

Toksični vidiki galaktoze - je mleko res zdrava hrana v vseh življenjskih obdobjih?

Galactose toxicity - is milk a healthy food for all age groups?

Nataša Karas Kuželički

Povzetek: Čeprav predstavlja mleko v populacijah belcev pomemben vir proteinov in kalcija, se pogosto pozablja, da je uživanje mleka v odrasli dobi globalno dokaj neobičajen pojav. Pri večini sesalcev pride v odrasli dobi do zmanjšanja aktivnosti encima laktaze, ki cepi laktozo do galaktoze in glukoze ter tako omogoča njuno absorpcijo v kri. Osebe z delnimi okvarami v presnovi galaktoze in hkratio visoko aktivnostjo laktaze v odrasli dobi bi ob povečanem uživanju mleka lahko imele večje tveganje za razvoj nekaterih obolenj povezanih z galaktozno toksičnostjo, kot sta siva mretna in rak jajčnikov.

Ključne besede: mleko, galaktoza, laktoza, katarakte, rak jajčnikov

Abstract: Milk is an important source of proteins and calcium in most Caucasian populations. However, the ability of milk ingestion in adults is quite an unusual occurrence, globally. In most mammals the activity of lactase decreases drastically after childhood. Subjects with partial galactose metabolism disruptions and high lactase activity in adult period, could be at the increased risk of some galactose toxicity related conditions such as cataract and ovarian cancer, especially if their milk ingestion is high.

Key words: milk, galactose, lactose, cataracts, ovarian cancer

1 Uvod

Mleko že desetletja velja za dragocen vir proteinov in kalcija, pogosto pa se pozablja, da je uživanje mleka v odrasli dobi dokaj neobičajen pojav v živalskem svetu. Večina odraslih sesalcev ni zmožna prebaviti glavnega mlečnega sladkorja laktoze, izjema so nekatere človeške populacije, predvsem belci. Kljub temu da je mleko bogat vir kalcija in proteinov, se je v evoluciji ohranil mehanizem izklopa gena za laktazo pri odraslih sesalcih, visoka aktivnost laktaze v nekaterih človeških populacijah pa je posledica razmeroma nedavne mutacije v regulatorni regiji gena. Omenjena mutacija je izboljšala možnosti preživetja v živinorejskih skupnostih v obdobjih pomanjkanja hrane, vendar se postavlja vprašanje ali so osebe z visoko aktivnostjo laktaze bolj izpostavljene morebitnim škodljivim vplivom galaktoze, kar lahko vodi v nastanek obolenj v kasnejšem življenjskem obdobju.

2 Galaktoza

Galaktoza je aldolni monosaharid s šestimi ogljikovimi atomi. Skupaj z glukozo tvori disaharid laktozo, ki je prevladujoč ogljikov hidrat v mleku sesalcev. Galaktoza se v Leloirjevem ciklu lahko pretvori v glukozo. Študije na psih in miših so pokazale, da je galaktoza mogoče prednostni vir energije pri novorojenih sesalcih, saj se lažje vgrajuje v glikogen kot glukosa (1).

Galaktoza je sestavni del kompleksnih polisaharidov, ki so del glikoproteinov in glikolipidov. Glikoproteini v telesu nastopajo kot

imunološki elementi, encimi, hormoni in sestavni deli celične membrane. Glikolipidi so pomembni strukturni elementi centralnega živčnega sistema kot sestavni deli mielina in sive snovi v možganih (2). Mleko in mlečni izdelki so glavni vir galaktoze v običajni prehrani. Laktozo v prebavnem traktu cepi encim laktaza. Človeško mleko ima zelo visoko vsebnost galaktoze (350mg/100ml), kravje pa je vsebuje nekoliko manj (227mg/100ml). Vsebnost galaktoze v sirihi je manjša kot v mleku in se s staranjem sira zmanjšuje (95mg/100g po 15 dneh, 70mg/100g po 30 dneh in 43mg/100g po 78 dneh). Vsebnost proste galaktoze je velika v jogurtu, ker bakterijske kulture, ki so v njem prisotne, cepijo laktozo do galaktoze in glukoze (3).

