

COMORBIDITĂȚILE ALERGICE LA PACIENȚII CU PATOLOGIE GASTRODUODENALĂ

Anatolie Gribiniuc – cercet. șt.,
Vlada-Tatiana Dumbrava – prof. univ., dr. hab. șt. med.,
Iulianna Lupașco – conf. cercet., dr. șt. med.,
Inna Vengher – conf. cercet., dr. șt. med.,
Natalia Taran – conf. cercet., dr. șt. med.,
Tatiana Ghelimici – cercet. șt.,
Elena Chirvas – cercet. șt.,
Gheorghe Harea – cercet. șt.

Laboratorul de gastroenterologie,
IP USMF „Nicolae Testemițanu”
tel.: 068318654, iagsave@yahoo.com

Rezumat

Au fost evaluate particularitățile comorbidităților alergice, în special ale urticariei cronice (UC), la 80 de bolnavi cu esofagogastroduodenite, ulcere stomacale și duodenale și anamneza alergologică agravată cu estimarea posibilei intercalări a acestor afecțiuni și factorului alimentar în apariția și evoluția UC. Rezultatele obținute au demonstrat prevalarea exhaustivă a UC la acești pacienți, care erau de vârstă aptă de muncă și în 63,75% cazuri aveau o evoluție moderată a afecțiunii. Patologia digestivă a fost determinată ca posibil factor de risc în dezvoltarea UC de 87,5% bolnavi, iar produsele alimentare și erori de regim dietetic s-au stabilit ca factori declanșatori ai bolii la 30% urticarieni. Manifestările digestive s-au exprimat în 56,25% cazuri prin acuze dispeptice, în 41,25% - abdomenalgii, iar în 26,25% cazuri – prin dereglări de pasaj intestinal. Examenul paraclinic a elucidat o predominare a gastritei atrofice la 31,25% și duodenitelor la 62,5% pacienți ca afecțiuni solitare sau combinate, a hipo – și anacidității gastrice la 73,33% bolnavi, nivele nemodificate ale IgE totale și complexelor imune circulante (CIC) ale imunității umorale versus persoanele sănătoase, iar testarea alergologică concomitentă doar în 6,82% cazuri a stabilit grad ușor sau moderat al dermoreacției la alergeni alimentari. Așadar, în etiopatogenia UC comorbide patologiei gastroduodenale participă mecanisme pseudoalergice de intoleranță alimentară, generată de tulburarea proprietăților de barieră a mucoasei gastroduodenale, iar augmentarea tratamentului complex cu stabilizatori ai membranei mastocitare de rând cu dieta hipoalergică este oportună.

Cuvinte-cheie: comorbidități alergice, urticarie cronică, patologie gastroduodenală, barieră gastrointestinală, intoleranță alimentară, stabilizatori ai membranei mastocitare

Summary. Allergic comorbidities in patients with gastroduodenal pathology

There were evaluated specific features of allergic comorbidities, in particular chronic urticaria (CU) in 80 patients with esophagogastroduodenitis, gastric and duodenal ulcers with an aggravated allergic anamnesis, possible involvement of these diseases, as well as nutritional factor, in the appearance and evolution of CU. The results showed complete preva-

lence of CU in these patients, being of working age, who in 63,75% of cases had a mild evolution of the disease. Digestive pathology was identified as a possible risk factor for the development of CU in 87,5% of patients, while food and dietary disorders were defined as triggers in 30% of patients with CU. Digestive manifestations were expressed in 56,25% of cases with dyspeptic complaints, in 41,25% - by abdominal pain, and in 26,25% cases - with intestinal passage disorders. Paraclinic examinations revealed a predominance of atrophic gastritis in 31,25% and duodenitis in 62,5% of patients both in case of solitary and combination disease. Gastric hypo- and an-acidity was determined in 73,33% of patients. The study of humoral immunity revealed unchanged levels of total IgE and circulating immune complexes in comparison to healthy individuals, while simultaneous allergic testing in only 6,82% of cases found light or moderate degree of skin reaction on food allergens. Thus, the pseudo-allergic mechanisms of food intolerance involved in the impairment of barrier properties of the gastroduodenal mucosa participate in the etiopathology of CU comorbid gastroduodenal pathology, and the utilization of complex treatment using the mast cell membrane stabilizers along with the hypoallergenic diet is necessary.

