REIAL ACADÈMIA
DE FARMÀCIA
DE CATALUNYA

DISCURS

LLEGIT EN L'ACTE D'INGRÉS DE L'ACADÈMICA CORRESPONENT
IL·LUSTRE SRA. DRA. M. CARMEN VIDAL CAROU
CELEBRAT EL DIA 29 DE GENER DE 2024

PRESENTACIÓ A CÀRREC DE L'ACADÈMIC NUMERARI
EXCEL·LENTÍSSIM SR. DR. JOAN PERMANYER FÀBREGAS

BARCELONA
2024

DE LA INTOXICACIÓ A LA INTOLERÀNCIA A LA HISTAMINA. UN CANVI DE PARADIGMA PER DONAR RESPOSTA A MOLTES INCERTESES ASSOCIADES A LA INTOXICACIÓ HISTAMÍNICA

DISCURS

llegit a l'acte d'ingrés de l'Acadèmica Corresponent
Il·lustre Sra. Dra. M. Carmen Vidal Carou
Celebrat el dia 29 de gener de 2024

PRESENTACIÓ

a càrrec de l'Acadèmic Numerari
Excel·lentíssim Sr. Dr. Joan Permanyer Fàbregas

Barcelona
2024

L'Acadèmia no es fa solidària de les opinions que s'exposen en les publicacions, de les quals és responsable l'autor.

Generalitat de Catalunya
Departament de Justícia

Amb la col·laboració del Departament de Justícia de la Generalitat de Catalunya

Dipòsit legal: B-22292-2023
GAM DIGITAL

PRESENTACIÓ

a càrrec de l'Acadèmic Numerari

Excel·lentíssim Sr. Dr. Joan Permanyer Fàbregas

Excel·lentíssim Senyor President,
Excel·lentíssims i Il·lustres Senyores i Senyors Acadèmics,
Distingides autoritats acadèmiques i professionals,
Senyores i senyors,

Es per mi un honor i una gran satisfacció presentar a la Dra. Carmen Vidal Carou en l'acte del seu ingrés com a acadèmica corresponent de la Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya i agraeixo a la seva Junta de Govern la confiança que m'ha atorgat amb aquesta designació.

Carmen Vidal Carou nasqué a Noia, Galicia i va estudiar Farmàcia a la Universitat de Barcelona, obtenint la llicenciatura l'any 1982 amb Premi Extraordinari. El Grau de Llicenciatura l'obtingué en 1983 amb la modalitat de Tesina amb el títol "Anàlisi d'histamina en vins". A l'any 1987, obtingué el Grau de Doctor en Farmàcia amb la Tesi "Amines biògenes en vins: histamina i tiramina. Anàlisi, continguts i evolució" mereixedora del Premi Extraordinari de Doctorat.

Així va començar la seva activitat investigadora, a la que em referiré més endavant, que va compaginar amb la seva tasca docent al Departament de Nutrició i Bromatologia de la Facultat de Farmàcia de la Universitat de Barcelona, primer com a Professora Ajudant, després com a Professora Associada, Professora Titular i finalment Catedràtica des de l'any 2003, impartint docència en les diferents assignatures als ensenyaments de Farmàcia, de Ciència i Tecnologia dels Aliments i de Nutrició Humana i Dietètica.

També ha impartit docència i ha dirigit cursos de post-grau i màster, com a directora des de 2008 del Màster interuniversitari en Seguretat Alimentaria i directora d'altres cursos de post-grau en els àmbits d'alimentació i nutrició i de les interaccions aliments-medicaments. També ha sigut Coordinadora del programa "Alimentació i Gastronomia" de la Universitat de l'Experiència.

Tornant a la seva activitat investigadora, voldria remarcar que la Dra. Vidal ha desenvolupat una gran trajectòria investigadora, essent autora o coautora de més de 300 publicacions, de les que 162 son articles en revistes científiques indexades i d'alt impacte, 4 llibres i 26 capítols de llibre. És directora del grup d'investigació "Compostos bioactius dels aliments" (2021SGR00861), ha dirigit 20 Tesis Doctorals. Ha participat en més de 60 projectes d'investigació, 25 d'ells com a investigadora principal, 3 dels quals han sigut europeus i en més de 30 projectes o contractes d'investigació i transferència tecnològica amb empreses i/o administracions públiques. Tota aquesta activitat investigadora es reflecteix en el seu índex H de 50 (segons la base de dades Scopus) i ha sigut reconeguda amb 6 sexennis d'investigació del Ministeri d'Universitats situant-la en una posició molt destacada entre les dones investigadores de diferents àmbits d'Espanya.

En línia amb la seva trajectòria de recerca, em permeto avançar que el seu discurs d'ingrés tractarà de l'interès de la histamina en els aliments i de com l'estat actual de la recerca permet clarificar algunes de les incerteses associades a la intoxicació histamínica. El títol del discurs es "De la intoxicació per histamina a la intolerància a la histamina: Un canvi de paradigma per un perill alimentari ben conegut".

Tornant a la seva trajectòria professional, la Dra. Vidal ha destacat també en la seves activitats i nomenaments en l'àmbit de la gestió acadèmica: Cap d'estudis del Grau de Ciència i Tecnologia dels Aliments de la Universitat de Barcelona en el període 2008-2015, Vicedegana de la Facultat de Farmàcia y Ciències de l'Alimentació de la Universitat de Barcelona durant els anys 2018 i 2019. Des de 2019 es directora del Campus d'Alimentació de Torribera de la Universitat de Barcelona, del que ha sigut una gran impulsora des de la seva creació.

Per últim voldria citar la seva pertinença a diferents Comitès i Associacions Científiques. Ha sigut membre del Comitè Científic de l'Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) en el període 2009-2013. Es membre de diferents comitès de la Generalitat de Catalunya: Així des de 2007, pertany al Comitè Científic Assessor del Panel d'Experts en Al·lèrgies i Intoleràncies Alimentàries de l'Agència Catalana de Seguretat Alimentària, des de 2015, es Presidenta del Comitè Científic de l'Agència Catalana de Seguretat Alimentària, des de 2018

es membre de la Comissió Consultiva de la Salut Pública i des de 2019 membre del Consell Català de l'Alimentació.

En quan a associacions científiques actualment és membre de les Juntes directives de la Sociedad Española de Nutrición (SEÑ) i de la Sociedad Española de Calidad y Seguridad Alimentaria (SESAL) i és Acàdemica d'Honor de l'Academia Española de Nutrición y Dietética.

Conec a la Dra. Carmen Vidal des de fa molts anys a la que m'uneix una forta amistat. Hem sigut companys en l'antic departament de Anàlisi Químic, Bromatologia i Toxicologia , avui departament de Nutrició i Bromatologia, de la Facultat de Farmàcia de la Universitat de Barcelona, tant al recinte de la Facultat de Farmàcia de Pedralbes com al Campus de l'Alimentació de Torribera. Hem compartit despatx durant molts anys i això m'ha permès conèixer molt de prop a la Dra. Vidal, les seves inquietuds, capacitats docents, investigadores i de gestió, així com la seva vàlua humana i competència en liderar equips i preocupació per les persones que formen part del seu grup d'investigació. Puc dir que ha format escola amb altres professors i investigadors. Des de el punt de vista humà es una persona sincera, honesta, ètica, lleial, molt intelligent, molt treballadora, constructiva i innovadora, amb idees i visió de futur. També és una bona comunicadora, fet que ha pogut desenvolupar, en l'àmbit professional i com a divulgadora de diferents aspectes de l'alimentació i nutrició a la població en general. Té un caràcter a vegades fort però al mateix temps afable que la fa una persona propera i que qualsevol voldria al seu costat.

Per tot això, voldria felicitar a la Dra. Carmen Vidal i expressar-li la satisfacció que tenim de poder-la tenir entre els membres d'aquesta Acadèmia, ja que sens dubte els seus coneixements la enriquiran molt.

Per finalitzar, un cop feta aquesta presentació i llegit el seu discurs reglamentari, com a President, tindré la gran satisfacció d'atorgar a la Dra. Carmen Vidal Carou, la medalla, l'estola i el títol, atributs que l'acrediten com a acadèmica corresponent de la Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya.

Moltes gràcies,

Excel·lentíssim Senyor President,
Excel·lentíssims i Il·lustres Senyores i Senyors Acadèmics,
Distingides autoritats acadèmiques i professionals,
Senyores i senyors,

Vull expressar en primer lloc el meu agraïment més sincer a la Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya per acceptar la meva candidatura com a acadèmica corresponent i particularment també als acadèmics que la van recolzar, Dr. Joan Permanyer, Dr Josep Boatella i Dr. Jordi Camarasa.

Es un gran plaer, un honor i un orgull poder ser acceptada como membre d'aquesta Acadèmia, però soc molt conscient de que això no és un mèrit individual, si no que soc aquí, gràcies al suport i l'ajut de moltes persones, tant de l'àmbit personal com professional.

Una de les avantatges de que ja han passat molts anys des que vaig començar la meva carrera acadèmica a la Universitat de Barcelona, i també per la inevitable reflexió per agrair a tothom que m'ha ajudat a ser aquí avui, es el que m'ha permès adonar-me de que son moltes les persones que hauria d'anomenar i de ben segur que em deixaria alguna. Per descomptat que destacaré a persones, però al pensar en com i perquè vaig iniciar la meva carrera científica, el primer pensament que em va venir al cap es la histamina, una molècula que coneixia com estudiant per les seves accions fisiològiques, però que no sabia que es podia trobar també en certs aliments. La baralla científica d'una recent llicenciada en Farmàcia, que feia la tesina intentat trobar un mètode per quantificar la histamina en vins, i la rebel·lia d'aquesta amina que no es volia deixar analitzar, no m'ho va posar fàcil, va

resultar un repte que, un cop assolit, em va motivar a continuar barallant-me amb ella i fer la Tesi Doctoral, quelcom que no entrava ni de lluny en els meus càlculs quan era estudiant.

De fet, vaig començar la carrera de Farmàcia, sense tenir antecedents de farmacèutics a la família, perquè conjugava dos disciplines que m'agradaven , la Química i la Biologia, i aplicades a més a la salut que era també l'entorn que em motivava més. A primer i segon de carrera pensava que el meu destí seria treballar en farmàcia hospitalària, però en arribar a quart curs, els meus interessos van girar cap a la recerca de nous fàrmacs en algun laboratori farmacèutic. Unes pràctiques voluntàries a l'estiu, en un laboratori de la Facultat, em va fer descobrir que hi havia vida més enllà dels despatxos on estaven els professors que venien a fer-nos les classes, i vaig descobrir que es feia recerca a la Facultat. Quasi per atzar vaig aterrar a l'antic departament d'Anàlisi Químic, Bromatologia i Toxicologia, i la Dra. Carmen de la Torre em va proposar fer la Tesina amb un professor que vindria de Salamanca al Setembre. D'entrada no em va fer gràcia treballar amb algú que no coneixia i que no podria començar fins al setembre. Encara no se perquè, però en aquell moment vaig prendre la decisió que crec ha canviat el meu destí, ja que vaig decidir que m'esperava al professor que venia de Salamanca. Aquest professor desconegut per mi era, ni més ni menys, el Dr. Abel Mariné Font. Tot el que pugui dir de l'Abel Mariné es queda curt, va confiar en mi, em va animar sempre, tot o quasi tot el que li deia li semblava més o menys bé, sempre amabilitat, sempre proper, sempre disposat a ajudar i a ensenyar...., tot un luxe per una recent llicenciada. Ho he dit moltes vegades i ho torno a dir..., moltes gràcies Abel per tot, soc molt conscient de que si no fos per tu jo no seria ara aquí.

Els inicis no van ser fàcils, el grup de recerca érem l'Abel i jo, no teníem recursos i l'Abel ja estava mig agafat per càrrecs de gestió que li ocupaven una bona part del seu temps. Semblaria un drama, però no ho era, amb l'Abel no havia drames, amb vint i pocs anys, va confiar en mi per redactar projectes que presentàvem a convocatòries competitives i va confiar en mi per portar el dia a dia de noves tesines de llicenciatura. No, no va ser un drama, tot al contrari, va ser un aprenentatge accelerat i tot i que no tenia molt temps, puc dir que sempre que el necessitava estava, a l'hora que fos, pel matí, per la tarda o per

la nit... (gràcies Núria, la seva dona). Van ser moltes les tesines que van passar per les nostres mans, quasi 40, no puc nomenar-les a totes, però si voldria destacar algunes, la Maria Izquierdo va ser la meva primera tesina "oficial", quan ja era Doctora, i la Teresa Veciana, la segona. Amb elles, que van poder continuar fent la Tesi Doctoral, per fi podíem dir que ja érem un grup de recerca. Ara som companyes de Departament i lluitadores per fer créixer el nostre Campus de l'Alimentació de Torribera i, en el cas de Teresa, continuem treballant juntes en el mateix grup de recerca i no puc estar més agraïda, ja que sempre puc comptar amb ella per resoldre mil i una "penitas" derivades de les meves actuals càrregues de gestió.

Com deia, no puc anomenar a totes les persones que han passat pel laboratori fent la Tesina, la Tesi, el TFG o el TFM, però he de fer també una menció especial per la Dra. Sara Bover. La seva intel·ligència i "savoir fer" em va impressionar des del primer moment i recordo moltíssimes estones parlant i a vegades discutint sobre detalls de la seva Tesis, però sempre discussions que arribaven a bon port. La meva obsessió actual per preguntar-me sempre un per què de tot, crec que, en bona part, se la dec a ella. Encara no he superat que un dia va decidir deixar la Universitat per anar-se'n a l'IRTA, tot i que sé que allà brilla amb llum pròpia com es mereix. També he de fer menció d'altres persones que un cop acabada la Tesi o la tesina estan desenvolupant la seva activitat professional en altres entorns, Sonia Baixes, Sonia Novella, Teresa Hernández, Chus Isla, Blanca Cogul, Carmen Ulla, Eva Tolosa, Judith Font, Maria Betriu, Rosa Alsius, Aurora Benaiges i segur que em deixo alguna, però vull traslladar un agraïment col·lectiu i un record afectuós per totes elles. Vull destacar en aquest punt a la Dra. Natalia Toro, que després d'un recorregut professional pel món exterior, la hem recuperat ara fa poc per la Universitat i pel nostre grup de recerca i no puc estar més contenta per això.

També vull destacar aquí al Dr Permanyer, perquè tot i no compartir la recerca més que puntualment, hem estat companys de despatx fins que va deixar la seva activitat universitària i moltes hores de compartir i contrastar opinions de mil i un temes han forjat una bona amistat.

Amb la marxa de Sara Bover a l'IRTA i de Maria Izquierdo a la seva etapa en la industria alimentària, el grup de recerca va passar per un

moment de feblesa. He de reconèixer que més d'un cop havia pensat que seria difícil remuntar aquestes pèrdues, però, el vell refrany de que "Dios aprieta pero no ahoga" es va fer realitat, de la mà d'una altra persona, clau llavors i també actualment per al nostre grup. Es tracta de la Dra. M. Luz Latorre. Difícil resumir en poques paraules el seu paper, la seva vàlua i entrega, la il·lusió per les amines, la empatia amb les noves incorporacions. Com hem patit i com hem rigut per les places de professor i per les places d'aparcament. Gràcies en bona part a la Dra. Latorre, el grup va anar remuntant amb nous projectes i noves incorporacions, entre les quals vull destacar també molt especialment la del Dr. Oriol Comas, una altra peça fonamental de l'actual grup de recerca. L'entrada del Dr. Comas per fer la seva Tesi, em va fer sentir potser per primer cop que m'estava fent gran, ja que era, es, el fill d'una companya i bona amiga de la etapa d'estudiant de Farmàcia. El duet M. Luz i Oriol es simplement excepcional, es complementen en tot, la rauxa i el seny aplicats a la recerca... no es pot demanar més. M. Luz i Oriol, Oriol i M. Luz, no us podeu imaginar com n'estic d'orgullosa quan penso en la vostra evolució, de no saber escriure un "paper", a donar-me lliçons de com fer-ho. Ara soc jo la que aprenc de vosaltres i us estic molt agraïda per això i per tot. Sé que el futur del nostre grup està garantit en les vostres mans i en les de les nostres joves, Sonia, Judit, Irache. Gràcies per la vostra feina i també per quelcom tant o més important, que és saber mantenir un clima d'amistat dins del grup. Tot i no citar a tots els doctorands que han passat pel grup, no puc deixar de citar a la nostra parella mexicana, Salva i Nelly, que van estar amb nosaltres 4 anys i van deixar un record immillorable que fa que els trobem a faltar moltes vegades.

