



test

Healthy Gut + Dysbio & Hi-DAO inflammation

Analisi di Zonulina sierica, indacano e
scatolo normalizzati sulla creatinina,
Istamina sierica + DAO
(deamino-ossidasi)

NOME

Nome Cognome

CENTRO AUTORIZZATO

Facsimile Referto



LABORATORIO CERTIFICATO
IN QUALITÀ ISO 9001:2008

Diagnostica Spire s.r.l. - Via Fermi, 63/F 42123 Reggio Emilia
tel: 0522.767130 - fax: 0522.1697377 - www.diagnosticaspire.it - info@diagnosticaspire.it

I N D I C E

Perchè analizzare zonulina, indacano e scatolo	pag. 3
Perchè analizzare istamina e DAO	pag. 4
Interpretazione dei risultati	
Zonulina	pag. 5
Indacano e scatolo	pag. 6
Istamina - Enzima DAO - rapporto DAO/istamina	pag. 7
Risultati	pagg. 8 - 9
Come gestire i risultati del test	pagg. 10 - 14
Regole generali	pag. 153 - 19
Approfondimenti	
La zonulina	pagg. 17 - 19
Indacano e scatolo	pagg. 19 - 20
Istamina e dao	pag. 21
Bibliografia	pag. 22 - 23

PERCHÈ ANALIZZARE ZONULINA, INDACANO E SCATOLO

Questa sezione del test permette di avere un **quadro completo del benessere intestinale** attraverso la combinazione di 2 tipologie di informazioni.

La **ZONULINA** è un indice importante della maggiore o minore **permeabilità nello strato epiteliale dell'intestino tenue**.

INDACANO E SCATOLO sono 2 molecole originate dal metabolismo del triptofano ed il loro livello è in grado di fornire **informazioni fondamentali sulla natura dell'eventuale disbiosi in corso**.

Sintomi riconducibili possono essere, ad esempio, gonfiore addominale, difficoltà digestiva, crampi, stitichezza cronica o diarrea, colon irritabile, mal di stomaco, intolleranze alimentari o alitosi. I sintomi, tuttavia, non si limitano all'apparato digerente, ma possono essere di diversa natura come dolori articolari, eruzioni cutanee, acne, dermatite, cefalea, difficoltà nella concentrazione o disturbi del sonno, mancanza di energie, ansia o sbalzi d'umore.

L'analisi della zonulina si effettua con un semplice prelievo capillare e viene eseguito mediante metodica E.L.I.S.A. Il dosaggio urinario dei 2 markers, indacano e scatolo, è effettuato tramite analisi cromatografica mediante HPLC con rivelatore a fluorescenza, indagine che permette la quantificazione di concentrazioni anche molto ridotte dei due metaboliti in modo efficiente e selettivo.

PERCHÈ ANALIZZARE ISTAMINA E DAO

La determinazione dell'istamina e dell'enzima DAO, insieme ad una storia dettagliata, aiuta a differenziare l'allergia alimentare e l'intolleranza all'istamina.

L'istamina è coinvolta in molti processi infiammatori e allergici.

Il rilascio di istamina nel corpo può essere innescato a causa di una varietà di fattori come: allergie (reazioni IgE-mediate), disbiosi intestinale, permeabilità intestinale, stati infiammatori dell'intestino, intolleranza al glutine, sanguinamento gastrointestinale, alimenti ricchi di istamina, insufficienza dell'enzima DAO o assunzione di inibitori, mutazioni genetiche (comuni nelle persone di origine asiatica), malattie infiammatorie intestinali.

I sintomi di un'elevata produzione di istamina comprendono: naso che cola, starnuti, congestione, prurito, orticaria, vertigini, emicrania, nausea, crampi intestinali, flatulenza, diarrea, ciclo mestruale anormale, frequenza cardiaca anormale, alta pressione sanguigna, gravi reazioni allergiche (anafilassi).

L'attività dell'enzima DAO può essere inibita sia da fattori genetici, che dalla mancanza di cofattori come vitamina C, vitamina B6, rame o ioni di manganese. In particolare il rame e la vitamina B6 sono cofattori centrali dell'enzima DAO, una carenza di questi fattori può comportare **un'insufficiente produzione di DAO e una conseguente inibizione del processo degradativo dell'istamina.**

Poiché la produzione di DAO si verifica nel sistema gastrointestinale, livelli inferiori a quelli normali suggeriscono una disfunzione digestiva e possono causare problemi di permeabilità intestinale. Oltre a problemi intestinali (es. diarrea, mal di stomaco, crampi, flatulenza...), questa condizione può causare mal di testa, emicrania, eruzioni cutanee, prurito, orticaria, problemi respiratori, asma, rinite, nausea e tachicardia.

L'ingestione di cibo ricco di istamina, alcol o farmaci che rilasciano istamina o inibiscono DAO, possono provocare uno squilibrio tra l'istamina accumulata e la capacità di degradarla, determinando una condizione di "intolleranza all'istamina".

Il test si esegue tramite un semplice prelievo capillare.

Per una maggiore attendibilità si consiglia **solo ed esclusivamente previo consenso medico** di sospendere temporaneamente la somministrazione di farmaci che possano inibire l'enzima DAO (tra cui, ad esempio, antinfiammatori, antidepressivi, diuretici, antibiotici, mucolitici e procinetici) e gli antistaminici per 24 ore.

Per una corretta valutazione dei farmaci che possono avere azione inibitoria dell'enzima DAO, si consiglia di confrontarsi con il proprio specialista di riferimento per avere informazioni sui farmaci eventualmente in uso al momento dell'esame.

La diaminossidasi (DAO) è un enzima molto sensibile e può risultare inibito anche da alcuni alimenti e bevande: l'alcol è uno dei più importanti inibitori di questo enzima, ma risultano avere azione simile anche il tè nero, il tè verde, il tè mate e le bevande energetiche.

Il test viene eseguito mediante metodica E.L.I.S.A.

INTERPRETAZIONE DEI RISULTATI

ZONULINA

0 ng/ml	1 ng/ml	6 ng/ml	10 ng/ml	20 ng/ml
1 ng/ml VALORI MOLTO BASSI	1 e 6 ng/ml VALORI CONSIDERATI OTTIMALI	6 e 10 ng/ml VALORI BORDERLINE	10 a 20 ng/ml VALORI CONSIDERATI ELEVATI	>20 ng/ml VALORI CONSIDERATI MOLTO ELEVATI

VALORI INFERIORI A 1 ng/ml VALORI MOLTO BASSI

Possono identificare la variante genetica HP 1-1 in cui non vi è l'espressione di zonulina. Se ci sono problemi intestinali non sono imputabili alla presenza di zonulina.

VALORI COMPRESI tra 1 e 6 ng/ml VALORI CONSIDERATI OTTIMALI

Se ci sono problemi intestinali, non sono sufficienti o non sono ancora rilevanti per determinare un effetto sulla permeabilità intestinale.

VALORI COMPRESI TRA 6 e 10 ng/ml VALORI BORDERLINE

La permeabilità intestinale inizia ad essere compromessa, la condizione è ancora primitiva e può essere asintomatica.

VALORI COMPRESI tra 10 a 20 ng/ml VALORI CONSIDERATI ELEVATI

La permeabilità intestinale è compromessa e la condizione è in fase acuta o cronica. In questo intervallo si possono trovare individui con disordini infiammatori o autoimmuni.

