

Efectes adversos de la histamina i altres amines biògenes: de la intoxicació escombroida a la intolerància a la histamina

Informe aprovat pel Comitè Científic Assessor de Seguretat Alimentària al maig de 2025

Grup de treball: M. Carmen Vidal Carou*, M. Teresa Veciana Nogués*, Mariluz Latorre Moratalla*, Oriol Comas Basté*

Campus de l'Alimentació de Torribera, Institut de Recerca en Nutrició i Seguretat Alimentària (INSA-UB), Universitat de Barcelona

Membres del Comitè Científic Assessor: Marta Barenys Espadaler, Albert Bosch Navarro, Sara Bover Cid, Joaquim Castellà Espuny, Mariano Domingo Álvarez, M. Teresa Dordal Culla, Santiago Lavín González, Abel Mariné Font, Martí Nadal Lomas, José Juan Rodríguez Jerez, Jordi Salas-Salvadó, Vicent Sanchis Almenar, Jordi Serratosa Vilageliu, Antonio Velarde Calvo i M. Carmen Vidal Carou (presidenta).

Data de publicació: octubre de 2025

Aquest informe reflecteix el punt de vista dels autors i del Comitè Científic Assessor, però no reflecteix necessàriament el punt de vista de la institució per la qual treballen.

Alguns drets reservats

© 2025, Generalitat de Catalunya. Departament de Salut.



Els continguts d'aquesta obra estan subjectes a una llicència de Reconeixement-NoComercial-SenseObresDerivades 4.0 Internacional.

La llicència es pot consultar a la pàgina [web de Creative Commons](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Unitat promotora:

Agència Catalana de Seguretat Alimentària.

Assessorament lingüístic:

Servei de Planificació Lingüística del Departament de Salut.

DOI

10.62727/DSalut.ASPC/13959

Resum

Els aliments poden contenir quantitats variables d'amines biògenes, principalment histamina, tiramina, putrescina i cadaverina, formades per l'activitat descarboxilasa de determinats bacteris sobre els aminoàcids precursors. Aquestes amines poden trobar-se en els aliments com a resultat de la presència de microbiota alterant, per manca d'higiene o manipulació inadequada, o bé de microbiota tecnològica pròpia de processos de fermentació. Per tant, la presència i concentració d'amines biògenes depèn de múltiples factors: la qualitat microbiològica de la matèria primera, les condicions higièniques durant l'elaboració i/o l'emmagatzematge, la temperatura i altres paràmetres tecnològics en el cas dels fermentats.

El consum d'aliments amb continguts elevats d'histamina pot provocar una intoxicació alimentària aguda, coneguda com a intoxicació histamínica, que es produeix quan la ingesta supera la capacitat de l'organisme de metabolitzar-la. Aquesta intoxicació s'associa fonamentalment amb el consum de peix, tant a Catalunya com a Europa. Hi ha una gran variabilitat en les concentracions d'histamina en els aliments implicats en els brots, que oscil·len entre els 200 i els 8.000 mg/kg.

Més recentment s'ha descrit un altre trastorn relacionat amb la ingesta d'histamina, conegut com a intolerància a la histamina, degut a un dèficit en l'activitat de l'enzim Di-Amino-Oxidasa (DAO), encarregat de metabolitzar aquesta amina a nivell intestinal. En aquest cas, i a diferència de la intoxicació, la ingesta d'aliments amb nivells moderats o fins i tot baixos d'histamina pot desencadenar la simptomatologia.

El fet que hi pugui haver persones amb una sensibilitat més gran a la histamina deguda a la variable capacitat de la DAO de degradar-la pot ser un factor clau per entendre l'enorme variabilitat en el contingut d'histamina responsable dels brots d'intoxicació. Igualment, la presència d'altres amines en els aliments, com la putrescina, la cadaverina o la tiramina, pot interferir en l'activitat de la DAO, potenciant l'acumulació plasmàtica de la histamina i, per tant, també els seus efectes adversos.

Paraules clau

Histamina, amines biògenes, intoxicació per histamina, intoxicació escombroïdea, intolerància a la histamina, Diamino oxidasa (DAO), tiramina, putrescina, cadaverina, dietes baixes en histamina.

Abstract

Foods may contain varying amounts of biogenic amines, mainly histamine, tyramine, putrescine and cadaverine, which are formed by the decarboxylase activity of certain bacteria on precursor amino acids. These amines may be found in foods due to the presence of spoilage microbiota, poor hygiene or inappropriate handling, or as a result of the technological microbiota involved in fermentation processes. The presence and concentration of biogenic amines thus depends on numerous factors: the microbiological quality of the raw material, hygiene conditions during processing and/or storage, temperature and other technological parameters in the case of fermented foods.

Eating foods with high histamine content may lead to acute food poisoning, known as scombroid poisoning, which occurs when intake is greater than the body's ability to metabolise it. This poisoning is mostly associated in Catalonia and Europe with eating fish. The concentrations of histamine in the foods involved in outbreaks vary greatly, ranging from 200 to 8,000 mg/kg.

Another disorder related to histamine intake called histamine intolerance has recently been described, which is caused by impaired activity of the enzyme diamine oxidase (DAO) that metabolises this amine in the gut. Unlike poisoning, in this case eating foodstuffs with moderate or even low levels of histamine can trigger symptoms.

The fact that some people may be more sensitive to histamine because of DAO's variable ability to break it down may be a key factor in understanding the enormous variability in histamine content associated with poisoning outbreaks. Likewise, the presence of other amines in food such as putrescine, cadaverine or tyramine may disrupt DAO activity, increasing plasma histamine accumulation and, consequently, its adverse effects.

Keywords

Histamine, biogenic amines, histamine poisoning, scombroid poisoning, histamine intolerance, Diamine oxidase (DAO), tyramine, putrescine, cadaverine, low-histamine diets.

Index

1	Context i objectiu de l'informe.....	6
2	Histamina.....	7
3	Histamina i altres amines biògenes en els aliments	8
4	Intoxicació per histamina.....	15
4.1	Incidència de la intoxicació per histamina.....	17
4.2	Dosi d'histamina responsable d'efectes adversos.....	18
5	Intolerància a la histamina	21
5.1	Etiologia de la intolerància a la histamina.....	23
5.2	Diagnòstic i gestió dietètica de la intolerància a la histamina.....	26
6	Incerteses de la intoxicació histamínica sota el prisma de la intolerància a la histamina ...	30
7	Bibliografia.....	33

1 Context i objectiu de l'informe

La intoxicació per histamina, és a dir, la reacció adversa derivada d'una ingesta excessiva d'histamina, es va descriure per primera vegada fa més de 60 anys. Inicialment, es coneixia amb el nom d'enverinament per escòmbrids, intoxicació escombroïdea o escombroïdosi per la seva vinculació amb el consum de peixos d'aquesta família. Tot i el coneixement adquirit al llarg dels anys sobre aquesta intoxicació i la implementació de mesures per prevenir o limitar l'acumulació d'histamina en els aliments, encara avui representa una proporció significativa de les alertes alimentàries notificades. Igualment, encara romanen algunes incerteses respecte a la quantitat d'histamina necessària per desencadenar la intoxicació, així com sobre els factors individuals que influeixen en la gravetat dels símptomes.

A banda de la intoxicació histamínica, en els darrers anys s'ha identificat un altre trastorn relacionat amb la ingesta d'histamina, conegut com a intolerància a la histamina. Aquesta condició es deu a una capacitat enzimàtica disminuïda per degradar-la a nivell intestinal, fet que explica que hi hagi un segment de la població especialment sensible a aquesta amina. El coneixement de la intolerància a la histamina ajuda a esclarir algunes de les incògnites històricament associades a la intoxicació per histamina.

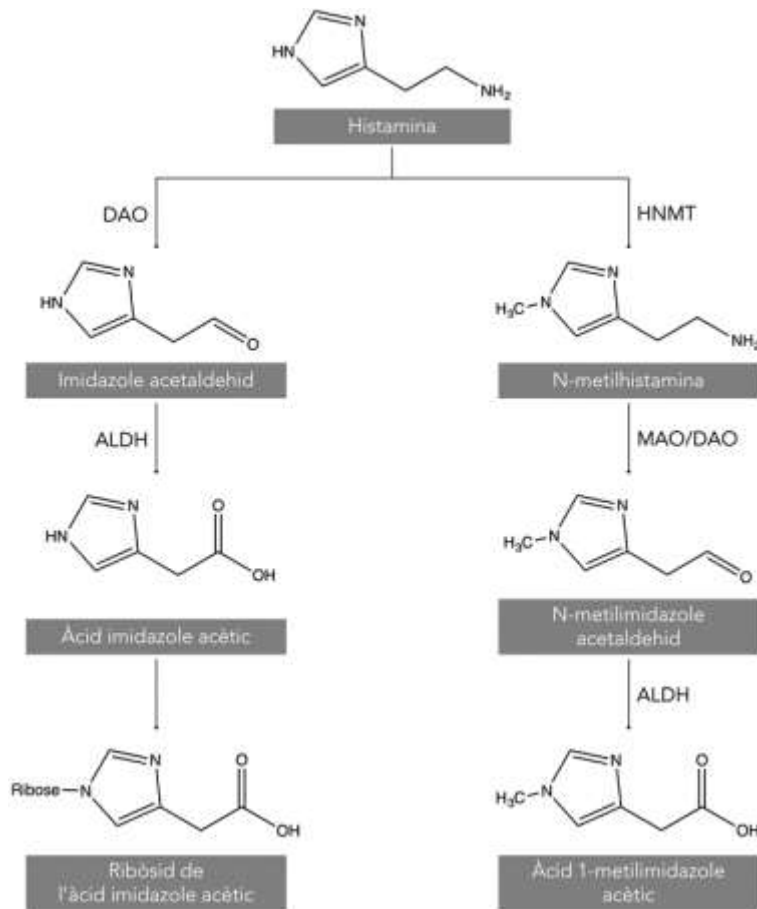
L'objectiu d'aquest informe és revisar la rellevància de la presència d'histamina i altres amines biògenes en els aliments, amb especial atenció als efectes sobre la salut associats a la seva ingesta, des de la coneguda intoxicació fins a la intolerància a la histamina, per, finalment, establir connexions entre ambdós trastorns que ajudin a entendre les incerteses de la intoxicació per histamina.

2 Histamina

La histamina (2-[4-imidazolil]etilamina) és una amina heterocíclica que se sintetitza mitjançant la descarboxilació enzimàtica del seu aminoàcid precursor, la histidina, en una reacció descrita per primera vegada l'any 1907 [1,2]. A l'organisme humà intervé en diverses funcions fisiològiques, com ara l'estimulació de la secreció d'àcid gàstric, la resposta inflamatòria, la contracció de la musculatura llisa, la vasodilatació, la síntesi de citocines i la neurotransmissió, entre d'altres [3].

En els éssers humans, la histamina es pot metabolitzar per dues rutes, per metilació, mitjançant l'enzim histamina-N-metil-transferasa (HNMT), o per desaminació per part de l'enzim diamino-oxidasa (DAO) (figura 1). L'enzim HNMT s'expressa en diferents teixits, entre els quals destaquen els ronyons i el fetge, seguits per la melsa, el còlon, la pròstata, els ovaris, les cèl·lules de la medul·la espinal, i la tràquea i els conductes respiratoris [4]. En canvi, l'expressió de la DAO es troba restringida a menys teixits, principalment a l'intestí prim, el colon ascendent, la placenta i els ronyons [4]. A l'intestí, l'activitat DAO augmenta progressivament des del duodè fins a l'ili, i es localitza principalment a les vellositats intestinals [5]. Atès que l'epiteli intestinal és la principal porta d'entrada de la histamina d'origen alimentari, l'enzim DAO té un paper fonamental en la protecció de l'organisme davant de la histamina exògena.

