

# Histaminska intoleranca

## Histamine intolerance

Eva Uršič Plaznik<sup>1,2</sup>, Darko Siuka<sup>\*2,3</sup>

<sup>1</sup>Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

<sup>2</sup>Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

<sup>3</sup>Klinični oddelek za gastroenterologijo in hepatologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana

Slovenian Journal of Digestive Diseases / Gastroenterolog 2023; 1: 57–63

**Ključne besede:** histaminska intoleranca, histamin, diaminooksidaza, DAO, eliminacijska dieta

**Keywords:** histamine intolerance, histamine, diamine oxidase, DAO, elimination diet

### IZVLEČEK

Histaminska intoleranca je psevdoalergijska motnja, povezana z motenim metabolizmom histamina, ki je posledica nesorazmerja med zaužitim histaminom ter zmožnostjo njegove razgradnje. Zaradi nespecifičnih simptomov in znakov jo je težko razlikovati od široke palete drugih obolenj, ki se kažejo s podobno klinično sliko. Pri sumu na histaminsko intoleranco je na voljo malo zanesljivih diagnostičnih metod in malo dokazano učinkovitih možnosti zdravljenja, veliko vprašanj pa ostaja odprtih tudi na področju diete, prehranskih dodatkov ter drugih možnih načinov zdravljenja.

### ABSTRACT

Histamine intolerance is a pseudo-allergic disorder associated with disturbed histamine metabolism, resulting in a disproportion between ingested histamine and the ability to break it down. Due to the non-specific symptoms and signs, it is difficult to distinguish it from a wide range of other gastrointestinal disorders that present with a similar clinical picture. When histamine intolerance is suspected, there are few reliable diagnostic methods available and few proven effective treatment options. Many questions remain open also in the field of nutrition, nutritional supplements and other possible treatment methods.

\*asist. Darko Siuka, dr. med.

Klinični oddelek za gastroenterologijo in hepatologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana, Japljeva 2, 1000 Ljubljana  
Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

E-pošta: darko\_siuka@yahoo.com

## UVOD

V klinični praksi se v gastroenterološki ambulanti skoraj vsakodnevno srečujemo s pacienti, ki navajajo simptomatiko po uživanju hrane, vendar teh težav velikokrat ne uspemo jasno objektivno diagnosticirati (1). Pri neugodnih reakcijah po uživanju hrane gre velikokrat bolj za subjektivne občutke kot za objektivno dokazljive bolezni (2). Intoleranca za hrano je nenormalen neimunski odziv po zaužitju hrane (oz. njene posamezne komponente) v količini, ki je pri zdravih posameznikih tolerirana brez težav (1).

Histaminska intoleranca (HIT) je relativno svež pojem, ki v zadnjih letih pomembno pridobiva na zanimanju. V smislu terminologije bi bil pravilnejši izraz 'sum na neugodne reakcije po zaužitju histamina' (2). Šlo naj bi za večplastno psevd alergijsko motnjo, povezano z motenim metabolizmom histamina, ko se pojavi nesorazmerje med zaužitim histaminom ter zmožnostjo njegove razgradnje (3, 4). Zanesljivih dokazov za povezavo med zaužitim histaminom v majhnih količinah in ponovljivimi simptomi je malo oz. so kontradiktorni. Večje količine histamina povzročijo zastrupitev tudi pri zdravih posameznikih. V teh primerih ne gre za histaminsko intoleranco, saj se na velike količine histamina odzovejo vsi in gre za fiziološki pojav (2). Zaradi nespecifičnih simptomov in znakov je histaminsko intoleranco težko razlikovati od široke palete drugih obolenj, ki se kažejo s podobno klinično sliko (1, 5).