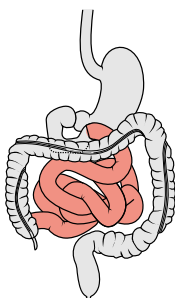
VALORI SUPERIORI a 20 ng/ml VALORI CONSIDERATI MOLTO ELEVATI

Una piccola percentuale di individui mostra livelli di zonulina superiori a 20 ng/ml, si tratta di una condizione associabile a disturbi acuti.

L'intervallo di riferimento per l'analisi della zonulina su tamponi di sangue da autoprelievo capillare va da 1 a 20 ng/ml: questo intervallo NON deve essere interpretato nel senso di valore ottimale per la zonulina. Piuttosto, rappresenta l'intervallo di riferimento per il 95% degli individui selezionati casualmente nella popolazione.

INDACANO E SCATOLO

I valori di indacano e scatolo sono espressi in $\mu\text{g}/\text{mg}$ creatinina. Sono stati individuati 4 range che corrispondono a diversi gradi di disbiosi: una condizione fisiologica, ovvero uno stato di normalità, e in ordine crescente uno stato di disbiosi lieve, moderato, fino a valori maggiori che denotano una condizione severa di squilibrio.



INDACANO POSITIVO

È indicativo di una disbiosi fermentativa localizzata nell'**intestino tenue**.

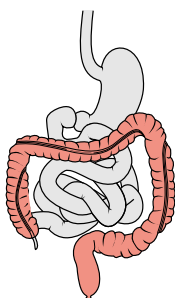


😊 0-9 $\mu\text{g}/\text{mg}$ creatinina: valore fisiologico

😞 19-35 $\mu\text{g}/\text{mg}$ creatinina: disbiosi moderata

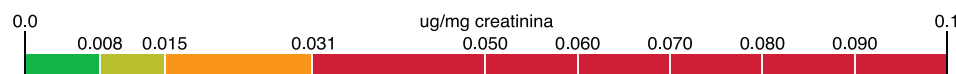
😐 10-18 $\mu\text{g}/\text{mg}$ creatinina: disbiosi lieve

😡 > 36 $\mu\text{g}/\text{mg}$ creatinina: disbiosi severa



SCATOLO POSITIVO

È indicativo di una disbiosi putrefattiva localizzata nell'**intestino crasso**.



😊 0-0,008 $\mu\text{g}/\text{mg}$ creatinina: valore fisiologico

😞 0,016-0,031 $\mu\text{g}/\text{mg}$ creatinina: disbiosi moderata

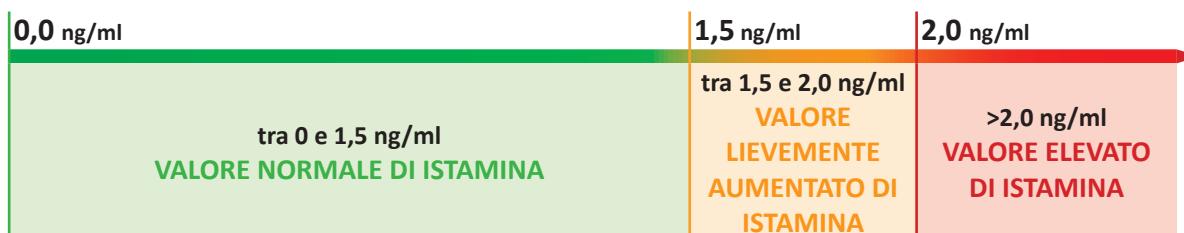
😐 0,009-0,015 $\mu\text{g}/\text{mg}$ creatinina: disbiosi lieve

😡 >0,032 $\mu\text{g}/\text{mg}$ creatinina: disbiosi severa

La creatinina è un catabolita, cioè un prodotto di scarto, sintetizzato dall'organismo nei processi metabolici della creatina. La fosfocreatina, presente per la maggior parte nei muscoli scheletrici e nel muscolo cardiaco (in misura minore nel cervello, nel fegato e nei reni), costituisce per questi tessuti un deposito di energia immediatamente utilizzabile. Durante le reazioni energetiche che coinvolgono la creatina, una piccola quota di questo amminoacido viene convertita in creatinina, filtrata dai reni ed eliminata con le urine, senza la possibilità di essere riassorbita a livello tubulare.

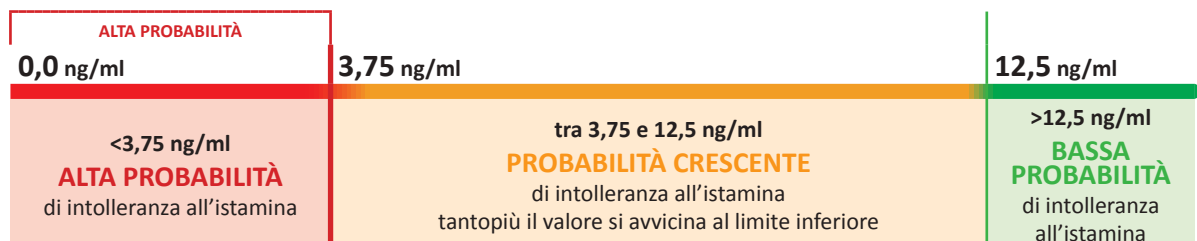
Per ogni individuo, in condizioni di buono stato di salute, il ritmo di produzione giornaliero della creatinina è pressoché costante. La quota di creatinina escreta, tuttavia, è legata a fattori quali l'età, il sesso, il peso e la massa muscolare. Rapportare i valori di indacano e scatolo al valore di creatinina rilevato nelle urine permette di normalizzare i dati da un punto di vista quantitativo, riducendo il peso di fattori che potrebbero incidere sul risultato, come ad esempio la diluizione delle urine stesse.

ISTAMINA



L'intervallo di riferimento relativo all'istamina è compreso tra 0,2 e 2,5 ng/ml: questo intervallo NON deve essere interpretato nel senso di valore ottimale per l'istamina. Piuttosto, rappresenta l'intervallo di riferimento per il 95% degli individui selezionati casualmente nella popolazione.

Enzima DAO



L'intervallo di riferimento dell'enzima DAO va da 3,75 a 12,5 ng / ml (10-3 U / ml): questo intervallo NON deve essere interpretato nel senso di valore ottimale per l'enzima DAO. Piuttosto, rappresenta l'intervallo di riferimento per il 95% degli individui selezionati casualmente nella popolazione.

RAPPORTO DAO/ISTAMINA



<4



l'attività dell'enzima DAO non è sufficiente per degradare l'istamina libera.

Più il rapporto è basso maggiore è la probabilità di un'intolleranza all'istamina.

Va notato che la sintomatologia simile all'intolleranza all'istamina può essere anche dovuta a livelli di DAO normali, associati ad alti livelli di istamina.

4-12



un valore compreso fra 4 e 12 corrisponde ad una condizione intermedia di probabilità di intolleranza all'istamina. Tale probabilità aumenta tanto più il valore del rapporto è prossimo al limite inferiore ed è da valutare prendendo in considerazione i singoli valori di DAO e istamina.

>12



l'attività dell'enzima DAO è sufficiente a degradare l'istamina, oppure nonostante l'enzima DAO sia relativamente basso, i livelli di istamina libera non sono sufficienti per generare uno scompenso del rapporto DAO/istamina.