Key words: allergic comorbidity, chronic urticaria, gastroduodenal pathology, food intolerance, gastrointestinal barrier, mast cells membranes stabilizers

Резюме. Аллергические коморбидности у больных с гастродуоденальной патологией

Были выявлены особенности аллергических коморбидностей, в частности, хронической крапивницы (ХК) у 80 больных с эзофагогастродуоденитами, язвами желудка и двенадцатиперстной кишки и отягощённым аллергологическим анамнезом, возможной причастности этих болезней и алиментарного фактора в появлении и эволюции ХК. Полученные результаты показали полное превалирование ХК у этих пациентов, которые были трудоспособного возраста и в 63,75% случаев имели среднетяжёлое течение заболевания. Пищеварительная патология была определена как возможный фактор риска развития ХК у 87,5% больных, а продукты питания и нарушения диетического режима были установлены как триггерные факторы у 30% пациентов ХК. Дигестивные проявления выражались в 56,25% случаях диспептическими жалобами, в 41,25% - абдоменальгиями, а в 26,25% случаях – нарушениями кишечного пассажа. Параклиническое обследование обнаружило преобладание атрофического гастрита у 31,25% и дуоденитов у 62,5% пациентов в виде солитарной, так в качестве сочетанной болезни. Желудочная гипо – и анацидность определялась у 73,33% больных. Исследование гуморального иммунитета выявило неизменённые уровни общего IgE и циркулирующих иммунных комплексов в сравнении с здоровыми лицами, а одновременное аллергологическое тестирование только в 6,82% случаев констатировало лёгкую или умеренную степень дермореакции на пищевые аллергены. Таким образом, в этиопатогенезе ХК, коморбидной гастродуоденальной патологии, участвуют псевдоаллергические механизмы пищевой непереносимости, обусловленные нарушениями барьерных свойств гастродуоденальной слизистой, а суплинирование комплексного лечения стабилизаторами мастоцитарной мембраны наряду с гипоаллергенной диетой является своевременным.

Ключевые слова: аллергические коморбидности, хроническая крапивница, гастродуоденальная патология, пищевая непереносимость, желудочно-кишечный барьер, стабилизаторы мембраны мастоцитов

Introducere. Prevalența gastritei cronice la populația adultă în țările dezvoltate constituie 50-80%, din care 80% e condiționată de *Helicobacter pylori*; aproximativ 10-15% ocupă gastrita autoimună atrofică, iar 5% - forme speciale de gastrită [1]. Boala ulceroasă se constată la 7-10% din populația adultă, raportul dintre ulcerele duodenale (UD) și gastrice (UG) e de 4:1 [2].

Conform datelor Biroului Național de Management în Sănătate morbiditatea populației Republicii Moldova de boli ale aparatului digestiv (BAD) e în continuă creștere. Astfel, la 1000 locuitori în 2005 s-au înregistrat 80,9 persoane, în 2010 – 93,2, iar în 2015 – 93,5 persoane cu BAD. Acest fapt e datorat în predilect de sporirea prevalenței gastritelor și duodenitelor, pe când prevalența și incidența UG și UD a diminuat (tabelul 1).

Actualmente conform datelor statistice oficiale aproximativ la 30% din populația adultă și 50% din copii de pe planetă se constată diferite manifestări ale

alergiei. Savații străini califică creșterea răspîndirii și agravarea maladiilor alergice ca epidemie neinfecțioasă a secolului XXI [3]. Luând în considerație tendințele ascendente indicate în studii epidemiologice, Academia Europeană de Alergie și Imunologie Clinică (EAACI) prezice că în următorii 15 ani mai mult de jumătate din populația europeană va prezenta o formă de alergie. Cu o estimare actuală de peste 150 mln. de pacienți și cu o creștere până la 250 mln. de pacienți în Europa în următoarea decadă, alergiile constituie o problemă de sănătate publică cu proporții pandemice ce necesită o soluționare imediată și promptă. Din totalul de bolnavi cu maladii alergice aproximativ 90% sunt insuficient tratați sau chiar netratați. Bolnavii și părinții copiilor cu maladii alergice din Uniunea Europeană pierd anual peste 100 mln. zile lucrătoare [4].

