

HISTAMINOVÁ INTOLERANCE (HIT)

Co je histamin?

Histamin (biogenní amin) je v organismu běžně přítomen pro jeho důležité fyziologické funkce. Bývá spojován především s alergiemi. Histamin se stává problémem, když se u nás vyskytnou metabolické poruchy, které nám neumožňují účinně a správně metabolizovat histamin.

Přestože je jedna z hlavních funkcí histaminu je spojena s **alergickými reakcemi**, je také důležitým **neurotransmiterem a molekulou imunitního systému**. Histamin je normálně uložen v tzv. žírných buňkách (žírné buňky neboli mastocyty se významnou měrou podílejí na obraně tělních povrchů zejména proti bakteriálním infekcím a hlístům, regulují průběh imunitních reakcí, ovlivňují hojení ran a funkce cévní, dýchací i nervové soustavy) a po jejich aktivaci je histamin uvolňován. I když je histamin ve srovnání s jinými biologickými molekulami (je složen pouze ze 17 atomů) malý, hraje v těle důležitou roli. Je známo, že se účastní více než 23 různých fyziologických funkcí, a to vše díky jeho flexibilní chemické vazebné struktuře.

Co je histaminová intolerance?

Pro histaminovou intoleranci jsou typické tři typy příznaků:

- Bolesti břicha, nadýmání, křeče, průjemy.
- Bolesti hlavy.
- Kopřivka, ekzém, vyrážka.

Histaminová intolerance vzniká v důsledku nerovnováhy mezi přítomností histaminu v organismu a jeho dostatečným odbouráváním. V organismu je nadměrné množství histaminu. **Jedinci s mutacemi v genu pro diaminooxidázu DAO mohou mít sklon k vysokému histaminu.**

Kdy je v organismu více histaminu?

- vždy při alergické reakci si organismus produkuje histamin ve zvýšeném množství;
- máme vysoký příjem histaminu z potravy (např. když sníte zkaženou makrelu);
- snížená schopnost organismu odbourat histamin v důsledku mutací v enzymu DAO.

Za to mohou mutace v genu pro enzym DAO (diaminooxidáza), která odbourává histamin v trávicím traktu. Pokud je DAO inhibována, histamin se hromadí v krvi a vzniká intolerance. Nedostatek DAO může být způsoben genetickými faktory (primární deficit). Konkrétní genové varianty sekvencí (polymorfismy/mutace) v genu DAO vedou k významně snížené aktivitě enzymu DAO.

Genetické varianty v DAO nejsou zodpovědné přímo za nesnášenlivost histaminu, ale je to predispozice/předpoklad pro jeho zvýšenou hladinu, protože nejen genetika, ale i vnější faktory (jídlo, stres, expozice toxinům, funkce střev) ovlivňuje správný metabolismus histaminu. A protože je histamin přítomen v naší každodenní stravě, musíme být opatrní při konzumaci jídla.

To co je pro jednoho superpotravinou, může být pro druhého toxické.

Jaké je řešení histaminové intolerance?

Vždy zvažte, že některé potraviny s vysokým obsahem histaminu nabízejí mnoho jiných zdravotních výhod, ale prioritou by měla být jídla s nízkým obsahem histaminu.

Bez ohledu na náš příjem různých doplňků nebo léků je nakonec nejdůležitější to, jak se chováme ke svému tělu a co konzumujeme, abychom jeho stav zlepšili. Než se rozhodnete pro další krok (prostřednictvím pilulek), zkuste nejdříve přímo zahájit dietu s nízkým obsahem histaminu.

Některé potraviny mají přirozeně vyšší obsah histaminu, zatímco jiné hromadí histaminu časem (málo čerstvé potraviny). *Fermentované a sušené potraviny mají obvykle nejvyšší hladinu histaminů.* Dieta s nízkým obsahem histaminu musí být zaměřena především na čerstvé potraviny. Dále je možné ovlivnit hladinu histaminu tobolekami DAO a také doplněním vitamínů a stopových prvků. Aktivitu DAO ovlivňují také léky uvedené níže.

Co jíst/omezit při histaminové intoleranci?