RISULTATI

ZONULINA

VALORE RILEVATO: 16 ng/ml


[METODO COLORIMETRICO ENZIMATICO]

Creatinina

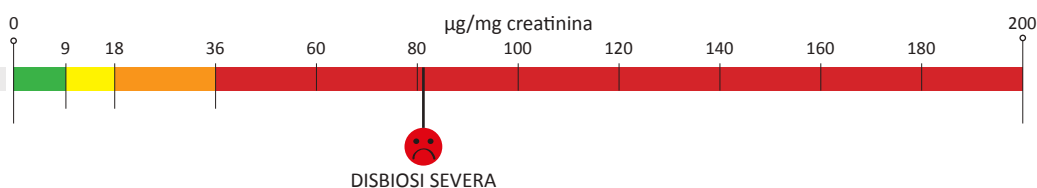
85,0 mg/dl

INDACANO

[METODO CROMATOGRAFICO IN FLUORESCENZA]

Indacano 84.7 µg/mg c.

0-9 µg/mg c.: valore fisiologico
 10-18 µg/mg c.: disbiosi lieve
 19-35 µg/mg c.: disbiosi moderata
 > 36 µg/mg c.: disbiosi severa

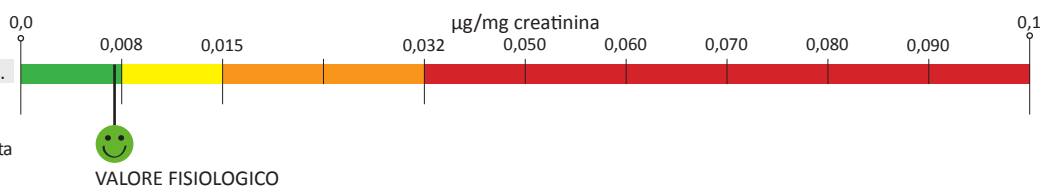


SCATOLO

[METODO CROMATOGRAFICO IN FLUORESCENZA]

Scatolo 0.006 µg/mg c.

0-0,008 µg/mg c.: valore fisiologico
 0,009-0,015 µg/mg c.: disbiosi lieve
 0,016-0,031 µg/mg c.: disbiosi moderata
 >0,032 µg/mg c.: disbiosi severa



I valori di riferimento di indacano e scatolo sono soggetti a periodiche revisioni. Le variazioni di tali limiti riflettono il costante aggiornamento della letteratura scientifica.

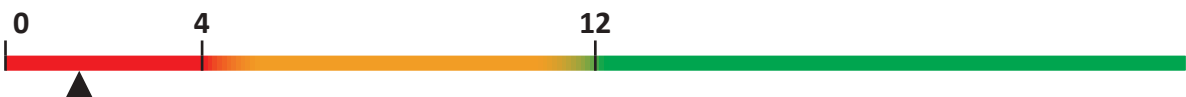
ISTAMINA

VALORE RILEVATO: **3,2 ng/ml**


ENZIMA DAO

VALORE RILEVATO: **4,8 ng/ml**


RAPPORTO DAO/ISTAMINA

1,5 😞


I risultati devono necessariamente essere valutati dal medico o professionista del settore. L'utilizzo di tali risultati, al fine di formulare una corretta valutazione, deve essere inserito in un contesto medico che consideri in modo più ampio lo stato di salute del paziente, le sue abitudini alimentari e l'eventuale percorso terapeutico in atto.

RESPONSABILE TECNICO DI LABORATORIO

Laboratorio Analisi

SPIRE

Aut. 163 del 2015

Direttore Responsabile Laboratorio

Dott.ssa Pamela Paolani

Iscr. Albo n. AA 074650

COME GESTIRE I RISULTATI DEL TEST

Occorrerà integrare fra loro le informazioni relative ad ogni singolo parametro.

Occorre combinare vari fattori senza dimenticare la forte alleanza terapeutica tra professionista e paziente. Il primo fattore su cui intervenire sono le abitudini quotidiane fra cui la principale è sicuramente l'alimentazione. A seconda della situazione e della necessità, l'alimentazione può essere sostenuta e rafforzata da un'ideale integrazione.



I consigli alimentari e di integrazione si basano sui risultati analitici emersi dal presente test, non viene valutato lo stato di salute del paziente e/o eventuali condizioni patologiche in essere.

Per questo motivo occorre sottolineare che i consigli alimentari non rappresentano in alcun modo una dieta o un piano alimentare, si tratta solo ed esclusivamente di consigli e non di indicazioni terapeutiche. E' opportuno, quindi, di rivolgersi ad uno specialista per inserire i suddetti consigli nel personale percorso clinico.

A maggior ragione, nel caso in cui dai risultati emerga una condizione particolarmente compromessa, si consiglia di rivolgersi ad uno specialista per evitare eccessive restrizioni alimentari e per mantenere una dieta equilibrata e corretta.

IN CASO DI VALORI ELEVATI DI ZONULINA

(indice di aumentata permeabilità intestinale)

E' importante accertare una concomitante situazione riconducibile a: celiachia, problematiche autoimmuni, sindrome dell'intestino irritabile o sindrome metabolica.



Alimentazione

Durante la fase di recupero è consigliabile **ridurre gli alimenti che sostengono una condizione infiammatoria**, cioè quegli alimenti che, per le loro caratteristiche, tendono a peggiorare lo stato d'infiammazione.

E' importante, quindi, porre attenzione, ad esempio, a:

- alimenti contenenti glutine
- alimenti contenenti proteine del latte, in particolare caseina
- prodotti alimentari industriali molto elaborati che contengono, oltre a grassi saturi e colesterolo, anche additivi, coloranti, dolcificanti ed esaltatori di sapidità, ad esempio:
 - » prodotti da forno e dolci industriali (merende, brioches,...)
 - » snack e patatine fritte
 - » dolci e gomme da masticare
 - » dadi
 - » zuppe pronte
 - » sughi confezionati
- carni lavorate: salumi, wurstel,...
- alimenti fritti e/o impanati
- alimenti piccanti.

Si consiglia anche di:

- limitare l'assunzione di alcolici
- limitare l'assunzione di sostanze nervine, come tè, caffè, cacao, ma anche bevande a base di cola, guaranà e matè.

In presenza di valori alterati di zonulina associati a condizioni di disbiosi (positività a indacano e/o scatolo) è utile evitare anche

- legumi
- prodotti a base di soia
- solanacee (come patate, pomodori e melanzane).

Parallelamente si può cercare di **arricchire l'alimentazione quotidiana con tutti quei cibi che hanno una spiccata azione antinfiammatoria**, cercando di prediligere alimenti biologici, a km0 e ponendo attenzione alle modalità di lavorazione.

In generale si possono citare:

- frutta e verdure fresche ad elevato contenuto di vitamine antiossidanti A, C ed E
- verdure fermentate (crauti, tempeh, miso,...)
- cereali (meglio in chicco) con un basso contenuto di glutine o privi di glutine (ad esempio riso, miglio o pseudocereali come grano saraceno, quinoa e amaranto)
- pesce pescato, in particolare pesce azzurro (alici, sardine, aringhe, sgombero, salmone fresco, merluzzo, cozze, calamari, polpi,...) ricco di omega-3 (occorre prediligere una cottura a vapore o, comunque, una cottura che preservi il contenuto di acidi grassi omega-3 sensibili alle alte temperature)
- semi oleaginosi, come mandorle, noci, nocciole, anacardi, pinoli, semi di sesamo, girasole, zucca o chia.