Figura 1. Metabolisme de la histamina en humans. DAO: diamino-oxidasa; HNMT: histamina-N-metiltransferasa; ALDH: aldehyd-deshidrogenasa; MAO: monoamino-oxidasa



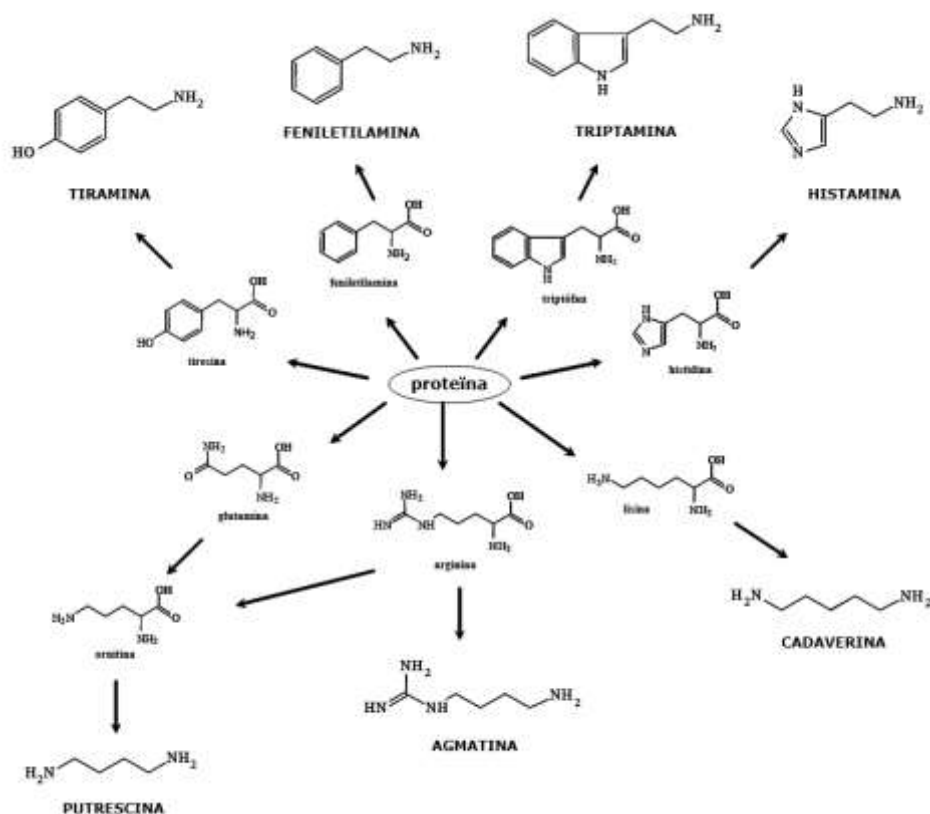
3 Histamina i altres amines biògenes en els aliments

Les amines biògenes són substàncies nitrogenades de baix pes molecular que es poden trobar en una gran varietat d'aliments i en concentracions que poden ser molt variables [1]. Tal com mostra la figura 2, les amines biògenes en els aliments deriven principalment de la descarboxilació bacteriana d'aminoàcids precursors. Així, la presència d'histamina en els aliments es deu a la descarboxilació de la histidina per l'enzim L-histidina-descarboxilasa d'origen bacterià [6]. Altres amines biògenes, com la tiramina (4-hidroxi-fenetilamina), la putrescina (1,4-diaminobutà) i la cadaverina (1,5-diaminopentà) procedeixen de la descarboxilació enzimàtica dels aminoàcids tirosina, ornitina (o agmatina) i lisina, respectivament [6]. Per tant, l'acumulació d'aquestes amines en els aliments requereix, a part de la presència de microorganismes aminogènics, la disponibilitat dels aminoàcids precursors i les condicions ambientals que afavoreixin tant el creixement com l'activitat descarboxilasa dels microorganismes.

Diversos grups bacterians, tant associats amb l'alteració dels aliments com amb un paper tecnològic en productes fermentats, són coneguts per la seva capacitat de descarboxilar aminoàcids i produir una o més amines biògenes [7-9]. Tot i que la capacitat de descarboxilar els aminoàcids és una propietat dependent de la soca, algunes famílies o gèneres bacterians es reporten amb més freqüència que d'altres com a productors d'amines específiques [7,8]. Enterobacteriaceae, incloent-hi espècies mesòfiles i psicròfiles com *Morganella*, *Enterobacter*, *Hafnia*, *Proteus*, etc., i *Photobacterium phosphoreum*, són els bacteris productors d'histamina més prolífics en el peix [9]. Moltes soques d'enterobacteris aïllades de carn i verdures també han demostrat capacitat per produir, principalment, putrescina i cadaverina, encara que algunes soques específiques també s'han descrit com a productores d'histamina, tot i que amb menys freqüència i amb menor intensitat que les aïllades de productes de peix [7-9].

D'altra banda, la tiramina s'associa habitualment amb microorganismes grampositius, entre els quals els *Enterococcus* són uns dels productors de tiramina més reconeguts [7,8]. Altres bacteris làctics (incloent-hi *Lactobacillus*, *Lactococcus*, *Pediococcus*, *Oenococcus*, *Leuconostoc*, *Carnobacterium*, etc.) també mostren una elevada capacitat de produir tiramina, juntament amb altres amines biògenes, com la feniletilamina, la putrescina i la cadaverina [7,8]. Els bacteris del gènere *Staphylococcus* es reporten amb menys freqüència com a organismes aminogènics, encara que s'ha descrit activitat descarboxilasa en determinades soques. Altres microorganismes dels gèneres *Clostridium*, *Vibrio*, *Acinetobacter*, *Plesiomonas*, *Pseudomonas*, *Aeromonas* i *Bacillus*, també han estat aïllats i s'ha comprovat que poden produir amines biògenes [7].

Figura 2. Estructures químiques i vies de formació de les amines biògenes en els aliments [6]



En general, els aliments susceptibles de contenir alts nivells d'histamina i/o altres amines biògenes són:

- Aliments frescos que es deterioren microbiològicament amb facilitat (carn, peix, etc.)
- Productes derivats de carn o peix que s'han elaborat o conservat en condicions higièniques poc adequades
- Aliments i begudes obtinguts per fermentació o maduració
- Aliments que contenen sang o vísceres
- Alguns productes vegetals (p. ex., tomàquet, albergínia)

Les figures 3 i 4 mostren els continguts d'histamina i altres amines en diferents tipus d'aliments i begudes, i s'hi reflecteix la gran variabilitat característica de la presència d'amines biògenes en els aliments, tant entre categories diferents com entre productes dins d'una mateixa categoria.

El peix fresc i els productes de la pesca solen contenir nivells baixos d'amines biògenes, si és que n'hi ha. Malgrat això, la manca de frescor en el peix cru i/o els processos de

transformació higiènicament deficients en productes semi-conservats o conservats poden donar lloc a continguts molt elevats d'amines, especialment d'histamina [10,11].

Un exemple és el valor de 657 mg/kg registrat en peix en conserva (figura 3). Cal destacar que la pèrdua de frescor en el peix, a més de caracteritzar-se per l'acumulació d'histamina, també pot suposar la formació de quantitats elevades d'altres amines, com la putrescina i la cadaverina. Per tant, garantir la qualitat higiènica de les matèries primeres i dels processos de producció de peix i derivats és essencial perquè no s'acumulin amines en aquest tipus de productes.

El binomi temps/temperatura és el principal factor de risc per a la formació d'histamina i altres amines en la majoria de productes pesquers. Temperatures elevades, al voltant de 25-30 °C, són òptimes per al creixement de la majoria de microorganismes histaminogènics, però també s'ha observat una formació significativa en aliments refrigerats (4-10 °C). Només la conservació en gel a prop de 0 °C ha demostrat ser eficaç per frenar la formació d'histamina i altres amines en peix [11-13].

Un altre factor clau que pot influir significativament en la formació d'histamina i altres amines en peix és el procés d'evisceració [14,15]. Diferents estudis han demostrat que, durant l'emmagatzematge refrigerat, el contingut d'amines (cadaverina, putrescina, histamina i tiramina) augmenta de manera molt més pronunciada en peixos eviscerats [14]. Aquest fet, aparentment anti-intuïtiu, s'ha associat a la possible disseminació de bacteris descarboxilasa-positius des del tracte intestinal cap a la musculatura durant l'evisceració, especialment si aquest procés no es fa en condicions estrictament higièniques.

En la carn fresca, en els derivats carnis cuits i en els curats, igual que en el peix, no s'espera la presència d'amines biògenes, i en el cas que n'hi hagi, normalment són amines relacionades amb l'activitat de bacteris alterants [7]. En aquest cas, com també passa amb el peix, les condicions òptimes d'higiene de les matèries primeres, els tractaments i l'emmagatzematge són crucials per evitar-ne l'acumulació.

Els aliments fermentats són també susceptibles d'acumular quantitats elevades d'amines biògenes [1,16]. En aquests productes, la presència d'amines no només depèn de les condicions higièniques de les matèries primeres i/o dels processos d'elaboració i emmagatzematge, sinó també de l'eventual capacitat aminogènica dels bacteris responsables de la fermentació [1,17]. Així, els formatges i els derivats carnis fermentats són els productes generalment més associats a la presència de quantitats elevades d'amines, amb valors que poden superar fàcilment els 1.000 mg/kg (figura 4) [7]. Cal destacar que la tiramina és habitualment l'amina més freqüent i abundant en aquests tipus de productes, ja que la seva formació està estretament relacionada amb bacteris làctics responsables dels processos fermentatius [1,6,17]. La presència de les diamines putrescina i cadaverina també és força comuna, tot i que els seus nivells poden ser més variables i, habitualment, inferiors als de la tiramina. La presència d'histamina és encara més variable. Les quantitats d'histamina són normalment baixes en la majoria de formatges i derivats carnis fermentats, per bé que s'han trobat productes amb nivells elevats, d'aproximadament 400 mg/kg i 500 mg/kg, respectivament (figura 3) [1,7].

En el cas dels formatges, la càrrega microbiana de les matèries primeres pot reduir-se mitjançant tractaments tèrmics, una pràctica habitual en la indústria formatgera. Tal com s'observa a les figures 3 i 4, els continguts d'histamina o del total d'amines són més elevats en formatges elaborats a partir de llet crua comparats amb els elaborats amb llet pasteuritzada [18,19]. Aquesta diferència reforça la importància de controlar la qualitat higiènica de les matèries primeres com a mesura preventiva per minimitzar-hi l'acumulació d'amines.

Pel que fa als productes carnis fermentats, no és possible aplicar tractaments tèrmics convencionals a les matèries primeres, però algunes tecnologies alternatives no tèrmiques ofereixen possibilitats prometedores en aquest sentit. L'aplicació de tractaments d'alta pressió a les matèries primeres (llet i carn de porc) pot ser efectiva per reduir l'acumulació d'amines biògenes sense alterar les propietats sensorials del producte [20-22]. Tanmateix, tot i que la qualitat higiènica de les matèries primeres és sens dubte un dels factors més rellevants, altres factors, com l'ús de cultius iniciadors no aminogènics, la formulació (per exemple, la presència de sal, espècies o nitrits) i les tècniques de conservació i envasat (com el buit o l'ús d'atmosferes modificades) poden influir directament en l'activitat microbiana responsable de la producció d'amines [1,8,23]. La influència de tots aquests factors ajuda a entendre la variabilitat entre productes, fins i tot dintre de la mateixa categoria.

En les begudes fermentades, com el vi i la cervesa, els continguts d'amines són molt més baixos que els descrits en els aliments fermentats, ja que habitualment no superen els 5 mg/L, si bé en alguns casos s'han reportat valors propers als 50 mg/L [7,24] (figures 3 i 4). Encara que les concentracions són més baixes, la presència de l'alcohol pot potenciar-ne l'efecte tòxic per un mecanisme que explicarem més endavant.

A diferència de productes fermentats àmpliament estudiats com el vi, els embotits o els formatges, els fermentats d'origen vegetal han estat poc explorats pel que fa als nivells d'amines biògenes. De fet, en l'opinió científica de l'EFSA sobre el risc de la formació d'amines biògenes en aliments fermentats, només un 0,3% dels 3.500 productes fermentats analitzats corresponien a fermentats d'origen vegetal [1]. Aquesta categoria inclou productes cada cop més apreciats i consumits en el nostre entorn, com ara la xucrut i tota la gamma de productes fermentats derivats de la soja. Aquests aliments vegetals fermentats poden acumular elevats nivells d'amines biògenes, assolint valors de fins a 700 mg/kg [1,25].

