

# L'origen alimentari de la migranya per Dèficit de DAO

Adriana Duelo

*Grau en Nutrició Humana i Dietètica. Facultat de Ciències de la Salut Blanquerna. Universitat Ramon Llull. Barcelona, juny de 2012.*

*“Al meu pare, perquè sense ell no hagués arribat a començar aquest projecte i perquè sempre ha mostrat interès en ajudar-me; i a la meua mare, pel seu suport i paciència en la meua dedicació al projecte durant tant de temps”*

## I. INTRODUCCIÓ

La migranya afecta entre un 12% i un 17% de la població adulta en els països occidentals, sense massa variació per la resta del món, més de 1 de cada 10 persones. Segons l'últim estudi PALM del 2006 (Plan de Acció contra la Lucha de la Migraña) publicat a la revista Cephalalgia, de la Societat Internacional de cefalees, a Espanya hi ha més de 3,5 milions de persones amb aquesta patologia.<sup>(1)</sup> A part, avui en dia és una patologia molt costosa per la societat. En primer lloc pels costos directes, sobretot mèdics (estudis de diagnòstic, consultes i tractaments farmacològics), i en segon lloc i no així menys important, per les pèrdues econòmiques que genera en l'àmbit laboral per l'absentisme i per tant per la reducció de la productivitat.<sup>(2)</sup> A Espanya cada any hi ha 20 milions de jornades de treball perdudes per aquesta causa, que suposen un cost aproximat de 2.000 milions d'euros. I a nivell europeu, el cost arriba als 27.000 milions d'euros a l'any.<sup>(3)</sup>

Es coneixen diferents causants que desencadenen l'aparició de la migranya, però la importància que guarda amb l'alimentació, es desconeix o no se'n parla prou des de la majoria dels professionals de la salut que estudien i tracten aquest síndrome. Durant dècades la relació de la migranya amb l'alimentació s'ha limitat a la confecció de llistes d'aliments suposadament desencadenants en base a l'enquesta de pacients, però sense cap fonament científic. Aquest treball intenta anar més enllà i aclarir quin és l'origen real d'aquesta relació entre els aliments i la migranya. Ja s'ha comprovat que no és l'aliment en si el causant, sinó la susceptibilitat de la persona que l'ingereix per una especial idiosincràcia orgànica. És a dir, l'objectiu d'aquest treball és evidenciar la important i possiblement predominant relació de l'alimentació entre els factors desencadenants de la migranya, però desmitificant la suposada “culpa” dels aliments i traslladant la “culpa” a l'individu.

## 1.1. DEFINICIÓ DE MIGRANYA

La migranya és una síndrome complexa, amb episodis o crisis recurrents i incapacitants, dels que se sospita un origen genètic, però la seva etiopatogènia sembla ser quelcom fosca. Nombrosos enfocaments clínics, histoquímics, electrofisiològics, moleculars i genètics constitueixen un escenari de troballes que lentament van llançant llum sobre la citada etiopatogènia.

La cefalea, sovint unilateral i pulsàtil associada a fotofòbia i fonofòbia, nàusees i vòmits, és el major i més important signe clínic de la migranya.

És una síndrome multisintomàtica que es caracteritza per atacs recurrents de mal de cap amb dolor pulsàtil i palpitant, normalment focalitzat a la zona de les sins, que es presenta en certs intervals de temps, entre els quals no es produeix dolor. En general, la localització del dolor acostuma a ser unilateral, encara que entre els atacs pot canviar el costat afectat (de fet, l'origen etimològic de la paraula “migranya” ve de la paraula grega “hemikrania”, és a dir, meitat del cap). Un episodi o crisi de migranya és molt variable en quant a intensitat, freqüència i duració. La durada s'estableix entre 4 i 72 hores en els adults, i quan la duració és superior a 72 hores s'entra en el concepte de complicacions de la migranya, generalment produït per l'abús de fàrmacs. En els nens la duració pot ser inferior a 4 hores.

Els símptomes típics de la crisi migranyosa, a més del dolor, són: nàusees, vòmits, diarrea, sensibilitat als sorolls (fonofòbia), a la llum (fotofòbia), a les olors (osmofòbia) o al moviment, pèrdua de la gana, marejos, malestar gàstric i sensació de fred o de calor.

Se sap que aproximadament tres de cada quatre migranyosos són dones, és a dir, que les dones representen un 75% dels afectats respecte el 25% dels homes.<sup>(4)</sup>

El procés d'una crisi de migranya normalment presenta una evolució similar identificant-se cinc fases que coincideixen amb certes alteracions vasculars que, focalitzades a les artèries temporals superficials, passen des

d'un estat normal fins a l'estat de vasodilatació i dolor:

### 1.- Fase Prodròmica

Tres o quatre hores abans que es comenci a sentir el mal de cap o cefalea, apareix sensació de molèstia a la llum, excés de set i son i també molesten els sorolls ambientals. Tot combinat produeix una alteració en el caràcter. A nivell vascular, en aquesta primera fase, les artèries no pateixen cap alteració.

### 2.- Fase de vasoconstricció i "aura"

Aquesta fase acostuma a durar d'una a dues hores, prèvia a l'arribada del dolor i es caracteritza per presentar diversos trastorns visuals, mareig o adormiment d'extremitats. En realitat aquesta sensació és deguda a la disminució del reg sanguini i per tant, d'oxigen, derivada d'una vasoconstricció arterial. Quan els símptomes d'aquesta segona fase són molt evidents i intensos, es denomina **fase d'aura**, encara que només la pateixen com a tal un petit percentatge dels pacients de migranya.

### 3.- Fase de cefalea

La tercera fase és quan comença el mal de cap o **cefalea**, que coincideix amb la fase de vasodilatació arterial. Es tracta d'un dolor molt intens que dura moltes hores, normalment acompanyat d'un dolor pulsàtil. Després de les primeres hores de l'aparició del dolor tornen a presentar-se nàusees i vòmits.

### 4.- Fase de resolució

El migranyós intenta alleujar els símptomes conciliant el son, encara que no sempre s'aconsegueix dormir. Es podria dir que amb el son s'entra a la fase de resolució

### 5.- Fase postdròmica

Passada la crisi migranyosa, els pacients presenten astènia, se senten cansats i febles, amb baix estat anímic.

## 1.2. TIPUS DE MIGRANYA

La definició i classificació de la migranya sempre ha presentat dificultats, ja sigui per la gran variabilitat dels seus símptomes entre la multitud de pacients que hi ha o entre les diferents crisis dels propis pacients. Però amb el temps, els seus orígens van sortint a la llum gràcies a noves proves de laboratori o a altres marcadors

objectius de diagnòstic. Aquesta millora en el seu diagnòstic és un fet que evidencia la necessitat existent per aconseguir optimitzar la qualitat de vida dels pacients amb migranya. Es tracta d'un avenç que beneficia a tots els sectors, que per un motiu o altre, es veuen implicats d'alguna manera en la malaltia.

Actualment la classificació universalment acceptada per la comunitat mèdica és la publicada per l'*International Headache Society* (IHS) que diferencia els diferents tipus bàsicament per un símptoma molt concret que acompanya la migranya, l'aura. Més específicament es dona la classificació segons el seu factor desencadenant, el seu origen.<sup>(5)</sup>

- Migranya sense aura: anteriorment denominada migranya comú. És aquella on el pacient ha hagut de patir cinc o més crisis de cefalea d'entre 4 i 72 hores de duració sense tractament i amb presència de dues de les següents característiques: unilateralitat, qualitat pulsàtil, intensitat moderada o greu i empitjorament amb l'exercici físic, així com l'aparició de nàusees amb o sense vòmits, fotofòbia i fonofòbia. Es caracteritza per la no aparició de símptomes neurològics focals. És més comuna que la migranya amb aura.

- Migranya amb aura: anteriorment denominada migranya clàssica. Compleix les característiques abans descrites però a més, va precedida de símptomes neurològics que es localitzen en el còrtex cerebral o en el tronc de l'encèfal. En general els símptomes es desenvolupen progressivament entre 5 i 20 minuts i persisteixen com a màxim 60 minuts, descrits en l'apartat anterior. Per les persones que pateixen migranya amb aura suposa un signe d'advertència abans de que se'ls presenti la fase de cefalea i dolor.

En més del 40% dels pacients migranyosos es presenten ambdós tipus de crisis de forma intercalada. Tot i que és més comuna l'aparició de migranya sense aura sola (per cada 3-4 casos de migranya sense aura en trobem 1 amb aura).<sup>(6, 6.1)</sup>

## 1.3. ELS DENOMINATS "FACTORS DESENCADENANTS"

Són molts els possibles factors que es descriuen com a causants de migranya, i és per això que no s'hauria de tractar de la mateixa manera a tots els pacients. Poden

influir tant situacions de tipus físic, biològic o psicològic.

Conèixer exactament quin és l'origen de la malaltia, l'arrel del problema, facilita el tractament, fa que es pugui controlar millor, tant pel pacient migranyós com pel professional de la salut, i es minimitzen els efectes de la patologia,<sup>(7)</sup> és per això que el millor tractament de la migranya comença per un correcte diagnòstic.

Generalment, els factors reconeguts com desencadenants són:<sup>(8)</sup>

- L'alimentació: sempre s'ha parlat sobre la importància d'alguns aliments específics amb l'aparició de migranya, però mai s'ha buscat quin és realment l'origen de la relació, fins ara, objectiu d'aquest treball.

- El dejú: s'ha comprovat que el fet de saltar-se àpats provoca migranya, quelcom vinculat al punt anterior.

- Els trastorns del son: especialment per falta de rutina horària, ja sigui perquè es dormi de manera insuficient o excessiva. Dormir de 7 a 8 hores i despertar-se a la mateixa hora cada dia ajuda a prevenir algunes crisis, de fet hi ha gent que pateix migranya els dies festius, ja que és habitual quedar-se més hores al llit (és el que es coneix vulgarment com "migranya de cap de setmana").

- Els hàbits de vida: el migranyós acostuma a ser una persona molt activa, el que comporta que certs hàbits de vida s'alterin pel ritme de vida. En la mitjana de lo possible el migranyós ha d'intentar incorporar certa rutina i evitar els desordres.

- L'estrès: té una clara relació amb la personalitat del pacient, però no vol dir que el migranyós estigui sotmès a una situació diferent a la dels demés, sinó que mostra una pitjor tolerància a les situacions reconegudes com provocadores d'estrès. També es veurà en aquest treball la relació que guarda amb un origen biològic.

- Els trastorns hormonals: tres quartes parts dels pacients de migranya són dones i en elles els trastorns hormonals són un factor desencadenant. Els canvis dels nivells d'hormones durant la menstruació i l'ovulació provoquen episodis migranyosos. De fet, en la migranya infantil, la proporció entre nens i nenes és similar. També s'equilibra la proporcionalitat en la població migranyosa durant l'embaràs i després de la menopausa. Com objectiu secundari, aquest treball desmitificarà aquesta

afirmació.

- Els factors medioambientals: els canvis atmosfèrics del clima o de la temperatura; diferències de pressions, com en els vols; l'exposició durant un llarg període de temps als llums fluorescents; les pantalles d'ordinador; les fortes olors o les elevades altituds són altres factors que poden estar implicats en l'aparició de crisis migranyoses.

Evidentment tots aquests factors desencadenants poden solapar-se algun moment o altra en un mateix pacient. D'aquí la importància de conèixer l'explicació científica de cada un dels orígens que poden donar migranya.

#### 1. 4. L'ALIMENTACIÓ, UN DELS SEUS PRINCIPALS PERÒ DESCONEGUTS ORÍGENS

Ja des de principis del segon segle després de crist es diferenciava la migranya del mal de cap corrent, teoria que va descriure el metge Areteo de Capadocia. Aquest mateix, no creia en els tractaments farmacològics d'aquesta patologia, ni d'altres; preferia optar per solucionar-les amb els coneixements de dietètica que tenia.<sup>(9, 10)</sup>

Fins ben entrat el segle XX no es dona la suficient importància a aquest principal factor desencadenant de la migranya. De fet, encara molts no hi creuen.

Sempre s'ha tingut present la relació entre els aliments i l'aparició de la crisi migranyosa, però des d'una perspectiva llunyana, basant-se en el que els pacients han anat describint des de la seva pròpia experiència. És per això de l'existència de llistes d'aliments "causants de migranya" que sense tenir cap basant científica, fins ara, han estat igualment vàlides. Tot aquest temps s'ha dit de mantenir una alimentació equilibrada evitant aquells aliments que hagin pogut desencadenar atacs en alguna ocasió.

La qüestió que resulta després de veure la clara relació és esbrinar el per què, el real origen que hi ha darrera. I per arribar-hi sorgeixen un seguit de preguntes que ens aproximem a l'origen: Per què no tots els aliments que afecten a un mateix individu afecten a un altre de la mateixa manera? Quina és la diferència si són els mateixos aliments? On està el problema? No serà que el causant no és l'aliment, sinó el propi individu? Perquè seguim creient que s'ha de buscar el problema a l'aliment?

I amb això es relaciona el factor genètic. Al voltant d'un 70% dels pacients tenen una història familiar de cefalea. El risc que té un nen de presentar migranya s'estima en el 70% si els seus pares estan els dos afectats, el 45% si únicament un dels progenitors pateix migranya, el 30% si un familiar diferent dels seus pares és l'afectat i se situen en el 20% les probabilitats de patir-la encara que no hi hagi cap antecedent familiar.<sup>(10)</sup> És evident que l'individu té la resposta a aquesta relació entre els aliments i la migranya, ja que sinó, tots aquells que mengessin xocolata, un dels aliments més repetits en moltes enquestes a pacients, afectaria per igual a tothom, i no és així.

Actualment s'està aprofundint en aquest coneixement, el de la relació entre els aliments i el propi individu amb l'aparició de migranya. S'ha vist que aquells aliments que són rics en histamina o que intervenen en el seu metabolisme, produeixen un seguit d'alteracions entre les quals es troba la migranya. Però això només passa en aquelles persones on els hi manca o tenen una activitat reduïda d'un dels enzims més importants per poder realitzar la metabolització de la histamina, la Diamino Oxidasa (DAO).

## **II. OBJECTIUS**

2.1. Aprofundir en l'origen alimentari de la migranya com un dels factors predominants de la malaltia.

2.1.1. Conèixer la importància de la histamina en l'organisme i el paper que desenvolupa en l'origen alimentari de la migranya, estudiant les seves funcions i el seu metabolisme.

2.1.2. Justificar el paper de la histamina en la migranya a partir d'individus que presenten dèficit de l'enzim DAO.

2.1.3. Relacionar la histamina amb els aliments que tradicionalment s'han descrit com desencadenants de migranya per la casuística de pacients i també les altres amines i factors que afavoreixen l'acumulació de la histamina.

2.2. Plantejar un tractament dietètic per l'acumulació d'histamina en pacients amb dèficit de DAO i aplicar-lo en casos reals avaluant els resultats.

## **III. METODOLOGIA**

El mètode d'investigació empleat en aquest treball majoritàriament, correspon a una

extensa recerca bibliogràfica amb suport digital, articles de llibres i estudis científics. Però per poder elaborar la dieta terapèutica, un dels punts més importants del treball, s'utilitzaran, a part de la bibliografia cercada, els coneixements adquirits i integrats dins la facultat.

## **IV. RESULTATS**

### **4.1. HISTAMINA**

La histamina és una molècula derivada d'un aminoàcid essencial, la histidina, i es produeix per una descarboxilació gràcies a l'enzim L-histidina descarboxilasa.

És una amina biògena, del grup de les aromàtiques, amb múltiples funcions fisiològiques cel·lulars. Les amines biològiques són compostos orgànics nitrogenats bàsics, de baix pes molecular, que tenen en comú la presència d'un grup amino i un origen biològic. Dins del grup de les aromàtiques també es troben la tiramina, la  $\beta$ -feniletilamina, la triptamina i la serotonina.<sup>(11)</sup>

#### **4.1.1. Funcions**

La histamina té moltes funcions fisiològiques i fisiopatològiques: participa en la regulació de la circulació local, en la hipermeabilitat capilar, en la contracció i relaxació de la musculatura llisa i els vasos sanguinis, en la secreció de l'àcid clorhídric a l'estómac, en les respostes d'hipersensibilitat immediata, en els processos al·lèrgics, en els inflamatoris com a part d'una resposta immune a patògens externs, en la cicatrització dels teixits i també s'ha identificat la seva actuació com a neurotransmissor del sistema nerviós central.<sup>(12,13,14)</sup>

Per tant, veient totes les funcions que desenvolupa, imprescindibles pel bon funcionament de molts processos metabòlics, no és d'estrenyar que la histamina es trobi en quantitats més o menys importants en una gran varietat d'aliments, tant d'origen animal com vegetal. És per aquest motiu la importància de saber com controlar els efectes adversos que dona la seva acumulació dins l'organisme.

