

## Histamine overwegen bij functionele gastro-intestinale aandoeningen

Wolfgang J. Schnedla  en Dietmar Enkob 

<sup>A</sup>Algemene Interne Geneeskunde Praktijk, Bruck, Oostenrijk; <sup>B</sup>Klinisch Instituut voor Medische en Chemische Laboratoriumdiagnose, Medische Universiteit van Graz, Graz, Oostenrijk

### ABSTRACT

In verwesterde landen wordt gemeld dat bijwerkingen van ingenomen voedsel tot 20% van de de bevolking. Functionele, aspecifieke, niet-allergische gastro-intestinale klachten zijn voornamelijk te wijten aan: de intolerantie/malabsorptie van koolhydraten (lactose en fructose), eiwitten (gluten) en biogene aminen (histamine). Voedselintolerantie/malabsorptie wordt bepaald door een of meer van de bovengenoemde voedselcomponenten worden niet goed afgebroken en/of geabsorbeerd in de maag-darmkanaal. Voedselintolerantie/malabsorptie veroorzaakt variabele, functionele, niet-specifieke, niet-allergische gastro-intestinale en extra-intestinale klachten, en een gedetailleerd diagnostisch onderzoek voor iedereen mogelijke etiologische factoren bij individuele patiënten is essentieel. Meestal evaluatie voor histamine intolerantie wordt niet meegenomen in de differentiële diagnose van patiënten met functionele, niet-specifieke, niet-allergische maag-darmklachten. Een gerichte dieetinterventie voor enkel of eventueel gecombineerd intolerantie/malabsorptie is vereist. In dit artikel bespreken we het momenteel besproken differentiële diagnoses en beschikbare tests voor intolerantie/malabsorptie. Daarom willen we schetsen waarom: met inbegrip van histamine en histamine-intolerantie, moet worden overwogen bij de differentiële diagnose van patiënten met functionele, aspecifieke, niet-allergische gastro-intestinale klachten.

### SLEUTELWOORDEN

histamine; lactose; fructose; diamine-oxidase; voedsel onverdraagzaamheid; voedsel malabsorptie; mastozytose

### Invoering

Bijwerkingen op ingenomen voedsel die functionele, niet-specifieke, niet-allergische maag-darmklachten veroorzaken, zijn te wijten aan: de intolerantie/malabsorptie van koolhydraten (lactose en fructose), eiwitten (gluten) en biogene amines (histamine). Er is echter een gebrek aan begrip hiervan functionele, niet-specifieke, niet-allergische symptomen en diagnoses worden beperkt door het ontbreken van geaccepteerde gestandaardiseerde tests voor: de onderliggende mechanismen (Talley 2020). Doordat deze stoornissen steeds vaker in de media worden besproken, groeit een aantal mensen verandert hun eetpatroon. Niettemin veroorzaakt intolerantie/malabsorptie een variabele gastro-intestinale (GI) en extra-intestinale klachten (Mitchell et al. 2019). Symptomen worden over het algemeen subjectief waargenomen en door intolerantie/malabsorptie veroorzaakte symptomen zijn niet betrouwbaar bevestigd door medische tests. Wetenschappelijk bewijs ter ondersteuning deze gepostuleerde link neemt toe, maar betrouwbaar uitgebreid evaluaties en/of laboratoriumtesten voor definitieve diagnoses zijn nog steeds nodig (Reese et al. 2017).

Voedselintolerantie/malabsorptie vereist gedetailleerd diagnostisch onderzoek met beschikbare tests voor alle mogelijke etiologische aspecten van elke individuele patiënt en, vervolgens, persoonlijke behandeling met individuele dieetplannen. Alleen de gerichte dieetinterventie voor elk afzonderlijk, of mogelijk gecombineerd, kan intolerantie/malabsorptie helpen om te voorzien in: aanhoudende verlichting (Enko et al. 2016). Hier beoordelen we momenteel bespreken differentiële diagnoses en beschikbare tests, en schetsen waarom het opnemen van histamine-intolerantie (HIT) in de

differentiële diagnose van intolerantie/malabsorptie moet worden overwogen voor patiënten met functionele, niet-specifieke, niet-allergische gastro-intestinale en extra-intestinale klachten.

### Voedselintolerantie en malabsorptie

Er is een groeiende publieke belangstelling voor voedselintolerantie/malabsorptie bij mensen die reacties op voedsel ervaren. Voedsel intolerantie/malabsorptie veroorzaakt functionele, niet-specifieke, niet-allergische GI-klachten en extra-intestinale symptomen. In verwesterde landen worden bijwerkingen gemeld die de spijsvertering kunnen beïnvloeden en schaden tot 20% van de bevolking (Mitchell et al. 2019).

Recente onderzoeken hebben geleid tot een beter begrip van voedselcomponenten, met name suikers (lactose en fructose), eiwitten (gluten) en biogene aminen (inclusief histamine). In de meeste gevallen van intolerantie/malabsorptie één of een combinatie van de hierboven beschreven voeding componenten kunnen niet goed worden afgebroken en/of geabsorbeerd binnen het maag-darmkanaal. GI-bacteriën gebruiken vervolgens verschillende katabole enzymen om het ingenomen voedsel af te breken en te fermenteren. Echter, experimenten suggereren dat de hoeveelheid, het type en de samenstelling van koolhydraten en eiwitten in de voeding veranderen de stofwisseling output van deze microben (Schink et al. 2018; Albenberg en Wu 2014).

### Koolhydraat-intolerantie/malabsorptie

Koolhydraatintolerantie/malabsorptie wordt voornamelijk veroorzaakt door: lactose-intolerantie en fructosemalabsorptie. Lactose intolerantie, met een geschatte wereldwijde prevalentie van ongeveer 70 procent van de wereldbevolking, is aanwezig in meeste landen. Het is het onvermogen om de disaccharide te verteren lactose die vooral in melk en zuivelproducten zit.

Lactosemalabsorptie wordt veroorzaakt door een tekort aan het lactase-afbrekende enzym lactase, dat lactose hydrolyseert tot twee monosachariden, namelijk glucose en galactose (Storhaug, Fosse en Fadnes 2017; Ugidos-Rodríguez, Matallana-González en Sánchez-Mata 2018). Als de inname van lactose gepaard gaat met GI-symptomen, dan is dat:

lactose-intolerantie genoemd. De klinische diagnose van lactose-intolerantie wordt voornamelijk uitgevoerd met een waterstof ademtest. Tijdens deze test wordt een drank met 50 g lactose ingenomen en wordt waterstof (H<sub>2</sub>) uitgeademd.

daarna gemeten. Genetische tests voor de persistentie van lactase kunnen worden uitgevoerd, maar het klinische gebruik van genetische tests is bekritiseerd. Het beschrijft geen klinische manifestaties of symptomen, en het is beperkt vanwege een toenemende aantal bekende single nucleotide polymorfisme mutaties (Casellas et al. 2010).

Zoals hieronder uiteengezet, kan de diagnose histamine-intolerantie (HIT) kan worden ondersteund door metingen van een serum diamineoxidase (DAO) waarde. Tijdens H<sub>2</sub>-ademtesten, uitgevoerd bij patiënten met lactose-intolerantie en serum-DAO waarden < 10 E/ml, hogere eind-expiratoire H<sub>2</sub>-niveaus waren opgemerkt. Bovendien rapporteerden deze patiënten meer symptomen tijdens de H<sub>2</sub>-ademtesten in vergelijking met patiënten met lactose-intolerantie met DAO-waarden > 10 E/ml. Deze studie beschreef het effect van HIT op de perceptie van functionele, niet-specifieke, niet-allergische GI-symptomen en concludeert dat: HIT moet worden overwogen bij patiënten met lactose-intolerantie (Enko et al. 2017).

Vooral de groeiende hoeveelheid ingenomen fructose high-fructose corn syrup, leidt tot een toenemend aantal klachten veroorzaakt door fructose malabsorptie. In deze malabsorptie is de monosacharide fructose niet voldoende geabsorbeerd door de epitheliale glucosetransporters, GLUT-5 en GLUT-2, in het darmslijmvlies (Gibson et al. 2007). Fructose malabsorptie wordt beschreven in verschillende studies en gedetailleerde beoordelingen (Latulpe en Skoog 2011; Tuk et al. 2017).

Bij intolerantie/malabsorptie worden de suikers lactose en fructose bereikt de dikke darm waar ze een bacterie zijn substraat. Dit resulteert in fermentatie met waterstofproductie. Daarom wordt de klinische diagnose van fructosemalabsorptie ook uitgevoerd met de H<sub>2</sub>-ademtest. Gebruikelijk, de ademtest voor de diagnose van fructosemalabsorptie is: uitgevoerd met een drankje met 25 g fructose. Er is een dosisafhankelijk en beperkt absorptievermogen met 50 g fructose beschreven bij tot 80% van de gezonde personen (Jones, Butler en Brooks 2011).

