

Intolerancija na histamin

Darija Vranešić Bender¹, Donatella Verbanac², Željko Krznarić¹

¹Klinički bolnički centar Zagreb, Centar za kliničku prehranu

²Medicinski fakultet u Zagrebu, Centar za translacijska i klinička istraživanja

SAŽETAK Intolerancija hrane je neimunološki posredovana, netoksična, neželjena reakcija na hranu. Termin intolerancija na histamin koristi se za opis simptoma kao što su proljev, hipotenzija, glavobolja, svrbež, te napadi vrućine, a javljaju se nakon ingestije hrane bogate histaminom, kao što su riba, vino, kobasice, kiseli kupus, sir i rajčice. Razina histamina u hrani ovisi o procesu dozrijevanja te stupnju svježine. Što se hrana dulje čuva i pušta da dozrijeva, to će biti i veći sadržaj histamina u toj hrani, a posljedično tome će i poteškoće za nekoga tko pati od preosjetljivosti i nepodnošljivosti hrane biti veće. Nadomjestak enzima diamin-oksidade (DAO) predstavlja korisno rješenje za tegobe intolerancije. Namijenjen je osobama kojima je dijagnosticirana preosjetljivost na hranu koja nije posredovana reakcijom imunološkog sustava organizma. Radi se o klinički dokazanom dodatku prehrani koji regulira razinu histamina u tijelu, za razliku od antihistaminika, koji samo blokiraju aktivnost histamina.

KLJUČNE RIJEČI diamin-oksida; dodaci prehrani; histamin; preosjetljivost na hranu

Kod nekih osoba hrana može uzrokovati određene neželjene reakcije, čiji intezitet može varirati od blagoga do snažnoga, pa čak i opasnog po život. Takve reakcije javljaju se kod osoba koje su preosjetljive na određenu hranu i njezine sastojke. Pritom se preosjetljivost na hranu može manifestirati i kao intolerancija i kao alergija na hranu.

Posebnu pažnju u posljednje vrijeme privlači intolerancija na histamin kao sastojak hrane. Histamin je molekula koja se može unijeti hranom, ali nastaje i endogeno u organizmu pod utjecajem enzima histidin-dekarboksilaze. Taj enzim je jedan od najvažnijih enzima u metabolizmu bjelanjčevina jer sudjeluje u pregradnji jedne od osam esencijalnih aminokiselina, bazične aminokiseline histidin, a ta aminokiselina ulazi u sastav većine proteinskih namirnica (meso, mlijeko, sirevi, riba, bjelanjak, mahunarke).

Histamin, metabolički produkt aminokiseline histidina, jednako se tako oslobađa i u organizmu. Međutim, ljudski se organizam uspješno štiti od prisutnosti velikih količina histamina postojanjem enzima diamin-oksidade (DAO) koji brzo razgrađuje histamin. Većina histamina sadržanog u prehranbenim namirnicama razgradi se već u probavnom sustavu pod utjecajem enzima diamin-oksidade.

INTOLERANCIJA NA HRANU I ALERGIJA NA HRANU

Intolerancija na hranu očituje se kao nepoželjna reakcija organizma na unos određene hrane ili sastojaka hrane, posebice pri unosu većih količina spornih supstanci.

Pritom valja naglasiti da intolerancija na hranu nije ni trovanje hranom niti alergija na hranu, iako u sva tri slučaja unos hrane ili njezinih sastojaka, izaziva nepoželjne reakcije. I alergija i intolerancija na hranu su oblik preosjetljivosti koji pogađa samo određen broj „osjetljive“ populacije. Pri tome, alergije na hranu izazivaju reakciju imunološkog sustava, dok kod intolerancije na hranu nepoželjna reakcija nije izazvana reakcijom imunološkog sustava i općenito nije inteziteta koji bi mogao ugroziti život.

Neželjene reakcije na hranu mogu se podijeliti na:

1. toksične
 2. netoksične
- imunološki posredovane (alergija na hranu) – IgE i non-IgE
 - neimunološki posredovane (intolerancija na hranu) – enzimski, farmakološki, nedefinirani.

