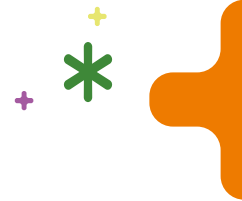


# Istamina e patologie cronico-infiammatorie: un nuovo approccio

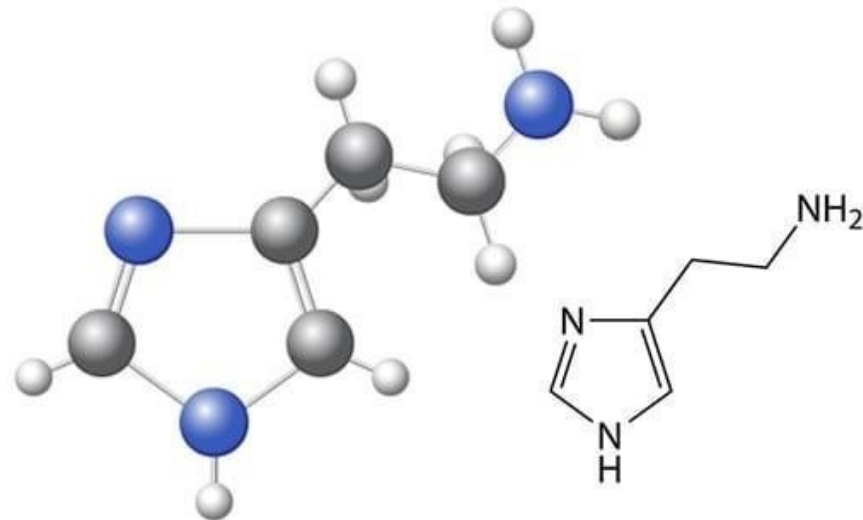
Relatrice : Dr Isa Francalanci  
Biologa ricercatrice

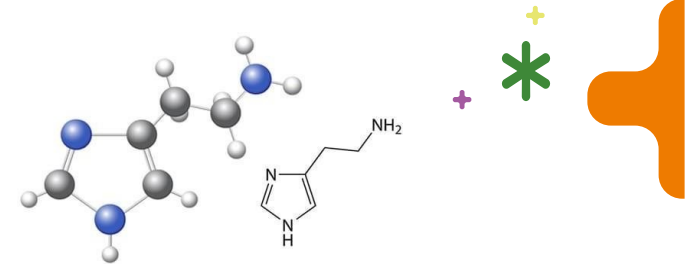




# ISTAMINA

E' una amina biogena che deriva da un amminoacido essenziale, l'istidina, mediante decarbossilazione dall'enzima L-istidina decarbossilasi





## ISTAMINA ENDOGENA

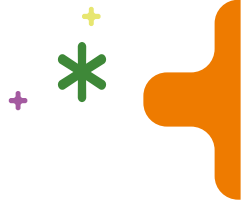
- Cellule: mastociti e basofili
- Molteplici funzioni vitali:
  - ❖ Agisce come neurotrasmettitore
  - ❖ Vasodilatatore
  - ❖ Risposta immunitaria a un allergene
  - ❖ Mediatore del ciclo sonno-veglia
  - ❖ Partecipa alla secrezione del succo gastrico
  - ❖ Regolazione neuroendocrina

## ISTAMINA ESOGENA

- processi di deterioramento: carne, pesce e derivati
- processi di fermentazione: vino, birra, formaggio, crauti, salsicce
- Naturalmente presenti: viscere e prodotti vegetali (es. spinaci)

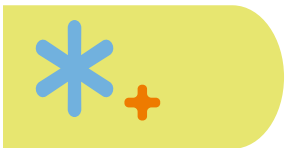
Affinché tutte le funzioni si svolgano correttamente, il corpo deve regolare i livelli di istamina attraverso enzimi catabolizzanti, il principale dei quali è la diaminossidasi (DAO).