Evaluaties hebben gecombineerde lactose-intolerantie gemeld en fructosemalabsorptie bij meer dan 30% van de patiënten met koolhydraatintolerantie/malabsorptie en functionele, niet-specifieke, niet-allergische GI-stoornissen (Wilder-Smith et al.

2013). We beschreven een hoge prevalentie van 55% serum DAO waarden <10 E/ml, indicatief voor HIT, optredend bij patiënten met koolhydraatintolerantie/malabsorptie. zeven verschillende combinaties van intolerantie/malabsorptie werden beschreven bij patiënten met functionele, niet-specifieke, niet-allergische GI symptomen (Enko et al. 2016). Verdere beschrijvingen en onderzoeken naar symptoomperceptie en klinische verschillen zijn ook veranderingen van het microbioom, in deze verschillende combinaties van intolerantie/malabsorptie, waaronder HIT, nodig zijn.

### Prikkelbare darm syndroom-achtige stoornissen

Er is een onnauwkeurige klinische overlap tussen prikkelbare darmsyndroom (PDS) en andere IBS-achtige aandoeningen. De meest gemelde symptoomgerichte aandoeningen zijn: IBS, functionele dyspepsie (FD) en bacteriën in de dunne darm overgroei (SIBO). Deze vertonen allemaal verschillende functionele, niet-specifieke, niet-allergische GI-symptomen, voornamelijk buikpijn, een opgeblazen gevoel en diarree (Borghini et al. 2017). Deze GI-symptomen, waaronder meerdere combinaties hiervan worden ook gemeld door patiënten met HIT (Schnedl, Schenk, et al. 2019).

Over het algemeen is er een gebrek aan specificiteit van symptomen, daarom zijn alleen symptomen of symptoomcomplexen: nauwelijks of nooit diagnostisch (Verdu, Armstrong en Murray 2009). Het vermoeden bestaat dat verschillende pathogenetische mechanismen kan verantwoordelijk zijn voor IBS (Chey 2016). Echter, 80% van PDS-patiënten identificeerden voedsel, inclusief histamine, als een mogelijke trigger voor hun symptomen (Béohn et al. 2013). Momenteel wordt IBS gedefinieerd en besproken binnen de Rome IV criteria (Schmulson en Drossman 2017). deze klinische aandoeningen, zoals IBS, FD en SIBO blijven vaag en werden daarom onlangs omgedoopt tot IBS-achtige aandoeningen (Borghini et al. 2017). Ten slotte worden de triggers van deze symptoomgerichte stoornissen niet goed begrepen en HIT, met zijn overvloed aan symptomen, kan een rol spelen.

Bij het zoeken naar etiologische factoren werd nikkel (Ni) in de voeding onlangs beschreven als een mogelijke oorzakelijke factor bij patiënten met IBS-achtige symptomen (Borghini et al. 2016). interessant, verschillende voedingsmiddelen waarvan wordt beschreven dat ze Ni bevatten, waaronder tomaten, cacao, paddenstoelen, schaaldieren, noten en ingeblikt voedsel bevatten histamine, en worden bijgevolg niet goed verteerd door HIT-patiënten.

### coeliakie

Coeliakie (CD) of glutenmalabsorptie is een goed gedefinieerde auto-immuunziekte die wordt gekenmerkt door een reactie op: opgenomen gluteneiwitten die voorkomen bij genetisch gepredisponerde personen. Gluteneiwitten komen vooral voor in tarwe, rogge en gerst. De diagnose van coeliakie wordt uitgevoerd met serologische testen en histologische bevestiging nodig in duodenumbiopsie. Hoewel er een aantal niet-gedetecteerde "stille" coeliakiepatiënten vermoed, de frequentie van door biopsie bewezen CD bleek ongeveer 1% te zijn in de algemene bevolking (Mustalahti et al. 2010). Bij coeliakie is het glutenvrije dieet de enige effectieve behandeling (Valenti et al. 2017). Patiënten met CD die niet voldoen

met een glutenvrij dieet lopen risico op bijkomende ziekten waaronder osteoporose, lymfoom en auto-immuunziekten (Ventura, Magazzu en Greco 1999). Histamine- en andere ontstekingsmediatoren die mestcellen afgeven, hebben ook: in verband gebracht met CD, wat aantoont dat mestcellen infiltreren in de mucosa waren geassocieerd met de ernst van mucosale schade (Frossi et al. 2017).

### Niet-coeliakie gluten gevoeligheid (NCGS)

Het scala aan glutengerelateerde aandoeningen is uitgebreid met de beschrijving van een nieuwe klinische aandoening, niet-coeliakie gluten gevoeligheid (NCGS) (Dale, Biesiekierski en Lied 2019). Doorgaans testen patiënten met NCGS negatief met alle beschikbare diagnostische tests voor coeliakie (CD). Echter, aangezien er zijn geen diagnostische criteria beschikbaar voor NCGS, getroffen mensen werden ook "mensen zonder coeliakie die glu ten vermijden" genoemd (Choung et al. 2017). Momenteel vermijdt tot 20% van de westerse wereldbevolking gluten vanwege zelfgediagnosticeerde NCGS met GI en/of extra-intestinale symptomen. Onbewezen hypothesen van veronderstelde gezondheidsvoordelen tot glutenvrij eten worden verspreid (Vici et al. 2016).

Een recent gecreëerde term, niet-coeliakie-tarwegevoeligheid, heeft: als nauwkeuriger voorgesteld. Het zorgt voor de opname van andere verdachte symptoomveroorzakende niet-glutentarwe componenten zoals fructaan, galactaan en amylase-tryp sin-remmers (Zevallos et al. 2017). Daarnaast is het stelde voor dat mensen met NCGS een groep vormen van patiënten met het prikkelbare darm syndroom (PDS), bij wie de diagnose zelf is gesteld en die zelfbehandeling ondergaan door een glutenvrij dieet te volgen (Catassi et al. 2017; De Giorgio, Volta en Gibson 2016).

Glutenbevattende bakkerijproducten en bieren worden vaak gemaakt met gist, die histamine produceert (Qi et al. 2014; Verheyen et al. 2015). Universeel geconsumeerd voedsel inclusief pasta, pizza en bulgur worden vaak geconsumeerd met tomaten en smaakmakers die vanwege hun histaminegehalte (Bolygo et al. 2000) niet goed worden verteerd door mensen met HIT. Bovendien rapporteerden we dat in NCGS de GI en extra-intestinale symptomen lijken op die gevonden in HIT. Echter, de vermindering van glutenbevattend voedsel en dranken vermindert de hoeveelheid parallele histamineconsumptie (Schnedl et al. 2018). Dit kan helpen bij het verklaren van de huidige buitengewone populariteit van glutenvrije voedselinname.

### Helicobacter pylori (Hp)

Hp veroorzaakt een verandering van de maagomgeving en met dit heeft invloed op de opname van bepaalde voedingsstoffen beschreven (Franceschi et al. 2014). Hoewel de betrokkenheid van een infectie met Hp bij functionele dyspepsie is controversieel, sommige onderzoeken ondersteunen het verband van Hp-geïnduceerde gastritis in de pathogenese van dyspeptische symptomen. Onlangs was het in gebieden met een hoge prevalentie van Hp: meldde dat Hp-uitroeiing dyspepsie verbetert. Bovendien werden tegenstrijdige associaties van Hp met gastro-oesofageale refluxziekte gepubliceerd (Jonaitis, Pellicano, en Kupcinskis 2018). Een associatie tussen HP

infectie en CD werd aangetoond omdat CD-patiënten hadden significant lagere maag-Hp vergeleken met gezonde patiënten (Lebwohl et al. 2013). Bij patiënten met functionele, niet-specifieke, niet-allergische GI-symptomen moet een Hp-infectie worden overwogen en moet eradicatietherapie worden overwogen. vereist (Tomita, Oshima en Miwa 2018). Evaluaties van HIT bij Hp-infectie is nodig omdat gastrine en histamine de belangrijkste stimulanten van maagzuursecretie zijn. die samen met Hp zuur kan verhogen of verlagen afscheiding (Schubert 2017).