#### **4.1.2. Localització**

La histamina és produïda per tots els éssers vius, és un constituent natural dels teixits, i aquesta dada es coneix des de

1927, quan Best, Dale, Dualery i Torpe la van aïllar de mostres fresques de fetge i pulmó.<sup>(15)</sup> Per tant és lògic parlar de la primera font d'histamina com la pròpia de l'organisme humà. És el que es coneix com histamina endògena. És fabricada a partir de la histidina, s'emmagatzema dins els mastòcits (cèl·lules del sistema immunològic) i basòfils (leucòcits granulats de la sang) i s'extreta per via intestinal, sent degradada al passar per la mucosa intestinal per l'enzim Diamino Oxidasa (també anomenat proteïna d'unió a amoloride (ABP) o histaminasa), que es troba en aquesta zona. La segona font és la que obtenim a través dels aliments. Evidentment es tracta de la mateixa molècula en tots dos casos, però desenvolupa funcions diferents.

Una de les funcions principals de la histamina endògena és la participació en el sistema immunològic, en les reaccions al·lèrgiques. Se sintetitza dins els mastòcits i els basòfils del teixit connectiu i mucoses, es diposita en els seus grànuls secretors i resta preparada per ser expulsada amb excitosi en qualsevol moment que es produeixi el contacte entre un al·lèrgic conegut i el mastòcit sensibilitzat, produint així la reacció al·lèrgica.

Però, la localització de la histamina en l'organisme humà no és específica, s'ha pogut reconèixer l'existència de quatre tipus de receptors histamínics (H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub>, H<sub>3</sub> i H<sub>4</sub>) en diferents zones. El tipus H<sub>1</sub>, es troba en la membrana de les cèl·lules musculars llises dels vasos, bronquis i trancte gastrointestinal, en el teixit de conducció del cor, en algunes cèl·lules secretores i en terminacions dels nervis sensitius. Els receptors H<sub>2</sub> es troben principalment en la membrana de les cèl·lules parietals de la mucosa gàstrica, en les cèl·lules llises dels vasos, en les cèl·lules miocàrdies i del node sinusal, en els basòfils i ens els propis mastòcits, on es comporten com autoreceptors. Les densitats de receptors H<sub>3</sub> són baixes, tot i que s'ha pogut detectar l'existència d'aquest tipus en diversos teixits, com en el dels pulmons, de l'estómac, de l'intestí i del pàncrees. En el SNC hi ha receptors dels tres tipus en les neurones histaminèrgiques.<sup>(16)</sup>

La segona via d'obtenció de la histamina, a partir dels aliments, és la que pot representar més problemes, ja que la seva regulació depèn del propi individu. Si es produeix alguna alteració en el seu metabolisme i no es mantenen les concentracions normals d'histamina en

sang (50-70 mg/l), la lliure circulació d'aquesta amina a elevades concentracions desencadena efectes no desitjats, entre els quals, la migranya.

#### 4.1.3. Origen de la histamina en els aliments

Les amines biògenes, una d'elles la histamina, es formen en els aliments per acció dels enzims descarboxilasa dels microorganismes a partir dels aminoàcids precursors. Fet que no passa en les amines naturals o fisiològiques, que es formen durant processos metabòlics de plantes i animals.

De tota manera, la capacitat i la intensitat de formació d'una o més d'una amina biògena varia segons la soca considerada i, a més, es veu afectada per les condicions en què aquesta es desenvolupa. La possibilitat de rutes biosintètiques alternatives i la participació combinada de diferents tipus de microorganismes i les seves possibles interaccions complica encara més l'establiment precís de la responsabilitat de la biogènesi d'aquestes amines en els aliments.<sup>(17)</sup>

Per tant, es necessiten uns requeriments concrets per tal que pugui créixer histamina en els aliments:

1. Que hi hagi un creixement de microorganismes amb activitat descarboxilasa.
2. Que hi hagi disponibilitat d'aminoàcids precursors i cofactors.
3. Que les condicions ambientals siguin favorables per la síntesi i l'activitat de les descarboxilases (pH, Aw, T<sup>a</sup>...)<sup>(17)</sup>

#### **4.2. METABOLISME DE LA HISTAMINA ALIMENTÀRIA**

Tots els aliments són complexos més o menys complicats de substàncies nutritives que requereixen un metabolisme des del moment que entren per la cavitat bucal. Els òrgans del sistema digestiu duen a terme la digestió dels aliments, per tal d'obtenir els nutrients necessaris pel funcionament de l'organisme, i ho porten a terme gràcies als enzims digestius, que arriben al tracte intestinal per diverses secrecions digestives (salival, gàstrica, pancreàtica, intestinal i biliar).<sup>(18)</sup>

La histamina, molècula que es troba en tots els aliments, ja siguin d'origen animal o vegetal, també ha de ser metabolitzada per poder-se eliminar per la orina sense cap inconvenient. Cal remarcar que la hista-

mina exògena no realitza cap paper funcional dins l'organisme i és per aquesta raó que s'elimina sense aprofitar cap propietat.

Es coneixen dues rutes importants del metabolisme de la histamina en els éssers vius, on participen els enzims Histamina-N-Metiltransferasa (HMT) i Diamino Oxidasa (DAO):

#### 4.2.1. Degradació per la Histamina-N-Metiltransferasa (HMT o HNMT)

En aquesta ruta la histamina pateix una metilació de l'anell per l'enzim HMT, posteriorment gran part del producte, N-metilhistamina, es transforma per la Monoamino Oxidasa (MAO) en N-metilimidazol acetaldehid i finalment l'enzim Aldehid Deshidrogenasa (ADH) el transforma en àcid N-metilimidazol acètic.

La HMT és l'enzim que degrada la histamina en el teixit hepàtic, tot i que també s'expressa en molts altres teixits però en menys quantitat. Molts estudis estableixen una escassa relació de la HMT en el metabolisme de la histamina en la mucosa intestinal, ja que la seva activitat és quasi insignificant comparada amb l'activitat de la DAO.<sup>(19)</sup> Tampoc es relaciona el seu possible dèficit amb l'aparició de migranya, segons un estudi realitzat per la Universitat d'Extremadura.<sup>(20)</sup>

És una proteïna citosòlica i per tant, només pot convertir la histamina dins l'espai intracel·lular de les cèl·lules. Aquest fet evidencia que la seva capacitat per metabolitzar la histamina és inferior a la de l'altra ruta, de la Diamino Oxidasa, que juga un paper en la inactivació i eliminació de la histamina extracel·lular. I per tant, un cop més es confirma que les patologies relacionades amb l'elevada concentració en sang d'histamina, com la migranya, s'associen al dèficit de DAO i no pas de HMT.<sup>(21)</sup>

#### 4.2.2. Degradació per la Diamino Oxidasa (DAO)

En aquesta ruta la histamina pateix una desaminació oxidativa catalitzada per la DAO, els productes són l'àcid imidazol acètic i al final, el seu ribòsit. Els dos metabòlits de la ruta de la histamina, l'àcid imidazol acètic i l'àcid N-metilimidazol acètic (de la ruta de la HMT) tenen poca activitat i són eliminats per la orina.

La DAO és l'altre enzim important que metabolitza la histamina, però aquest només es troba en alguns teixits; concretament en la mucosa intestinal, en els ronyons, en la placenta, en el timus i en les vesícules seminals. També té una petita participació, i no sempre, en el teixit hepàtic. Majoritàriament es localitza a l'epiteli intestinal, zona on s'absorbeix la histamina (l'endògena també) i on la DAO realitza la seva degradació controlant el seu pas cap a la sang portal. La DAO localitzada en el fetge controla el pas de la histamina cap a la circulació sistèmica i quan es troba en el ronyó, degrada la histamina reabsorbida en el túbul proximal.<sup>(22)</sup>

Com s'ha comentat anteriorment, la Diamino Oxidasa és el principal enzim del metabolisme de la histamina ingerida. A més a més s'ha vist que quan la DAO funciona com una proteïna de secreció, pot ser responsable de la recollida de residus després de l'alliberament d'histamina extracel·lular, i per tant es creu que els teixits que contenen DAO són determinants en el control sistèmic de la biodisponibilitat de la histamina.<sup>(21)</sup>

S'han vist altres processos on està involucrada la Diamino Oxidasa, com en la regulació de la divisió o diferenciació cel·lular en els teixits de ràpida proliferació (la mèdula òssia i mucosa intestinal), i pot actuar com un lligant neurotròpic.

També s'ha vist en dones embarassades un nivell d'activitat DAO molt més elevat que en dones no embarassades, d'aproximadament 500 a 1000 vegades superior. Aquest esdeveniment es dona per la seva formació addicional a la placenta com a mesura de protecció pel fetus, assegurant així una correcta metabolització de la histamina i per tant la desaparició de migranya durant el període que dura l'embaràs.<sup>(23)</sup>

#### 4.2.3. Metabolisme alterat de la histamina alimentària

Aquesta alteració es dona quan hi ha poca activitat de l'enzim Diamino Oxidasa, és a dir, quan per algun motiu (s'explica en el capítol 4.2.5) es crea una deficiència considerable de l'enzim més important de la metabolització de la histamina. Quan existeix una desproporció entre la histamina ingerida o alliberada per les cèl·lules que l'emmagatzemen a l'organisme, i la capacitat de metabolitzar-la, es

produeix la seva acumulació en plasma i l'aparició dels efectes adversos.<sup>(24)</sup>

De les dues rutes la que es veu més afectada és la que comença a partir de l'enzim DAO, la que es localitza en la mucosa intestinal majoritàriament. L'altra ruta, en el teixit hepàtic, es veu menys alterada perquè la DAO no hi actua sempre.

#### 4.2.4. Diferenciació dels efectes adversos

En gent sana, la histamina provinent de la dieta pot ser degradada ràpidament per l'enzim Diamino Oxidasa, però les persones amb baixa activitat d'aquesta amina oxidasa tenen el risc de patir el que s'anomena intolerància histamínica.<sup>(21)</sup>

És necessari fer una diferenciació entre el que representa una intoxicació per histamina i el que és una intolerància per histamina. Són conceptes molt diferents que si no es tenen prou clars poden donar lloc a confusió. A part, també es podria acumular histamina per una reacció d'al·lèrgia per IgE o de pseudoal·lèrgia, sense IgE.

En definitiva tots els casos anomenats provoquen una important acumulació d'histamina en plasma que dona lloc a molts possibles efectes secundaris, però el procés que interessa explicar més detalladament i diferenciar de la resta, en aquest cas, és la intolerància histamínica, la única relacionada amb la deficiència de l'enzim Diamino Oxidasa.

##### *4.2.4.1. Intoxicació histamínica*

Es produeix per un excés d'ingesta d'histamina. El seu diagnòstic durant la dècada dels 50 la definien com una causa d'al·lèrgia alimentària, fins i tot encara ara s'arriben a fer diagnòstics erronis, però llavors ja es va refusar aquesta teoria, bàsicament per dues raons: principalment perquè la persona no era afectada en altres ocasions pel mateix producte alimentari i després perquè existien brots en els que totes les persones que havien consumit l'aliment, amb continguts excessivament elevats d'histamina, presentaven símptomes de toxicitat histamínica.<sup>(25)</sup>

Les dades epidemiològiques són nombroses, tot i que disperses:

En els últims anys s'ha observat un increment en la declaració d'aquest tipus d'intoxicació. Durant l'any 2003 van

registrar-se 9 brots en tot l'estat espanyol, en canvi al 1994 només van declarar-se 6 casos. En canvi a Catalunya van declarar-se 2 brots en el període 1982-1990, mentre que només a Barcelona n'hi va haver 3 l'any 2005.<sup>(17)</sup>

Aquesta intoxicació és el que es coneix també com intoxicació escombroide o escombrotixicosis, perquè majoritàriament es dona en consumir peix contaminat de les famílies Scomberesidae i Scombridae.<sup>(25)</sup> Alguns peixos d'aquestes famílies són la tonyina, el bonítol, les sardines, els boquerons, el verat i el sorell.<sup>(26)</sup> S'ha vist que la histamina no es troba de forma lliure en el peix blanc.<sup>(27)</sup>

La formació de la histamina es dona per l'acció dels microorganismes presents en la musculatura del peix. Quan aquest s'altera allibera el precursor de la histamina, la histidina, i d'aquesta manera, els microorganismes utilitzen aquest aminoàcid lliure per crear la histamina de forma descontrolada.<sup>(26)</sup>

Les dues causes principals de la intoxicació histamínica són la manipulació antihigiénica d'aquests peixos i la seva conservació a temperatures inadequades. La clau per mantenir un nombre baix de bacteris, i per tant d'histamina, és fer una ràpida refrigeració després de la captura dels peixos i un manteniment adequat de la temperatura durant la manipulació i l'emmagatzematge. Alguns països han creat guies sobre els nivells màxims permesos d'histamina en els peixos, però el fet que la seva concentració pugui variar tant d'un peix contaminat a un altre, fa difícil establir uns límits reglamentaris que serveixin per advertir dels perills potencials per a la salut.<sup>(28)</sup>

La manifestació simptomatològica pot arribar a ser espectacular, però en molts casos es tracta de quadres poc greus que remeten en poques hores i en els que no sempre hi apareixen tots els símptomes. Ara bé, si la concentració d'histamina arriba als 500 ppm apareixen símptomes d'intoxicació en persones sensibles, i si la concentració supera els 1000 ppm, la intoxicació és pràcticament segura en qualsevol consumidor.<sup>(26)</sup> Amb aquestes dades, la FDA (Food and Drug Administration) va veure que el nivell mínim de toxicitat era de 500 mg d'histamina per kg de peix. Però el límit es va posar a un valor de 50 mg/kg, perquè es van trobar seccions d'una mateixa peça de peix que

contenien més concentració que d'altres, la histamina no es troba distribuïda de manera uniforme.<sup>(29)</sup> La Unió Europea va establir el límit superior, de 100 mg/kg d'histamina.

Evidentment aquest valor no és útil per evitar els efectes adversos en individus amb intolerància histamínica, ja que en aquest cas s'haurien d'aplicar límits molt més baixos.<sup>(17)</sup>

Alguns dels típics símptomes en la intoxicació histamínica són: urticària, envermelliment, nàusees, vòmits, diarrea, hipotensió i cefalea.<sup>(17)</sup> Són signes característics d'al·lèrgia alimentària i alguns d'intolerància, i per això a primer cop d'ull es poden confondre.

#### 4.2.4.2. Intolerància histamínica

També anomenada histaminosis alimentària, es produeix per la capacitat disminuïda de la degradació de la histamina en l'organisme. Nombrosos estudis realitzats durant els últims 10 anys descriuen que el causant d'aquesta incapacitat per sintetitzar la histamina alimentària és la falta de l'enzim Diamino Oxidasa. Una activitat reduïda d'aquest enzim, característica donada per diferents motius que s'expliquen en el següent capítol, provoca l'acumulació de la histamina en el nostre organisme donant com a resultat nombrosos efectes adversos.

A diferència de l'al·lèrgia alimentària, l'aparició dels símptomes no està lligada al consum d'un producte concret, sinó que pot associar-se a una ampla gamma d'aliments amb continguts variables d'histamina, fins i tot poden aparèixer efectes després del consum de productes amb nivells baixos d'histamina. Això representa una dificultat a l'hora d'establir una dosis màxima tolerable, de fet encara no existeix un consens clar sobre aquest valor.

Se citen com desencadenants de símptomes d'intolerància histamínica xifres variables que van des de 50µg d'histamina (en una ració de vi, 125ml, per exemple) fins a 60-75mg, per administració d'histamina pura.<sup>(17)</sup>(19,21,30,31,32,33,34)

Veient tots els símptomes que pot representar una intolerància a la histamina fa que la investigació en aquest tema no s'aturi i cada vegada s'avanci més ràpid en el descobriment del seu origen i en els possibles tractaments a practicar.

