

Prof. Dr. med. Werner Reutter

Traduzione a cura della dott.ssa Brunhilde Dander

La riscoperta del galattosio

Un alimento con proprietà curative

La nostra società dei consumi richiede il suo tributo. Sempre più persone si ammalano di diabete ed obesità o soffrono di ipertensione arteriosa o di gotta. L'insieme di queste manifestazioni (aumento della glicemia, ipertensione arteriosa, iperdislipidemia, iperuricemia) va a costituire il quadro della „sindrome metabolica“. Spesso nel decorso di questa sindrome si instaurano malattie cardiocircolatorie con le varie complicanze quali occlusioni arteriose a livello coronarico o periferico. Malattie quali il diabete, l'obesità e la gotta erano di raro riscontro nei periodi storici caratterizzati dalla fame come in Europa dopo le due guerre mondiali. Oggigiorno negli USA più del 25 % della popolazione soffre di queste malattie da benessere e la tendenza è in aumento. L'Europa è sulla buona strada nell'avvicinarsi a queste incidenze percentuali. Già i bambini vengono spinti in questa direzione con la assunzione quotidiana e generalmente eccessiva di cocacola, patatine e hamburger.

Il morbo di Alzheimer, sempre più in primo piano, presenta qualche analogia col diabete mellito tipo 2. I diabetici ne sono colpiti più sovente rispetto ai non diabetici e vi è una causa comune. Il tratto di collegamento patofisiologico di queste due malattie molto diverse nella loro espressione sintomatologica è rappresentato da una sola molecola: il **recettore dell'insulina**. Parleremo in seguito del significato di questo recettore..

Substrato pato-biochimico

Insulina

L'insulina è l'ormone più importante per la regolazione del metabolismo dei carboidrati e dei grassi nell'organismo animale. Si sa da tempo che l'insulina viene prodotta nelle cellule beta delle cellule insulari (da qui il nome insulina); solo da qualche anno si sa invece che anche il cervello è abilitato alla sintesi e secrezione di insulina .

Questo ormone peptidico ha tre funzioni importanti :

1. approvvigionare con glucosio gli organi essenziali per la vita, innanzitutto si tratta del cervello e dei globuli rossi che dipendono esclusivamente dal glucosio come unico substrato nutrizionale. A differenza di altri grandi organi quali il tessuto adiposo e la muscolatura per il cervello e per i globuli rossi non è possibile utilizzare gli aminoacidi o gli acidi grassi .
2. mantenimento di una concentrazione normale del glucosio ematico. In caso di eccesso di glucosio ematico si verifica un afflusso dello stesso nella muscolatura e nel tessuto adiposo per opera dell'insulina. Un eccesso di glucosio viene utilizzato per la formazione di depositi di glicogeno, essa pure favorita dall'insulina. L'insulina tramite queste due vie provvede al mantenimento di una „normale“ concentrazione del glucosio ematico.
3. l'insulina è in grado di attivare il nucleo cellulare alla neosintesi di proteine, fattori di crescita ed enzimi che servono alla produzione energetica (cosiddetta „induzione enzimatica“).

Quando l'apporto di glucosio diventa insufficiente la cellula subisce uno stato di fame e perde progressivamente tutte le funzioni biologiche. Queste ripercussioni riguardano tra l'altro i neurotrasmettitori . Esempi ne sono l'**acetilcolina** preposta alla formazione della memoria, la **serotonina**, che agisce sul sistema cardiocircolatorio e sul tratto gastrointestinale e che inoltre provvede al nostro umore e al senso di benessere („ormone della felicità“), **acido γ -aminobutirico** (GABA), che blocca l'eccitamento neuronale, e il **glutammato**, che tramite la apertura di canali ionici provvede alla rapida trasmissione dell'eccitazione. Aree cerebrali importanti per la memoria sono l'**ippocampo** (nel sistema limbico) e l'**ipotalamo**.

Recettore insulinico e resistenza all'insulina

L'insulina può espletare la sua azione biologica all'interno della cellula se viene riconosciuta da una antenna specifica sulla superficie cellulare. Ciò si rende necessario per il fatto che l'insulina in quanto polipeptide, non può attraversare la membrana cellulare; necessita di un mediatore a livello della superficie cellulare. Quando l'insulina viene riconosciuta da questo recettore, quest'ultimo invia un segnale all'interno della cellula, affinché dal citoplasma, molecole per il trasporto del glucosio (definite GLUT4), vengano portate nella membrana cellulare per veicolare il glucosio all'interno della cellula .

