

HISTAMIN – POGLED IZ DRUGOG UGLA

HISTAMINE – DIFFERENT POINT OF VIEW




Jasmina Jocić Stojanović¹, Zorica Živković^{2,3}, Andreja Prijić³

¹Pedijatrijska ordinacija „Dečji svet“, Beograd, Srbija

²Farmaceutski fakultet u Novom Sadu, Univerzitet Privredna akademija, Novi Sad, Srbija

³Bolnica za dečje plućne bolesti i TB, KBC „Dr Dragiša Mišović –Dedinje“, Beograd, Srbija

ORCID iD: Jasmina Jocić Stojanović
Zorica Živković
Andreja Prijić

 N/A
 <https://orcid.org/0000-0003-0363-3578>
 N/A

Sažetak

Iako je prva asocijacija na histamin alergijska reakcija, dešavanja u organizmu posredovana ovim biogenim aminom ne moraju uvek biti u vezi sa alergijom. Akumulacija egzogeno unetog histamina u organizam, koja premašuje mogućnosti njegove eliminacije može biti uzrok simptoma kao što su: rinitis, glavobolja, gastrointestinalni simptomi, palpitacije, urtikarija i svrab. Ovo stanje poznato je kao histaminska intolerancija i najčešće je trigerovano hranom bogatom histaminom, alkoholnim pićima i lekovima koji oslobađaju histamin i/ili blokiraju diamin oksidazu, glavni enzim uključen u metabolizam unetog histamina. Ovo stanje poremećenog balansa između unetog histamina i mogućnosti njegove eliminacije može biti povezano sa sniženom aktivnošću diamin oksidaze. Zbog preplitanja simptoma sa drugim kliničkim entitetima, pre svega alergijom, i nepostojanja specifičnog dijagnostičkog testa kojim se potvrđuje ovo stanje, dijagnoza histaminske intolerancije zahteva multidisciplinarni pristup koji će najpre isključiti ostale moguće uzroke, a zatim sprovođenjem niskohistaminske dijeta, primenom antihistaminika, suplementacijom diamin oksidaze, minerala i vitamina dovesti do kontrole simptoma i poboljšanja kvaliteta života pacijenata.

Cljučne reči: egzogeni histamin, diamin oksidaza, histaminska intolerancija

Summary

Although the first association with histamine is an allergic reaction, events in the body mediated by this biogenic amine do not always have to be related to allergy. The accumulation of exogenously introduced histamine in the body, which exceeds the possibilities of its elimination, can be the cause of symptoms such as: rhinitis, headache, gastrointestinal symptoms, palpitations, urticaria and itching. This condition is known as histamine intolerance and is most often triggered by histamine-rich foods, alcoholic beverages, and medications that release histamine and/or block diamine oxidase, the main enzyme involved in the metabolism of ingested histamine. This state of disturbed balance between ingested histamine and the possibility of its elimination may be associated with reduced diamine oxidase activity. Due to the intertwining of symptoms with other clinical entities, primarily allergy, and the absence of a specific diagnostic test that confirms this condition, the diagnosis of histamine intolerance requires a multidisciplinary approach that will first rule out other possible causes, and then by implementing a low-histamine diet, using antihistamines, supplementing diamine oxidase, minerals and vitamins lead to symptom control and improvement in the quality of life of patients.

Keywords: exogenous histamine, diamine oxidase, histamine intolerance

INTOLERANCIJA NA HRANU

Intolerancija na hranu je abnormalni neimunolški odgovor organizma na unetu hranu ili njene komponente u količini koja se normalno toleriše (1). Istraživači sugerišu da intolerancija na hranu pogađa jednu od pet osoba širom sveta, naglašavajući značaj ovog problema (1,2). Žene su pogođene intolerancijom češće nego muškarci, a ova razlika u učestalosti prema polu nije razjašnjena (3).