Finalment, algunes fruites i verdures poden contenir quantitats relativament elevades d'amines biògenes com a components naturals, principalment putrescina [26]. Pel que fa a la histamina, només algunes verdures poden presentar nivells significatius, com és el cas dels espinacs, el tomàquet i l'albergínia [26]. En aquests productes, els baixos nivells d'histamina poden tenir un origen fisiològic, però, per exemple, en els espinacs, una activitat enzimàtica microbiana no desitjada durant l'emmagatzematge pot conduir a l'acumulació de concentracions elevades [27]. La formació d'histamina en aquest tipus de verdures s'atribueix a l'activitat de certs bacteris gramnegatius, principalment dels grups *Enterobacteriaceae* i *Pseudomonadaceae*, ja que el pH relativament elevat dels espinacs n'afavoreix el creixement. Altres tipus d'aliments de consum freqüent, com els llegums, els cereals, la llet, el iogurt i els ous, no presenten continguts rellevants ni d'histamina ni d'altres amines biògenes (figures 3 i 4).

Com ha quedat palès, i més enllà dels potencials efectes adversos per a la salut, la presència de nivells elevats d'histamina i d'altres amines biògenes en els aliments pot ser un indicador de matèries primeres amb una qualitat higiènica deficient i/o de condicions inadequades durant el processament i/o l'emmagatzematge [6]. Per aquest motiu, garantir unes bones pràctiques al llarg de tota la cadena alimentària, des de la selecció de les matèries primeres fins a la manipulació i conservació, sol ser la mesura preventiva més eficaç per limitar-ne la presència en molts dels aliments anteriorment esmentats.

En els productes fermentats, a banda de mantenir unes condicions higièniques òptimes, una estratègia clau per reduir l'acumulació d'amines és la utilització de cultius iniciadors específicament seleccionats per no presentar activitat aminogènica [8,28]. En els darrers anys, s'ha proposat també com a estratègia de control l'ús de microorganismes fermentadors que no només evitin la formació d'histamina, sinó que també tinguin capacitat per degradar-la [28,29]. A més, una línia d'estudi emergent se centra en la incorporació d'ingredients alimentaris amb activitat enzimàtica DAO amb l'objectiu de mitigar la presència d'histamina i altres amines en els aliments fermentats [29].

Figura 3. Contingut d'histamina en diferents tipus d'aliments, expressat en mg/kg. Les dades es presenten com: mitjana, (desviació estàndard), mediana, i mínim-màxim [7]



Figura 4. Contingut d'amines biògenes (histamina + tiramina + putrescina + cadaverina) en diferents tipus d'aliments, expressat en mg/kg. Les dades es presenten com: mitjana, (desviació estàndard), mediana, i mínim-màxim [7].



4 Intoxicació per histamina

A més de l'impacte en la qualitat dels aliments, el consum de quantitats elevades d'histamina pot provocar efectes adversos per a la salut, tant en la població general com especialment en grups sensibles. La capacitat de l'organisme per metabolitzar aquesta amina a nivell intestinal és fonamental per evitar-ne l'absorció i l'acumulació plasmàtica. Clàssicament, s'ha considerat que la intoxicació per histamina és una intoxicació alimentària que es produeix quan s'ingereixen aliments amb una concentració d'aquesta amina que supera els mecanismes fisiològics per degradar-la [1,30]. Malgrat això, com s'argumentarà després, caldria revisar aquest concepte, ja que tot i que els símptomes de la intoxicació histamínica són deguts a la histamina, no n'és sempre l'únic agent responsable.

Com s'ha esmentat anteriorment, la intoxicació histamínica es coneixia històricament com a escombroïdosi o intoxicació escombroïdea, ja que sovint s'associava a la ingesta de peixos de la família dels escòmbrids, com la tonyina, l'arengada i el verat. Va ser el 1946 quan es va identificar la histamina com el component responsable dels efectes tòxics provocats pel consum de tonyina transportada de manera inadequada [31]. Durant molts anys, aquesta intoxicació es va vincular gairebé exclusivament amb el consum de peix en mal estat. Amb el temps, però, l'Organització Mundial de la Salut (OMS) va recomanar utilitzar el terme intoxicació per histamina, ja que es va determinar que altres espècies de peixos i altres aliments també podien ser causa d'aquesta intoxicació [32].

La intoxicació per histamina es manifesta sovint en brots i es caracteritza per un període d'incubació curt, de tan sols 20-30 minuts després de consumir l'aliment responsable. Els símptomes solen ser de gravetat baixa o moderada i normalment desapareixen en un temps relativament curt [1,33]. Les principals manifestacions clíniques afecten diferents sistemes de l'organisme:

- **Pell:** envermelliment, erupcions, urticària, prurit, inflamació i edema local.
- **Tracte gastrointestinal:** nàusees, vòmits i diarrea.
- **Funció hemodinàmica:** disminució de la pressió arterial i palpitations.
- **Sistema nerviós:** cefalees i formigueig.
- **Sistema respiratori:** opressió toràcica i sensació d'ofec.

Atès que la simptomatologia s'assembla a la d'una reacció al·lèrgica, amb la histamina com a factor comú, la intoxicació per histamina sovint passa desapercebuda i/o és mal diagnosticada, i es col·loca amb freqüència en el calaix de sastre de les “falses al·lèrgies alimentàries”. Segons alguns autors, el diagnòstic es pot basar en una concentració plasmàtica augmentada d'histamina en el pacient i en la identificació de l'aliment responsable que conté una concentració elevada d'aquesta substància [34,35]. No obstant això, com que la histamina es manté elevada en plasma durant un període de temps breu, per obtenir valors representatius caldria fer l'extracció de sang dins dels primers 30 a 60 minuts després de l'inici de la reacció.

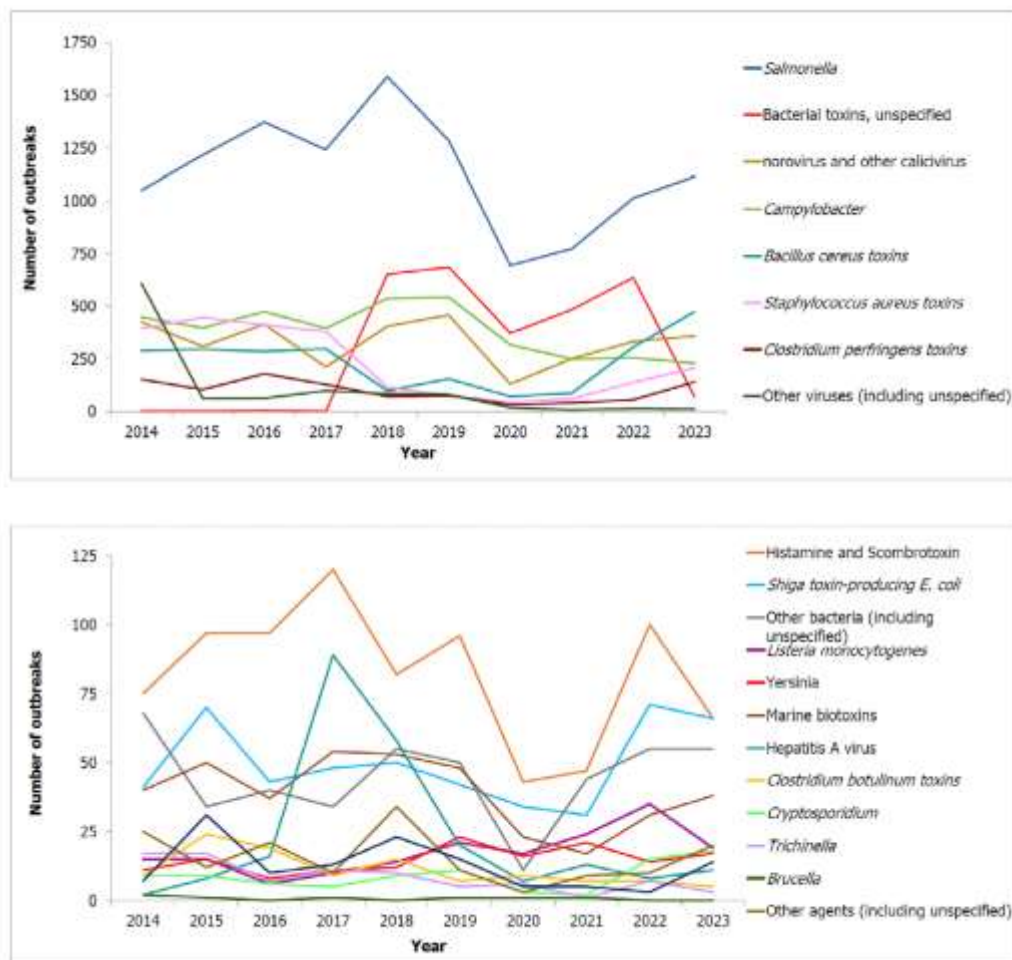
4.1 Incidència de la intoxicació per histamina

La intoxicació per histamina és una de les malalties d'origen alimentari incloses anualment en l'informe emès per l'EFSA i el Centre Europeu per a la Prevenció i el Control de Malalties (ECDC) [36]. Aquestes autoritats internacionals reconeixen la intoxicació per histamina com una de les principals preocupacions en matèria de seguretat alimentària, tant pels seus efectes sobre la salut de les persones com per les repercussions en el comerç global. Pel que fa a la seva incidència a la Unió Europea, durant l'última dècada, el nombre de brots d'intoxicació per histamina ha oscil·lat entre els 75 i els 120 anuals, a excepció dels anys 2020 i 2021, que va enregistrar mínims històrics en el conjunt de les intoxicacions alimentàries a causa de la pandèmia de la COVID-19 [36] (figura 5).

El peix ha estat sempre el principal aliment causant. Cal destacar que els brots d'intoxicacions per histamina a la UE es troben sempre per sobre dels reportats per altres intoxicacions alimentàries més conegudes, com les causades per *Escherichia coli* productora de toxina de Shiga, *Listeria monocytogenes* o *Yersinia* (figura 5). Concretament, i segons les dades disponibles més recents, entre gener de 2021 i desembre de 2023 es van registrar 213 brots, que van afectar un total de 1.135 persones, de les quals un 7% van requerir hospitalització [36-38]. A Espanya, l'any 2023 un brot important va afectar 154 persones i es va relacionar amb el consum de productes derivats del peix en un restaurant o menjador laboral [36].

Si ens centrem a Catalunya, les dades de l'Agència Catalana de Seguretat Alimentària (ACSA) mostren que, al 2017, el nombre d'intoxicacions histamíniques va assolir un rècord històric, amb la notificació de 14 brots relacionats amb el consum de tonyina [39]. Això va posicionar la histamina com la segona causa de toxiinfeccions alimentàries, només per darrere del norovirus. Segons les dades de l'ACSA del 2022, la histamina va passar a ocupar la tercera posició, superada en aquest cas per norovirus i salmonel·la [39].

