Artyčok	Borůvky	Cottage/ricotta
Brambory	Broskev	Kvalitní čerstvá šunka
Brokolice	Citron	Mléko

Tabulka 5 Potraviny bez obsahu biogenních aminů (Sánchez-Pérez, 2021) - pokračování

Zelenina	Ovoce	Ostatní
Celer	Hroznové víno	Maso čerstvé nebo ihned zamražené
Cibule	Jablko	Máslo/margarín
Cizrna	Kiwi	Med
Cuketa	Mango	
Čekanka	Meloun	
Česnek	Meruňka	
Fazole	Mučenka	
Hlávkový salát	Papája	
Houby	Švestka	
Chřest	Třešně	
Květák		
Mrkev		
Nekvašené zelí		
Okurka		
Paprika		
Rebarbora		
Ředkev		

Třetí skupinu tvoří suroviny s pravděpodobně nízkým obsahem biogenních aminů. Jsou to tedy potraviny, kterým je dobré se vyhnout v první fázi eliminační diety. Zároveň jsou to ale potraviny, které se zpět do normálního jídelníčku vrací mezi prvními. Pomocí těchto potravin pomalu vystavujeme organismus histaminu a zkusíme tak jeho reakci. Práh tolerance histaminu je u každého pacienta jiný, proto je nutné nejprve zařazovat zpět potraviny obsahující nižší koncentraci histaminu v malých množstvích a pokud se neobjeví příznaky HIT, tak až poté postupně zvyšovat přijímané množství histaminu. Tímto předejdeme zbytečnému zatížení těla histaminem. Potraviny s nízkým obsahem biogenních aminů jsou uvedeny v **Tabulce 6**.

Tabulka 6 Potraviny s nízkým obsahem histaminu (Sánchez-Pérez, 2021)

Zelenina, luštěniny, semínka a ořechy	Ovoce	Ostatní suroviny
Arašídý	Ananas	Hluboce zamražené ryby
Čočka	Avokádo	Sýry (eidam, gouda)
Dýně	Banán	Tavené sýry
Hrášek mražený	Grep	Vejce
Kukuřice	Hruška	
Lískové ořechy	Jahody	
Mandle	Kiwi	
Pistácie	Mandarinka	
Slunečnicová semínka	Pomeranč	

Důležité je také nezapomínat na možné nežádoucí účinky léků a alkoholu. Některé léky způsobují nízkou aktivitu enzymu DAO a zabraňují tak přirozené degradaci histaminu, jejich příklady jsou uvedeny v **Tabulce 7**.

Tabulka 7 Léky bránící normální aktivitě DAO (Maintz, 2007)

Třída látky	Látka zasahující do metabolismu histaminu
Analgetika	Morfium, petidin, nesteroidní protizánětlivé léky, kyselina acetylsalicylová, metamizol
Antiarytmika	Propafenon
Antibiotika	Cefuroxim, cefotiam, izoniazid, pentamidin, kyselina klavulanová, chlorochin
Antidepresiva	Amitriptylin
Antihypertenziva	Verapamil, alprenolol, dihydralazin
Antihypotonika	Dobutamin
Broncholytika	Aminofylin
Cytostatika	Cyklofosfamid
Diuretika	Amilorid
H ₂ -receptor antagonisté	Cimetidin

Tabulka 7 Léky bránící normální aktivitě DAO (Maintz, 2007) - pokračování

Třída látky	Látka zasahující do metabolismu histaminu
Lokální anestetika	Prilokain
Mukolytika	Acetylcystein, ambroxol
Myorelaxancia	Pancuronium, alcuronium, D-tubokurarin
Narkotika	Tiopental

2.6 Léčba

V současné době neexistuje lék, který by dokázal vyléčit histaminovou intoleranci (Tan, 2022). Toto onemocnění se dá ale zmírnit určitými změnami v životního stylu a dodržováním jasně daných pravidel v rámci konzumace potravin. Základem léčby je dieta se sníženým příjmem histaminu.