Pri obravnavi pacientov s sumom na histaminsko intoleranco je na voljo malo zanesljivih diagnostičnih metod, poleg tega pa tudi malo dokazano učinkovitih možnosti zdravljenja. Laboratorijski kazalci, kot je npr. določanje serumske diamino oksidaze (DAO), ne dajejo prepričljive diagnoze. Tudi s provokacijskimi testi se simptomatiko težko izzove, kar postavi pod vprašaj pomen klinične slike pri postavitvi diagnoze. Tako v praksi pogosto že sam sum na HIT vodi v stroge eliminacijske diete, kar pomembno negativno vpliva na kvaliteto življenja. Pacienti se velikokrat držijo bolj restriktivnih diet, kot bi bilo potrebno (2).

Glede na to, da se tudi pri nas srečujemo z vse več pacienti, ki navajajo simptome, ki bi jih lahko pripisali histaminski intoleranci, bomo v tem prispevku predstavili trenutno razpoložljive možnosti za obravnavo takšnih bolnikov.

## HISTAMIN – SINTEZA, FUNKCIJE TER POTI RAZGRADNJE

Histamin je biogeni amin, ki učinkuje pretežno lokalno, preko štirih receptorjev: preko H1 receptorjev povzroči širjenje žil, oženje dihalnih poti in srbež, preko H2 receptorjev uravnava izločanje želodčne kisline, preko H3 receptorjev uravnava ritem spanja in budnosti ter preko H4 receptorjev modulira imunski sistem. Histamin, ki se tvori endogeno, je shranjen pretežno v mastocitih in bazofilcih (2). Izloča se preko dveh poti razgradnje: metilacija s histamin N-metiltransferazo (HNMT) in oksidativna razgradnja z diamino oksidazo (DAO). HNMT deluje intracelularno v večini tkiv, medtem ko DAO deluje izvencelularno, nahaja se v črevesju, ledvicah in placenti (2, 5).

## VNOS HISTAMINA S HRANO

Poleg endogene sinteze je možen tudi vnos histamina s hrano. Za živila, bogata s histaminom, veljajo ribe in morski sadeži, starana oz. fermentirana hrana (suhe mesnine, sir, vložena hrana), nekatera zelenjava (špinača, jajčevci, paradižnik itd.) (5). Potrebno pa se je zavedati, da je količina histamina v določenem živilu odvisna od tega, kako je posamezno živilo sveže, koliko časa je trajalo shranjevanje in koliko procesiranje – tako so lahko v isti vrsti živila količine histamina zelo različne (2). Za nastanek biogenih aminov so potrebne aminokisliline, ki so lahko že prisotne v živilu, lahko pa nastanejo med procesom proteolize med shranjevanjem živila. Histidin, ki je ključen pri sintezi histamina, nastaja z avtolitskimi ali bakterijskimi procesi, tako so velike količine histamina prisotne pri živilih, pridobljenih s pomočjo mikrobne fermentacije (1, 5). Med pomembnejšimi biogenimi amini v živilih so še tiramin, putreskin in kadaverin. V kontekstu obravnave HIT moramo biti pozorni predvsem na tiramin, ki ga vsebujejo določeni siri in

Tabela 1. Simptomi in diferencialne diagnoze pri pacientih s sumom na HIT (povzeto po priporočilih DGAKI, GPA, SGAI in ÖGAI, 2021)

Simptomi	Diferencialne diagnoze/diagnoza
Pordelost (ang. flush)	Nevroendokrini tumorji, mastocitoza
Srbež	Urtikarija, pruritus sine materia, pruritus
Slabost/bruhanje	Ulkus želodca, ulkus dvanajstnika
Driska in bolečine v trebuhu	KVČB, motnje v metabolizmu sladkorjev (lahktozna intoleranca, fruktozna intoleranca), celiakija, mastocitoza
Rinitis	Alergijski in nealergijski rinitis
Dispneja, spremenjen glas	Alergijska in nealergijska astma
Padeč krvnega tlaka, omotica, tahikardija	Anafilaksija, mastocitoza

lahko pri občutljivih ljudeh izzove migrenske glavobole. Poleg tega se lahko drugi biogeni amini vpletajo v metabolizem histamina (putreskin, kadaverin) (1).