Integrazione

E' fondamentale sottolineare che la scelta degli integratori è a discrezione dello specialista. Gli integratori possono avere importanti effetti sul metabolismo e possono interferire con l'azione dei farmaci. Per questo, sulla base delle condizioni di salute e delle eventuali patologie in atto, lo specialista può valutare fra:

- integratori che aiutano a stabilizzare le giunzioni epiteliali migliorando la funzionalità dell'effetto barriera, come:
 - l-glutamina (migliora il metabolismo energetico della mucosa gastro-intestinale, stimolandone la rigenerazione)
 - quercetina
 - liquerizia deglicirrinizzata
 - aloe
- integratori che svolgono primariamente un'azione antiossidante, come
 - vitamina B2
 - glicina (favorisce anche la riepitelizzazione della mucosa)
- integratori che coadiuvano il sistema immunitario come
 - zinco (che interviene anche nella prevenzione dei fenomeni infiammatori)
 - curcuma (che ha anche azione antiossidante e antinfiammatoria)
- integratori di omega-3, utili sia per ripristinare la corretta fluidità delle membrane della mucosa che per svolgere una spiccata azione anti-infiammatoria

INDICATORI DI DISBIOSI

IN CASO DI VALORI ELEVATI DI INDACANO

(indice di disbiosi fermentativa)



Alimentazione

La disbiosi fermentativa tende ad essere sostenuta da una dieta eccessivamente ricca di zuccheri semplici e carboidrati raffinati.

In questi casi occorre cercare di riequilibrare l'alimentazione cercando di **contenere il consumo** di questi alimenti, cioè



- carboidrati raffinati (si possono preferire prodotti integrali e cereali in chicco)
- zuccheri semplici e raffinati come lo zucchero bianco e i dolcificanti artificiali
- bevande ricche di zuccheri come succhi e bevande gassate
- prodotti lievitati.



Integrazione

Per quanto riguarda i casi di disbiosi fermentativa:

- si può prediligere l'azione di lattobacilli, più adatti a svolgere la loro attività metabolica all'interno dell'intestino tenue;
- considerando, tuttavia, la componente putrefattiva che può sottostare è possibile anche associare l'azione di bifidobatteri;
- in caso di difficoltà digestive si può valutare anche l'assunzione di enzimi digestivi che intervengono per facilitare la scomposizione di carboidrati, proteine e lipidi in modo da renderli più facilmente assimilabili.

ISTAMINA, DAO E LORO RAPPORTO

L'istamina elevata in concomitanza con bassi livelli dell'enzima DAO (e conseguente disregolazione del rapporto DAO/istamina) indica un'inflammatione generalizzata a livello intestinale e l'incapacità di mantenere i livelli di istamina sotto controllo da parte dell'enzima DAO. **Questa condizione determina un'elevata probabilità di intolleranza all'istamina.**

Per avere un quadro più completo si consiglia di indagare l'eventuale compresenza di problematiche quali, ad esempio, disbiosi intestinale che potrebbe determinare l'inibizione dell'enzima DAO, eventuale intolleranza al glutine o celiachia e condizioni infiammatorie dell'intestino, come la sindrome dell'intestino irritabile.

In caso di probabile intolleranza all'istamina si consiglia di:

EVITARE Evitare alimenti che possono inibire l'azione dell'enzima DAO (alcool, energy drink, tè,...) e, **solo ed esclusivamente previo consenso medico**, farmaci come: antinfiammatori non steroidei, anti-depressivi, modulatori immunitari, anti-aritmici, antistaminici);

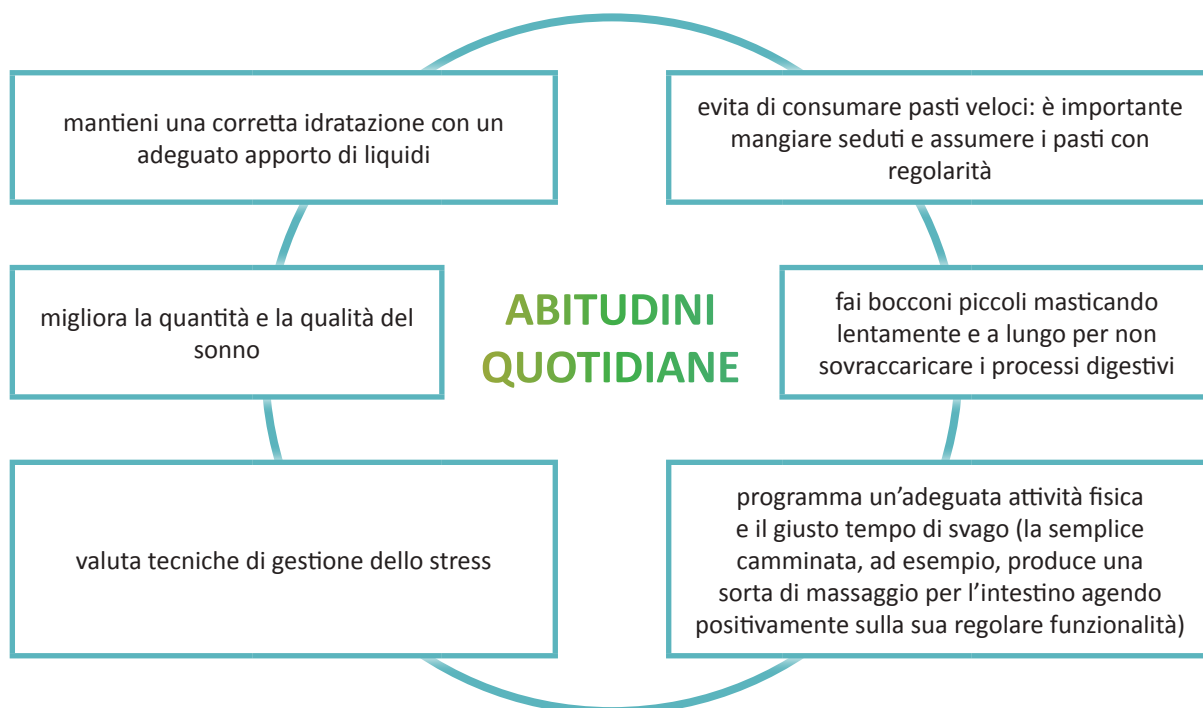
ASSUMERE i principali cofattori dell'enzima DAO con integratori di vitamina B6, vitamina C e sali minerali e, in alcuni casi, un'integrazione di DAO può essere utile a ridurre la sintomatologia.

Qualora anche il valore di istamina risulti molto elevato si consiglia di:

EVITARE cibi che contengono istamina (formaggi stagionati, pesce in scatola, pesce affumicato, salame e insaccati, pomodori, crauti, spinaci, fragole, noci, cioccolata e vino);

ASSUMERE ceppi di probiotici che diminuiscono la produzione di istamina: il *Lactobacillus ramnosus* e il *Bifidobacterium lactis* possono ridurre la produzione di istamina, mentre il *Lactobacillus casei* la può aumentare.

REGOLE GENERALI





NOME / NAME

Nome Cognome

DATA / DATE

gg/mm/aaaa

Healthy Gut + Dysbio & Hi-DAO inflammation

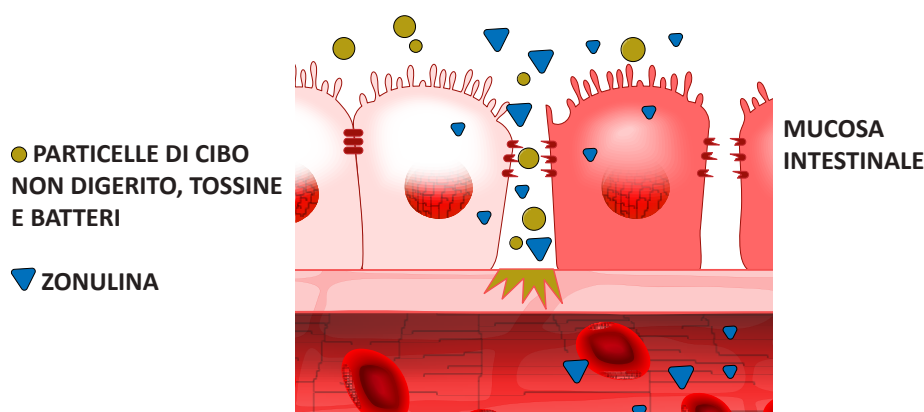
Analisi di Zonulina sierica, indacano e scatolo normalizzati sulla creatinina, Istamina sierica + DAO (deamino-ossidasi)

APPROFONDIMENTI

LA ZONULINA

La zonulina è una proteina prodotta dalle cellule intestinali in grado di modulare in modo reversibile le giunzioni fra queste cellule, provocando maggiore o minore permeabilità nello strato epiteliale dell'intestino tenue.