Questa è una procedura specifica e nel contempo molto delicata. Piccole modificazioni delle molecole recettoriali portano a una compromissione funzionale per cui l'insulina non riesce più a portare efficacemente la sua informazione all'interno della cellula. Danni dei recettori insulinici nei muscoli o nel tessuto adiposo comportano un incremento della concentrazione glicemica finchè non si riduce l'apporto nutrizionale di glucosio.

Nel caso del diabete mellito di tipo 2 esiste una alterazione del recettore insulinico delle cellule β del pancreas. Le cause possono risiedere in diversi aspetti : ad es. glicemia elevata, alterazioni del metabolismo ormonale da stress (cortisolo, adrenalina), insufficiente attività fisica.

Dal punto di vista biochimico il danneggiamento del recettore avviene a causa della apposizione di un metabolita dell'iperglicemia: la glicosamina N-acetilglucosamina, che si collega enzimaticamente con l'aminoacido serina e quindi disattiva il recettore come dimostrato dai gruppi di lavoro di G. Hart (Baltimore, MD) e J. Hanover (NIH, Washington, DC) .

Nell'esperimento animale è possibile produrre un diabete mellito di tipo 2 nei ratti mediante iniezione di una tossina (STZ) nel peritoneo (Bauchraum); questa tossina esclude la funzione del recettore insulinico nelle cellule β del pancreas. Iniettando isolatamente la stessa tossina nell'ippocampo S. Hoyer (Heidelberg) provocò un quadro morboso simile all' Alzheimer nei ratti, disattivando il recettore insulinico in questa regione cerebrale . In tal modo l'apporto di glucosio all'ippocampo si riduceva drasticamente e quindi le prestazioni mnemoniche dei ratti valutati diminuivano nettamente. Si evidenzia in tal modo una comunione patobiochimica tra diabetici e pazienti affetti da m. di Alzheimer: il danneggiamento del recettore insulinico, nel casi del diabete a livello del pancreas, nel caso della malattia di Alzheimer nel cervello. Per questo motivo il m. di Alzheimer oggi viene etichettato anche come diabete mellito di tipo 3 (S. de la Monte, Providence, RI).

Aggiramento metabolico del difetto del recettore insulinico

Esistono diversi sistemi di trasporto per gli zuccheri semplici (monosaccaridi) nella cellula. Il trasporto specifico insulinodipendente di glucosio tramite il trasportatore di glucosio GLUT4 è stato descritto sopra. Tra i 14 trasportatori di glucosio è

disponibile il GLUT3, per aggirare il GLUT4 insulinodipendente e quindi vulnerabile. Il GLUT3 specifico dei neuroni trasporta preferenzialmente **galattosio**.

E' decisivo il fatto che GLUT3 lavora senza l'aiuto dell'insulina. Dipende solamente da un gradiente di concentrazione, la cui presenza è indispensabile per l'espletamento della sua efficacia.

Quindi l'assunzione di dosi piuttosto consistenti di galattosio rappresenta un presupposto basilare per un miglioramento di determinate condizioni morbose.¹¹

Nella figura 1 sono rappresentati i due sistemi di trasporto. Il galattosio pervenuto nella cellula tramite GLUT3 viene rapidamente e quantitativamente metabolizzato in glucosio (via di Leloir). In tal modo si annulla lo stato di carenza di glucosio della cellula.

Il galattosio è un alimento e viene ricavato dal siero del latte che contiene lattosio (lattosio = galattosio + glucosio). Nonostante il suo contenuto di galattosio il lattosio, molto più conveniente, non può essere utilizzato al posto del galattosio dovendo venire scisso nell'intestino tenue per fornire galattosio. Ciò comporta un doppio ordine di problemi:

1. mentre ogni lattante dispone dell'enzima responsabile (la lattasi del lattante), la lattasi dell'adulto manca in circa il 10 % della popolazione europea e nel 25 % della popolazione globale (che allora soffrono di una intolleranza al lattosio). Per questi soggetti l'assunzione di lattosio porterebbe a dolorosi crampi gastrici ed intestinali con meteorismo e diarrea.
2. inoltre la lattasi dell'intestino tenue (contrariamente a quella del lattante) è un enzima poco attivo, che non riesce a liberare galattosio in misura sufficiente dal lattosio. Le quantità prevedibili non sarebbero sufficienti per costituire il gradiente di galattosio necessario per la membrana cellulare

Il galattosio è in grado di aggirare con successo la resistenza all'insulina per via metabolica ma non è certamente un sostituto dell'attività fisica, che rimane importante, necessaria e sana e deve essere assolutamente consigliata ai pazienti nel colloquio terapeutico.