Figura 5. Nombre de brots transmesos per aliments segons l'agent causal, notificats a la UE pels estats membres, 2014-2023 [36]

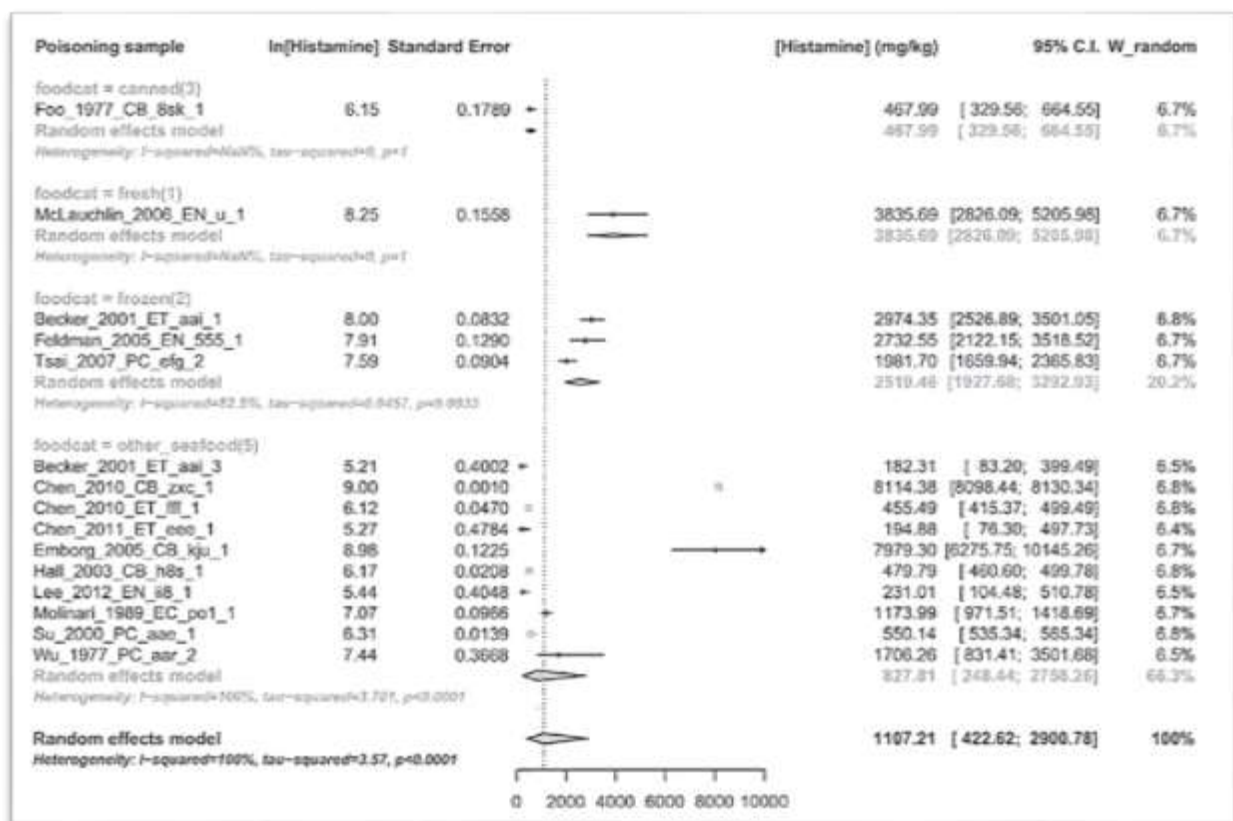


4.2 Dosi d'histamina responsable d'efectes adversos

Quant a la relació dosi-resposta, la informació disponible és escassa, antiga i poc concloent i, avui dia, encara no hi ha un consens sobre la quantitat d'histamina present en aliments responsable de provocar un brot d'intoxicació en la població general. Tal com mostra la taula 1, alguns estudis amb voluntaris sans han demostrat l'absència de símptomes en ingerir nivells d'histamina d'entre 25-50 mg vehiculada en tonyina, pasta d'arengada o suc d'aranja o poma [40-42]. Per altra banda, nivells d'histamina superiors a 75 mg van ser suficients per provocar cefalees i símptomes gastrointestinals i dermatològics en ser subministrats a través d'aliments sòlids o begudes no alcohòliques [40, 42, 43].

En el cas de l'administració d'histamina a través de begudes alcohòliques, un estudi no va registrar efectes adversos amb nivells d'histamina de fins a 100 mg administrada amb vi en persones sanes [41]. En canvi, altres estudis han descrit l'aparició de símptomes després de l'administració de quantitats molt més baixes d'histamina vehiculada a través de vi o vi escumós [44,45]. Al mateix temps, la instil·lació de 120 mg d'histamina directament al duodè (no vehiculada per aliments) va provocar símptomes, com ara cefalees, taquicàrdia, hipotensió, nàusees i diarrea, en persones diagnosticades d'urticària crònica, però no en voluntaris sans [46,47].

Figura 6. Relació dosi-resposta a la histamina en humans. Aquesta taula procedeix de l'informe científic *Scientific Opinion on risk-based control of biogenic amine formation in fermented foods*, elaborat pel Panell de Perills Biològics de l'EFSA (BIOHAZ) [1].



Un factor que pot explicar la dificultat a l'hora d'establir la dosi d'histamina responsable de la intoxicació és l'enorme variabilitat en la quantitat en què es troba aquest compost en els aliments responsables dels brots notificats a la Unió Europea. Així ho va posar de manifest el treball de Colombo i col. l'any 2018, identificant concentracions d'histamina que oscil·laven entre els 200 i els 8.000 mg/kg en els aliments causants dels brots d'intoxicació esdevinguts entre els anys 1959 i 2013 a Europa (figura 6) [48].

Figura 7. Nombre de brots transmesos per aliments segons l'agent causal, notificats a la UE pels estats membres, 2014-2023 [36]

Administration	Histamine *amount ingested	Symptoms	Number of subjects showing symptoms / total number of subjects	Reference
<i>Solid foods</i>				
tuna	25 mg	no symptoms	0/8 healthy volunteers	Motil and Scrimshaw, 1979
herring paste	45 mg	no effect level	0/8 healthy volunteers	Van Gelderen et al., 1992
tuna	50 mg	no symptoms	0/8 healthy volunteers	Motil and Scrimshaw, 1979
herring paste	90 mg	warm face, flushing, headache	2/8 healthy volunteers	Van Gelderen et al., 1992
tuna	100 mg	mild headache, flushing	1/8 healthy volunteers	Motil and Scrimshaw, 1979
tuna	150 mg	mild headache, flushing	2/8 healthy volunteers	Motil and Scrimshaw, 1979
tuna	180 mg	mild to severe headache, flush	4/8 healthy volunteers	Motil and Scrimshaw, 1979
mackerel	300 mg	headache, flushing, oral tingling (no significant effects)	n.i. ^a / 7 healthy volunteers	Clifford et al., 1989
<i>Non-alcoholic drinks</i>				
apple juice	25 mg	no statistically significant effects	n.i. ^a / 25 healthy volunteers and 2 migraine patients	Lüthy and Schlatter, 1983
grapefruit juice	25 mg	no significant effect	0/4 healthy volunteers	Motil and Scrimshaw, 1979
grapefruit juice	50 mg	no significant effect	0/4 healthy volunteers	Motil and Scrimshaw, 1979
peppermint tea	75 mg	diarrhoea, headache, sneezing, flatulence	5/10 healthy females	Wöhrl et al., 2004
grapefruit juice	100 mg	mild headache, flushing	2/4 healthy volunteers	Motil and Scrimshaw, 1979
grapefruit juice	150 mg	mild headache, flushing	2/4 healthy volunteers	Motil and Scrimshaw, 1979
grapefruit juice	180 mg	severe headache, flushing	1/4 healthy volunteers	Motil and Scrimshaw, 1979
<i>Alcoholic drinks</i>				
wine	0.12 - 4.2 mg	no statistically significant effects	n.i. ^a / 20 healthy volunteers	Lüthy and Schlatter, 1983
wine	100 mg	no effects	0/2 healthy volunteers	Lüthy and Schlatter, 1983
sparkling wine	4 mg	dizziness, headache, nausea, itching	12/40 patients with histamine intolerance	Menne et al., 2001
<i>Digestive histamine challenge</i>				
Instillation into the duodenum	120 mg	No symptoms	0/8 healthy volunteers	Kanny et al., 1993
Instillation into the duodenum	120 mg	urticaria, headache, accelerated heart rate, drop in blood pressure, nausea, diarrhoea	26/32 patients with chronic urticaria	Kanny et al., 1993; 1996

^a n.i. = not indicated

Atesa la manca de consens per establir una dosi tòxica que produeixi la intoxicació histamínica, alguns autors han proposat nivells considerats segurs. Per exemple, Lehane i Olley [49] van suggerir una dosi segura de 30 mg d'histamina, calculada a partir del nivell màxim de 100 mg/kg d'histamina en aliments, basant-se en una ració de peix de 300 g i un pes corporal del consumidor de 60 kg. Tanmateix, els mateixos autors van advertir que la precisió d'aquest càlcul era limitada per la manca de coneixement complet sobre la intoxicació per histamina. Rauscher-Gabernig i col. [50] van informar que nivells d'histamina en la dieta compresos entre 6 i 25 mg per àpat no provocaven efectes adversos. Posteriorment, el panell d'experts de l'EFSA en riscos biològics va proposar una exposició d'entre 25 i 50 mg per persona i àpat com a segura en individus sans [1]. En la mateixa línia, l'any 2013, un comitè conjunt de l'Organització de les Nacions Unides per a l'Agricultura i l'Alimentació (FAO) i de l'OMS [30] va determinar per a la histamina una dosi màxima sense efectes adversos observats (NOAEL) de 50 mg.

Des del punt de vista normatiu, diversos països han establert límits en els nivells d'histamina, si bé exclusivament per al peix i els seus derivats. A la UE, la regulació sobre criteris microbiològics dels aliments (Reglament 2073/2005) fixa que, en espècies amb un alt contingut d'histidina, la concentració mitjana d'histamina no pot excedir els 100 mg/kg de mitjana en un total de nou mostres [51]. Aquest llindar es duplica en productes sotmesos a processos de maduració enzimàtica en salmorra. En altres regions del món, com Canadà, Suïssa i Brasil, el límit màxim establert per al peix i els seus derivats és igualment de 100 mg/kg, i en el cas d'Austràlia i Nova Zelanda s'eleva fins als 200 mg/kg [33]. Als Estats Units, l'Administració d'Aliments i Medicaments (FDA) aplica una regulació més estricta, limitant la presència d'histamina a 50 mg/kg [52].

A banda de l'existència d'aquests límits legals, l'adopció generalitzada de sistemes de gestió de la qualitat en la indústria agroalimentària, com l'anàlisi de perills i punts crítics de control (APPCC) i les bones pràctiques de fabricació, han contribuït a reduir significativament els nivells d'histamina en productes derivats del peix.

5 Intolerància a la histamina

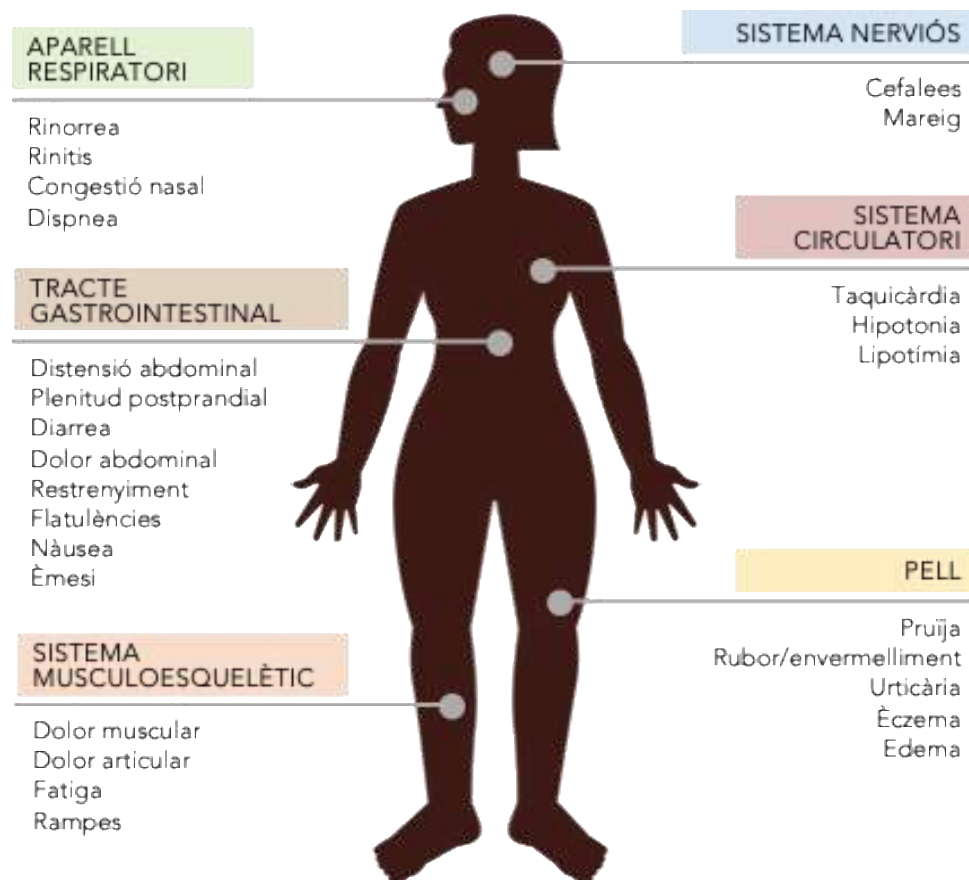
La intolerància a la histamina és el desordre que es manifesta en aquelles persones amb dificultats per metabolitzar la histamina dels aliments a nivell intestinal, cosa que provoca l'aparició de símptomes associats a l'acumulació d'aquesta substància a la sang. Com s'ha indicat anteriorment, l'enzim DAO és el responsable de la degradació de la histamina procedent de la dieta i, per tant, un dèficit en l'activitat d'aquest enzim és la causa més reconeguda per a aquesta intolerància alimentària [4].