Alergija na hranu se definira kao imunološki posredovana preosjetljivost na alergene iz hrane. Pogađa oko 6% djece mlađe od tri godine, te oko 2% opće populacije. Dijeli se u tri skupine:

- IgE posredovana alergija na hranu (Tip I)
- miješana Ig-E posredovana alergija na hranu (Tip II)
- non-IgE posredovana alergija na hranu (Tip III).

Hrana koja najčešće uzrokuje anafilaktičke reakcije je kravlje mlijeko, orašasti plodovi, riba, plodovi mora, voće i povrće. Kliničke manifestacije alergije na hranu uključuju gastrointestinalne simptome, mučninu, povraćanje, bol u abdomenu i proljev te opće

simptome kao što su rinitis, astma, edem, hipotenzija, svrbež, urtikarija, dermatitis/ekcem, bronhospazam te, u najtežim slučajevima, anafilaktički šok. Histamin i ostali medijatori iz mastocita koji se pritom oslobađaju, odgovorni su za težinu i trajanje intestinalnih i izvanintestinalnih simpoma.¹

Intolerancija na hranu (nealergijska preosjetljivost na hranu) ne uključuje imunološki sustav, premda simptomi nalikuju onima kod klasične alergije posredovane s IgE-om, ali su blaži i kraće traju. Intolerancija na hranu može biti posljedica neželjenih reakcija na iritante, enzimske ili farmakološke uzroke.¹

Farmakološka intolerancija hrane uzrokovana je vazoaktivnim aminima te drugim sastojcima prisutnim u hrani, od kojih svi pokazuju farmakološku aktivnost. U većini slučajeva, radi se o povezanosti učinka i doze.² U tu vrstu intolerancije na hranu ubraja se i intolerancija histamina.

Histamin je diamini i kemijski medijator alergija. Histamin u hrani nastaje razgradnjom histidina od strane mikroorganizama pa se u velikim količinama može naći u siru, alkoholnim pićima i fermentiranoj hrani. Također, i crijevne bakterije mogu razgraditi histidin u histamin. Histamin brzo inaktivira enzim DAO-a koji je prisutan u gastrointestinalnom sustavu, tako da ingestija velikih količina histamina ne dovodi do poteškoća kod zdravih pojedinaca. Glavni razlog neimunološke intolerancije histamina je smanjena ili nedovoljna razgradnja histamina s DAO-om. Povećan je rizik za histaminom posredovane neželjene reakcije kod ljudi sa sniženom aktivnošću DAO-a i/ili povećanom permeabilnošću crijeva, kao što su osobe s ulceroznim kolitisom ili Crohnovom bolešću. Ingestija ostalih diamina može narušiti aktivnost DAO-a, rezultirajući tipičnim simptomima histaminske intolerancije.²

Smanjena intestinalna aktivnost DAO-a, pronađena kod pacijenata s alergijom na hranu, može dodatno utjecati na nepovoljni učinak masivne degranulacije mastocita. Budući da različiti lijekovi, kao što su metoklopramid, d-tubokurarin, pankuronij i mnogi antibiotici, mogu inhibirati DAO-aktivnost, mogu pojačati intenzitet simptoma alergije na hranu.¹

HISTAMIN

Histamin, biogeni amin, (2-[4-imidazolil]etilamin) su 1910. otkrili Dale i Laidlaw, a identificiran je kao medijator anafilaktičkih reakcija 1932. godine.³ Biogeni amini spadaju u skupinu niskomolekularnih sastojaka čija masa ne prelazi 200 Da, a posjeduju i aktivnu amino-grupu.¹ Ti spojevi su univerzalni regulatori uključeni u kontrolu homeostaze organizma, a utječu na sve vitalne funkcije. Ne samo da su transmitteri središnjeg i perifernog živčanog sustava, već zbog toga što su potentni vazoaktivni sastojci, utječu na opskrbu organa krvlju, djeluju kao hormoni (adrenalin i noradrenalin), utječu na želučanu i crijevnu sekreciju hormona te na motilitet crijeva (histamin i serotonin).