Concomitent cu amplificarea numărului de bolnavi cu astm bronșic, rinită alergică se înregistrează și mărirea numărului de pacienți alergici cu afectarea

Tabelul 1

Morbiditatea populației Republicii Moldova de BAD în aa. 2005-2015

Morbiditatea populației RM (adulți, copii)	2005		2010		2015	
	abs.	la 10000 locuitori	abs.	la 10000 locuitori	abs.	la 10000 locuitori
Prevalența BAD	290501	808,2	331670	931,1	332266	934,9
Incidența BAD	79486	221,1	84381	236,9	63918	179,8
Prevalența UG și UD	44788	124,6	36324	102,0	31162	87,7
Incidența UG și UD	5491	15,3	3216	9,0	2702	7,6
Prevalența gastrite, duodenite	44191	122,9	45657	128,2	55407	155,9
Incidența gastrite, duodenite	10753	29,9	9558	26,8	10280	28,9

cutanatului. Alergodermatozele în structura generală a patologiei alergice se întîlnesc la 20% bolnavi. Cele mai răspândite din ele sînt urticaria cronică (UC) și dermatită atopică.

Studierea U prezintă o problemă actuală a alergologiei clinice contemporane datorită diminuării calității vieții, semnificației social-economice a U (afectarea persoanelor apte de muncă, costuri directe și indirecte mari pentru tratament), dificultăților în diagnostic, eficienței reduse a medicației și pronosticului incert. Nu fără motiv, în 1 octombrie 2014 la nivel mondial a fost instituită prima ediție a Zilei Mondiale a U [5]. Conform unui studiu a Jurnalului Britanic de Dermatologie în Europa 86% din bolnavi cu UC au prezentat tulburări emoționale, 84% au simțit impactul negativ asupra vieții sociale și 71% au înțâmpinat dificultăți în viața de familie din cauza izolării sociale autoimpuse, a stării de tristețe continuă, a lipsei de energie și somn. Raportul Global Allergy and Asthma European Network GA₂LEN 2014 a relevat faptul că 78% din bolnavi cu UC iau tratamentul fără prescripție medicală și doar numai 33% - regulat. Acest fenomen se reflectă în creșterea costurilor indirecte sociale care provin din tratamente administrate greșit sau insuficient, dar și ineficient, și contribuie la degradarea sferei emoționale a bolnavului. Un studiu economic efectuat în SUA a relevat că costurile directe de tratament a unui bolnav cu UC ajung la 2100 \$ pe an, iar indirecte la – 350 \$.

Până în prezent nu există date epidemiologice oficiale privind morbiditatea totală a populației RM de boli alergice și, în particular, a U.

Conform ghidului EAACI/GA₂LEN/EDF/WAO, 2014 [6], prevalența U acute este aproximativ 20%, iar UC afectează 2 - 3% din indivizi pe parcursul vieții [7]. Prevalența pentru toate tipurile de U este de 8,8%, iar UC se dezvoltă la 30 - 45% din aceste persoane [8]. Incidența anuală a UC fost estimată la 1,4% locuitori ai planetei [7].

Reieșind din recomandările ghidului EAACI/GA₂LEN/EDF/WAO, 2014, referitoare la primii pași (istoria amănunțită a cauzelor posibile maladii: boli

interne, probleme gastrice/intestinale, corelația cu alimentele) în diagnosticul UC, ne-am pus ca scop să evaluăm posibila implicare a maladiilor tractului gastroduodenal și alimentelor în etiopatogenia UC.

Scopul studiului. Cercetarea particularităților clinice și de laborator ale UC comorbide patologiei gastroduodenale (esofagogastroduodenite, UG și UD) cu evaluarea posibilei implicări a acestor maladii și factorului alimentar (regim alimentar și dietetic, alimente) în edificarea UC.