Over het algemeen GI-endoscopie met histologische evaluatie van GI slijmvlies en echo van de buik zijn waardevolle extra opties voor de evaluatie van patiënten, vooral op leeftijd >50 jaar met functionele, niet-specifieke, niet-allergische GI symptomen (Bai et al. 2018). Als er tekenen van infectie zijn, dan moeten GI-infecties worden overwogen om specifieke antimicrobiële of antiparasitaire behandelingen te starten die mogelijk omgekeerde ziekte.

### Mastcelactivatiesyndroom (MCAS)

Intracorporaal geproduceerd histamine lijkt minder te hebben invloed op HIT, behalve in gevallen van mastocytose. mestcellen (MC's) zijn in feite heterogene, multifunctionele cellen betrokken bij immuniteit en ontsteking. Bloed-MC's produceren verschillende inflammatoire en vasoactieve mediators, en bewaar ze in intracellulaire, metachromatische korrels (Varricchi et al. 2019). MCAS is een aandoening waarbij een verhoogd aantal mestcellen, onvoldoende, door stilstaand onbekende factoren, histamine en andere mediators afgeven, met allerlei symptomen tot gevolg. Over het algemeen zijn de symptomen bij MCAS zijn niet-specifiek en omvatten: urticaria, blozen, buikkrampen, diarree, collaps en tachycardie. Deze kunnen variëren van licht tot ernstig, mogelijk levensbedreigend, vooral bij patiënten met mastocytose en gelijktijdige allergie. Onlangs zijn er consensuscriteria gedefinieerd voor: MCAS met ernstige, terugkerende symptomen die meer beïnvloeden dan één orgaan, vaak in combinatie met hypotensie en anafylaxie. Er is echter zeker een relatie tussen functionele, niet-specifieke, niet-allergische GI en extra-intestinaal klachten bij MCAS en HIT. Niettemin veroorzaakt HIT voornamelijk GI-symptomen (Schnedl, Schenk, et al. 2019; Valent et al. 2019). Nuttig voor diagnose bij MCAS-patiënten zijn serumtryptasewaarden en er werd gemeld dat DAO en tryptase nemen significant toe tijdens anafylaxie in MCAS-patiënten (Boehm et al. 2019).

De Mas-gerelateerde G-eiwit-gekoppelde receptorfamilie (Mrgprs) leden werden geïdentificeerd als jeukreceptoren in huidsensorische neuronen. Nu zijn ze een doelwit geworden in onderzoek naar buikpijn. Onlangs is een nieuwe functie voor Mrgprc11 in de muizendarm nociceptieve innervatie was gevonden (Van Remoortel et al. 2019) en bij muizen werd aangetoond dat fenothia-zine antipsychotica de histaminespiegels verhogen over Mrgprb2 (Hou et al. 2019). Gezien deze functies van Mrgprs bij mensen, de genoemde bevindingen verdienen daarom toekomstig onderzoek en kan ook helpen om pathologie op te helderen van HIT.

### Eosinofiele gastro-enteritis (EGE)

EGE is een spijsverteringsstoornis die wordt gekenmerkt door eosinofiele infiltratie in het maagdarmslijmvlies. De onderliggende mechanismen van deze ziekte zijn nog onbekend. De rekrutering en activering van eosinofielen en mestcellen lijken echter co-afhankelijk. Mestcellen induceren eosinofielen in de mucosa en eosinofielen kunnen op hun beurt mestcellen activeren. Deze wordt algemeen aanvaard als de as van eosinofielen-mestcellen, betrokken bij functionele GI-stoornissen, geassocieerd met verhoogde viscerale gevoeligheid en verstoorde motiliteit. Hoewel in EGE corticosteroïden de steunpilaar lijken van effectieve therapieën, alternatieve therapeutische regimes omvatten: mestcelstabilisatoren en antihistaminica. Symptomen bij EGE zoals buikpijn, misselijkheid, braken, dyspepsie, diarree, eczeem en rhinitis (Sunkara et al. 2019), lijken op meerdere klachten van HIT (Schnedl, Schenk, et al. 2019).

Een eigen entiteit lijkt eosinofiele oesofagitis als een chronische immuunziekte, gekenmerkt door een dicht eosinofiele infiltraat in het slijmvlies van de slokdarm. Voedsel impactie en refluxachtige symptomen zijn de belangrijkste klachten. De pathofysiologie van deze gelokaliseerde ontsteking is ook onbekend, maar er werd gesuggereerd dat verschillende cytokinen en, naast andere is er sprake van een proliferatie van eosinofielen en histamine-afgevend mestcellen (D'Alessandro et al. 2015). Het moet nog worden geëvalueerd hoe een histamine-gereduceerd dieet MCAS en EGE beïnvloedt.

### histamine

Histamine [2-(4-imidazolyl)-ethylamine] werd ontdekt meer dan 100 jaar geleden en het speelt een belangrijke rol in allergische reacties en ontstekingen (Jones en Kearns 2011). Histamine behoort tot een groep van biogene aminen waaronder putrescine, cadaverine en agmatine, die geproduceerd door bacteriële decarboxylering van voedingsmiddelen (Doeun, Davatseren en Chung 2017).

Meestal de consumptie van kleine hoeveelheden biogene aminen bij mensen heeft geen invloed op hun gezondheid. In eten de hoeveelheid histamine wordt beïnvloed door meerdere factoren, waaronder het fabricageproces, de reinheid van de grondstoffen, de microbiële samenstelling en de duur van fermentatie. Histamine is een resultaat van de decarboxylatie van het aminozuur histidine. Endogene histamine wordt opgeslagen voornamelijk in mast- en basofiele cellen. Het is een belangrijk mediator van immunoglobuline E-(IgE) en niet-IgE-afhankelijke klinische allergische reacties. Het begrip van de histamine-route bij allergieën en immuunregulatie heeft leidde tot de ontwikkeling van verschillende antihistaminica (Chazot 2013). Dit pad wordt beschreven met talrijke farmacogenetische variaties en beïnvloedt ziekte-expressie en respons op de behandeling. Voedselallergieën, zoals pinda's allergie, is, met een algemeen lage mortaliteit, de belangrijkste oorzaak van overlijden in verband met door voedsel veroorzaakte anafylaxie in de Verenigde Staten (Togias et al., 2017). HIT moet worden gescheiden van voedselallergieën en wordt daarom beschreven als een niet-allergische bijwerking die klachten van intolerantie/malabsorptie van ingenomen voedsel veroorzaakt (Reese et al., 2017).

Scombroid-vergiftiging is genoemd naar de Scombridae-familie van vissen, waaronder makreel, tonijn en bonito's (Feng, Teuber en Gershwin 2016). eerste beschrijvingen van deze ziekte werd opgemerkt in verband met de inname van deze vissoorten (Miya et al. 2013), hoewel het kan gebeuren met de inname van niet-scombroid vissoorten ook. Ze bevatten van nature een hoog gehalte aan histidine, dat wil zeggen, met bacteriegroei bij bv. verkeerde bewaring, omgezet in histamine. Fermentatie kan worden voorkomen door de snelle koeling of bevroering van vis onmiddellijk na de vangst (Kovacova-Hanusikova et al. 2015). Bovendien is dit door voedsel overgedragen ziekten die verband houden met bedorven vis komt ook voor wanneer: koken, roken of invriezen elimineert de histamine niet. Scombroid-toxine is naar verluidt de meest voorkomende toxine bij uitbraken van vergiftigingen die verband houden met geïmporteerd voedsel in de Verenigde Staten (Gould et al. 2017). Scom broid-vergiftiging wordt echter veroorzaakt door de consumptie van voedsel, meestal zeedieren, besmet met bacteriën die zeer hoge histamineconcentraties. De Europese Unie stel wettelijke limieten vast voor het histaminegehalte van maximaal 200 mg/kg in verse vis en 400 mg/kg in zeevruchten producten (Visciano et al. 2014). Histamine hoeveelheid meer dan 40 mg per maaltijd (0,75 mg/kg lichaamsgewicht) kan de kans op vergiftiging aanzienlijk verhogen (Doeun, Davaatseren, en Chung 2017).

### Histamine-intolerantie (HIT)

De term "histamine-intolerantie" wordt op dezelfde manier gebruikt als: de term lactose-intolerantie, die te wijten is aan een tekort aan het enzym lactase, aangezien wordt aangenomen dat histamine-intolerantie het gevolg is van een tekort aan het enzym diamine-oxidase (DAO). HIT verschijnt als een stofwisselingsziekte omdat histamine wijd verspreid is door het lichaam (Schwelberger 2010) en het is betrokken bij de etiologie van veelvoorkomende ziekten (Kucher en Cherevko 2018).