Una maggior attività fisica talvolta permette di riportare alla norma un tasso insulinemico elevato e possibilmente permette anche di aumentare la capacità di riconoscimento del recettore insulinico.

Perchè „riscoperto“?

Già negli anni 1930 il galattosio è stato utilizzato con successo presso la Charité nel trattamento di pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2 di grado elevato. Sorprendentemente la chetonemia (odore fruttato dell'alito) scompariva e il bisogno di insulina si riduceva. Il dottor Hans Kosterlitz, assistente medico purtroppo non poté proseguire le sue ricerche avendo dovuto abbandonare la Germania (in seguito fu il primo a descrivere le endorfine all'Università di Aberdeen, Scozia). Il livello glicemico non aumentava nei suoi pazienti trattati con galattosio, la qual cosa costituisce un importante presupposto per il suo utilizzo nei diabetici e in seguito fu anche confermato da altri gruppi di lavoro.

¹ Dosi: il galattosio esiste in forma di polvere ed è facilmente solubile nel tè, acqua o altri liquidi. Si consiglia l'assunzione di un cucchiaino da tè due o tre volte al giorno.

Altre malattie con difettoso recettore insulinico

Il ruolo centrale della funzione di regolazione del recettore insulinico per un sufficiente approvvigionamento delle cellule con glucosio è particolarmente evidente nel sistema nervoso centrale. Essendo nel SNC il glucosio l'unico substrato nutrizionale, non c'è da meravigliarsi che malattie come il morbo di Parkinson, „restless legs“ (irrequietezza alle gambe), ADHS, „burnout“, per nominarne solo alcune, reagiscono favorevolmente alla somministrazione di galattosio.

Considerazioni:

Il galattosio agisce come efficace sostegno in tutti i casi in cui vi è danneggiata la funzione del recettore insulinico.

Avendo il recettore insulinico espressione ed efficacia in quasi tutte le cellule somatiche non è da escludere che la somministrazione di galattosio possa essere efficace anche in condizioni morbose diverse da quelle sopra menzionate. La assunzione di galattosio va presa in considerazione nei casi di **osteoporosi**, potendo anche gli osteociti conservare la loro struttura solo in presenza di un sufficiente apporto di glucosio. Finora però sono ancora limitate le conoscenze riguardanti la attività recettore insulinico di queste cellule in relazione all'età.

Qualcosa di analogo si verifica per le cellule muscolari in presenza di diverse miopatie, ad es. il morbo di Duchenne (**distrofia muscolare**). Recentemente è stata osservato un netto miglioramento della funzione contrattile del ventricolo sinistro in seguito a somministrazione di galattosio a pazienti affetti da **scompenso cardiaco avanzato**. Poiché il recettore insulinico svolge un ruolo importante anche nei miociti del cuore saranno necessari chiarimenti biochimici per verificare se nello scompenso cardiaco vi sia un danno del recettore insulinico con relativa possibilità di ovviare con la somministrazione di galattosio.

Le fondamenta delle caratteristiche terapeuticamente efficaci qui descritte per il galattosio basano su referti della ricerca di base, che si trova ancora all'inizio.

Sono indispensabili ulteriori ricerche biochimiche e di biologia molecolare. Possono rifarsi a studi precedenti eseguiti negli anni 1950 e primi 1960 su lieviti e batteri (Jacob, Monod, Wyman). Le concentrazioni relativamente elevate di galattosio stimolavano il nucleo cellulare a una aumentata sintesi proteica („induzione enzimatica“). Applicando concetti di ricerca analoghi sarà possibile identificare nelle cellule animali nuove modalità di azione del galattosio non solo attraverso il binario del glucosio ma anche tramite processi indotti direttamente dal nucleo cellulare.