Nízkohistaminová dieta je jednou z neúčinnějších metod při léčbě histaminové intolerance. Vyloučením potravin s vysokým obsahem histaminu z jídelníčku a dodržováním pravidel eliminační diety lze dosáhnout zmírnění nebo úplného vymizení klinických příznaků HIT. Nízkohistaminová dieta může také přispět ke značnému zlepšení aktivity enzymu DAO, který způsobuje rozpad histaminu ve střevě. (Lackner, 2018)

Histamin a ostatní biogenní aminy se vyskytují v široké škále potravin, je tedy velice obtížné se jim zcela vyhnout. DAO je hlavním enzymem štěpící biogenní aminy ve střevě. Pokud je jeho aktivita nějakým způsobem narušena, dochází k hromadění histaminu a ostatních biogenních aminů v organismu, což poté vede k negativním projevům. Jednou z možností, jak předejít propuknutí nechtěných projevů HIT, je enzymová substituční terapie. Ta spočívá v suplementaci právě chybějícího enzymu DAO ve formě tobolek. Jedna tobolka obsahuje 0,3 mg DAO, který se získává z prasečích ledvin. Tento doplněk stravy je v České republice dostupný bez lékařského předpisu a nese název Daosin. Slouží pro podporu degradace histaminu a je dobré jej užívat před jídlem s vyšší koncentrací histaminu. Suplementace DAO je také doporučena u pacientů s horší formou HIT, u kterých je nízkohistaminová dieta nedostačující. K suplementaci DAO lze také využít naklíčená semena luštěnin. Některé druhy luštěnin jsou spolehlivým zdrojem rostlinného enzymu DAO, mezi ty nejvhodnější patří zelený hrášek, čočka a cizrna (Comas-Basté, 2020). Naklíčená semena luštěnin mají vyšší aktivitu DAO než nenaklíčená (Yang, 2011).

Ke správné funkci enzymu DAO potřebuje organismus různé vitamíny a další stopové prvky. Mezi ty nejdůležitější patří vitamín C, vitamín B6, zinek a měď. Suplementací těchto látek může dojít ke zlepšení aktivity DAO, a tím i k eliminaci různých projevů HIT.

Lidé trpící histaminovou intolerancí mají často narušenou střevní mikroflóru. Vyskytuje se u nich větší procento patologických bakterií než u zdravých jedinců. Z tohoto důvodu se doporučuje také užívání probiotických preparátů. Je ale nutné dbát na správný výběr probiotik, některé probiotické rody bakterií mohou nemocnému s HIT akorát přitížit. Důvodem je jejich produkce histaminu v GIT. Mezi kmeny tvořící histamin patří *Bacteroides*, *Clostridium*, *Bifidobacterium*, *Fusobacterium* a *Lactobacillus* (Mou, 2021). Ne však všechny druhy těchto bakterií tvoří histamin.

Poslední možnou pomoc mohou poskytnout antihistaminika. Ty se vážou na specifické histaminové receptory přítomné na buňkách a zabraňují tak histaminu působit na jednotlivé tkáně.

ZÁVĚR

Histamin je pro naše tělo nezbytným biogenním aminem, který zastává řadu významných fyziologických funkcí. Základ histaminu dává aminokyselina histidin, ze které vzniká v lidském organismu, rostlinách, potravinách i nápojích.

Jeho degradace probíhá pomocí dvou enzymů. Histamin přijímaný spolu s potravou je degradován ve střevě pomocí enzymu DAO. Pokud je aktivita tohoto enzymu nějakým způsobem narušena a nedochází k odbourávání histaminu v dostatečné míře, vede to k rozvoji histaminové intolerance. Tato intolerance není banálním onemocněním, její projevy mohou být velice omezující a znepříjemňovat pacientům život. Obtíže spojené s HIT postihují řadu orgánů. Rozmanitost příznaků histaminové intolerance zapříčiňuje exprese čtyř různých receptorů na většině buňkách v těle, pomocí kterých histamin vyvolává specifické reakce organismu. Díky tomu je i diagnostika velmi obtížná a často je HIT zaměňována s jinými druhy onemocnění. K diagnostice se využívá řada metod, ale žádná z nich není bezchybná. Po vhodné diagnostice histaminové intolerance se tak musí ještě pátrat. V současné době patří k nejvhodnějším metodám diagnostiky a léčby HIT tzv. eliminační dieta. Jedná se o dietu, kdy na nějakou dobu pacient vyřadí ze svého jídelníčku všechny potraviny s vysokým obsahem histaminu a dalších biogenních aminů a sleduje se reakce organismu. U jedinců trpících histaminovou intolerancí dochází ke zlepšení nebo v lepším případě úplnému vymizení klinických příznaků. Bez řádné lékařské diagnostiky a dodržování eliminační diety se u pacientů rozvíjí další závažnější obtíže.

Histamin a biogenní aminy vznikají ve velké míře v potravinách, u kterých se nedodrží vhodné skladovací podmínky a dochází tak, k množení bakterií produkujících tyto látky. Lidé trpící HIT si musejí hlídat čerstvost veškerých potravin, u nichž hrozí vyšší výskyt bakterií a biogenních aminů. Pro orientaci v těchto potravinách by bylo dobré zařadit údaj o možném vyšším obsahu biogenních aminů v potravině na obaly výrobků. Informovanost spotřebitelů je v tomto ohledu nedostačující.