Efectes adversos per acumulació d'histamina	
Sistema Nerviós Central	Migranya, cefalees, mareig...
Sistema Cardiovascular	Hipotensió, hipertensió i arritmies
Sistema Epitelial	Urticària, edemes, pell atòpica, eczemes, picor...
Sistema Respiratori	Congestió nasal, esternuts, asma...
Sistema Digestiu	Colon irritable, malaltia de Crohn, diarrea, dolor d'estómac, nàusees, vòmits...
Sistema Muscular	Dolors musculars, fibromiàlgia
Sistema Òssi	Dolors osteopàtics

No s'han de donar obligatòriament tots els símptomes descrits, però s'ha vist que la gran majoria de pacients que tenen un nivell baix de l'activitat DAO, a part de patir migranya, presenten altres simptomatologies d'histaminosis alimentària.<sup>(30)</sup> Un 20% dels pacients presenten 1 o 2 símptomes, un 41,3% dels pacients en presenten 3 o 4, i un 33,8% en presenten més de cinc. La migranya és sempre la síndrome més destacada pel seu caràcter incapacitant, i per això és el que el pacient prioritza, ressaltant-la de la resta en l'entrevista personal amb el professional sanitari.<sup>(35)</sup>

Els símptomes més freqüents que acostumen a acompanyar a la migranya són:

- Trastorns gastrointestinals (restrenyiment, flatulència, sensació d'inflor)
- Pell seca o atòpica
- Dolors osteopàtics i/o musculars
- Sensació de cansament injustificat

En la següent imatge es veu esquemàticament la distribució dels efectes que es donen a l'organisme un cop la histamina ingerida no pot ser degradada, passant a través de la mucosa intestinal a la circulació lliure del torrent sanguini:<sup>(36)</sup>

El procés biològic de la histaminosis alimentària és diferent per cada efecte secundari que es pugui donar, per això cal explicar particularment com apareix la migranya, diferenciant-la de la resta.



La migranya, com s'ha comentat abans, és el símptoma més destacat de la histaminosis alimentària descrita per part dels pacients. S'ha contrastat amb un estudi realitzat per la Càtedra de Nutrició i Bromatologia de la Universitat de Barcelona l'any 2010 i revela que el 95% dels pacients amb migranya tenen una activitat DAO reduïda.<sup>(30)</sup> Per tant verifica la casuística dels pacients. Aquesta dada tan concloent sobre l'elevada relació entre l'aparició de migranya i el dèficit de DAO no es dona amb els altres símptomes. Aquesta és una de les raons per les quals cada vegada s'està donant més importància a estudiar l'origen alimentari de la migranya.

Ruta de la histamina dins l'organisme fins l'aparició de migranya:

En el moment de la metabolització de la histamina, quan ha de degradar-se per la DAO i convertir-se en N-imidazol acetil aldehyd, es produeix una acumulació de l'amina per la falta de l'enzim dins les cèl·lules de la mucosa intestinal. La baixa activitat de l'enzim fa que una concentració considerada normal d'histamina provinent dels aliments no pugui metabolitzar-se i no es doni la penetració transepitelial de la histamina exògena.

D'aquesta manera la histamina passa al torrent sanguini augmentant la concentració plasmàtica. Un cop localitzada de forma lliure al torrent sanguini es distribueix per diferents punts de l'organisme, un d'ells les artèries temporals. En aquesta zona la histamina actua provocant una inflamació amb un dels seus efectes més comuns, la vasodilatació; i comença el procés de la migranya. La vasodilatació provocada per la histamina es relaciona amb els efectes secundaris del Sistema Nerviós Central i del cardiovascular principalment, però també amb l'epitelial.<sup>(17, 24)</sup>

Un recent estudi presentat per l'Hospital General de Colima, a Mèxic, el passat gener d'aquest any 2011, ha plantejat una hipòtesis sobre l'aparició de la migranya a causa de l'acumulació de la histamina també. Explica un mecanisme diferent al del dèficit enzimàtic, però tots dos tenen una base genètica. Ho relacionen amb el receptor H<sub>3</sub> de la histamina, que és l'únic que es troba en el Sistema Nerviós Central. Confirmen que els pacients amb migranya de l'estudi presenten una variant de l'al·lel d'aquest receptor front els casos control, provocant que no es compleixi la funció principal del receptor (regular el rendiment de la histamina amb el mecanisme de

feedback de la seva síntesi i alliberament) i per tant donant lloc a una acumulació de l'amina.<sup>(37)</sup>

#### 4.2.5. Dèficit de DAO en pacients amb migranya

La causa principal de la disfunció enzimàtica és per un origen genètic. Algunes persones tenen o produeixen poca Diamino Oxidasa, d'aquí que fins fa poc es deia que la migranya era hereditària, quan en realitat lo hereditari és el dèficit de DAO. A més a més hi ha un altre factor que facilita la disminució de l'enzim, els medicaments, i és evident que les persones migranyoses els acostumen a utilitzar per tractar la seva migranya.

El valor que determina l'existència d'una activitat baixa de DAO és el que es troba per sota les 80 HDU/ml (Unitats de Degradació de la Histamina/ml). S'ha comprovat que aquesta xifra és la mínima per garantir el correcte metabolisme de la histamina perquè no es donin els efectes adversos.

Poden haver diferents motius que portin a un dèficit de l'enzim, i aquests poden encavallar-se agreujant el dèficit i per tant, els símptomes.

##### *4.2.5.1. Factors genètics*

És evident que un dels factors pels quals hi ha dèficit de l'enzim DAO és la genètica. Per això en un mateix grup familiar es pateix migranya.

Encara no s'ha estudiat exactament quina alteració rep l'enzim o què és el que provoca aquesta mancança genètica en els pacients amb migranya, però podria estar relacionat amb el polimorfisme genètic d'un nucleòtid de l'enzim DAO.

Segons dades del Centre Nacional d'Informació Biotecnològica (NCBI), el gen que codifica per la DAO és polimòrfic.

La seqüència genètica de la DAO es troba dins un fragment localitzat en el cromosoma 7 (7q34-q36) del genoma humà i està compostat per 5 exons i 4 introns.<sup>(38)</sup>

S'han trobat moltes diferències entre la seqüència d'exons i introns d'aquest gen que són degudes al seu polimorfisme genètic. En total hi ha 85 polimorfismes d'un sol nucleòtid localitzats i identificats en el gen humà de la DAO (17 en els exons i d'aquests, 7 amb substitució dels aminoàcids).

De tots els polimorfismes trobats en la

seqüència de la DAO, només s'ha demostrat que un d'aquests 7 (amb referència: rs1049793) localitzat en el tercer exó, té relació amb la baixa activitat de l'enzim DAO.

El descobriment va ser fruit d'un estudi realitzat a 134 persones de raça blanca, demostrant que els portadors d'aquest polimorfisme, tractant-se de la substitució de l'aminoàcid histidina per l'aspàrtic (His645Asp), presentaven menor activitat de Diamino Oxidasa que el grup control amb un efecte significatiu. Estudis preliminars indiquen que aquest polimorfisme passa amb una freqüència global pròxima al 0,30 (30% dels al·lels mutats).

Altres polimorfismes estudiats del mateix tipus per substitució d'aminoàcids, no demostren canvis en l'activitat enzimàtica de la DAO. És el cas per exemple del polimorfisme amb referència rs4558339, amb canvi d'aminoàcid de metionina a isoleucina, o el rs35070995, amb canvi d'aminoàcid d'asparagina a histidina, on no sembla existir una major alteració en les propietats de l'enzim perquè en tots dos casos els aminoàcids són substituïts per altres de similar tamany i propietats.

L'any 2006 es va realitzar un estudi de cohort per la Universitat d'Extremadura i la Universitat Complutense de Madrid, per comprovar si el polimorfisme relacionat amb la baixa activitat de l'enzim es veia influenciat en la susceptibilitat i la expressió fenotípica de pacients amb Colitis Ulcerosa (CU). L'estudi es va fer amb un total de 490 individus, 229 dels quals tenien CU i 261 eren voluntaris sans. Finalment, al cap d'11 anys de seguiment, es va poder confirmar que el polimorfisme rs1049793 que codifica la proteïna alterada His645Asp de l'enzim Diamino Oxidasa, es relaciona amb la gravetat de la CU. Els individus portadors de la mutació mostraven més susceptibilitat per tenir CU i major activitat de la malaltia.<sup>(39)</sup>

Després de veure aquests resultats l'any 2008 la Universitat Complutense de Madrid va voler avaluar si també hi havia una major proporció del mateix polimorfisme genètic de la DAO (en la substitució de la histidina per l'aspàrtic) en pacients amb malaltia de Crohn (MC), un altre dels efectes adversos que s'han comentat per acumulació d'histamina a l'organisme. I per tant, saber si la DAO pot influir sobre la susceptibilitat genètica per patir MC i

repercutir en les seves variables fenotípiques.

L'estudi epidemiològic va incloure un total de 212 pacients amb malaltia de Crohn i 261 individus sans. Els resultats no van concloure que hi pugui haver una relació clara, ja que no es pot veure una distribució diferent dels genotips entre els pacients amb MC i els controls sans, la diferència entre de la mutació entre uns i altres resulta ser mínima.<sup>(19)</sup>

Amb tot això, ara caldria fer un estudi epidemiològic utilitzant la mateixa metodologia que els anteriors per saber si existeix una relació entre el polimorfisme de l'aminoàcid His645Asp de l'enzim DAO en pacients amb migranya.

#### 4.2.5.2. Factors farmacològics

*"Els aliments naturals són mesclades molt complexes de substàncies químiques, moltes de les quals no porten a terme un paper conegut en la nutrició humana. La majoria de les substàncies sense funció nutritiva coneguda que existeixen en els aliments habitualment emprats per l'home no sembla que tinguin efectes nocius, o existeixen en quantitats tan petites que no representen cap perill per a la salut. Però en algunes circumstàncies poden exercir efectes perjudicials que cal tenir en compte. Algunes substàncies contingudes en aliments fermentats (el formatge, per exemple) no són tòxiques en subjectes normals, però poden ser-ho quan la persona que els consumeix està sotmesa a tractament amb certs medicaments capaços de modificar el seu metabolisme a l'organisme."*

Francisco GRANDE COVIÁN, 1981

Existeix un conjunt de fàrmacs implicats en el dèficit o en la baixa activitat de l'enzim Diamino Oxidasa. Bloquegen o inhibeixen enzims implicats en la metabolització de la histamina, sobretot de la DAO, o alliberen histamina endògena. Aquest risc és de gran importància, ja que s'han publicat al voltant de 90 medicaments involucrats, alguns dels quals d'ús molt comú.

S'ha estimat que un 20% de la població utilitza algun d'aquest tipus de fàrmac, fet que fa augmentar el risc de patir histaminosis alimentària i per tant desencadenar migranya, o bé augmentar la seva freqüència i intensitat, així com altres símptomes associats a la intolerància histamínica.

A més a més el que s'aconsegueix amb el consum d'aquests fàrmacs és cronificar la migranya, ja que gran part dels medicament que es recreen per controlar els atacs de la malaltia són inhibidors de la DAO o alliberadors d'histamina endògena.<sup>(40)</sup>

Entre els grups de medicaments publicats es troben analgèsics, antidepressius, antireumàtics, antiaritmics, antihistamínics i mucolítics, entre d'altres, aquests últims utilitzats especialment en nens.

A continuació es mostra el llistat dels fàrmacs més representatius amb efecte inhibidor sobre l'enzim metabolitzador de la histamina, la DAO:<sup>(40, 41, 42)</sup>

Indicació farmacològica	Principi actiu
Analgèsics	Metamizol, Àcid acetil salicílic
Antihistamínics	Difenhidramina, Cimetidina, Prometazina,
Antiaritmics	Propafenona, Quinidina
Antiasmàtics	Teofilina
Antidepressius	Amitriptilina, Tranilcipromina
Antihipertensiu	Dihidralazina, Verapamilo
Antireumàtic	Acemetacina
Antisèptic	Aciclovir
Antituberculós	Isoniazida
Bronquiolítics	Aminofilina
Cardiotònic	Dobutamina
Diurètics	Amiloride, Furosemida
Expectorant	Ambroxol (Mucosán)
Mucolítics	Acetilcisteina (Fluimicil, Frenacil)
Antipalúdic	Cloroquina
Antibiòtics	Ácido Clavulánico, Isoniazida (Augmentine, Amoxiplus)
Antiemètic	Metoclopramida (Primperan)
Neurolèptics	Haloperidol

Procinpètics	Metoclopramida
Tranquil·lizants	Diazepam
Relaxants musculars	Pancuroni

A continuació es mostra el llistat dels fàrmacs més representatius amb efecte alliberador d'histamina endògena:<sup>(40, 41, 42)</sup>

Indicació farmacològica	Principi actiu
Analgèsics	Àcid acetil salicílic, Àcid meclofenàmic, Àcid mefenàmic, Diclofenaco, Indometacina, Ketoprofeno, Meperidina, Morfina d'origen animal
Anestèsics	Tiopental, Prolocaina, Barbitúric
Antitusius	Codeína
Citoestàtics	Ciclofosfamida
Expectorant	Ambroxol
Mucolític	Acetilcisteïna
Relaxants musculars	D-Tubocurarina, Alcuroni
Antiinflamatori	Naproxeno

#### 4.2.5.3. Factors patològics

La deficiència de DAO sembla ser més prevalent en població amb malalties inflammatòries intestinals, sobretot s'ha vist en pacients amb en càncer de colon.

En un estudi realitzat l'any 1993 a Itàlia ja es va observar una disminució important de DAO en pacients amb càncer de colon rectal. Es van investigar els nivells de diferents amines com la putrescina, la espermidina i la espermina, i els seus respectius enzims, un d'ells la Diamino Oxidasa (implicada també en el metabolisme de la putrescina). El resultat va ser que de tots els components només la DAO presentava una baixa activitat impedit la degradació de l'amina.<sup>(43)</sup>

La Colitis Ulcerosa i la Malaltia de Crohn, patologies on també s'han vist dèficits de DAO, són sempre controlades a l'hora de fer qualsevol estudi relacionat amb l'acumulació d'histamina exògena.

Normalment quan es fa la distribució entre els grups controls i els pacients amb dèficit de DAO, s'acostumen a excloure aquells individus amb malalties inflamatòries intestinals, com la CU, la MC, el colon irritable i la cèliaquia, perquè poden interferir en els resultats (tenen augmentada la permeabilitat de la mucosa intestinal i a la vegada reduïda la DAO).<sup>(44)</sup> Així ha sigut en l'últim estudi realitzat aquest gener del 2011 per la Universitat d'Innsbruck, on s'avaluava un nou mètode per diagnosticar la intolerància a la histamina.<sup>(45)</sup>

També s'ha comprovat l'existència de dèficit de l'enzim en els post operatoris intestinals. Com s'ha anat comentant, la Diamino Oxidasa es troba majoritàriament a l'intestí de l'ésser humà i si es redueix part de la mucosa disminueix respectivament part de la zona de producció de l'enzim.<sup>(46)</sup>

En pacients amb malaltia de Crohn, on l'activitat de la DAO en la mucosa intestinal es troba disminuïda aproximadament en un 50% respecte la població sana, s'ha observat una major taxa de recurrència de la malaltia després d'haver sigut intervinguda quirúrgicament (sobretot en aquells que tenien baixa activitat de l'enzim). Per tant, es diu que la DAO podria ser un marcador útil per preveure el risc de recurrència o complicacions en la MC.<sup>(19)</sup>

#### 4.2.6. Detecció del dèficit de DAO

Després de fer una extensa cerca sobre els mètodes que existeixen en l'actualitat per detectar el dèficit de DAO en éssers humans, només se n'han trobat dos.

Cal esmentar però, que es troba bibliografia dels anys 80 i anterior on ja s'investigava aquest dèficit de l'enzim mesurant el DAO en plasma, però només es feia servir en estudi, sense portar-ho a terme fora del camp de recerca.<sup>(47)</sup> Dels anys 90 també se n'han trobat, un d'ells fet amb rates on es mesura el nivell de l'enzim de la seva mucosa intestinal a través del CO<sub>2</sub> exhalat,<sup>(48)</sup> l'any 2000 també se'n va realitzar un mesurant el DAO pel plasma de les rates<sup>(49)</sup> i l'any 2006 es va determinar amb l'ajuda dels assajos d'extracció del receptor H<sub>3</sub>, etiquetats putrescina-diclorur com a substrat.<sup>(33)</sup>

Els tests que s'utilitzen en l'actualitat, anomenats D-HIT i DAO-REA, van ser ideats per un laboratori austríac l'any 2008 i es realitzen en nombrosos laboratoris

europaus. El D-HIT utilitza la tècnica ELISA i mesura quina quantitat d'histamina pot degradar l'enzim DAO de la mostra, perquè valora quina és a seva activitat; en canvi el DAO-REA compara la degradació d'histamina biològica amb la de la putrescina. A continuació es detallen tots els procediments que segueix el D-HIT per tal d'obtenir els resultats, s'escull aquest perquè no té a veure amb el metabolisme de la putrescina.<sup>(50)</sup>

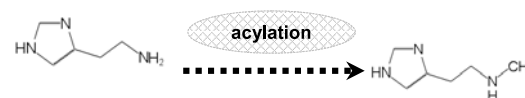
#### 1. CONCEPTES PREVIS A LA PROVA:

- S'utilitzen 50 µl del sèrum o plasma del pacient, tots dos serveixen per l'anàlisi.
- Si s'utilitza el plasma s'aplicar un factor corrector a l'hora de fer el càlcul.
- Amb el D-HIT es determina per primera vegada a la història el nivell de Diamino Oxidasa a través de la degradació de la histamina; tots els assajos realitzats fins ara utilitzaven la putrescina com a substrat per l'enzim, que és l'altra amina on la DAO també s'hi troba implicada, però actua amb algunes diferències.
- El resultat es dona en HDU (Unitats d'Histamina Degradada) per ml. 1 HDU correspon a l'activitat de la DAO que degrada 1pmol/ml (0,11 ng/ml) d'histamina.