In particolare, la zonulina controlla la dimensione degli spazi tra le cellule intestinali e regola il passaggio di sostanze nutritive, acqua e cellule dentro e fuori l'intestino.



LA ZONULINA È LA PROTEINA CHE "APRE E CHIUDE" LE GIUNZIONI OCCLUDENTI, QUANDO SI RILEVA UN ECCESSO DI ZONULINA SIGNIFICA CHE VI È MAGGIORE PERMEABILITÀ DEL TRATTO GASTRO INTESTINALE.

La modulazione della permeabilità intestinale, inclusa l'attivazione della via della zonulina, fa parte del meccanismo fisiologico per mantenere l'omeostasi della mucosa, cioè la corretta funzionalità della mucosa, e pertanto non si traduce sempre in esiti patologici clinici. Ci sono, tuttavia, prove crescenti che dimostrano che un insieme di elementi fortemente interconnessi fra loro (permeabilità intestinale, sistema immunitario e microbiota intestinale, insieme alla predisposizione genetica e all'esposizione a fattori ambientali) creino terreno fertile per lo sviluppo delle malattie infiammatorie croniche. **In particolare vi sono varie evidenze di quanto composizione e funzionalità del microbiota intestinale possano influenzare la permeabilità e viceversa.**



Tra i numerosi potenziali stimoli che a livello intestinale possono indurre il rilascio di zonulina vi è anche il **glutine**. La gliadina, infatti, innesca il rilascio di zonulina attraverso un recettore con conseguente aumento della permeabilità intestinale, suggerendo che il glutine venga interpretato come un potenziale componente dannoso di un microrganismo. I risultati di un numero sempre crescente di studi suggeriscono che la produzione di zonulina possa costituire un meccanismo di difesa, insieme alla risposta immunitaria, per contrastare i cambiamenti del microbiota, in particolare la colonizzazione batterica dell'intestino tenue o i cambiamenti nella sua composizione (disbiosi) o entrambi.



La disregolazione della zonulina potrebbe determinare una minor efficienza della barriera intestinale, aumentandone la permeabilità con conseguente passaggio di molecole coinvolte nella patogenesi di diverse malattie immunopatologiche come allergie alimentari, malattie autoimmuni e malattie infiammatorie intestinali.

Alti valori di zonulina sono stati associati alla "sindrome dell'intestino permeabile" e a diverse condizioni patologiche come disbiosi intestinale, celiachia, intolleranza al glutine non celiaca, sindrome del colon irritabile, obesità, iperlipidemia, insulino-resistenza, diabete di tipo I, malattie neurodegenerative, sclerosi multipla, artrite reumatoide e spondilite anchilosante. Riassumendo, quindi, si può sostenere che la zonulina è una proteina che interviene sulle giunzioni occludenti: un eccesso di zonulina è indice di un'aumentata permeabilità intestinale.



I livelli di zonulina sono controllati dal gene dell'aptoglobina (HP) nel cromosoma 16. Esistono tre varianti genetiche: il genotipo HP 1-1 (zero copie del gene), HP 2-2 (due copie) e HP 1-2 (una copia). Poiché la zonulina è il precursore dell'aptoglobina-2, solo gli individui che portano il polimero eterozigote HP 1-2 o omozigote HP 2-2 sono produttori di zonulina. Con la variante HP1-1 i livelli di zonulina rimangono estremamente bassi, praticamente nulli, anche quando ci sono evidenze di malattie autoimmuni o infiammatorie.



La zonulina gioca anche un ruolo importante nei cambiamenti di permeabilità nel cervello, lavorando come modulatore alla barriera emato-encefalica. I sintomi che ne derivano possono includere ansia, depressione, difficoltà a concentrarsi e disturbi emotivi.



Come precursore dell'aptoglobina-2, la zonulina appartiene alla famiglia delle aptoglobine, cosiddette "proteine della fase acuta", la cui presenza nel sangue varia quando è in corso un processo infiammatorio. Hanno, infatti, un ruolo importante nello smaltimento dell'emoglobina (con cui formano un complesso stabile) per prevenire danni ossidativi.



Dagli studi relativi ai processi di invecchiamento nell'uomo è emerso che la concentrazione sierica di zonulina è più alta negli anziani ed è associata a maggiori concentrazioni di citochine pro-infiammatorie, inoltre risulta negativamente correlata con la forza muscolare scheletrica e l'attività fisica abituale.

Quali sono le possibili cause dell'alterazione della permeabilità intestinale?

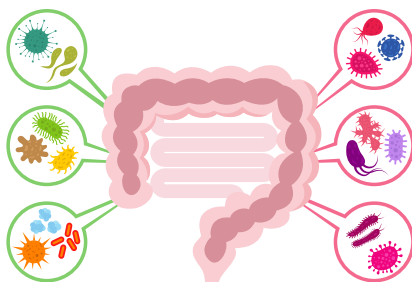
Sono varie e numerose le cause che possono influire sulla corretta permeabilità intestinale e, considerando la stretta connessione, le stesse situazioni possono ritrovarsi citate fra i fattori che minano l'equilibrio della flora microbica intestinale.

I due principali fattori scatenanti l'aumento della zonulina sono il glutine ed i batteri del piccolo intestino, ma sicuramente non bisogna trascurare abitudini di vita errate (alimentazione sbilanciata, consumo di alcol, stress), utilizzo di farmaci come FANS e antibiotici, chemio e radioterapici, infezioni e infiammazione sistemica.

Nel microbiota si possono distinguere due tipologie di microrganismi:

I **simbionti** sono anaerobi obbligati (vivono solo in ambienti del tutto privi di ossigeno) e ottengono energia da una **fermentazione di tipo saccarolitico**, cioè fermentano gli zuccheri. Questo porta alla produzione di **acido lattico** che ha l'importante funzione di acidificare l'ambiente intestinale inibendo la proliferazione dei patobionti.

I simbionti producono, inoltre, un'importante classe di molecole, gli acidi grassi a catena corta o SCFA. **L'acido butirrico**, uno dei più importanti SCFA, svolge un effetto antinfiammatorio ed è il principale substrato energetico delle cellule epiteliali intestinali. La mucosa intestinale, infatti, rinnova continuamente le sue cellule e ha esigenze nutrizionali importanti.



I **patobionti** sono considerati batteri "non amici" e tendono a localizzarsi nel grosso intestino. Prediligono, infatti, un ambiente tendenzialmente alcalino ed essendo anaerobi facoltativi proliferano in assenza di ossigeno (pur tollerandone la presenza). Proprio in assenza di ossigeno, questi microrganismi traggono la loro energia da processi come la fermentazione e, in questo caso particolare, i patobionti sono responsabili di **fermentazione proteolitica**, cioè fermentano le proteine.