HISTAMINSKA INTOLERANCIJA

Histaminska intolerancija (HIT) je poznato kliničko stanje, trigerovano hranom bogatom histaminom i/ili alkoholom i/ili lekovima koji oslobađaju histamin ili blokiraju diamin oksidazu (DAO), glavni enzim uključen u metabolizam unetog histamina (4). Histaminska intolerancija se karakteriše akumulacijom histamina do tačke koja premašuje kapacitet organizma da ga eliminiše (5). HIT je opisana početkom 21. veka i od tada interes za histaminsku intoleranciju konstantno raste. U stari-

jim publikacijama, ovaj tip intolerancije označen je izrazom pseudoalergija, enteralna histaminoza ili histaminska preosetljivost. To je stanje poremećenog balansa između histamina oslobođenog iz hrane i sposobnosti organizma da razgradi tu količinu, često udruženo sa sniženom aktivnošću DAO što dovodi do povećanja koncentracije histamina u plazmi i neželjenih reakcija. U pojedinim publikacijama, stanje snižene aktivnosti DAO označeno je kao DAO deficijencija. DAO deficijencija predstavlja podgrupu u populaciji HIT. Ona može biti genetske, patološke ili farmakološke prirode (6). HIT treba razlikovati od situacije gde postoji normalna sposobnost enzima za degradaciju histamina, a u organizam se unosi velika količina histamina, hranom bogatom histaminom (najčešće riba) i javljaju se simptomi posredovani histaminom, ovakvo stanje naziva se histaminska intoksikacija. Prosečan sadržaj histamina u hrani koji izaziva histaminsku intoksikaciju je 1100mg/kg namirnica i 98% slučajeva intoksikacija nastaje usled konzumiranja ribe. Procenjuje se da je prevalencija HIT oko 1% širom sveta, a oko 80% pacijenata su odrasli. Kod dece je moguće da je stopa postavljanja dijagnoze HIT niža jer deca jedu ređe ribu, sir i fermentisane

kobasice nego odrasli, a simptomi nisu dovoljno jasno ispoljeni da bi se postavila dijagnoza HIT (7).

BIOAKTIVNI AMINI

Histamin je bioaktivni amin koji se sintetizira u procesu dekarboksilacije od prekursora, histidina, koji je esencijalna amino-kiselina (8). Histamin je pretežno produkt mast ćelija i bazofila, uskladišten u mnogim tkivima i oslobađa se pod uticajem imunoloških i neimunoloških signala (9). Histamin je prisutan u različitoj hrani u varijabilnim koncentracijama, koja je glavni egzogeni izvor ovog jedinjenja (10). Glavni put stvaranja histamina u hrani je dekarboksilacija histidina dejstvom L-histidin dekarboksilaze, enzima bakterijskog porekla (11,12). Osim histamina, hrana može da sadrži i druge biogene amine, npr tiramin, putrescin i kadaverin, koji nastaju enzimskom deaminacijom aminokiselina tirozin, ornitin i lizin (10,13). Akumulacija ovih jedinjenja u hrani rezultat je transformacije aminokiselina pod uticajem mikroorganizama i zavisi od različitih faktora, kao što su dostupnost prekursora aminokiselina i uslova sredine koji pogoduju rastu i/ili aktivnosti bakterijske dekarboksilaze (10,13,14). Ova reakcija dekarboksilacije zapravo je strategija preživljavanja mikroorganizama u kiseloj sredini, takođe i alternativni izvor metaboličke energije u situacijama kada dostupnost supstrata nije optimalna (7,15). Formiranje biogenih amina u hrani zahteva dostupnost slobodnih aminokiselina, prisustvo dekarboksilaza-pozitivnih mikroorganizama, i uslove koji omogućavaju rast bakterija i aktivnost dekarboksilaze. Slobodne amino kiseline mogu biti ili prisutne u hrani kao takvoj ili oslobođene u procesu proteolize tokom obrade ili čuvanja hrane (16). Hrana bogata ostalim biogenim aminima može uzrokovati kompetitivnu inhibiciju DAO, prevazilazeći nivo histamina koji se uobičajeno toleriše, dovodeći do HIT (6,9). DAO može da degradira putrescin, histamin i kadaverin. Kadaverin ili putrescin u ovoj hrani je u konkurenciji sa histaminom za vezujuća mesta na DAO, inhibišući degradaciju histamina pomoću DAO (17).