Večje količine zaužitega histamina lahko tudi zdravilnih ljudeh povzročijo zastrupitev. Blage zastrupitve so bile opisane po zaužitju nad 100 mg histamina, težje pa nad 1000 mg. Količina toleriranega histamina je odvisna tudi od živila, v katerem je zaužit, npr. v siru se prenaša bolje kot v pokvarjenih ribah (tuna, skuša). Take zastrupitve so posledica zaužitja prevelike količine histamina in v teh primerih ne gre za histaminsko intoleranco, saj se na velike količine histamina odzovejo vsi posamezniki in gre za fiziološki pojav (2).

## SIMPTOMI IN DIFERENCIALNE DIAGNOZE

Histamini receptorji se nahajajo v številnih organih, zato je tudi simptomatika, ki jo domnevno sproža histamin, zelo raznolika in kompleksna. Lahko se pojavijo srbež, rdečina, postprandialne bolečine v trebuhu, navzea, bruhanje, driska, konstipacija, glavobol in drugi simptomi (2, 5). Srbež ter rdečina kože sta najbolj klasična, pogosti so tudi gastrointestinalni simptomi, kardiorespiratorni simptomi, kot so hipotenzija, omotica ali tahikardija, pa so nekoliko redkejši (2). Le v primeru občasnega pojava simptomatike v povezavi s hrano (v minutah, do urah), posumimo na

intoleranco na hrano (2). Pri obravnavi pacientov s sumom na HIT je ključnega pomena izključitev drugih obolenj. Nespecifična klinična slika nas usmeri v različne diferencialne diagnoze (1, 2, 5):

- kožne bolezni, kot je npr. (kronična) urtikarija
- bolezni prebavil, predvsem kronične vnetne črevesne bolezni, sindrom razdražljivega črevesja, motnje presnove ogljikovih hidratov (npr. intoleranca na laktozo, malabsorpcija fruktoze), celiakija, okužba s *H. Pylori*, eozinofilni gastroenteritis, GERB
- mastocitoza
- alergijske bolezni,
- nevroendokrine tumorje in druga stanja

## VZROKI ZA POJAV HISTAMINSKE INTOLERANCE

Predvidevajo, da naj bi bila HIT povezana z motenim delovanjem encimov, ki sodelujejo pri razgradnji histamina, največ se govori o DAO. Vendar pa nadzorovanih študij, ki bi jasno potrdile, da je pomanjkanje oz. nedelovanje encima vzrok za pojav neugodnih učinkov po histaminu pri občutljivih posameznikih, ni. Poleg tega histamina ne razgrajuje le DAO, ampak tudi histamin-N-metil-transferaza (HNMT) (2).

Razvoj simptomatike HIT ni povsem jasno razložen, najverjetneje ga povzroča multifaktorsko delo-

vanje več dejavnikov. Med možnimi vzroki za razvoj HIT so:

- **genetski vzroki:** vzrok HIT bi lahko bil v enonukleotidnih polimorfizmih (SNP – ang. single nucleotide polymorphism) na genu DAO. Tudi SNP v promotorski regiji naj bi zmanjšali ekspresijo gena DAO (5). Nekateri viri navajajo tudi možno povezavo med mutacijami v genih za DAO in HNMT ter drugimi boleznimi, kot so neoplastična obolenja, nutritivne alergije, celiakija, KVČB, adenomi kolona in druga obolenja prebavil (5, 6, 7).
- **Alkohol:** Na zmanjšano razgradnjo histamina lahko vplivajo številni dejavniki, med drugim sočasno zaužitje alkohola, saj so pri obeh substancah vključeni isti razgradni encimi (2, 8). Alkohol (predvsem rdeče vino) naj bi spodbudil tudi sproščanje endogenega histamina. (5) Sicer zanesljivih dokazov o obstoju ‘sproščevalcev’ histamina v živilih, niti o njihovem kliničnem pomenu pri pacientih s sumom na HIT, še nimamo (2).
- **Zdravila:** Nekatera zdravila naj bi se vpletala v delovanje encimov, ki sodelujejo pri razgradnji histamina, predvsem DAO. Omenjajo se acetilcistein, metamizol, verapamil, metronidazol in metoklopramid, so si pa podatki trenutno razpoložljivih raziskav nekoliko nasprotujoči, zato bodo v prihodnje na tem področju potrebne dodatne raziskave (2, 5, 9, 10).
- **Hrana** (glejte poglavje ‘Vnos histamina s hrano’)
- **Disbioza črevesne flore:** Schink in sod. so ugotovili določene posebnosti v črevesni flori med pacienti s HIT v primerjavi s kontrolno skupino. Pacienti s HIT naj bi imeli tudi slabšo funkcijo črevesne bariere (11).
- **Malnutricija:** vodi v pomanjkanje encimskih kofaktorjev vitamina C, bakra, vitamina B6 (1, 12).

## DIAGNOSTIKA

Zaenkrat nimamo na voljo zanesljivih diagnostičnih testov, diagnoza temelji predvsem na anamnezi in izključitvi drugih vzrokov (2, 5). V literaturi se poleg teh omenjajo še spodaj opisani diagnostični postopki:

**Merjenje DAO v serumu:** DAO sodeluje pri razgradnji histamina (4, 5). Glede na smernice DGAKI, GPA, SGAI in ÖGAI, meritev DAO v serumu ni zanesljiv diagnostični postopek za potrditev HIT. Rezultati več študij namreč kažejo, da so vrednosti DAO prizadetih in zdravih posameznikov primerljive (2, 13). Na drugi strani pa nekateri drugi viri DAO navajajo kot dober diagnostični postopek pri obravnavi pacientov s HIT. V nekaterih raziskavah so ugotavljali nižjo vrednost DAO med pacienti s simptomatiko HIT (3, 5). V retrospektivni študiji, objavljeni letos, Cucca in sod. navajajo, da lahko z merjenjem DAO identificiramo paciente s hujšo simptomatiko ter tiste, pri katerih pričakujemo boljši odgovor na eliminacijsko dieto. Potrebna bi bila sicer validacija ugotovitev v večji kohortni skupini za prenos teh podatkov v klinično prakso (4). Vloga določanja DAO tako zaenkrat še vedno ostaja nejasna, v literaturi so bili doslej objavljeni nasprotujoči si podatki (2, 4).

**Histaminski ‘kožni vbodni test 50’:** Kofler in sod. so l. 2011 objavili študijo, v kateri predlagajo kožno vbodno testiranje s histaminom, pri katerem se po 50-ih minutah ponovno izmeri premer urtike okrog pozitivne kontrole (kožnega vbodnega testa s histaminom). V primeru, da v tem času ostane premer urtike nespremenjen, je možna motena razgradnja histamina (14). Uporabnost te preiskave omejuje dejstvo, da na podlagi kožnih testov težko sklepamo na učinkovitost razgradnje zaužitega histamina v prebavnem traktu (2).

**Meritev encimske aktivnosti v črevesju – intestinalna biopsija:** Glede na to, da je pri HIT pomembno izključiti diferencialne diagnoze, je v primeru gastrointestinalnih simptomov pogosto indicirana gastroenterološka diagnostika, ki (lahko) vključuje endoskopijo z biopsijami (5). Analiza encimske aktivnosti (DAO in mogoče HNMT) v črevesni sluznici bi bila potencialno lahko še najbolj zanesljiva, saj je gastrointestinalni trakt med ključnimi organi pri razgradnji eksogenega histamina. Glede na doslej razpoložljive podatke iz serumske DAO namreč pri ljudeh ne moremo sklepati o njeni aktivnosti v črevesni sluznici. Potrebno se je tudi zavedati, da poleg DAO hista-

min razgrajuje tudi HNMT (2). Trenutno je objavljenih malo študij o diagnostiki HIT s pomočjo biopsije prebavil. Za vrednotenje specifičnosti in senzitivnosti preiskave ter za prihodnjo uporabo v klinični praksi bi bile potrebne nadaljnje raziskave (1, 2, 5).