Biogeni amini nastaju dekarboksilacijom svojih

aminokiselinskih prekursora. Endogeni depoi amina su neuroni, enterokromafinske i enterokromafinu slične stanice, trombociti, mastociti i bazofili. Smješteni su u sekretornim vezikulama, a njihova sekrecija iz stanica je visoko kontrolirani događaj. Djelovanje amina na cilj na mjestu posredovano je membranskim receptorima (G-receptori).¹

Histamin sintetizira piridoksal fosfat-L-histidin dekarboksilaza (HDC) iz aminokiseline histidina.³ Na razini stanice nađen je uglavnom u mastocitima i bazofilima, u kojima je povezan heparinom ionskim vezama. Prisutnost histamina u stanicama koje nisu mastociti dokazana je u „histaminocitima“ u želucu i histaminergičnim neuronima u mozgu. U mastocitima i bazofilima histamin se zadržava u unutarstaničnim zrnima u spoju s jednim kiselim proteinom te heparinom velike molekularne mase (makroheparin). Zajedno čine matriks zrnca u kojem je histamin kao bazična molekula vezana ionskim vezama za heparin. Sadržaj histamina po mastocitu iznosi približno 0,1-0,2 pmol, a po bazofilu 0,01 pmol.⁴

Farmakološki učinak histamina posredovan je preko četiri podtipa histaminskih receptora, H₁-H₄. H₁ receptori posreduju kontrakcije glatkih mišića i endotelne stanice, povećavaju vaskularnu permeabilnost i stvaranje protutijela, H₂ i H₄ receptori su uključeni u modulaciju produkcije citokina te u različite imunomodulatorne učinke, kao što su kemotaksija mastocita i eozinofila i neutrofila, što sve utječe na upalne odgovore. H₃ receptori kontroliraju oslobađanje neurotransmitera. H₁, H₂ i H₄ receptori nalaze se u probavnom traktu.¹

Histamin je medijator mnogih bioloških reakcija. Preko svojih receptora, uzrokuje kontrakciju glatkih mišićnih stanica, vazodilataciju, povećava permeabilnost krvnih žila i sekreciju sluzi, uzrokuje tahikardiju, promjene krvnog tlaka, aritmije te stimulira gastričnu sekreciju kiseline i nociceptivna živčana vlakna. Također, histamin igra različite uloge u neurotransmisiji, imunomodulaciji, hematopoezi, cijeljenju rana, cirkadijnom ritmu, te u regulaciji histamin-inducirane i poliamin-inducirane stanične proliferacije i angiogeneze u tumorskim modelima i intestinalnoj ishemiji.³

Dva glavna enzima koja razgrađuju histamin su DAO i HNMT (histamin-N-metiltransferaza). DAO je sekretorni protein, koji djeluje na mikrovaskularnom endotelu i odgovoran je za razgradnju ekstracelularnog histamina, dok je HNMT citosolni enzim, koji metabolizira histamin intracelularno.¹

U sisavaca ekspresija DAO-a je ograničena na specifična tkiva: najveća aktivnost je u tankom crijevu i ascendentnom kolonu, u placenti i bubregu. Niža DAO-aktivnost razmatra se kao potencijalni indikator oštećenja crijevne sluznice u upalnim i neoplastičnim bolestima te kod osoba na kemoterapiji. HNMT pokazuje široku ekspresiju u ljudskim tkivima: najveću ekspresiju imaju bubrezi i jetra, nakon čega slijede slezena, kolon, prostata, ovarij, stanice kralješnične moždine, bronhi i dušnik. HNMT je ključni enzim u razgradnji histamina u bronhalnom epitelu.³ U mozgu nema DAO-a,

pa je N-metilacija glavni proces koji regulira funkciju i metabolizam histamina, za razliku od dišnih puteva i želuca. DAO je od najvećeg značaja u crijevima, gdje služi eliminaciji histamina nakon ingestije.¹ Kod ljudi, 68%-80% oralno unesenog histamina apsorbira se u crijevu.⁵