SEZNAM LITERATURY

ABDULRAZZAQ, Yousef M., Salim M.A. BASTAKI a Ernest ADEGHATE. Histamine H3 receptor antagonists – roles in neurological and endocrine diseases and diabetes mellitus. *Biomedicine & Pharmacotherapy* [online]. 2022, roč. 150, s. 112947. doi:10.1016/j.biopha.2022.112947

AKDIS, Cezmi A. a F. Estelle SIMONS. Histamine receptors are hot in immunopharmacology. *European Journal of Pharmacology* [online]. 2006, roč. 533, č. 1–3, s. 69–76. doi:10.1016/j.ejphar.2005.12.044

BARCIK, Weronika, Marcin WAWRZYNIAK, Cezmi A AKDIS a Liam O'MAHONY. Immune regulation by histamine and histamine-secreting bacteria. *Current Opinion in Immunology* [online]. 2017, roč. 48, s. 108–113. doi:10.1016/j.coi.2017.08.011

BRANCO, Anna Cláudia, Fábio Seiti YOSHIKAWA, Anna Julia PIETROBON a Maria Notomi SATO. Role of histamine in modulating the immune response and inflammation. *Mediators of Inflammation* [online]. 2018, roč. 2018, s. 1–10. doi:10.1155/2018/9524075

COMAS-BASTÉ, Oriol, M. Luz LATORRE-MORATALLA, Judit RABELL-GONZÁLEZ, M. Teresa VECIANA-NOGUÉS a M. Carmen VIDAL-CAROU. Lyophilised legume sprouts as a functional ingredient for diamine oxidase enzyme supplementation in histamine intolerance. *LWT* [online]. 2020, roč. 125, s. 109201. doi:10.1016/j.lwt.2020.109201

COMAS-BASTÉ, Oriol, M.Luz LATORRE-MORATALLA, Roberta BERNACCHIA, M.Teresa VECIANA-NOGUÉS a M.Carmen VIDAL-CAROU. New approach for the diagnosis of histamine intolerance based on the determination of histamine and methylhistamine in urine. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* [online]. 2017, roč. 145, s. 379–385. doi:10.1016/j.jpba.2017.06.029

COMAS-BASTÉ, Oriol, Sònia SÁNCHEZ-PÉREZ, Maria Teresa VECIANA-NOGUÉS, Mariluz LATORRE-MORATALLA a María del VIDAL-CAROU. Histamine intolerance: The current state of the art. *Biomolecules* [online]. 2020, roč. 10, č. 8, s. 1181. doi:10.3390/biom10081181

DA SILVA, Elaine Zayas, Maria Célia JAMUR a Constance OLIVER. Mast cell function. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry* [online]. 2014, roč. 62, č. 10, s. 698–738. doi:10.1369/0022155414545334

- DALE, H. H. a P. P. LAIDLAW. The physiological action of β -iminazolyethylamine. *The Journal of Physiology* [online]. 1910, roč. 41, č. 5, s. 318–344. doi:10.1113/jphysiol.1910.sp001406
- DUNN, Rachel. M43620-78984. *MorphoSource Media* [online]. 2019, s. 48. doi:10.17602/m2/m78984
- DURAK-DADOS, Agata, Mirosław MICHALSKI a Jacek OSEK. Histamine and other biogenic amines in food. *Journal of Veterinary Research* [online]. 2020, roč. 64, č. 2, s. 281–288. doi:10.2478/jvetres-2020-0029
- FENG, Charles, Suzanne TEUBER a M. Eric GERSHWIN. Histamine (scombroid) fish poisoning: A comprehensive review. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology* [online]. 2015, roč. 50, č. 1, s. 64–69. doi:10.1007/s12016-015-8467-x
- HAMADA, Yasuhiro, Yurika SHINOHARA, Miyuki YANO, Mari YAMAMOTO, Misa YOSHIO, Kumiko SATAKE, Akiyo TODA, Midori HIRAI a Makoto USAMI. Effect of the menstrual cycle on serum diamine oxidase levels in healthy women. *Clinical Biochemistry* [online]. 2013, roč. 46, č. 1–2, s. 99–102. doi:10.1016/j.clinbiochem.2012.10.013
- HRUBISKO, Martin, Radoslav DANIS, Martin HUORKA a Martin WAWRUCH. Histamine intolerance—the more we know the less we know. A Review. *Nutrients* [online]. 2021, roč. 13, č. 7, s. 2228. doi:10.3390/nu13072228
- KETTNER, Lucas, Ines SEITL a Lutz FISCHER. Recent advances in the application of microbial diamine oxidases and other histamine-oxidizing enzymes. *World Journal of Microbiology and Biotechnology* [online]. 2022, roč. 38, č. 12. doi:10.1007/s11274-022-03421-2
- KOVACOVA-HANUSKOVA, E., T. BUDAY, S. GAVLIAKOVA a J. PLEVKOVA. Histamine, histamine intoxication and intolerance. *Allergologia et Immunopathologia* [online]. 2015, roč. 43, č. 5, s. 498–506. doi:10.1016/j.aller.2015.05.001
- KRYSTEL-WHITTEMORE, Melissa, Kottarappat N. DILEEPAN a John G. WOOD. Mast Cell: A multi-functional master cell. *Frontiers in Immunology* [online]. 2016, roč. 6. doi:10.3389/fimmu.2015.00620
- LACKNER, Sonja, Verena MALCHER, Dietmar ENKO, Harald MANGGE, Sandra J. HOLASEK a Wolfgang J. SCHNEDL. Histamine-reduced diet and increase of serum diamine

