

INTOLLERANZA ALLE AMMINE BIOGENE DEL VINO

Gisèle KANNY¹, Vincent GERBAUX².

1. *Medecine Interne, Immunologie Clinique et Allergologie, Hôpital central, Nancy, France.*

2. *ITV France, Beaune, France,*

Introduzione

Le persone che denunciano reazioni di intolleranza nei confronti del vino avvertono più frequentemente i seguenti sintomi: arrossamento facciale, mal di testa, congestione nasale o difficoltà respiratorie. Al di là dell'intolleranza all'anidride solforosa – che si traduce in problemi respiratori – la principale ragione dei problemi legati al vino è legata alla presenza di ammine biogene ed in particolare all'istamina.

Il problema dell'intolleranza al vino è oggetto oggi di particolare attenzione da parte degli enologi.

Il lavoro presentato si propone di rispondere alla seguente domanda: alle dosi normalmente riscontrate nel vino, l'istamina ha un reale ruolo nell'intolleranza al vino ?

Un primo studio effettuato con un test doppio cieco ha mostrato che l'ingestione di 200 ml di vino contenente 23 mg/l di istamina non è sufficiente ad indurre segnali clinici o modifiche nel metabolismo dell'istamina in soggetti sani. Questo secondo studio è stato anch'esso condotto con la metodica del doppio test cieco, utilizzando due vini rispettivamente con alto e basso contenuto in istamina e lavorando questa volta su soggetti intolleranti.

Reazioni cliniche di intolleranza ai vini

L'arrossamento della faccia è caratteristico delle reazioni di intolleranza ai vini. Può accompagnarsi alla sensazione di svenimento con palpitazioni e disturbi epigastrici. E' particolarmente frequente nei soggetti di razza mongoloide (i giapponesi in particolare).

Il vino è generalmente considerato tra le fonti alimentari, insieme ad altri cibi ricchi in istamina come il cioccolato, le uova, la carne suina ed i formaggi. L'istamina ed altre ammine come la tiramina, la serotonina e la fenilettilamina sono ritenute responsabili delle cefalgie.

Inoltre, il vino è considerato il fattore scatenante dell'orticaria negli individui che soffrono della forma cronica di questo disturbo: il ruolo dell'istamina a 120 mg e della tiramina a circa 40 mg nell'insorgenza dell'orticaria è ben documentato. Tuttavia, tali dosi non vengono mai raggiunte nel vino, che potrebbe però agire sull'orticaria attraverso altri composti come l'alcool per il suo effetto vasodilatatore oppure l'acetaldeide che libera l'istamina.

L'istamina nella fisiopatologia umana

L'istamina è naturalmente presente nel sistema umano in certe cellule specifiche (mastociti e basofili), ed agisce su diversi sistemi:

- Sistema cardiovascolare (vasodilatazione ed aumento della permeabilità vascolare, delle frequenza e della forza delle contrazioni cardiache),
- Sistema muscolare simpatico (contrazioni bronchiali e digestive)
- Secrezione ghiandolare (stimolazione della secrezione gastrica)
- Fibre nervose sensibili (irritazioni)
- Sistema nervoso centrale (regolazione della fame, della sete, del ciclo notte/giorno, della termoregolazione ...)

Gli umani possono introdurre quantità significative di istamina (fino a 500 mg) senza modifiche della pulsazione e della pressione sanguigna. L'organismo umano è equipaggiato con un sistema efficace di difesa contro l'istamina introdotta, sia a livello di barriera gastrica che di degradazione enzimatica:

- La barriera digestiva consiste in una base cellulare altamente specializzata che rappresenta un ostacolo ad ogni passaggio diretto tra la luce intestinale e lo spazio intracellulare. Le mucine che la ricoprono sono in grado di assorbire ed inattivare l'istamina
- Il primo sistema enzimatico di difesa, principalmente localizzato negli enterociti, è la diaminossidasi che degrada l'acetil-imidazol-istamina. Il secondo sistema è l'istamina metiltransferasi che catabolizza la N-metil-istamina

Questo sistema di difesa può essere preso in contropiede nel caso di una ingestione massiccia di istamina, di deficit enzimatico o di altre situazioni debilitanti. Ciò induce la comparsa di reazioni di

intolleranza all'istamina. Un fenomeno di intossicazione può inoltre verificarsi a seguito dell'ingestione di cibi particolarmente ricchi in istamina che saturano il sistema di difesa. In questo caso i sintomi possono essere molto gravi: vasodilatazione intensa, tachicardia, collasso della pressione sanguigna, spasmi generalizzati al sistema nervoso simpatico. Casi come questo sono stati descritti a seguito dell'ingestione di crauti, formaggi o pesce.