No tinc cap dubte de que la recerca es lo que més m'agrada, però per circumstàncies diverses la meva trajectòria professional també està lligada, sobretot en els últims anys, a càrrecs de gestió. Vull agrair també a les persones que van confiar en mi per aquestes tasques, al Dr. Miquel Moretó per proposar-me ser secretària de l'INSA, just desprès de la seva creació, al Dr. Claudi Mans, per incorporar-me en l'equip de direcció que donava els primers passos pel desenvolupament efectiu del Campus de l'Alimentació de Torribera. Va ser una època intensa, en la que tant havíem de pensar en el model organitzatiu del Campus, com en on s'havien de posar el endolls en el laboratoris que se estaven construint en els edificis rehabilitats a Torribera. Gràcies a

vosaltres vaig entrar en una dimensió desconeguda, la gestió universitària, en la que tot i pensar moltes vegades que no es lo meu, que no serveixo per això, encara hi soc a dia d'avui. Desprès de passar per una etapa com a Cap d'Estudis i com a Vicedegana de la Facultat de Farmàcia, al 2019 va arribar el meu nomenament com a Directora del Campus de l'Alimentació per part del Rector Joan Elies i la renovació del càrrec fins a l'actualitat pel Rector Joan Guardia. Gràcies Rectors per la vostra confiança, faig el que puc per estar a l'alçada en una tasca que sense entrar en detalls no és gens fàcil, i que es sintetitza en intentar fer créixer el Campus de l'Alimentació i millorar la seva visibilitat dins i fora de la UB. Com a directora del Campus he d'agrair molt l'ajut i la complicitat de membres de l'equip de govern dels dos equips rectorals, Amelia Diaz, gallega, paisana, gràcies per tots els bons consells i sobretot per animar-me en moments difícils associats al càrrec. Olga Lanau, quantes hores parlant del Campus amb una copa de vi blanc, no se si per l'efecte del vi o de les llargues converses, va anar canviant la teva percepció sobre el futur del Campus, passant de ser un problema a una oportunitat. Mercè Segarra, actual VR d'innovació transferència i emprenedoria, moltes gràcies pel suport al nostre Campus i a la meva feina.

La gestió com deia no es fàcil...però va bé passar per aquesta etapa per adonar-te i comprendre decisions i posicions dels que em van precedir. La muntanya russa d'emocions, decepcions, il·lusions i realitats .. compartida es molt menys punyent i a vegades arriba a ser fins i tot divertida. Tomàs Ramos, Joan Bosch, Marta Balderas, Nuria Peracho, Anna Rodriguez i molt especialment Begoña Lafarga, el meu agraïment més sincer per tot l'ajut que em doneu. Begoña sense tu jo no podria fer ni la meitat de les coses que faig... moltíssimes gràcies. En aquesta etapa en la direcció del Campus de l'Alimentació he d'agrair també el suport de varies persones de l'Ajuntament de Santa Coloma de Gramenet, Blanca Padrós, Manu Arrebola, Inma Moraleda i també de l'alcaldessa Nuria Parlon. Gràcies pel recolzament que doneu al nostre Campus i a totes les activitats que fem, que no són poques.

També el meu agraïment a Gloria Cugat i Victoria Castell, per, sobretot, la seva amistat i també per la col·laboració continuada des de fa molt anys en el Màster de Seguretat Alimentària i, en el cas de la Vicky, pel seu inestimable paper en el comitè científic de l'Agencia

Catalana de Seguretat Alimentària, del qual tinc l'honor de ser actualment la presidenta. Agraeixo també la confiança dels presidents i presidentes de les juntes directives de les associacions científiques de les que formo o he format part: Montse Rivero, de l'Associació Catalana de Ciències de l'Alimentació. Rosaura Farré, Luis Moreno, Mary Puy Portillo, Marcela Gonzalez-Gross de la societat Espanyola de Nutrició, i Eduard Mata, Juan Ramón Hidalgo, Cristina Diez i Rosa Urdiales de la Societat Espanyola de Seguretat i Qualitat Alimentàries.

He deixat pel final la part mes personal i potser havia de ser la primera, perquè són per ordre d'antiguitat els que més m'han acompanyat en la meva trajectòria professional. Sóc la gran de 6 germans, i entre pares, germans, cunyats, cunyades, nebots i nebodes som una gran família nombrosa de més de 20 membres. Si hi ha una persona que ha marcat en molts aspectes el caràcter familiar dels Vidal, aquesta es la mare, la seva exigència, i esperit crític, a vegades massa, ens ha fet ser a tots auto-exigents amb nosaltres mateixos. Gràcies per la teva dedicació a la família, tots sabem dels teus esforços per tirar-la endavant i t'estem molt agraïts. Amb la família parlem de moltes coses, però poc, o molt poc de la meva feina. Probablement avui entendreu una mica més perquè la feina d'una professora de universitat no s'acaba quan acaben les classes.

I acabo amb la part de la meva vida de la que em sento més orgullosa, els meus fills, Marta i Esteve, juntament amb el seu pare, haig de reconèixer que hem fet una bona feina: Intel·ligents, independents, treballadors, responsables, i sobre tot molt bones persones. Tant bones persones que malgrat que son els que més han patit la meva, potser a vegades excessiva, dedicació a la feina, no he rebut per part seva cap retret i, amb el pas del temps, ara penso que algun si que me'l mereixia. A casa tampoc parlem massa de la meva feina i avui també a l'igual que la resta de la família, probablement veureu part del meu treball que ni coneixíeu, i espero que avui us sentiu una mica orgullosos de la vostra mare com jo ho estic i molt de vosaltres.

Vaig començar la meva carrera científica barallant-me amb la histamina per analitzar-la als vins i ara desprès de 40 anys continuo amb les mateixes ganes amb ella, però ara ja no em barallo, ara l'estimo i vull saber tot d'ella, i de tots els factors que expliquen la seva presència en

aliments, i les raons i sense raons que determinen els seus efectes en l'organisme quan es ingerida via dietètica. I per això, en homenatge a ella i al Professor Mariné que me la va presentar, i de tots els col·legues del grup de recerca, he decidit que en el meu discurs d'ingrés com a acadèmica corresponent d'aquesta il·lustre Acadèmia, la histamina sigui la principal protagonista.

Moltes gràcies a tots.

DE LA INTOXICACIÓ A LA INTOLERÀNCIA A LA HISTAMINA. UN CANVI DE PARADIGMA PER DONAR RESPOSTA A MOLTES INCERTESES ASSOCIADES A LA INTOXI-CACIÓ HISTAMÍNICA

Introducció:

L'Autoritat Europea de Seguretat Alimentària (EFSA) va emetre l'any 2011 un informe científic que alertava que els nivells d'amines biògenes presents en certs aliments comercialitzats als països membres de la Unió Europea seguien essent un perill per a la salut dels consumidors [1]. Concretament, la histamina, juntament amb la tiramina, és el compost que presenta un potencial més tòxic i és, per tant, de gran interès en termes de seguretat alimentària. Els riscos relacionats amb el consum excessiu d'histamina van ser descrits ara fa més de 60 anys, primerament sota el nom d'enverinament per escòmbrids o escombrotoxicosi, per la seva relació amb el consum de peixos d'aquesta família. Actualment el nom acceptat és el de intoxicació per histamina. Malgrat l'àmplia evidència científica acumulada sobre aquesta intoxicació alimentària al llarg de les darreres dècades i el desenvolupament de mesures que permeten evitar o reduir l'acumulació de histamina en els aliments, l'any 2017 la histamina es va situar en segon lloc com a agent causal de brots de malalties de transmissió alimentària a Catalunya, assolint el nombre més elevat d'alertes de la seva sèrie històrica [2]. La histamina es troba per tant, encara actualment, entre els principals agents causals de brots de malalties de transmissió alimentària. Tanmateix, malgrat l'ampli coneixement actual sobre aquesta intoxicació perduren encara certes incerteses quant la dosis de histamina que provoca la intoxicació i sobre els factors individuals que determinen la gravetat de la simptomatologia. En els darrers anys s'ha descrit un altre trastorn associat a la ingesta d'histamina, anomenat com intolerància a la histamina, que es degut a un desordre en la capacitat de l'organisme humà per metabolitzar-la. Aquest dèficit enzimàtic determina un subgrup de població sensible a nivells d'histamina normals, o inclús baixos, i pot ajudar a explicar algunes de les incerteses històricament associades a la intoxicació per histamina.

A continuació es revisarà la rellevància del contingut d'histamina en els aliments, així com els efectes fisiològics i el metabolisme d'aquest compost en l'organisme humà. A partir d'aquí, es tractarà amb especial atenció els efectes adversos derivats de la ingesta d'histamina en la població, fent un recorregut conceptual que ens porti des de la reconeguda intoxicació per histamina fins a la intolerància a la histamina.

Histamina

La histamina, químicament coneguda com a 2-[4-imidazolil]etilamina, és una amina biògena que es sintetitza per descarboxilació enzimàtica del seu aminoàcid precursor, la histidina, mitjançant una reacció que va ser descrita per primer cop per Windaus i Vogt l'any 1907, i en la qual hi intervé l'enzim L-histidina descarboxilasa [1,3]. Per la seva estructura química i atenent el número de grups funcionals, la histamina es pot definir com una diamina heterocíclica formada per un anell imidazole i etilamina [1,4].

Els efectes fisiològics i fisiopatològics de la histamina en l'organisme van ser primerament descrits l'any 1910 per Dale i Laidlaw, dos investigadors vinculats als *Wellcome Physiological Research Laboratories*, que van ser pioners en la recerca de les funcions desenvolupades per aquest compost [5–7]. Concretament, la histamina es sintetitza i s'emmagatzema en elevades concentracions, principalment en basòfils i mastòcits, així com en cèl·lules enterocromafins gàstriques, nòduls limfàtics i el timus [8]. Pel que fa a les seves funcions, aquesta amina es troba involucrada en diversos mecanismes immunològics i fisiològics, estimulant la secreció d'àcid gàstric, la inflamació, la contracció de les cèl·lules musculars llises, la vasodilatació i la producció de citocines, entre d'altres [4,9]. A més, la histamina desenvolupa funcions com a neurotransmissor, essent sintetitzada per neurones situades a la regió posterior de l'hipotàlem [10]. Aquest ampli ventall d'efectes fisiològics es produeixen a través de la interacció amb quatre receptors transmembrana (H_1, H_2, H_3 i H_4) que activen les vies de transducció de senyals al percebre el seu lligand, la histamina [9,10]. Degut a la multitud de processos fisiològics i fisiopatològics en que la histamina, i conseqüentment els seus receptors, es troben implicats, la indústria farmacèutica ha generat un elevat nombre de fàrmacs bestsellers destinats a tractar alguns dels efectes produïts per la histamina [11]. Així mateix, gairebé un segle després del desenvolupament dels primers fàrmacs antagonistes dels receptors de la histamina, la recerca en aquest camp segueix molt activa, sobretot centrada en proporcionar lligands específics per als receptors més afins per a la histamina i que han sigut més recentment caracteritzats (H_3 i H_4) [8].

Pel que fa al seu metabolisme, en els éssers humans es coneixen dues

vies principals on hi intervenen els enzims diamino oxidasa (DAO) i histamina-N-metiltransferasa (HNMT) [4]. La DAO, també denominada histaminasa o proteïna d'unió d'amilorida, és una amino oxidasa depenent de coure codificada pel gen AOC1 localitzat al cromosoma 7 [12,13]. L'enzim DAO funcional catalitza la desaminació oxidativa del grup amino primari de la histamina donant lloc a peròxid d'hidrogen i amoníac com a subproductes [4,13]. Aquesta reacció de desaminació dóna lloc a imidazole acetaldehid, compost que per acció de l'enzim aldehid deshidrogenasa serà subsegüentment convertit a àcid imidazole acètic i finalment combinat amb ribosa per a la seva excreció urinària. Per altra banda, la histamina pot ser convertida en N-metilhistamina per acció de l'enzim HNMT, que catalitza la metilació del grup amino secundari de l'heterocicle aromàtic imidazole de la histamina. La metilhistamina generada serà posteriorment metabolitzada pels enzims monoamino oxidasa (MAO) o DAO a N-metilimidazole acetaldehid, el qual passa finalment a àcid N-metilimidazole acètic a través d'una deshidrogenasa [4,14].

Així doncs, la histamina present a l'organisme és desaminada o metilada per acció dels enzims DAO i HNMT, respectivament, en funció de la seva localització [4,9]. La DAO és una proteïna secretora que s'emmagatzema en estructures vesiculars de la membrana plasmàtica i és responsable de la degradació d'histamina a nivell extracel·lular [12]. En mamífers, l'expressió de la DAO es troba restringida a certs teixits, principalment intestí prim, colon ascendent, placenta i ronyons [15,16]. En l'intestí, l'activitat DAO augmenta progressivament des del duodè fins a ili, i es localitza principalment a les vellositats intestinals [16]. En canvi, l'enzim HNMT s'expressa en un ampli ventall de teixits humans, entre els quals destaca la seva presència en els ronyons i el fetge, seguits per la melsa, el colon, la pròstata, els ovaris, les cèl·lules de la medul·la espinal i la tràquea i els seus conductes respiratoris [14]. L'HNMT és una proteïna citosòlica i és responsable de la inactivació de la histamina a l'espai intracel·lular de les cèl·lules, la qual pot ser sintetitzada a la mateixa cèl·lula o incorporada des de l'espai extracel·lular a través de la unió a un dels seus receptors o mitjançant transportadors de membrana [8,12]. Pel que fa a la selectivitat d'ambdós enzims envers el seu substrat, l'HNMT és altament selectiu per a la histamina, mentre que la DAO pot metabolitzar també altres amines biògenes com ara la putrescina (1,4-diaminobutà) i la cadave-

rina (1,5-diaminopentà), encara que mostra preferència per la histamina com a substrat [13,17]. L'afinitat de la DAO i l'HNMT per a la histamina és molt similar, encara que aquest segon enzim mostra una constant enzimàtica de Michaelis-Menten (K_M) lleugerament menor (K_M: 6-13 μmol/L) que la DAO (K_M: 20 μmol/L) [9].

L'epiteli intestinal és la porta d'entrada de la histamina procedent dels aliments a l'organisme. Per això, malgrat ambdós enzims són presents a l'epiteli intestinal, l'elevada expressió de DAO en el tracte gastrointestinal fa que aquest enzim jugui un paper fonamental en la protecció de l'organisme enfront la histamina exògena, és a dir, tant la histamina procedent dels aliments com aquella generada per la microbiota intestinal [4,18,19]. En aquest sentit, alguns estudis han demostrat aquest efecte protector de la DAO a través de models d'experimentació animal mitjançant la inhibició irreversible i selectiva de l'enzim amb aminoguanidina i la posterior administració oral d'histamina [15,20,21]. El desenvolupament de símptomes d'anafilaxis en porcs i ovelles emprats com a model animal DAO-inhibits en comparació al grup control demostren que l'enzim DAO duu a terme un important efecte barrera enfront l'absorció de la histamina exògena cap a la circulació sistèmica [14,22,23].

Histamina en els aliments

La histamina es pot trobar en un ampli ventall d'aliments i en concentracions molt variables [24,25]. La principal via per a la formació d'histamina en els aliments és la descarboxilació d'histidina a través de l'acció de l'enzim L-histidina descarboxilasa d'origen bacterià [24]. A més d'histamina, els aliments també poden contenir altres amines biògenes, principalment tiramina (4-hidroxi-fenetilamina), putrescina (1,4-diaminobutà) i cadaverina (1,5-diaminopentà), que es formen a través de la desaminació enzimàtica dels aminoàcids tirosina, ornitina (i/o agmatina) i lisina, respectivament [25,26]. En qualsevol cas, l'acumulació d'aquests compostos en els aliments és fruit de la transformació dels aminoàcids per part de microorganismes i requereix la concurrència de diversos factors, com la disponibilitat dels aminoàcids precursors i condicions ambientals favorables per al creixement i/o l'activitat descarboxilasa d'aquests microorganismes [27].