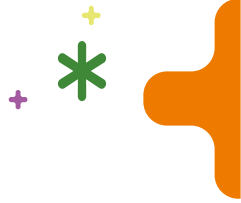


# DAO E PERMEABILITA' INTESTINALE

- Alterazione della normale composizione del nostro microbiota intestinale
- Perdita di integrità della barriera intestinale, con indebolimento e rottura delle giunzioni strette. Permeabilità intestinale (Leaky Gut Syndrome) e micro-infiammazione sistemica
- Eccessiva presenza di mastociti nei tessuti intestinali e di conseguenza una maggiore concentrazione di istamina.
- A causa dell'aumento della permeabilità della mucosa intestinale, l'istamina entra nel circolo sanguigno, raggiungendo così altri distretti corporei, dove innesca un processo flogistico con conseguente comparsa di sintomi diversi.
- **La DAO è principalmente localizzata nell'intestino tenue, una riduzione della mucosa intestinale comporta una diminuzione dell'area di produzione di questo enzima.**

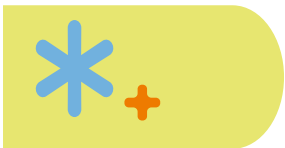


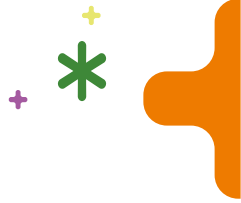




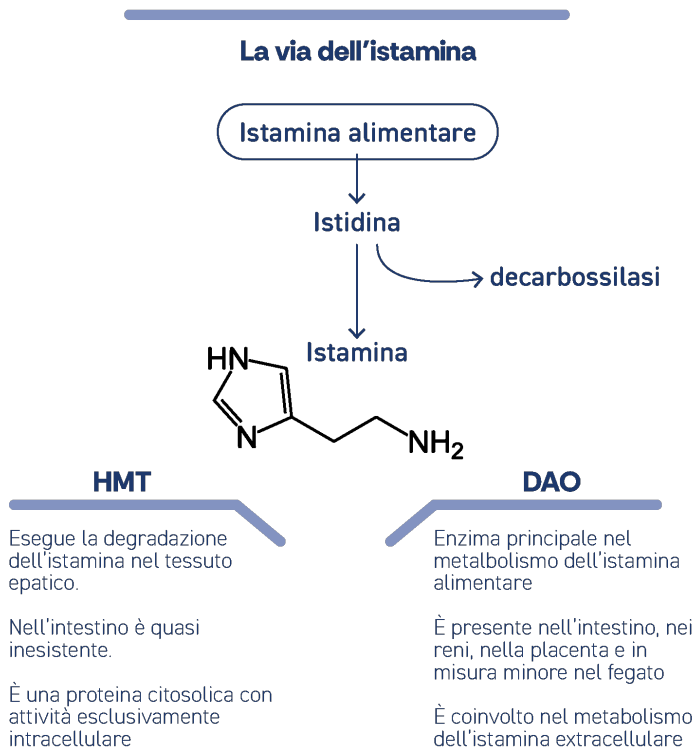
## FATTORI PATOLOGICI DELLA CARENZA DI DAO

- **Il deficit di DAO sembra essere più frequente nella popolazione con malattie infiammatorie intestinali.**
- Nei pazienti con malattia di Crohn (CD) l'attività della DAO è ridotta di un 50% rispetto alla popolazione sana.
- Nei pazienti con CD e deficit di DAO è stato osservato un più alto tasso di recidiva della malattia dopo l'intervento chirurgico.
- La DAO potrebbe essere un utile marcatore per prevedere i rischi di recidiva o le complicazioni nella CD.



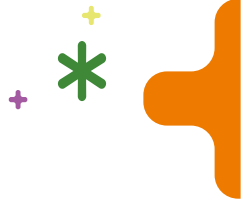


# METABOLISMO DELL'ISTAMINA ALIMENTARE

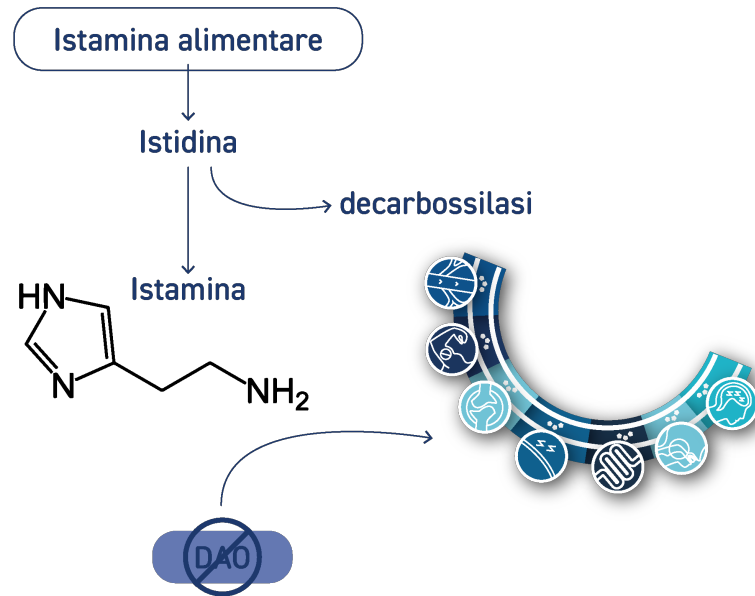


- Gli alimenti vengono metabolizzati da enzimi digestive.
- Anche l'istamina deve essere metabolizzata per poter essere eliminata senza problemi attraverso le urine.
- L'istamina esogena non svolge alcun ruolo funzionale nell'organismo.