IZVORI HISTAMINA U HRANI

Razina histamina u hrani ovisi o procesu dozrijevanja te stupnju svježine. Što se hrana dulje čuva i pušta da dozrijeva, to će biti i veći sadržaj histamina u toj hrani, a posljedično tome će i poteškoće za nekoga tko pati od preosjetljivosti i nepodnošljivosti hrane biti veće.

Hrana/pića čijom konzumacijom se mogu povećati razine histamina u tijelu, uz pojavu simptoma probavnog sustava, glavobolje te kožnih osipa je:

- alkohol, osobito crno vino i pjenušac; također i bijelo vino i pivo
- dimljena i konzervirana riba, riba koja nije svjež, kao i riblji umaci, tuna, srdela, incun, haringa, som, losos
- pizza
- dimljeno meso i mesne prerađevine kao što su salama, šunka, kobasice i slanina
- kiseli kupus
- određeno povrće: rajčica, špinat, patlidžan, avokado, gljive te konzervirano povrće, kao i gotove salate
- određeno voće: jagode, banane, papaja, kivi, ananas, mango, mandarine, grejp
- vinski ocat, balzamični ocat
- umak od soje
- sir
- senf
- kečap
- sjemenke suncokreta
- čokolada/kakao
- kava, crni čaj
- kruh i slastice pripremljene s kvascem
- kikiriki, indijski oraščići, orasi

Stvaranje biogenih amina u hrani zahtijeva dostupnost slobodnih aminokiselina, prisutnost dekarboksilaza pozitivnih mikroorganizama, te uvjeta koji omogućuju rast bakterija i aktivnost dekarboksilaze. Visoke razine histamina prvenstveno se nalaze u proizvodima mikrobne fermentacije, kao što su zreli sirevi, kiseli kupus, vino, neobrađeno meso ili u mikrobiološki pokvarenoj hrani. Citrusi i neka druga hrana imaju sposobnost izravnog oslobađanja histamina iz mastocita, usprkos tome što sami sadrže vrlo malo histamina (tablica 1). Alkohol, osobito crno vino, bogato je histaminom i potentni je inhibitor DAO-a.³

Za razliku od IgE posredovane alergije na hranu, gdje ingestija i vrlo malih količina alergena uzrokuje simptome, kod intolerancije histamina ključna je kumulativna količina histamina (tablica 2).³

Histaminom bogata hrana, kao što su sir, kobasice,

TABLICA 1. Hrana koja ima sposobnost oslobađanja histamina³

Biljnog porijekla	Životinjskog porijekla	Ostalo
Citrusi Papaja Jagode Ananas Orašasti plodovi Kikiriki Rajčice Špinat Čokolada	Riba Rakovi Svinjetina Bjelanjak	Aditivi Slatkiši Začini

TABLICA 2. Učinci histamina ovisni o plazmatskoj koncentraciji (ng/mL)³

Histamin	Klinički učinak
0-1	Referentno
1-2	↑ Sekrecije želučane kiseline
3-5	↑ Srčane frekvencije
6-8	Tahikardija, glavobolja, crvenilo, urtikarija, svrbež
7-12	↓ Arterijskog tlaka
~ 100	Bronhospazam
	Srčani arrest

kiseli kupus, tuna, rajčica te alkoholna pića, mogu sadržavati i do 500 mg/kg histamina. Wohrl i sur. proveli su studiju na 10 zdravih žena (22-36 godina) koje su dva dana za redom dobivale placebo ili 75 mg čistog histamina. Studija je pokazala da 75 mg čistog histamina (doza koja se može naći u uobičajnim obrocima) može provocirati trenutne, ali i odgođene simptome u 50% zdravih žena bez anamneze na intoleranciju hrane.⁵