Humaan DAO en histamine N-methyltransferase zijn: enzymen die de oxidatieve deaminering van mono- di- en polyaminen. Binnen het maagdarmkanaal lijkt DAO: het primaire enzym zijn voor de afbraak van ingenomen histamine (Smolinska et al. 2014). DAO wordt gesynthetiseerd door volwassen intestinale enterocyten en wordt constant vrijgelaten uit de darmslijmvlies tijdens de spijsvertering en in het bloed circulatie (Ji et al. 2013; Wollin, Wang en Tso 1998). Aantasting van het GI-slijmvlies veroorzaakt door verschillende ziekten en medicijnen kunnen ook de DAO-activiteit verminderen. DAO van de witte erwit (*Lathyrus sativus*) voorkwam naar verluidt histamine-toxiciteit in vitro in humaan heterogeen epitheel colorectale adenocarcinoomcellen (Jumarie et al. 2017).

Een onevenredige hoeveelheid histamine in het lichaam is waarvan vermoed wordt dat het het gevolg is van de consumptie van histaminebevattend voedsel of dranken, en het verminderde vermogen van enzymen histamine te verteren. Histamine ingenomen, duidelijk onder de dosis van een scombroid-vergiftiging, wordt verondersteld HIT-gerelateerde symptomen te veroorzaken bij getroffen mensen.

De klinische diagnose van HIT is een uitdaging, aangezien gestandaardiseerde diagnostische tests nog steeds ontbreken. Een grondige anamnese van alle klachten die verband kunnen houden met HIT ervaren

door elk individu is de steunpilaar van HIT-diagnose.

De diagnose kan echter ook worden ondersteund door meting van een serum-DAO-waarde <10 E/ml. Twee of meer typische GI-symptomen van HIT en vermindering van klachten

na een histaminearm dieet kan helpen om

de diagnose. Serum DAO-waarden zijn niet vastgesteld om te correleren met gastro-intestinale DAO-activiteit. Onlangs echter, een significante stijging van de serum DAO-waarden door een strikt dieet therapietrouw werd aangetoond bij patiënten met HIT (Lackner et al. 2019). Dan bewijs van correlatie tussen lage DAO waarden, symptomen van histamine-intolerantie en reactie op histamine-arm dieet en/of orale suppletie met diamineoxidase is gemeld (Manzotti et al. 2016; Schnedl, Schenk, et al. 2019).

Momenteel wordt DAO bepaald met behulp van een radio-extractie test gebaseerd op de spontane omzetting van geoxideerd radioactief putrescine in delta-1-pyrolidine. Deze methode lijkt beperkingen te hebben omdat slechts een relatief aantal DAO in serum wordt gekwantificeerd. Een menselijke DAO-standaard is dat niet beschikbaar en absolute DAO-hoeveelheden kunnen niet worden bepaald. Daarom is het noodzakelijk om nieuwe testmethoden te ontwikkelen. Een enzymgekoppelde immunosorbenttest (ELISA) met behulp van menselijke DAO als standaard bleek nauwkeurig te zijn (Boehm et al. 2017). Met de wijdverbreide beschikbaarheid hiervan ELISA, het potentieel van DAO als biomarker voor ziekten, inclusief verlaagde serum DAO-waarden in HIT, moet opnieuw geëvalueerd.

De zoektocht naar diagnostische HIT-tests gaat door. Dubbelblinde placebogecontroleerde orale histamineprovocatie tests veroorzaakte ook reacties bij 50% van de gezonde controles. Bij gebrek aan voldoende gegevens is een orale histamineprovocatie op dit moment echter niet geschikt om HIT te diagnosticeren (Reese et al., 2017). Nauwkeurige bepaling van plasma histamine waarden is een voortdurend probleem. Radioimmunoassay (RIA) is momenteel de gouden standaardmethode om histamine te kwantificeren. De beperkingen zijn echter onder meer de tijdsbesteding, de specificiteit van de procedure voor technici en de productie van radioactief afval (Poli et al. 2016; Liu et al. 2014).

Een andere benadering is het meten van histamine en methylhistamine in de urine. Het wijdverbreide gebruik van deze diagnostische procedure lijkt beperkt vanwege de onvoorspelbare hoeveelheid individuele eiwitname vóór de test (Comas-Bast et al. 2017). Histamine is ook een metaboliet van darmbacteriën en dit vermindert de betrouwbaarheid van diagnostische ontlastingsanalyse. Huidpriktesten zijn gevalideerd voor: diagnose van voedselallergie (Gomes-Belo et al. 2018), maar niet voor HIT (Kofler, Ulmer en Kofler 2011).

Er zijn bekende genetische polymorfismen voor lactase (J € arvel € a, Torniainen en Kolho 2009), coeliakie (Hunt en van Heel 2009), en een genetische achtergrond misschien ook een factor zijn bij fructosemalabsorptie (Patel et al. 2015). Bovendien zijn polymorfismen in de genen die coderen voor DAO (Maintz et al. 2011; Petersen, Raithel en Schwelberger 2005) en de histaminereceptoren (Sadek en Stark 2016) zijn geïdentificeerd. De polymorfismen van de vier bekende histaminereceptoren en polymorfismen van DAO lijken geassocieerd met meerdere klinische symptomen en honderden symptoomcombinaties bij HIT. Dit kan helpen om uit te leggen

Tabel 1. Momenteel beschikbare tests die bij elke individuele patiënt moeten worden uitgevoerd met functionele, specifieke, niet-allergische buikklachten.

	Beschikbare tests bovendien naar de grondige anamnese
Intolerantie/malabsorptie	
Lactose intolerantie	Waterstof ademtest
Fructose malabsorptie	Waterstof ademtest
Histamine-intolerantie	Serumdiamine-oxidase met radio-extractie-assay of ELISA
coeliakie	Antilichamen tegen weefseltransglutaminase met IgA ELISA
Helicobacter pylori-infectie	Histologische evaluatie van maagslijmvlies, C13 ademtest, ontlastings antigeen testen, bepaling van antistoffen tegen Hp met IgA ELISA

IgA ELISA, Immunoglobuline Een enzymgebonden immunosorbenttest; pk, Helicobacter pylori

de uitgebreide individuele variabiliteit van functionele, niet-specifieke, niet-allergische GI en extra-intestinale symptomen. Verder, deze genetische variëteit kan symptomen en ziekte beïnvloeden expressie en individuele reactie op diëten of behandeling. Hoewel sommige van deze polymorfismen zijn geïdentificeerd, blijft hun functionele en klinische betekenis bestaan onbekend. Een andere factor om te overwegen is dat de histamine gehalte in voedsel is vaak niet bekend (Gagic et al. 2019) en varieert aanzienlijk afhankelijk van rijpheid, bewaartijd, en verwerking (San Mauro Martin, Brachero en Vilar 2016). Al deze variabelen moeten worden geadviseerd en kunnen helpen om het unieke en soms zelfs van elke persoon te verklaren veranderende tolerantieniveaus met betrekking tot voedselintolerantie/malabsorptie.

## Discussie

Voedselintolerantie/malabsorptiesyndromen veroorzaken niet-allergische, functionele, niet-specifieke GI-klachten en wetenschappelijke vorderingen hebben geleid tot een beter begrip van de rol van voedsel ingrediënten. Deze functionele, niet-specifieke, niet-allergische buikklachten kunnen gepaard gaan met extra-intestinale symptomen bij een voedingsmiddel of een combinatie van bepaalde ingrediënten kunnen niet goed worden opgenomen en verteerd. GI bacteriën gebruiken katabole enzymen om koolhydraten en eiwitten uit ingenomen voedsel af te breken en te fermenteren (Pimentel, Mathur en Chang 2013; Reese et al. 2018).

Hoewel er beperkte beschikbaarheid is van voldoende gevoelige en specifieke tests, lijkt het essentieel om functionele, niet-specifieke, niet-allergische GI-klachten individueel met alle momenteel beschikbare tests (Rezaie et al. 2017), alle etiologische factoren van functionele, niet-specifieke, niet-allergische GI-klachten inclusief fructose, gluten, histamine, lactose en Hp-infectie moeten bij elke patiënt worden geëvalueerd (tabel 1). studies gecombineerde lactose- en fructose-intolerantie/slechte absorptie en variabele combinaties van lactose-, fructose- en histamine-intolerantie/malabsorptie, waaronder Hp infectie. In een evaluatie van meer dan 400 patiënten met functionele, niet-specifieke, niet-allergische GI-klachten bijna 80% van de patiënten had last van malabsorptie/intolerantie door een enkel voedingsmiddel of 7 combinaties, en/of Hp-infectie (Enko et al. 2016). Na gedetailleerde diagnose, functioneel, niet-specifieke, niet-allergische GI-klachten kunnen worden behandeld door: het verminderen van de inname van de triggering single of gecombineerd

voedingsstoffen en/of uitroeiing van Hp Om ervoor te zorgen dat de voeding toereikend is, mag dit alleen worden gedaan na een gedetailleerde diagnose en moet het een zorgvuldige evaluatie van het individuele tolerantieniveau voor de symptomatologie omvatten.