- oxidase correlating to diet compliance in histamine intolerance. *European Journal of Clinical Nutrition* [online]. 2018, roč. 73, č. 1, s. 102–104. doi:10.1038/s41430-018-0260-5
- LEVICK, Scott P. Histamine receptors in heart failure. *Heart Failure Reviews* [online]. 2021, roč. 27, č. 4, s. 1355–1372. doi:10.1007/s10741-021-10166-x
- MAH, Jae-Hyung, Young PARK, Young JIN, Jun-Hee LEE a Han-Joon HWANG. Bakteriální produkce a kontrola biogenních aminů v asijských fermentovaných sójových potravinách. *Potraviny* [online]. 2019, 8 (2), 85. doi:10.3390/foods8020085
- MAINTZ, Laura a Natalija NOVAK. Histamine and histamine intolerance. *The American Journal of Clinical Nutrition* [online]. 2007, roč. 85, č. 5, s. 1185–1196. doi:10.1093/ajcn/85.5.1185
- MOU, Zhongyu, Yiyan YANG, A. Brantley HALL a Xiaofang JIANG. The taxonomic distribution of histamine-secreting bacteria in the human gut microbiome. *BMC Genomics* [online]. 2021, roč. 22, č. 1. doi:10.1186/s12864-021-08004-3
- NAZAR, Wojciech, Katarzyna PLATA-NAZAR, Katarzyna SZNURKOWSKA a Agnieszka SZLAGATYS-SIDORKIEWICZ. Histamine intolerance in children: A narrative review. *Nutrients* [online]. 2021, roč. 13, č. 5, s. 1486. doi:10.3390/nu13051486
- OHSAWA, Yusuke a Noriyasu HIRASAWA. The role of histamine H1 and H4 receptors in atopic dermatitis: From basic research to clinical study. *Allergology International* [online]. 2014, roč. 63, č. 4, s. 533–542. doi:10.2332/allergolint.13-ra-0675
- REESE, Imke, Barbara BALLMER-WEBER, Kirsten BEYER, Thomas FUCHS, Jörg KLEINE-TEBBE, Ludger KLIMEK, Ute LEPP, Bodo NIGGEMANN, Joachim SALOGA, Christiane SCHÄFER, Thomas WERFEL, Torsten ZUBERBIER a Margitta WORM. German guideline for the management of adverse reactions to ingested histamine. *Allergo Journal International* [online]. 2017, roč. 26, č. 2, s. 72–79. doi:10.1007/s40629-017-0011-5
- RUIZ-CAPILLAS, Claudia a Ana HERRERO. Impact of biogenic amines on food quality and safety. *Foods* [online]. 2019, roč. 8, č. 2, s. 62. doi:10.3390/foods8020062
- SÁNCHEZ-PÉREZ, Sònia, Oriol COMAS-BASTÉ, Adriana DUELO, M. Teresa VECIANA-NOGUÉS, Mercedes BERLANGA, M. Carmen VIDAL-CAROU a M. Luz LATORRE-MORATALLA. The dietary treatment of histamine intolerance reduces the abundance of some

histamine-secreting bacteria of the gut microbiota in histamine intolerant women. A pilot study. *Frontiers in Nutrition* [online]. 2022, roč. 9. doi:10.3389/fnut.2022.1018463