**Histamin v vzorcih blata:** Nekatere bakterije v črevesni mikrobioti, npr. laktobacili, proizvajajo velike količine histamina, vendar merjenje histamina v blatu zaenkrat ne velja za zanesljiv diagnostični postopek (1, 2).

**Koncentracija histamina v plazmi:** Tudi določanje nivoja histamina v plazmi se doslej ni pokazalo kot dobra diagnostična metoda za HIT. Giera in sod. so v raziskavi napravili histaminske provokacije in provokacije s placebom na zdravih preiskovancih in na tistih s sumom na HIT. Izsledki niso pokazali rezultatov med simptomatsko ter kontrolno skupino, oz. med aplikacijo histamina v primerjavi s placebom, ki bi nudili možnost nadaljnje uporabe v klinični praksi (2, 15). Tudi Wöhrle in sod. navajajo, da je 75 mg odmerka histamina izzval simptome tako pri tistih s sumom na HIT, kot tudi pri zdravih posameznikih (16).

**Metilhistamin v urinu:** V l. 2017 je bila predlagana nova neinvazivna diagnostična metoda. Preiskava temelji na določanju histamina ter njegovega metabolita l-metilhistamina v urinu, vendar ta metoda doslej ni bila validirana. Določanje vsebnosti metilhistamina v urinu je potrebno obravnavati zelo kritično, saj raven metilhistamina ni odvisna le od zaužitega histamina, temveč na splošno od diete ter vsebnosti beljakovin v njej. Raven metilhistamina se dvigne tudi ob visoko-proteinski dieti (2).

**Ugotavljanje enonukleotidnih polimorfizmov DAO (in HNMT) gena:** Ugotavljanje genskih napak v DAO in HNMT genih bi lahko pomagalo pri odkrivanju nagnjenosti za HIT. Trenutno poznamo 4 SNPS AOC1 gena, ki predisponirajo HIT. Vzorec za genetske preiskave se lahko pridobi iz krvi oz. ustne sluznice (1, 5).

## **Oralni provokacijski poskus s histaminom – ugotavljanje diagnostičnega praga ali nenamerna intoksikacija?**

Možnost nedvoumne potrditve oz. izključitve diagnoze HIT bi lahko ponudila dvojno slepa, s placebom nadzorovana oralna provokacija s titracijskim pristopom, z jasno določenimi kliničnimi parametri (2). Pri tej metodi pa je potrebno poudariti, da ustaljenih smernic za ravnanje ob neugodni reakciji po zaužitju histamina nimamo, tako, da se je pomembno držati načela aplikacije razumnega odmerka histamina. Idealen odmerek bi bil tak, da ne bi sprožil nobenih simptomov v dovolj velikem vzorcu zdravih oseb, hkrati pa bi pri pacientih s HIT izzval zanje značilno simptomatiko, kot jo opažajo po zaužitju osumljenih živil. V večini doslej objavljenih študij je bilo uporabljenih 75 mg histamina. Ob tej dozi pa so beležili pojav simptomatike tudi pri pomembnem deležu zdravih preiskovancev (15, 16). Ti podatki kažejo na možen subtoksični učinek histamina in pojavi se dvom ali lahko na ta način odkrijemo 'preobčutljive' posameznike. V raziskavi, ki so jo izvedli Komericki in sod., je sicer večina bolnikov jasno odreagirala na histaminski test, vendar pri nobenem reakciji ni bila ponovljiva v dvojno slepih preizkusih, kontroliranih s placebom. Poleg tega so beležili tudi neugodne reakcije po aplikaciji placeba (17). Simptomatika torej ni značilna, pri istem posamezniku se lahko pojavijo različne težave, poleg tega se na histamin lahko odzovejo tudi zdravi preiskovanci. Zaradi navedenih omejitev ter velikega tveganja pri izvajanju preiskave, oralno provokacijsko testiranje v diagnostiki HIT ni priporočeno (16, 17).