## Conclusie

Concluderend lijkt histamine een significante rol te spelen bij functionele, niet-specifieke, niet-allergische GI-klachten. Diagnostische hulpmiddelen voor HIT moeten worden verbeterd, maar de toekomstige wijdverbreide beschikbaarheid van ELISA voor de bepaling van DAO in serum lijkt veelbelovend. Een gedetailleerde diagnose van enkelvoudige of gecombineerde voedselintolerantie/malabsorptie, inclusief HIT, met momenteel beschikbare methoden is noodzakelijk om patiënten met functionele, niet-specifieke, niet-allergische gastro-intestinale klachten te evalueren. Histamine-gereduceerde diëten moeten echter nader worden geëvalueerd en een geregistreerde, ervaren diëtist is vereist om een individueel op maat gemaakt dieet te ontwerpen. Het tolerantieniveau van elke patiënt moet in overweging worden genomen bij het aanbevelen van dieetbeperkingen voor langdurige symptoomvermindering. Dieetadviezen moeten voedingsvariatie omvatten, zorgen voor toereikende voeding en een verwaarloosbare impact op het GI-microbioom hebben.

## Openbaarmakingsverklaring

Wolfgang J. Schnedl ontving honoraria voor het spreken van Sciotec. Dietmar Enko heeft geen belangenverstremming.

## Afkortingen

CD coeliakie	
DAO-diamine-oxidase	
EGS	eosinofiele gastro-enteritis
ELISA	enzymgebonden immunosorbenttest
FD	functionele dyspepsie gastro-intestinale
GEVEN	helicobacter pylori Hp

HIT histamine-intolerantie IBS prikkelbare darm syndroom  
 MCAS mastocytoseactiveringssyndroom  
 NCGS niet-coeliakie glutengevoeligheid SIBO bacteriële overgroei in de dunne darm

## ORCID

Wolfgang J. Schnedl <http://orcid.org/0000-0002-5212-5230> Dietmar Enko <http://orcid.org/0000-0002-1173-0928>

## Referenties

- Alenberg, LG en GD Wu. 2014. Dieet en het darmmicrobioom: associaties, functies en implicaties voor gezondheid en ziekte. *Gastro-enterologie* 146 (6): 1564-72. doi: [10.1053/j.gastro.2014.01.058](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.01.058).
- Bai, T., WF Wang, L. Zhang, H. Wang, W. Qian, J. Song en XH Hou. 2018. Positieve endoscopische en ultrasonografische bevindingen bij patiënten met een door symptomen gediagnosticeerde functionele gastro-intestinale stoornis: gegevens uit een Chinese cross-sectionele studie. *Dagboek van spijsverteringsziekten* 19 (12): 759-65. doi: [10.1111/1751-2980.12693](https://doi.org/10.1111/1751-2980.12693).
- Boehm, T., B. Reiter, R. Ristl, K. Petroczi, W. Sperr, T. Stimpfl, P. Valent, en B. Jilma. 2019. Massale afgifte van histamine

- afbrekend enzym diamine-oxidase tijdens ernstige anafylaxie bij mastocytosepatiënten. *Allergie* 74 (3):583-93. doi: [10.1111/all.13663](https://doi.org/10.1111/all.13663).
- Boehm, T., S. Pils, E. Gludovac, H. Szoelloesi, K. Petroczi, O. Majdic, A. Quaroni, N. Borth, P. Valent en B. Jilma. 2017. Kwantificering van humaan diamineoxidase. *Klinische biochemie* 50 (7-8):444-51. doi: [10.1016/j.clinbiochem.2016.12.011](https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2016.12.011).
- Bohn, L., S. St orsrud, H. T ornbloM, Bengtsson en M. Simr Aan.  
 2013. Zelfgerapporteerde voedselgerelateerde gastro-intestinale symptomen bij IBS komen vaak voor en worden geassocieerd met ernstigere symptomen en verminderde kwaliteit van leven. *American Journal of Gastroenterology* 108 (5): 634-41. doi: [10.1038/ajg.2013.105](https://doi.org/10.1038/ajg.2013.105).
- Bolygo, E., PA Cooper, M. Jessop en F. Moffatt. 2000. Bepaling van histamine in tomaten door vloeistofchromatografie/massaspectrometrie. *Journal of the Association of Official Analytical Chemists International* 3 (3): 543-8. PMID: 10868574 Borghini, R., G. Donato, D. Alvaro en A. Picarelli. 2017. Nieuwe inzichten in IBS-achtige aandoeningen: de doos van Pandora is geopend; een beoordeling. *Gastro-enterologie en hepatologie van bed tot bank* 10 (2): 79-89. PMID: 28702130; PMID: PMC: 5495893.
- Borghini, R., M. Puzzone, E. Rosato, MD Tola, M. Marino, F. Greco en A. Picarelli. 2016. Nikkel-gerelateerde intestinale mucositis in IBS-achtige patiënten: Laser Doppler-perfusiebeeldvorming en orale mucosa-patchtest in gebruik. *Onderzoek naar biologische sporenelementen* 173 (1):55-61. doi: [10.1007/s12011-016-0650-2](https://doi.org/10.1007/s12011-016-0650-2).
- Casellas, F., A. Aparici, M. Casaus, P. Rodr ́guez en JR Malagelada. 2010. Subjectieve perceptie van lactose-intolerantie duidt niet altijd op malabsorptie van lactose. *Klinische gastro-enterologie en hepatologie* 8 (7):581-6. doi: [10.1016/j.cgh.200.03.027](https://doi.org/10.1016/j.cgh.200.03.027).
- Catassi, C., A. Alaedini, C. Bojarski, B. Bonaz, G. Bourma, A. Carroccio, G. Castillejo, L. De Magistris, W. Dieterich, DD Liberto, et al.  
 2017. Het overlappende gebied van niet-coeliakie gluten gevoeligheid (NCGS) en tarwegevoelig prikkelbare darm syndroom (IBS): een update. *Voedingsstoffen* 9 (11):1268. doi: [10.3390/nu9111268](https://doi.org/10.3390/nu9111268).
- Chazot, PL 2013. Histamine-farmacologie: vier jaar later. *British Journal of Pharmacology* 170 (1): 1-3. doi: [10.1111/bph.12319](https://doi.org/10.1111/bph.12319).
- Chey, WD 2016. Voedsel: het hoofdgerecht voor welzijn en ziekte bij patiënten met het prikkelbare darm syndroom. *Het American Journal of Gastroenterology* 111 (3): 366-71. doi: [10.1038/ajg.2016.12](https://doi.org/10.1038/ajg.2016.12).
- Choung, RS, A. Unalp-Arida, CE Ruhl, TL Brantner, JE Everhart en JA Murray. 2017. Minder verborgen coeliakie maar verhoogde glutenvermijding zonder diagnose in de Verenigde Staten: bevindingen van de National Health and Nutrition Examination Surveys van 2009 tot 2014. *Mayo Clinic Proceedings* 92 (1): 30-3. doi: [10.1016/j.mayocp.2016.10.012](https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2016.10.012).
- Comas-Bast en, O., ML Latorre-Moratalla, R. Bernacchia, MT Veciana-Nogu es en MC Vidal-Carou. 2017. Nieuwe aanpak voor de diagnose van histamine-intolerantie op basis van de bepaling van histamine en methylhistamine in urine. *Tijdschrift voor farmaceutische en biomedische analyse* 145: 379-85. doi: [10.1016/j.jpba.2017.06.029](https://doi.org/10.1016/j.jpba.2017.06.029).
- Dale, HF, JR Biesiekierski en GA Lied. 2019. Niet-coeliakie glutengevoeligheid en het spectrum van glutengerelateerde aandoeningen: een bijgewerkt overzicht. *Voedingsonderzoek beoordelingen* 32 (1): 28-37. doi: [10.1017/S095442241800015X](https://doi.org/10.1017/S095442241800015X).
- D'Alessandro, A., D. Esposito, M. Pesce, R. Cuomo, GD De Palma en G. Sarnelli. 2015. Eosinofiele oesofagitis: van pathofysiologie tot behandeling. *World Journal of gastro-intestinale pathofysiologie* 6 (4): 150-8. 2015doi: [10.4291/wjgp.v6.i4.150](https://doi.org/10.4291/wjgp.v6.i4.150).
- De Giorgio, R., U. Volta en PR Gibson. 2016. Gevoeligheid voor tarwe, gluten en FODMAP's in IBS: feiten of fictie? *Darm* 65 (1): 169-78. doi: [10.1136/gutjnl-2015-309757](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-309757).
- Doeun, D., M. Davaatseren en MS Chung. 2017. Biogene amines in voedingsmiddelen. *Voedingswetenschap en biotechnologie* 26 (6): 1463-74. doi: [10.1007/s10068-017-0239-3](https://doi.org/10.1007/s10068-017-0239-3).
- Enko, D., A. Meinitzer, H. Mangge, G. Kriegsh € auser, G. Halwachs Baumann, EZ Reininghaus, SA Bengesser en WJ Schnedl. 2016. Gelijktijdige prevalentie van lage serumdiamine-oxidase-activiteit en malabsorptie van koolhydraten. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2016:1-4. doi: [10.1155/2016/4893501](https://doi.org/10.1155/2016/4893501).