Aquestes reaccions de descarboxilació han sigut descrites com a una estratègia per a la supervivències dels microorganismes en entorns àcids, així com a font alternativa d'energia metabòlica en situacions subòptimes pel que fa a la disponibilitat de substrats [26,28]. En bacteris, la capacitat de descarboxilar certs aminoàcids és una propietat espècie- i soca-dependent [24]. En aquest sentit, diversos bacteris grampositius i gramnegatius responsables de l'alteració microbiana i/o de processos fermentatius dels aliments han mostrat capacitat per produir histamina [1,29-32]. Concretament, les espècies d'enterobacteries *Hafnai aluei, Morganella morganii* i *Klebsiella pneumonia* han sigut identificades com algunes de les espècies bacterianes més prolífiques pel que fa a la formació d'histamina en peix [31]. Per altra banda, en formatges, derivats fermentats de carn i vegetals i en begudes fermentades, a part de certes soques d'enterobacteriàcies, diversos bacteris de l'àcid làctic també han sigut descrits com a microorganismes productors d'histamina (e.g. Lactobacillus hilgardii, Lactobacillus buchnerii, Lactobacillus curvatus i Oenococcus oeni) [32].

Els aliments susceptibles de contenir nivells elevats d'histamina són: a) aquells microbiològicament alterats, com ara el peix i la carn, o productes derivats que s'hagin pogut conservar o elaborar en condicions higièniques poc adequades; i b) els aliments fermentats/curats, en els quals els bacteris responsables del procés de fermentació poden també presentar capacitat aminogènica [24,27]. Tanmateix, també hi ha certs aliments en els quals la seva presència no s'atribueix a una activitat microbiana. Seria el cas d'aliments on intervenen vísceres o sang i certs productes vegetals, com ara les albergínies, els espinacs i el tomàquet [24].

L'elevada variabilitat observada en el contingut d'histamina, tant en aliments d'una mateixa categoria, com inclús entre diferents lots d'un mateix producte, es deu a la influència de múltiples factors, tant intrínsecs com extrínsecs [24]. En primer lloc, i com ja s'ha comentat, és imprescindible la presència de l'aminoàcid precursors. En aquest sentit, aquells aliments rics en proteïnes, i concretament en histidina lliure, són més susceptibles d'acumular histamina, com és el cas dels peixos de la família dels escòmbrids (Scombridae) [27,31]. Tanmateix, en productes fermentats, el fenomen proteolític que té lloc al llarg del procés fermentatiu facilita la disponibilitat d'aminoàcids

precursors per a la síntesi d'amines biògenes [27].

La temperatura d'emmagatzematge és un dels factors més importants en la formació d'histamina en aliments [26,31,33]. Diversos autors han descrit temperatures d'entre 25-30 ºC com a òptimes per a la majoria de microorganismes histaminogènics, encara que també s'ha observat una formació important d'histamina en aliments refrigerats (4-10 ºC), especialment en peix [33-35]. De fet, en el cas del peix, l'emmagatzematge amb gel a temperatures al voltant de 0 ºC és l'única condició ambiental capaç de retardar la formació d'histamina [35]. Similarment, el pH també manté una estreta relació amb l'acumulació d'amines biògenes en els aliments, la qual es veu generalment afavorida a pH àcids [25,26]. En productes elaborats, altres factors com ara la formulació (com per exemple, l'addició de sal, espècies o nitris) i els diferents processos tecnològics de conservació i/o envasat (com ara el buit o atmosferes modificades) també han sigut àmpliament estudiats, mostrant una notable influència en la capacitat microbiana per formar histamina [25,26,36].

L'ampli estudi de la presència i de les condicions que faciliten l'acumulació d'histamina en aliments al llarg dels darrers anys ha posicionat aquest compost com a un marcador de frescor, higiene i qualitat de diversos productes alimentaris [1]. En efecte, elevades concentracions d'histamina i altres amines biògenes en aliments indicarien l'ús de matèries primeres de baixa qualitat higiènica i/o condicions inadequades durant el processament i/o emmagatzematge de l'aliment [1,25]. Per altra banda, i com es tractarà de forma detallada més endavant, la ingesta d'histamina pot suposar potencials efectes adversos per la salut, tant per a la població general com, de forma específica, per a població sensible [37]. Per tot això, és fonamental seguir esmerçant esforços per dissenyar i implementar mesures de control basades en contrarestar els diversos factors pro-aminogènics per tal de prevenir, o almenys reduir, l'acumulació d'histamina al llarg de la producció i comercialització dels aliments [1,24,38].

La qualitat higiènica de les matèries primeres i la de tots els processos al llarg de la cadena alimentària constitueix la mesura de prevenció més important. A més, per als productes fermentats, l'ús de cultius iniciadors degudament seleccionats per no posseir activitat aminogènica

és un altre de les principals eines per a reduir l'acumulació d'amines en aquest tipus d'aliments. Existeixen recomanacions a nivell europeu per a potenciar l'ús de soques autòctones (i.e. soques bacterianes procedents específicament del producte fermentat en qüestió) i amb el perfil tecnològic adient però que tinguin la mínima o absent activitat de descarboxilació d'aminoàcids [1,25,26]. En aquesta última dècada, s'està explorant la possibilitat d'emprar microorganismes fermentadors que no només minimitzin la descarboxilació sinó que alhora mostrin potencial per degradar histamina o altres de les amines biògenes prèviament formades en l'aliment [39,40]. No obstant això, el fet que sigui una capacitat poc estesa entre espècies bacterianes fermentatives, així com també una activitat soca-dependent, podria limitar la seva aplicació en la indústria agroalimentària [39,41]. En aquest sentit, una altra alternativa per a eliminar la histamina en els aliments fermentats, i que actualment s'està començant a estudiar, és l'addició d'un ingredient alimentari que posseeixi activitat enzimàtica DAO.

De la intoxicació per histamina a la intolerància a la histamina, un canvi de paradigma

Intoxicació per histamina

Malgrat les importants accions fisiològiques que la histamina desenvolupa en l'organisme, la ingesta de nivells elevats d'aquets compost representa un perill per la salut humana. El correcte funcionament dels sistemes de degradació de la histamina esdevenen una peça clau per tal de prevenir-ne l'acumulació [4,9]. En aquest sentit, la intoxicació per histamina o intoxicació histamínica és una intoxicació alimentària que apareix com a conseqüència del consum d'aliments amb contingut inusualment elevat d'histamina que supera els mecanismes de degradació d'aquest compost [1,42].

Històricament, aquesta intoxicació ha sigut també denominada escombrotoxicosi, enverinament per escòmbrids o intoxicació escombroidea perquè la seva aparició s'havia associat repetidament amb el consum de peixos de les famílies dels escòmbrids i dels escomberesòcids (e.g. tonyina, arengada i verat) [1,42]. De fet, la histamina

va ser primerament identificada l'any 1946 com a agent causant dels efectes tòxics ocorreguts pel consum de tonyina transportada en males condicions i durant molt de temps la intoxicació per histamina es va associar gairebé exclusivament amb el consum de peix en mal estat [43,44]. Amb el pas dels anys, l'Organització Mundial de la Salut (OMS) va recomanar l'ús específic del terme intoxicació per histamina per designar-la, ja que s'ha vist que els aliments causants podien ser especies marines d'altres famílies (e.g. Clupeidae, Engraulidae, Coriphaenidae i Pomatomidae) i fins i tot altres aliments, com ara el formatge [42]. En aquest sentit, un recent metaanàlisis que va considerar els diferents reports científics disponibles a la literatura pel que fa a casos d'intoxicació per histamina ocorreguts entre els anys 1959 i 2013 va determinar que l'aliment causant va ser el peix en un 98% dels casos, atribuint al formatge el reduït percentatge restant [45]. Actualment, les administracions sanitàries internacionals consideren que la intoxicació per histamina segueix essent un dels principals problemes de seguretat alimentària a nivell global, tant pels seus efectes sobre la salut humana com per l'impacte d'aquests en els intercanvis comercials [46,47].

La intoxicació per histamina es presenta en forma de brot i es caracteritza per tenir un període d'incubació curt (i.e. 20-30 minuts post-ingesta de l'aliment causant) i símptomes que, generalment, són de gravetat baixa/moderada i acostumen a remetre en poques hores [1,24]. Els símptomes associats amb la intoxicació per histamina es troben estretament lligats a les diverses funcions fisiològiques de la histamina en l'organisme [24,48]. Així doncs, les principals manifestacions clíniques d'aquesta intoxicació afecten la pell (e.g. envermelliment, erupcions cutànies, urticària, prurit, edema i inflamació local), el tracte gastrointestinal (e.g. nàusees, vòmits i diarrea) i la funció hemodinàmica (hipotensió) i neurològica (e.g. cefalees, palpitacions i formigueig) [1,24,32]. La similitud de la simptomatologia descrita amb la d'un quadre al·lèrgic, ja que comparteixen la histamina com a mediador, fa que la intoxicació per histamina sigui freqüentment infra-diagnosticada [42,47]. El diagnòstic de la intoxicació per histamina es basa fonamentalment en la determinació de nivells elevats d'histamina plasmàtica en el pacient i en la identificació de l'aliment responsable amb un contingut inusualment elevat d'aquest compost [14,24]. De forma general, un brot d'intoxicació per histamina ten-

deix a involucrar més d'un individu en un interval curt de temps i és possible identificar l'aliment causant comú [32].

Pel que fa a la incidència, la informació disponible a la Unió Europea mostra un augment dels brots d'intoxicació per histamina al llarg dels darrers deu anys, a diferència d'altres intoxicacions alimentaries, i amb un predomini gairebé hegemònic del peix com a principal agent causant de més del 90% de les intoxicacions [49,50]. Les darreres dades disponibles de l'EFSA i l'European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) mostren que l'any 2021 es van registrar un total de 47 brots d'intoxicació histamínica que van implicar 209 persones, de les quals el 8% van requerir hospitalització [50]. Aquestes dades van suposar un augment respecte l'any 2020, on van disminuir considerablement el nombre de brots a causa de la suspensió de les activitats de restauració degut a la pandèmia COVID-19. Afortunadament, no s'ha atribuït cap mort a intoxicació per histamina al llarg de la darrera dècada. Centrant-nos a la nostra zona geogràfica, dades de l'Agència Catalana de Seguretat Alimentària (ACSA) posen de manifest que els brots de malalties de transmissió alimentària han seguit una tendència descendent en el període 2005-2010 i una estabilització en el període 2010-2017 [2]. Malgrat això, el nombre d'alertes relacionades amb histamina al llarg de l'any 2017 ha assolit un màxim històric, amb un total de 14 brots registrats associats al consum de tonyina (e.g. tonyina en llauna i entrepans de tonyina). Aquest fet va situar la histamina en la segona posició del rànquing com a agent causal de toxiinfeccions alimentàries a Catalunya, únicament superat per Norovirus, [2]. Dades també de l'ACSA publicades l'any 2022 situen la intoxicació histamínica en la tercera posició del rànquing com a agent causal de toxiinfeccions alimentàries a Catalunya, únicament superat per Norovirus i Salmonel·la [2].

Quant a la relació dosi-resposta, avui en dia encara no hi ha consens pel que fa a la concentració d'histamina en aliments responsable d'ocasionar un brot d'intoxicació en la població general [24]. Aquest fet es degut en part a que la informació sobre la relació dosi-resposta de la histamina és escassa i poc concloent [1,51]. Per exemple, diversos estudis amb voluntaris sans han demostrat l'absència de símptomes al ingerir nivells d'histamina d'entre 25-50 mg vehiculada mitjançant tonyina, arengades o suc de fruita [52-54], i van

ser necessaris 75 mg d'histamina per provocar cefalees i símptomes gastrointestinals i dermatològics al ser subministrats a través d'aliments o begudes no alcohòliques [52,54,55]. No obstant això, s'ha descrit l'aparició de símptomes després de l'administració de nivells molt més baixos d'histamina quan es troba vehiculada amb begudes alcohòliques, com ara vi o vi escumós [1,56]. D'altra banda, la instil·lació de 120 mg d'histamina directament al duodè (no vehiculada per aliments) va provocar símptomes, com ara cefalees, taquicàrdia, hipotensió, nàusees i diarrea, en persones diagnosticades amb urticària crònica però no en voluntaris sans [1].

Un altre factor que pot explicar la dificultat a l'hora d'establir la dosi d'histamina responsable de la intoxicació és l'enorme variabilitat en la quantitat d'aquest compost en aliments responsables dels brots notificats a la Unió Europea. Així ho va posar de manifest el treball realitzat per Colombo i col. l'any 2018, identificant concentracions d'histamina que oscil·laven entre els 200 i els 8.000 mg/kg en els aliments causants dels brots d'intoxicació per histamina ocorreguts entre els anys 1959 i 2013 a Europa [45].

Amb la informació disponible, el comitè d'experts en riscs biològics de l'EFSA va concloure en 2011 que l'exposició a nivells d'entre 25 - 50 mg/persona/àpat es poden considerar segurs en persones sanes [1]. Poc després, el Codex Alimentarius va promoure una trobada d'experts entre l'Organització de les Nacions Unides per a l'Agricultura i l'Alimentació (FAO) i l'OMS per tal de revisar tota l'evidència científica disponible fins al moment sobre el risc que suposa la presència d'histamina i altres amines en productes de la pesca i fixar límits d'aquest compost en base aquesta literatura [57]. Aquest treball conjunt va establir per a la histamina una dosi màxima sense efectes adversos observats (NOAEL) de 50 mg, coincidint amb el valor proposat per l'EFSA.

Des d'una perspectiva legal, molts països han establert límits pel que fa al contingut d'histamina, encara que únicament per peix i productes derivats. A nivell de la Unió Europea, i atenent la normativa que regula els criteris microbiològics dels aliments als Estats membres (i.e. Regulació 2073/2005), el contingut d'histamina permès en especies associades a un elevat contingut d'histidina no pot superar els

100 mg/kg de mitjana en un pla de mostratge de nou mostres [58]. Aquests límits normatius es doblen per aquells productes sotmesos a un procés de maduració enzimàtica en salmorra. A Canadà, Suiza i Brasil el límit màxim permès per a peix i productes de la pesca és també de 100 mg/kg, mentre que a Austràlia i Nova Zelanda és de 200 mg/kg [24,46]. L'Administració d'Aliments i Medicaments (FDA) dels Estats Units estableix un límit màxim d'histamina més estricte (50 mg/kg) [59]. Si bé existeixen aquests límits a nivell legislatiu, també és cert que l'actual implantació de sistemes integrals de qualitat a la indústria alimentària, com ara l'anàlisi de perills i punts crítics de control (APPCC) i les bones pràctiques de fabricació i higiene, permeten rebaixar considerablement els nivells d'histamina en productes derivats del peix.

En definitiva, malgrat durant les darreres dècades s'han realitzat nombrosos estudis enfocats a conèixer detalladament els brots d'intoxicació per histamina, encara queden certs interrogants o incerteses que continuen sent objecte actual de recerca. Així, per exemple, cal seguir estudiant per què poden aparèixer símptomes d'intoxicació amb quantitats tan diferents d'histamina en els aliments implicats, així com el motiu de la gran variabilitat pel que fa al grau i tipus d'efectes adversos desenvolupats [45]. A més, el fet que l'administració oral d'histamina en dosis equivalents a les que normalment es troben als aliments causants d'un brot d'intoxicació no doni lloc al mateix ventall i/o gravetat de símptomes deixa pas a múltiples hipòtesis per tal d'explicar aquesta paradoxa.