## DEFICIT DI DAO



Se è presente un deficit dell'enzima, si produce un accumulo silente dell'amina nelle cellule della mucosa intestinale.

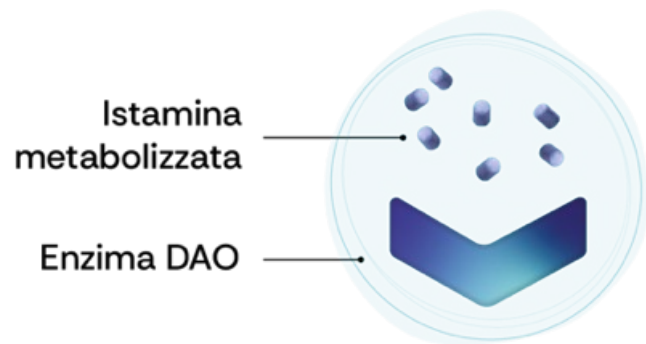
Una bassa attività enzimatica causa una permeazione transepiteliale di istamina esogena

L'istamina entra nel flusso sanguigno diffondendosi in tutto il corpo. Si innesca così un processo flogistico con la comparsa di una vasta gamma di sintomi avversi.





## “Nuovo paradigma: da intolleranza all’istamina ad accumulo silente di istamina”



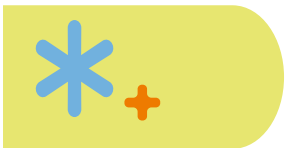
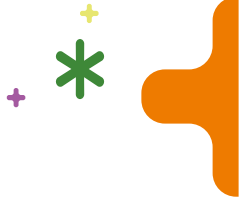
- L’istamina proveniente dalla dieta viene degradata dall’enzima diaminossidasi (DAO).
- Nelle persone con bassa attività DAO si ha un accumulo plasmatico di istamina.
- L’aumento dell’istamina circolante non è realmente causato da un’intolleranza, ma da un accumulo silenzioso.
- Esiste una sproporzione tra l’istamina ingerita o quella rilasciata dalle cellule e la capacità di metabolizzarla.

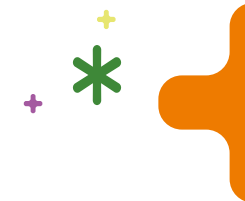


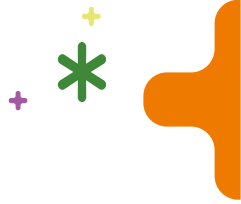
## Effetti fisiologici dell'istamina :



- Vasodilatazione (eritema, ipotensione, ipertensione tachiaritmie, disturbi del ritmo)
- Vasodilatazione arteriolare area circostante (aumento area arrossata)
- Stimolazione dei nervi sensitivi (prurito)
- Contrazione della muscolatura liscia delle vie aeree (asma, sibilo allergico )
- Aumento secrezioni a carico delle ghiandole nasali, salivari, bronchiali
- Aumento permeabilità capillare (pomfo)
- Contrazione muscolatura liscia tratto gastrointestinale (diarrea, aumento motilità intestinale)
- Vasodilatazione cerebrale (cefalea vasomotoria)
- Rilascio di neurotrasmettitori (vertigini, nausea, vomito, alterazioni ritmo sonno-veglia, riduzione capacità cognitive, alterazioni temperatura corporea con eccessiva sudorazione )





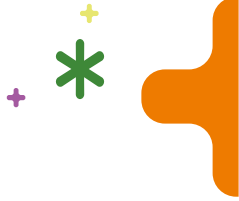


## Cause del deficit di DAO

**Il deficit di DAO** (Diaminossidasi) è un'alterazione del metabolismo dell'istamina alimentare, dovuto ad una significativa diminuzione dell'attività funzionale dell'enzima DAO con origini:

- Genetiche
- Epigenetiche





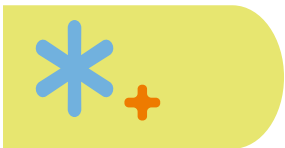
# Origine della carenza di DAO

## CARENZA GENETICA O PRIMARIA:

(polimorfismi identificati)

## CARENZA ACQUISITA:

- **FARMACOLOGICO** (blocco enzimatico DAO):  
amitriptilina (antidepressivo), diazepam (tranquillante), acido  
clavulanico (antibiotico).....
- **CONSUMO DI BEVANDE ALCOLICHE** (blocco  
enzimatico DAO)
- **PATOLOGICO** (malattie infiammatorie  
intestinali.....)
- **HANGOVER**
- **INTERVENTI CHIRURGICI** (resezione dell'intestino  
tenue)







## STIME E PERCENTUALI %

- 12% della popolazione affetta da sindrome dell'intestino irritabile
- 67% della popolazione affetta da sindrome dell'intestino irritabile ha anche deficit di DAO
- Dimensione stimata della popolazione con sindrome dell'intestino irritabile e deficit di DAO:

611 milioni di persone

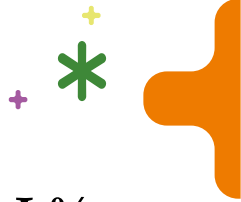




## STIME E PERCENTUALI %

- 15% della popolazione affetta da emicrania
- 90% della popolazione con emicrania è affetta anche da deficit di DAO
- Dimensione stimata della popolazione con emicrania e deficit di DAO:

1050 milioni di persone



## STIME E PERCENTUALI %

- 7.1% della popolazione affetta da ADHD
- 72% della popolazione con ADHD è affetta anche da deficit di DAO
- Dimensione stimata della popolazione con deficit di ADHD e DAO:

388milioni di persone



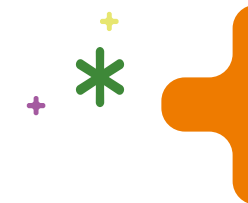


## STIME E PERCENTUALI %

- 2.1% della popolazione affetta da fibromialgia
- 78% della popolazione con fibromialgia è affetta anche da deficit di DAO
- Dimensione stimata della popolazione con fibromialgia e deficit di DAO:

124 milioni di persone





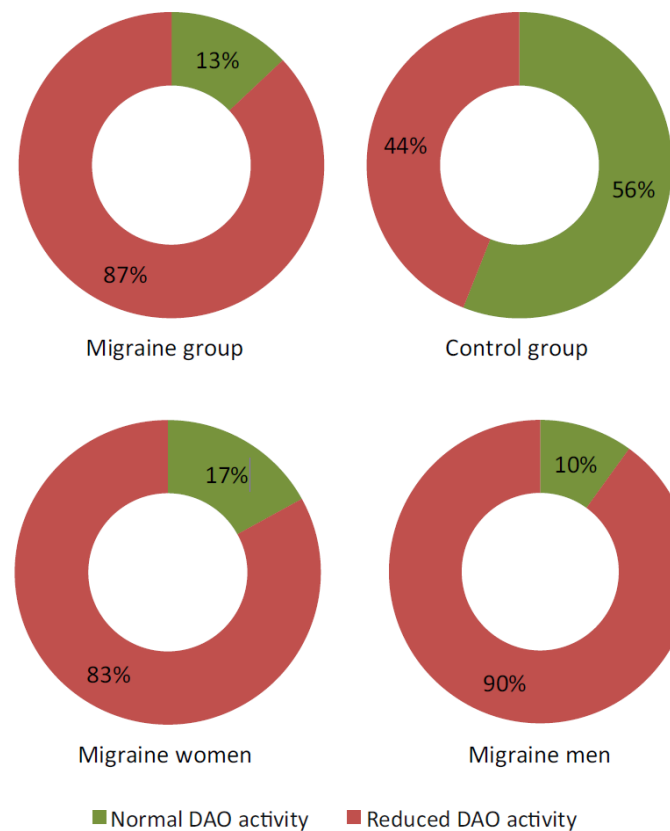
## CARENZA DI DAO IN PAZIENTI CON EMICRANIA

Low serum diamine oxidase (DAO) activity levels in patients with migraine

[Joan Izquierdo-Casas](#), [Oriol Comas-Basté](#), [M. Luz Latorre-Moratalla](#), [Marian Lorente-Gascón](#), [Adriana Duelo](#), [M. Carmen Vidal-Carou](#) & [Luis Soler-Singla](#)

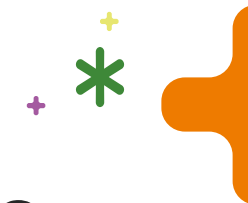
*Journal of Physiology and Biochemistry* **74**, 93-99 (2018) | [Cite this article](#)

All'interno di un gruppo che soffriva di emicrania cronica, l'87% aveva una carenza di DAO. Mentre nel gruppo di controllo (non sofferente di emicrania), il 44% aveva un deficit di DAO.