Istamina e vino

I vini hanno un contenuto in istamina molto variabile. Normalmente i livelli sono scarsi e salvo casi eccezionali inferiori a 25 mg/l. La presenza nel vino di altre ammine biogene come la putrescina può interferire nel metabolismo dell'istamina a livello digestivo. E' stato mostrato che l'ingestione di putrescina come contaminante può arrivare a ridurre di un fattore 8 la soglia di tossicità dell'istamina. La competizione tra le due molecole avviene a livello di mucine intestinali e di diammina ossidasi. Tale interazione è significativa nella fisiologia umana perché la sintesi di putrescina si accompagna a quella dell'istamina nel processo di vinificazione.

Anche l'etanolo gioca un ruolo importante aumentando la permeabilità intestinale. Il suo derivato, l'acetaldeide, può indurre una liberazione di istamina aspecifica dai mastociti, creando un pool istaminico endogeno.

Esistono pochi studi clinici che si sono interessati alle reazioni di intolleranza al vino. Il ruolo delle ammine biogene è ancora in discussione. Luthy e Schatter non sottolineano l'influenza del contenuto in istamina sulla comparsa dei sintomi di intolleranza al vino. Wantke et al. Mostrano che i soggetti sintomatici hanno livelli di istamina nel plasma più elevati rispetto a coloro che non mostrano sintomi, 0 e 30 minuti dopo l'ingestione di un vino contenente 50 microgrammi di istamina

La frequenza delle reazioni di intolleranza ai vini ed il sospetto del ruolo dell'istamina come origine di queste reazioni ci ha portato ad un primo studio su soggetti non intolleranti. Sono stati allestiti dei double blind test sull'ingestione di due vini: uno con quantità non rilevabili di istamina ed un secondo con 23 mg/l di istamina, 90 mg/l di putrescina e 14 mg/l di tiramina. Lo studio ha mostrato che la quantità di istamina contenuta in 200 ml di vino contaminato (4,6 mg) non è sufficiente ad indurre sintomi clinici nei soggetti sani e ad attraversare la barriera intestinale. Le variazioni di istamina e metil-istamina erano simili, indipendentemente dal contenuto in ammine biogene dei vini.

Studio del ruolo delle ammine biogene nelle reazioni di intolleranza ai vini

Lo studio si interessa della tolleranza ad un vino con diversi livelli di istamina, somministrato a 16 individui che mostrano una intolleranza al vino.

Materiali e metodi

I due vini utilizzati in questo studio erano stati selezionati in base a criteri molto rigidi:

- Stessa varietà di origine: pinot noir
- Stessa annata: 1993
- Simili tecniche di vinificazione (tradizionale della Bourgogne)
- Parametri fisico-chimici molto prossimi
- Livelli di ammine biogene misurati precisamente

Uno dei vini conteneva bassi livelli di ammine biogene, il secondo l'opposto. Il contenuto medio dei Pinot noir della Bourgogne è di 7 mg/l per l'istamina, 6 mg/l per la tiramina e 20 mg/l per la putrescina. L'obiettivo era di trovare vini i cui livelli di ammine biogene fossero la metà e il doppio di questi livelli medi. I due vini selezionati sono descritti nella tabella 1. Per questo studio, i vini erano confezionati in bottiglie da 190 ml: ogni bottiglia corrispondeva ad una dose di consumo.

Lo studio clinico è stato condotto presso il servizio di Medicina Interna, reparto di Immunologia Clinica e Studio delle Allergie dell'ospedale universitario di Nancy, Francia. Sulla base delle reazioni di intolleranza ai vini sono stati scelti 16 pazienti. Il test condotto (double blind provocation test) era strutturato in modo che né il paziente né il medico responsabile conoscevano l'identità dei vini oggetto del consumo.

La quantità di vino assunto è stata 190 ml, che corrisponde a 0,1 mg di istamina per il vino A e 2,6 mg di istamina per il vino B. Il vino è stato ingerito alle 12h30, 5 ore dopo una colazione con una tazza di caffè ed una fetta di pane imburrito. Alle 13h30 i pazienti hanno consumato un pasto a

basso contenuto di istamina: insalata verde, patate, bistecca, formaggio fresco e acqua. I test di ingestione dei vini A e B erano distanziati di almeno un giorno.

Le misure tecniche usate nello studio sono state:

- Determinazione radioimmunologica dell'istamina (Immunotech, Francia) e della metil-istamina (Pharmacia, Svezia)
- Determinazione dell'acetil-metil-imidazolo che è il metabolita terminale dell'istamina degradato dalla via catabolica della metil-istamin-transferasi. La tecnica utilizza in abbinamento cromatografia gassosa e spettrometria di massa.

I campioni di sangue sono stati prelevati prima dell'ingestione, quindi a 10, 30, 45 minuti dopo l'assunzione, per la determinazione dell'istamina e della metil-istamina.

Le urine sono state raccolte 5 ore prima e 5 ore dopo l'assunzione del vino per la determinazione della metil-istamina e dell'acetil-metil-imidazolo.