Material și metodă. Materialul clinic l-au constituit 80 bolnavi cu patologia gastrodudenală (esofagogastroduodenite, boala ulceroasă a stomacului și duodenului) asociată cu anamneza alergologică agravată, și, în special, cu UC. Severitatea UC a fost estimată conform ghidului EAACI/GA₂LEN/EDF/WAO, 2014. Lotul martor a fost format din 25 persoane aparent sănătoase fără antecedente alergice, somatice și psihoneurologice.

Testarea alergologică *IN VIVO* a fost realizată prin scarificarea cutanată și/sau introducerea intradermală, utilizînd 120 alergeni standardizați de polen (Asociația Științifică de Producere «АЛЛЕРГЕН», Stavropol, Rusia), menajeri, epidermali și alimentari (Societatea pe Acțiuni «Биомед» în num. I. I. Mecinicov, regiunea Moscova).

Determinarea nivelului IgE totale serice s-a efectuat prin metoda analizei imunofermentative cu seruri produse de firma “La Roche” (Elveția).

Nivelul complexelor imune circulante (CIC) serice s-a apreciat prin reacția de precipitare cu soluție 3,75% polietilenglicol după Гривенич Ю. А. et al., 1986.

Cercetarea instrumentală a inclus fibroesofagogastroduodenoscopia, ecoscopia organelor abdomenului, rinichilor, bazinului mic în regim 2D (3D).

pH – metria intragastrală de scurtă durată a fost efectuată cu sonda cu două olive, construită de Линар Е.Ю.

Prelucrarea matematică a rezultatelor obținute a fost efectuată prin calculul mediei aritmetice și geometrice (M) și erorii medii a ei ($\pm m$). Veridicitatea

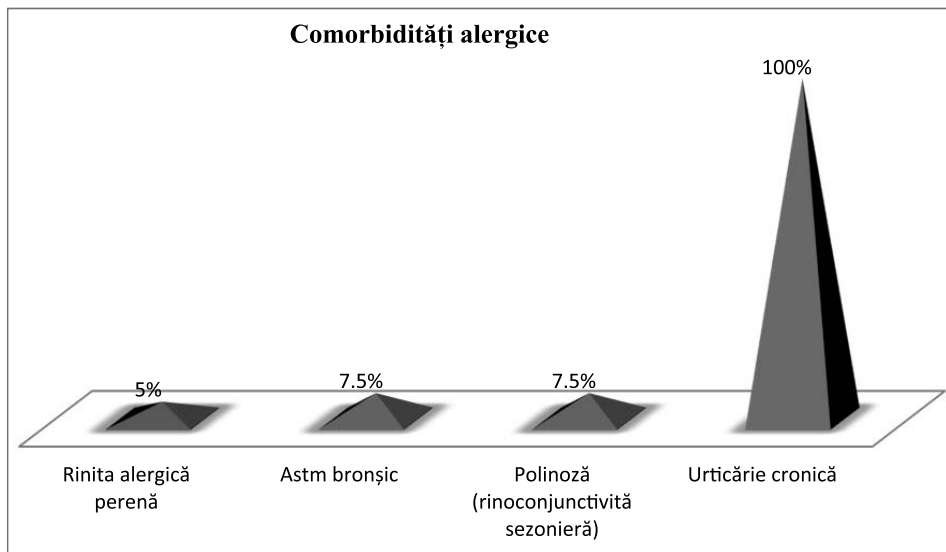


Figura 1. Comorbiditățile alergice la bolnavii cu patologie gastroduodenală

diferenței valorilor medii corespunzătoare parametrilor diferitor loturi de bolnavi a fost estimată după criteriul de semnificație “t” – Student. Diferențele se considerau statistic sugestive la valoarea $p < 0,05$.

Rezultate. Prezentul studiu a cuprins un număr de 80 pacienți cu patologie gastroduodenală care aveau anamneza alergologică agravată. Conform rezultatelor FEGDS la 11,25% (9) bolnavi a fost constatată esofagită catarală, 12,5% (10) – gastrită superficială, la 6,25% (5) – gastrită erozivă, 31,25% (25) – gastrită atrofică, 62,5% (50) – duodenită, 15% (12) – boală ulceroasă a stomacului și duodenului, ca afectări solitare sau combinate. Din comorbiditățile alergice în 5% (4) cazuri s-a stabilit rinită alergică perenă, 7,5% (6) – astm bronșic, 7,5% (6) polinoză (rinoconjunctivă sezonieră), iar în 100% (80) cazuri - UC (fig. 1).