POTRAVINY S NÍZKÝM OBSAHEM HISTAMINU

| |
|--|
| Čerstvě uvařené maso a drůbež |
| Čerstvě ulovené ryby |
| Extra panenský olivový olej |
| Vejce slepic chovaných na pastvinách |
| Bezlepková zrna: hnědá rýže a quinoa |
| Čerstvé ovoce: NE citrusy, avokádo, rajče, ananas, banány a jahody |
| Čerstvá zelenina (kromě špenátu a lilku) |
| Kokosové mléko, rýžové mléko, konopné mléko, mandlové mléko |
| Kokosový olej a máslo krmené trávou / ghí |
| Organická káva |
| Mandlové máslo |
| Listové byliny |
| Bylinné čaje |

POTRAVINY S VYSOKÝM OBSAHEM HISTAMINŮ

POTRAVINY UVOLŇUJÍCÍ HISTAMIN NEBO BLOKUJÍCÍ DAO

POTRAVINY BLOKUJÍCÍ DAO

| | | |
|---|--|--------------------|
| Fermentované alkoholické nápoje: víno, šampaňské a pivo | Alkohol | Alkohol |
| Fermentované potraviny: zelí, ocet, sójová omáčka, kefír, jogurt, kombucha | Banány | Energetické nápoje |
| Potraviny obsahující ocet: nakládaná zelenina, majonéza, olivy | Čokoláda | Černý čaj |
| Uzená masa: slanina, salám, feferonky, maso na oběd a párky v rohlíku | Kravné mléko | Mate čaj |
| Kyselé potraviny: zakysaná smetana, kyselé mléko, podmáslí, zakysaný chléb atd. | Ořechy | Zelený čaj |
| Sušené ovoce: meruňky, švestky, datle, fíky, rozinky | Papája | |
| Většina citrusových plodů | Ananas | |
| Starší sýr včetně kozího sýra | Měkkýši | |
| Ořechy: vlašské ořechy, kešu oříšky a arašidy | Jahody | |
| Zelenina: avokádo, lilek, špenát a rajčata | Rajčata | |
| Uzené ryby a některé druhy ryb: makrela, mahi-mahi, tuňák, ančovičky, sardinky | Pšeničné klíčky | |
| Zpracované potraviny všeho druhu: konzervační látky mají vysoký obsah histaminů | Mnoho umělých konzervačních látek a barviv | |

Níže uvádíme řešení histaminové intolerance, která jsou podložena studiemi. Možná budete muset vyzkoušet několik různých „záchranných kruhů“, abyste zjistili, který vám nejlépe vyhovuje.

Dieta s nízkým obsahem histaminu

Dieta s nízkým obsahem histaminu omezuje potraviny, které obsahují vysoké hladiny histaminu nebo které způsobují, že tělo uvolňuje histamin. Výzkumné studie ukazují, že dieta s nízkým obsahem histaminu pomáhá řešit chronickou kopřivku (svědění, kopřivka), migrény a astma.

POZOR!!!

Dieta s nízkým obsahem histaminu zakazuje mnoho „zdravých“ potravin, které vám mohou chutnat, jako je špenát, jahody a avokádo.

- V dietě nemusíte dlouhodobě pokračovat. Použijte dietu pouze jako nástroj ke zjištění, které potraviny s obsahem histaminu vás trápí nejvíce, a jako krátkodobý způsob, jak dostat histamin opět pod kontrolu.
- Doplněte stravu o vitamíny (vitamin B6, B12, železo, měď, vitamin C, hořčík a mangan). Vitamin B6 je kofaktorem při reakcích, které degradují histamin. Pyridoxal-5'-fosfát je aktivní forma vitamínu B6. Mezi potraviny s vysokým obsahem vitamínu B6 patří losos, tuňák, vejce, mléko, hovězí maso a mrkev.
- K dispozici jsou doplňky DAO, které mohou pomoci při nedostatku enzymu. Nedávná studie zjistila, že příznaky intolerance na histamin se významně zlepšily, když se užívaly tobolky DAO před jídlem (např. DAOSIN tobolky, Daosin tablety apod.)
- Hrachové výhonky (prvních pár centimetrů rostliny) hrachu, které se objeví na jaře, mají přirozeně vysoký obsah enzymu DAO. Můžete je snadno pěstovat doma a jsou chutným doplňkem salátu.
- Pomáhá také užívání flavonolů kvercetin, fisetin, luteolin, lze koupit jako potravinové doplňky.

POZOR!

Citlivost na lepek. Studie zkoumající korelaci mezi příznaky intolerance histaminu a intolerance lepku dospěla k závěru, že zde dochází k výraznému překrývání příznaků a že je možné, že nízkohistaminová dieta může také pomoci lidem s citlivostí na lepek.