En la primera etapa, els 50 µl de la mostra són pipetejats en una placa de *microwell* que conté histamina. Mentre la incubació va processant, que dura tota la nit a temperatura ambient (18-26°), la histamina es va degradant per la DAO present a la mostra.



En el següent pas la histamina que queda és acabada de transformar en acetil aldehid.



A continuació s'explica el procés en el que s'identifica l'activitat de DAO:

#### 2. CONTINGUTS DEL KIT

**Estàndard:** Els 6 tubs contenen Diamino Oxidasa provinent de ronyó porcí, liofilitzat. La concentració real s'indica en l'etiqueta i el protocol de control de qualitat també.

**Control:** És un únic tub amb les mateixes característiques que els anteriors.

Plaques d'incubació. (Els forats contenen histamina liofilitzada)

Anticossos liofilitzats

Placa-ELISA. Els forats estan recoberts d'histamina acilada

35 ml de reactiu d'assaig, llest per utilitzar

4 tubs liofilitzats de reactiu d'acilat liofilitzat

5 ml del diluent d'acilació (per dissoldre el reactiu d'acilació)

Pot d'assaig de 30 ml, llest per utilitzar

Conjugat de 13 ml, llest per utilitzar

Substrat de 13 ml, llest per utilitzar

Solució saturada de 7 ml, llesta per utilitzar

Manual d'instruccions

4 cintes de segellat

Protocol de control de qualitat dels respectius lots

Full del protocol

Full del protocol

### 3. ALTRES MATERIALS I EQUIPAMENT

NECESSARI

Pipetes de precisió entre 30 i 1000 µl-

Pipeta multicanal

Incubador 37°C

Lector d'ELISA amb filtre de 450 nm

(opcional 620 nm)

Software per calcular els resultats

### 4. EFICÀCIA DE LA PROVA

És convenient fer-se la prova després de dos dies d'haver presentat símptomes d'intolerància a la histamina, és a dir, dos dies després d'haver patit un atac de migranya. Es recomana perquè l'activitat de la DAO depèn en gran mesura de l'estat físic del pacient, i per tant, els valors podrien ser erronis.

Un cop recollides les mostres (de sèrum o de plasma) s'emmagatzemen a 4° durant 48 hores. Per aquelles mostres que s'hagin d'emmagatzemar durant un temps perllongat, s'hauran de congelar a -20°C.

Passades les 48 hores es retiren de la zona de refrigeració i abans de començar la prova es barregen bé, ja que sinó podrien donar resultats erronis (mostres lipèmiques o hemolítiques). També advertit que tots els reactius han d'assolir la temperatura ambient abans d'utilitzar-se.

Es recomana fer duplicats de totes les mostres. A continuació es detallen tots els passos que se segueixen:

#### Dia 1

1. Es retiren les tires de la microvaloració necessàries pel **plat d'incubació** de la bossa d'alumini (l'aparença dels espais

de la placa poden variar, però aquest fet no influeix sobre la qualitat de la prova). *Les tires que no s'utilitzin s'han d'emmagatzemar segellades amb plàstic dins la bossa d'alumini a 4°C amb el dessecant (aquesta bossa de dessecant, amb les perles de gel de silicat, ha de romandre de color taronja, en cas contrari haurà de ser rebutjat el material).*

2. Es dissolen els **tubs estàndards** que contenen Diamino Oxidasa en 0,5 ml del **reactiu d'assaig**, es deixen durant 15 minuts a temperatura ambient (18-26 °C) i es barreja bé (amb el Vortex). *Aquelles mostres que no s'utilitzen poden guardar-se fins a 3 dies a 4°C, si es vol emmagatzemar durant un temps perllongat s'ha de congelar a -20 °C. No es pot descongelar la solució més de dues vegades.*
3. Es dissol el **tub control** en 0,5 ml del **reactiu d'assaig**, es deixa durant 15 minuts a temperatura ambient (18-26 °C) i es barreja bé (amb el Vortex). *Aquelles mostres que no s'utilitzen poden guardar-se fins a 3 dies a 4°C, si es vol emmagatzemar durant un temps perllongat s'ha de congelar a -20 °C. No es pot descongelar la solució més de dues vegades.*
4. Es marquen quins espais de la placa d'incubació de les mostres estàndard s'han utilitzat en el full de protocol.
5. S'afegeixen 50 µl del **reactiu d'assaig** a cada espai utilitzat de la placa i es barreja suaument.
6. S'incuben les tires durant 30 minuts a temperatura ambient (18-26 °C), sense segellar.
7. Després s'afegeix 50 µl de la **solució**, del **control** i de les **mostres** a les tires corresponents, en els forats de la placa d'incubació.
8. Es cobreixen les tires utilitzades i es calenta durant tota una nit a 37 °C, s'agita a 400 rpm.

#### Dia 2

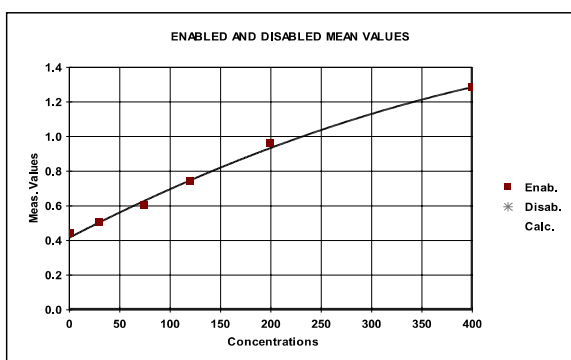
9. S'ha de diluir el **concentrat que neteja** amb "Deion aqua" (60 ml de concentrat i 540 ml de "Deion aqua"). *Aquesta mescla diluïda és estable a 4 °C fins la data de caducitat que figura en l'etiqueta.*
10. S'han de reconstituir els **anticossos** en 20 ml del **tampó d'assaig**. *La resta d'anticossos que no s'utilitzin poder guardar-se fins a 3 dies a 4 °C, i per un*

*emmagatzematge perllongat guardar-los a -20 °C.*

11. S'ha de reconstituir cada **reactiu d'acilat** barrejant-lo amb 1ml de **diluent d'acilació**. Només es pot utilitzar la mescla durant 30 minuts.
12. Amb cura s'ha d'afegir 20 µl d'aquesta mescla anterior a cada **forat d'incubació de la placa**.
13. Incubar les tires durant 30 minuts a 37 °C (agitar-ho a 400 rpm) sense cobrir-les amb cinta aïllant.
14. Afegir 150 µl del **reactiu d'assaig** en els forats de les tires.
15. Tornar a incubar les tires 30 minuts a 37 °C (agitant-les a 400 rpm).
16. Agafar les tires necessàries de micro valoració del **plat ELISA**.
17. Transferir 30 µl de la mescla de reacció d'incubació de la placa del dia anterior en els vasos respectius de la placa ELISA (utilitzant les pipetes multicanal).
18. Afegir 150 µl de la dissolució dels anticossos a cada forat de la placa.
19. Tapar les tires i incubar-les durant 45 minuts a 37 °C (agitar-ho a 400 rpm).
20. Buidar el contingut dels vasos i rentar-los quatre vegades amb 350 µl del líquid de per rentar (punt. 9)
21. Pipetejar 100 µl de conjugat i afegir-ho dins de tots els forats de la placa.
22. Cobrir les tires i incubar-ho durant 30 minuts a 37 °C en un agitador.
23. Buidar el contingut dels vasos i rentar-los quatre vegades amb 350 µl del líquid de per rentar (punt. 9)
24. Afegir 100 µl del substrat dins els forats de la placa.
25. Incubar-ho tot 15 minuts a temperatura ambient (18-26 °C).
26. Afegir 50 µl de la solució saturada en tots els forats de la placa.
27. Finalment llegir l'absorbància a 450 nm en el lector ELISA.

## 5. CÀLCUL

Ara s'ha de realitzar la corba estàndard partir dels valors estàndard. Si no es disposa d'un programa especialitzat es pot fer amb un full quadriculat. A partir d'aquesta corba estàndard s'obté la concentració de la mostra.



El gràfic mostra un exemple típic de la corba de calibratge.

*Els resultats de les mostres de plasma s'han de multiplicar pel factor 1,25 per ajustar els efectes de la matriu.*

## 6. RESULTATS

Valors de referència:

**DAO > 80 HDU/ml:** activitat normal DAO

**DAO 40-80 HDU/ml:** activitat reduïda DAO

**DAO < 40 HDU/ml:** activitat molt reduïda DAO

És impossible determinar si existeix histaminosis alimentària en el cas que hi hagi un xoc anafilàctic, si la pacient està embarassada, si s'està prenent alcohol o si s'estan prenent fàrmacs. Tots aquests factors influeixen en el valor de la Diamino Oxidasa.

Franja estàndard dels resultats: entre 2 i 400 HDU/ml (normalment és de 20 a 100)

Volum mostra: 50 µl de sèrum o de plasma

Duració de la prova: tota una nit i 150 minuts

Emmagatzematge del Kit: els reactius han de guardar-se entre 2-8 °C, la resta de l'equip pot mantenir-se a temperatura ambient.

A continuació es mostra un full de diagnòstic realitzat per un laboratori que realitza aquest test a Espanya a una pacient amb una activitat molt reduïda de DAO:

### 4.3. ALIMENTS QUE INTERFEREIXEN EN EL METABOLISME DE LA HISTAMINA

Són molts els aliments que provoquen una acumulació d'histamina en l'organisme, i no tots necessàriament han de ser rics en aquesta amina.

Ja es coneixen alguns aliments, descrits al llarg dels anys pels propis pacients, relacionats amb l'aparició de la migranya, però fins ara no se sabia la causa. Sempre s'ha parlat de buscar "culpables" entre els aliments sense veure on es troba el problema. Amb tot el que s'ha anat explicat fins aquest punt del treball s'entén que l'origen de patir aquest síndrome es troba en el propi individu, i que l'alimentació és només la via d'accés del component que ajuda a que es produeixi.

S'ha proposat com a mesura d'ajuda en front a la intolerància a la histamina la conveniència de mencionar la seva presència en l'etiquetatge dels aliments, al

igual que es fa amb aquells compostos que s'han relacionat amb al·lèrgies alimentaries. Només amb l'existència contrastada de persones (especialment sensibles) o de situacions (malalties o tractaments farmacològics) que deriven en histaminosis alimentària sembla ser un motiu suficient per què les indústries alimentaries acceptin el repte d'obtenir aliments baixos en histamina, aplicant tecnologies de producció que incideixin directament en les etapes del processat productiu en que és més factible que es pugui formar histamina.<sup>(52)</sup>

A més de tenir en compte els aliments rics en histamina, s'haurien de tenir molt presents els altres factors que provoquen l'acumulació de l'amina dins l'organisme. Per tant, si s'arribés a portar a terme l'etiquetatge dels aliments rics en histamina caldria aclarir que no són els únics que interfereixen en el metabolisme de la histamina.

Aquests altres factors poden ser altres amines biogènes que competeixen amb la histamina per les mateixes vies de metabolització, o substàncies alliberadores d'histamina endògena o fins i tot components bloquejadors de l'enzim Diamino Oxidasa, com l'acetil aldehid (ALDH) de l'alcohol. Les amines biogènes podrien modificar-se com la histamina aplicant tecnologies, però no s'ha descrit encara la metodologia ni els costos que representaria.

Per aquest motiu de moment es planteja seguir una dieta baixa en histamina, encara que no com a única mesura preventiva, ja que hi ha molts més obstacles a tenir en compte. Haurien de veure's modificats bastants paràmetres, com s'ha descrit, que potser farien difícil aconseguir una dieta equilibrada.

#### 4.3.1. Aliments rics en histamina

Hi ha discrepàncies sobre el criteri a seguir per la consideració o no d'un aliment ric en histamina. Alguns autors proposen eliminar de la dieta aquells aliments que presenten concentracions superiors a 20 mg/kg, mentre que altres són molt més exigents i consideren aliments amb nivells baixos d'histamina els que la contenen en quantitats inferiors a 1 mg/kg.<sup>(52)</sup> El que està clar és que la dosis simptomatològica és molt més baixa en intolerància que en toxicitat, 15-20mg i 150mg respectivament, perquè la tolerable es troba en 100mg/kg en tots dos casos.<sup>(53)</sup>

Tradicionalment, l'estudi dels continguts en histamina s'ha centrat en els aliments relacionats amb episodis d'intoxicació histamínica, com el peix blau, però és un error ja que el mecanisme de l'augment del nivell d'histamina d'aquests és diferent. Són brots esporàdics en la població general, com a conseqüència dels efectes anti-higiènics dels aliments.

Tot i així, existeixen a Europa algunes iniciatives (ALBA, ALlergen dataBank; TNO Nutrition and Food Research) per disposar d'un banc de dades exhaustiu sobre continguts d'histamina en aliments, a causa de la descarboxilació del seu aminoàcid precursor, la histidina. L'inconvenient d'aquestes dades és que poden variar molt d'un mateix aliment a un altre. (Les concentracions d'histamina i d'altres amines biogènes en els aliments són molt variables dins d'una mateixa família i fins i tot entre una mostra i una altra del mateix producte).<sup>(52)</sup>

A continuació es mostra una taula amb el contingut d'histamina en aliments:

Aliment	Contingut (mg/kg)
Albergínia <sup>(54)</sup>	26
Alvocat <sup>(54)</sup>	23
Begudes alcohòliques (vi negre, vi blanc, vi espumós, cervesa embotellada) <sup>(52)</sup>	nd – 13 nd – 21 nd – 6,3 nd – 2
Bledes <sup>(52)</sup>	nd – 2
Carn cuïta (pernil dolç) <sup>(52)</sup>	nd – 5
Champagne <sup>(54)</sup>	67
Col blanca fermentada (Xucrut) <sup>(54)</sup>	10 – 200
Espinacs <sup>(52)</sup>	20 – 30
Farina de blat i d'arròs <sup>(52)</sup>	nd – 5
Formatge cabra <sup>(55)</sup>	nd – 87,1
Formatge curat <sup>(55)</sup>	nd – 162,1
Formatge emmental <sup>(54)</sup>	10 – 500
Formatge fresc <sup>(52)</sup>	nd – 5
Formatge rallat <sup>(55)</sup>	nd – 556,4

Formatge rallat guardat <sup>(55)</sup>	nd – 1071
Formatge roquefort <sup>(54)</sup>	2000
logurt <sup>(52)</sup>	nd – 13
Llegums (llenties, cigrons i mongetes) <sup>(52)</sup>	nd – 10
Llet crua <sup>(55)</sup>	nd – 389,9

La llista s'ha realitzat a partir de tres fonts diferents i cap valor d'un mateix aliment coincideix amb exactitud. Aquesta diferència no suposa cap sorpresa, ja que la quantitat d'histamina varia segons el grau de fermentació en cada cas. Per això és tan difícil marcar un valor específic per a cada aliment. Veient els valors que marca la llista sembla molt difícil mantenir només en la dieta aquells aliments que contenen un màxim de 20 mg/kg. I com s'ha anat dient, tots els aliments contenen histamina. A més a més d'aquesta llista, estan tots els altres aliments que no són rics en histamina, però que també influeixen.

Com a conclusió al veure tots aquests aliments, es pot dir que es consideren susceptibles de presentar valors alts d'histamina aquells aliments que es deterioren microbiològicament amb facilitat, com carns i peixos, o aliments i begudes elaborades per fermentació o maduració. Tot i que també s'ha vist, en concentracions més baixes, la presència d'histamina en aliments que contenen sang o visqueres i en alguns productes vegetals com els derivats de la soja.<sup>(52)</sup>

#### 4.3.2. Aliments rics en altres amines biogènes

Les amines biogènes formen part de l'organisme, són productes catabolitzadors que actuen com hormones. I totes provenen del metabolisme dels aminoàcids, per tant les trobem en tots els aliments que contenen nivells alts o moderats de proteïna. Totes tenen un origen biològic, d'aquí el seu nom, així com una activitat fisiològica en animals, plantes i microorganismes.<sup>(56)</sup>

A part de la histamina n'hi ha moltes altres. Aquestes no es coneixen massa entre la població, perquè no exerceixen un paper tan comunament conegut com el de la histamina en els processos al·lèrgics, no obstant la serotonina, una d'elles, també actua com a mediadora en la resposta

immune enfront els al·lèrgens i és més coneguda.