HRANA I HIT

Hrana koja može da uzrokuje HIT prikazana je u Tabeli 1 (18).

Tabela 1. Hrana koja može da uzrokuje HIT

Table 1 Food that can cause HIT

Hrana bogata histaminom	Riba, kiseli kupus, dimljeni proizvodi od mesa i sirevi
Hrana koja dovodi do oslobađanja histamina	Citrusno voće, papaja, jagode, belanac, čokolada, lešnici, riba, svinjetina, sir, fermentisane kobasice, zelene paprike, pšenične klice i pasulj
Hrana koja je kompetitivni inhibitor DAO	Riba, fermentisane kobasice i kiseli kupus

Osim hrane različite vrste alkoholnih pića bogate su histaminom: belo i crveno vino, pivo i šampanjac (18).

LEKOV I HIT

Bilo da povećavaju oslobađanje histamina, ili inhibiraju DAO, različiti lekovi takođe, mogu uticati na pojavu tegoba koje su u vezi sa HIT ili indukovati HIT, Tabela 2 (19,20). Približno

20% Evropljana uzima DAO-inhibišuće lekove redovno, što značajno povećava potencijalnu mogućnost neželjenih efekata unetog histamina (21).

Tabela 2. Lekovi koji utiču na diamin oksidazu i/ili histamin.

Table 2 Drugs that affect diamine oxidase and/or histamine.

Lek	Generičko Ime
Analgetici	Acetilsalicilna kiselina, Metamizol, Morfijum, Nesteroidni antiinflamatorni lekovi, Petidin
Antiaritmici	Propafenon
Antibiotici	Cefuroxim, Cefotiam, Isoniazid, Pentamidin, Klavulanska kiselina, Hlorokin
Antidepresivi	Amitriptilin
Antigljivični	Pentamidin
Antihipertenzivi	Verapamil, Alprenolol, Dihidralazin
Antihipotenzivi	Dobutamin
Antimalariji	Hlorokin
Bronholitici	Aminofilin
Citostatici	Ciklofosamid
Diuretici	Amilorid
Antagonisti H2 receptora	Cimetidin
Lokalni anestetici	Prilokain
Antiemetici	Metoklopramid
Mukolitici	Acetilcistein, Ambroksol
Miorelaksanti	Pankuronium, Alkuronium, D-Tubokurarin
Anestetici	Tiopental
Radiološka kontrastna sredstva	
Vitamini	Askorbinska kiselina, Tiamin (B1)

GASTROINTESTINALNI TRAKT I HIT

Oštećenja intestinalne flore mogu takođe dovesti do povećanja nivoa histamina. Neke bakterije, izgleda da sintetiziraju i sekretuju histamin (22). 2022. godine, objavljeni su rezultati studije kojom je obuhvaćeno 26 ispitanika od kojih je 13 imalo dijagnozu histaminske intolerancije. Kod svih učesnika u studiji analiziran je sastav crevne mikrobiote. Rezultati ispitivanja pokazali su da je u grupi ispitanika sa dijagnozom HIT zastupljenost bakterija korisnih za zdravlje creva kao što su *Prevotellaceae*, *Ruminococcus*, *Faecalibacterium* i *Faecalibacterium prausnitzii* značajno niža, dok je zastupljenost bakterija koje sekretuju histamin značajno viša uključujući rodove *Staphylococcus* i *Proteus*, kao i nekoliko neidentifikovanih rodova koji pripadaju porodici *Enterobacteriaceae* i vrste *Clostridium perfringens* i *Enterococcus faecalis* (23).

Genetska ekspresija DAO je pretežno u tankom crevu, ascedentnom kolonu, placenti i bubrezima. Aktivnost DAO, kako je to pokazano na pacovima, raste od duodenuma ka ileumu i lokalizovana je u crevnim resicama. Sintetiziraju je zreli enterociti i konstantno se oslobađa iz crevne sluznice u creva i krvotok tokom procesa varenja (24). Deficit DAO pronađen je kod dece koja su na terapiji ciklofosamidom, kod pedijatrijskih pacijenata sa neuroblastomom, kod celijakije, akutnog gastroenteritisa i prolognirane dijareje. Ne postoje direktni dokazi da histamin u ishrani majki koje doje mogu izazvati histaminsku intoleranciju kod dece. S druge strane, porast biogenih amina uključujući i histamin zabeležen je kada se dojiljama dijagnostikuje mastitis. Do danas, najraniji uzrast u kome su evidentirani simptomi HIT je 6 meseci, što se najverovatnije poklopilo sa uvođenjem nemlečne ishrane (7).