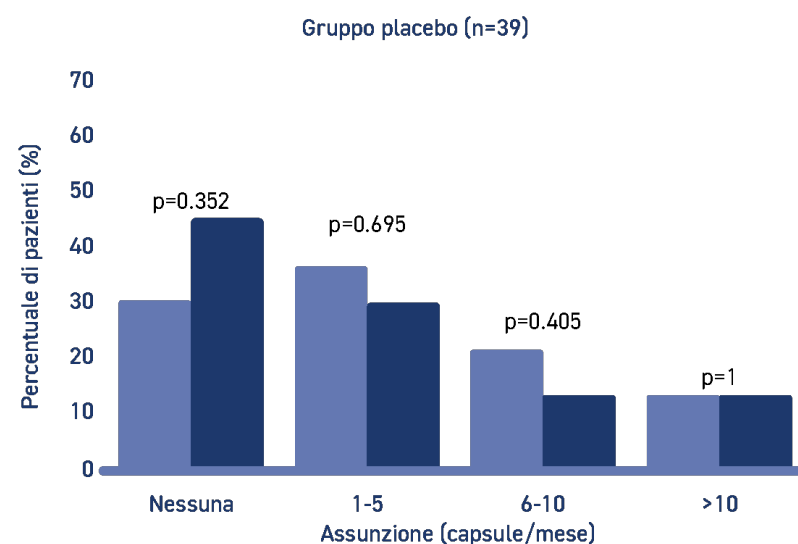
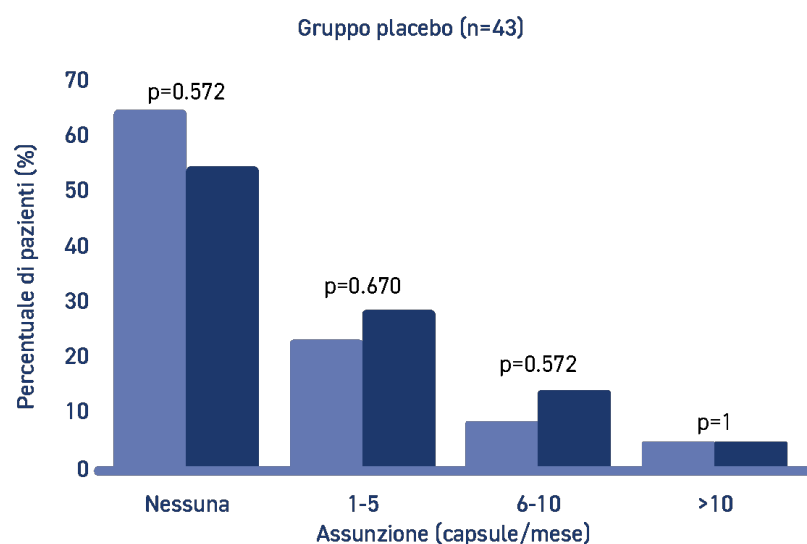


Izquierdo-Casas J, Comas-Basté O, Latorre-Moratalla ML, Lorente-Gascón M, Duelo A, Vidal-Carou MC, Soler-Singla L. Low serum diamine oxidase (DAO) activity levels in patients with migraine. *J Physiol Biochem* 2018;74(1):93-99. doi: 10.1007/s13105-017-0571-3.