SÁNCHEZ-PÉREZ, Sònia, Oriol COMAS-BASTÉ, M. Teresa VECIANA-NOGUÉS, M. Luz LATORRE-MORATALLA a M. Carmen VIDAL-CAROU. Low-histamine diets: Is the exclusion of foods justified by their histamine content? *Nutrients* [online]. 2021, roč. 13, č. 5, s. 1395. doi:10.3390/nu13051395

SHULPEKOVA, Yulia O., Vladimir M. NECHAEV, Irina R. POPOVA, Tatiana A. DEEVA, Arthur T. KOPYLOV, Kristina A. MALSAGOVA, Anna L. KAYSHEVA a Vladimir T. IVASHKIN. Food intolerance: The role of histamine. *Nutrients* [online]. 2021, roč. 13, č. 9, s. 3207. doi:10.3390/nu13093207

SCHLEIP, Thilo. *Histaminová intolerance: stanovení diagnózy, identifikace spouštěčů, úprava stravy*. Druhé české vydání. Přeložil Helena BLAŽÍKOVÁ, přeložil Lenka JALŮVKOVÁ, přeložil Radek LUNGA. Praha: Galén, [2021]. ISBN 978-80-7492-506-1.

SINGH, Mahaveer a Hemant R. JADHAV. Histamine H3 receptor function and ligands: Recent developments. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry* [online]. 2013, roč. 13, č. 1, s. 47–57. doi:10.2174/138955713804484695

SMOLINSKA, Sylwia, Ewa WINIARSKA, Anna GLOBINSKA a Marek JUTEL. Histamine: A mediator of intestinal disorders—a review. *Metabolites* [online]. 2022, roč. 12, č. 10, s. 895. doi:10.3390/metabo12100895

TAN, Zhaowang, Yingwei OU, Wenwei CAI, Yueliang ZHENG, Hengjie LI, Yunyun MAO, Shengang ZHOU a Jianfeng TU. Advances in the clinical application of histamine and diamine oxidase (DAO) activity: A Review. *Catalysts* [online]. 2022, roč. 13, č. 1, s. 48. doi:10.3390/catal13010048

THANGAM, Elden Berla, Ebenezer Angel JEMIMA, Himadri SINGH, Mirza Saqib BAIG, Mahejibin KHAN, Clinton B. MATHIAS, Martin K. CHURCH a Rohit SALUJA. The role of histamine and histamine receptors in mast cell-mediated allergy and inflammation: The hunt for new therapeutic targets. *Frontiers in Immunology* [online]. 2018, roč. 9. doi:10.3389/fimmu.2018.01873

VERNON, Ansdell. Food Poisoning from Marine Toxins, CDC Yellow Book 2024, Environmental Hazards & Risks. *Academic.oup.com* [online]. 2023. doi.org/10.1093/oso/9780197570944.003.0004

VINCI, Giuliana a Lucia MADDALONI. Biogenic amines in alcohol-free beverages. *Beverages* [online]. 2020, roč. 6, č. 1, s. 17. doi:10.3390/beverages6010017

VISCIANO, Pierina, Maria SCHIRONE a Antonello PAPARELLA. An overview of histamine and other biogenic amines in fish and fish products. *Foods* [online]. 2020, roč. 9, č. 12, s. 1795. doi:10.3390/foods9121795

VISCIANO, Pierina, Maria SCHIRONE, Rosanna TOFALO a Giovanna SUZZI. Histamine poisoning and control measures in fish and fishery products. *Frontiers in Microbiology* [online]. 2014, roč. 5. doi:10.3389/fmicb.2014.00500

WAGNER, Aneta, Krzysztof BUCZYŁKO, Hanna ZIELIŃSKA-BLIŻNIEWSKA a Waldemar WAGNER. Impaired resolution of Wheals in the skin prick test and low diamine oxidase blood level in allergic patients. *Advances in Dermatology and Allergology* [online]. 2019, roč. 36, č. 5, s. 538–543. doi:10.5114/ada.2019.89504

YANG, Runqiang, Hui CHEN a Zhenxin GU. Factors influencing diamine oxidase activity and γ -aminobutyric acid content of Fava Bean (*vicia faba* L.) during germination. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* [online]. 2011, roč. 59, č. 21, s. 11616–11620. doi:10.1021/jf202645p

ZHAO, Ying, Xiaoyan ZHANG, Hengxi JIN, Lu CHEN, Jiang JI a Zhongwei ZHANG. Histamine intolerance—a kind of pseudoallergic reaction. *Biomolecules* [online]. 2022, roč. 12, č. 3, s. 454. doi:10.3390/biom12030454