SIMPTOMI HIT

Histaminska intolerancija dovodi do simptoma, kao što su rinis, glavobolja, gastrointestinalni simptomi, palpitacije, urtikarija i svrab (25). Simptomi HIT mogu se svrstati u četiri kategorije koje uključuju gastrointestinalne, kardiovaskularne, respiratorne i kožne smetnje. Najčešći simptom kod HIT pacijenata u 90% slučajeva je nadimanje. Ostali česti gastrointestinalni simptomi su: postprandijalna punoća i dijareja (>70% pacijenata), abdominalni bol (>65%), i zatvor (55%). Gastrointestinalni simptomi su najzastupljeniji kod pedijatrijskih pacijenata sa HIT. Ovi simptomi su hronični, difuzni abdominalni bol, diareja, povraćanje i nadimanje (7).

Schnedl i sar. su u svojoj publikaciji iz 2021. godine prikazali upitnik koji je obuhvatio 23 simptoma HIT svrstane u 4 osnovne kategorije: gastrointestinalni (bol u truhu, intestinalne kolike, nadimanje, proliv, zatvor, mučnina, podrigivanje, povraćanje, postprandijalna punoća), kožni (svrab, crvenilo, natečenost, crvenilo očnih kapaka), kardiovaskularni (glavobolja, vrtoglavica, palpitacije, kolaps, hipotenzija), respiratorni (bronhospazam, curenje i zapušeni nos, kijanje), radi evaluacije pacijenata sa suspektom histaminskom intolerancijom (24). Iako ne postoje dovoljno kvalitetne naučne studije, koje bi podržale njihovu upotrebu, postoje brojni nevalidirani upitnici za dijagnozu HIT (26).

DIJAGNOZA I TERAPIJA HIT

Dijagnostikovanje HIT je teško, te se na početku moraju isključiti stanja koja imaju simptome koji se preklapaju sa histaminskom intolerancijom. Za sada ne postoji konsenzus o jedinstvenom dijagnostičkom pristupu niti specifični testovi kojima se neposredno može postaviti dijagnoza histaminske intolerancije. Najčešće se koriste kožni prik test, gde se kod osoba sa HIT crvenilo na mestu histaminske kontrole zadržava duže nego kod zdravih individua sugerišući ograničene kapacitete za eliminaciju histamina iz organizma, provokacioni test histaminom, kojim se određuje doza histamina, koja kod pojedinca dovodi do okidanja simptoma, uobičajeno zdrave osobe tolerišu dozu od 75 mg histamina, zatim određivanje fekalnog histamina, čije vrednosti nisu sasvim pouzdane zbog sposobnosti crevne mikrobiote da proizvodi histamin, genetska ispitivanja. Postoji nekoliko testova kojima se detektuje DAO insuficijencija, ali je njihov značaj upitan (5). U ovom trenutku, pozitivan klinički efekat dijeta sa redukovanim unosom histamina je najznačajniji dijagnostički kriterijum. Osnovu terapijskog pristupa ovom stanju predstavlja niskohistaminska dijeta. Ostale terapijske opcije kao što su DAO suplementacija, primena antihistaminika ili probiotika smatraju se komplementarnim delom terapije (27).