Co ovlivňuje metabolismus histaminu nebo aktivitu DAO?

Enzym DAO je závislý na *vitaminu B6, B12, železu, mědi a vitaminu C*, proto má smysl zvýšit příjem těchto látek. Měď a Vit C jsou rozhodujícími složkami pro aktivitu enzymu DAO a B6 je klíčovým kofaktorem, který umožňuje DAO degradovat histamin.

- Nedostatek *mědi* je další možnou příčinou nízké aktivity DAO, protože měď je nezbytnou součástí DAO, a proto je důležitá pro funkci DAO. U pacientů s nízkou aktivitou DAO by měly být sledovány hladiny mědi, aby nedošlo k dalšímu zhoršení stavu. Současně by měly být kontrolovány i hladiny zinku, protože zinek zabraňuje absorpci mědi ve střevě.
- *Vitamin C* je známý pro své antihistaminové účinky. V mnoha případech hladiny histaminu v krvi přímo korelují s hladinami vitamínu C a příjem vitamínu C vede ke snížení histaminu během několika dní. Funguje totiž jako kofaktor DAO, stejně jako vitamin B6. Vitamin C lze užívat v dávkách až 3 000 mg ke snížení hladiny histaminu. Užívání vysokých dávek vitamínu C je známého jako Megadosing.

- DAO závisí také na přítomnosti dostatečného množství **vitaminu B6**. Pokud je nedostatek vitamínu B6, je enzym DAO prakticky k ničemu. Příjem vitamínu B6 často vede k vyšší aktivitě DAO. Kojící matky by měly dostávat denní dávku vitamínu B6 až 2 mg.
- **Hořčík** je také důležitý pro metabolismus histaminu. Nedostatek hořčíku zvyšuje aktivitu histidin dekarboxylázy v některých tkáních. Histidin dekarboxyláza je enzym, který vyrábí histamin z histidinu. Nedostatek příjmu hořčíku vede ke snížení DAO. Doporučená denní dávka hořčíku je až 400 mg. Měď je dalším kofaktorem DAO a je schopna snížit hladinu histaminu. Mangan také inhibuje uvolňování histaminu ze žírných buněk podobně jako zinek.

Příprava jídla velmi ovlivňuje hladiny histaminu.

- Nedávná studie dospěla k závěru, že „smažení a grilování zvýšilo hladinu histaminu v potravinách, zatímco vaření mělo malý vliv nebo jej dokonce snížilo. Navíc zbytky uchovávané v lednici (zejména maso!) mohou hromadit histamin. Místo toho zkuste dát zbytky do mrazničky a rozmrazit je před spotřebou.

Ovlivňuje metabolismus DAO užívání léků?

Kromě potravin mohou také lékové interakce způsobit snížení produkce enzymu DAO. Např. metformin snižuje produkci enzymu DAO. Vitamin B3 (nikotinamid nebo niacinamid) může zvýšit hladinu histaminu při dávkách 100 mg nebo vyšších.

Změněná produkce DAO enzymu může být důsledkem užívání těchto léků:

- Nesteroidní protizánětlivé léky (ibuprofen, aspirin).
- Antidepresiva (Cymbalta, Effexor, Prozac, Zoloft).
- Imunitní modulátory (Humira, Enbrel, Plaquenil).
- Antiarytmika (propranolol, metoprolol, Cardizem, Norvasc).
- Antihistaminika (Allegra, Zyrtec, Benadryl).
- Blokátory histaminu (H2) (Tagamet, Pepcid, Zantac).

Produkce DAO je ovlivněna řadou dalších faktorů:

- malý růst střevních bakterií (SIBO): některé střevní mikroby produkují vysoké množství histaminů jako vedlejší produkt metabolismu;
- syndrom propustného střeva: propustnost střeva vytváří v těle velký zánětlivý stres, který může přispívat ke špatné funkci DAO;
- GI zánětlivé stavy: Crohnova choroba, zánětlivé onemocnění střev (IBS), kolitida;
- celiakie a pacienti s nesnášenlivostí lepku;
- některé léky: NSAID, antidepresiva, léky potlačující imunitu (imunosupresiva);
- mnoho různých diuretik, hormonálních substitučních léků, statinů (a dalších) snižuje množství živin a způsobuje deficit DAO spolu s přítomností mutací v genu DAO;
- léky mohou působit hůře než dvě mutace v jednom místě DAO - mutovaný homozygot.