Els símptomes de la intolerància a la histamina comprenen tant manifestacions gastrointestinals com extra-intestinals (figura 7). En un estudi realitzat l'any 2019 per investigadors austríacs, es van analitzar a fons els símptomes experimentats per 133 pacients, i es va observar que les alteracions gastrointestinals eren les més comunes i les de més gravetat [53]. Entre aquestes, un 92% dels individus intolerants a la histamina manifestaven la presència de distensió abdominal, i més del 50% dels pacients van reportar sensació de plenitud després dels àpats, diarrea, dolor abdominal i restrenyiment.

En segon lloc, es van identificar afectacions del sistema nerviós i cardiovascular, com ara cefalees, mareig i palpitations. També es van reportar tot un seguit de símptomes respiratoris i dermatològics (principalment, rinorrea, congestió nasal, envermelliment i picor), encara que amb menor freqüència. A més, l'estudi va destacar que el 97% dels pacients amb intolerància a la histamina experimentaven combinacions de tres o més símptomes que afectaven diferents òrgans. En aquest estudi, el nombre mitjà de símptomes per pacient va ser d' $11,1 \pm 4,8$.

En un altre estudi publicat a finals de 2024, que va involucrar un centenar de pacients amb intolerància a la histamina, es van obtenir resultats similars, amb un nombre mitjà de símptomes per pacient de $8,0 \pm 2,7$ i on el 99% dels individus van experimentar simultàniament tres o més símptomes [54]. Aquestes observacions posen de manifest la complexitat del quadre clínic d'aquesta intolerància i l'important impacte que té sobre la qualitat de vida de les persones afectades.

Figura 8. Simptomatologia de la intolerància a la histamina



La baixa especificitat i la gran variabilitat dels símptomes són factors que dificulten l'establiment d'un criteri diagnòstic clar per a aquesta intolerància. A més, la falta de dades precises fa complicat determinar la incidència actual d'aquesta condició, tot i que alguns autors l'han estimat entre un 1% i un 3% de la població, un percentatge que probablement augmentarà a mesura que millori el coneixement de la intolerància i es disposi de més eines diagnòstiques [3].

Actualment, la recerca sobre la prevalença de la intolerància a la histamina en funció del gènere és encara limitada, i les dades disponibles mostren resultats contradictoris. Mentre que alguns estudis no detecten diferències rellevants entre sexes, d'altres apunten a una incidència més elevada en dones [55,56]. De fet, hi ha estudis que han posat de manifest variacions en l'activitat de l'enzim DAO en funció de les diferents fases del cicle menstrual, així com l'augment durant l'embaràs com a conseqüència d'una major expressió de l'enzim DAO en la placenta [55,57,58].

5.1 Etiologia de la intolerància a la histamina

Com ja s'ha mencionat, l'enzim DAO a nivell intestinal té un paper clau en la defensa de l'organisme davant la histamina procedent dels aliments, actuant com una barrera per a evitar-ne l'absorció cap a la circulació sistèmica. Diversos estudis clínics han documentat la prevalença de dèficit de DAO plasmàtic en persones que experimenten símptomes relacionats amb la intolerància a la histamina [59]. Tot i que aquests estudis presenten algunes limitacions en el disseny o el nombre de pacients, la majoria suggereixen una relació entre la simptomatologia i el dèficit de DAO, establint una tendència global que reforça la importància d'aquest enzim en l'origen del trastorn. Els factors que poden contribuir a un dèficit funcional de l'enzim DAO inclouen causes genètiques, patològiques o farmacològiques [1,5]. Recentment també s'ha assenyalat la presència de disbiosi en la microbiota intestinal com a possible causa o com a potenciador de la intolerància a la histamina.

Pel que fa a l'origen genètic de la intolerància a la histamina, s'han identificat més de 50 polimorfismes de nucleòtids simples (SNP) que afecten el gen que codifica la DAO i, d'aquests, 4 variants genètiques (rs10156191, rs1049742, rs1049793 i rs2052129) s'han associat amb una funcionalitat reduïda de l'enzim en individus de raça caucàsica [60,61]. Un dels estudis més recents sobre aquest tema ha avaluat la prevalença d'aquestes quatre variants en individus amb símptomes d'intolerància a la histamina, comparant-los amb un grup de controls sans [54]. El 79% dels pacients amb intolerància a la histamina presentaven una o més d'aquestes variants genètiques (en el grup control, un 72%). Tot i que no es van trobar diferències significatives en la prevalença d'aquestes variants entre pacients i controls, es va observar una presència més alta d'al·lels homozigots entre els pacients. A més, es va trobar una associació entre l'activitat de la DAO en sèrum i la càrrega genètica d'una variant específica (rs2052129), amb nivells significativament més baixos en homozigots. Per tant, els resultats d'aquest estudi suggereixen que la presència de variants genètiques en homozigosi associades a la deficiència d'enzim DAO podria ser més rellevant que no la simple presència d'un o més SNP, si bé calen més estudis per confirmar el valor diagnòstic d'aquesta prova genètica.

El dèficit de DAO també pot ser causat per l'efecte inhibidor de certs medicaments [1]. Des de fa temps, s'han publicat llistes amb aproximadament un centenar de principis actius que podrien inhibir aquest enzim, però la majoria d'aquestes afirmacions no estan recolzades per dades experimentals sòlides. Alguns d'aquests estudis senyalen que l'àcid clavulànic, un antibiòtic utilitzat amb l'amoxicil·lina, té un potent efecte inhibidor sobre la DAO [62,63]. També s'ha descrit la interacció amb altres fàrmacs d'ús habitual, com la cimetidina, el verapamil, la metoclopramida i l'acetilcisteïna [62,63]. Un treball publicat l'any 2015 va observar el potencial inhibidor de la metformina sobre l'enzim DAO, suggerint que els efectes secundaris gastrointestinals d'aquest fàrmac podrien ser, almenys en part, causats per l'acumulació d'histamina [64]. Malgrat tot, encara són necessaris més estudis científics que ofereixin proves sòlides sobre aquestes interaccions.

El dèficit de DAO també pot ser adquirit de manera secundària a certes patologies inflamatòries intestinals que alteren la integritat de la mucosa i poden reduir l'activitat de l'enzim [65]. Alguns estudis han identificat una possible relació entre una capacitat reduïda de l'enzim DAO i l'existència simultània de trastorns específics de malabsorció intestinal, com la intolerància a la lactosa o a la fructosa [66]. També s'ha proposat una possible relació entre la intolerància a la histamina i la sensibilitat al gluten no celíaca, dos trastorns d'origen intestinal que comparteixen un important nombre de manifestacions clíniques [67].

Recentment, s'ha plantejat una associació etiopatogènica entre la intolerància a la histamina i la presència de disbiosi de la microbiota intestinal. El 2018, Schink i col·laboradors van ser els primers a suggerir que alteracions en la composició de la microbiota de les persones intolerants, caracteritzada per més abundància de proteobacteris, menor abundància de bifidobacteris i menor diversitat d'espècies, juntament amb danys en la mucosa intestinal, podrien contribuir al desenvolupament d'aquesta intolerància [68].

També s'ha assenyalat que més presència de bacteris histaminogènics podria afavorir l'acumulació d'histamina a nivell intestinal. En aquest sentit, Mou et al. (2021) van identificar 117 espècies bacterianes de la microbiota intestinal amb capacitat de produir histamina [69]. Posteriorment, un estudi desenvolupat per Sánchez-Pérez i col·laboradors va confirmar diferències en el perfil i la composició de la microbiota entre pacients amb intolerància a la histamina i controls sans [70], destacant més proporció de bacteris histaminogènics i una reducció de bacteris amb efectes beneficiosos sobre la salut intestinal. En un estudi pilot posterior, els mateixos autors van observar que una dieta baixa en histamina combinada amb suplementació exògena amb DAO millorava l'equilibri bacterià dels pacients [71]. Malgrat els resultats prometedors, aquestes conclusions es basen en mostres reduïdes, i calen més estudis per determinar si la disbiosi observada n'és causa o conseqüència d'aquest trastorn.

5.2 Diagnòstic i gestió dietètica de la intolerància a la histamina

Malgrat els avenços rellevants en la comprensió de la intolerància a la histamina, persisteix el repte de definir un algoritme diagnòstic consensuat. A dia d'avui, el diagnòstic es basa en una combinació de criteris que inclouen la identificació de símptomes característics i l'exclusió d'altres possibles trastorns, com ara reaccions al·lèrgiques o mastocitosi sistèmica [72]. També és important saber si el pacient està prenent medicaments que podrien inhibir específicament l'activitat de l'enzim DAO. Un cop descartades aquestes situacions, si es presenten dos o més símptomes i aquests milloren o desapareixen amb una dieta baixa en histamina es pot establir el diagnòstic d'intolerància a la histamina.

Actualment, la recerca sobre la intolerància a la histamina també se centra en la identificació i validació d'un marcador diagnòstic [4,72]. S'han proposat diverses proves, com la determinació de l'activitat de la DAO en plasma mitjançant dispositius d'immunoassaig ELISA i de radioimmunoassaig, però l'evidència sobre la seva validesa no és ni abundant ni concloent. Com a alternativa, s'ha considerat mesurar l'activitat de la DAO en mostres de biòpsia intestinal, ja que podria proporcionar informació valuosa sobre la funcionalitat de l'enzim a nivell intestinal [73,74]. D'altra banda, Kofler i col·laboradors van proposar una variant de la prova de punció cutània (prick-test) amb histamina per al diagnòstic d'aquesta intolerància, consistent a llegir els resultats de la prova als 50 minuts en lloc dels 15-20 minuts habituals [75]. En el seu estudi van observar que, tot i que la mida inicial de la pàpula era similar entre pacients amb sospita d'intolerància a la histamina i controls sans, la resolució era més lenta en els primers, suggerint una possible alteració en la degradació de la histamina.

Un estudi posterior va trobar una correlació entre aquest retard en la resolució de la pàpula i nivells més baixos d'activitat de la DAO plasmàtica [76]. Un estudi més recent basat en una prova de provocació oral amb histamina controlada amb placebo va demostrar que la resposta al prick-test amb histamina no va diferenciar entre pacients amb i sense intolerància a la histamina, si bé és cert que no es va fer una lectura retardada de la pàpula [77].

En els últims anys, també s'han intensificat els esforços per identificar un marcador no invasiu, com ara els polimorfismes genètics implicats en el trastorn com a eina diagnòstica [54]. Hi ha la possibilitat de fer un test genètic capaç d'identificar els quatre SNP relacionats amb una activitat reduïda de la DAO i la presència d'aquestes variants en homozigosi [54]. Finalment, també s'ha proposat l'ús de biomarcadors metabolòmics en orina [78]. Un estudi pilot amb 32 pacients amb intolerància a la histamina i 50 controls sans va mostrar diferències significatives en el perfil urinari de metabòlits d'histamina, destacant una reducció significativa d'1-metilhistamina, el seu principal metabòlit, en els pacients intolerants [79].

En definitiva, tot i les estratègies diagnòstiques proposades, la realitat és que no hi ha encara prou evidència científica per a cap de les proves proposades i resta aquest diagnòstic com a qüestió important a resoldre.

Per intentar comprendre, almenys parcialment, els resultats contradictoris observats en algunes de les proves diagnòstiques, cal considerar que els estudis no han tingut en compte possibles diferències segons l'origen del dèficit de DAO (genètic, patològic o farmacològic). Així, un dèficit de causa genètica o farmacològica implicaria una reducció de l'activitat DAO en tot l'organisme, i això permetria detectar-lo mitjançant proves sanguínies o genètiques. En canvi, si la disminució de l'activitat de la DAO fos secundària a una patologia intestinal o a una disbiosi, la reducció de l'activitat enzimàtica es limitaria al nivell intestinal i podria no ser detectada amb les proves plasmàtiques i genètiques. Els estudis futurs han de tenir en compte aquesta distinció i valorar els resultats obtinguts considerant l'origen específic del dèficit de DAO.

Pel que fa al tractament de la intolerància a la histamina, la principal recomanació consisteix a seguir una dieta baixa en aquesta amina [4]. El problema, com ja s'ha esmentat, és que la histamina es troba present en una gran varietat d'aliments i en quantitats molt variades.