Deoarece UC a avut o predominanță totală în structura maladiilor alergice, au fost cercetate particularitățile clinice și de laborator ale afecțiunii. Din acest contingent cel mai afectat a fost sexul feminin 80% (64) versus 20% (14) bărbați, vârsta medie a bolnavilor constituind $38,52 \pm 5,2$ ani cu o durată medie a maladiei $5,11 \pm 1,29$ ani. O predispoziție ereditară a UC s-a semnalat la 22,5% (18) bolnavi, iar antecedente medicale ale aparatului digestiv au remarcat 45% (36) persoane. Patologia organelor digestive a fost evidențiată ca posibilă cauză a UC de 87,5% (70) bolnavi, iar alimentele și încălcări ale regimului alimentar și dietetic s-au constatat ca triggeri ai bolii la 30% (24) urticarieni. Patologia digestivă la momentul examinării s-a manifestat la 56,25% (45) persoane prin acuze dispeptice, la 41,25% (33) – abdomenalgii, iar la 26,25% (21) - prin tulburări de tranzit intestinal.

Evaluarea pH-metriei intragastrale de scurtă durată, efectuată la 75 indivizi, a estimat la 62,67% (47) bolnavi hipoaciditate, la 10,67% (8) – anaciditate, la

12% (9) – hiperaciditate și doar la 14,67% (11) cercețați valori normale ale acidității gastrice.

Gravitatea ușoară a UC a fost constatată la 31,25% (25) bolnavi, de două ori mai rar decât evoluția moderată 63,75% (51), iar severă – în 5% (4) cazuri (fig. 2).

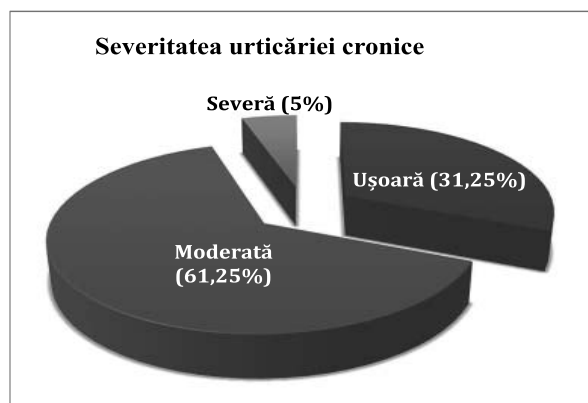


Figura 2. Evoluția urticăriei cronice

La 45% (36) indivizi UC era asociată cu angioedem, în 10% (8) – cu bronhospasm, 3,75% (3) – cu senzație de nod în gât și dereglări de deglutiție. În dependență de ritmicitatea evolutivă cea mai mare reprezentanță au avut pacienții cu evoluție recidivantă 37,5% (30), urmată de indivizii cu evoluție continuă cu exacerbări acute 23,75% (19) și discontinuă în puseuri fugace 17,5% (14) și prelungite 6,25% (5), iar evoluția cvasipermanentă a fost înregistrată la 15% (12) bolnavi.

Din 176 probe scarificate la alergeni menajeri și epidermali (20), polen (20), alimentari (80), efectuate la 44 bolnavi, doar în 9,09% (16) cazuri (menaj – 2, epidermali – 2, polen – 7, alimentari – 5) ele au fost pozitive (“+”, “++”, “+++”), 77,27% (136) – negative, iar 13,64% (24) - fals pozitive. De remarcat că din 44 bolnavi cu UC probe scarificate pozitive la alimente

s-au constatat doar în 6,82% (3) cazuri, având grad ușor sau moderat al dermoreacției, restul fiind negative sau fals pozitive.