En aquest context, s'ha proposat l'efecte potenciador de certs components dels aliments, com ara altres amines biògenes i l'alcohol, sobre la toxicitat de la histamina [1,30,47,60]. Determinades amines com ara la putrescina i la cadaverina es troben usualment en aliments juntament amb la histamina i, a més, són també substrats de l'enzim DAO. Per tant, és factible que la presència d'aquestes amines pugui influir en la degradació de la histamina a nivell intestinal per competència amb l'enzim DAO. Encara que no son molts els estudis experimentals que suporten aquest possible efecte, recentment, Sánchez-Pérez i col. van demostrar, en un estudi in vitro, com la presència d'aquestes dos diamines provoquen una reducció de la velocitat de la degradació de la histamina per l'enzim DAO [60]. A més, la intensitat

d'aquest efecte va mostrar-se depenent de la proporció en la que es trobaven aquestes amines, és a dir, quan major era la quantitat de putrescina i/o cadaverina present en el medi, major era l'efecte inhibitori sobre la velocitat de degradació de la histamina. L'alcohol i el seu metabòlit acetaldehid poden actuar també com a potenciadors dels efectes de la histamina, ja que competeixen per l'enzim ALDH (Aldehid-Deshidrogenasa) que intervé en el metabolisme de la histamina i de l'alcohol simultàniament [1,27]. La potenciació per part d'aquests components podria ajudar a explicar la diferent absorció d'histamina quan aquesta s'administra aïllada o quan la mateixa dosi s'ingereix en matrius alimentàries [30,47]. Amb tot això, la FAO i la OMS han reconegut que l'evidència disponible posa de manifest la implicació de certs potenciadors que poden actuar de forma concertada amb la histamina i alterar-ne la dosi tòxica, i recomanen el desenvolupament de futurs estudis enfocats a esbrinar les incerteses que envolten el paper de la histamina en la patogènia de la intoxicació per histamina [57].

Diversos autors han posat també de manifest una gran variabilitat pel que fa a la susceptibilitat de cada individu enfront els efectes de la histamina [1,4,9,14]. En estudis d'intervenció mitjançant l'administració oral d'histamina s'ha pogut evidenciar aquesta variabilitat interindividual, ja que a iguals dosis d'aquest compost no tots els voluntaris manifestaven simptomatologia i, els que ho feien, patien símptomes diversos, de gravetat també variable i presentaven nivells d'histamina en sang diferents [47,52,54,61,62]. Aquestes evidències assenyalen l'existència de subgrups de població amb diferent sensibilitat envers la histamina i amb respostes clínicament diferents [1]. Un dèficit en els sistemes de degradació de la histamina pot explicar aquesta diferent resposta interindividual enfront la histamina exògena.

Sembla coherent pensar que certes incerteses històricament associades als brots d'intoxicació per histamina poden explicar-se atenent a l'existència de diferències en la susceptibilitat de la població a aquesta amina. Així, i sempre respectant l'entitat clínica indiscutible de la intoxicació per histamina, el canvi de paradigma rau precisament en traslladar el focus des de l'aliment cap a l'organisme humà, mantenint la histamina com a agent causant, però centrant l'atenció en com cada persona és capaç de respondre a la ingesta de nivells variables d'histamina procedent dels aliments.

Intolerància a la histamina

La intolerància a la histamina és l'entitat clínica que descriu la incapacitat de certs individus per degradar la histamina procedent dels aliments i dóna lloc a l'aparició de simptomatologia provocada per l'acumulació d'aquesta amina en plasma. Com s'ha descrit anteriorment, l'enzim DAO és l'encarregat de la degradació d'histamina dietètica a nivell intestinal, pel que un dèficit en l'activitat metabòlica d'aquest enzim és la principal causa reconeguda de la intolerància a la histamina [4,9]. Malgrat les primeres referències científiques sobre la intolerància a la histamina són de fa més de 30 anys, és significatiu que gairebé el 80% han aparegut durant la darrera dècada, mostrant l'interès creixent dels investigadors en aquest desordre. No obstant, ja fa més de 10 anys que diverses administracions internacionals de referència, com són la EFSA, la FAO i la OMS, consideren la intolerància a la histamina com un dels riscos associats a la ingesta d'histamina, dotant-la d'entitat clínica diferenciada de la ja coneguda intoxicació histamínica [1,57].

Les manifestacions clíniques de la intolerància a la histamina consisteixen en un ampli ventall de símptomes gastrointestinals i extraintestinals inespecífics degut a la ubiqua distribució dels 4 receptors de la histamina en els diferents òrgans i teixits de l'organisme [4,9]. En un estudi molt recent publicat per un equip d'investigadors austríacs es va fer un anàlisi exhaustiu dels símptomes experimentats per 133 pacients diagnosticats amb intolerància a la histamina [63]. Les manifestacions gastrointestinals van ser les afectacions més freqüents i de més severitat, destacant la presència de distensió abdominal en un 92% dels pacients i la sensació de plenitud postprandial, diarrea, dolor abdominal i restrenyiment en més del 50% de les persones intolerants. Les afectacions del sistema nerviós i l'aparell cardiovascular, com ara mareig, cefalees i palpitacions, es van registrar en segona posició, seguides pels símptomes de caire respiratori i dermatològic. Alhora, aquest estudi va posar de manifest la complexitat del quadre clínic de la intolerància a la histamina, ja que l'aparició de combinacions de 3 o més símptomes amb afectació a diferents òrgans es va registrar en el 97% dels casos.

Indubtablement, la baixa especificitat d'aquests símptomes i la seva

complexa variabilitat són algunes de les causes de l'actual dificultat en consensuar el criteri diagnòstic d'aquesta intolerància, com es tractarà de forma detallada més endavant. Tanmateix, la manca de dades fa difícil determinar la incidència actual d'aquest desordre, encara que certs autors han xifrat en un 1-3% el seu abast, percentatge que possiblement augmentarà a mesura que augmenti el coneixement i les eines diagnòstiques disponibles [9,64]. A més, fins al moment, es disposa de poques dades sobre la prevalença d'aquest dèficit enzimàtic en relació amb el gènere, i sense resultats concloents. Així, Klockler i col. no van trobar diferències en l'activitat DAO plasmàtica entre homes i dones, encara que el nombre d'individus considerats era escàs (n=28) [65]. Igualment, l'estudi realitzat per Izquierdo i col. va proporcionar percentatges similars de dèficit de DAO en dones (83%) i homes (90%) amb migranya [66]. Per contra, García-Martín i col. van descriure diferències en l'activitat DAO plasmàtica en funció del gènere, essent major aquesta deficiència enzimàtica en dones [67]. També s'han notificat fluctuacions significatives en els valors de l'activitat DAO en dones associades amb les diferents etapes del cicle menstrual [67,68].

Etiologia de la intolerància a la histamina

L'enzim DAO és el principal encarregat de protegir l'organisme enfront la histamina exògena a nivell intestinal, ja que desenvolupa un efecte barrera fonamental en la prevenció del pas de la histamina cap a la circulació sistèmica [4]. De fet, son nombrosos els estudis clínics que han aportat dades sobre la prevalença de dèficit de DAO plasmàtic en poblacions afectades per determinats símptomes relacionats amb la intolerància a la histamina, principalment cefalea i desordres gastrointestinals o dermatològics [64, 68-80]. Malgrat tots ells presenten certes limitacions, ja sigui pel disseny o nombre de participants, la majoria assenyalen una associació entre una determinada simptomatologia i el dèficit de DAO, assentant una tendència global que dona suport al paper de l'enzim DAO com a factor clau en la etiologia d'aquest trastorn. D'entre les circumstàncies que condueixen a un dèficit funcional d'enzim DAO i, per tant, predisposen un subgrup poblacional a patir intolerància a la histamina, s'hi inclou un origen genètic, patològic o farmacològic [1,4,9].

Pel que fa al rerefons genètic de la intolerància a la histamina, existeixen diversos treballs que han analitzat detalladament els polimorfismes genètics que afecten al gen que codifica l'enzim DAO [81-84]. En aquest sentit, diversos treballs han confirmat la presència de més de cinquanta polimorfismes de nucleòtids simples (SNP) que afecten el gen que codifica l'enzim DAO i, alguns d'ells, poden donar lloc a una proteïna amb activitat alterada i esdevenir determinants en l'aparició de símptomes de la intolerància a la histamina [82,83]. Concretament, s'han descrit 3 variants genètiques que afecten la funcionalitat de l'enzim DAO en individus de raça caucàsica i, un altre variant o SNP, present en la regió promotora del gen, que provocaria una menor activitat transcripcional de l'enzim [81,85]. En la majoria dels casos, l'efecte d'aquestes variacions genètiques en la funcionalitat de l'enzim és a través de modificacions en la cinètica enzimàtica i, per tant, una reducció en l'activitat degradant d'histamina [81].

L'origen del dèficit de DAO també pot ser adquirit, ja sigui derivat de certes patologies o per interacció amb certs fàrmacs. Diverses patologies inflamatòries intestinals que afecten la integritat de la mucosa han sigut identificades com a causa d'una menor activitat enzimàtica DAO [86,87]. Així, fins i tot, l'activitat DAO s'ha suggerit com a marcador eficaç de la integritat de la mucosa intestinal [76]. Miyoshi i col. van posar de manifest que l'activitat DAO podia actuar com a marcador del dany i estat de recuperació de la mucosa intestinal en pacients sotmesos a quimioteràpia [76]. Tanmateix, s'ha observat una associació entre una baixa capacitat de l'enzim DAO i la presència concomitant de certs problemes de malabsorció intestinal, com ara la intolerància a la lactosa o a la fructosa, així com la sensibilitat al gluten no celíaca (SGNC) [88-90]. En aquest sentit, Enko i col. van concloure que la reducció de les activitats enzimàtiques DAO i lactasa que s'observaven de forma conjunta en certs pacients podien ser conseqüència del dany a la mucosa intestinal ocasionat en l'intestí prim per certs trastorns gastrointestinals (e.g. gastroenteritis, síndrome de l'intestí curt i cirurgia gastrointestinal) [70]. A més, els pacients amb intolerància a la lactosa i dèficit de DAO mostraren nivells d'hidrogen espirat més elevats i una major aparició de símptomes durant el test de l'hidrogen espirat que els individus intolerants a la lactosa amb una activitat DAO normal [88].

Més recentment, dos treballs han suggerit una relació potencial entre la intolerància a la histamina per dèficit de DAO i la SGNC [89,90]. Schnedl i col. van basar aquesta relació en l'ampli paral·lelisme entre la simptomatologia de la SGNC i la intolerància a la histamina, mentre que l'estudi pilot realitzat per Griauzdaitė i col. va identificar una forta associació entre l'activitat DAO reduïda i la presència de SGNC, encara que amb un nombre reduït de pacients [89,90]. De fet, Griauzdaitė i col. van identificar una reduïda activitat DAO plasmàtica en 9 dels 10 pacients amb SGNC [90]. Aquesta potencial relació recentment assenyalada requereix ser estudiada més profundament, ja que pot ser d'interès per a la correcta gestió clínica de les persones que pateixen ambdós trastorns.

El dèficit de DAO també pot ser adquirit transitòriament per l'efecte inhibitori que efectuen determinades substàncies sobre l'enzim DAO i, per tant, reversible un cop desapareix la presència d'aquests agents [4]. Aquest és el cas de certes amines biògenes i l'alcohol, com s'ha tractat anteriorment, però també de diversos fàrmacs àmpliament usats que presenten capacitat per inhibir l'enzim DAO [1]. De fet, s'ha estimat que aproximadament el 20% de la població europea pren de forma regular algun dels fàrmacs DAO-inhibidors, provocant un augment important de la població susceptible als efectes adversos de la histamina [91]. Des de fa temps, que es van publicant llistes d'aproximadament uns 90 medicaments que presenten capacitat d'inhibir l'enzim DAO. No obstant això, en la majoria dels casos, hi manquen dades experimentals que recolzin aquesta afirmació. De fet, la major part de l'evidència disponible prové de resultats experimentals in vitro publicats per Sattler i col., a finals del segle XX [91,92]. Aquests estudis van demostrar un potent efecte inhibidor de la DAO (superior al 90%) per part de la cloroquina, un històric principi actiu antipalúdic, així com de l'àcid clavulànic, un antibiòtic β-lactàmic àmpliament emprat en combinació amb l'amoxicil·lina [91,92]. A més, també es va descriure l'efecte inhibidor d'altres medicaments d'ús comú com la cimetidina, el verapamil, la metoclopramida i l'acetilcisteïna, que va oscil·lar entre el 20% i el 50% [91-93]. Més recentment, un estudi realitzat l'any 2015 va revelar el potencial inhibidor de l'enzim DAO de la metformina, un dels medicaments més receptats a nivell mundial pel tractament de la diabetis tipus 2, malgrat els seus possibles efectes secundaris a nivell gastrointestinal[94]. Els autors van suggerir que

aquests efectes secundaris podrien deure's, almenys en part, a l'acció de la histamina a causa de la inhibició de l'enzim DAO per part del medicament. Per tant, a dia d'avui, son encara necessaris més estudis científics que proporcionin dades contrastades sobre aquest tema.

Més recentment, s'ha suggerit també una possible relació etiològica entre la intolerància a la histamina i una disbiosis de la microbiota intestinal, amb un sobrecreixement de microorganisme aminoàcid-descarboxilasa positius (formadors d'amines), com són moltes enterobacteries i altres bacteris putrefactius. L'any 2018, Schink i col. van exposar que l'alteració en la composició de la microbiota intestinal i, el conseqüent dany en la barrera intestinal podria ser, en part, la causa de la deficiència en l'activitat DAO en pacients amb intolerància a la histamina [19]. A més, també es pot pensar que la presència d'una major proporció de bactèries formadores d'histamina podria afavorir l'acumulació d'aquesta amina a nivell intestinal. De fet, l'estudi dut a terme per Mou i col. (2021) va identificar un total de 117 espècies procedents de l'intestí humà amb capacitat formadora d'histamina [95]. En aquest sentit, l'any 2022 Sánchez-Pérez i col. van publicar un estudi on es confirmaven diferencies en el perfil i composició de la microbiota intestinal de pacients intolerants a la histamina en comparació a un grup de individus sense aquest diagnòstic, essent una disbiosi caracteritzada per una major proporció de bactèries histaminogèniques [96]. També van demostrar que aquests pacients mostraven una reducció significativa de certs bacteris beneficioses per la salut intestinal, com *Ruminococcus* i *Faecalibacterium prausnitzii*, així com una menor diversitat bacteriana. En un estudi posterior, es va poder observar com el seguiment d'una dieta baixa en histamina i la suplementació d'enzim DAO va millorar el desequilibri en quant a certs bacteris histaminogènics en cinc pacients intolerants a la histamina [97]. Malgrat, que els resultats d'aquests treballs semblen ser prometedors, s'ha de tenir en compte que aquests procedeixen d'un relatiu baix nombre d'individus. Per tant, son encara necessaris més estudis que ajudin a conèixer el paper de la microbiota intestinal en la intolerància a la histamina, i especialment si una alteració en la seva composició és causa o conseqüència d'aquest trastorn.

Diagnòstic de la intolerància a la histamina

Tot i els importants avenços que s'estan duent a terme pel que fa al coneixement de la intolerància a la histamina, definir un algoritme diagnòstic de consens segueix essent un dels reptes pendents. La poca especificitat dels seus símptomes i la manca d'eines diagnòstiques validades fan que molts dels individus afectats sovint facin el que es coneix com a doctor *shopping*, és a dir, recórrer a diversos especialistes mèdics per tal de trobar una explicació i solució per a la diversa simptomatologia que els afecta [14,64].

Actualment, es recomana que el diagnòstic s'efectuï a través d'una combinació de criteris que consideren la presència de manifestacions clíniques característiques de la intolerància i l'exclusió d'altres desordres afins [9,14,98]. Dels diferents autors que revisen i proposen un disseny d'algoritme diagnòstic, tots ells subratllen la necessitat de descartar, en una primera etapa, altres causes que puguin ser responsables de l'aparició de símptomes relacionats amb un augment de la histamina plasmàtica [9,14,98]. En aquest sentit, s'aconsella emprar la prova d'al·lèrgia cutània intradèrmica, o skin prick test, per tal de descartar una sensibilització per IgE deguda a al·lèrgia alimentària, així com excloure l'existència d'una mastocitosi sistèmica subjacent mitjançant la mesura de la triptasa plasmàtica [14]. Tanmateix, en aquest punt també és important conèixer i considerar si el pacient està prenent algun medicament que pugui estar exercint una inhibició específica sobre l'enzim DAO. Així, s'ha proposat que la presència de 2 o més símptomes típics de la intolerància a la histamina i la seva millora o remissió al seguir una dieta baixa en histamina permeten confirmar el diagnòstic d'intolerància a la histamina [9,14,98,99].