Cal tenir en compte que hi ha múltiples factors que afavoreixen l'acumulació d'amines en els aliments, i que aquestes poden aparèixer en carns, peixos i derivats si no es troben en un estat òptim de frescor [1]. A més, els aliments fermentats s'exclouen sistemàticament d'aquestes dietes, ja que tenen una alta probabilitat de contenir histamina i altres amines [80].

Igualment, en el marc d'aquestes dietes també s'han d'evitar altres productes com els espinacs, l'albergínia, els tomàquets, els cítrics, la soja o els plàtans, entre d'altres, perquè poden contenir histamina o elevats nivells d'altres amines que poden incrementar l'absorció de la histamina en competir per la DAO [1,4]. Per altra banda, el fet que no es pugui fer menció de la presència d'histamina i altres amines biògenes a les etiquetes dels aliments dificulta considerablement el seguiment de dietes baixes en histamina.

Tot i les diferències en la composició de les dietes emprades en els diversos estudis d'intervenció, tots coincideixen a destacar la seva eficàcia per alleujar, o fins i tot eliminar, els símptomes associats a la intolerància a la histamina [4]. La majoria d'aquestes investigacions es basen en mostres de pacients relativament petites, amb grups d'intervenció que varien entre una desena i fins a 150 individus, però els resultats obtinguts són consistents i mostren taxes d'èxit que van des del 33% fins al 100%. De fet, en pràcticament tots els estudis analitzats s'ha observat una millora significativa de la simptomatologia: en més del 75% dels pacients que han adoptat la dieta baixa en histamina.

De manera similar al que s'ha establert per al maneig de la intolerància a la lactosa, una altra estratègia per el tractament de la intolerància a la histamina és la suplementació exògena amb enzim DAO [4]. Aquest enzim, administrat per via oral, pot contribuir a la degradació de la histamina ingerida a través dels aliments, ajudant així a reduir l'aparició de símptomes. A més, aquesta suplementació pot oferir una major flexibilitat dietètica, en permetre la reintroducció controlada d'aliments amb continguts moderats d'histamina que, d'altra manera, caldria eliminar de manera estricta. La Comissió Europea va aprovar l'any 2017 la comercialització d'un complement alimentari a base de DAO inclòs en el catàleg de "novel foods" [81]. Es tracta d'un extracte proteic obtingut del ronyó de porc, formulat en càpsules amb recobriments entèrics, una tècnica dissenyada per protegir l'activitat enzimàtica durant el trànsit per l'estómac i garantir-ne l'alliberament efectiu a nivell intestinal, on pot exercir la seva funció.

En els darrers anys, s'ha descrit també el potencial dels enzims DAO d'origen vegetal, amb una rellevant activitat catalítica [82]. En particular, s'han identificat els brots germinats d'alguns llegums com a fonts naturals d'aquest enzim. Des d'una perspectiva d'aplicació comercial i dietètica, el desenvolupament de complements o aliments funcionals basats en DAO vegetal pot resultar especialment atractiu per a col·lectius que segueixen dietes vegetarianes o veganes, així com per a persones que, per motius religiosos, eviten el consum de derivats d'origen animal, especialment el porc.

Actualment, només es disposa de cinc estudis d'intervenció que hagin avaluat l'eficàcia clínica del tractament amb suplementes de DAO en pacients que presenten simptomatologia compatible amb la intolerància a la histamina [4]. Tot i les dificultats per comparar-ne els resultats per les diferències importants en el disseny metodològic, les dosis administrades, la durada del tractament i els criteris utilitzats per mesurar-ne l'efectivitat, val a destacar que tots els treballs coincideixen a senyalar un efecte positiu de la suplementació, que mostra una reducció tant en la freqüència com en la intensitat dels símptomes [4]. Malgrat que les dades preliminars són encoratjadores, encara cal dur a terme estudis de més durada i amb dissenys més rigorosos.

Des que van aparèixer les primeres referències científiques relacionades amb la intolerància a la histamina, fa més de 30 anys, l'interès per aquesta condició no ha deixat de créixer dins la comunitat científica. Aquest interès creixent queda reflectit clarament en les darreres anàlisis bibliomètriques, que mostren una producció ascendent d'articles científics en àrees com la medicina, la nutrició i la ciència i tecnologia dels aliments. És important assenyalar que gairebé el 80% dels estudis publicats han aparegut en l'última dècada.

Organismes internacionals de referència, com la FAO, l'OMS i l'EFSA, fa més de 10 anys que han reconegut la intolerància a la histamina com una reacció adversa associada a la ingesta d'histamina, distingint-la de la intoxicació i destacant la necessitat de continuar amb la recerca per millorar el coneixement, el diagnòstic i els tractaments disponibles [1,30]. La naturalesa recent, complexa i, en alguns aspectes, encara debatuda d'aquesta entitat clínica, fa que continuï sent un àmbit de recerca dinàmic. Per tant, és fonamental seguir impulsant estudis més sòlids, tant des del punt de vista metodològic com des de la perspectiva translacional, per aprofundir en la seva fisiopatologia i millorar les eines disponibles per al diagnòstic i maneig dietètic.

6 Incerteses de la intoxicació histamínica sota el prisma de la intolerància a la histamina

Com s'ha dit anteriorment, malgrat que la intoxicació per histamina és coneguda des de fa temps i que la seva incidència continua sent rellevant, encara queden moltes qüestions sense resoldre. Per exemple, cal aprofundir en els motius pels quals diferents quantitats d'histamina en els aliments poden desencadenar reaccions adverses de manera tan variable, tant pel que fa a la intensitat com a la tipologia dels símptomes. Així mateix, segueix sent un enigma per què la ingesta d'histamina en dosis equivalents a les trobades en brots d'intoxicació no generen la mateixa simptomatologia quan s'administra de forma aïllada. Per tal d'aportar llum a aquestes incerteses, cal veure, en primer lloc, l'efecte potenciador que certes substàncies poden exercir sobre la toxicitat de la histamina, com ara altres amines biògenes o l'alcohol [1,83].

L'alcohol, com el seu metabòlit l'acetaldehid, podrien agreujar els efectes adversos de la histamina en competir per l'enzim ALDH (aldehid-deshidrogenasa), fonamental en el seu metabolisme i en el de l'alcohol [1]. Aquesta interacció explicaria per què la toxicitat de la histamina pot ser més pronunciada quan es consumeix juntament amb begudes alcohòliques en comparació amb altres matrius alimentàries. Per exemple, mentre que amb begudes no alcohòliques es necessiten concentracions superiors als 75 mg d'histamina per provocar efectes adversos, quan aquesta amina es vehicula en begudes alcohòliques, s'ha vist que dosis baixes de 4 mg poden desencadenar simptomatologia clínica [40-45]. Cal tenir en compte, però, que els participants d'aquests estudis també presentaven intolerància a la histamina (taula 1).

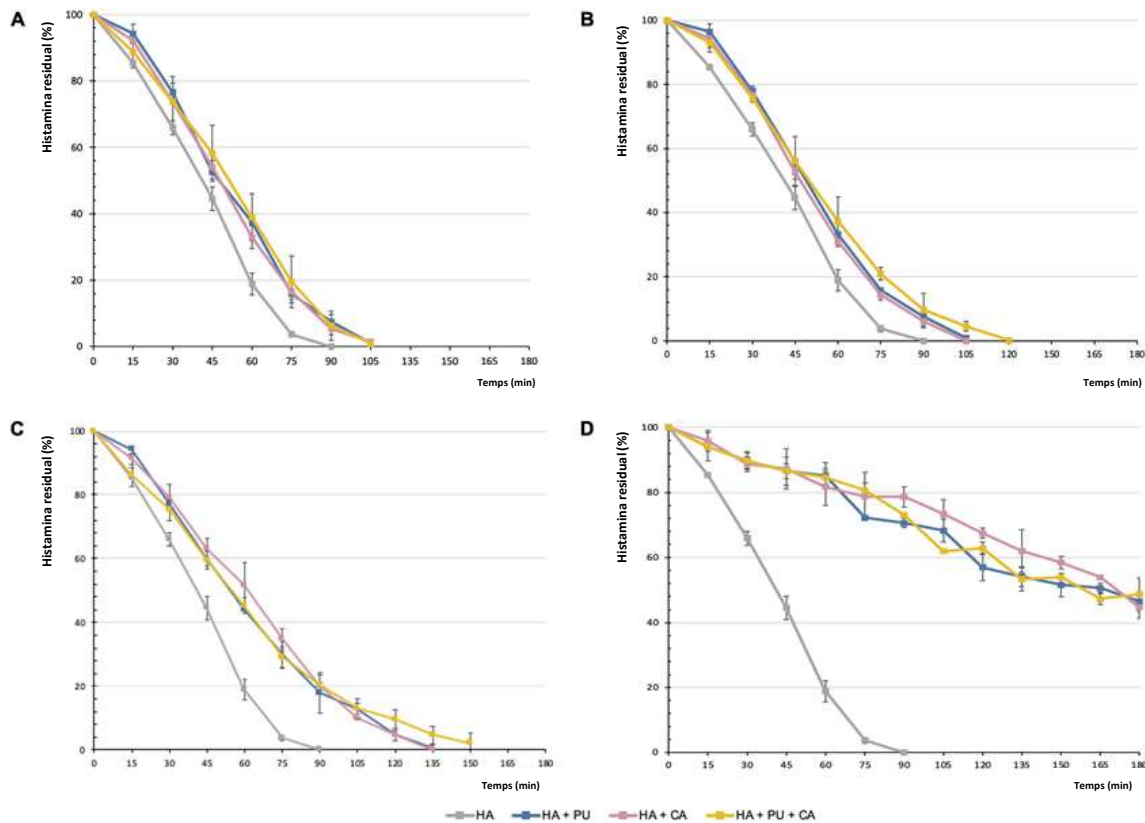
En referència a altres amines biògenes, aquestes poden competir amb la histamina per l'enzim DAO, responsable de la seva degradació intestinal, fet que n'incrementaria l'absorció. S'ha demostrat que diverses amines biògenes presents habitualment als aliments, com la putrescina, la cadaverina i la tiramina, també són substrats de l'enzim DAO, tot i que amb afinitats diferents.

Els estudis experimentals en aquest àmbit són encara limitats, però un treball recent ha evidenciat, mitjançant un model in vitro, que la presència de putrescina i cadaverina redueix significativament la degradació d'histamina per part de la DAO, i que aquest efecte és inversament proporcional a la seva concentració (figura 8) [83]. És a dir, com més elevats són els nivells de putrescina i cadaverina, més alta és la inhibició de la degradació de la histamina. Els efectes més marcats es van observar quan aquestes dues diamines es trobaven en concentracions 20 vegades superiors a la de la histamina, provocant una reducció de la velocitat de degradació de la histamina del 70% i 80%, respectivament.

Segons aquest estudi, en absència d'altres amines, la histamina era completament degradada als 90 minuts de l'assaig, mentre que en presència de nivells alts de putrescina i/o cadaverina, la quantitat d'histamina degradada en aquest mateix temps era cinc vegades menor [83]. La putrescina i la cadaverina poden estar presents en nivells alts de forma simultània amb la histamina, especialment en aliments alterats microbiològicament, atès que la presència de totes tres diamines està fortament relacionada amb l'activitat de bacteris alterants en els aliments [1,7]. Aquest escenari inhibitori també es va observar per a la tiramina, quan es trobava en concentracions 20 vegades superiors a les d'histamina. La tiramina és una de les amines majoritàries en aliments fermentats, on pot assolir concentracions elevades i sovint molt superiors a les de la mateixa histamina [1,7]. Per tant, aquest mecanisme d'interferència, a més d'explicar la gran variabilitat en els nivells d'histamina responsables dels brots d'intoxicacions, pot contribuir a entendre per què l'exposició a una mateixa quantitat d'histamina no sempre provoca els mateixos efectes adversos quan es troba en un aliment si ho comparem amb l'administració en solitari, ja que la presència d'altres amines en la matriu alimentària pot alterar-ne el metabolisme i amplificar-ne l'acció.

En base a aquestes evidències, resta pendent aprofundir l'estudi de l'efecte potenciador de la toxicitat de la histamina per part d'altres amines, per poder integrar, en un futur, aquest factor "modulador" que consideri la presència d'altres amines biògenes en els estudis d'avaluació del risc per exposició alimentària a la histamina. És a dir, no només avaluar-lo en funció dels nivells d'histamina, sinó també del seu context amínic global.