Tabella 1 : Analisi dei vini selezionati

parametro	Vino A	Vino B
Alcool(% v/v)	13.3	13.3
pH	3.44	3.49
Acidità totale (g/l H ₂ SO ₄)	3.5	3.6
SO ₂ totale (mg/L)	90	65
Istamina (mg/L)	0.4	13.8
Tiramina (mg/L)	2.4	9.0
Putrescina (mg/L)	12.1	61.0
Metil-ammina (mg/L)	0.1	0.6
Etil-ammina (mg/L)	1.1	3.1
Fenil-etil-ammina (mg/L)	0.6	0.9
Isoamil-ammina (mg/L)	0.5	1.8
Cadaverina (mg/L)	0.5	0.6

Risultati

Le reazioni di intolleranza ai vini sono state osservate sia con il vino ad elevato contenuto che con quello a basso contenuto di istamina (tabella 2). Non ci sono differenze significative tra i sintomi apparsi a seguito dell'ingestione del vino A e quelli conseguenti all'assunzione del vino B (test di Mac Nemmar). Quattordici pazienti hanno mostrato sintomi di intolleranza assumendo il vino B e 15 bevendo il vino A (basso in istamina).

L'osservazione dei parametri cinetici dell'istamina plasmatica mostra un aumento significativo dei livelli di istamina a 10 minuti con il vino A, fenomeni non osservato con il vino B (test non parametrico di Wilcoxon).

Nessuna variazione significativa è stata registrata nei livelli plasmatici di metil-istamina: le cinetiche non hanno evidenziato differenze tra i due vini.

I contenuti di metil-istamina e acetil-metil-imidazolo rimangono stabili nelle urine.

Tabella 2: sintomi presenti dopo l'ingestione dei vini (numero totale di pazienti: 16)

Sintomi	Vino A	Vino B
Tachicardia	7	3
Minore pressione sanguigna	7	4
Arrossamento della faccia	5	5
Orticaria	1	2
Mal di testa	3	2
Disturbi digestivi	2	4

Discussione

Lo studio mostra che le reazioni di intolleranza ai vini non sono in relazione con il loro contenuto in istamina. La comparsa dei disturbi non sembra nemmeno essere correlata con la presenza di altre ammine biogene che possono entrare in competizione con i sistemi fisiologici d'inattivazione della degradazione di istamina. Le reazioni di intolleranza appaiono sia con il vino ricco in istamina ed altre ammine biogene, sia con il vino a bassi contenuti. In aggiunta, si evidenzia che i pazienti che accusano intolleranza al vino possono tollerare altri cibi normalmente molto più ricchi in ammine biogene come certi formaggi.

Le osservazioni cliniche di questo studio fanno ipotizzare l'intervento di una sostanza diversa dalle ammine biogene nella genesi delle reazioni di intolleranza. L'incremento dell'istamina plasmatica a 10 minuti dall'ingestione del vino povero in istamina può essere spiegato con un fenomeno di liberazione aspecifica di istamina. Wantke et al. hanno documentato un simile incremento anche nel caso di ingestione di un vino con soli 0.05 mg di istamina. Il ruolo dell'acetaldeide, in grado di indurre una liberazione aspecifica di istamina, merita di essere considerata con attenzione.

Shimoda et al. hanno mostrato che l'ingestione di etanolo a pazienti asmatici reattivi al vino è correlata con un incremento nei livelli di acetaldeide e di istamina nel sangue. Mizoi et al. trovarono una relazione tra la comparsa di arrossamento facciale e l'aumento di acetaldeide nel sangue. Il ruolo dell'acetaldeide è stato caratterizzato in pazienti con scarsa funzionalità dell'alcool-deidrogenasi.

Conclusioni

Gli studi condotti con pazienti tolleranti ed intolleranti al vino mostrano che l'istamina contenuta nei vini non è responsabile delle reazioni di intolleranza. Il limite arbitrario al contenuto di istamina del vino, imposto in alcuni Paesi acquirenti di vino, è quindi certamente ingiustificato.

I meccanismi che controllano le reazioni di intolleranza ai vini rimangono un mistero. E' necessario individuare il composto, che sicuramente non è tra le ammine biogene. I lavori futuri riguarderanno l'influenza del contenuto in acetaldeide sull'insorgenza delle reazioni di intolleranza.

Riassunto

Le ammine biogene presenti nel vino, istamina in particolare, sono state indicate come i principali responsabili delle reazioni di intolleranza al vino. Un primo studio ha mostrato su soggetti sani che la tolleranza al vino non è influenzata dal suo contenuto in istamina. Il secondo studio, condotto su soggetti adulti intolleranti a cui sono stati somministrati vini contenenti 1 o 14 mg/l di istamina, dimostra che le reazioni cliniche dell'intolleranza al vino non sono in alcun modo legate al suo contenuto in istamina e che quindi un limite legale su tale componente è scientificamente ingiustificato.

Relazione presentata al XI Incontro Scientifico Lallemand "Beverage Fermentation and Health", San Francisco, California, 25-26 aprile 2003