Un cop s'ha pogut establir que la histamina alimentària és responsable del desenvolupament de símptomes associats a aquesta intolerància, el diagnòstic d'aquest desordre està pràcticament confirmat [100]. En aquest punt, existeixen un ventall de proves complementàries no validades que han sigut proposades per diversos autors amb la finalitat d'obtenir un marcador que permeti confirmar-ne el diagnòstic [4,99]. Cal tenir en compte però que no totes les proves consideren els diferents possibles orígens del dèficit de DAO (genètic, patològic o farmacològic). Així, un origen genètic conduiria a una reducció de

l'activitat enzimàtica de la DAO en tot l'organisme. El bloqueig farmacològic de la DAO es podria produir a nivell intestinal o en tots els teixits on es distribueix el fàrmac després d'ingressar a la circulació sistèmica, encara que de manera puntual i reversible. Finalment, l'abast d'un dèficit de DAO secundari a certes patologies intestinals o a una disbiosi es limitaria a nivell local de l'intestí.

La determinació de l'activitat DAO en plasma és, fins al moment, la prova complementària més estudiada i també, possiblement, la més controvertida. Aquesta prova analítica consisteix en mesurar la quantitat d'histamina que és capaç de degradar una mostra de sang en un interval de temps determinat, i es pot abordar a través de dos tipus de kits comercials actualment disponibles al mercat, un consistent en un immunoassaig tipus ELISA i l'altre en un radioimmunoassaig que utilitza putrescina marcada radioactivament [78,101]. L'evidència sobre la validesa de la mesura de l'activitat DAO en sang per al diagnòstic de la intolerància a la histamina no és abundant ni concloent en cap sentit. Per un costat, existeixen estudis que afirmen que la determinació de l'activitat DAO sanguínia pot ser d'ajuda per identificar subjectes amb simptomatologia associada a la intolerància a la histamina [64,78,101]. En canvi, altres estudis no han trobat una relació significativa entre l'historial clínic de pacients amb símptomes relacionats amb la intolerància a la histamina i els valors d'activitat DAO en sang [79,102-104] i desaconsellen aquesta tècnica com a eina diagnòstica en la pràctica clínica rutinària fins que es desenvolupin estudis clínics que permetin validar-ne l'eficàcia. Aquesta controvèrsia és, precisament, la que descriu l'article conjunt publicat l'any 2021 per les societats d'al·lergologia alemanya i suïssa que emfatitza la necessitat de seguir investigant en aquest camp abans d'atorgar a l'activitat DAO plasmàtica un valor diagnòstic definitiu per a la intolerància a la histamina [99].

Alternativament, s'ha valorat emprar la mesura de l'activitat DAO a nivell intestinal a partir d'una biòpsia com a possible marcador de rellevància diagnòstica [105-107]. En aquest camp, certs treballs han mostrat una reduïda activitat intestinal de l'enzim DAO en pacients amb urticària, al·lèrgia alimentària i en persones amb adenoma de colon, acompanyada d'un augment en els nivells d'histamina [105-109]. Malgrat aquesta prova presenta un interessant potencial diagnòstic,

són necessaris més estudis que en validin la significació clínica i la relacionin amb els símptomes de la intolerància a la histamina [99]. De confirmar-se, aquesta prova diagnòstica podria aportar informació molt rellevant, ja que aquest trastorn s'origina principalment per una capacitat reduïda de l'enzim DAO a nivell intestinal.

Alguns autors han estudiat també la validesa d'efectuar un test de provocació amb histamina com a eina diagnòstica de la intolerància a la histamina que, a més, permetria establir el llindar de tolerància individual [98,99]. Aquesta prova consisteix en un test doble cec i control amb placebo administrant histamina per via oral i requereix supervisió mèdica i hospitalització del pacient [64]. Un cas concret és l'estudi desenvolupat per Wöhrl i col. on es va observar que la meitat dels voluntaris sans van desenvolupar símptomes com a conseqüència de l'administració d'una solució que contenia 75 mg d'histamina [55]. Contràriament, Komericki i col. van realitzar un estudi multicèntric on es va demostrar la manca de fiabilitat de la provocació oral amb la mateixa dosi d'histamina a l'hora de diagnosticar la intolerància a la histamina per falta de reproductibilitat dels símptomes apareguts després de dues repeticions consecutives del test de provocació [74]. A més, la possibilitat de patir efectes adversos greus i l'absència d'una dosi d'histamina estandarditzada i un procediment degudament establert fan que l'aplicació i estudi d'aquesta aproximació siguin encara limitats [74].

Per altra banda, Kofler i col. van proposar l'ús d'una variant de la prova d'al·lèrgia cutània intradèrmica anomenada *histamine* 50-skin-prick test per al diagnòstic d'aquesta intolerància [110]. Aquesta tècnica consistia en efectuar la lectura d'aquesta prova d'al·lèrgia cutània passats 50 minuts (el temps habitual és de 20 minuts) i va demostrar que, malgrat la mida de la fava no diferia entre intolerants a la histamina i el grup control, sí que s'observaven importants diferencies pel que fa al temps de resolució d'aquesta fava en funció del grup d'estudi. Els pacients amb símptomes d'intolerància a la histamina van mostrar una remissió més tardana de la fava ocasionada per l'administració cutània d'histamina, com a signe d'una reduïda capacitat de degradar aquest compost [110]. Els mateixos resultats s'han observat en un estudi posterior publicat per Wagner i col. en el que van avaluar de nou aquesta prova cutània

com a test discriminatori de la intolerància a la histamina, obtenint, a més, una correlació entre el retard en la recuperació de la fava i una menor activitat DAO plasmàtica [111].

Durant els darrers anys s'estan invertint esforços per tal d'identificar un marcador no invasiu que permeti establir un criteri diagnòstic sòlid i clínicament irrefutable de la intolerància a la histamina per dèficit de DAO. En aquest sentit, l'origen genètic del dèficit de DAO fa que una de les possibles estratègies per al seu diagnòstic sigui la determinació dels polimorfismes genètics que caracteritzen a la població genèticament susceptible a la histamina [81,82]. Des de fa poc temps, existeix la possibilitat de realitzar un test genètic no invasiu capaç d'identificar quatre dels SNPs associats a una reduïda activitat DAO a partir d'una mostra sanguínia o de la mucosa oral. No obstant, calen encara més estudis per acabar de validar la seva utilitat diagnòstica.

Finalment, l'aplicació de la metabolòmica com a eina per a la identificació de biomarcadors del metabolisme de la histamina en orina també està sent avaluada com una possible nova estratègia de diagnòstic [112]. La hipòtesi és que les persones amb intolerància a la histamina podrien presentar un perfil d'excreció d'histamina i els seus metabòlits en orina diferent al de les persones sanes. Amb aquest objectiu, Comas-Basté i col. han proposat una aproximació cromatogràfica que permet determinar de manera ràpida i inequívoca els nivells urinaris d'histamina i el seu metabòlit metilat, la metilhistamina [112]. A continuació, es va realitzar un primer estudi pilot per avaluar la possible utilitat diagnòstica del perfil metabòlic de la histamina en orina en 32 pacients diagnosticats d'intolerància a la histamina i 55 individus sans com a grup control [113]. Els individus intolerants a la histamina van presentar un perfil metabòlic de la histamina en orina diferent al del grup control, caracteritzat per una reducció significativa dels nivells del seu principal metabolit, l'1-metilhistamina. Actualment, s'està treballant per validar la potencial utilitat diagnòstica d'aquest abordatge en un major nombre de pacients amb intolerància a la histamina, així com complementant el perfil d'excreció amb altres metabòlits de la histamina.

Tractament de la intolerància a la histamina

Dieta baixa en histamina

La dieta baixa o lliure de histamina ha sigut proposada com a principal estratègia pel tractament preventiu de la intolerància a la histamina [114]. Conceptualment, aquestes dietes exclouen un seguit d'aliments que es relacionen amb l'aparició de símptomes, principalment aquells que poden contenir nivells elevats d'aquesta amina [4,9]. No obstant, i com s'ha mencionat anteriorment, la histamina es troba àmpliament distribuïda en les diferents categories d'aliments i en concentracions molt variables, ja que múltiples factors influeixen en la seva acumulació [115]. En aliments frescos com el peix i la carn, i en alguns dels seus derivats, la seva presència es deu a una manca de frescor o una inadequada qualitat higiènica de les matèries primeres i/o processos d'elaboració. Per aquest motiu, en el marc d'una dieta baixa en histamina es poden consumir carn i peix sempre i quan la seva frescor estigui assegurada [115]. En canvi, els productes fermentats són sistemàticament exclosos d'aquestes dietes, ja que la probabilitat de trobar-hi histamina és elevada. Altres aliments com els espinacs, l'albergínia i els tomàquets també han d'evitar-se perquè freqüentment contenen histamina.

Per altra banda, hi ha certs aliments que, a priori, no contenen histamina però que els pacients els associen amb l'aparició de símptomes. En aquest cas, la presència d'altres amines biògenes que també son substrat de l'enzim DAO, com ara la putrescina i la cadaverina, pot explicar l'exclusió d'alguns d'aquests aliments, ja que, com ja s'ha comentat anteriorment, quantitats rellevants d'aquestes amines biògenes podrien actuar com a agents inhibidors de la degradació intestinal d'histamina per competència enzimàtica amb la DAO [1,60]. Així, els elevats nivells de putrescina en cítrics, soja, plàtans i fruits secs poden ser els responsables de l'aparició de símptomes derivats del seu consum [116]. Per últim, en aquestes dietes també s'eliminen certs aliments sense histamina i amb concentracions massa baixes d'altres amines biògenes com per justificar-ne l'exclusió. És el cas, per exemple, de la papaia, el kiwi, les maduixes, la pinya i la pruna, aliment que certs autors han descrit com a alliberadors d'histamina

endògena, encara que el mecanisme pel qual desenvolupen la seva acció encara no ha sigut elucidat [23,114].

És força evident que les recomanacions en el marc d'una dieta baixa en histamina esdevenen altament restrictives, atesa la gran quantitat d'aliments implicats. A més, la variabilitat en els nivells d'histamina i la falta de recomanacions de referència, fa que resulti complicat emetre recomanacions de consens i transmetre informació pràctica als pacients. De fet, l'any 2021 es va publicar un article en el que es revisaven críticament les dietes baixes en histamina descrites en la literatura científica en base als continguts d'histamina i altres amines biògenes dels aliments exclosos [114]. La primera conclusió va ser la notable falta de consens quant als aliments que s'exclouen en les diferents dietes revisades, essent els productes fermentats els únics que s'eliminaven en tots els casos. A més, es va comprovar que els aliments susceptibles de contenir histamina suposen únicament un 32% dels aliments exclosos. L'eliminació d'altres aliments que no tenen histamina es podria explicar perquè presenten un elevat contingut d'altres amines, principalment, putrescina.

Malgrat les discrepàncies en la composició de les dietes seguides, l'eficàcia de les dietes baixes en histamina ha estat demostrada en estudis clínics amb resultats favorables pel que fa a la millora o remissió total dels símptomes freqüentment associats a la intolerància a la histamina i al dèficit de DAO [69,75,78,80,94,117-128]. Al llarg de les darreres tres dècades s'han desenvolupat diversos estudis clínics centrats en avaluar l'efecte del seguiment d'una dieta baixa en histamina en l'evolució de diversos símptomes, principalment afeccions dermatològiques, gastrointestinals i neurològiques, i en alguns casos la seva combinació. Tot i que la major part dels estudis involucren un grup reduït de pacients (entre 10 i 157 pacients, depenent de l'estudi), els resultats obtinguts demostren una taxa d'eficàcia de la dieta que oscil·la entre el 33% i el 100%. Concretament, en 14 dels 15 estudis publicats es reporta una millora de la simptomatologia en més del 75% dels pacients que han seguit la dieta i només un únic treball no recull cap efecte beneficiós atribuïble al seguiment de la dieta. Per exemple, en l'estudi publicat l'any 2022 per Cucca i col. es descriu una millora mitjana del 40% en la severitat dels símptomes en 146 pacients amb intolerància a la histamina després de la intervenció di-

etètica. A més, aquesta millora en la simptomatologia va ser més gran en aquells individus amb un dèficit de l'enzim DAO [128].

Pel que fa a la durada del tractament dietètic, generalment és de 3-4 setmanes, i no s'aprecia una relació positiva entre una major durada i el percentatge d'èxit en la remissió de símptomes. Tanmateix, alguns dels estudis avaluen paral·lelament l'efecte de la dieta sobre altres variables, com ara els nivells d'histamina plasmàtica o l'activitat enzimàtica DAO en plasma [69,75,118,120,124,125]. Pel que fa a l'activitat DAO, alguns estudis han assenyalat un augment de l'activitat enzimàtica plasmàtica en més del 50% dels pacients després de la intervenció dietètica, si bé encara no s'ha suggerit cap hipòtesi explicativa [75,78,118,124]. Per contra, altres treballs no van reportar canvis en l'activitat DAO en sang [69,120,125]. La incongruència d'aquestes dades disponibles ressalta la necessitat de desenvolupar més estudis abans de poder extreure'n conclusions.

Suplementació exògena d'enzim DAO

En homologia al tractament actual per a la intolerància a la lactosa, s'ha proposat la possibilitat d'efectuar una suplementació oral amb enzim DAO exogen amb l'objectiu d'ajudar a degradar la histamina procedent de la dieta i millorar la qualitat de vida de les persones intolerants [4,129]. El fet d'aportar capacitat enzimàtica histaminasa permetria complementar la capacitat DAO intestinal i facilitaria el seguiment d'una dieta més laxa, permetent incorporar aliments amb una dosi d'histamina tolerable [9]. En aquest context, la Comissió Europea va donar llum verda a la comercialització d'aquest complement enzimàtic en l'actualització de la llista oficial de nous aliments (novel foods) de l'any 2017 en forma de complement alimentós i d'aliment per a usos mèdics especials destinats al maneig dietètic de pacients amb dèficit de DAO [130]. Específicament, la normativa europea autoritza la formulació d'extracte proteic de ronyó de porc encapsulat amb recobriment entèric per tal d'assegurar-ne la integritat en el seu pas per l'entorn gàstric [130].

El ronyó de porc és la principal font d'enzim DAO descrita a la literatura. Diversos estudis han demostrat la capacitat d'aquest producte

per a degradar histamina i altres amines biògenes in vitro [131-135]. En aquest sentit, s'ha reportat una àmplia variabilitat en la capacitat DAO dels extractes de ronyó porcí, depenent del grau de purificació de la matriu i/o el compost amino emprat com a substrat de la reacció [131-135]. De fet, molts d'aquests treballs buscaven la purificació selectiva de l'enzim DAO porcí per dissenyar biosensors pel bioreconeixement d'amines biògenes com indicadors de frescor en els aliments [136]. Però més recentment, s'han publicat alguns estudis centrats específicament en estudiar l'activitat DAO de l'extracte proteic de ronyó porcí per ser utilitzat com a ingredient actiu per a la formulació de complements alimentaris per al tractament preventiu de la intolerància a la histamina [132,133]. Per exemple, Comas-Basté i col. van estudiar l'activitat enzimàtica in vitro de diferents lots de producció d'extracte proteic de ronyó de porc i de complements alimentaris a base d'aquests ingredient, així com també la seva estabilitat al llarg del temps [132].