Figura 9. Degradació de la histamina (25 mg/L) sola o amb diferents quantitats de putrescina, cadaverina o una mescla de totes dues diamines (suma de quantitats equivalents de putrescina i cadaverina). Les proporcions de substrat resultants assajades van ser les següents (histamina:substrat amino): 1:0,25 (A), 1:1 (B), 1:4 (C) i 1:20 (D). HA, histamina; PU, putrescina; CA, cadaverina [83].



D'altra banda, les diferències poblacionals en la capacitat de degradar la histamina a nivell intestinal també poden ajudar a explicar algunes de les incerteses històricament associades a la intoxicació per aquesta amina. La variabilitat en l'activitat de l'enzim DAO, que actua com a barrera davant la histamina alimentària, pot justificar, en tot o en part, l'ampli ventall de dosis implicades en els brots d'intoxicació i, en conseqüència, la dificultat per establir un llindar clar de toxicitat.

En definitiva, tant la dosi d'histamina necessària per provocar una intoxicació com la gravetat dels símptomes depenen no només de la concentració d'aquesta amina present en l'aliment, sinó també de la presència d'altres amines biògenes que poden potenciar-ne els efectes, i de la capacitat individual per metabolitzar-les, especialment a nivell intestinal. Aquest fet obliga a revisar la definició clàssica de la intoxicació per histamina i a reconèixer que el responsable dels símptomes no és sempre l'únic agent responsable de la intoxicació. Comprendre aquesta complexitat és essencial per avançar cap a una visió més acurada i realista de la intoxicació alimentària.

7 Bibliografia

1. EFSA Panel on Biological Hazards (BIOHAZ). Scientific Opinion on risk-based control of biogenic amine formation in fermented foods. EFSA J. 2011, 9, 1-93, <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2011.2393>
2. Windaus A, Vogt W. Synthese des Imidazolyl-äthylamins. Berichte der Dtsch Chem. Gesellschaft. 1907, 40, 3691-3695, <https://doi.org/10.1002/cber.190704003164>
3. Maintz L, Novak N. Histamine and histamine intolerance. Am J Clin Nutr. 2007, 85, 1185-1196, <https://doi.org/10.1093/ajcn/85.5.1185>
4. Comas-Basté O, Sánchez-Pérez S, Veciana-Nogués MT, Latorre-Moratalla ML, Vidal-Carou MC. Histamine Intolerance: The Current State of the Art. Biomolecules. 2020, 10(8), 1181, <https://doi.org/10.3390/biom10081181>
5. Elsenhans B, Hunder G, Strugala G, Schümann K. Longitudinal pattern of enzymatic and absorptive functions in the small intestine of rats after short-term exposure to dietary cadmium chloride. Arch Environ Contam Toxicol. 1999, 36, 341-346, <https://doi.org/10.1007/s002449900480>
6. Vidal-Carou MC, Veciana-Nogués MT, Latorre-Moratalla ML, Bover-Cid S. Biogenic Amines: Risks and Control. Dins: Handbook of Fermented Meat and Poultry; Toldrá F, Hui Y, Astiasarán I, Sebranek J, Talon R. (ed.); John Wiley & Sons, Ltd: Oxford, 2014, p. 413-428, ISBN 9781118522653.
7. Bover-Cid S, Latorre-Moratalla ML, Veciana-Nogués MT, Vidal-Carou MC. Processing Contaminants: Biogenic Amines. Dins: Encyclopedia of Food Safety; Motarjemi Y, Moy G, Todd E. (ed.). Academic Press, San Diego, CA, 2014, Vol. 2, p. 381-391, ISBN 9780123786128.
8. Barbieri F, Montanari C, Gardini F, Tabanelli G. Biogenic Amine Production by Lactic Acid Bacteria: A Review. Foods. 2019, 8, 17, <https://doi.org/10.3390/foods8010017>
9. Visciano P, Schirone M, Tofalo R, Suzzi G. Histamine poisoning and control measures in fish and fishery products. Front Microbiol. 2014, 5, 500, <https://doi.org/10.3389/fmicb.2014.00500>
10. Veciana-Nogués MT, Mariné-Font A, Vidal-Carou MC. Biogenic amines as hygienic quality indicators of tuna. Relationships with microbial counts, ATP related compounds, volatile amines and organoleptic changes. J Agri Food Chem. 1997, 45, 2036-2041, <https://doi.org/10.1021/jf960911i>
11. Bitá S, Sharifian S. Assessment of biogenic amines in commercial tuna fish: Influence of species, capture method, and processing on quality and safety. Food Chem. 2024, 435, 137576, <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2023.137576>
12. Baixas-Nogueras S, Bover-Cid S, Vidal-Carou MC. Chemical and sensory changes in Mediterranean hake (*Merluccius merluccius*) under refrigeration (6-8°C) and stored in ice. J Agric Food Chem. 2002, 50(22), 6504-10, <https://doi.org/10.1021/jf025615p>
13. Abuhlega TA, Ali MR. Biogenic amines in fish: Prevention and reduction. J Food Process Preserv. 2022, 46(10), <https://doi.org/10.1111/jfpp.16883>
14. Baixas-Nogueras S, Bover-Cid S, Teresa Veciana-Nogues MT, Vidal-Carou MC. Effect of Gutting on Microbial Loads, Sensory Properties, and Volatile and Biogenic Amine Contents of European Hake (*Merluccius merluccius* var. *mediterraneus*) Stored in Ice. J Food Protec. 2009, 72(8), 1671-1676, <https://doi.org/10.4315/0362-028X-72.8.1671>
15. Arulkumar A, Paramithiotis S, Paramasivam S. Biogenic amines in fresh fish and fishery products and emerging control. Aquac Fish. 2023, 8(4), 431-50, <https://doi.org/10.1016/j.aaf.2021.02.001>
16. Schirone M, Esposito L, D'Onofrio F, Visciano P, Martuscelli M, Mastrocola D, Paparella A. Biogenic Amines in Meat and Meat Products: A Review of the Science and Future Perspectives. Foods. 2022, 11, 788, <https://doi.org/10.3390/foods11060788>
17. Tabanelli G. Biogenic Amines and Food Quality: Emerging Challenges and Public Health Concerns. Foods. 2020, 9, 859, <https://doi.org/10.3390/foods9070859>
18. Novella-Rodríguez S, Veciana-Nogués MT, Roig-Sagués AX, Trujillo-Mesa AJ, Vidal-Carou MC. Evaluation of biogenic amines and microbial counts throughout the ripening of goat cheeses from pasteurized and raw milk. J Dairy Res. 2004, 71(2), 245-252, <https://doi.org/10.1017/S0022029904000147>
19. Sadighara P, Bekheir SA, Shafaroodi H, Basaran B, Sadighara M. Tyramine, a biogenic agent in cheese: amount and factors affecting its formation, a systematic review. Food Prod Process Nutr. 2024, 6, 30, <https://doi.org/10.1186/s43014-024-00223-x>
20. Latorre-Moratalla ML, Bover-Cid S, Aymerich T, Marcos B, Vidal-Carou MC, Garriga M. Aminogenesis control in fermented sausages manufactured with pressurized meat batter and starter culture. Meat Sci. 2007, 75, 460-469, <https://doi.org/10.1016/j.meatsci.2006.07.020>
21. Calzada J, del Olmo A, Picón A, Gaya P, Nuñez M. Reducing Biogenic-Amine-Producing Bacteria, Decarboxylase Activity, and Biogenic Amines in Raw Milk Cheese by High-Pressure Treatments. Appl Environ Microbiol. 2013, 79, 1277-83, <https://doi.org/10.1128/AEM.03368-12>

22. Borges A, Cózar A, Fraqueza M. Effect of high hydrostatic pressure challenge on biogenic amines, microbiota, and sensory profile in traditional poultry- and pork-based semidried fermented sausage. *J Food Sci.* 2020, 85(4), 1256-64, <https://doi.org/10.1111/1750-3841.15101>
23. Gardini F, Özogul Y, Suzzi G, Tabanelli G, Özogul F. Technological factors affecting biogenic amine content in foods: A review. *Front Microbiol.* 2016, 7, <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.01218>
24. Moreira L, Milheiro J, Filipe-Ribeiro L. Exploring factors influencing the levels of biogenic amines in wine and microbiological strategies for controlling their occurrence in winemaking. *Food Res Int.* 2024, 190, 114558, <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2024.114558>
25. Toro-Funes N, Bosch-Fuste J, Latorre-Moratalla ML, Veciana-Nogués MT, Vidal-Carou MC. Biologically active amines in fermented and non-fermented commercial soybean products from the Spanish market. *Food Chem.* 2015, 173, 1119-1124, <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2014.10.118>
26. Sánchez-Pérez S, Comas-Basté O, Rabell-González J, Veciana-Nogués MT, Latorre-Moratalla ML, Vidal-Carou MC. Biogenic Amines in Plant-Origin Foods: Are They Frequently Underestimated in Low-Histamine Diets? *Foods.* 2018, 7, 205, <https://doi.org/10.3390/foods7120205>
27. Lavizzari T, Veciana-Nogués MT, Weingart O, Bover-Cid S, Mariné-Font A, Vidal-Carou MC. Occurrence of biogenic amines and polyamines in spinach and changes during storage under refrigeration. *J Agric Food Chem.* 2007, 55, 9514-9519, <https://doi.org/10.1021/jf0713071>
28. Alvarez MA, Moreno-Arribas MV. The problem of biogenic amines in fermented foods and the use of potential biogenic amine-degrading microorganisms as a solution. *Trends Food Sci Technol.* 2014, 39, 146-155, <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2014.07.007>
29. Moniente M, García-Gonzalo D, Llamas-Arriba MG, Virto R, Ontañón I, Pagán R, Botello-Morte L. Potential of histamine-degrading microorganisms and diamine oxidase (DAO) for the reduction of histamine accumulation along the cheese ripening process. *Food Res Inter.* 2022, 160, 111735, <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2022.111735>
30. FAO/WHO (Food and Agriculture Organization of the United Nations/World Health Organization). Public Health Risks of Histamine and other Biogenic Amines from Fish and Fishery Products. Meeting report; World Health Organization: Roma, 2013.
31. Legroux R, Levaditi J, Segond L. Methode de mise en evidence de l'histamine dans les aliments causes d'intoxications collectives a l'aide de l'inoculation au cobaye. *C R Biol.* 1946, 140, 863-864
32. Taylor SL. Histamine poisoning associated with fish, cheese, and other foods. World Health Organization Press: Gènova, 50, 1985, Vol. 46.
33. Comas-Basté O, Latorre-Moratalla ML, Sánchez-Pérez S, Veciana-Nogués MT, Vidal-Carou MC. Histamine and Other Biogenic Amines in Food. From Scombroid Poisoning to Histamine Intolerance. Dins: *Biogenic Amines*. Proestos C. (ed.) IntechOpen. 2019, <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.84333>
34. Kovacova-Hanusikova E, Buday T, Gavliakova S, Plevkova J. Histamine, histamine intoxication and intolerance. *Allergol Immunopathol.* 2015, 43, 498-506, <https://doi.org/10.1016/j.aller.2015.05.001>
35. Bédry R, Gabinski C, Paty MC. Diagnosis of scombroid poisoning by measurement of plasma histamine. *N Engl J Med.* 2000, 342, 520-521, <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM200002173420718>
36. EFSA and ECDC (European Food Safety Authority and European Centre for Disease Prevention and Control). The European Union One Health 2023 Zoonoses report. *EFSA J.* 2024, 22(12), 9106, <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2024.9106>
37. EFSA and ECDC (European Food Safety Authority and European Centre for Disease Prevention and Control). The European Union One Health 2022 Zoonoses Report. *EFSA J.* 2023, 21(12), 8442, <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2023.8442>
38. EFSA and ECDC (European Food Safety Authority and European Centre for Disease Prevention and Control). The European Union One Health 2021 Zoonoses Report. *EFSA J.* 2022, 20(12), 7666, <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2022.7666>
39. Agència de Salut Pública de Catalunya (Generalitat de Catalunya). Memòria anual sobre la situació de la seguretat alimentària a Catalunya, 2020. Barcelona, 2022.
40. Van Gelderen CEM, Savelkoul TJF, van Ginkel LA, van Dokkum W. The effects of histamine administered in fish samples to healthy volunteers. *Clin Toxicol.* 1992, 30, 585-596, <https://doi.org/10.3109/15563659209017944>
41. Lüthy J, Schlatter C. Biogene Amine in Lebensmitteln: Zur Wirkung von Histamin, Tyramin und Phenylethylamin auf den Menschen. *Z Lebensm Unters Forsch.* 1983, 177, 439-443, <https://doi.org/10.1007/BF01409672>
42. Motil KJ, Scrimshaw NS. The role of exogenous histamine in scombroid poisoning. *Toxicol Lett.* 1979, 3, 219-223, [https://doi.org/10.1016/0378-4274\(79\)90037-7](https://doi.org/10.1016/0378-4274(79)90037-7)
43. Wöhrl S, Hemmer W, Focke M, Rappersberger K, Jarisch R. Histamine intolerance-like symptoms in healthy volunteers after oral provocation with liquid histamine. *Allergy Asthma Proc.* 2004, 25, 305-311