Es classifiquen en tres grups:<sup>(11)</sup>

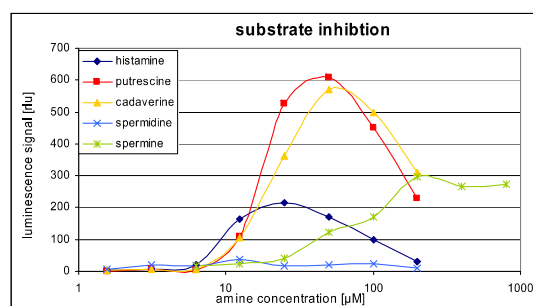
- Amines aromàtiques: histamina, tiramina, b-feniletilamina, triptamina i serotonina.
- Diamines alifàtiques: putrescina i cadaverina.
- Poliamines alifàtiques: agmatina, espermidina i espermina.

Van començar a estudiar-se als anys 60 arrel de les crisis hipertensives greus que provocava la interacció entre aliments rics en tiramina i els medicaments inhibidors de la Monoamino Oxidasa (MAO), utilitzats bàsicament com antidepressiu,<sup>(56)</sup> però posteriorment s'ha vist que desenvolupen un paper molt més important en el món de les intoleràncies alimentàries.

Es considera que la histamina, la putrescina i la cadaverina apareixen en elevades concentracions en els aliments per contaminació microbiana, en canvi la tiramina es relaciona amb els bacteris responsables de l'elaboració de determinats productes fermentats.<sup>(11)</sup> Tot i així, s'ha vist que la presència de totes aquestes amines juntament amb la b-feniletilamina, la triptamina, la serotonina i l'agmatina<sup>(57)</sup> poden incrementar els efectes adversos de la histamina, ja que competeixen per les mateixes vies de metabolització, a nivell intestinal i endogen.<sup>(17)</sup> També ho afirma el servei d'al·lèrgologia de la Vall d'Hebron dient que, la histamina, la tiramina i la feniletilamina són amines vasoactives que promouen l'aparició de migranya.

Dos estudis citats anteriorment, de la Universitat de Medicina de Lodz (Polònia) l'any 2007 i de la Universitat d'Innsbruck (Àustria) aquest gener del 2011, també afirmen que la DAO és responsable de la degradació de la putrescina.<sup>(44, 45)</sup>

Sembla ser que passa el mateix amb la cadaverina, cap de les dues diamines alifàtiques presenten una gran activitat biològica, però actuen potenciant l'acció intolerant de la histamina inhibint part de l'activitat de l'enzim Diamino Oxidasa en la degradació de la histamina.<sup>(58)</sup>





La tiramina, producte de la tirosina, estimula l'activitat cardíaca i conseqüentment la pressió sanguínia; també provoca migranya.<sup>(58)</sup> Sempre s'ha descrit que la tiramina interfereix en el metabolisme de la histamina, però per la via de la Monoamino Oxidasa. Hi ha molta bibliografia sobre els efectes adversos de la tiramina provinent dels aliments per interacció amb fàrmacs IMAO. Encara que, també s'han trobat estudis que afirmen una relació entre l'acumulació d'histamina i el consum d'aliments rics en tiramina per dèficit de l'enzim DAO.

La serotonina, producte del triptòfan, al igual que la triptamina, influeix en el volum i la freqüència respiratòria, en els aparells cardiovascular i excretos, estimula la musculatura llisa de l'estòmac i de l'intestí, intervé en el metabolisme dels hidrats de carboni i, a més, és un neurotransmissor.<sup>(58)</sup>

Un equip del Departament de Pesca de Xile l'any 1994, explicava un nou indicador aleshores anomenat "Índex de Bai" que mesurava, especialment en productes d'origen marí, el nivell d'algunes amines. Segons van observar, a mesura que avançava la descomposició dels productes augmentaven els nivells d'histamina, de putrescina i de cadaverina, però en canvi, disminuïa la concentració de la espermidina (poliamina alifàtica i al mateix temps producte de la putrescina, com la espermina).<sup>(56, 58)</sup> Aquest indicador és l'anomenat en l'actualitat "Quality Index (QI)" i s'utilitza per quantificar l'estat higiènic del peix.<sup>(11)</sup>

$$QI = \frac{\text{histamina} + \text{putrescina} + \text{cadaverina}}{\text{espermidina} + \text{espermina}}$$

L'any 2005, un grup català va proposar un altre índex mesurant també la tiramina i excloent les poliaminas alifàtiques, perquè es veia que no influïen.

Van determinar que valors inferiors a 5mg/kg corresponien a un producte fresc, entre 5 i 20 mg/kg a un producte acceptable, entre 20 i 50 mg/kg de baixa qualitat i si en contenia més de 50 mg/kg es considerava producte descompost.

Amb tot això es pot entendre que el consum elevat d'aliments rics en putrescina, cadaverina, b-feniletilamina, triptamina, serotonina, tiramina i agmatina podrien provocar una saturació de la DAO,

impedint que aquesta degradi correctament la histamina provinent dels aliments rics en aquesta amina, en pacients amb poca activitat DAO. S'ha comprovat que les amines més competitives amb la histamina per ser degradades per la DAO són la putrescina i la cadaverina, perquè la seva degradació és més ràpida que la de la histamina i acaparen abans l'enzim. Per tant a l'hora d'elaborar la dieta s'hauran de tenir molt en compte sobretot aquestes dues amines.<sup>(58.1)</sup>

En cada tipus d'aliment la presència d'amines pot ser diferent, com ja s'ha vist anteriorment amb la histamina. Per tant, les xifres màximes tolerables també poden ser diferents. En funció de la major o menor presència d'amines biògenes, aliments amb la mateixa quantitat d'histamina, podrien donar o no símptomes.<sup>(17)</sup> Tot i així, hi ha establertes unes quantitats determinades per les amines en general, indicant el màxim nivell tolerable per tal que no es manifestin símptomes, però es refereixen només a toxicitat; encara no s'han establert uns valors que relacionin la ingesta d'aliments rics en amines i la saturació de la DAO amb la conseqüència que comportaria, pels efectes d'histaminosis alimentària. Només s'ha trobat un valor que indica que la ingesta de quantitats de 100 a 125 mg de tiramina per via oral poden desencadenar migranya en pacients susceptibles.<sup>(11)</sup> Podrien ser pacients amb dèficit de DAO. Es diu que donarien efectes de toxicitat de 100 a 200 ppm de tiramina i 30 ppm de feniletilamina. En total des de 100 a 200 ppm d'amines biògenes. Però tampoc s'han realitzat estudis del tot concluints.<sup>(11)</sup> \*S'ha comprovat que en el primer dia d'emmagatzematge del pollastre, ja conté dues amines no especificades a la taula, l'espermidina i l'espermina. No és fins als 15 dies que es generen la resta d'amines.<sup>(58.2)</sup>

A continuació es mostra una altra taula que incorpora aliments vegetalats rics en altres amines biògenes:<sup>(54)</sup>

De les fruites que s'han descrit en aquesta última taula, les que tenen més contingut en amines biògenes que compateixen amb la histamina per ser degradades per la DAO són: la taronja, el tomàquet (sobretot la salsa), el plàtan, la papaia, l'aranja i la pinya.<sup>(54)</sup>

Segons un equip de recerca de la secció de les Ciències Biològiques de l'Institut d'Estudis Catalans, la tiramina es troba a la

polpa del plàtan en 7 ppm i, en quantitats inferiors en taronges, pomes, pinyes, patates, tomàquets i espinacs.<sup>(11)</sup> Però la toronja, al ser una de les fruites més habituals en la dieta mediterrània, s'associa més a la migranya que les altres fruites, tot i contenir menys quantitat de tiramina.

La histamina es troba en tomàquets i espinacs, i la serotonina en nous, plàtans i tomàquets. Les faves contenen dopa i dins l'organisme es transforma en dopamina.<sup>(11)</sup>

Veient tots aquests aliments rics en amines biògenes, que poden interferir en el metabolisme de la histamina per saturar la funció de la DAO, poden classificar-se en tres grups:<sup>(11)</sup>

- Aliments amb amines preformades: aquells que contenen sang o vísceres i alguns productes vegetals (plàtans, taronja, avocats, tomàquets, espinacs, fruits secs). No es relacionen amb processos de fermentació ni de deteriorament.

- Aliments que poden deteriorar-se fàcilment: ja sigui pel propi deteriorament o pel creixement de ràpid dels microorganismes responsables de la seva degradació. Són les carns i sobretot els peixos.

- Aliments fermentats: begudes alcohòliques no destil·lades (vi, cervesa), derivats càrnics (embotits), formatges i productes vegetals (col fermentada, salsa de soja).

#### 4.3.3. Aliments alliberadors d'histamina endògena

En aquest grup es troben aquells aliments que alliberen la histamina endògena, és a dir, la que es localitza dins dels mastòcits. La seva presència en el medi provoca uns símptomes similars als d'una al·lèrgia alimentària, encara que en aquest cas no es tracta d'un mecanisme immunològic.

S'han descrit alguns aliments amb aquesta característica com: l'alcohol<sup>(17)</sup>, les fruites cítriques<sup>(54)</sup>, les fresons<sup>(54)</sup>, la pinya<sup>(54)</sup>, el kiwi<sup>(54)</sup>, la salsa de tomàquet<sup>(54)</sup>, el marisc<sup>(54)</sup>, la xocolata<sup>(54)</sup>, el peix<sup>(54)</sup>, els xampinyons<sup>(54)</sup>, el porc<sup>(59)</sup>, els cereals<sup>(59)</sup> i la clara de l'ou<sup>(59)</sup>.

No s'ha trobat el mecanisme que explicaria l'alliberació de la histamina endògena per part d'aquests aliments, només es parla de l'estrés i de diverses situacions emocionals.<sup>(44)</sup> Però una hipòtesis podria relacionar-se amb l'elevat contingut que tenen alguns aliments del precursor de la histamina, la histidina (els productes làctics,

la carn, el pollastre, el peix i altres aliments rics en proteïnes).<sup>(60)</sup> No semblaria estrany pensar que la seva acumulació pogués donar com a resultat més histamina de la necessària i que per conseqüència hi hagués més histamina dins dels mastòcits provocant una alliberació no causada per factors immunitaris.

Tots aquests aliments descrits com alliberadors d'histamina endògena també contenen altres amines, com s'ha vist en l'anterior apartat, i també es veurà en el següent. Per tant, es parla d'aliments amb un gran paper que poden donar lloc a una simptomatologia molt més severa que un aliment ric en histamina simplement. Per això, a l'hora de decidir un tractament dietètic no es parlarà mai de fer només una dieta baixa en aliments rics en histamina, no seria suficient.

També s'ha vist que alguns additius alimentaris poden alliberar histamina endògena. Com el glutamat, el benziat, alguns colorants (groc E-102 i E-110, vermell E-124, amarant E-123), els sulfits i nitrits.<sup>(54)</sup>

Segons el departament de dermatologia de la Universitat de Bonn, a Alemanya, la ingesta d'aliments o fàrmacs alliberadors d'histamina endògena provoquen els mateixos símptomes que la ingesta d'aliments rics en histamina; diarrea, migranya, asma, hipotensió, urticària... Tot forma part de la histaminosis alimentària o intolerància histamínica.<sup>(21)</sup>

#### 4.3.4. Aliments bloquejadors de la DAO

Aquest és l'últim grup d'aliments que poden potenciar l'absorció i l'acumulació plasmàtica de la histamina.

El més destacat és l'alcohol, especialment el vi i els destil·lats.<sup>(60.1)</sup> El seu sistema de metabolització interacciona amb el de la histamina, i no perquè també es sintetitzi per la DAO, com les amines biògenes anteriorment descrites, sinó perquè el seu metabòlit, l'acetaldehid (ALDH), competeix amb el N-imidazol acetilaldehyd o el N-metilimidazol acetilaldehyd (metabòlits de la histamina) per l'enzim aldehyd deshidrogenasa, implicat tant en la degradació de l'alcohol com de la histamina.<sup>(61)</sup> La conseqüència d'aquesta competició és que els metabòlits de la histamina s'acumulen, acaben inhibint la DAO i augmenta la histamina en sang.

Havent vist totes les llistes d'aliments, es pot concloure que l'alcohol és un dels més nocius pels pacients amb dèficit de DAO. Conté histamina, cadaverina i altres amines, allibera histamina endògena i a més té la propietat de bloquejar l'enzim DAO, podent interferir en el metabolisme de la seva pròpia histamina i en el de la que s'ha ingerit amb altres aliments conjuntament.

La ingesta d'etanol provoca la disminució de l'activitat DAO, però no només en pacients predisposats a tenir nivells baixos de l'enzim, fins i tot en individus sans sense dèficit genètic de l'enzim.<sup>(62)</sup> És tant agressiu l'atac que pateix l'enzim per part de l'etanol, que encara que es tinguin nivells normals de DAO (activitat superior als 80 HDU/ml) provoca una saturació d'histamina en sang. Això es veu perfectament reflectit en el mecanisme que es dona en una ressaca. La gran majoria de persones, tot i no tenir activitat baixa de l'enzim DAO, presenta el quadre típic de malestar general que engloba un conjunt de símptomes (vermellor als ulls, pèrdues de memòria ocasionals, vòmit, possibles flatulències, cefalea vascular, set intensa, dolor abdominal i a vegades diarrea). S'ha vist que alguns d'aquests efectes de l'alcohol són deguts a un increment dels nivells sanguinis d'histamina<sup>(61)</sup> i molts d'ells coincideixen amb el quadre simptomatològic de la migranya.

El proper mes de setembre començarà un estudi clínic, que actualment està en fase de redacció de protocol, on hi participa el Centre de Recerca del Metabolisme (CEREMET) de la Universitat de Barcelona i l'Hospital Universitari Tries i Pujol (Can Ruti), directament enfocat a relacionar l'aparició dels símptoma de la ressaca amb l'activitat DAO de l'individu. Ja que es creu que si l'individu presenta concentracions elevades de l'enzim Diamino Oxidasa amb activitat alta, no desenvoluparà ressaca.

#### **4.4. TRACTAMENTS ACTUALS PER LA MIGRANYA**

Des de sempre s'ha tractat la migranya amb base farmacològica. Els neuròlegs, uns dels principals professionals de la salut que veuen pacients migranyosos dia rere dia, sempre han considerat aquesta via com una de les principals; de fet no acostumen a recomanar-ne d'altres. Per sort, poc a poc, des de la disciplina mèdica, comença a plantejar-se un canvi important, tenint en compte la dieta i altres

tractaments no farmacològics.

Altres tractaments que s'estan portant a terme en l'actualitat i que són recolzats pels neuròlegs, és la implantació de neuroestimuladors i la injecció de botox a la zona de les sins. Evidentment es tracta de mesures molt agressives per l'organisme, que pot donar lloc a diversos símptomes adversos i que tampoc han demostrat ser eficaces. Per la qual cosa no s'haurien de recomanar sota cap concepte.

Les investigacions que han anat sorgint en els últims 10 anys, sobre l'origen genètic de la migranya, han portat a optar per altres tipus de tractaments no farmacològics, que procuren solucionar el problema des de l'origen, utilitzant tractaments preventius, com són la dieta d'exclusió i/o el complement dietètic de l'enzim Diamino Oxidasa, i paliatius, com la pressió controlada a les sins, l'acupuntura, entre d'altres.

Com s'ha anat explicant, gran part dels fàrmacs que s'utilitzen actualment provoquen el bloqueig de l'enzim DAO, i en definitiva sembla absurd recomanar-los si ja s'ha comprovat que l'únic que provoquen és un cercle viciós difícil de d'aturar.

Des de la nutrició i dietètica es pot fer un abordatge molt útil en el camp de la prevenció, perquè com s'ha pogut veure, són molts els aliments implicats que poden afavorir l'aparició de simptomatologia en persones predisposades genèticament. Tot i així, segurament s'haurà de recórrer a més a més, a la suplementació de DAO exògena, per tal d'evitar carències nutricionals.

##### 4.4.1. Farmacològic

Hi ha dos tipus de tractaments farmacològics per la migranya. Un és el tractament **simptomàtic**, és a dir, per quan apareix el dolor i la resta de símptomes (serà diferent en cas de migranya lleu o moderada i migranya intensa), i l'altre és el tractament profilàctic o **preventiu**, utilitzats ens pacients amb més de 3 crisis al mes.<sup>(63)</sup>

En les crisis lleus-moderades s'utilitzen analgèsics o antiinflamatoris no esteroïdes; amb o sense antiemètic. Amb aquests el que s'intenta és aturar la migranya i els símptomes que acompanyen la cefalea vascular que es presenten durant l'atac (náusees, vòmits, formigueix...). Els analgèsics simples són tots aquells fàrmacs que bloquegen el dolor i s'aconsegueixen sense recepta en qualsevol farmàcia. Els

seus compostos són, entre d'altres, l'àcid acetilsalicílic  $[C_6H_4(OCOCH_3)CO_2]$ , el paracetamol  $[C_8H_9NO_2]$  i el metamizol  $[C_{13}H_{17}N_3O_4S]$ .<sup>(63)</sup> D'aquests tres citats, s'ha descrit com a inhibidor de l'enzim DAO el metamizol i com a alliberador d'histamina endògena, l'àcid acetilsalicílic. Per tant, no s'haurien de recomanar en pacients amb dèficit de l'enzim.