## **ZDRAVLJENJE**

Predlaganih je bilo več simptomatskih terapij, vključno z antihistaminiki (5, 12), nizkohistaminsko dieto (3, 5, 18), nadomeščanjem DAO in drugih (5).

## Praktični pristop v kliniki: Dieta – med diagnozo in zdravljenjem

Pri obravnavi in objektivizaciji simptomov, ki se pojavijo po zaužitju histamina, je glede na usmeritve DGAKI, GPA, SGAI in ÖGAI svetovan naslednji postopek: v prvem koraku pomislimo na možne diferencialne diagnoze, jih raziščemo in zdravimo. Če po tem še vedno sumimo na HIT, svetujemo vodenje dnevnika hrane in simptomov, s čimer lahko ugotovimo tudi druge dejavnike, oz. okoliščine, ki vplivajo na pojavljanje simptomov. Ženske, na primer, navajajo poslabšanje simptomatike v predmenstrualnem obdobju. Na intestinalno permeabilnost pa poleg hormonskih vplivajo še številni drugi dejavniki: uporaba NSAR, gastrointestinalne bolezni, predvsem KVČB, sočasno uživanje alkohola, najverjetneje tudi črevesna mikrobiota posameznika (2). V praksi se osredotočimo na trisopenjski dietni pristop (Tabela 2), ki nam pomaga pri potrditvi diagnoze, poleg tega pa tudi nudi pot k ne pretirano restriktivni, posamezniku prilagojeni dieti. Gre za personaliziran pristop k simptomatsko usmerjeni nutritivni terapiji, ki se osredotoča predvsem na optimizacijo nutrientov in upoštevanje posameznikovih simptomov (2).

Prizadeti posamezniki imajo lahko korist od sprememb v prehrani ob optimizaciji prebavnih funkcij. S spremembo strukture obrokov in kombinacije pro-

porcev makronutrientov na temeljih rastlinsko-bazirane diete, se lahko izboljšata gastrična retenca ter čas pasaže hrane, kar izboljša pogoje za absorpcijo hranil. Podoben pristop se je že uveljavil pri obravnavi drugih intoleranc, kot so laktozna ali fruktozna intoleranca, in vodi k manj restriktivni dieti zaradi izboljšanja prebave (2).

Dosedanje izkušnje so pokazale, da je pri obravnavi pacientov s pomočjo trisopenjske dietne prilagoditve mogoče zvišati toleranco za biogene amine in histamin (2, 18). Mušičeva in sod. so l. 2013 v raziskavi ugotovili, da so se klinični simptomi izboljšali pri vseh pacientih v njihovi raziskavi, ki so se držali diete brez histamina, serumska DAO je porasla (3). V smernicah DGAKI, GPA, SGAI in ÖGAI sicer navajajo, da obravnavajo pacientov s sumom na HIT s strogo eliminacijsko dieto 'brez histamina' ni najbolj razumna, saj so nivoji histamina v isti vrsti živila lahko zelo različni, poleg tega pa ostaja dvom, da je histamin sploh (edini) sprožilni dejavnik (2). Za jasno opredelitev učinka diete na toleranco za histamin bo potrebnih več kontroliranih raziskav. Ob omejenih in kontradiktornih podatkih o patomehanizmu neugodnih učinkov na zaužiti histamin, zaenkrat svetujemo zgoraj omenjeni trifazni pristop k dietni prilagoditvi (2).