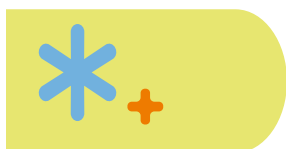


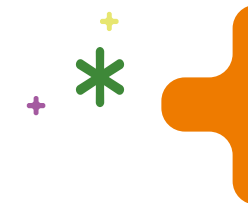


# ASSUNZIONE DI TRIPTANI CON INTEGRAZIONE DI DAO

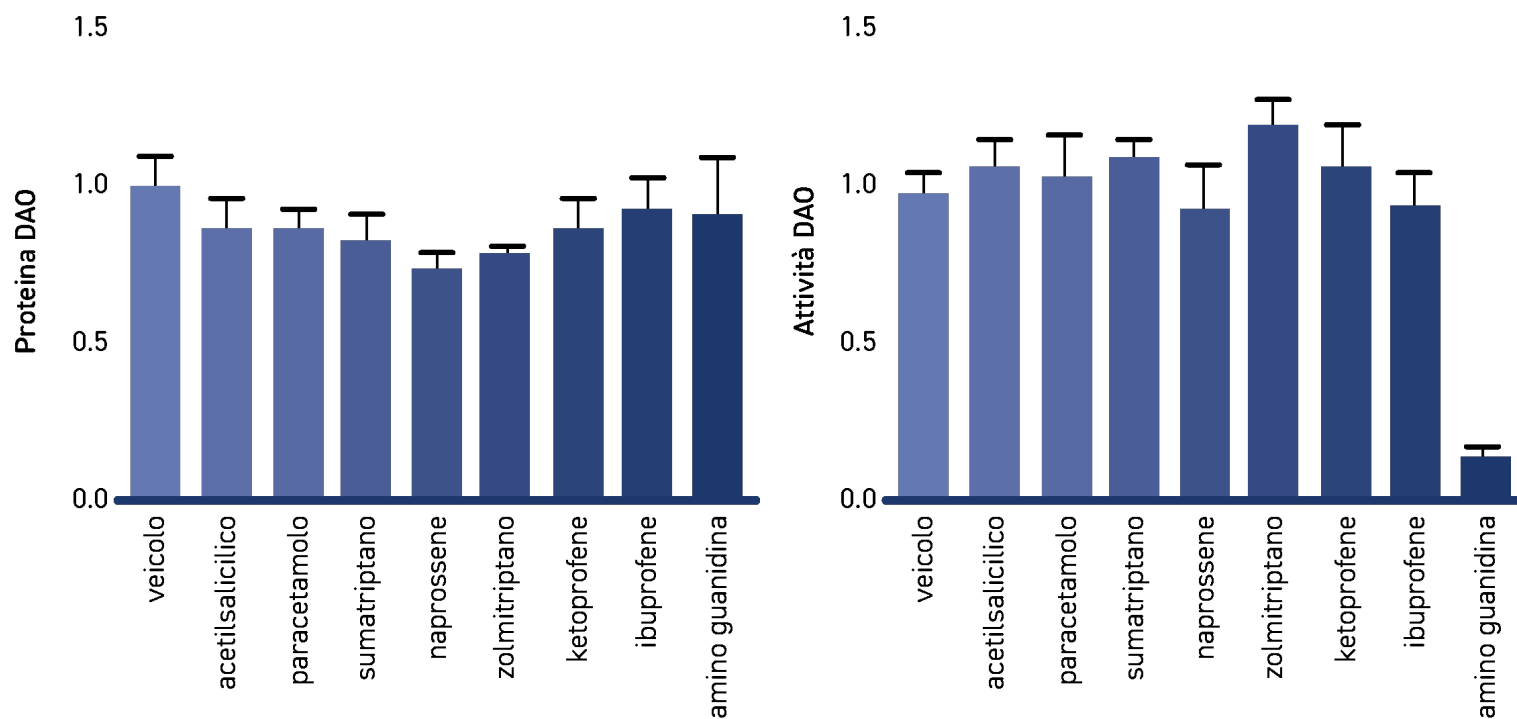


■ Prima del trattamento ■ Dopo il trattamento

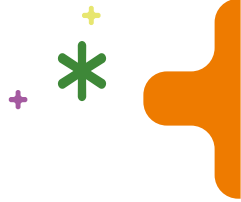




## Integrazione con farmaci



# Predisposizione genetica:



Lo studio ha evidenziato l'effetto di singole mutazioni nel gene AOC1 sul rischio di emicrania

- **Genotipi studiati:**

- rs2052129
- rs10156191
- rs1049742
- Rs1049793

- **Mutazione del gene AOC1 rs10156191 e rs2052129:**

- Correlato alla diminuzione dell'attività dell'enzima DAO
- Associato al rischio di sviluppare emicrania (in particolare nelle donne).

L'associazione non è stata influenzata da fattori confondenti come l'età di esordio, la presenza di aura, la storia familiare ecc.