In condizioni di equilibrio, la crescita dei patobionti è tenuta sotto controllo dall'attività dei simbionti, i nostri batteri "amici".

Attraverso un'alimentazione nettamente sbilanciata ricca di grassi idrogenati trans, zuccheri raffinati, proteine animali provenienti da allevamenti intensivi e soprattutto molto carente in fibre si viene a creare uno sbilanciamento tra simbionti e patobionti a favore di quest'ultimi che possono moltiplicarsi e risalire nel tenue favorendo la produzione di sostanze tossiche dette ptomaine (alcaloidi cadaverici).



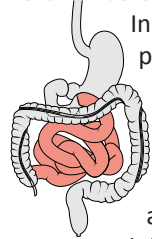
INDACANO E SCATOLO

Si è già definito il termine "**disbiosi**" come **uno squilibrio qualitativo/quantitativo di specie microbiche che sovvertono il normale equilibrio della flora intestinale**, ma per fare maggiore chiarezza in merito è bene soffermarsi sulla definizione delle caratteristiche delle due principali forme di disbiosi alle quali può andare incontro il nostro organismo, ovvero:

- LA DISBIOSI FERMENTATIVA
- LA DISBIOSI PUTREFATTIVA

LA DISBIOSI FERMENTATIVA

Perché ricercare l'indacano?



In condizioni di squilibrio, lo sviluppo di patobionti nel tenue è favorito da scarsi competitori e dalla presenza di elevati substrati alimentari, in particolare dal reperimento di proteine che possono derivare sia da alimenti non ben digeriti (masticazione veloce e frequenti carenze enzimatiche) che da cellule intestinali che si sfaldano.

Tra questi batteri "traslocati" verso il tenue ne esistono alcuni (ad esempio *E. Coli*, *Klebsiella*, *Citrobacter* e *Proteus*) che possiedono l'enzima triptofanasi capace di processare il triptofano, (un aminoacido essenziale, che deve cioè essere necessariamente introdotto con la dieta) generando indolo. Questa molecola viene assorbita a livello della mucosa intestinale e attraverso il circolo enteroepatico raggiunge il fegato, ove attraverso due passaggi viene nuovamente immessa nel torrente circolatorio come **indacano**, e che come tale viene scaricato nelle urine, ove può essere dosato.

A seguito del quadro descritto, si può arrivare ad una compromissione della funzione assorbitiva dell'epitelio intestinale che genera un'ulteriore ed aggravante disbiosi fermentativa ad opera di batteri saccarolitici che proliferano eccessivamente anche a causa di un'elevata assunzione di zuccheri semplici e carboidrati raffinati.

In virtù di questi processi metabolici, sarebbe più corretto ridefinire la disbiosi fermentativa come fermentativa/putrefattiva perché esiste sì fermentazione, ma originata e sostenuta da fenomeni putrefattivi.

I sintomi

I fenomeni descritti spiegano l'insorgenza di diversi disturbi digestivi soprattutto gonfiore precoce post prandiale associato a difficoltà digestive, nonché alterazioni dell'alvo (diarrea e stipsi).

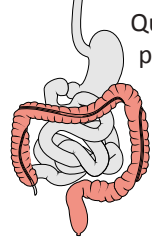
Il quadro di questo squilibrio può essere ulteriormente complicato dall'iperproliferazione della *Candida*.

Le disbiosi fermentative/putrefattive del tenue sono più frequenti di quelle del colon e molto più impattanti da un punto di vista sintomatico per il paziente che vede notevolmente ridotta la sua qualità di vita.

LA DISBIOSI PRETTAMENTE PUTREFATTIVA

Si origina nel colon ed è favorita da una dieta eccessivamente ricca di grassi e proteine animali, ma molto povera in fibre.

Perché ricercare lo scatolo?



Questo tipo di disbiosi è strettamente collegata all'alterazione dell'equilibrio di batteri di tipo proteolitico, cioè che degradano le proteine, che tendono a proliferare in modo eccessivo nel grosso intestino.

Questi batteri possiedono un enzima, la decarbossilasi indolacetata, che porta nel colon alla formazione di un metabolita, **lo scatolo**, prodotto finale della fermentazione del triptofano che contribuisce all'odore caratteristico delle feci. Anche lo scatolo viene dosato su campione urinario.

I sintomi

I sintomi tipici di disbiosi putrefattiva annoverano problemi quali feci e gas intestinali particolarmente maleodoranti, stipsi, alitosi ma anche sintomi sistemici come cefalea, stanchezza cronica, congestione epatica, insonnia o foruncolosi. La risoluzione di questi sintomi implica una riduzione dell'apporto di proteine animali e l'incremento dell'apporto di fibre che favoriscono la peristalsi, quindi l'igiene intestinale.

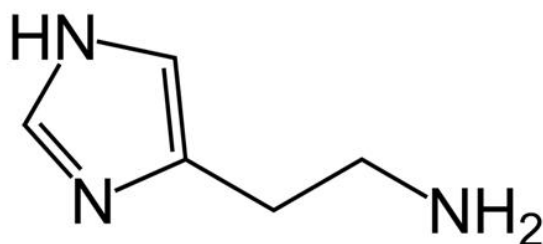
I due dosaggi di indacano e scatolo, dunque, possono essere analizzati per indicare se si è in presenza di una disbiosi fermentativa/putrefattiva nel tenue o prettamente putrefattiva nel colon. Questa è un'informazione fondamentale per decidere quale percorso intraprendere per ripristinare equilibrio e benessere.

ISTAMINA E DAO

L'istamina è un composto azotato derivato dall'amminoacido istidina, noto per essere coinvolto in diverse funzioni fisiologiche che includono:

- **risposte immunitarie** (l'istamina provoca una risposta infiammatoria immediata, determinando anche la dilatazione dei vasi sanguigni per agevolare l'azione dei globuli bianchi nella risoluzione dell'infezione o dello stimolo infiammatorio),
- **neurotrasmissione**,
- **regolazione della funzione fisiologica nel tratto gastrointestinale**.

Può essere distinta in



istamina endogena, prodotta dall'organismo in risposta a specifici stimoli

istamina esogena, introdotta attraverso alcuni alimenti di origine animale e vegetale, soprattutto quelli che subiscono una fermentazione batterica o sottoposti a lunga conservazione come formaggio, pesce o vino. L'istamina è termostabile, ovvero non viene degradata né tramite congelamento, né mediante cottura in acqua, alla griglia o al forno.

L'istamina viene inattivata attraverso **due vie biochimiche**:

- **l'istamina tissutale e quella nervosa** vengono degradate tramite l'enzima **N- metiltransferasi (HMT)**, la cui efficienza sarà proporzionale a quella del processo di metilazione valutabile con il dosaggio dell'omocisteina;
- **l'istamina del tratto digestivo** viene degradata principalmente dall'enzima **diammina ossidasi (DAO)** che è la via degradativa più importante: un eccesso istaminico intestinale, infatti, oltre a generare sintomi locali può avere ripercussioni sull'intero organismo.

L'enzima DAO si trova solo in alcuni distretti del corpo: nell'intestino tenue, nel colon ascendente, nei reni, nel fegato e nella placenta. Tutto ciò che influenza la corretta funzionalità di questi organi può potenzialmente influenzare la funzionalità dell'enzima, in particolare a livello dell'intestino, dove DAO è più attivo.

La sua corretta azione è supportata, inoltre, dalla vitamina B6, dalla vitamina C, dal rame e dallo zinco, quindi anche la carenza di questi microelementi può influire sulla funzionalità dell'enzima.