JAKÝ JE METABOLISMUS HISTAMINU?

V centrálním nervovém systému je metabolizován histamin N-methyltransferázou (HNMT), zatímco v zaživacím traktu je štěpen diaminoxidázou (DAO).

- **diaminooxidáza (DAO)** je hlavním enzymem podílejícím se na metabolismu histaminu a je odpovědná za zajištění stabilní hladiny histaminu potřebné pro rovnováhu mnoha chemických reakcí probíhajících v organismu;

- DAO je klíčový enzym zodpovědný za degradaci extracelulárního (volného) histaminu bez ohledu na to, zda histamin pochází z procesů vyvolaných alergiemi v těle nebo je konzumován s jídlem;
- histamin je degradován na imidazol acetaldehyd, který se po methylovaní jako methylhistamin vylučuje ledvinami. To umožňuje tělu neustále udržovat optimální množství histaminu;
- histamin uplatňuje se v těle váže na 4 receptory (H1R, H2R, H3R a H4R), které jsou součástí cílových buněk v různých tkáních.

Receptory histaminu jsou umístěny po celém těle a mají mnoho důležitých funkcí:

- receptory H1: hladké svalstvo a endoteliální buňky kůže, krevní cévy (Benadryl a Claritin blokuji aktivitu těchto receptorů);
- receptory H2: buňky ve střevech kontrolují sekreci kyselin, bolesti břicha a nevolnost, tepovou frekvenci;
- receptory H3: CNS ovládající nervy, spánek, chuť k jídlu a chování;
- receptory H4: brzlík, tenké střevo, slezina, tlusté střevo, kostní dřeň a bílé krvinky, zánětlivé reakce.

!!!Gen DAO se také podílí na metabolismu glutamátu, excitačního neurotransmiteru, u kterého bylo zjištěno, že je zvýšený u pacientů se schizofrenií a bipolárními poruchami.

Co víme o genetice DAO?

DAO1 C/T (rs10156191) Známy jako Thr16Met nebo T16M, představuje variantu v genu DAO (diaminooxidáza) na chromozomu 7; Alela rs10156191 (C) kóduje v této poloze běžnější Thr aminokyselinu a (T) alela kóduje Met. Předpokládá se, že alela DAO Met kóduje protein s nižší metabolickou kapacitou než alela Thr. Studie 400 pacientů Evropské populace vykazujících **přecitlivělost na nesteroidní protizánětlivé léky a nesteroidní antirevmatika** (označovány zkratkou NSAID, např. ibuprofen, acylpyrin) zjistila souvislost s mutovanou alelou T v DAO1. To jsou nejvíce předepisovaná léčiva. **Predispozice pro vznik migrén.**

DAO2 C/T (rs1049742) Nalezena snížená aktivita DAO pro alelu T a **přecitlivělost na nesteroidní protizánětlivé léky a nesteroidní antirevmatika** (označovány zkratkou NSAID, např. ibuprofen, acylpyrin) zjistila souvislost s mutovanou alelou T v DAO1. To jsou nejvíce předepisovaná léčiva.

DAO3 T/C (rs1049748) Nalezen mírný ochranný účinek alely C.

DAO4 C/G (rs1049793) Nalezena snížená aktivita DAO pro alelu G a **přecitlivělost na nesteroidní protizánětlivé léky a nesteroidní antirevmatika** (označovány zkratkou NSAID, např. ibuprofen, acylpyrin). To jsou nejvíce předepisovaná léčiva vůbec.

DAO5 G/T (rs2052129) Alela, rs2052129 (T), byla ve studii z roku 2011 nepřímo spojena se sníženou transkripční aktivitou genu pro DAO, zejména u homozygotů (TT). Ve studii z roku 2012 s ~ 300 pacienty se selektivní přecitlivělostí na NSAID nezjistili žádnou souvislost s rs2052129; nicméně uvedli, že jejich analýzy naznačují, že homozygoti rs2052129 (G; G) souvisejí se **selektivní přecitlivělostí na ibuprofen**. **Predispozice pro vznik migrén.**

DAO6 A/T (rs2268999) Nalezena snížená aktivita DAO pro alelu T a nižší exprese mRNA DAO pro homozygotní minoritní alelu TT.