

histaminu je velmi široké, účastní se zánětu, kontrakcí hladké svaloviny, stimulace sekrece žaludeční šťávy, produkce cytokinů a působí i jako neurotransmitter. Tento široký záběr realizuje skrze čtyři receptory, označované jako H1 až H4.

### Metabolismus histaminu

Rozklad histaminu je zajištěn se dvěma enzymy: diaminoxidázou (DAO) a histamin-N-metyltransferázou (HNMT). Histamin je těmito enzymy deaminován nebo methylován (2).

DAO je aminooxidáza kódovaná genem AOC lokalizovaným na chromozomu 7 (7q34-36), jedná se o homodimer se dvěma izoformami a katalyzuje oxidační deaminaci primární aminoskupiny histaminu (2). Mimo histaminu je DAO schopna metabolizovat i jiné biogenní aminy, například kadaverin nebo putrescin. DAO je uložena ve vezikulárních strukturách plazmatické membrány a je zodpovědná za degradaci extracelulárního histaminu jak přijatého v potravě, tak endogenně uvolněného z granulí žírných buněk a bazofilů. U člověka je exprese DAO omezena na tenké střevo, kde se aktivita DAO postupně zvyšuje od duodena k ileu, dále se nachází ve vzestupném tračníku, v placentě či ledvinách (2).

Druhý enzym, který se podílí na metabolismu histaminu, je HNMT. Tento enzym je kódován jediným genem na chromozomu 2 (2q22.1). HNMT je cytosolový protein zodpovědný za inaktivaci intracelulárního histaminu. Ve vztahu k histaminu je HNMT, na rozdíl od DAO, velice selektivní enzym. Katalyzuje metylaci histaminu v přítomnosti S-adenosylmethioninu za vzniku N-methylhistaminu. Enzym HNMT je přítomen ve většině tkání, nicméně v séru se nenachází.

DAO hraje klíčovou roli v ochraně těla před exogenním histaminem pocházejícím z potravy, respektive střevní mikroflórou vyprodukovaným histaminem. HNMT patrně hraje klíčovou roli v ochraně před endogenním histaminem, u histaminu z gastrointestinálního traktu má HNMT až druhotnou roli (2, 5).

### Histaminové receptory

Histamin realizuje své působení skrze receptory označované H1, H2, H3 a H4. Jedná se o skupinu receptorů spřažených s G-proteinem. Subtypy receptorů jsou charakterizovány různou afinitou k molekule histaminu. H1 a H2 vykazují nízkou, zatímco H3 a H4 vysokou afinitu (1). H1 jsou přítomny v endotelu a buňkách hladkého svalstva cév prakticky všech tkání (jejich hustota je zvláště vysoká podél gastrointestinálního traktu), v hypothalamu, dřeni nadledvin a v imunokompetentních buňkách (1). Jejich stimulace navozuje systémovou vazodilataci, zvyšuje vasculární permeabilitu, stimuluje zánět, navozuje bronchokonstrikci, kontrakci ilea a regulaci cirkadiálního cyklu. H1 receptor je hlavní receptor podílející se na rozvoji alergických reakcí (1). H2 nacházíme v parietálních buňkách žaludku, enterocytech, endotelu, buňkách hladkého svalstva cév, kardiomyocytech sinusového uzlu, imunokompetentních buňkách (zejména lymfocytech) a gangliích svalového plexu. Hlavní účinky stimulace H2 jsou sekrece kyseliny chlorovodíkové, tachykardie, relaxace buněk hladkého svalstva, protizánětlivé účinky (potlačení produkce cytokinů IL-12, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  monocyty nebo makrofágy a mastocyty) (1). H3 se nacházejí výhradně v centrálním nervovém systému (1). Aktivace

H3 receptorů snižuje produkci a uvolňování acetylcholinu, serotoninu a norepinefrinu a hraje důležitou roli u poruch spánku a pozornosti (1). Receptory H4 jsou přítomny hlavně na buňkách krve, leukocytech a žírných buňkách lamina propria a submukózy, slezině, brzlíku, kostní dřeni, lymfoidní tkáni ve střevním epitelu a neuroendokrinních buňkách a také ve žlučových a pankreatických vývodech (1). Podílejí se na rozvoji zánětu a hypersenzitivní reakcí.

### Zdroje histaminu

Hlavním zdrojem exogenního histaminu, ale i ostatních biogenních aminů jako tyraminu, putresinu nebo kadaverinu, jsou potraviny (2). Co do množství je jejich obsah v různých potravinách různý. Vysoký obsah histaminu je zejména v bakteriálně ovlivněných potravinách nebo v mikroorganismy fermentovaných potravinách (2). Zvláště vysoký obsah histaminu a dalších biogenních aminů je v nevhodně skladovaných rybách. Pro takto navozené histaminové otravy se zažil termín scombroid syndrom (6).

Za vznik histaminu v potravinách je odpovědná L-histidindekarboxyláza, která dekarboxyluje histidin (2, 7). Enzymatická aktivita je odvislá i od bakteriálního druhu. Mezi nejschopnější producenty histaminu v rybách patří čeled' enterobakterie-rody Hafnia, Morganella nebo Raoultella, v sýrech, fermentovaném mase, rostlinných derivátech a fermentovaných nápojích jsou to bakterie mléčného kvašení a rovněž enterobakterie (2, 7, 8).

Současně je třeba zmínit roli histaminoliberátorů, což mohou být potraviny nebo léky, které podporují uvolňování histaminu z endogenních zásob (9) (Tab. 1).

### Histaminová intolerance, enterální histaminóza

Histaminová intolerance (HIT) je nežádoucí neimunologická potravinová reakce, její příčinou je neschopnost DAO ve střevě odbourat histamin uvolněný z potravy. Příčinou HIT je nedostatečná funkce DAO, což vede k akumulaci histaminu v plazmě a s tím spojeným výskytem nežádoucích účinků (2, 10). Jedná se o potravinovou intoleranci, tedy reakci vyvolanou potravinou nebo některou z jejích složek v dávce, kterou normálně zdravá populace toleruje (11). Výskyt v populaci se odhaduje na 1–3 %, s predominancí u žen a se zvýšenou citlivostí na histamin v premenstruační fázi, rovněž v dětské populaci je prevalence patrně vyšší (2, 5, 10).

Klinické projevy HIT zahrnují velmi širokou symptomatologii, která zahrnuje gastrointestinální i negastrointestinální projevy, jejichž příčina je působení histaminu na receptory H1 až H4 (2, 5, 11). Gastrointestinální projevy zahrnují bolestivost břicha, zvracení, průjem a další nespecifické projevy. Z negastrointestinálních projevů se nejčastěji HIT manifestuje na kardiovaskulárním, kožním, respiračním nebo/a nervovém systému (Tab. 2) (10).

### Diagnostika

Stanovení diagnózy histaminové intolerance je v současnosti komplikované, protože chybí přesná diagnostická kritéria a jednoznačný postup (2, 10). Diagnostika HIT spočívá v objektivizaci klinických projevů (alespoň 2  $\geq$  HIT symptomů) a současném vyloučení dalších možných příčin klinických obtíží pacienta (2, 5).