BIBLIOGRAFIA

Zonulina, Indacano e Scatolo

Alvarez-Mon MA, Gómez AM, Orozco A, et al.: Distribuzione anormale e funzione dei monociti circolanti e traslocazione batterica avanzata nel disturbo depressivo maggiore. *Psichiatria frontale*. 2019; 10: 812

Atkinson Wet al., Food elimination based on IgG antibodies in irritable bowel syndrome: a randomized controlled trial., *Gut*. 2004;53(10): 1459-64

Barbaro MR, Cremon C, Caio G, et al.: Il ruolo della zonulina nella sensibilità al glutine non celiaca e nella sindrome dell'intestino irritabile. *United Euro Gastroenterol J*. 2015; 3: A87

Battais F et al., Food allergy to wheat: identification of immunoglobulin E and immunoglobulin G-binding proteins with sequential extracts and purified proteins from wheat flour, *Clin Exp Allergy*. 2003;33(7): 962-70

Camara-Lemarroy CR, Silva C, Greenfield J, et al.: I biomarcatori della funzione di barriera intestinale nella sclerosi multipla sono associati all'attività della malattia. *Mult scler*. 2019: 1352458519863133

Camilleri M, Gorman H: permeabilità intestinale e sindrome dell'intestino irritabile. *Neurogastroenterol Motil*. 2007; 19 (7): 545-52

Carrera-Bastos P, Picazo Ó, Fontes-Villalba M, et al.: Livelli Sierici Di Zonulina E Endotossina In Eccezionale Longevità Contro Precoce Infarto Miocardico. *Invecchiamento Dis*. 2018; 9 (2): 317-321

Ciccio F, Guggino G, Rizzo A, et al.: Disbiosi e upregolazione della zonulina alterano le barriere epiteliali e vascolari intestinali nei pazienti con spondilite anchilosante. *Ann Rheum Dis*. 2017; 76 (6): 1123-32

Clancy CJ, Nguyen ML, Cheng S, Huang H, Fan G, Jaber RA, Wingard JR, Cline C, Nguyen MH, Immunoglobulin G responses to a panel of Candida albicans antigens as accurate and early markers for the presence of systemic candidiasis, *J. Clin. Microbiol.*, 2008 May;46(5):1647-54. Epub 2008 Mar 5

Clemente MG, De Virgiliis S, Kang JS, et al.: Primi effetti della gliadina sulla segnalazione intracellulare di enterociti coinvolti nella funzione di barriera intestinale. *Intestino*. 2003; 52 (2): 218-23

Drago S, El Asmar R, Di Piero M, et al.: Gliadina, zonulina e permeabilità intestinale: effetti sulla mucosa intestinale celiaca e non celiaca e sulle linee cellulari intestinali. *Scand J Gastroenterol*. 2006; 41 (4): 408-19

Du Preez S, Corbitt M, Cabanas H, et al.: Una revisione sistematica della disbiosi enterica nella sindrome da affaticamento cronico / encefalomielite mialgica. *Syst Rev*. 2018; 7 (1): 241

El Asmar R, Panigrahi P, Bamford P, et al.: La secrezione di zonulina dipendente dall'ospite provoca la compromissione della funzione di barriera dell'intestino tenue dopo esposizione batterica. *Gastroenterologia*. 2002; 123 (5): 1607-15

Fasano A, Not T, Wang W, et al.: Zonulina, un modulatore recentemente scoperto della permeabilità intestinale e la sua espressione nella celiachia. *Lancetta*. 2000; 355 (9214): 1518-9

Fasano, A. 2001. Intestinal Zonulin: Open Sesame! *Gut* 49 (2) (August): 159-62

Fasano A: la zonulina e la sua regolazione della funzione di barriera intestinale: la porta biologica dell'infiammazione, dell'autoimmunità e del cancro. *Physiol Rev*. 2011; 91 (1): 151-75

Granito A, Zauli D, Muratori P, Muratori L, Grassi A, Bortolotti R, Petrolini N, Veronesi L, Gionchetti P, Bianchi FB, Volta U., Anti-Saccharomyces cerevisiae and perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies in coeliac disease before and after gluten-free diet, *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2005 Apr 1;21(7):881-7

Hidvegi E et al., Serum immunoglobulin E, IgA, and IgG antibodies to different cow's milk proteins in children with cow's milk allergy: association with prognosis and clinical manifestations, *Pediatr. Allergy Immunol.*, 2002;13(4): 255-61

Isolauri et al., Food allergy in irritable bowel syndrome: new facts and old fallacies, *Gut* 2004; 53:1391-93

Kokkonen J et al., A similar high level of immunoglobulin A and immunoglobulin G class milk antibodies and increment of local lymphoid tissue on the duodenal mucosa in subjects with cow's milk allergy and recurrent abdominal pains, *Pediatr. Allergy Immunol.*, 2002;13(2): 129-36

Kondori N, Edebo L, Mattsby-Baltzer I., Candida albicans cell wall antigens for serological diagnosis of candidemia, *Med. Mycol.*, 2003 Feb;41(1):21-30

Kuzma JN, Hagman DK, Cromer G, et al.: Variazione intraindividuale nei marker di permeabilità intestinale e infiammazione del tessuto adiposo in adulti sani di peso normale ad obesi. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prec*. 2019; 28 (3): 610-5

Jayashree B, Bibin YS, Prabhu D, et al.: L'aumento dei livelli circolatori di lipopolisaccaride (LPS) e zonulina indica nuovi biomarcatori della proinfiammazione nei pazienti con diabete di tipo 2. *Molche Biochem*. 2014; 388 (1-2): 203-10

Lammers KM, Lu R, Brownley J, et al.: La gliadina induce un aumento della permeabilità intestinale e del rilascio di zonulina legandosi al recettore delle chemochine CXCR3. *Gastroenterologia*. 2008; 135 (1): 194-204.e3

Le Goff C, Chapelle JP, Lutteri L., Comparison of five techniques to detect anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies (ASCA) in serum for diagnosing Crohn's disease, *Ann. Biol. Clin.*, (Paris), 2007Nov-Dec;65(6):601-8

Liber A, Szajewska H. Effects of inulin-type fructans on appetite, energy intake, and body weight in children and adults: systematic review of randomized controlled trials. *Ann Nutr Metab* 2013;63(1-2):42-54

Malíčková K, Francová I, Lukáš M, et al.: La zonulina fecale è elevata nella malattia di Crohn e nei fumatori di sigarette. *Pract Lab Med*. 2017; 9: 39-44

Moreno-Navarrete JM, Sabater M, Ortega F, et al.: La zonulina circolante, un indicatore della permeabilità intestinale, è aumentata in associazione con l'insulino-resistenza associata all'obesità. *PLoS One*. 2012; 7 (5): e37160

Ohlsson B, Orho-Melander M, Nilsson P: Livelli più elevati di zonulina sierica possono piuttosto essere associati ad un aumentato rischio di obesità e iperlipidemia, rispetto a sintomi gastrointestinali o manifestazioni di malattia. *Int J Mol Sci*. 2017; 18 (3): pii: E582

Persat F, Topenot R, Piens MA, Thiebaut A, Dannaoui E, Picot S., Evaluation of different commercial ELISAmethods for the serodiagnosis of systemic candidosis, *Mycoses*, 2002 Dec;45(11-12):455-60

Prince HE, Yeh C, Alem N, Asalkhou M, Hamed N, Alem N, Alem M. - Evaluation of enzymelinked immunosorbent assays for detecting circulating antibodies to Candida albicans, *J. Clin. Lab. Anal.* 2008;22(4):234-8

Qi Y, Goel R, Kim S, et al.: Permeabilità intestinale Biomarker La zonulina è elevata nell'invecchiamento sano. *J Am Med Dir Assoc*. 2017; 18 (9): 810.e1-810.e4

Ranaldi G, et al. Intracellular zinc is required for intestinal cell survival signals triggered by the inflammatory cytokine TNFα. *J Nutr Biochem* 2013;24(6):967-76.