Valoarea medie a IgE totale $19,28 \pm 1,62$ UI/l la urticarieni cronici a fost chiar semnificativ ($p < 0,01$) mai mică decât la persoanele sănătoase $56,89 \pm 11,9$ UI/l, iar nivelul CIC la contingentul studiat $104,54 \pm 11,48$ UDO a fost similar ($p > 0,05$) lotului martor $104,33 \pm 9,2$ UDO.

Rezumând datele obținute, putem deduce că în etiopatogenia UC comorbide esofagogastroduodenitelor, bolii ulceroase a stomacului și duodenului nu sunt implicate mecanisme alergice de tip atopic și imunocomplex, fapt atestat de concentrațiile serice nemodificate ale IgE totale și CIC, ci mecanisme nonimune de intoleranță alimentară determinată de dereglarea capacităților de barieră ale mucoasei tractului gastrointestinal (micșorarea acidității gastrice, sintezei mucoproteidelor, fermentilor proteolitici și diaminoxidazei; infiltrația mastocitară a mucoasei, amplificarea sintezei de histamină, tiramină, feniletilamină cu creșterea permeabilității și absorbției a monoaminelor biologice active, aditivilor și contaminanților alimentari).

Discuții. Supoziția de permeabilitate sporită a mucoasei tractului gastrointestinal la bolnavii cu UC este confirmată de cercetările efectuate de Buhner S, Reese I, Kuehl F et al., 2004 [9], care au stabilit că la bolnavii cu UC și pseudoalergie, indiferent de prezența sau lipsa *H. pylori*, este perturbată funcția barierei gastroduodenale care poate avea un rol patofiziologic important.

Pe de altă parte, în patogenia maladiei un rol însemnat ar putea avea și infiltrarea mastocitară sporită a mucoasei gastroduodenale la bolnavii cu UC, chiar dacă pacienții nu au simptome gastrointestinale, fapt constatat de Minnei F., Wetzels C., De Hertogh G. et al., 2006 [10].

Totodată, o importanță patogenică în edificarea UC ar avea și nivelele plasmatiche mărite ale histaminei și diminuate ale diaminoxidazei comparativ cu subiecții sănătoși, fără diferențe esențiale, mult mai pronunțate la bolnavii cu simptome gastrointestinale versus pacienții fără aceste simptome, dar cu o relație negativă între activitatea diaminoxidazei și concentrației histaminei, rezultat atestat în studiile realizate de Cho HJ, Cho SI, Kim HO et al., 2013 [11].

Absorbția sporită a mucoasei intestinale a alergenilor, aditivilor și contaminanților alimentari și răspunsul imun al mucoasei intestinale sunt interdependente, iar factorii luminal și seros (intrinsec) acționează sinergic în menținerea ciclului de autoperturbare cu posibila pătrundere a antigenilor în mucoasă și inducerea ulterioară a inflamației alergice suplimentare [12].

Opinia noastră, că în patogenia UC sensibilizarea la produsele alimentare, de regulă, nu are semnificație, în timp ce reacțiile pseudoalergice la aditivi alimentari și aminele biogene pot fi implicate, e susținută de Wedi B și Kapp A, 2006 [13].

Deductia, rezultată din investigațiile ale Mușič E, Korošec P, Šilar M et al., 2013 [14], că la bolnavii cu simptome de intoleranță la histamină și manifestări cutanate, gastrointestinale, respiratorii și oculare nivelul diaminoxidazei este veridic mai mic decât la persoanele sănătoase, iar la pacienții cu nivelul diaminoxidazei foarte scăzut dieta fără produse ce conțin sau eliberează histamină duce la dispariția simptomelor de intoleranță la histamină și creșterea veridică a diaminoxidazei, ar fi oportună și în cazul nostru.

Concluzii

La pacienții cu patologia gastroduodenală (esofagogastroduodenite, boala ulceroasă a stomacului și duodenului) și anamneza alergologică agravată în 5% (4) cazuri s-a constatat rinită alergică perenă, în 7,5% (6) – astm bronșic, în 7,5% (6) – polinoză, iar în 100% (80) cazuri - UC.