**Antihistaminiki:** Dvojno slepih, s placebom kontroliranih raziskav o učinkovitosti zaviralcev H1 in H2

Tabela 2. Trifazni pristop k dieti (povzeto po priporočilih DGAKI, GPA, SGAI in ÖGAI, 2021)

Faza	Cilj	Navodilo	Trajanje
<b>1. Restriktivna faza z optimizacijo prebave</b>	Redukcija simptomov do največje možne mere	Pretežno rastlinska dieta z restrikcijo uživanja biogenih aminov, predvsem histamina. Najpomembnejši ukrep je optimizacija prebave s pomočjo optimizacije nutrientov, spremembe kompozicije obrokov ter upoštevanja diete z lahko, polnovredno hrano.	10-14 dni
<b>2. Testna faza</b>	Omilitev diete, upoštevanje drugih dejavnikov (stres, menstruacija, zdravila)	Usmerjena eliminacija osumljenih živil, ohranjanje zdrave prebave, omilitev dietnih restrikcij, determinacija individ. HIT	Do 6 tednov
<b>3. Permanentna prehrana</b>	Trajna dieta, ki izpolnjuje potrebe, visoka kvaliteta življenja	individualizirana dieta, z optimalno prebavo, bazirana glede na posameznikovo intoleranco za histamin, upoštevanje eksogenih dejavnikov.	

receptorjev ni. Glede na način delovanja antihistaminikov, pa gre sklepati, da bi lahko blažili nekatere simptome (H1 zaviralci za zardevanje, H2 zaviralci za slabost in bruhanje), predvsem v akutni fazi. Pri obravnavi pacientov s sumom na HIT je tako mogoč tudi terapevtski poskus z antihistaminiki (2).

**Nadomestki DAO:** Večina študij, v katerih so raziskovali vpliv dodajanja nadomestka DAO, niso pokazale jasnih rezultatov (2). Po drugi strani nekateri viri navajajo, da je dodatek DAO v in vitro študijah zmanjšal toksičnost histamina (7).

**Adjuvantno zdravljenje:** Glede na določene vire, bi lahko prejetje vitamina C, cinka ter vitamina B6 izboljšalo aktivnost DAO. Glede na možno povezavo s črevesno mikrobioto, pa bi prišla v poštev tudi aplikacija probiotikov (5, 12).

## ZAKLJUČEK

V vsakodnevni klinični praksi se vse pogosteje srečujemo s pacienti, ki svoje težave pripisujejo histaminski intoleranci. Kljub podatkom iz različnih študij, ki pa so heterogeni in pogosto kontradiktorni, izgleda, da je pri obravnavi teh pacientov še vedno veliko nejasnosti. Že sam mehanizem oziroma obstoj bolezni je nejasen, simptomatika je raznolika in velikokrat nespecifična, trenutno razpoložljive diagnostične metode niso zanesljive. Prizadete osebe se pogosto omejijo veliko bolj, kot bi bilo razumno glede na njihovo anamnezo, kar pomembno poslabša kvaliteto življenja. Zaenkrat je na voljo malo jasnih dokazov o učinku diet z nizko vsebnostjo histamina. Pri obravnavi pacientov s sumom na histaminsko intoleranco, je ključnega pomena upoštevanje klinične slike in izključevanje diferencialnih diagnoz, ki se kažejo s podobno simptomatiko. Glede na smernice DGAKI, GPA, SGAI in ÖGAI, je predlagan na posameznika orientiran trifazni pristop k dieti, ki temelji na optimizaciji prebave. V prihodnosti bodo potrebne dodatne raziskave, ki bi dodatno razjasnile mehanizem neželenih učinkov po vnosu manjših količin histamina, encimov, ki sodelujejo pri njegovi razgradnji, dejavnikov, ki vplivajo na črevesno funkcijo ter bariero, pa tudi

možnih bioznačevalcev in drugih diagnostičnih postopkov, ki bi lahko ponudili možnost boljše diagnostike. Veliko vprašanj ostaja odprtih tudi na področju diete, prehranskih dodatkov ter drugih možnih načinov zdravljenja HIT.