**I genotipi di deficit di DAO e le varianti alleliche sono associati al rischio di emicrania nelle persone caucasiche, specialmente nelle donne.**

***Diamine Oxidase rs10156191 and rs2052129 Variants Are Associated With the Risk for Migraine***

Elena García-Martín, MD, PhD; Carmen Martínez, MD, PhD; Mercedes Serrador, MD, PhD;  
Hortensia Alonso-Navarro, MD, PhD; Pedro Ayuso, MD; Francisco Navacerrada, MD;  
José A. G. Agúndez, MD, PhD; Félix Javier Jiménez-Jiménez, MD, PhD

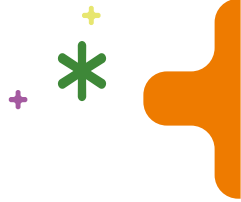
García-Martín, E., Martínez, C., Serrador, M., Alonso-Navarro, H., Ayuso, P., Navacerrada, F., ... & Jiménez-Jiménez, F. J. (2015). Diamine Oxidase rs 10156191 and rs 2052129 Variants Are Associated With the Risk for Migraine. Headache: The Journal of Head and Face Pain, 55(2), 276-286.







# FIBROMIALGIA

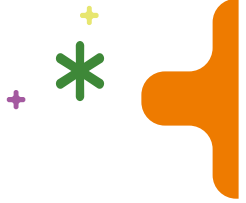


- 2.1% della popolazione affetta da fibromialgia
- 78% della popolazione con fibromialgia è affetta anche da deficit di DAO
- Dimensione stimata della popolazione con fibromialgia e deficit di DAO:

124 milioni di persone

SOURCE: Häuser, W., & Fitzcharles, M. A. (2018). Facts and myths pertaining to fibromyalgia. Dialogues in clinical neuroscience, 20(1), 53–62.  
<https://doi.org/10.31887/DCNS.2018.20.1/whauser>



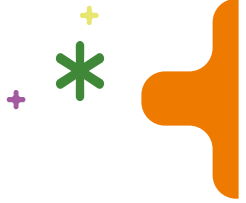


## FIBROMIALGIA

Il 78% dei casi di  
fibromialgia ha origine  
in un deficit di DAO

SOURCE: <https://dr-healthcare.com/en/portfolio/fibromyalgia-chronic-fatigue-and-muscle-pain-produced-by-dao-deficiency/>,





## STIME E PERCENTUALI %

- 7.1% della popolazione affetta da adhd
- 72% della popolazione con deficit di DAO è affetta anche da ADHD
- Dimensione stimata della popolazione con deficit di ADHD e DAO:

388milioni di persone

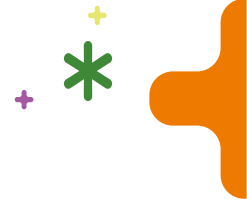


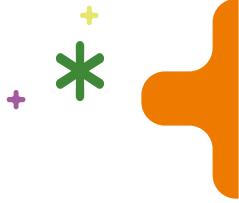


## STIME E PERCENTUALI %

- 12% della popolazione affetta da sindrome dell'intestino irritabile
- 67% della popolazione con deficit di DAO è affetta anche da sindrome dell'intestino irritabile
- Dimensione stimata della popolazione con sindrome dell'intestino irritabile e deficit di DAO:

611 milioni di persone





# Approccio diagnostico e dietetico per deficit di DAO

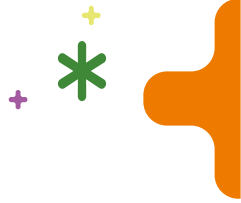


## Anamnesi

- Anamnesi familiare e personale
- Questionario pre-clinico
- Registro settimanale di valutazione dietetica
- Valutazione farmacologica
- Altre intolleranze e/o SIBO





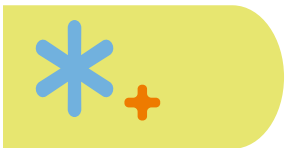


## Approccio diagnostico e dietetico per deficit di DAO

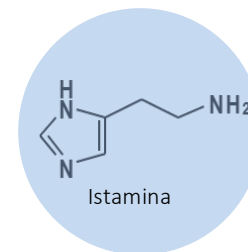


### Diagnostica/test

- Test PCR 4 polimorfismi genetici nel gene AOC1
- Attività DAO plasmatica
- 24-R urina - istamina



## Approccio diagnostico e dietetico per deficit di DAO



**Dieta a basso  
contenuto di  
istamina**

### 1) A basso contenuto di alimenti ricchi di istamina:

- Cavolo fermentato
- Conserve di pesce
- Melanzana
- Salsicce fermentate
- Spinaci
- Formaggi stagionati
- ...



Cavolfiore  
Pesce fresco  
Asparagi  
Prosciutto cotto  
Bietole  
Formaggio fresco  
Crema di sesamo  
...