- Enko, D., G. Kriegshäuser, G. Halwachs-Baumann, H. Mangge en WJ Schnedl. 2017. Serumdiamine-oxidase-activiteit is geassocieerd met fenotypische variatie van lactosemalabsorptie. *Klinische biochemie* 50 (1-2): 50-3. doi: [10.1016/j.clinbiochem.2016.08.019](https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2016.08.019).
- Feng, C., S. Teuber en ME Gershwin. 2016. Histamine (scombroïd) visvergiftiging: een uitgebreid overzicht. *Klinische beoordelingen in allergie en immunologie* 50 (1): 64-9. doi: [10.1007/s12016-015-8467-x](https://doi.org/10.1007/s12016-015-8467-x).
- Franceschi, F., T. Annalisa, DR Teresa, D. Giovanna, G. Ianiro, S. Franco, G. Viviana, T. Valentina, LL Riccardo en G. Antonio. 2014. Rol van *Helicobacter pylori*-infectie op voeding en metabolisme. *World Journal of Gastroenterology* 20 (36): 12809-17. doi: [10.3748/wjg.v20.i36.12809](https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i36.12809).
- Frossi, B., C. Tripodo, C. Guarnotta, A. Carroccio, M. De Carli, S. De Carli, M. Marino, A. Calabro en CE Pucillo. 2017. Mestcellen worden in verband gebracht met het ontstaan en de progressie van coeliakie. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 139 (4): 1266-74. doi: [10.1016/j.jaci.2016.08.011](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.08.011).
- Gagic, M., E. Jamroz, S. Krizkova, V. Milosavljevic, P. Kopel en V. Adam. 2019. Huidige trends in de detectie van histamine in voedsel en dranken. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 67 (3): 773-83. doi: [10.1021/acs.jafc.8b05515](https://doi.org/10.1021/acs.jafc.8b05515).
- Gibson, PR, E. Newnham, JS Barrett, SJ Shepherd en JG Muir. 2007. Review-artikel: Fructose malabsorptie en het grotere plaatje. *Alimentaire farmacologie en therapie* 25 (4): 349-63. doi: [10.1111/j.1365-2036.2006.03186.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2006.03186.x).
- Gomes-Belo, J., F. Hannachi, K. Swan en AF Santos. 2018. Vooruitgang in de diagnose van voedselallergie. *Huidige pediatrie beoordelingen* 14 (3): 139-49. doi: [10.2174/1573396314666180423105842](https://doi.org/10.2174/1573396314666180423105842).
- Gould, LH, J. Kline, C. Monahan en K. Vierk. 2017. Uitbraken van ziekten geassocieerd met voedsel geïmporteerd in de Verenigde Staten, 1996- 2014. *Opkomende infectieziekten* 23 (3):525-8. doi: [10.3201/eid2303.161462](https://doi.org/10.3201/eid2303.161462).
- Hou, Y., D. Che, D. Wei, C. Wang, Y. Xie, K. Zhang, J. Cao, J. Fu, N. Zhou, en H.He. 2019. Fenothiazine-antipsychotica vertonen dubbele eigenschappen bij pseudo-allergische reacties: MRGPRX2 activeren en de H1 -receptor remmen. *Moleculaire immunologie* 111: 118-27. doi: [10.1016/j.molimm.2019.04.008](https://doi.org/10.1016/j.molimm.2019.04.008).
- Hunt, KA en DA van Heel. 2009. Recente ontwikkelingen in de genetica van coeliakie. *Darm* 58 (4):473-6. doi: [10.1136/gut.2008.155879](https://doi.org/10.1136/gut.2008.155879).
- J€arvel€a, I., S. Torniainen en KL Kolho. 2009. Moleculaire genetica van menselijke lactasedefici€enties. *Annals of Medicine* 41 (8): 568-75. doi: [10.1080/07853890903121033](https://doi.org/10.1080/07853890903121033).
- Ji, Y., Y. Sakata, X. Li, C. Zhang, Q. Yang, M. Xu, A. Wollin, W. Langhans en P. Tso. 2013. Lymfatische diamineoxidase-secretie gestimuleerd door vetabsorptie is gekoppeld aan de afgifte van histamine. *American Journal of Physiology - Gastro-intestinale en leverfysiologie* 304 (8): G732-40. doi: [10.1152/ajpgi.00399.2012](https://doi.org/10.1152/ajpgi.00399.2012).
- Jonaitis, L., R. Pellicano en L. Kupcinskas. 2018. *Helicobacter pylori* en niet-kwaadaardige aandoeningen van het bovenste deel van het maagdarmkanaal. *Helicobacter* 23: e12522. doi: [10.1111/hel.12522](https://doi.org/10.1111/hel.12522).
- Jones, BL en GL Kearns. 2011. Histamine: nieuwe gedachten over een bekende bemiddelaar. *Klinische farmacologie en therapie* 89 (2): 189-97. doi: [10.1038/clpt.2010.256](https://doi.org/10.1038/clpt.2010.256).
- Jones, HF, RN Butler en DA Brooks. 2011. Intestinaal fructosetransport en malabsorptie bij mensen. *American Journal of Physiology-Gastro-intestinal and Liver Physiology* 300 (2): G202-G206. doi: [10.1152/ajpgi.00457.2010](https://doi.org/10.1152/ajpgi.00457.2010).
- Jumarie, C., M. S eide, L. Marcocci, P. Pietrangeli en MA Mateescu. 2017. Diamine-oxidase uit witte erwit (*Lathyrus sativus*) in combinatie met katalase beschermt de menselijke intestinale Caco-2-cel lijn tegen histamineschade. *Toegepaste biochemie en biotechnologie* 182 (3): 1171-1181. doi: [10.1007/s12010-016-2390-3](https://doi.org/10.1007/s12010-016-2390-3).
- Kofler, L., Ulmer, H.. en H. Kofler. 2011. Histamine 50-huidpriktest: een hulpmiddel om histamine-intolerantie te diagnosticeren. *ISRN Allergie* 2011:1-5. doi: [10.5402/2011/353045](https://doi.org/10.5402/2011/353045).
- Kovacova-Hanusova, E., T. Buday, S. Gavliakova en J. Plevkova. 2015. Histamine, histamine-intoxicatie en intolerantie. *Allergologie en immunopathologie* 43 (5): 498-506. doi: [10.1016/j.aller.2015.05.001](https://doi.org/10.1016/j.aller.2015.05.001).