Els antiinflamatoris redueixen, com el seu nom indica, la inflamació dels vasos. En aquest grup s'inclouen compostos com l'ibuprofeno, el naproxeno o el diclofenaco. Aquests dos últims s'han definit com un, alliberador d'histamina i l'altre respectiu, bloquejador de l'enzim DAO. A més a més tenen efectes secundaris a nivell estomacal (gastritis i úlceres).<sup>(63)</sup> Per tant, tampoc s'haurien de recomanar.

En les crisis moderades-greus s'utilitzen els triptans. Actuen a nivell de receptors presinàptics de serotonina 5-HT<sub>1</sub> situats en la paret dels vasos sanguinis cerebrals, inhibint l'alliberació dels pèptits vasoactius i nocius, impedit així el desenvolupament i propagació de la inflamació neurogènica. A més a més també impedeixen la vasodilatació de les artèries cranials extracerebrals. Però, cal destacar el seu llistat d'efectes adversos, entre els més freqüents es troben: somnolència, marejos, nàusees, cansament, sensació de pesadesa a les extremitats, parestèsia, opressió de la gola i el pit. Estan contraindicats en insuficiència renal o hepàtica greu, cardiopatia isquèmica, malaltia vascular perifèrica, accident cerebrovascular, hipertensió arterial, entre d'altres.<sup>(7)</sup>

Els triptans principals són: Sumatriptan, Rizatriptan, Naratriptan, Zolmitriptan, Eletriptan, Almotriptan i Frovatriptan.<sup>(64)</sup>

També existeixen els ergòtics com a tractament simptomàtic, però ja no es recomana el seu ús, ja que empitjoren els vòmits, les nàusees i provoquen abús i dependència.

El segon tipus de tractament són els anomenats preventius. Responen a la necessitat de reduir la freqüència i la intensitat de les crisis. Consisteix en prendre diàriament, durant un període que oscil·la entre els tres i els sis mesos, un fàrmac que s'encarrega d'evitar el desencadenament de la crisi aguda de la migranya. En són alguns exemples: Sumial, Topamax, Tonopan, Triptisol

(antidepressiu) i antiepilèptics, entre d'altres; segons el Dr. Jordi Pascual i Calvet, neuròleg de l'Hospital del Mar de Barcelona. Tots aquests fàrmacs són agressius i si es portés ben diagnosticat l'origen de la migranya, resulten ser innecessaris.

A part d'aquests fàrmacs típics i coneguts pel tractament de la migranya, des de que es coneix la importància que té l'acumulació d'histamina, es recomanat també l'administració d'antihistaminics durant 14 dies.<sup>(30)</sup> És una mesura totalment contraproduent, no són recomanables. Com s'ha comprovat, són fàrmacs bloquejadors de l'enzim DAO, per tant, contraindicats en pacients amb dèficit de l'enzim.

#### 4.4.2. Dietètic

Amb tot el que s'ha explicat, queda evidenciada la importància que té seguir una dieta terapèutica d'exclusió; baixa en histamina, en les amines que competeixen per la DAO, en els aliments alliberadors d'histamina endògena i en els bloquejadors de DAO. Fins i tot hi ha estudis que han demostrat l'eficàcia de moment, de dietes baixes en histamina.<sup>(21, 65)</sup>

Com són tantes les restriccions proposades, s'haurà de valorar i prioritzar quins aliments utilitzar i quins no, per tal de no fer carències nutricionals. Tot i que com ja es veurà, aquest objectiu pot resultar ser difícil.

Es proposa una dieta d'una setmana, perquè es vegin les possibles combinacions a fer. I s'utilitza com a exemple fictici una pacient de 50 anys, menopàusica, amb un IMC de normopes, amb dèficit de l'activitat DAO diagnosticat (per sota els 45 HDU/ml, així es veurà una dieta molt restrictiva) i amb simptomatologia de migranya, dermatitis atòpica i colon irritable, tres dels símptomes més destacats entre aquests pacients.

A continuació es mostra la dieta actual de la pacient, que podria ser perfectament real, indicant en color tots els aliments no aconsellats en cas d'histaminosis alimentària, i posteriorment s'aplicaran els canvis corresponents, sense variar-los tots:

Aparentment és una dieta equilibrada, amb algun punt feble a millorar, però en canvi es troben molts aliments implicats en l'acumulació de la histamina, la majoria. Sembla impossible aconseguir una dieta

lliure d'aquests aliments, per això s'eliminen els imprescindibles (rics en histamina o alliberadors de l'amina, rics en putrescina i cadaverina i l'alcohol). Si realment s'excloués tot no seria equilibrada. S'ha decidit excloure o reduir aquells aliments que d'alguna manera o altra influeixen més; però encara en queden amb amines, la majoria d'aliments en contenen. Com és el cas del pernil salat (un dels embotits amb menys quantitat d'histamina), el tomàquet, les patates, els cereals, els xampinyons, el marisc o la xocolata. O també alguns vegetals com les bledes, les olives o les llegums, que contenen histamina, tot i que la seva presència és només ocasional i sempre en concentracions baixes, per això no quedaria justificada l'exclusió de la dieta d'aquests últims.<sup>(52)</sup>

També s'ha decidit treure la taronja perquè és una fruita molt recurrent en la seva dieta, i encara que no sigui de les que conté més quantitat d'amines, en aquest cas té molta importància la seva acumulació en l'organisme. Passa el mateix amb la llet de vaca, rica en histamina, ja que en consumeix cada dia i a la llarga pot portar problemes.

Es permet deixar el marisc que pugui contenir la paella, s'ha de vigilar com es tolera. Passa el mateix amb la xocolata, és un caprici d'un dia, almenys es demana si pot ser sense llet, perquè segur que ocasionaria simptomatologia. Passa el mateix amb la resta d'aliments, tot i que és difícil saber quin es tolera millor que l'altre a curt termini, ja que les amines s'acumulen i la majoria dels pacients no presenten molèsties fins al cap d'alguns dies d'haver consumit aquell aliment. No és un acte de causa-efecte ràpid.

La catedràtica en Nutrició i Bromatologia de la Universitat de Barcelona, M. Carmen Vidal Carou, explica que *resulta extraordinàriament difícil elaborar dietes equilibrades amb baixes concentracions d'histamina.*<sup>(65)</sup> Per tant, és evident que en aquest cas, que a més s'ha elaborat la dieta tenint en compte tots els altres factors que interfereixen en el metabolisme de la histamina, a part dels aliments rics en aquesta, és lògic que es temi per la qualitat de la dieta. Per això en tot moment es controlen els nutrients essencials.

S'ha intentat no provocar carències substituint els aliments eliminats per d'altres de similars. En el cas d'excloure les fruites cítriques i baixar la dosis de

tomàquet fa que es pugui fer dèficit de vitamina C, o que possiblement costi arribar a la ingesta diària recomanada, però perquè no passi, s'ha proposat introduir a les amanides pebrot vermell, amb un nivell molt elevat de vitamina C. Per aquest motiu també seria molt aconsellable evitar el tabac, gran potenciador de les oxidacions.

El mateix passa amb l'omega 3 i més específicament amb el DHA, ja que el consum de peix blau és insuficient, per tant s'ha proposat afegir llavors de lli als iogurts de soja, però com no serà suficient, també s'hauria de suplementar directament amb DHA.

El que s'hauria de fer un cop introduïda la dieta, seria valorar durant 4 setmanes com evoluciona la pacient i veure si encara pateix el mateix nombre d'episodis de migranya o ha millorat.<sup>(65)</sup> (Evidentment si consumeix fàrmacs inhibidors de la DAO o alliberadors d'histamina endògena no es veurien de manera objectiva els resultats, estarien alterats).

Passades aquestes setmanes, si la pacient no ha millorat s'hauria de fer més restrictiva la dieta, i com cada vegada costaria més trobar aliments substitutius, probablement s'hauria de buscar algun mètode, com ara la suplementació directa de l'enzim Diamino Oxidasa, recomanat en nombrosos estudis. Això implicaria poder fer una dieta quasi normal, evitant només aquells aliments més representatius que causen problemàtica. I per conseqüència, com cada vegada la pacient es trobaria millor, segurament s'acabarien abandonant els fàrmacs i només s'utilitzarien de manera molt puntual en crisis agudes.

#### 4.4.2.1. Recomanacions dietètiques

Juntament amb la dieta es donen unes recomanacions per la pacient, perquè li sigui més fàcil seguir les pautes marcades. Aquestes recomanacions són específiques per la intolerància a la histamina:

- És important que se segueixin les pautes de la dieta per evitar un nivell elevat d'histamina en sang i així l'aparició de la migranya i els altres símptomes.

- Consumir productes derivats de la soja com a substituït als productes làctics és una bona solució. A més a més contenen isoflavones, milloren els símptomes de la menopausa i protegeixen en front patologies cardiovasculars, entre d'altres. Si no s'acabés de tolerar bé la beguda de

soja sempre es pot canviar per una altra beguda vegetal, com la d'arròs o de civada; sempre i quan estiguin enriquides amb calci.

- Cal substituir el suc de taronja de cada matí per una altra fruita, com la pera o la poma. Podent fer batuts de pera amb beguda de soja per exemple, molt gustosos.

- En les amanides, seria recomanable substituir el tomàquet per pebrot vermell, ja que conté una quantitat de vitamina C molt elevada i en canvi no provoca l'acumulació d'histamina.

- El cafè al dia que es pren ja li va bé per l'efecte vasoconstrictor de la cafeïna, així doncs es recomana el seu consum.

- Cal potenciar les cocccions lleugeres: vapor, forn, microones, papillote, planxa. I evitar les cocccions pesades (amb salses...).

- Realitzar una ingesta major de peix blanc que de peix blau, limitant el peix blau a 1-2 cops per setmana. Inicialment no es recomana el consum de marisc (el contingut que pugui tenir la paella és petit).

- No abusar de la ingesta de pollastre. Existeixen altres tipus de carns com són l'estruç, el conill, el cavall o la vedella (només la part magre). El porc es pot consumir, però no es recomana en forma d'embotit.

- Per substituir la proteïna animal en alguns casos es podria prendre llegum amb arròs o també carn vegetal.

- Si es percep que els cereals o el pa provoquen molèsties a causa del blat, s'hauria de substituir per un altre tipus de cereal com la civada, l'espelta o la quinoa. També es pot recórrer a les "tortitas" d'arròs o de blat de moro.

- Convé evitar el consum d'alcohol pel seu múltiple efecte: alt contingut d'histamina i altres amines, inhibidor de l'enzim DAO i alliberador de la histamina endògena.

S'aconsella que durant les 4 setmanes prengui nota en una llibreta de la seva dieta a seguir i descrigui el seu estat de dolor, l'estat d'ànim... Això suposarà un registre útil pel seguiment.

#### 4.4.2.2. *Recomanacions nutricionals*

S'aconsella que a més a més de fer la dieta lliure, o millor dit, reduïda de tots els factors implicats en l'acumulació d'histamina en l'organisme durant 4 setmanes i seguir les recomanacions dietètiques, se segueixin unes pautes nutricionals per tal d'afavorir

l'augment de l'activitat de la Diamino Oxidasa a través de suplementes alimentaris.

Ja des de 1986 es parla sobre la relació entre el possible dèficit de vitamina B<sub>6</sub> i la falta d'activitat de l'enzim DAO. La vitamina B<sub>6</sub> és un cofactor de l'enzim, que permet desenvolupar la seva activitat.<sup>(66)</sup> L'any 2007 es va publicar un article del Departament de Dermatologia de la Universitat de Bonn (Alemanya), on es recomanava prendre un suplement de vitamina B<sub>6</sub> per ajudar als pacients amb migranya, ja que pot augmentar l'activitat de DAO.<sup>(21)</sup> Actualment es recomana suplementar 1mg/kg de pes d'aquesta vitamina als pacients amb dèficit d'activat DAO.<sup>(30)</sup>

Juntament amb la vitamina B<sub>6</sub>, es troba la vitamina B<sub>12</sub> com a activadora i facilitadora de l'activitat de la DAO. S'ha comprovat que els símptomes de la crisi migranyosa poden augmentar si la flora intestinal està alterada per ús d'antiinflamatoris, laxants irritants o antibiòtics. I com es coneix, la vitamina B<sub>12</sub> s'absorbeix en el tracte intestinal, per tant si la superfície queda malmesa els efectes vasoactius i psicoactius de les amines aromàtiques poden provocar l'aparició de migranya.<sup>(11)</sup>

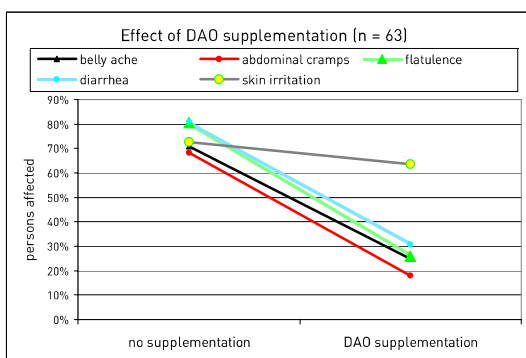
Un altre component relacionat és la vitamina C.<sup>(21)</sup> L'any 1980 es va realitzar un estudi al "The Methodist Hospital" de Brookling amb una mostra de 400 pacients, i es va veure que els que tenien un nivell inferior a 1mg/100ml de vitamina C presentaven nivells elevats d'histamina en plasma. Van concloure que el dèficit de vitamina C era una de les principals causes dels nivells elevats d'histamina.<sup>(67)</sup> La vitamina C actua com un antihistamínic, destruint l'excés d'histamina. Per tant veient aquests resultats, es podrien disminuir les concentracions plasmàtiques d'histamina amb l'administració d'1g de vitamina C al dia com s'aplica en altres patologies. A més a més, es recomanaria el seu consum perquè com s'ha vist, la dieta és pobre en fruites cítriques, riques en vitamina C, i podria ser que al pacient no li agrades el pebrot.

Com a dèficit nutricional també es troba l'àcid omega 3 DHA (àcid docosahexaenoic), present en el peix blau. Per aquesta raó es recomana suplementar amb un mínim d'una càpsula al dia de 1.000mg de DHA, ja que la dosi diària recomanada es troba al voltant dels 300-

400mg. És important que el suplement sigui només de DHA.<sup>(67,1)</sup>

També s'han trobat alguns estudis que relacionen la importància del coure i el zinc en l'activitat DAO. S'ha senyalat que deficiències d'aquests minerals que actuen com a cofactors de l'enzim, poden provocar una baixa activitat d'aquest, i per això, podria ser convenient complementar-los en la dieta.<sup>(30)</sup> El coure es troba enllaçat a la Diamino Oxidasa participant en les reaccions d'oxidació i reducció.<sup>(68)</sup> Per tant una suplementació d'aquests dos minerals podria resultar eficaç, però encara no ha estat demostrada amb estudis conclusius la possible millora pels pacients amb migranya.

Finalment, com a suplement alimentari més innovador i esperat per ajudar a disminuir l'acumulació d'histamina en plasma és el propi enzim Diamino Oxidasa. Abans de poder-se aconseguir ja es feien suposicions sobre l'efecte beneficiós que representaria la seva administració per via oral als pacients amb dèficit de DAO.



Nombrosos estudis fan referència a l'administració exògena de DAO com a tractament per la histaminosis alimentària, impedit així que la histamina provinent dels aliments s'acumuli en plasma, o que s'eviti la competitivitat amb les altres amines biògenes, ja que el nivell de l'enzim arribaria per a totes les metabolitzacions, o també s'evitaria el total bloqueig de l'enzim.<sup>(31,69,71,72)</sup>

Aquest complement alimentari el va desenvolupar un laboratori austríac mencionat en algun punt del treball, SCIOTEC, l'any 2007. Es va realitzar un estudi, conjuntament amb la Universitat de Viena i la Universitat de Medicina de Graz, a quatre centres mèdics austríacs. Es van dividir tres grups, uns van prendre una càpsula de DAO amb histamina, uns altres

una càpsula de DAO amb te i uns altres placebo amb histamina. Els resultats van concloure que l'administració oral de tan sols una càpsula per àpat de Diamino Oxidasa reduïa significativament els símptomes del primer i segon grup.<sup>(69,70)</sup>

A continuació s'explica tot el procés, des de la obtenció de l'enzim fins a la seva arribada a l'intestí prim i degradació de la histamina i altres amines:

La preparació s'obté a partir de l'enzim Diamino Oxidasa provinent de ronyó de porc. Sembla ser que hi ha una alta homogeneïtat entre la DAO humana i la porcina. L'estudi especifica que és fàcil d'extreure'l i un cop el tenen li apliquen un mètode de purificació amb un alt rendiment de l'enzim. Seguint una precipitació a temperatura inferior als 5°C, l'enzim queda estabilitzat. A més a més, l'enzim queda introduït en unes petites boletes d'1mm de diàmetre recobertes per una fina capa de protecció perquè no pugui inactivar-se l'enzim un cop arribi al medi àcid de l'estómac. Finalment les boletes queden introduïdes dins la càpsula de gelatina, formant així el complement alimentari llest per degradar les amines biògenes presents en els aliments.