## Literatura

1. Hrubisko M, Danis R, Huorka M, Wawruch M. Histamine Intolerance-The More We Know the Less We Know. A Review. *Nutrients*. 2021; 13(7):2228. Modro: Histamine Intolerance – A Kind of Pseudoallergic Reaction, 2022.
2. Reese I, Ballmer-Weber B, Beyer K, et al. Guideline of the German Society for Allergy and Clinical Immunology (DGAKI), the Society for Pediatric Allergology and Environmental Medicine (GPA), the Medical Association of German Allergologists (AeDA) as well as the Swiss Society for Allergology and Immunology (SGAI) and the Austrian Society for Allergology and Immunology (ÖGAI). *Allergol Select*. 2021; 5:305-314.
3. Mušič E, Korosec P, Šilar M, et al. Serum diamine oxidase activity as a diagnostic test for histamine intolerance. *Wien Klin Wochenschr*. 2013; 125(9-10):239-243.
4. Cucca V, Ramirez GA, Pignatti P, et al. Basal Serum Diamine Oxidase Levels as a Biomarker of Histamine Intolerance: A Retrospective Cohort Study. *Nutrients*. 2022; 14(7):1513.
5. Zhao Y, Zhang X, Jin H, et al. Histamine Intolerance-A Kind of Pseudoallergic Reaction. *Biomolecules*. 2022; 12(3):454.
6. Sabol SZ, Hu S, Hamer D. A functional polymorphism in the monoamine oxidase A gene promoter. *Hum Genet*. 1998; 103(3):273-279.
7. Schnedl WJ, Enko D. Histamine Intolerance Originates in the Gut. *Nutrients*. 2021 Apr 12; 13(4):1262.
8. Zimatkin SM, Anichtchik OV. Alcohol-histamine interactions. *Alcohol Alcohol*. 1999; 34(2):141-147.
9. Befani O, Shiozaki TS, Turini P, et al. Inhibition of diamine oxidase activity by metronidazole. *Biochem Biophys Res Commun*. 1995; 212: 589-594.
10. Sandilands EA, Bateman DN. Adverse reactions associated with acetylcysteine. *Clin Toxicol (Phila)*. 2009; 47(2):81-88.
11. Schink M, Konturek PC, Tietz E, et al. Microbial patterns in patients with histamine intolerance. *J Physiol Pharmacol*. 2018; 69: 579-593.
12. Maintz L, Novak N. Histamine and histamine intolerance. *Am J Clin Nutr*. 2007; 85(5):1185-1196.
13. Kofler H, Aberer W, Deibl M, et al. Diamine oxidase (DAO) serum activity: not a useful marker for diagnosis of histamine intolerance. *Allergologie*. 2009; 32: 105-109.
14. Kofler L, Ulmer H, Kofler H. Histamine 50-skinprick test: a tool to diagnose histamine intolerance. *ISRN Allergy*. 2011; 2011: 353045. C.
15. Giera B, Straube S, Konturek P, et al. Plasma histamine levels and symptoms in double-blind placebo-controlled histamine provocation. *Inflamm Res*. 2008; 57 Suppl 1:S73-S74
16. Wöhrl S, Hemmer W, Focke M, et al. Histamine intolerance-like symptoms in healthy volunteers after oral provocation with liquid histamine. *Allergy Asthma Proc*. 2004; 25(5):305-311.
17. Komericki P, Klein G, Reider N, et al. Histamine intolerance: lack of reproducibility of single symptoms by oral provocation with histamine: a randomised, double-blind, placebo-controlled cross-over study. *Wien Klin Wochenschr*. 2011; 123(1-2):15-20.
18. Wagner N, Dirk D, Peveling-Oberhag A, et al. A Popular myth - low-histamine diet improves chronic spontaneous urticaria - fact or fiction? *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017; 31(4):650-655.