## Approccio diagnostico e dietetico per deficit di DAO

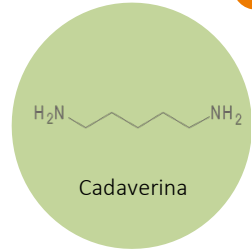
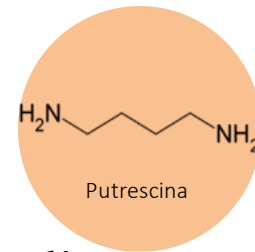


Dieta a basso  
contenuto di  
istamina

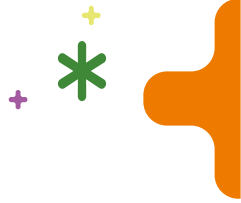
### 2) Alimenti a basso contenuto di ammine (altre ammine)

- Salsicce
- Noci
- Mandarino
- Arancia
- Banana
- Pomodoro
- ...

✓  
Fichi  
Castagne  
Pera  
Peperone rosso  
Carota  
Formaggio fresco  
...







## Approccio diagnostico e dietetico per deficit di DAO



**Dieta a basso  
contenuto di  
istamina**

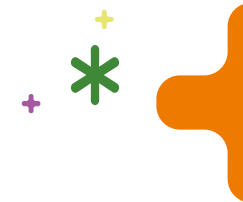
### 3) Alimenti che liberano istamina:

- Cioccolato
- Albume d'uovo
- Fragole
- Noci
- Papaya
- Latte
- ...



Carruba  
Tuorlo d'uovo  
Lamponi  
Castagne  
Mango  
Bevande vegetali  
...





## Approccio diagnostico e dietetico per deficit di DAO

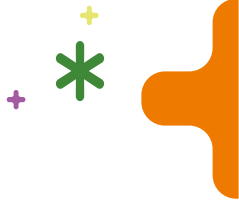


Dieta a basso  
contenuto di  
istamina

### 4) Senza bevande alcoliche:

- Spumante/Champagne
- Birra
- Vino
- Distillati





## Approccio diagnostico e dietetico per deficit di DAO



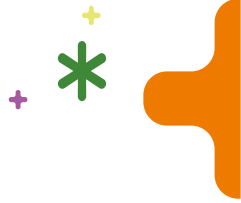
### Supplementazione:

DAO  
+  
POSTBIOTICI  
TINDALIZZATI

DAO: 20 minuti prima di ogni  
pasto ( 3 cpr/die)

POSTBIOTICO: 1 cps dopo  
pranzo e 1 cps dopo cena





## Approccio diagnostico e dietetico per deficit di DAO

**1<sup>a</sup> fase**  
**Dieta a basso  
contenuto di  
istamina**

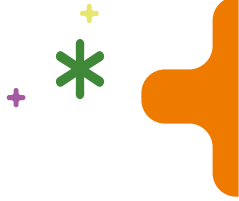
Settimane da 4 a 8

Dieta a basso contenuto di istamina  
Integrata con enzima DAO (1-1-1)

**dopo un miglioramento  
significativo**

→ ...





## Approccio diagnostico e dietetico per deficit di DAO

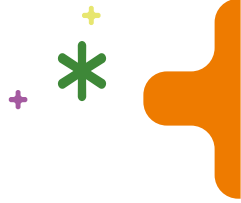
**2<sup>a</sup> fase**  
**dieta a basso**  
**contenuto di**  
**istamina**

Dieta a basso contenuto di istamina, introducendo occasionalmente nuovi alimenti:

- 1 alimento/settimana
- 2 alimenti/settimana
- 3 o più alimenti/settimana  
(ad eccezione dei giorni prima delle mestruazioni)

**Integrato con enzima DAO (1-1-1)**





## Approccio diagnostico e dietetico per deficit di DAO

### **3<sup>a</sup> fase Dieta a basso contenuto di istamina**

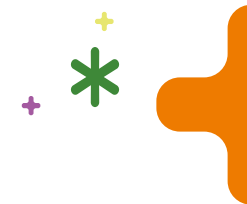
La più delicata

Personalizzata varia da individuo a individuo

Non tutti i pazienti riescono a raggiungere lo stesso numero di reintroduzioni a settimana.

In caso di peggioramento dei sintomi si torna alla fase 1-2





**Applicando questa linea guida  
dietetica su  
n = 365 pazienti, dopo 3 mesi  
c'è stato un miglioramento  
significativo nel  
75-98% dei sintomi valutati**