S'ha descrit una major capacitat catalítica dels enzims DAO d'origen vegetal a l'hora de degradar certs substrats amino en comparació amb els d'origen animal [132,137-139]. Específicament, s'han assenyalat els brots germinats d'alguns llegums comestibles com a fonts interessants d'enzim DAO. Resultats recents demostren que la germinació és un procés fisiològic capaç d'augmentar la capacitat enzimàtica DAO dels brots fins a 250 vegades en comparació amb les llavors no germinades [140]. Aquest fet podria estar associat a la importància del peròxid d'hidrogen, subproducte de la reacció de desaminació de la histamina, en el procés d'estructuració de la paret cel·lular, la lignificació i la mobilització de reserves durant la germinació de les llavors [141-144]. A més, s'ha pogut demostrar que la germinació dels llegums durant un període de 6-8 dies en foscor proporciona l'entorn òptim per a maximitzar l'activitat DAO d'aquesta matriu d'origen vegetal [140,145,146]. Des d'un punt de vista comercial, disposar d'una font vegetal d'aquest enzim amplia el target d'aquest nou aliment a la població vegetariana/vegana, així com a aquelles persones amb restriccions religioses sobre el consum de productes porcins. A més, l'obtenció de d'enzim DAO a partir de llegums suposa una pràctica alineada amb els Objectius de Desenvolupament Sostenible de l'agenda 2030 i sumaria un valor afegit a aquest aliment d'origen vegetal.

En l'actualitat, existeixen únicament 5 estudis d'intervenció que han assajat l'eficàcia clínica de la suplementació amb enzim DAO exogen en pacients amb símptomes d'intolerància a la histamina. Encara que és difícil comparar els diferents estudis, ja que difereixen en el disseny, la dosi de l'enzim, el temps d'intervenció i la forma de mesurar-ne l'eficàcia; tots apunten a l'efectivitat d'aquesta suplementació per a reduir l'aparició i la intensitat dels símptomes. Els estudis realitzats per Komericki i col., Manzotti i col. i Schnedl i col. van reportar una millora important en la intensitat o freqüència dels símptomes associats a la intolerància a la histamina (símptomes gastrointestinals, cardiovasculars, respiratoris, dermatològics i/o neurològics), encara que consideraven una població de dimensió reduïda (14, 28 i 39 pacients) i/o un temps d'intervenció limitat (de dues a quatre setmanes) [63,74,101]. Els assajos clínics desenvolupats per Yacoub i col. i Izquierdo-Casas i col. es van centrar en un únic trastorn relacionat amb la intolerància a la histamina (urticària crònica espontània i migranya, respectivament) [66,147]. Yacoub i col. van considerar 20 pacients amb urticària crònica espontània, que van mostrar una reducció significativa en la gravetat d'aquesta afecció cutània [147]. Pel que fa a la migranya, l'assaig clínic aleatoritzat doble cec realitzat per Izquierdo-Casas i col. va considerar un major nombre de pacients (100 pacients) i va mostrar una disminució estadísticament significativa en la durada dels atacs de dolor i absència d'efectes secundaris adversos [66]. No obstant això, els autors no van trobar diferències estadístiques en considerar altres variables d'estudi, com ara la freqüència i intensitat del dolor.

En general, malgrat els resultats prometedors obtinguts fins al moment, continua essent fonamental promoure estudis clínics més ambiciosos, amb un disseny experimental rigorós, períodes d'intervenció més llargs i una mostra adequadament dimensionada per tal de poder establir l'eficàcia clínica d'aquest tractament.

Perspectives de futur

D'ençà de l'aparició de les primeres referències científiques sobre la intolerància a la histamina ara fa més de 30 anys, l'interès de la comunitat científica envers aquesta intolerància alimentària ha crescut

de forma progressiva i, fins i tot, exponencial, tal com ho demostren les dades bibliomètriques recents. Actualment, és constant l'aparició de treballs científics en l'àmbit de la salut, la nutrició o la ciència i tecnologia dels aliments que van sumant evidències en el coneixement d'aquesta intolerància. No obstant, la novetat, complexitat i fins i tot controvèrsia que envolta aquest desordre, fa que sigui molt estimulant, a més de necessari, continuar investigant amb més i millors estudis que aprofundeixin en el seu coneixement i també en el desenvolupament de noves i millors estratègies per al seu diagnòstic i abordatge dietètic.

Referencies Bibliogràfiques

1. EFSA Panel on Biological Hazards (BIOHAZ) Scientific Opinion on risk based control of biogenic amine formation in fermented foods. EFSA J. 2011, 9, 1–93, doi:10.2903/j.efsa.2011.2393.
2. Agència de Salut Pública de Catalunya (Generalitat de Catalunya) Memòria anual sobre la situació de la seguretat alimentària a Catalunya, 2020; Barcelona, 2022.
3. Windaus, A.; Vogt, W. Synthese des Imidazolyl-äthylamins. Berichte der Dtsch. Chem. Gesellschaft 1907, 40, 3691–3695, doi:10.1002/cber.190704003164.
4. Comas-Basté O, Sánchez-Pérez S, Veciana-Nogués MT, Latorre-Moratalla M, Vidal-Carou M del C. Histamine Intolerance: The Current State of the Art. Biomolecules. 14 de agosto de 2020;10(8):1181. doi: 10.3390/biom10081181.
5. Dale, H.H.; Laidlaw, P.P. The physiological action of β-iminazolylethylamine. J. Physiol. 1910, 41, 318–344, doi:10.1113/jphysiol.1910.sp001406.
6. Tansey, E.M. The wellcome physiological research laboratories 1894-1904: The home office, pharmaceutical firms, and animal experiments. Med. Hist. 1989, 33, 1–41, doi:10.1017/S0025727300048894.
7. Riley, J.F. Histamine and Sir Henry Dale. Br. Med. J. 1965, 1,

1488–1490, doi:10.1136/bmj.1.5448.1488.

8. Panula, P.; Chazot, P.L.; Cowart, M.; Gutzmer, R.; Leurs, R.; Liu, W.L.S.; Stark, H.; Thurmond, R.L.; Haas, H.L. International union of basic and clinical pharmacology. XCVIII. histamine receptors. Pharmacol. Rev. 2015, 67, 601–655, doi:10.1124/pr.114.010249.

9. Maintz, L.; Novak, N. Histamine and histamine intolerance. Am J Clin Nutr 2007, 85, 1185–1196, doi:10.1093/ajcn/85.5.1185.

10. Worm, J.; Falkenberg, K.; Olesen, J. Histamine and migraine revisited: mechanisms and possible drug targets. J. Headache Pain 2019, 20, 30, doi:10.1186/s10194-019-0984-1.

11. Simons, F.E.R.; Simons, K.J. Histamine and H1-antihistamines: Celebrating a century of progress. J. Allergy Clin. Immunol. 2011, 128, 1139–1150, doi:10.1016/j.jaci.2011.09.005.

12. Schwelberger, H.G.; Feurle, J.; Houen, G. Mapping of the binding sites of human diamine oxidase (DAO) monoclonal antibodies. Inflamm. Res. 2018, 67, 245–253, doi:10.1007/s00011-017-1118-3.

13. Finney, J.; Moon, H.J.; Ronnebaum, T.; Lantz, M.; Mure, M. Human copper-dependent amine oxidases. Arch. Biochem. Biophys. 2014, 546, 19–32, doi:10.1016/j.abb.2013.12.022.

14. Kovacova-Hanuskova, E.; Buday, T.; Gavliakova, S.; Plevkova, J. Histamine, histamine intoxication and intolerance. Allergol. Immunopathol. (Madr). 2015, 43, 498–506, doi:10.1016/j.aller.2015.05.001.

15. Boehm, T.; Reiter, B.; Ristl, R.; Petroczi, K.; Sperr, W.; Stimpfl, T.; Valent, P.; Jilma, B. Massive release of the histamine-degrading enzyme diamine oxidase during severe anaphylaxis in mastocytosis patients. Allergy Eur. J. Allergy Clin. Immunol. 2019, 74, 583–593, doi:10.1111/all.13663.

16. Elsenhans, B.; Hunder, G.; Strugala, G.; Schümann, K. Longitudinal pattern of enzymatic and absorptive functions in the small intestine of rats after short-term exposure to dietary cadmium chloride. Arch. Environ. Contam. Toxicol. 1999, 36, 341–346, doi:10.1007/s002449900480.

17. McGrath, A.P.; Hilmer, K.M.; Collyer, C.A.; Shepard, E.M.; Elmore, B.O.; Brown, D.E.; Dooley, D.M.; Guss, J.M. Structure and inhibition of human diamine oxidase. Biochemistry 2009, 48, 9810–9822, doi:10.1021/bi9014192.

18. Smolinska, S.; Jutel, M.; Crameri, R.; O'Mahony, L. Histamine and gut mucosal immune regulation. Allergy 2014, 69, 273–281, doi:10.1111/all.12330.

19. Schink, M.; Konturek, P.C.; Tietz, E.; Dieterich, W.; Pinzer, T.C.; Wirtz, S.; Neurath, M.F.; Zopf, Y. Microbial patterns in patients with histamine intolerance. J. Physiol. Pharmacol. 2018, 69, 579–593, doi:10.26402/jpp.2018.4.09.

20. Sjaastad, Ö. V. Potentiation by aminoguanidine of the sensitivity of sheep to histamine given by mouth. Effect of aminoguanidine on the urinary excretion of endogenous histamine. Q. J. Exp. Physiol. Cogn. Med. Sci. 1967, 52, 319–330, doi:10.1113/expphysiol.1967.sp001918.

21. Sattler, J.; Häfner, D.; Klotter, H.J.; Lorenz, W.; Wagner, P.K. Food-induced histaminosis as an epidemiological problem: Plasma histamine elevation and haemodynamic alterations after oral histamine administration and blockade of diamine oxidase (DAO). Agents Actions 1988, 23, 361–365, doi:10.1007/BF02142588.

22. Klocker, J.; Mätzler, S.A.; Huetz, G.N.; Drasche, A.; Kolbitsch, C.; Schwelberger, H.G. Synthesis, metabolism and release of histamine. Expression of histamine degrading enzymes in porcine tissues. Inflamm. Res. 2005, 54, S54–S57, doi:10.1007/s00011-004-0425-7.

23. Vlieg-Boerstra, B.J.; van der Heide, S.; Oude Elberink, J.N.G.; Kluin-Nelemans, J.C.; Dubois, A.E.J. Mastocytosis and adverse reactions to biogenic amines and histamine-releasing foods: what is the evidence? Neth. J. Med. 2005, 63, 244–9.

24. Comas-Basté, O.; Latorre-Moratalla, ML.; Sánchez-Pérez, S.; Veciana-Nogués, M.T.; Vidal-Carou, MC. Histamine and Other Biogenic Amines in Food. From Scombroid Poisoning to Histamine Intolerance. In Biogenic Amines; Proestos, C., Ed.; IntechOpen, 2019.

25. Bover-Cid, S.; Latorre-Moratalla, M.L.; Veciana-Nogués, M.T.; Vidal-Carou, M.C. Processing Contaminants: Biogenic Amines. In Encyclopedia of Food Safety; Motarjemi, Y., Moy, G., Todd, E., Eds.; Academic Press, 2014; Vol. 2, pp. 381–391 ISBN 9780123786128.

26. Gardini, F.; Özogul, Y.; Suzzi, G.; Tabanelli, G.; Özogul, F. Technological factors affecting biogenic amine content in foods: A review. Front. Microbiol. 2016, 7, doi:10.3389/fmicb.2016.01218.

27. Vidal-Carou, M.C.; Veciana-Nogués, M.T.; Latorre-Moratalla, M.L.; Bover-Cid, S. Biogenic Amines: Risks and Control. In Handbook of Fermented Meat and Poultry; Toldrá, F., Hui, Y., Astiasarán, I., Sebranek, J., Talon, R., Eds.; John Wiley & Sons, Ltd: Oxford, 2014; pp. 413–428 ISBN 9781118522653.

28. Abee, T.; Wouters, J.A. Microbial stress response in minimal processing. Int. J. Food Microbiol. 1999, 50, 65–91, doi:10.1016/s0168-1605(99)00078-1.

29. Linares, D.M.; MartÍn, M.C.; Ladero, V.; Alvarez, M.A.; Fernández, M. Biogenic amines in dairy products. Crit. Rev. Food Sci. Nutr. 2011, 51, 691–703, doi:10.1080/10408398.2011.582813.

30. Hungerford, J.M. Scombroid poisoning: A review. Toxicon 2010, 56, 231–243, doi:10.1016/j.toxicon.2010.02.006.

31. Biji, K.B.; Ravishankar, C.N.; Venkateswarlu, R.; Mohan, C.O.; Gopal, T.K.S. Biogenic amines in seafood: a review. J. Food Sci. Technol. 2016, 53, 2210–2218, doi:10.1007/s13197-016-2224-x.

32. Ladero, V.; Calles-Enriquez, M.; Fernandez, M.; A. Alvarez, M. Toxicological Effects of Dietary Biogenic Amines. Curr. Nutr. Food Sci. 2010, 6, 145–156, doi:10.2174/157340110791233256.

33. Chong, C.Y.; Bakar, F.A.; Abdul Rahman, R.; Bakar, J.; Mahyudin, N.A. The effects of food processing on biogenic amines formation. Int. Food Res. J. 2011, 18, 867–876.

34. Naila, A.; Flint, S.; Fletcher, G.C.; Bremer, P.J.; Meerdink, G. Histamine stability in Rihaakuru at -80, 4 and 30 °C. Food Chem.

2012, 135, 1226–1229, doi:10.1016/j.foodchem.2012.05.066.

35. Jiang, Q.-Q.; Dai, Z.-Y.; Zhou, T.; Wu, J.-J.; Bu, J.-Z.; Zheng, T.-L. Histamine production and bacterial growth in mackerel (Pneumatophorus japonicus) during storage. J. Food Biochem. 2013, 37, 246–253, doi:10.1111/jfbc.12021.

36. Naila, A.; Flint, S.; Fletcher, G.; Bremer, P.; Meerdink, G. Control of biogenic amines in food - Existing and emerging approaches. J. Food Sci. 2010, 75, R139–R150, doi:10.1111/j.1750-3841.2010.01774.x.

37. Latorre-Moratalla, M.L.; Comas-Basté, O.; Bover-Cid, S.; Vidal-Carou, M.C. Tyramine and Histamine Risk Assessment Related to Consumption of Dry Fermented Sausages by the Spanish Population. Food Chem Toxicol. 2017, 99, 78–85, doi:10.1016/j.fct.2016.11.011.

38. Świder O, Roszko MŁ, Wójcicki M. The inhibitory effects of plant additives on biogenic amine formation in fermented foods – a review. Critical Reviews in Food Science and Nutrition. 2023;0(0):1-26.

39. Alvarez, M.A.; Moreno-Arribas, M.V. The problem of biogenic amines in fermented foods and the use of potential biogenic amine-degrading microorganisms as a solution. Trends Food Sci. Technol. 2014, 39, 146–155, doi:10.1016/j.tifs.2014.07.007.

40. Moniente M, García-Gonzalo D, Llamas-Arriba MG, Virto R, Ontañón I, Pagán R, et al. Potential of histamine-degrading microorganisms and diamine oxidase (DAO) for the reduction of histamine accumulation along the cheese ripening process. Food Research International. 1 de octubre de 2022;160:111735.

41. Herrero-Fresno, A., Martínez, N., Sánchez-Llana, E., Díaz, M., Fernández, M., Martin, M.C., Ladero, V., Alvarez, M.A. Lactobacillus casei strains isolated from cheese reduce biogenic amine accumulation in an experimental model. Int J Food Microbiol, 2012, 157, 297-304. doi: 10.1016/j.ijfoodmicro.2012.06.002.

42. Taylor, S.L. Histamine poisoning associated with fish, cheese, and other foods; World Health Organization Press: Geneve,

1985; Vol. 46;.

43. Legroux, R.; Levaditi, J.; Segond, L. Methode de mise en evidence de l'histamine dans les aliments causes d'intoxications collectives a l'aide de l'inoculation au cobaye. C. R. Biol. 1946, 140, 863–864.

44. Legroux, R.; Levaditi, J.; Bouidin, G.; Bovet, D. Intoxications histaminiques collectives consecutives a l'ingestion de thon frais. Presse Med. 1964, 54, 545–546.