Després de la ingesta de la càpsula, aquesta es dissolrà ràpidament a l'estómac i les boletes arriben a l'intestí prim, on s'allibera l'enzim.<sup>(69)</sup>

S'ha comprovat que l'enzim actua degradant les amines si aquestes es troben en una quantitat igual o inferior a 50µm. Si la quantitat és superior, l'enzim no és capaç de degradar-les.<sup>(69)</sup> Aquest és un dels motius pels quals, si es decideix utilitzar aquest suplement alimentari, cal seguir amb la dieta terapèutica, o almenys, quedant lliure dels aliments més repercussius.

Valor nutricional per 100g	
Valor energètic	342 Kcal / 1432 kJ
Proteïnes	20,1 g
Hidrats de carboni	63,1 g
Greixos	< 0,1 g
Extracte de proteïna amb Diamino Oxidasa	1,65 g (correspon a 4,2 mg per càpsula)

Un proper complement alimentari, desenvolupat per un laboratori català,

sortirà enguany al mercat proporcionant, a més a més, cafeïna (pel seu efecte vasoconstrictor), vitamina B<sub>6</sub> i vitamina B<sub>12</sub>.

Pròximament es desenvoluparà un estudi amb l'Hospital General de Catalunya i la Càtedra de Nutrició i Bromatologia de la Universitat de Barcelona a doble cec, on es relacionarà directament l'efecte que dona l'administració de DAO exògena en els pacients amb migranya. Després de veure els resultats austríacs i l'estudi observacional de prevalença que es va fer a Barcelona l'any 2010.<sup>(30)</sup>

#### 4.4.3. Paliatius no farmacològics

Un dels recursos que s'ha utilitzat des de sempre i segueix fent la seva funció és la pressió a les sins, realitzada pel propi pacient (amb els dits o altres mètodes casolans) o actualment, mitjançant noves tècniques no farmacològiques. Un estudi realitzat per l'Hospital Universitari de Cagliari (Itàlia), va demostrar l'any 2009 que la compressió perllongada de les artèries temporals superficials, la zona on es focalitza la major sensació de dolor, mitjançant un dispositiu, frenava el dolor en un elevat percentatge d'atacs de migranya. Amb una mostra de 22 pacients, es va veure que el total d'atacs de migranya que van patir durant el primer mes abans de l'ús del dispositiu van ser 125 atacs, mentre que al cap de dos mesos d'haver estat utilitzant el dispositiu, el nombre d'atacs va reduir a 27.<sup>(73)</sup>

L'any 2008 l'Associació Espanyola de Pacients amb Cefalea (AEPAC) ja va recolzar una d'aquestes noves solucions per pal·liar el dolor que provoca la cefalea vascular de la migranya; mitjançant una diadema de plàstic realitzada per un laboratori català. Aquesta pressiona les sins de manera controlada produint des del primer moment una sensació d'alleujament frenant el dolor de la cefalea vascular.<sup>(7)</sup> Aquesta diadema va ser avalada un any després per la Facultat de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona i per l'Hospital Universitari Vall d'Hebron i actualment es comercialitza a les farmàcies.<sup>(74)</sup>

#### **4.5. RESULTATS DEL TRACTAMENT DIETÈTIC EN CASOS REALS**

A partir de la informació obtinguda al realitzar aquest treball he pogut aplicar la teoria a la pràctica en pacients amb diagnòstic de dèficit de DAO i amb

simptomatologia varia, sent la més freqüent la migranya.

A continuació exposaré tres casos reals de dèficit de DAO amb una breu descripció dels seus hàbits, algunes modificacions que els vaig marcar i els resultats aconseguits. Els tres pacients tenien migranya i altres símptomes relacionats també per l'acumulació d'histamina, molt típic en aquesta patologia.

#### **Cas nº1: Dona - 37 anys – Síntomes: Migranya, dermatitis i sensació d'inflor**

Fent l'entrevista dietètica vaig poder percebre que feia una dieta bastant desequilibrada i el més important, rica en histamina i en altres amines. De tots els aliments d'un sol dia es podria destacar l'aport elevat de llet, cítrics i brioixeria industrial. Per tant, la primera intervenció dietètica va ser substituir aquests aliments per d'altres com la beguda d'arròs enriquida en calci (es va plantejar donar la de soja, però com també patia males digestions vaig trobar més oportú la d'arròs), fruites amb nivells baixos d'histamina i torrades de blat de moro o galetes integrals. A més a més, es va pautar el suplement dietètic "Migrasin" pels caps de setmana, ja que els dinars els feia sempre en restaurant amb la família i moltes vegades no es coneix el procediment d'elaboració, per aquells dies especials com celebracions i també per quan realment li vingués de gust menjar algun aliment concret de la llista d'aliments rics en histamina o altres amines.

Després d'un mes i mig es va fer la segona visita i els resultats van ser molt bons. No va patir cap crisi migranyosa en tot aquest temps, fet molt inusual en la seva vida quotidiana, la pell va millorar significativament i la sensació d'inflor havia desaparegut. Ara només quedaven algunes flatulències que es van resoldre després d'unes recomanacions específiques.

#### **Cas nº2: Dona – 36 anys – Síntomes: Migranya, problemes musculars, sensació d'inflor i pell seca**

Realment el perfil s'assembla al de l'anterior pacient, però és habitual en aquesta deficiència enzimàtica. Quan va venir per primera vegada a la consulta seguia una dieta d'aprimament no gaire equilibrada i amb conceptes erronis. En quant a aliments rics en amines hi havia melmelada de maduixa cada matí, formatge semi cada mig matí, suc de



taronja abans del sopar i peix blau en conserva algun dia de la setmana. En aquest cas la pacient no volia una dieta perquè ja en seguia una, preferia un seguit de pautes i recomanacions perquè les pogués aplicar ella mateixa. Es va intentar equilibrar la dieta omplint forats buits durant el dia amb aliments baixos en histamina i en altres amines, es van substituir d'altres i es va recomanar suplementació amb "Migrasin" quan fos necessari segons les circumstàncies i "Daosin" (producte sense cafeïna) per alguns àpats del sopar.

En menys d'un mes va notar millores. Els episodis de migranya van passar de ser quasi a diari a un esporàdicament i amb menys intensitat, la hidratació de la pell havia millorat notablement, la sensació d'inflor va desaparèixer en pocs dies i també va notar una millora en la càrrega muscular.

### **Cas nº3: Home – 41 anys – Síntomes: Migranya i males digestions**

Feia relativament poc que s'havia fet l'anàlisi per detectar el dèficit funcional de l'enzim Diamino Oxidasa, que li va sortir una activitat molt reduïda, i a través d'internet va començar a canviar la seva dieta. Tot i així, la migranya continuava i no havia aconseguit millorar gaire les digestions. Al final va venir a la consulta i dues de les coses que seguia fent era prendre maduixes cada dia després del dinar i la llet de cada matí. Tant la llet com les maduixes no són aliments gaire rics en histamina, però el seu consum diari fa que l'amina s'acumuli sense poder ser degradada i doni simptomatologia. Es van canviar aquests dos aliments i alguns altres i a més a més es va donar suplementació de DAO exògena.

També en poc temps va notar força millora i ara recorda els episodis de migranya en passat.

### **V. Discussió**

Després de respondre tots els objectius plantejats i conèixer quines són les diferents posicions d'uns autors a altres, sobre aquest gran tema que representa a dia d'avui la migranya, es pot percebre que encara manca instaurar moltes teories científicament aprovades als diferents sectors, tant socials com professionals, que engloba la migranya.

El primer punt en el qual s'han vist discrepàncies entre diversos autors ha sigut en la pròpia definició de "migranya".

Diverses publicacions la descriuen com una malaltia i d'altres com una síndrome. Després d'estudiar el que simbolitza realment, s'ha arribat a la conclusió que és una síndrome, perquè reuneix un conjunt de símptomes. I no una malaltia en sí que desencadena un conjunt de símptomes. Per tant, el que s'ha de fer és valorar cada símptoma per separat i esbrinar perquè s'originen.

Els símptomes dels que es parla es coneixen perfectament i es troben majoritàriament a nivell gastrointestinal (nàusees, vòmits, colon irritable...), a nivell epitelial (dermatitis atòpica...) i a nivell cerebral (constricció i dilatació dels vasos impedit que arribi bé l'oxigen al cervell, per la qual cosa es produeixen sensacions de fotofòbia, fonofòbia, formigueig a les extremitats i evidentment cefalea vascular, el més discapacitant). Dit això, cal aclarir d'on provenen, el seu origen, i així s'ha identificat i demostrat en nombrosos estudis arreu del món. Un dels possibles orígens de tots aquests símptomes es relaciona principalment, amb el dèficit de l'enzim Diamino Oxidasa en la mucosa intestinal, per uns o altres motius, en primer lloc genètics i en segon per acció d'alguns fàrmacs. Per tant, no és lògic seguir dient que una cefalea vascular pot provocar simptomatologia digestiva. No és coherent. I en canvi, sí és lògic parlar d'un mateix origen, que el que fa és provocar l'acumulació d'histamina en plasma desencadenant els múltiples problemes que engloba la migranya. Per què, si s'ha demostrat, es continua exposant el mateix discurs?

Per aquest motiu ja al principi del treball s'han escrit els possibles factors desencadenants que suposadament porten a l'aparició de la migranya entre cometes, perquè encara es parla de factors externs a l'organisme com a principals causants de la migranya; quan nombrosos estudis estan aclarint aquest tema i conclouen que la genètica i l'acció dels fàrmacs poden ser les principals.

Un altre aspecte a comentar és la dificultat que ha suposat trobar llistes fiables dels aliments vinculats a provocar l'augment d'histamina en l'organisme. És cert que el tema és molt nou i que es necessiten més anàlisis per tal de poder contrastar les dades, ja que poden variar els valors d'una font a una altra (tenint en compte que cap mostra és igual), però per la importància que representa aquest tema, caldria

establir definitivament un llistat exemplar per tots els aliments. D'aquesta manera es podria aplicar un etiquetatge en els aliments incloent la histamina i la resta d'amines més representatives.

En definitiva, el que es s'hauria de pretendre és assegurar que tots els ingredients presents en el producte final, identificats com possibles desencadenants d'intolerància a la histamina, figurin en l'etiqueta dels aliments, per tal de garantir que els consumidors que pateixen el dèficit de DAO puguin identificar els ingredients als quals són sensibles.

Finalment sorgeix un altre assumpte a tractar després de conèixer tots els possibles tractaments que hi ha. Caldria fer una reflexió i marcar uns objectius per la indústria alimentària. És evident que els tractaments farmacològics són un risc pels pacients amb migranya, ja que impedeixen la curació o la millora dels pacients, per això caldria anar més enllà i realitzar propostes. Fa alguns anys que es va suggerir a la indústria alimentària aconseguir desenvolupar aliments pobres en histamina i si es pogués, en altres amines. De moment no existeix cap indústria que ho hagi posat en pràctica, però seria una bona solució. L'altra proposta seria plantejar la creació de productes funcionals amb l'enzim Diamino Oxidasa. D'aquesta manera es podria ajudar a metabolitzar bé els àpats, partint d'una dieta baixa en aliments desencadenants d'acumulació d'histamina en plasma (no caldria que fos completament estricta i així s'evitarien carències nutricionals).

No es coneixen aliments funcionals que continguin DAO, però s'ha trobat bibliografia que explica que es podria aplicar a qualsevol producte com iogurts, begudes làctiques, gelats, sucs, beguda de soja o d'un altre vegetal, cereals... I podria afegir-se als aliments en forma lliure, en pols, en microcàpsules o en nanocàpsules (millor per impedir que es pugui degradar abans d'hora a l'estòmac).

## **VI. CONCLUSIONS**

Al finalitzar el treball queden per tancats els objectius proposats, però amb la finalitat de seguir buscant, descobrint o fins i tot proposant, nous estudis o publicacions que relacionin la disminució d'atacs de migranya causats per dèficit de l'enzim

DiAmino Oxidasa pel fet de seguir una dieta terapèutica. I també caldria, com s'ha recomanat en un apartat del treball, fer un estudi epidemiològic per saber si existeix una relació entre el polimorfisme de l'aminoàcid His645Asp de l'enzim DAO en pacients amb migranya.

El primer objectiu s'ha pogut complir, profunditzar sobre l'origen alimentari de la migranya com un dels factors predominants d'aquesta, gràcies a diverses justificacions que s'han anat relatant al llarg de tot el treball. Els aliments són el vehicle de transport del component facilitador de l'activació del conjunt de símptomes que formen part de la migranya. Aquest és un concepte nou per molts sectors, que encara poden creure que un dels problemes són els aliments en si. Queda justificat doncs, que a més a més de ser un dels factors principals, no són els culpables en sí mateixos.

Per poder arribar a conèixer el funcionament dels aliments dins l'organisme, s'ha hagut de concretar què és el que realment provoca aquesta activació, anteriorment mencionada. Així s'ha fet, i s'ha intentat explicar el paper que desenvolupa en l'origen alimentari de la migranya la histamina, estudiant les seves funcions i el seu metabolisme. A més a més, s'ha justificat el paper de la histamina en la migranya en els individus que presenten dèficit en l'activitat de l'enzim DAO, veient una major prevalença en dones. Aquesta dada clarifica que la dona, genèticament, té menys DAO, quedant doncs desmentit que la causa de l'aparició de migranya en aquest sector de la població és pel factor hormonal del que sempre s'ha parlat.

S'ha provat d'assenyalar el que passa dins l'organisme d'aquestes persones, quedant suposadament entesa, l'afectació que pateixen. Posteriorment s'ha relacionat la histamina amb els aliments que tradicionalment s'han descrit com desencadenants de la migranya per la casuística dels pacients i per pura investigació bioquímica, però a part, s'han mostrat tots els altres components i factors que afavoreixen l'acumulació de la histamina, cosa que facilita conèixer tot el funcionament i no només una part, com fins ara.

Finalment s'ha plantejat un tractament dietètic per aquells individus amb migranya per dèficit de DAO. S'ha pogut veure que

una dieta estrictament lliure de tots els factors que interfereixen en l'acumulació d'histamina és pràcticament inviable, ja que són molts els aliments implicats. S'ha proposat doncs, una dieta reduïda en

aquells aliments més rellevants i a més a més, per evitar l'aparició d'algun símptoma, recórrer al mateix temps a la suplementació dietètica de l'enzim DAO exogen.

**VII. BIBLIOGRAFIA**

(1) STOVNER, L.J. [et al.] *The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability Worldwide*. Cephalalgia, Vol 27. 2007.

(2) PÉREZ, D. *Impacto sociosanitario de las enfermedades neurológicas en España - La migraña*. [En línia]. Madrid: Fundación Española de Enfermedades Neurológicas, 2010.

<[http://www.feeneurologia.com/html2/index.php?option=com\\_content&view=article&id=118%3Aimpacto-sociosanitario-de-las-enfermedades-neurológicas-en-espana&catid=42%3Adocumentos-feen&Itemid=167&limitstart=8](http://www.feeneurologia.com/html2/index.php?option=com_content&view=article&id=118%3Aimpacto-sociosanitario-de-las-enfermedades-neurológicas-en-espana&catid=42%3Adocumentos-feen&Itemid=167&limitstart=8)>

[Consulta: 20 abril 2011]

(3) *La migraña le cuesta a España dos mil millones de euros*. [En línia]. Madrid: elEconomista.es, 2011.

<<http://www.economista.es/gestion-empresarial/noticias/2436170/09/10/La-migrana-le-cuesta-a-Espana-dos-mil-millones-de-euros.html>> [Consulta: 22 abril 2011]

(4) LOE, A. *Cefaleas*. [En línia]. Buenos Aires: Acupuntura Médica, 2011.

<<http://www.acupunturamedica.com/detalle.asp?indice=22>> [Consulta: 2 maig 2011]

(5) DAHLEM, M. MIGRAINE AURA FOUNDATION. *Migraine classification* [en línia]. Berlín: The International Headache Society, 2005.

<[http://www.migraine-aura.org/content/e25968/index\\_en.html](http://www.migraine-aura.org/content/e25968/index_en.html)> [Consulta: 29 desembre 2010]

(6) SHETH, K. *Migraña*. [En línia]. Baltimore: MedlinePlus, 2010.