INTOLERANCIJA NA HISTAMIN - ETIOPATOGENEZA I KLINIČKA SLIKA

Histamin iz hrane povezan je s nealergijskom intolerancijom hrane, dok je endogeni histamin koji je skladišten u histaminocitima odgovoran za alergijske reakcije na hranu.¹

Uzrok intolerancije histamina može biti:

1. povećana količina histamina – povećano endogeno stvaranje histamina uzrokovano alergijama, mastocitozom, bakterijama, gastrointestinalnim krvarenjem, ili povećan egzogeni unos histamina ili histidina hranom ili alkoholnim pićima

2. poremećena razgradnja histamina – glavni uzrok intolerancije histamina uzrokovan genetskim ili stečenim oštećenjem enzimske funkcije DAO-a ili HNMT-a. Gastrointestinalne bolesti mogu biti uzrok smanjene produkcije DAO-a. Drugi razlog može biti kompetitivna inhibicija razgradnje histamina od strane ostalih biogenih amina, alkohola ili lijekova. Stečena

histaminska intolerancija može biti prolazna te reverzibilna nakon eliminacije uzroka.

Oštećena aktivnost DAO-a rezultira povećanim ulazom histamina iz crijeva u cirkulaciju, povećanjem plazmatskih koncentracija histamina te, sukladno tome, i specifičnim simptomima.³

Termin intolerancija na histamin koristi se za opis simptoma kao što su proljev, hipotenzija, glavobolja, svrbež i crvenilo, a javljaju se nakon ingestije hrane bogate histaminom. Ta hrana obično sadrži doze histamina i ostalih biogenih amina manje od 100-225 mg/kg, a radi se o „pretoksičnim“ dozama unesenim oralnim putem. Radi toga se te reakcije trebaju klasificirati kao netoksične, neimunološke, farmakološke intolerancije hrane, prema preporukama *European Academy of Allergy and Clinical Immunology*.⁵

Bazalne plazmatske koncentracije histamina od 0,3 do 1,0 ng/ml smatraju se normalnima. Zdrave osobe mogu razviti tešku glavobolju ili crvenilo nakon ingestije velikih količina histamina (skromboidno otrovanje). Kod osoba osjetljivih na histamin s reduciranom DAO-aktivnošću, simptomi nastaju čak i nakon ingestije malih količina histamina, koje su kod zdravih osoba dobro tolerirane. Simptomi se mogu manifestirati već spomenutim učincima histamina u gastrointestinalnom sustavu, plućima, koži, kardiovaskularnom sustavu, u mozgu, a sve sukladno ekspresiji histaminskih receptora (tablica 2). Tipični simptomi intolerancije histamina uključuju gastrointestinalne poremećaje, kihanje, rinoreju i nosnu kongestiju, glavobolju, dismenoreju, hipotoniju, aritmije, urtikariju, svrbež, crvenilo i astmu.³

DIJAGNOZA INTOLERANCIJE HISTAMINA

Dijagnoza intolerancije histamina (slika 1) donosi se na temelju postojanja dva tipična simptoma ili njih više za histaminsku intoleranciju i poboljšanjem stanja nakon prehrane bez histamina i uzimanjem antihistaminika. Da bi se isključila alergija na hranu koristi se kožni ubodni test ili determinacija specifičnih IgE. Vođenje dnevnika prehrane pokazalo se korisnim u bilježenju poboljšanja simptoma s dijetom bez histamina i relapsa intolerancije nakon ponovnog uzimanja hrane koja sadrži histamin.