45. Colombo, F.M.; Cattaneo, P.; Confalonieri, E.; Bernardi, C. Histamine food poisonings: A systematic review and meta-analysis. Crit. Rev. Food Sci. Nutr. 2018, 58, 1131–1151, doi:10.1080/10408398.2016.1242476.

46. FAO/WHO (Food and Agriculture Organization of the United Nations/World Health Organization) Histamine in Salmonids. Joint FAO/WHO literature review; World Health Organization: Geneva, 2018; ISBN 9789241514439.

47. Lehane, L.; Olley, J. Histamine fish poisoning revisited. Int. J. Food Microbiol. 2000, 58, 1–37, doi:10.1016/S0168-1605(00)00296-8.

48. Feng, C.; Teuber, S.; Gershwin, M.E. Histamine (Scombroid) Fish Poisoning: a Comprehensive Review. Clin. Rev. Allergy Immunol. 2016, 50, 64–69, doi:10.1007/s12016-015-8467-x.

49. European Food Safety Authority (EFSA) Assessment of the incidents of histamine intoxication in some EU countries. Technical report. EFSA Support. Publ. 2017, 14, 1–37, doi:10.2903/sp.efsa.2017.en-1301.

50. EFSA and ECDC (European Food Safety Authority and European Centre forDisease Prevention and Control), 2022. The European Union One Health 2021 Zoonoses Report. EFSA-Journal 2022;20(12):7666, 273 pp.https://doi.org/10.2903/j.efsa.2022.7666.

51. Rauscher-Gabernig, E.; Grossgut, R.; Bauer, F.; Paulsen, P. Assessment of alimentary histamine exposure of consumers in Austria and development of tolerable levels in typical foods. Food Control 2009, 20, 423–429, doi:10.1016/j.

foodcont.2008.07.011.

52. Van Gelderen, C.E.M.; Savelkoul, T.J.F.; van Ginkel, L.A.; van Dokkum, W. The effects of histamine administered in fish samples to healthy volunteers. Clin. Toxicol. 1992, 30, 585–596, doi:10.3109/15563659209017944.

53. Lüthy, J.; Schlatter, C. Biogene Amine in Lebensmitteln: Zur Wirkung von Histamin, Tyramin und Phenylethylamin auf den Menschen. Z. Lebensm. Unters. Forsch. 1983, 177, 439–443, doi:10.1007/BF01409672.

54. Motil, K.J.; Scrimshaw, N.S. The role of exogenous histamine in scombroid poisoning. Toxicol. Lett. 1979, 3, 219–223, doi:10.1016/0378-4274(79)90037-7.

55. Wöhrl, S.; Hemmer, W.; Focke, M.; Rappersberger, K.; Jarisch, R. Histamine intolerance-like symptoms in healthy volunteers after oral provocation with liquid histamine. Allergy Asthma Proc. 2004, 25, 305–311.

56. Wantke, F.; Gotz, M.; Jarisch, R. The red wine provocation test: Intolerance to histamine as a model for food intolerance. Allergy Proc. 1994, 15, 27–32, doi:10.2500/108854194778816599.

57. FAO/WHO (Food and Agriculture Organization of the United Nations/World Health Organization) Public Health Risks of Histamine and other Biogenic Amines from Fish and Fishery Products. Meeting report; World Health Organization: Rome, 2013;

58. European Commission Regulation 2073/2005/EC. Microbiological criteria for foodstuffs. Off. J. Eur. Union 2005, 338, 1–26.

59. Food and Drug Administration Fish and Fishery Products Hazards and Controls Guidance; 4th ed.; U.S. Department of Health and Human Services: Gainesville, 2020;

60. Sánchez-Pérez S, Comas-Basté O, Costa-Catala J, Iduriaga-Platero I, Veciana-Nogués MT, Vidal-Carou MC, Latorre-Moratalla ML. 2022. The rate of histamine degradation by diamine oxidase is compromised by other biogenic amines. Front Nutr, 9:897028. doi:10.3389/fnut.2022.897028

61. Taylor, S.L.; Stratton, J.E.; Nordlee, J.A. Histamine poisoning (scombroid fish poisoning): An allergy-like intoxication. Clin.

Toxicol. 1989, 27, 225–240, doi:10.3109/15563658908994420.

62. Blakesley, M.L. Scombroid poisoning: prompt resolution of symptoms with cimetidine. Ann. Emerg. Med. 1983, 12, 104–6, doi:10.1016/s0196-0644(83)80386-2.

63. Schnedl, W.J.; Lackner, S.; Enko, D.; Schenk, M.; Holasek, S.J.; Mangge, H. Evaluation of symptoms and symptom combinations in histamine intolerance. Intest. Res. 2019, 17, 427–433, doi:10.5217/ir.2018.00152.

64. Pinzer, T.C.; Tietz, E.; Waldmann, E.; Schink, M.; Neurath, M.F.; Zopf, Y. Circadian profiling reveals higher histamine plasma levels and lower diamine oxidase serum activities in 24% of patients with suspected histamine intolerance compared to food allergy and controls. Allergy Eur. J. Allergy Clin. Immunol. 2018, 73, 949–957, doi:10.1111/all.13361.

65. Klocker, J.; Perkmann, R.; Klein-Weigel, P.; Mörsdorf, G.; Drasche, A.; Klingler, A.; Fraedrich, G.; Schwelberger, H.G. Continuous administration of heparin in patients with deep vein thrombosis can increase plasma levels of diamine oxidase. Vascul. Pharmacol. 2004, 40, 293–300, doi:10.1016/j.vph.2004.02.002.

66. Izquierdo-Casas, J.; Comas-Basté, O.; Latorre-Moratalla, M.L.; Lorente-Gascón, M.; Duelo, A.; Soler-Singla, L.; Vidal-Carou, M.C. Diamine oxidase (DAO) supplement reduces headache in episodic migraine patients with DAO deficiency: A randomized double-blind trial. Clin. Nutr. 2019, 38, 152–158, doi:10.1016/j.clnu.2018.01.013.

67. García-Martín, E.; Ayuso, P.; Martínez, C.; Agúndez, J.A.G. Improved analytical sensitivity reveals the occurrence of gender-related variability in diamine oxidase enzyme activity in healthy individuals. Clin. Biochem. 2007, 40, 1339–1341, doi:10.1016/j.clinbiochem.2007.07.019.

68. Hamada, Y.; Shinohara, Y.; Yano, M.; Yamamoto, M.; Yoshio, M.; Satake, K.; Toda, A.; Hirai, M.; Usami, M. Effect of the menstrual cycle on serum diamine oxidase levels in healthy women. Clin. Biochem. 2013, 46, 99–102, doi:10.1016/j.clinbiochem.2012.10.013.

69. Guida, B.; De Martino, C.D.; De Martino, S.D.; Tritto, G.; Patella, V.; Trio, R.; D'Agostino, C.; Pecoraro, P.; D'Agostino, L. Histamine plasma levels and elimination diet in chronic idiopathic urticaria. Eur. J. Clin. Nutr. 2000, 54, 155–8.

70. Enko, D.; Meinitzer, A.; Mangge, H.; Kriegshaüser, G.; Halwachs-Baumann, G.; Reininghaus, E.Z.; Bengesser, S.A.; Schnedl, W.J. Concomitant Prevalence of Low Serum Diamine Oxidase Activity and Carbohydrate Malabsorption. Can. J. Gastroenterol. Hepatol. 2016, 2016, 1–4, doi:10.1155/2016/4893501.

71. Honzawa, Y.; Nakase, H.; Matsuura, M.; Chiba, T. Clinical significance of serum diamine oxidase activity in inflammatory bowel disease: Importance of evaluation of small intestinal permeability. Inflamm. Bowel Dis. 2011, 17, 23–25, doi:10.1002/ibd.21588.

72. Kacik, J.; Wróblewska, B.; Lewicki, S.; Zdanowski, R.; Kalicki, B. Serum diamine oxidase in pseudoallergy in the pediatric population. Adv. Exp. Med. Biol. 2018, 1039, 35–44, doi:10.1007/5584_2017_81.

73. Kamei, H.; Hachisuka, T.; Nakao, M.; Takagi, K. Quick recovery of serum diamine oxidase activity in patients undergoing total gastrectomy by oral enteral nutrition. Am. J. Surg. 2005, 189, 38–43, doi:10.1016/j.amjsurg.2004.03.015.

74. Komericki, P.; Klein, G.; Reider, N.; Hawranek, T.; Strimitzer, T.; Lang, R.; Kranzelbinder, B.; Aberer, W. Histamine intolerance: Lack of reproducibility of single symptoms by oral provocation with histamine: A randomised, double-blind, placebo-controlled cross-over study. Wien. Klin. Wochenschr. 2011, 123, 15–20, doi:10.1007/s00508-010-1506-y.

75. Maintz, L.; Benfadal, S.; Allam, J.P.; Hagemann, T.; Fimmers, R.; Novak, N. Evidence for a reduced histamine degradation capacity in a subgroup of patients with atopic eczema. J. Allergy Clin. Immunol. 2006, 117, 1106–1112, doi:10.1016/j.jaci.2005.11.041.

76. Miyoshi, J.; Miyamoto, H.; Goji, T.; Taniguchi, T.; Tomonari, T.; Sogabe, M.; Kimura, T.; Kitamura, S.; Okamoto, K.; Fujino, Y.; et al. Serum diamine oxidase activity as a predictor of gas-

trointestinal toxicity and malnutrition due to anticancer drugs. J. Gastroenterol. Hepatol. 2015, 30, 1582–1590, doi:10.1111/jgh.13004.

77. Miyoshi, M.; Ueno, M.; Matsuo, M.; Hamada, Y.; Takahashi, M.; Yamamoto, M.; Yamamoto, I.; Mikajiri, R.; Tabuchi, S.; Wakida, K.; et al. Effect of dietary fatty acid and micronutrient intake/energy ratio on serum diamine oxidase activity in healthy women. Nutrition 2017, 39–40, 67–70, doi:10.1016/j.nut.2017.03.004.

78. Mušič, E.; Korošec, P.; Šilar, M.; Adamič, K.; Košnik, M.; Rijavec, M. Serum diamine oxidase activity as a diagnostic test for histamine intolerance. Wien. Klin. Wochenschr. 2013, 125, 239–243, doi:10.1007/s00508-013-0354-y.

79. Töndury, B.; Wüthrich, B.; Schmid-Grendelmeier, P.; Seifert, B.; Ballmer-Weber, B. Histamine intolerance: Is the determination of diamine oxidase activity in the serum useful in routine clinical practice? Allergologie 2008, 31, 350–356.

80. Rosell-Camps, A.; Zibetti, S.; Pérez-Esteban, G.; Vila-Vidal, M.; Ramis, L.F.; García-Teresa-García, E.; Ferrés-Ramis, L.; García-Teresa-García, E. Intolerancia a la histamina como causa de síntomas digestivos crónicos en pacientes pediátricos. Rev. Esp. Enfermedades Dig. 2013, 105, 201–207, doi:10.4321/S1130-01082013000400004.

81. Ayuso, P.; García-Martín, E.; Martínez, C.; Agúndez, J.A.G. Genetic variability of human diamine oxidase: Occurrence of three nonsynonymous polymorphisms and study of their effect on serum enzyme activity. Pharmacogenet. Genomics 2007, 17, 687–693, doi:10.1097/FPC.0b013e328012b8e4.

82. Maintz, L.; Yu, C.F.; Rodríguez, E.; Baurecht, H.; Bieber, T.; Illig, T.; Weidinger, S.; Novak, N. Association of single nucleotide polymorphisms in the diamine oxidase gene with diamine oxidase serum activities. Allergy Eur. J. Allergy Clin. Immunol. 2011, 66, 893–902, doi:10.1111/j.1398-9995.2011.02548.x.

83. García-Martín, E.; Martínez, C.; Serrador, M.; Alonso-Navarro, H.; Ayuso, P.; Navacerrada, F.; Agúndez, J.A.G.G.; Jiménez-Jiménez, F.J. Diamine oxidase rs10156191 and rs2052129 va-

riants are associated with the risk for migraine. Headache 2015, 55, 276–286, doi:10.1111/head.12493.

84. García-Martín, E.; Navarro-Muñoz, S.; Amo, G.; Rodriguez, C.; Serrador, M.; Alonso-Navarro, H.; Calleja, M.; Turpín-Fenoll, L.; Recio-Bermejo, M.; García-Ruiz, R.et al.; Jiménez-Jiménez, F. J. Increased serum diamine oxidase activity in non-allergic patients with migraine. Eur J clinical Invest, 2022, 52(6), e13757. https://doi.org/10.1111/eci.13757

85. Kaur, S.; Ali, A.; Siahbalaei, Y.; Ahmad, U.; Nargis, F.; Pandey, A.K.; Singh, B. Association of Diamine oxidase (DAO) variants with the risk for migraine from North Indian population. Meta Gene 2019, doi:10.1016/j.mgene.2019.100619.

86. Hrubisko, M.; Danis, R.; Huorka, M.; Wawruch, M. Histamine Intolerance — The More We Know the Less We Know . Nutrients 2021, 13, 2228, doi:10.3390/nu13072228.

87. Fukudome, I.; Kobayashi, M.; Dabanaka, K.; Maeda, H.; Okamoto, K.; Okabayashi, T.; Baba, R.; Kumagai, N.; Oba, K.; Fujita, M.; et al. Diamine oxidase as a marker of intestinal mucosal injury and the effect of soluble dietary fiber on gastrointestinal tract toxicity after intravenous 5-fluorouracil treatment in rats. Med. Mol. Morphol. 2014, 47, 100–107, doi:10.1007/s00795-013-0055-7.

88. Enko, D.; Kriegshäuser, G.; Halwachs-Baumann, G.; Mangge, H.; Schnedl, W.J. Serum diamine oxidase activity is associated with lactose malabsorption phenotypic variation. Clin. Biochem. 2017, 50, 50–53, doi:10.1016/j.clinbiochem.2016.08.019.

89. Schnedl, W.J.; Lackner, S.; Enko, D.; Schenk, M.; Mangge, H.; Holasek, S.J. Non-celiac gluten sensitivity: people without celiac disease avoiding gluten—is it due to histamine intolerance? Inflamm. Res. 2018, 67, 279–284, doi:10.1007/s00011-017-1117-4.

90. Griauzdaitė, K.; Maselis, K.; Žvirblienė, A.; Vaitkus, A.; Jančiauskas, D.; Banaitytė-Baleišienė, I.; Kupčinskas, L.; Rastenytė, D. Associations between migraine, celiac disease, non-celiac gluten sensitivity and activity of diamine oxidase. Med. Hypotheses 2020, 142, 109738, doi:10.1016/j.

mehy.2020.109738.

91. Sattler, J, Hesterberg, R, Lorenz, W, Schmidt, U, Crombach, M, Stahlknecht, CD. Inhibition of human and canine diamine oxidase by drugs used in an intensive care unit: relevance for clinical side effects?. Agents & actions, 1985, 16, 91–94.

92. Sattler, J, Lorenz, W. Intestinal diamine oxidase and enteral-induced histaminosis: estudies on three prognostic variables in an epidemiological model. Part of the Journal of Neural Transmission book series (Neural Suppl, 32), 1990.

93. Wantke, F Proud, D Siekierski, E Kagey-Sobotka A. Daily variations of serum diamine oxidase and the influence of H1 and H2 blockers: A critical approach to routine diamine oxidase assessment. Inflamm. Res., 1998, 47, 396–400.

94. Wah Yee, S, Lin, L, Merski, M., Keiser, MJ, Gupta, A,. Zhang, Y., Chien, HC.,Shoichet, BK., Giacomini, KM. Prediction ad validation of enzyme and transporter off-target for metformin. J. Phar. Pharmacodyn, 2015, 42, 463–475.

95. Mou, Z.; Yang, Y.; Hall, A.B.; Jiang, X. The Taxonomic Distribution of Histamine-Secreting Bacteria in the Human Gut Microbiome. BMC Genom 2021, 22, doi:10.1186/s12864-021-08004-3.