U prilog ovim tvrdnjama govori i istraživanje koje su u trajanju od 3.5 godine sproveli Mušič E. i sar., a u koje je uključeno je 316 ispitanika sa kliničkom sumnjom na HIT i 55 zdravih kontrolnih ispitanika. Serumski DAO aktivnost je merena kvantitativnim enzimskim imunoesej testom. Dvadeset pacijenata sa značajno redukovanom aktivnošću DAO sproveli su dijetu bez histamina 6-12 meseci, nakon čega je kod njih, ponovo određivana aktivnost DAO. Rezultati ove studije su pokazali da je aktivnost DAO značajno niža kod interventne grupe pacijenata nego kod kontrolnih ispitanika. Zapravo, 54 pacijenta je imalo značajno redukovanu aktivnost serumske DAO, i oni su imali simptome zahvatanja kože, gastrointestinalnog trakta, respiratornog sistema i očiju. Kod svih 20 paci-

jenata sa izrazito redukovanom aktivnošću DAO, glavni klinički simptomi tipični za histaminsku intoleranciju nestali su nakon sprovođenja dijeta bez histamina, a aktivnost serumske DAO značajno je porasla. Autori su zaključili da je određivanje aktivnosti serumske DAO korisno oruđe u dijagnostikovanju HIT, kao i benefit sprovođenja dijeta bez histamina (28).

ZAKLJUČAK

Histaminska intolerancija je kompleksno stanje, čije manifestacije su posledica različitih patofizioloških mehanizama ili njihove kombinacije, što uzrokuje varijabilnost simptoma kod iste osobe nakon sličnih stimulanasa. Unošenje hrane bogate histaminom ili alkohola ili lekova koji oslobađaju histamin ili smanjuju aktivnost DAO kod pacijenata sa HIT može uzrokovati dijareju, glavobolju, rinokonjuktivitis, bronhospazam, hipotenziju, aritmije, urtikariju, svrab, crvenilo kože i druge simptome. U dijagnostici HIT potrebno je najpre eliminisati ostale moguće uzročnike ovih simptoma, što zahteva vreme i multidisciplinarni pristup. U terapiji HIT zlatni standard je niskohistaminska dijeta. Suplementacija DAO, antihistaminici, probiotici, suplementacija mineralima i vitaminima kao što su bakar, cink, vitamin C, vitamin B6 predstavlja uz dijetu deo terapijskog pristupa pacijentima sa HIT. Potrebna su dodatna naučna istraživanja koja će pomoći u definisanju, dijagnostici i kliničkom pristupu ovom stanju.

Literatura

1. Tuck CJ, Biesiekierski JR, Schmid-Grendelmeier P, Pohl D. Food Intolerances. *Nutrients*. 2019;11(7):1684. doi: 10.3390/nu11071684
2. Crowe SE. Food Allergy Vs Food Intolerance in Patients With Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2019;15(1):38-40. PMID: 30899207.
3. Affy SM, Pali-Schöll I. Adverse reactions to food: the female dominance - A secondary publication and update. *World Allergy Organ J*. 2017;10(1):43. doi: 10.1186/s40413-017-0174-z
4. Manzotti G, Breda D, Di Gioacchino M, Burastero SE. Serum diamine oxidase activity in patients with histamine intolerance. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2016 Mar;29(1):105-11. doi: 10.1177/0394632015617170
5. Jochum C. Histamine Intolerance: Symptoms, Diagnosis, and Beyond. *Nutrients*. 2024;16(8):1219. doi: 10.3390/nu16081219
6. Comas-Basté O, Sánchez-Pérez S, Veciana-Nogués MT, Latorre-Moratalla M, Vidal-Carou MDC. Histamine Intolerance: The Current State of the Art. *Biomolecules*. 2020;10(8):1181. doi: 10.3390/biom10081181
7. Nazar W, Plata-Nazar K, Sznurkowska K, Szlagatys-Sidorkiewicz A. Histamine Intolerance in Children: A Narrative Review. *Nutrients*. 2021;13(5):1486. doi: 10.3390/nu13051486
8. EFSA Panel on Biological Hazards. Scientific Opinion on risk based control of biogenic amine formation in fermented foods. *EFSA J*. 2011;9:2393. doi: 10.2903/j.efsa.2011.2393
9. Maintz L, Novak N. Histamine and histamine intolerance. *Am J Clin Nutr*. 2007 May;85(5):1185-96. doi: 10.1093/ajcn/85.5.1185.
10. Bover-Cid S, Latorre-Moratalla ML, Veciana-Nogués MT, Vidal-Carou MC. *Encyclopedia of Food Safety*. Volume 2. Elsevier; Amsterdam, The Netherlands: 2014. Processing Contaminants: Biogenic Amines; pp. 381-391.
11. Vidal-Carou MC, Veciana-Nogués MT, Latorre-Moratalla ML, Bover-Cid S. Biogenic Amines. Risks and Control. In: Toldrá F., Hui Y., Astiasarán I., Sebranek J., Talon R., editors. *Handbook of Fermented Meat and Poultry*. John Wiley & Sons, Ltd.; Oxford, UK: 2014. pp. 413-428. doi: 10.1002/9781118522653.ch47
12. Doeun D, Davaatseren M, Chung MS. Biogenic amines in foods. *Food Sci Biotechnol*. 2017;26(6):1463-1474. doi: 10.1007/s10068-017-0239-3
13. Gardini F, Özogul Y, Suzzi G, Tabanelli G, Özogul F. Technological Factors Affecting Biogenic Amine Content in Foods: A Review. *Front Microbiol*. 2016 Aug 12;7:1218. doi: 10.3389/fmicb.2016.01218
14. Latorre-Moratalla ML, Bover-Cid S, Bosch-Fusté J, Vidal-Carou MC. Influence of technological conditions of sausage fermentation on the aminogenic activity of *L. curvatus* CTC273. *Food Microbiol*. 2012;29(1):43-8. doi: 10.1016/j.fm.2011.08.004