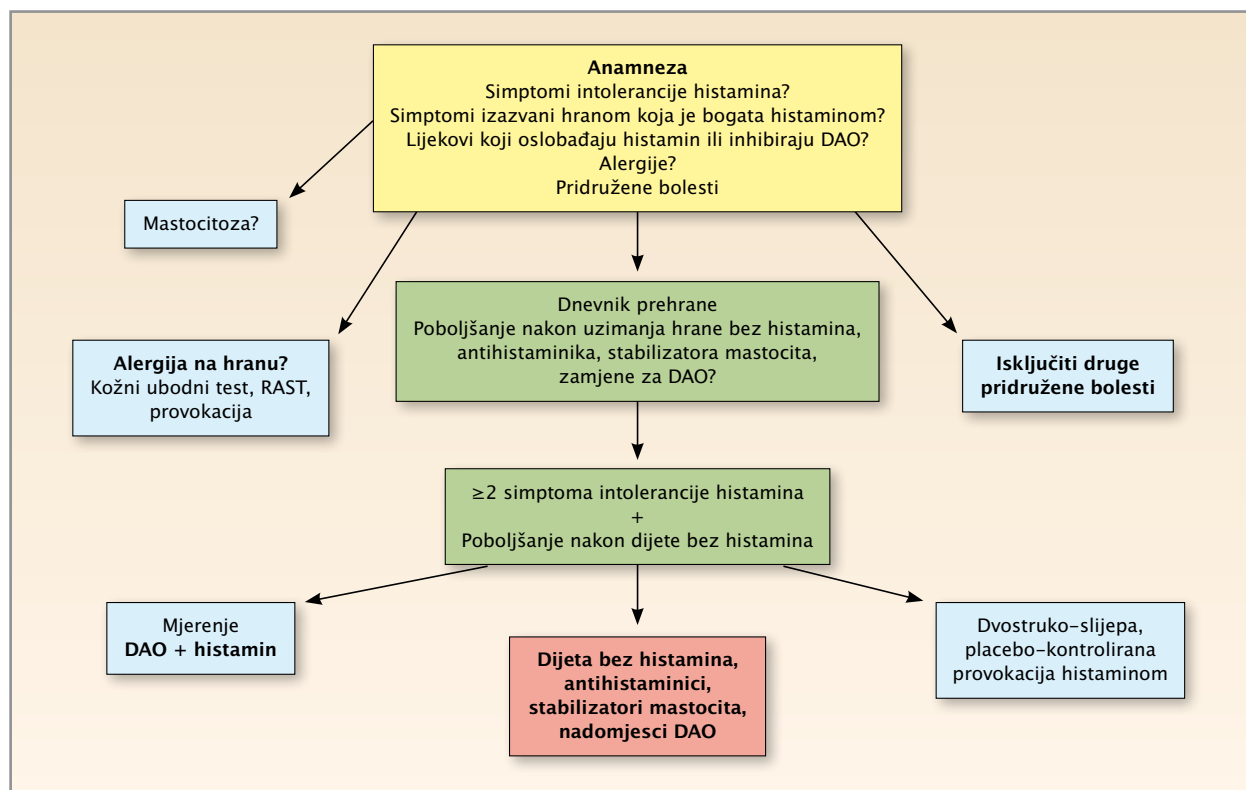
Kod pacijenata kod kojih se sumnja na histaminsku intoleranciju može se odrediti DAO u serumu ili u tkivu dobivenom biopsijom. Može se i mjeriti aktivnost DAO-a i ukupni degradacijski kapacitet za histamin. Intolerancija na histamin vrlo je vjerojatna kod pacijenata s DAO-aktivnošću <3 U/mL. Dodatno se interpretiraju i vrijednosti histamina i ostali laboratorijski podaci, a sve u cilju postavljenja točne dijagnoze. Histamin se može mjeriti u plazmi ili urinu, kao i njegov razgradni produkt N-metilhistamin.