ReesT et al., Aprospective audit of food intolerance among migraine consumers in primary care clinical practice, *Headache Care* 2005; Vol 2 N°1: 11-14

Ruffelli M., De PitàO, Diagnosi di laboratorio delle reazioni avverse ad alimenti. *Metodiche a confronto. Biologi Italiani* 2005; 11:20-23

Sapone A, de Magistris L, Pietzak M, et al.: L'upregolazione della zonulina è associata ad una maggiore permeabilità intestinale nei soggetti con diabete di tipo 1 e nei loro parenti. *Diabete*. 2006; 55 (5): 1443-9

Schaffer T, Müller S, Flogerzi B, Seibold-Schmid B, Schoepfer AM, Seibold F, Ant -i-Saccharomyces cerevisiae mannan antibodies (ASCA) of Crohn's patients crossreact with mannan from other yeast strains, and murineASCAIgM can be experimentally induced with Candida albicans, *Inflamm. Bowel Dis.*, 2007 Nov;13(11):1339-46

Sprake EF, et al. Vitamin D3 as a novel treatment for irritable bowel syndrome: single case leads to critical analysis of patient-centred data. *BMJ Case Rep* 2012; pii: bcr-2012-007223

Stevens BR, Goel R, Seungbum K, et al.: Aumento della permeabilità della barriera intestinale umana ai biomarcatori plasmatici di zonulina e FAPB2 correlati con LPS plasmatico e microbioma intestinale alterato nell'ansia o nella depressione. *Intestino*. 2018; 67 (8): 1555-1557

Storione C, Fasano A: Zonulina, un regolatore delle funzioni di barriera epiteliale ed endoteliale e il suo coinvolgimento nelle malattie infiammatorie croniche. *Barriere tissutali*. 2016; 4 (4): e1251384

Toumi D, Mankai A, Belhadj R, Ghedira-Besbes L, Jeddi M, Ghedira I, Anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies in coeliac disease, *Scand. J. Gastroenterol.*, 2007 Jul;42(7):821-6

Tripathi A, Lammers KM, Goldblum S, et al.: Identificazione della zonulina umana, un modulatore fisiologico di giunzioni strette, come prehaptoglobina-2. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009; 106 (39): 16799-804

Vance GH et al., Ovalbumin-specific immunoglobulin G and subclass responses through the first 5 years of life in relation to duration of egg sensitization and the development of asthma, *Clin. Exp. Allergy*, 2004;34(10): 1542-9

Volta U, Caio G, Tovoli F, et al.: Sensibilità al glutine non celiaca: domande ancora cui rispondere nonostante la crescente consapevolezza. *Cell Mol Immunol*. 2013; 10 (5): 383-92

Wang, W, S Uzzau, S E Goldblum, and A Fasano. 2000. Human Zonulin, a Potential Modulator of Intestinal Tight Junctions." *Journal of Cell Science* 113 Pt 24 (December): 4435-40

Watts, Tammara, Irene Berti, Anna Sapone, Tania Gerarduzzi, Tarcisio Not, Ronald Zielke, and Alessio Fasano. 2005. Role of the Intestinal Tight Junction Modulator Zonulin in the Pathogenesis of Type I Diabetes in BB Diabetic-Prone Rats. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 102 (8) (February 22): 2916-21

Weitkunat K, et al. Effects of dietary inulin on bacterial growth, shortchain fatty acid production and hepatic lipid metabolism in gnotobiotic mice. *J Nutr Biochem* 2015;26(9):929-37.

Wheeler MD, et al. Glycine: a new anti-inflammatory immunonutrient. *Cell Mol Life Sci* 1999;56(9-10):843-56

Whorwell PJ et al., IgG antibodies to foods in IBS, *Gut* 2005; 54:1204

Yamaguchi N, Sugita R, Miki A, Takemura N, Kawabata J, Watanabe J, Sonoyama K., Gastrointestinal Candida colonisation promotes sensitisation against food antigens by affecting the mucosal barrier in mice, *Gut*, 2006 Jul;55(7):954-60. Epub 2006 Jan 19

Zak-Gofab A, Kocelak P, Aptekorz M, et al.: Microbiota intestinale, microinfiammazione, profilo metabolico e concentrazione di zonulina in soggetti obesi e di peso normale. *Int J Endocrinol*. 2013; 2013: 674106

Zar S et al., Food-specific serum IgG4 and IgE titers to common food antigens in irritable bowel syndrome, *Am. J. Gastroenterol.*, 2005;100(7): 1550-7

Zuhl MN, et al. Effects of oral glutamine supplementation on exercise-induced gastrointestinal permeability and tight junction protein expression. *J Appl Physiol* 2014;116(2):183-91

Istamina e DAO

Corazza GR, Falasca A, Strocchi A, Rossi CA, Gasbarrini G. Decreased plasma postheparin diamine oxidase levels in celiac disease. Dig Dis Sci. 1988 Aug;33(8):956-61.

Jarisch R et al. (1999) Role of food allergy and food intolerance in recurrent urticaria. In: Wüthrich B (Hrsg): The Atopy Syndrome in the Third Millenium. Curr Probl Dermatol, Basel, Karger, 28:64-73.

Kovacova-Hanuskova E1, Buday T1, Gavliakova S1, Plevkova J2. Histamine, histamine intoxication and intolerance. Allergol Immunopathol (Madr). 2015 Sep-Oct;43(5):498-506. doi: 10.1016/j.aller.2015.05.001. Epub 2015 Aug 1.

Sattler J et al. (1988) Food induced histaminosis as an epidemiological problem: plasma histamine elevation and haemodynamic alterations after oral histamine administration and blockade of diamine oxidase (DAO). Agents and Actions 23:361-65.

Schmidt WU1, Sattler J, Hesterberg R, Röher HD, Zoedler T, Sitter H, Lorenz W. Human intestinal diamine oxidase (DAO) activity in Crohn's disease: a new marker for disease assessment? Agents Actions. 1990 Apr;30(1-2):267-70.

Schnedl WJ1,2, Lackner S3, Enko D4, Schenk M5, Mangge H6, Holasek SJ3. Non-celiac gluten sensitivity: people without celiac disease avoiding gluten-is it due to histamine intolerance? Inflamm Res. 2018 Apr;67(4):279-284.

Tufvesson G et al. (1969) Determination of DAO-activity in normal human blood serum. Scand J Clin Lab Invest 24:163-68.

Wantke F et al. (1993) Histamine free diet: treatment of choice for histamine induced food intolerance and supporting treatment for chronic headaches Clin Exp Allergy 23: 982-85. 35

Wantke F et al. (1994) The red wine provocation test: intolerance to histamine as a model for food intolerance. Allergy Proceedings 15:27-32.

Wantke F et al. (1998) Daily variations of serum diamine oxidase and the influence of H1 and H2 blockers: a critical approach to routine diamine oxidase assessment. Inflammation Research 47:396-400.

Wantke F et al. (1999) The red wine maximization test: drinking histamine rich wine induces a transient increase of plasma diamine oxidase activity in healthy volunteers. Inflammation Research 48:169-70.