96. Sánchez-Pérez S, Comas-Basté O, Duelo A, Veciana-Nogués MT, Berlanga M, Latorre-Moratalla ML y Vidal-Carou MC. 2022. Intestinal dysbiosis in patients with histamine intolerance. Nutrients, 14:1774. DOI:10.3390/nu14091774

97. Sánchez-Pérez S, Comas-Basté O, Duelo A, Veciana-Nogués MT, Berlanga M, Latorre-Moratalla ML, Vidal-Carou MC. 2022. The dietary treatment of histamine intolerance reduces the abundance of some histamine-secreting bacteria of the gut microbiota in histamine intolerant women. A pilot study. Front Nutr, 9:1018463. DOI:10.3389/fnut.2022.1018463.

98. Tuck, C.J.; Biesiekierski, J.R.; Schmid-Grendelmeier, P.; Pohl, D. Food Intolerances. Nutrients 2019, 11, doi:10.3390/nu11071684.

99. Reese, I.; Ballmer-Weber, B.; Beyer, K.; Dölle-Bierke, S.; Klei-

ne-Tebbe, J.; Klimek, L.; et al. Guideline on Management of Suspected Adverse Reactions to Ingested Histamine - Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI), the Society for Pediatric Allergology and Environmental Medicine (GPA), the Medical Association of German Allergologists (AeDA) as Well as the Swiss Society for Allergology and Immunology (SGAI) and the Austrian Society for Allergology and Immunology (ÖGAI). Allergol Select 2021, 5, 305–314, doi:10.5414/alx02269e.

100. Schuppan, D.; Gisbert-Schuppan, K. Lactose, Fructose and Histamine Intolerance: Over-Diagnosed and Overrated. In Wheat Syndromes; Schuppan, D., Gisbert-Schuppan, K., Eds.; Springer International Publishing: Cham, 2019; pp. 93–96 ISBN 9783030190231.

101. Manzotti, G.; Breda, D.; Di Gioacchino, M.; Burastero, S.E. Serum diamine oxidase activity in patients with histamine intolerance. Int. J. Immunopathol. Pharmacol. 2016, 29, 105–111, doi:10.1177/0394632015617170.

102. Kofler, H.; Aberer, W.; Deibl, M.; Hawranek, T.; Klein, G.; N, R.; N, F.; Aberer, W.; Deibl, M.; Hawranek, T.; et al. Diamine oxidase (DAO) serum activity: Not a useful marker for diagnosis of histamine intolerance. Allergologie 2009, 32, 105–109, doi:10.5414/ALP32105.

103. Schnoor, H.S.J.; Mosbech, H.; Skov, P.S.; Poulsen, L.K.; Jensen, B.M. Diamine oxidase determination in serum. Low assay reproducibility and misdassification of healthy subjects. Allergo J. 2013, 22, 108–111, doi:10.1007/s15007-013-0063-x.

104. Arih, k.; Đord¯evic´, N.; Košnik, M.; Rijavec. M. Evaluation of Serum Diamine Oxidase as a Diagnostic Test for Histamine Intolerance. Nutrients 2023 15, 4246. https://doi.org/10.3390/nu15194246

105. Kuefner, M.A.; Schwelberger, H.G.; Hahn, E.G.; Raithel, M. Decreased histamine catabolism in the colonic mucosa of patients with colonic adenoma. Dig. Dis. Sci. 2008, 53, 436–442, doi:10.1007/s10620-007-9861-x.

106. Kuefner, M.A.; Schwelberger, H.G.; Weidenhiller, M.; Hahn,

E.G.; Raithel, M. Both catabolic pathways of histamine via histamine-N-melhyl-transferase and diamine oxidase are diminished in the colonic mucosa of patients with food allergy. Inflamm. Res. 2004, 53, doi:10.1007/s00011-003-0314-5.

107. Lessof, M.H.; Gant V.; Hinuma, K.; Murphy, G.M.; Dowling, R.H. Recurrent urticaria and reduced diamine oxidase activity. Clin. Exp. Allergy 1990, 20, 373–376, doi:10.1111/j.1365-2222.1990.tb02796.x.

108. Raithel, M.; Küfner, M.; Ulrich, P.; Hahn, E.G. The involvement of the histamine degradation pathway by diamine oxidase in manifest gastrointestinal allergies. Inflamm. Res. 1999, 48, 75–76, doi:10.1007/s000110050414.

109. Kuefner, M.A.; Schwelberger, H.G.; Ulrich, P.; Hahn, E.G.; Raithel, M. Total histamine degradation capacity (THDC) as an important biological marker of histamine metabolism in human colonic mucosa. Inflamm. Res. 2002, 51, 87–88, doi:10.1007/pl00022461.

110. Kofler, L.; Ulmer, H.; Kofler, H. Histamine 50-Skin-Prick Test: A Tool to Diagnose Histamine Intolerance. ISRN Allergy 2011, 2011, 1–5, doi:10.5402/2011/353045.

111. Wagner, A.; Buczyłko, K.; Zielińska-Bliźniewska, H.; Wagner, W. Impaired resolution of wheals in the skin prick test and low diamine oxidase blood level in allergic patients. Postep. Dermatologii i Alergol. 2019, 36, 538–543, doi:10.5114/ada.2019.89504.

112. Comas-Basté O., Latorre-Moratalla M.L., Bernacchia R., Veciana-Nogués M.T., Vidal-Carou M.C. New approach for the diagnosis of histamine intolerance based on the determination of histamine and methylhistamine in urine. J. Pharm. Biomed. Anal. 2017, 145:379–385. doi: 10.1016/j.jpba.2017.06.029

113. Sánchez-Pérez S, Celorio-Sardà R, Comas-Basté O, Veciana-Nogués MT, Latorre-Moratalla ML, Vidal-Carou MC.. 1-methylhistamine as urinary biomarker of histamine intolerance. A pilot study. Front Nutr. 2022, 9, 973682. doi:10.3389/fnut.2022.973682.

114. Sánchez-Pérez S, Comas-Basté O, Veciana-Nogués MT, Lator-

re-Moratalla ML, Vidal-Carou MC. 2021. Low-histamine diets: Is the exclusion of foods justified by their histamine content? Nutrients, 13:1395. doi:10.3390/nu13051395.

115. Vidal-Carou, M.C.; Veciana-Nogués, M.T.; Latorre-Moratalla, M.L. Intolerancia a la histamina e hipersensibilidad a aditivos alimentarios. In Nutrición y dietética clínica; Salas-Salvadó, J., Bonadai Sanjaume, A., Trallero-Casañas, R., Saló i Solà, M.E., Burgos-Peláez, R., Eds.; Elsevier: Barcelona, 2019; pp. 535–540 ISBN 9788491133032.

116. Sánchez-Pérez, S.; Comas-Basté, O.; Rabell-González, J.; Veciana-Nogués, M.; Latorre-Moratalla, M.; Vidal-Carou, M. Biogenic Amines in Plant-Origin Foods: Are They Frequently Underestimated in Low-Histamine Diets? Foods 2018, 7, 205, doi:10.3390/foods7120205.

117. Siebenhaar, F.; Melde, A.; Magerl, M.; Zuberbier, T.; Church, M.K.; Maurer, M. Histamine intolerance in patients with chronic spontaneous urticaria. J. Eur. Acad. Dermatology Venereol. 2016, 30, 1774–1777, doi:10.1111/jdv.13778.

118. Lackner, S.; Malcher, V.; Enko, D.; Mangge, H.; Holasek, S.J.; Schnedl, W.J. Histamine-reduced diet and increase of serum diamine oxidase correlating to diet compliance in histamine intolerance. Eur. J. Clin. Nutr. 2019, 73, 102–104, doi:10.1038/s41430-018-0260-5.

119. Park, C.; Park, C.; Choi, J.; Lee, H. A study of elimination diet for chronic idiopathic urticaria in Korea. J. Am. Acad. Dermatol. 2008, 58, AB38, doi:10.1016/j.jaad.2007.10.180.

120. Wagner, N.; Dirk, D.; Peveling-Oberhag, A.; Reese, I.; Rady-Pizarro, U.; Mitzel, H.; Staubach, P. A Popular myth – low-histamine diet improves chronic spontaneous urticaria – fact or fiction? J. Eur. Acad. Dermatology Venereol. 2017, 31, 650–655, doi:10.1111/jdv.13966.

121. Worm, M.; Fiedler, E.M.; Dölle, S.; Schink, T.; Hemmer, W.; Jarisch, R.; Zuberbier, T. Exogenous histamine aggravates eczema in a subgroup of patients with atopic dermatitis. Acta Derm. Venereol. 2009, 89, 52–56, doi:10.2340/00015555-0565.

122. Cho, H.J.; Cho, S.I.; Kim, H.O.; Park, C.W.; Lee, C.H. Lack of association of plasma histamine with diamine oxidase in chronic idiopathic urticaria. Ann. Dermatol. 2013, 25, 189–195, doi:10.5021/ad.2013.25.2.189.

123. Hoffmann, K.M.; Gruber, E.; Deutschmann, A.; Jahnel, J.; Hauer, A.C. Histamine intolerance in children with chronic abdominal pain. Arch. Dis. Child. 2013, 98, 832–833, doi:10.1136/archdischild-2013-305024.

124. Steinbrecher, I.; Jarisch, R. Histamin und kopfschmerz. Allergologie 2005, 28, 85–91, doi:10.5414/alp28085.

125. Son, J.H.; Chung, B.Y.; Kim, H.O.; Park, C.W. A histamine-free diet is helpful for treatment of adult patients with chronic spontaneous urticaria. Ann. Dermatol. 2018, 30, 164–172, doi:10.5021/ad.2018.30.2.164.

126. Wantke, F.; M., G.; Jarisch, R. Histamine-free diet: treatment of choice for histamine-induced food intolerance and supporting treatment for chronical headaches. Clin. Exp. Allergy Exp. Allergy 1993, 23, 982–985, doi:10.1111/j.1365-2222.1993.tb00287.x.

127. Vassilopoulou, E.; Konstantinou, G.N.; Dimitriou, A.; Manios, Y.; Koumbi, L.; Papadopoulos, N.G. The Impact of Food Histamine Intake on Asthma Activity: A Pilot Study. Nutrients 2020, 12, 1–13, doi:10.3390/nu12113402.

128. Cucca, V.; Ramirez, G.A.; Pignatti, P.; Asperti, C.; Russo, M.; Della-Torre, E.; et al. Basal Serum Diamine Oxidase Levels as a Biomarker of Histamine Intolerance: A Retrospective Cohort Study. Nutrients 2022, 14, 1513, doi:10.3390/nu14071513.

129. Parker, A.M.; Watson, R.R. Lactose Intolerance. In Nutrients in Dairy and Their Implications for Health and Disease; Watson, R., Collier, R.J., Preedy, V., Eds.; Academic Press, 2017; pp. 205–211 ISBN 9780128097632.

130. European Commission Commission Implementing Regulation (EU) 2017/2470 of 20 December 2017 establishing the Union list of novel foods in accordance with Regulation (EU) 2015/2283 of the European Parliament and of the Council on

novel foods. Off. J. Eur. Union 2017, L 351, 72–201.

131. Mondovì, B.; Rotilio, G.; Finazzi, A.; Scioscia-Santoro, A. Purification of pig-kidney diamine oxidase and its identity with histaminase. Biochem. J. 1964, 91, 408–415, doi:10.1042/bj0910408.

132. Comas-Basté, O.; Latorre-Moratalla, M.L.; Sánchez-Pérez, S.; Veciana-Nogués, M.T.; Vidal-Carou, M.C. In Vitro Determination of Diamine Oxidase Activity in Food Matrices by an Enzymatic Assay Coupled to UHPLC-FL. Anal Bioanal Chem 2019, 411, 7595-7602, doi:10.1007/s00216-019-02178-2.

133. Kettner, L.; Seitl, I.; Fischer, L. Evaluation of porcine diamine oxidase for the conversion of histamine in food-relevant amounts. J. Food Sci. 2020, 85, doi:10.1111/1750-3841.15069.

134. Floris, G.; Fadda, M.B.; Pellegrini, M.; Corda, M.; Agrò, A.F. Purification of pig kidney diamine oxidase by gel-exclusion chromatography. FEBS Lett. 1976, 72, 179–181, doi:10.1016/0014-5793(76)80839-3.

135. Bouvrette, P.; Male, K.B.; Luong, J.H.T.; Gibbs, B.F. Amperometric biosensor for diamine using diamine oxidase purified from porcine kidney. Enzyme Microb. Technol. 1997, 20, 32–38, doi:10.1016/S0141-0229(96)00064-6.

136. Kivirand, K.; Rinken, T. Biosensors for Biogenic Amines: The Present State of Art Mini-Review. Anal. Lett. 2011, 44, 2821–2833, doi:10.1080/00032719.2011.565445.

137. Masini, E.; Bani, D.; Marzocca, C.; Mateescu, M.A.; Mannaioni, P.F.; Federico, R.; Mondovì, B. Pea seedling histaminase as a novel therapeutic approach to anaphylactic and inflammatory disorders: A plant histaminase in allergic asthma and ischemic shock. Sci. World J. 2007, 7, 888–902, doi:10.1100/tsw.2007.139.

138. Blemur, L.; Le, T.C.; Marcocci, L.; Pietrangeli, P.; Mateescu, M.A. Carboxymethyl starch/alginate microspheres containing diamine oxidase for intestinal targeting. Biotechnol. Appl. Biochem. 2016, 63, 344–353, doi:10.1002/bab.1369.

139. Pietrangeli, P.; Federico, R.; Mondovì, B.; Morpurgo, L. Subs-

trate specificity of copper-containing plant amine oxidases. J. Inorg. Biochem. 2007, 101, 997–1004, doi:10.1016/j.jinorgbio.2007.03.014.

140. Comas-Basté, O.; Latorre-Moratalla, M.L.; Rabell-González, J.; Veciana-Nogués, M.T.; Vidal-Carou, M.C. Lyophilised Legume Sprouts as a Functional Ingredient for Diamine Oxidase Enzyme Supplementation in Histamine Intolerance. LWT-Food Sci Technol 2020, 125, 109-201, doi:10.1016/j.lwt.2020.109201.

141. Torrigiani, P.; Serafini-Fracassini, D.; Fara, A. Diamine oxidase activity in different physiological stages of Helianthus tuberosus tuber. Plant Physiol. 1989, 89, 69–73, doi:10.1104/pp.89.1.69.

142. Joseph, P.; Srivastava, S.K. Photoregulation of Diamine Oxidase from Pea Seedlings. J. Plant Physiol. 1995, 146, 108–114, doi:10.1016/S0176-1617(11)81975-9.

143. Laurenzi, M.; Tipping, A.J.; Marcus, S.E.; Knox, J.P.; Federico, R.; Angelini, R.; McPherson, M.J. Analysis of the distribution of copper amine oxidase in cell walls of legume seedlings. Planta 2001, 214, 37–45, doi:10.1007/s004250100600.

144. Tavladoraki, P.; Cona, A.; Angelini, R. Copper-containing amine oxidases and FAD-dependent polyamine oxidases are key players in plant tissue differentiation and organ development. Front. Plant Sci. 2016, 7, doi:10.3389/fpls.2016.00824.

145. Kivirand, K.; Rinken, T. Purification and properties of amine oxidase from pea seedlings. Proc. Est. Acad. Sci. Chem. 2007, 56, 164–171.

146. Yang, R.; Chen, H.; Gu, Z. Factors Influencing Diamine Oxidase Activity and γ-Aminobutyric Acid Content of Fava Bean (Vicia faba L.) during Germination. J. Agric. Food Chem. 2011, 59, 11616–11620, doi:10.1021/jf202645p.

147. Yacoub, M.R.; Ramirez, G.A.; Berti, A.; Mercurio, G.; Breda, D.; Saporiti, N.; Burastero, S.; Dagna, L.; Colombo, G. Diamine Oxidase Supplementation in Chronic Spontaneous Urticaria: A Randomized, Double-Blind Placebo-Contro-

lled Study. Int. Arch. Allergy Immunol. 2018, 176, 268–271, doi:10.1159/000488142.

REIAL ACADÈMIA DE FARMÀCIA DE CATALUNYA