44. Wantke F, Gotz M, Jarisch R. The red wine provocation test: Intolerance to histamine as a model for food intolerance. *Allergy Proc.* 1994, 15, 27-32, <https://doi.org/10.2500/108854194778816599>
45. Menne A, Bodmer S, Amon U. Der Sektprovokationstest in der Diagnostik einer enteralen Histaminose. *Akt Dermatol.* 2001, 27, 310-314, <https://doi.org/10.1055/s-2001-11493>
46. Kanny G, Moneret-Vautrin DA, Schohn H, Feldman L, Mallie JP, Gueant JL. Abnormalities in histamine pharmacodynamics in chronic urticaria. *Clin Exp Allergy.* 1993, 23, 12, 1015-1020, <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.1993.tb00293.x>
47. Kanny G, Grignon G, Dauca M, Guedenet JC, Moneret-Vautrin DA. Ultrastructural changes in the duodenal mucosa induced by ingested histamine in patients with chronic urticaria. *Allergy.* 1996, 51, 12, 935-939, <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.1996.tb04497.x>
48. Colombo FM, Cattaneo P, Confalonieri E, Bernardi, C. Histamine food poisonings: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2018, 58, 1131-1151, <https://doi.org/10.1080/10408398.2016.1242476>
49. Lehane L, Olley J. Histamine fish poisoning revisited. *Int J Food Microbiol.* 2000, 58, 1-37, [https://doi.org/10.1016/S0168-1605\(00\)00296-8](https://doi.org/10.1016/S0168-1605(00)00296-8)
50. Rauscher-Gabernig E, Grossgut R, Bauer F, Paulsen P. Assessment of alimentary histamine exposure of consumers in Austria and development of tolerable levels in typical foods. *Food Control.* 2009, 20, 423-429, <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2008.07.011>
51. European Commission Regulation 2073/2005/EC. Microbiological criteria for foodstuffs. *Off J Eur Union.* 2005, 338, 1-26
52. US Food and Drug Administration. Fish and Fishery Products Hazards and Controls Guidance; 4th ed.; U.S. Department of Health and Human Services: Gainesville, 2020
53. Schnedl WJ, Lackner S, Enko D, Schenk M, Holasek SJ, Mangge H. Evaluation of symptoms and symptom combinations in histamine intolerance. *Intest Res.* 2019, 17, 427- 433, <https://doi.org/10.5217/ir.2018.00152>
54. Duelo A, Comas-Basté O, Sánchez-Pérez S, Veciana-Nogués MT, Ruiz-Casares E, Vidal-Carou MC, Latorre-Moratalla ML. Pilot Study on the Prevalence of Diamine Oxidase Gene Variants in Patients with Symptoms of Histamine Intolerance. *Nutrients.* 2024, 16, 1142, <https://doi.org/10.3390/nu16081142>
55. García-Martín E, Ayuso P, Martínez C, Agúndez JAG. Improved analytical sensitivity reveals the occurrence of gender-related variability in diamine oxidase enzyme activity in healthy individuals. *Clin Biochem.* 2007, 40, 1339-1341, <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2007.07.019>
56. Klocker J, Perkmann R, Klein-Weigel P, Mörsdorf G, Drasche A, Klingler A, Fraedrich G, et al. Continuous administration of heparin in patients with deep vein thrombosis can increase plasma levels of diamine oxidase. *Vascul Pharmacol.* 2004, 40, 293-300, <https://doi.org/10.1016/j.vph.2004.02.002>
57. Hamada Y, Shinohara Y, Yano M, Yamamoto M, Yoshio M, Satake K, Toda A, et al. Effect of the menstrual cycle on serum diamine oxidase levels in healthy women. *Clin Biochem.* 2013, 46, 99-102, <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2012.10.013>
58. Maintz L, Schwarzer V, Bieber T, van der Ven K, Novak N. Effects of histamine and diamine oxidase activities on pregnancy: a critical review. *Hum Reprod Update.* 2008, 14, 5, 485-495, <https://doi.org/10.1093/humupd/dmn014>
59. Izquierdo-Casas J, Comas-Basté O, Latorre-Moratalla ML, Lorente-Gascón M, Duelo A, Vidal-Carou MC, Soler-Singla L. Low serum diamine oxidase (DAO) activity levels in patients with migraine. *J Physiol Biochem.* 2018, 74, 93-99, <https://doi.org/10.1007/s13105-017-0571-3>
60. Ayuso P, García-Martín E, Martínez C, Agúndez JAG. Genetic variability of human diamine oxidase: Occurrence of three nonsynonymous polymorphisms and study of their effect on serum enzyme activity. *Pharmacogenet Genomics.* 2007, 17, 687-693, <https://doi.org/10.1097/FPC.0b013e328012b8e4>
61. Maintz L, Yu CF, Rodríguez E, Baurecht H, Bieber T, Illig T, Weidinger S, et al. Association of single nucleotide polymorphisms in the diamine oxidase gene with diamine oxidase serum activities. *Eur J Allergy Clin Immunol.* 2011, 66, 893-902, <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2011.02548.x>
62. Sattler J, Hesterberg R, Lorenz W, Schmidt U, Crombach M, Stahlknecht CD. Inhibition of human and canine diamine oxidase by drugs used in an intensive care unit: relevance for clinical side effects? *Agents & actions.* 1985, 16, 91-94, <https://doi.org/10.1007/BF01983109>
63. Sattler J, Lorenz W. Intestinal diamine oxidase and enteral induced histaminosis: studies on three prognostic variables in an epidemiological model. *J Neural Transm Suppl.* 1990, 32, 291-314, https://doi.org/10.1007/978-3-7091-9113-2_39
64. Yee WS, Lin L, Merski M, Keiser MJ, Gupta A, Zhang Y, Chien HC, et al. Prediction and validation of enzyme and transporter off-target for metformin. *J Phar Pharmacodyn.* 2015, 42, 463-475, <https://doi.org/10.1007/s10928-015-9436-y>
65. Hrubisko M, Danis R, Huorka M, Wawruch M. Histamine Intolerance — The More We Know the Less We Know. *Nutrients.* 2021, 13, 2228, <https://doi.org/10.3390/nu13072228>

66. Enko D, Meinitzer A, Mangge H, Kriegshaüser G, Halwachs-Baumann G, Reininghaus EZ, Bengesser SA, et al. Concomitant Prevalence of Low Serum Diamine Oxidase Activity and Carbohydrate Malabsorption. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2016, 2016, 4893501, <https://doi.org/10.1155/2016/4893501>
67. Griauzdaitė K, Maselis K, Žvirblienė A, Vaitkus A, Jančiauskas D, Banaitytė-Baleišienė I, Kupčinskas L, et al. Associations between migraine, celiac disease, non-celiac gluten sensitivity and activity of diamine oxidase. *Med Hypotheses*. 2020, 142, 109738, <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109738>
68. Schink M, Konturek PC, Tietz E, Dieterich W, Pinzer TC, Wirtz S, Neurath MF, et al. Microbial patterns in patients with histamine intolerance. *J Physiol Pharmacol*. 2018, 69, 579-593, <https://doi.org/10.26402/jpp.2018.4.09>
69. Mou Z, Yang Y, Hall AB, Jiang X. The taxonomic distribution of histamine-secreting bacteria in the human gut microbiome. *BMC Genom*. 2021, 22, <https://doi.org/10.1186/s12864-021-08004-3>
70. Sánchez-Pérez S, Comas-Basté O, Duelo A, Veciana-Nogués MT, Berlanga M, Latorre-Moratalla ML, Vidal-Carou MC. Intestinal dysbiosis in patients with histamine intolerance. *Nutrients*. 2022, 14, 1774, <https://doi.org/10.3390/nu14091774>
71. Sánchez-Pérez S, Comas-Basté O, Duelo A, Veciana-Nogués MT, Berlanga M, Latorre-Moratalla ML, Vidal-Carou MC. 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. *Front Nutr*. 2022, 9, 1018463, <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.1018463>
72. Jochum, C. Histamine Intolerance: Symptoms, Diagnosis, and Beyond. *Nutrients*. 2024, 16, 1219, <https://doi.org/10.3390/nu16081219>
73. Kuefner MA, Schwelberger HG, Hahn EG, Raithel M. Decreased histamine catabolism in the colonic mucosa of patients with colonic adenoma. *Dig Dis Sci*. 2008, 53, 436-442, <https://doi.org/10.1007/s10620-007-9861-x>
74. Lessof MH, Gant V, Hinuma K, Murphy GM, Dowling RH. Recurrent urticaria and reduced diamine oxidase activity. *Clin Exp Allergy*. 1990, 20, 373-376, <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.1990.tb02796.x>
75. Kofler L, Ulmer H, Kofler H. Histamine 50-Skin-Prick Test: A Tool to Diagnose Histamine Intolerance. *ISRN Allergy*. 2011, 2011, 1-5, <https://doi.org/10.5402/2011/353045>
76. Wagner A, Buczyłko K, Zielińska-Bliźniewska H, Wagner W. Impaired resolution of wheals in the skin prick test and low diamine oxidase blood level in allergic patients. *Postepy Dermatol Alergol*. 2019, 36, 538-543, <https://doi.org/10.5114/ada.2019.89504>
77. Bent RK, Kugle C, Faihs V, Darson U, Biedermann T, Brockow K. Placebo-controlled histamine challenge disproves suspicion of histamine intolerance. *J. Allergy Clin Immunol Pract*. 2023, 11, 3724-3731, <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2023.08.030>
78. Comas-Basté O, Latorre-Moratalla ML, Bernacchia R, Veciana-Nogués MT, Vidal-Carou MC. New approach for the diagnosis of histamine intolerance based on the determination of histamine and methylhistamine in urine. *J Pharm Biomed Anal*. 2017, 145, 379-385, <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2017.06.029>
79. Sánchez-Pérez S, Celorio-Sardà R, Comas-Basté O, Veciana-Nogués MT, Latorre-Moratalla ML, Vidal-Carou MC. 1-methylhistamine as urinary biomarker of histamine intolerance. A pilot study. *Front Nutr*. 2022, 9, 973682, <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.973682>
80. Sánchez-Pérez S, Comas-Basté O, Veciana-Nogués MT, Latorre-Moratalla ML, Vidal-Carou MC. Low-histamine diets: Is the exclusion of foods justified by their histamine content? *Nutrients*. 2021, 13, 1395, <https://doi.org/10.3390/nu13051395>
81. European Commission. Implementing Regulation (EU) 2017/2470 of 20 December 2017, establishing the Union list of novel foods in accordance with Regulation (EU) 2015/2283 of the European Parliament and of the Council, on 61 novel foods. *Off J Eur Union*. 2017, L 351, 72-201
82. Comas-Basté O, Latorre-Moratalla ML, Rabell-González J, Veciana-Nogués MT, Vidal-Carou MC. Lyophilised Legume Sprouts as a Functional Ingredient for Diamine Oxidase Enzyme Supplementation in Histamine Intolerance. *LWT-Food Sci Technol*. 2020, 125, 109-201, <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2020.109201>
83. Sánchez-Pérez S, Comas-Basté O, Costa-Català J, Iduriaga-Platero I, Veciana-Nogués MT, Vidal-Carou MC, Latorre-Moratalla ML. The rate of histamine degradation by diamine oxidase is compromised by other biogenic amines. *Front Nutr*. 2022, 9, 897028, <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.897028>