Bibliografia

Plum L, Schubert M, Brünning JC (2005): *The role of insulin receptor signaling in the brain.* Trends Endocrinol Metab 16:59-60

Liu F, Iqbal K, Grundke-Iqbal I, Hart GW, Gong CX (2004) *O-GlcNAcylation regulates phosphorylation of tau: a mechanism involved in Alzheimer's disease.* Proc Natl Acad Sci USA 101:10804-10809

Roser M, Josic D, Kontou M, Maurer P, Reutter W (2009): *Metabolism of galactose in the brain and liver of rats and its conversion into glutamate and other amino acids.* J Neural Transm 116:131-9

Meyer G, Badenhoop K (2003): *Glukokortikoidinduzierte Insulinresistenz und Diabetes mellitus.* Med Klinik 98:266-70

Kosterlitz H, and Wedler HW: Untersuchungen über die Verwertung der Galaktose in physiologischen und pathologischen Zuständen. Die Verwertung der Galaktose beim Diabetes mellitus. Die Galaktose als Ersatzkohlehydrat. Z Ges Exp Med 87:397-404

Hoyer S (2004) Glucose metabolism and insulin receptor signal transduction in Alzheimer disease. Eur J Pharmacol 490:115-25

de la Monte S, Wands JR (2008) Alzheimer's Disease Is Type 3 Diabetes-Evidence Reviewed. J Diabetes Sci Technol 2:1101-13

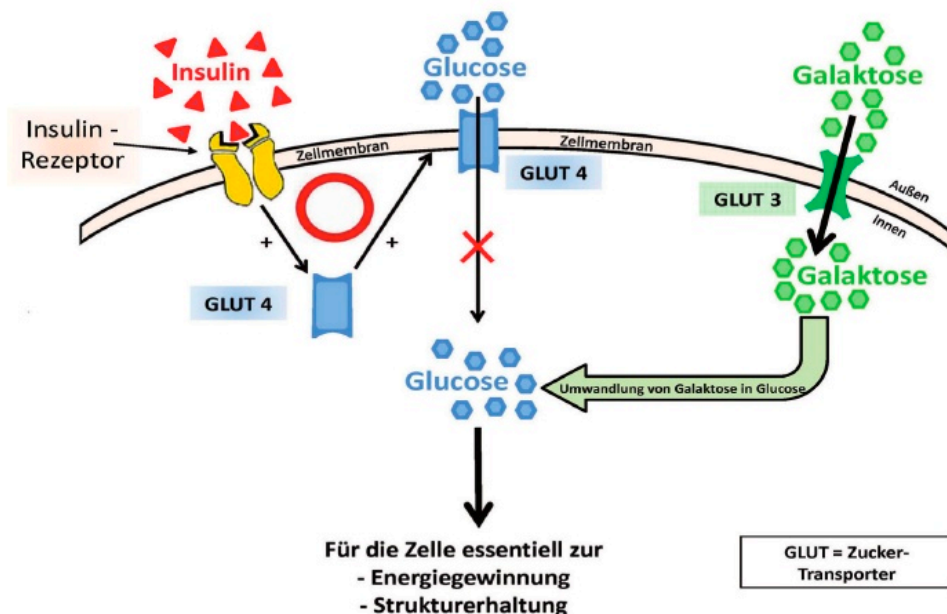


Fig. 1: Contrapposizione del trasporto di glucosio e galattosio tramite GLUT4 rispettivamente GLUT 3 all'interno della cellula.

Prof. em. Dr. med. Werner Reutter

Laureato in Fisica e Medicina. Dal 1979 al 2005 Professore di Biochimica, attualmente emerito e scienziato ospite e direttore di un gruppo di lavoro presso l'Istituto di biochimica e biologia molecolare della facoltà di Medicina della libera Università di Berlino (dal 2003 Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin). Durante la professura C4 portavoce dell'ambito di ricerca particolare 366 „riconoscimento e attuazione del segnale intracellulare“, Direttore dell'Istituto di Biochimica e Biologia molecolare, Vicepresidente della Facoltà di Medicina e Ricerca della libera Università di Berlino, esperto professionista della società tedesca di ricerca nell'ambito della „biochimica“, presidente della Società tedesca per lo studio del fegato (GASL) e direttore scientifico delle conferenze Dahlem della libera Università di Berlino. Premiato col premio Gerhard- Domagk per la ricerca sul cancro e premio Sasse per la promozione della terapia immunologica.

Contatto:

Institut für Biochemie und Molekularbiologie
Charité Campus Benjamin Franklin
Arnimallee 22, D-14195 Berlin-Dahlem
Tel.: 030 / 83871350
werner.reutter@charite.de