Klasični nalaz kod intolerancije histamina povišene su vrijednosti histamina, reducirana aktivnost DAO-a ili oboje. Zlatni standard je provokativni oralni test histaminom (DBPCFC – *double blind, placebo controlled food challenge*) nakon četiri tjedna dijetete bez histamina.³

LIJEČENJE

Standardno liječenje intolerancije histamina uključuje provođenje dijetete bez histamina, uz adjuvantnu pri-

SLIKA 1. Dijagnoza intolerancije histamina³



mjenu H₁ i H₂ antagonista. No, većina antihistaminika nema utjecaja na DAO-aktivnost. Dodatno, razgradnju histamina može poboljšati uzimanje vitamina C i B6, što poboljšava DAO-aktivnost. Treba izbjegavati lijekove koji mogu potaknuti oslobađanje histamina ili inhibirati DAO: kontrastna sredstva, mišićni relaksatori, narkotici, analgetici, lokalni anestetici, antihipertenzivi, antiaritmici, neki antibiotici, citostatici, itd.³

Kad je smanjena aktivnost DAO-a, treba izbjegavati hranu koja sadrži histamin, što s obzirom na sve složeniji sastav hrane postaje sve teže i teže i zapravo podrazumijeva strogu i trajnu dijetu. Na tržištu postoji nadomjestak DAO-a koji predstavlja korisno rješenje za tegobe intolerancije. Namijenjeni su osobama kojima je dijagnosticirana preosjetljivost na hranu koja nije posredovana reakcijom imunološkog sustava organizma. Radi se o klinički dokazanim dodacima prehrani koji reguliraju razinu histamina u tijelu, za razliku od antihistaminika, koji samo blokiraju aktivnost histamina.

ZAKLJUČAK

Mnogo ljudi pati od intolerancije na hranu, no često toga nisu niti svjesni. To se može očitovati preko simptoma vezanih za probavni sustav (bol u trbuhu i grčevi, proljev, zatvor i nadutost) pa sve do glavobolje, kožnog osipa i ekcema, a sve zbog nemogućnosti potpune probave hrane zbog nedostatka dovoljnog broja određenih enzima. U mnogo slučajeva se intolerancija hrane zamjenjuje s alergijom na hranu.

Intolerancija na histamin je rezultat neravnoteže između akumuliranog histamina i kapaciteta histaminske razgradnje, pa tako konzumiranje određene hrane i pića, kao što su pizza, riba, vino, pivo, te mnogih drugih namirnica, predstavlja neugodno iskustvo. Izbjegavanje hrane i pića koji sadrže histamin glavni je oblik prevencije u slučaju intolerancije histamina, a novo korisno rješenje su nadomjestci DAO-a.

Histamine intolerance

SUMMARY Food intolerance is a non-immunologically mediated, non-toxic, adverse reaction to food. The expression histamine intolerance is used to describe symptoms including diarrhoea, hypotension, headache, itching and flushing, which occur after ingestion of histamine-rich food, such as fish, wine, sausages, sauerkraut, cheese and tomatoes. Levels of histamine in food depend on ripening process and freshness degree. The longer the food is stored and left to ripen, the higher the histamine content will be in the food. Consequently, people with food hypersensitivity or food intolerance will suffer more discomfort. Diamine oxidase (DAO) supplement is a useful solution to intolerance problems, as it is intended for patients diagnosed with food intolerance that is not mediated by immunological mechanisms. This food supplement is clinically verified and regulates histamine level in the body, as opposed to antihistamine agents, which act only by blocking histamine activity.

KEY WORDS diamine-oxidase; dietary supplements; food hypersensitivity; histamine

LITERATURA

1. Fogel WA, Lewinski A, Jochem J. Histamine in food: is there anything to worry about? *Biochem Soc Trans* 2007; 35(Pt 2):349-52.
2. Ortolani C, Pastorello EA. Food allergies and food intolerances. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006; 20(3):467-83.
3. Maintz L, Novak N. Histamine and histamine intolerance. *Am J Clin Nutr* 2007;85:1185-96.
4. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK. Farmakologija. 5. izd. Zagreb: Golden marketing-Tehnička knjiga, 2006.
5. 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(5):305-11.

ADRESA ZA DOPISIVANJE

Dr. sc. Darija Vranešić Bender, dipl. ing.
Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju, Centar za kliničku prehranu
Klinika za unutrašnje bolesti, KBC Zagreb – Rebro
Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb
E-mail: dvranesic@vitamini.hr
Telefon: +385 1 2367 730