- Kucher, AN en NA Cherevko. 2018. Genen van het histaminepad en veel voorkomende ziekten. *Russian Journal of Genetics* 54 (1): 12-26. doi: [10.1134/S1022795418010088](https://doi.org/10.1134/S1022795418010088).
- Lackner, S., V. Malcher, D. Enko, H. Mangge, SJ Holasek en WJ Schnedl. 2019. Histamine-gereduceerd dieet en verhoging van serum diamineoxidase correleert met de naleving van het dieet bij histamine-intolerantie. *European Journal of Clinical Nutrition* 73 (1): 102-4. doi: [10.1038/s41430-018-0260-5](https://doi.org/10.1038/s41430-018-0260-5).
- Latulippe, ME en SM Skoog. 2011. Fructosemalabsorptie en -intolerantie: effecten van fructose met en zonder gelijktijdige inname van glucose. *Kritische beoordelingen in voedingswetenschap en voeding* 51 (7): 583-92. doi: [10.1080/10408398.2011.566646](https://doi.org/10.1080/10408398.2011.566646).
- Lebwohl, B., MJ Blaser, JF Ludvigsson, PHR Green, A. Rundle, A. Sonnenberg en RM Genta. 2013. Verminderd risico op coeliakie bij patiënt met *Helicobacter pylori*-kolonisatie. *American Journal of Epidemiology* 178 (12): 1721-30. doi: [10.1093/aje/kwt234](https://doi.org/10.1093/aje/kwt234).
- Liu, J., L. Wang, W. Hu, X. Chen en D. Zhong. 2016. 2014. 2014. Ontwikkeling van een UHPLC-MS/MS methode voor de bepaling van plasma histamine in verschillende zoogdiersoorten. *Journal of Chromatography B* 971: 35-42. doi: [10.1016/j.jchromb.2016.08.043](https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2016.08.043).
- Maintz L, Yu CF, Rodr€yguez E, Baurecht H, Bieber T, Illig T, S Weidinger en N. Novak. 2011. Associatie van enkelvoudige nucleotide-polymorfismen in het diamine-oxidase-gen met diamine-oxidase-serumactiviteiten. *Allergie* 66 (7):893-902. doi: [10.1111/j.1398-9995.2011.02548.x](https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2011.02548.x).
- Manzotti, G., D. Breda, MD Gioacchino en SE Burastero. 2016. Serumdiamine-oxidase-activiteit bij patiënten met histamine-intolerantie. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology* 29 (1): 105-11. doi: [10.1177/0394632015617170](https://doi.org/10.1177/0394632015617170).
- Mitchell, H., J. Porter, PR Gibson, J. Barrett en M. Garg. 2019. Review-artikel: Implementatie van een FODMAP-arm dieet voor patiënten met het prikkelbare darm syndroom-richtlijnen voor toekomstig onderzoek. *Alimentaire farmacologie en therapie* 49 (2): 124-39. doi: [10.1111/apt.15079](https://doi.org/10.1111/apt.15079).
- Miya, M., M. Friedman, TP Satoh, H. Takeshima, T. Sado, W. Iwasaki, Y. Yamanoue, M. Nakatani, K. Mabuchi, JG Inoue, et al. 2013. Evolutionaire oorsprong van de Scombridae (tonijn en makreel): Leden van een paleogene adaptieve straling met 14 andere pelagische visfamilies. *Plos One* 8 (9):e73535doi: [10.1371/journal.pone.0073535](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0073535).
- Mustalahti, K., C. Catassi, A. Reunanen, E. Fabiani, M. Heier, S. McMillan, L. Murray, MH Metzger, M. Gasparin, E. Bravi, et al. 2010. De prevalentie van coeliakie in Europa: resultaten van een gecentraliseerd, internationaal massascreeningproject. *Annals of Medicine* 42 (8): 587-95. doi: [10.31009/07853890.2010.505931](https://doi.org/10.31009/07853890.2010.505931).
- Patel, C., V. Douard, S. Yu, P. Tharabenjasin, N. Gao en RP Ferraris. 2015. Door fructose geïnduceerde verhogingen van de expressie van intestinale fructolytische en gluconeogene genen worden gereguleerd door GLUT5 en KHK. *Amerikaans tijdschrift voor fysiologie. Regelgevende, integratieve en vergelijkende fysiologie* 309 (5): R499-509. doi: [10.1152/ajpregu.00128.2015](https://doi.org/10.1152/ajpregu.00128.2015).
- Petersen, J., M. Raitzel en HG Schwelberger. 2005. Karakterisering van functionele polymorfismen van het humane diamineoxidasegen. *Ontstekingsonderzoek* 54 (S1): S58-S59. doi: [10.1007/s00011-004-0426-6](https://doi.org/10.1007/s00011-004-0426-6).
- Pimentel, M., RC Mathur en C. Chang. 2013. Gas en het microbiom. *Huidige gastro-enterologische rapporten* 15 (12): 356. doi: [10.1007/s11894-013-j](https://doi.org/10.1007/s11894-013-j).
- Poli, C., M. Laurichesse, O. Rostan, D. Rossille, P. Jeannin, M. Drouet, G. Renier, A. Chevailler, K. Tarte, C. Bendavid, et al. 2016. Vergelijking van twee enzymatische immunoassays, hoge resolutie massaspectrometriemethode en radioimmunoassay voor de kwantificering van humane plasmahistamine. *Tijdschrift voor farmaceutische en biomedische analyse* 118: 307-14. doi: [10.1016/j.jpba.2015.11.001](https://doi.org/10.1016/j.jpba.2015.11.001).
- Qi, W., LH Hou, HL Guo, CL Wang, ZC Fan, JF Liu en XH Cao. 2014. Effect van zouttolerante gist van *Candida utilis* en *Zygosaccharomyces rouxii* op de productie van biogene amines tijdens sojasausfermentatie. *Journal of the Science of Food and Agriculture* 94 (8): 1537-42. doi: [10.1002/jsfa.6454](https://doi.org/10.1002/jsfa.6454). tReese, AT, FC Pereira, A. Schintmeister, D. Berry, M. Wagner, LP Hale, A. Wu, S. Jiang, HK Durand, X. Zhou, et al. 2018. Microbiële stikstofbeperking in de dikke darm van zoogdieren.