<<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000709.htm>> [Consulta: 22 abril 2011]

(6.1) *Migraña con Aura*. [En línia]. Madrid: Sociedad Española de Neurología, 2005.

<[http://cefaleas.sen.es/publico/migran\\_con\\_aura.htm](http://cefaleas.sen.es/publico/migran_con_aura.htm)> [Consulta: 24 abril 2011]

(7) *Factores desencadenantes*. [En línia]. Barcelona: DRHealthcare, 2007.

<<http://www.migracalm.net>> [Consulta: 27 abril 2011]

(8) *Migraine Triggers*. [En línia]. Berkeley: University of California.

<[http://docs.google.com/viewer?a=v&q=cache:rzo5\\_nHrv8J:uhs.berkeley.edu/home/healthtopics/pdf/triggers.pdf+http://uhs.berkeley.edu/home/healthtopics/pdf/triggers.pdf&hl=ca&gl=es&pid=bl&srcid=ADGEEISvJZu6Ueiyqnlv5\\_J72OARE7lrw7uXfShy5NmLcfk7bEollov5hqwcnpbHUZLJZBzsBwzhSvmMlMkS69LKrumyB9oJrIOOCf6I9mRg\\_IAHOEtVYHhxVap9culWFhsL58cEus&sig=AHIEtbTjFmj7ahEcyz8O5KjwlBqS0tgAzw](http://docs.google.com/viewer?a=v&q=cache:rzo5_nHrv8J:uhs.berkeley.edu/home/healthtopics/pdf/triggers.pdf+http://uhs.berkeley.edu/home/healthtopics/pdf/triggers.pdf&hl=ca&gl=es&pid=bl&srcid=ADGEEISvJZu6Ueiyqnlv5_J72OARE7lrw7uXfShy5NmLcfk7bEollov5hqwcnpbHUZLJZBzsBwzhSvmMlMkS69LKrumyB9oJrIOOCf6I9mRg_IAHOEtVYHhxVap9culWFhsL58cEus&sig=AHIEtbTjFmj7ahEcyz8O5KjwlBqS0tgAzw)> [Consulta: 29 abril 2011]

(9) *Médicos romanos del siglo I: Celso y Dioscórides*. [En línia] 2000.

<<http://www.cinicos.com/medicos.htm>> [Consulta: 1 maig 2011]

(10) *Migraña*. [En línia]. Madrid: Neurowikia (Sociedad Española de Neurología), 2011.

<<http://www.neurowikia.es/content/migraña-0>> [Consulta: 1 maig 2011]

(11) MARINÉ FONT, A. *Les amines biògenes en els aliments: Història i recerca en el marc de les ciències de l'alimentació*. [Barcelona]: Institut d'Estudis Catalans, 2005. ISBN 84-7283-788-2

(12) *Histamina*. [En línia] Biopsicología.net, 2011.

<[http://www.biopsicologia.net/fichas/page\\_13\\_2.html](http://www.biopsicologia.net/fichas/page_13_2.html)> [Consulta: 3 maig 2011]

(13) *Histamine Molecule*. [En línia]. London: Science Photo Library, 2010.

<<http://www.sciencephoto.com/images/imagePopUpDetails.html?pop=1&id=670032945&pviewid=&country=56&search=amine&matchtype=EXACT>> [Consulta: 5 maig 2011]

(14) *Histamina*. [En línia]. Ferato, 2010.

<<http://www.ferato.com/wiki/index.php/Histamina>> [Consulta: 5 maig 2011]

(15) THORPE, W.V. *Vasodilator constituents of tissue extracts: Isolation of histamine from muscle*. Biochem J. (1928) ;22(1):94-101.

(16) PAZOS, A. *Mediadores celulares I. Histamina y 5-hidroxitriptamina*. Farmacología de la migraña.

- (17) VIDAL CAROU, M.C. *Intolerancia a la histamina: Una nueva perspectiva para el viejo problema de la histamina i otras aminas biògenas en los alimentos*. 4ª reunión de la Sociedad Española de Seguridad Alimentaria, 2007.  
<<http://www.sesal.org/documents/Vidal-M-Carmen.pdf>> [Consulta: 5 maig 2011]
- (18) GODALL i CASTELL, M. "Capítol 2: Digestió dels aliments". A: *Biologia Humana: Fonaments biològics per a Diplomatures de la Salut*. Barcelona: Biblioteca Universitària, 1996. P.297. ISBN 84-7306-739-8.
- (19) LOPEZ PALACIOS, N. *Estudio del polimorfismo genético de un solo nucleótido no sinónimo de la diamino oxidasa (refsnp id RS1049793) en la enfermedad de crohn*. [Madrid]: Universidad Complutense de Madrid, 2008.
- (20) GARCIA MARTIN, E. *Histamine-N-methyl transferase polymorphism and risk for migraine*. [Madrid]: Universidad de Extremadura, 2008.
- (21) MAINTZ, L.; NOVAK, N. *Histamine and histamine intolerance*. American Journal of Clinical Nutrition, Vol. 85, No. 5, 1185-1196. Bonn (Alemania), 2007.
- (22) AYUSO P, GARCIA-MARTIN E, MARTINEZ C, AGUNDEZ JA. *Genetic variability of human diamine oxidase: occurrence of three nonsynonymous polymorphisms and study of their effect on serum enzyme activity*. Pharmacogenet Genomics 2007;17(9):687-93.
- (23) *Effects of histamine and diamine oxydase activities on pregnancy: a critical review*. Oxford Journals, Human Reproduction Update, Vol. 14. 2008.
- (24) SOTA OMOIGUI, M.D. *The Biochemical Origin of Pain: The origin of all Pain is Inflammation and the Inflammatory Response. PART 2 of 3 –Inflammatory Profile of Pain Syndromes*. Los Angeles, 2007.
- (25) APREA, P.; ALETTI, S.; CHIALE, C. *Intoxicación histaminica por consumo de pescados*. Instituto Nacional de Medicamentos. Buenos Aires, 2003.
- (26) NIVEN, C.F.; JEFFREY, M.B.; CORLETT, JR. *Differential plating medium for quantitative detection of histamine-producing bacteria*. Pub Med Central, 1981.
- (27) PAN, B.S.; JAMES, D.G. *Histamine in marine products: production by bacteria, measurement and prediction of formation*. Roma (Itàlia), 1985.
- (28) LEHANE, L.; OLLEY, J. *Histamine fish poisoning revisited*. [Austràlia]: National Office of Animal and Plant Health, Agriculture, Fisheries and Forestry, 2000.
- (29) *FDA & EPA Safety Levels in Regulations and Guidance*. U.S. Department of Health & Human Services. 2001.  
<<http://www.fda.gov/Food/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/GuidanceDocuments/Seafood/FishandFisheriesProductsHazardsandControlsGuide/ucm120108.htm>> [Consulta: 9 maig 2011]
- (30) VIDAL, C.; TITUS, F.; GUAYTA-ESCOLIES, R. *Evaluación del Déficit de DiAminoOxidasa (DAO) en pacientes con migraña. Estudio MigraDAO*. Barcelona, 2010.
- (31) SCHWELBERGER, H.G. *Histamine intolerance: a metabolic disease?*. Suïssa, 2009.
- (32) MAINTZ, L. [et al.]. *Effects of histamine and diamine oxidase activities on pregnancy: a critical review*. Bonn (Alemania), 2008.
- (33) MAINTZ, L.; BENFADAL, S.; ALLAM, J.P. *Evidence for a reduced histamine degradation capacity in a subgroup of patients with atopic eczema*. Bonn (Alemania), 2005.
- (34) ALLERGY UK. *Histamine intolerance*. Kent (Anglaterra), 2011.  
<[http://www.allergyuk.org/fs\\_histamine.aspx](http://www.allergyuk.org/fs_histamine.aspx)> [Consulta: 11 maig 2011]
- (35) Síntomas de la migraña. [En línia]. Barcelona: Biofuncionalismo, 2011.  
<<http://biofuncionalismo.com/>> [Consulta: 12 maig 2011]
- (36) *Síntomas de histaminosis alimentaria*. [En línia]. Barcelona: Biofuncionalismo, 2011.<<http://biofuncionalismo.com/wp-content/uploads/2011/02/histamina1.jpg>> [Consulta: 12 maig 2011]

- (37) MILLÁN-GUERRERO, R.; RODRÍGUEZ, B. *A280V polymorphism in the histamine H3 receptor as a risk factor for migraine*. Colima (Mèxic), 2011. <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21376262>>
- (38) *ABP1: amiloride binding protein 1*. [En línia]. <<http://egp.gs.washington.edu/data/abp1/>> [Consulta: 14 maig 2011]
- (39) GARCÍA-MARTÍN, E.; MENDOZA, J. *Severity of ulcerative colitis is associated with a polymorphism at diamine oxidase gene but not at histamine N-methyltransferase gene*. España, 2006.
- (40) *Histamine intolerance: medicines*. [En línia]. Amsterdam: Histamine Intolerance, 2011. <<http://www.histamine-intolerance.info/medicines.php>> [Consulta: 14 maig 2011]
- (41) *Medicamentos inhibidores de la enzima DAO*. [En línia]. Barcelona: Biofuncionalismo, 2011. <<http://biofuncionalismo.com/la-histamina-y-los-medicamentos/>> [Consulta: 14 maig 2011]
- (42) WILD SCHOLTEN, M. *Medicines which must be avoided by patients with histamine intolerance*. Holanda, 2010.
- (43) LINSALATA, M. [et al.]. *Polyamines, diamine oxidase, and ornithine decarboxylase activity in colorectal cancer and in normal surrounding mucosa*. Bellis (Itàlia): Pubmed, 1993.
- (44) FOGEL W.A.; LEWINSKI, A.; JOCHEM J. *Histamine in food: is there anything to worry about*. Poland, 2007
- (45) KOFLER, L.; ULMER, H.; KOFLER, H. *Histamine 50-Skin-Prick Test: A Tool to Diagnose Histamine Intolerance*. Austria, 2011.
- (46) ROKKAS, T.; VAJA, S. *Postheparin plasma diamine oxidase in health and intestinal disease*. Londres, 1990.
- (47) LEGGE, M; DUFF, G.B. *Plasma diamineoxidase levels in pregnancy complicated by threatened abortion*. Nova Zelanda, 1981.
- (48) BAMBA, T.; SASAKI, A.; HOSODA, S. *Evaluation of diamine oxidase activity (DAO) in the rat intestinal mucosa by measuring expired<sup>14</sup>CO<sub>2</sub> after oral administration of<sup>14</sup>C-putrescine*. Japó, 1993.
- (49) KEHOE, C.; FAUGHNAN, M.; GILMORE, W. *Plasma Diamine Oxidase Activity Is Greater in Copper-Adequate than Copper-Marginal or Copper-Deficient Rats*. Irlanda, 2000.
- (50) SCIOTEC. *Enzyme immunoassay for the quantitative determination of histamine-degradation activity by DiAmineOxidase (DAO) in serum and EDTA-plasma*. Austria, 2008.
- (51) ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD. *Manual de mantenimiento para equipo de laboratorio*. [Whashington], 2005. P. 16-18. ISBN: 92 75 32590 1
- (52) VECIANA NOGUÈS, M.T.; VIDAL CAROU, M.C. "Dieta baja en histamina". A: *Nutrición i dietética clínica*. Barcelona: Elsevier Masson, 2008. P. 443 – 451. ISBN 978 84 458 1843 5
- (53) LATORRE MORATALLA, M.L. [et al.]. *Histamina i otras aminos biógenas en queso rallado*. Santiago de Compostela, 2007.
- (54) SCIOTEC. *DAOsin. Histamingehalt unterschiedlicher Nahrungsmittel*. Viena: 2008.
- (55) NOVELLA-RODRÍGUEZ. [et al.]. *J. Food Science*. 68, 750-55, 2003.
- (56) BOVER-CID, S. *Aminas biógenas en producto cárnicos: un repaso a su origen, importancia y control*. Barcelona, 2005.
- (57) G. SCHWELBERGER, H. *Metabolism of histamine*. <<http://docs.google.com/viewer?a=v&q=cac he:OmmSqr5dZWMJ:www.ehrs.org.uk/sch welberger.pdf+http://www.ehrs.org.uk/schw elberger.pdf&hl=ca&gl=es&pid=bl&srcid=ADGEEsjURmgkct0dwwVRJtmV0tPYZ1yF4C6z0fbvjZnPmQDorFbXP5Zdc75whDokQV0cAHUo7XOwex5nkDmljnozvj2FEP38KZq2oKATpU6LNVUeGfe1aXpbwcmxzbPFzfrth8YpMvj&sig=AHIEtbQ2TBn16WWpfQT3Pe4Kck6NslLUOw>> [Consulta 12 maig 2011]
- (58) GALLEGUILLOS, M. *Aminas biogénicas*. [En línia]. Santiago de Chile,

1994.

<<http://www.fao.org/docrep/field/003/AB482S/AB482S22.htm>>

[Consulta 16 maig 2011]

(58.1) FISTERER, M. [et. al.]. *Diagnosis and Treatment of Histamine Intolerance*. Heilbronn (Alemanya), 2007.

(58.2) CRISTIANE, M.G. [et. al.]. *Bioactive amines in Chicken breast and thigh after slaughter and Turing storage at 4 +/- 1°C and in Chicken-based meat products*. Brasil, 2001.

(59) NEGRO ALVAR EZ, J.M; MIRALLES LOPEZ, J.C. *Alimentos que pueden producir una urticaria aguda por mecanismo NO Alérgico*. Murcia, 2004.

(60) *Histidina*. [En línia]. Jackson (Mississipi, USA): Baptist Health Systems, 2011.

<<http://www.mbmc.org/healthgate/GetHGCContent.aspx?token=9c315661-83b7-472d-a7ab-bc8582171f86&chunkid=125017>>

[Consulta 16 maig 2011]

(60.1) MORENO-ARRIBAS, M.V. Instituto de Fermentaciones Industriales, CSIC. *Control de la formación de aminas biógenas durante la elaboración y crianza del vino*. Madrid, 2007.

(61) ZIMATKIN, S.M; ANICHTCHIK, O.V. *Alcohol-histamine interactions*. Grodno, 1999.

(62) JARISCH; WANTKE. "Wine, health and food: Headaches". A: *Wine Science: principles, practice, perception*. EUA, 2000. P. 598.

ISBN 0-12-379062-X

(63) SÁNCHEZ DE ENCISO, M. [et. al.]. *Migraña o jaqueca*. [En línia]. Lugo: Fisterra Salud, 2011.

<<http://www.fisterra.com/salud/1infoconse/migrana.asp>> [Consulta: 16 maig 2011]

(64) SHETH, K. *Migraña*. [En línia]. Baltimore: MedlinePlus, 2010.

<<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000709.htm>>

[Consulta: 16 abril 2011]

(65) WANTKE, F.; GÖTZ, M.; JARISCH, R. *Histamine-free diet: treatment of choice for histamine-induced food intolerance and*

*supporting treatment for chronic headaches*. Àustria, 1993. [Consulta: 22 Novembre 2010]

(66) MARTNER-HEWES, P.M. [et. al.]. *Vitamin B-6 nutrition and plasma diamine oxidase activity in pregnant Hispanic teenagers*. Los Angeles, 1986.

(67) ALAN, C.; CLEMETSON, B. *Histamine and Ascorbic Acid in Human Blood*. Nova York, 1980.

(67.1) *NuaDHA 1000*. [En línia]. Logroño: Nua Biological Innovations SL, 2011. <<http://www.nua-dha.com/>> [Consulta: 14 juny 2011]

(68) GRUNDON, N. [et. al.]. *Nutrient deficiency and toxicity symptoms*. Vic.: CSIRO Publishing. 1997. p37 – 51.

(69) MISSBICHLER, A. [et al.]. *Supplementation of enteric coated Diamine Oxidase improves intestinal degradation of food-born biogenic amines in case of histamine intolerance*. Vienna, 2010.

(71) Histamine Intolerance. [En línia]. Viena (Àustria): Nutridis, 2011.

< <http://www.nutridis.at/eng/histamin.shtml> > [Consulta: 19 maig 2011]

(72) KOMERICKI, P. [et al.]. *Histamine intolerance: lack of reproducibility of single symptoms by oral provocation with histamine: a randomised, double-blind, placebo-controlled cross-over study*. Viena (Àustria): Pubmed, 2010.

(73) CIANCHETTI, C. [et. al.]. *Tratamiento de los ataques de migraña mediante la compresión de las arterias temporales superficiales empleando un dispositivo*. Cagliari (Itàlia), 2009.

(74) *Migracalm: Valoración médico-legal y neurológica de su difusión informativa como producto sanitario para tratamiento paliativo de las migrañas* [Espanya] Vol. 5 (2009), núm 1. ISSN: 1697-543X