15. Russo P, Spano G, Arena MP, Capozzi V, Fiocco D., et al. Are consumers aware of the risks related to biogenic amines in food. *Curr Res Technol Edu Top Appl Microbiol Microb Biotechnol*. 2010;1087–1095.
16. Grosman N. Histamine: Biology and medical aspects. *Oncology*. 2004;359. doi: 10.1159/isbn.978-3-8055-7715-1
17. Sattler J, Lorenz W, Kubo K, Schmal A, Sauer S, Lüben L. Food-induced histaminosis under diamine oxidase (DAO) blockade in pigs: further evidence of the key role of elevated plasma histamine levels as demonstrated by successful prophylaxis with antihistamines. *Agents Actions*. 1989;27(1-2):212-4. doi: 10.1007/BF02222242
18. Zhao Y, Zhang X, Jin H, Chen L, Ji J, Zhang Z. Histamine Intolerance-A Kind of Pseudoallergic Reaction. *Biomolecules*. 2022;12(3):454. doi: 10.3390/biom12030454
19. 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(3):427-433. doi: 10.5217/ir.2018.00152
20. Maintz L, Bieber T, Novak N. Histamine intolerance in clinical practice. *Dtsch Arztebl*. 2006;103:3477–3483.
21. 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(3-4):91-4. doi: 10.1007/BF01983109
22. Linares DM, Martín MC, Ladero V, Alvarez MA, Fernández M. Biogenic amines in dairy products. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2011;51(7):691-703. doi: 10.1080/10408398.2011.582813
23. 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(9):1774. doi: 10.3390/nu14091774
24. Schnedl WJ, Enko D. Histamine Intolerance Originates in the Gut. *Nutrients*. 2021;13(4):1262. doi: 10.3390/nu13041262
25. Kofler L, Ulmer H, Kofler H. Histamine 50-skin-prick test: a tool to diagnose histamine intolerance. *ISRN Allergy*. 2011;2011:353045. doi: 10.5402/2011/353045
26. Mayo-Yáñez M, Díaz-Díaz A, Calvo-Henríquez C, Chiesa-Estomba C, Figueroa A, Martín-Martín CS. Usefulness of the histamine intolerance assessment questionnaire for diagnosis. *Rev Française D'Allergologie* 2021;61:87–91. doi: 10.1016/j.reval.2020.10.002
27. Hakl R, Litzman J. Histaminová intolerance [Histamine intolerance]. *Vnitř Lek*. 2023 Winter;69(1):37-40. Czech. doi: 10.36290/vnl.2023.005
28. Mušič E, Korošec P, Šilar M, Adamič K, Košnik M, Rijavec M. Serum diamine oxidase activity as a diagnostic test for histamine intolerance. *Wien Klin Wochenschr*. 2013;125(9-10):239-43. doi: 10.1007/s00508-013-0354-y