Patologia tubului digestiv s-a exprimat la 56,25% (45) persoane prin acuze dispeptice, la 41,25% (33) – abdomenalgii, iar la 26,25% (21) persoane - prin tulburări de tranzit intestinal.

pH – metria intragastrală a stabilit la 62,67% (47) bolnavi hipoaciditate, la 10,67% (8) – anaciditate, la 12% (9) – hiperaciditate și doar la 14,67% (11) cerceți valori normale ale acidității stomacale.

Pacienții cu UC erau de vârsta aptă de muncă $38,52 \pm 5,2$ ani cu o durată medie a maladiei $5,11 \pm 1,29$ ani și aveau preponderent 63,75% (51) o evoluție moderată a bolii.

Probele scarificate la alergeni alimentari doar la 6,82% (3) pacienți au demonstrat grad ușor sau moderat al dermoreacției, restul fiind negative sau fals pozitive.

În etiopatogenia UC comorbide patologiei gastroduodenale nu sunt implicate mecanisme imune de tip reagenic și imunocomplex, fapt confirmat prin valori nemodificate ale IgE totale și CIC, ci mecanisme pseudoalergice de intoleranță alimentară condiționată de perturbarea proprietăților de barieră ale mucoasei zonei gastroduodenale (micșorarea acidității gastrice, sintezei mucoproteidelor, fermentilor proteolitici și diaminoxidazei; infiltrația mastocitară cu amplificarea sintezei de histamină, tiramină, feniletilamină, creșterea permeabilității și absorbției monoaminelor vasoactive, aditivilor și contaminanților alimentari).

În tratamentul UC comorbide patologiei tractului gastrointestinal în schema de tratament complex este oportună includerea preparatelor ce stabilizează

membrana mastocitară și respectarea dietei hipoalergice fără aditivi și contaminanți alimentari și produse bogate sau eliberatoare de amine biogene.

Bibliografie

1. Рапопорт С.И. «Гастрит». М.: ИД „Медпрактика-М”, 2010; 20 с.
2. „Гастроэнтерология. Национальное руководство». Краткое издание. Под редакцией Ивашкина В.Т., Лапиной Т.Л., 2015; 480 с.
3. Козулина И.Е., Курбачева О.М., Ильина Н.И. «Аллергия сегодня». Анализ новых эпидемиологических данных. Российский Аллергологический Журнал, 2014; N 3, стр. 3-11.
4. *Declarația europeană privind imunoterapia*. Journal of Romanian Society of Allergology and Clinical Immunology vol. X, nr. 3, 2013; p. 126-137.
5. www.solidaritatea-sanitară.ro
6. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Bindslev-Jensen C et al. *The EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update*. Allergy, 2014 Jul;69(7):868-87.
7. Bernstein JA, Lang DM, Khan DA et al. *The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update*. J Allergy Clin Immunol., 2014 May;133(5):1270-7.
8. Powell RJ, Leech SC, Till S et al. *BSACI guideline for the management of chronic urticaria and angioedema*. Clin Exp Allergy, 2015 Mar;45(3):547-65.
9. Buhner S, Reese I, Kuehl F et al. *Pseudoallergic reactions in chronic urticaria are associated with altered gastroduodenal permeability*. Allergy, 2004 Oct;59(10):1118-23.
10. Minnei F, Wetzels C, De Hertogh G et al. *Chronic urticaria is associated with mast cell infiltration in the gastroduodenal mucosa*. Virchows Arch., 2006 Mar;448(3):262-8.
11. Cho HJ, Cho SI, Kim HO et al. *Lack of association of plasma histamine with diamine oxidase in chronic idiopathic urticaria*. Ann Dermatol., 2013 May;25(2):189-95.
12. Heyman M. *Gut barrier dysfunction in food allergy*. Eur J Gastroenterol Hepatol., 2005 Dec;17(12):1279-85.
13. Wedi B, Kapp A. *Current position of the role of allergic and non-allergic food hypersensitivity in urticaria*. Hautarzt, 2006 Feb; 57(2):101-7.
14. Mušič E¹, Korošec P, Šilar M et al. *Serum diamine oxidase activity as a diagnostic test for histamine intolerance*. Wien Klin Wochenschr., 2013 May; 125(9-10):239-43.