- Natuurmicrobiologie 3 (12): 1441-50. doi: [10.1038/s41564-018-0267-7](https://doi.org/10.1038/s41564-018-0267-7).
- Reese, I., B. Ballmer-Weber, K. Beyer, T. Fuchs, J. Kleine-Tebbe, L. Klimek, U. Lepp, B. Niggemann, J. Saloga, C. Sch€ afer, et al. 2017. Duitse richtlijn voor de behandeling van bijwerkingen van ingenomen histamine: Richtlijn van de Duitse Vereniging voor Allergologie en Klinische Immunologie (DGAKI), de Duitse Vereniging voor Pediatriche Allergologie en Milieugeeneeskunde (GPA), de Duitse Vereniging van Allergologen (AeDA) en de Zwitserse Vereniging voor Allergologie en Immunologie (SGAI). *Allergo Journal International* 26 (2): 72–9. doi: [10.1007/s40629-017-0011-5](https://doi.org/10.1007/s40629-017-0011-5).
- Rezaie, A., M. Buresi, A. Lembo, H. Lin, R. McCallum, S. Rao, M. Schmulson, M. Valdovinos, S. Zakko en M. Pimentel. 2017. Op waterstof en methaan gebaseerde ademtests bij gastro-intestinale aandoeningen: de Noord-Amerikaanse consensus. *The American Journal of Gastroenterology* 112 (5): 775-84. doi: [10.1038/ajg.2017.46](https://doi.org/10.1038/ajg.2017.46).
- Sadek, B., en H. Stark. 2016. Cherry-picked liganden bij subtypes van histaminereceptoren. *Neurofarmacologie* 106:56-73. doi: [10.1016/j.neuropharm.2015.11.005](https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2015.11.005).
- San Mauro Martin, I., S. Brachero en EG Vilar. 2016. Histamine-intolerantie en dieetbeheer: een volledig overzicht. *Allergologie en immunopathologie* 44 (5): 475-83. doi: [10.1016/j.aller.2016.04.015](https://doi.org/10.1016/j.aller.2016.04.015).
- Schink, M., PCKonturek, E. Tietz, W. Dieterich, TC Pinzer, S. Wirtz, MF Neurath en Y. Zopf. 2018. Microbiële patronen bij patiënten met histamine-intolerantie. *Journal of Physiology and Pharmacology* 69 (4): 579-93. doi: [10.26402/jpp.2018.4.09](https://doi.org/10.26402/jpp.2018.4.09).
- Schmulson, MJ en DA Drossman. 2017. Wat is er nieuw in Rome IV. *Journal of Neurogastroenterology and Motility* 23 (2): 151-63. doi: [10.5056/jnm16214](https://doi.org/10.5056/jnm16214).
- Schnedl, WJ, M. Schenk, S. Lackner, D. Enko, H. Mangge en F. Forster. 2019. Suppletie met diamine-oxidase verbetert de symptomen bij patiënten met histamine-intolerantie. *Voedingwetenschap en biotechnologie* 28 (6): 1779-84. doi: [10.1007/s10068-019-00627-3](https://doi.org/10.1007/s10068-019-00627-3).
- Schnedl, WJ, S. Lackner, D. Enko, M. Schenk, H. Mangge en SJ Holasek. 2018. Niet-coeliakie glutengevoeligheid: mensen zonder coeliakie vermijden gluten - komt dit door histamine-intolerantie? *Onderzoek naar ontstekingen* 67 (4): 279-84. doi: [10.1007/s00011-017-1117-4](https://doi.org/10.1007/s00011-017-1117-4).
- Schnedl, WJ, S. Lackner, D. Enko, M. Schenk, SJ Holasek en H. Mangge. 2019. Evaluatie van symptomen en symptoomcombinaties bij histamine-intolerantie. *Darmonderzoek* 17 (3): 427-33. doi: [10.5217/ir.2018.00152](https://doi.org/10.5217/ir.2018.00152).
- Schubert, ML 2017. Fysiologische, pathofysiologische en farmacologische regulatie van maagzuursecretie. *Huidige mening in gastro-enterologie* (6): 430-8. doi: [10.1097/MOG.0000000000000392](https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000392).
- Schwelberger, HG 2010. Histamine-intolerantie: een stofwisselingsziekte? *Ontstekingsonderzoek* 59 (S2):219-S221. doi: [10.1007/s00011-009-0134-3](https://doi.org/10.1007/s00011-009-0134-3).
- Smolinska, S., M. Jutel, R. Cramerer en L. O'Mahony. 2014. Histamine en darmmucosale immuunregulatie. *Allergie* 69 (3):273-81. doi: [10.1111/all.12330](https://doi.org/10.1111/all.12330).
- Storhaug, CL, SK Fosse en LT Fadnes. 2017. Landelijke, regionale en wereldwijde schattingen voor lactosemalabsorptie bij volwassenen: een systematische review en meta-analyse. *De Lancet. Gastro-enterologie en hepatologie* 2 (10): 738-46. doi: [10.1016/S2468-1253\(17\)30154-1](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(17)30154-1).
- Sunkara, T., P. Rawla, KS Yarlagadda en V. Gaduputi. 2019. Eosinofiele gastro-enteritis: diagnose en klinische perspectieven. *Klinische en experimentele gastro-enterologie* 12: 239-53. doi: [10.2147/CEG.S173130](https://doi.org/10.2147/CEG.S173130).
- Talley, NJ 2020. Wat veroorzaakt functionele gastro-intestinale stoornissen? Een voorgesteld ziektemodel. *The American Journal of Gastroenterology* 115 (1): 41-8. doi: [10.14309/ajg.0000000000000485](https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000485).
- Togias, A., SF Cooper, ML Acebal, A. Assa'ad, JR Jr. Baker, LA Beck, J. Block, C. Byrd-Bredbenner, ES Chan, LF Eichenfield, et al. 2017. Addendumrichtlijnen voor de preventie van pinda-allergie in de Verenigde Staten: rapport van het door het National Institute of Allergy and Infectious Diseases gesponsorde panel van deskundigen. *Annalen van Allergie, astma en immunologie: officiële publicatie van het American College of Allergy, Astma, & Immunology* 118 (2): 166-73.e7. doi: [10.1016/j.anai.2016.10.004](https://doi.org/10.1016/j.anai.2016.10.004).
- Tomita, T., T. Oshima en H. Miwa. 2018. Nieuwe benaderingen voor diagnose en behandeling van functionele dyspepsie. *Huidige gastro-enterologische rapporten* 20 (12):55. doi: [10.1007/s11894-018-0663-4](https://doi.org/10.1007/s11894-018-0663-4).
- Tuck, CJ, LA Ross, PR Gibson, JSBarrett en JG Muir. 2017. Het toevoegen van glucose aan voedsel en oplossingen om de fructose-opname te verbeteren is niet effectief bij het voorkomen van door fructose geïnduceerde functionele gastro-intestinale symptomen: gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken bij patiënten met fructosemalabsorptie. *Journal of Human Nutrition and Dietetics* 30 (1): 73-82. doi: [10.1111/jhn.12409](https://doi.org/10.1111/jhn.12409).
- Ugidos-Rodr íguez, S., MC Matallana-Gonz alez en MC Sanchez Mata. 2018. Lactosemalabsorptie en -intolerantie: een overzicht. *Eten & Functie* 9 (8):4056-68. doi: [10.1039/c8fo00555a](https://doi.org/10.1039/c8fo00555a).
- Valent, P., C. Akin, P. Bonadonna, K. Hartmann, K. Brockow, M. Niedoszytko, B. Niedoszytko, F. Siebenhaar, WR Sperr, JNG Oude Elberink, et al. 2019. Voorgesteld diagnostisch algoritme voor patiënten met verdenking op mestcelactivatiesyndroom. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 7 (4): 1125–33.e1. doi: [10.1016/j.jaip.2019.01.006](https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.01.006).
- Valenti, S., D. Corica, L. Ricciardi en C. Romano. 2017. Gluten aanverwante stoornissen: Zekerheden, vragen en twijfels. *Annals of Medicine* 49 (7): 569-81. doi: [10.1080/07853890.2017.1325968](https://doi.org/10.1080/07853890.2017.1325968).
- Van Remoortel, S., H. Ceuleers, R. Arora, L. Van Nassauw, JG De Man, R. Buckinx, BY De Winter en J. Timmermans. 2019. Mas-gerelateerde G-eiwit-gekoppelde receptor C11 (Mrgprc11) induceert viscerale overgevoeligheid in de dikke darm van de muis: een nieuw doelwit in darmnociceptie? *Neurogastro-enterologie en beweeglijkheid: het Publicatieblad van de European Gastrointestinal Motility Society* 31 (8):e13623doi: [10.1111/nmo.13623](https://doi.org/10.1111/nmo.13623).
- Varricchi, G., FW Rossi, MR Galdiero, F. Granata, G. Criscuolo, G. Spadaro, A. de Paulis en G. Marone. 2019. Fysiologische rollen van mestcellen: Collegium Internationale Allergologicum update 2019. *Internationale archieven van allergie en immunologie* 179 (4): 247-61. doi: [10.1159/000500088](https://doi.org/10.1159/000500088).
- Ventura, A., G. Magazzu en L. Greco. 1999. Duur van blootstelling aan gluten en risico op auto-immuunziekten bij patiënten met coeliakie. *SIGEP-studiegroep voor auto-immuunziekten bij coeliakie. Gastro-enterologie* 117 (2): 297-303. doi: [10.1053/gast.1999.0029900297](https://doi.org/10.1053/gast.1999.0029900297).
- Verdu, EF, D. Armstrong en JA Murray. 2009. Tussen coeliakie en prikkelbare darmsyndroom: het "niemandsland" van glutengevoeligheid. *The American Journal of Gastroenterology* 104 (6): 1587-1594. doi: [10.1038/ajg.2009.188](https://doi.org/10.1038/ajg.2009.188).
- Verheyen, C., A. Albrecht, J. Herrmann, M. Strobl, M. Jekle en T. Becker. 2015. De bijdrage van glutathion aan het destabiliserende effect van gist op tarwedeeg. *Voedselchemie* 173:243-9. doi: [10.1016/j.foodchem.2014.10.021](https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2014.10.021).
- Vici, G., L. Belli, M. Biondi en V. Polzonetti. 2016. Glutenvrij dieet en tekorten aan voedingsstoffen: een overzicht. *Klinische voeding (Edinburgh, Schotland)* 35 (6): 1236-41. doi: [10.1016/j.cnu.2016.05.002](https://doi.org/10.1016/j.cnu.2016.05.002).
- Visciano, P., M. Schirone, R. Tofalo en G. Suzzi. 2014. Histaminevergiftiging en controlemaatregelen in vis en visserijproducten. *Grenzen in de microbiologie* 5:500. doi: [10.3389/fmicb.2014.00500](https://doi.org/10.3389/fmicb.2014.00500).
- Wilder-Smith, CH, Materna, AC Wermelinger, J. Schuler. en J. 2013. Fructose- en lactose-intolerantie en malabsorptie testen de relatie met symptomen bij functionele gastro-intestinale stoornissen. *Alimentaire farmacologie en therapie* 37 (11): 1074-83. doi: [10.1111/apt.12306](https://doi.org/10.1111/apt.12306).
- Wollin, A., X. Wang en P. Tso. 1988 1998. Voedingsstoffen reguleren de afgifte van diamineoxidase uit het darmslijmvlies. *The American Journal of Physiology* 275 (4): R969-75. doi: [10.1152/ajpregu.2014.275.4.R969](https://doi.org/10.1152/ajpregu.2014.275.4.R969).
- Zevallos, VF, V. Raker, S. Tenzer, C. Jimenez-Calvente, M. Ashfaq Khan, N. Russel, G. Pickert, H. Schild, K. Steinbrink en D. Schuppan. 2017. Nutritionele tarwe-amylase-trypsineremmers bevorderen darmontsteking via activering van myeloïde cellen. *Gastro-enterologie* 152 (5): 1100-13. doi: [10.1053/j.gastro.2016.12.006](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.12.006).