3 Presnova galaktoze

Sistem za presnovo galaktoze predstavlja Leloirjev cikel, ki je povezan s presnovo glukoze in drugih ogljikovih hidratov, kot tudi s sintezo glikolipidov in glikoproteinov. Glavni encimi Leloirjevega cikla so galaktokinaza (GALK), galaktoza-1-fosfat-uridiltransferaza (GALT) in UDP-galaktoza-4'-epimeraza (GALE), sodeluje pa tudi encim UDP-glukoza pirofosforilaza (UGP) (Slika1). Odsotnost ali zmanjšanje aktivnosti kateregakoli izmed treh glavnih encimov Leloirjevega cikla (GALK, GALT, GALE) povzroči prirojeno presnovno motnjo galaktozemijo.

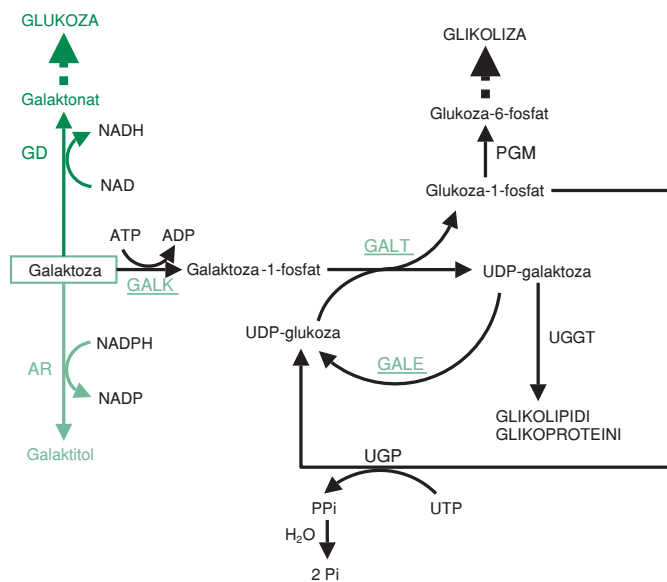
Prvi korak v presnovi galaktoze je fosforilacija galaktoze do galaktoza-1-fosfata ob prisotnosti GALK. Sledi premik uridilne skupine iz UDP-

glukoze na galaktozo-1-fosfat ob prisotnosti GALT. Pri tem nastane UDP-galaktoza in glukoza-1-fosfat. Za vzdrževanje Leloirjevega cikla je nujno potrebna regeneracija UDP-glukoze. Epimerizacijo UDP-galaktoze v UDP-glukozo katalizira GALE. UDP-glukoza se lahko regenerira tudi v reakciji, ki jo katalizira UGP. Pri GALT-reakciji nastala glukoza-1-fosfat se pretvori v glukoza-6-fosfat, ki se vključi v glikolizo. Encim UDP-galaktoza-galaktoziltransferaza (UGGT) vgrajuje pri GALT-reakciji nastalo UDP-galaktozo v kompleksne polisaharide, ki sestavljajo glikolipide in glikoproteine (4).

Pri okvari katerega izmed treh encimov Leloirjevega cikla stopijo v ospredje alternativne presnovne poti, ki normalno niso prisotne ali pa potekajo le v manjši meri. Nakopičena galaktoza se reducira do galaktitola ob prisotnosti aldozne reduktaze (AR). Galaktitol je toksični presnovek galaktoze, ki je odgovoren za zaplete pri galaktozemiji, predvsem za nastanek katarakt. Toksični učinki galaktitola se najbolj izražajo v tkivih z visoko vsebnostjo AR (leče, Schwannove celice perifernih živcev in ledvice) (4). Druga alternativna pot za presnovo galaktoze je oksidacija do galaktonata ob prisotnosti galaktoza dehidrogenaze (GD). Produkti te presnovne poti niso toksični, zato imajo bolniki z galaktozemijo, ki imajo povečano sposobnost oksidacije galaktoze, manj izražene simptome bolezni in boljše dolgoročno prognozo kar se tiče poznih zapletov (1, 4).

4 Galaktozemije

Fenotipi, v katerih se ta motnja izraža, so lahko zelo različni in so odvisni od tega, kateri izmed encimov je okvarjen in v kolikšni meri. Najpogostejše in najbolj raziskane so okvare GALT, okvare GALK in GALE pa so veliko redkejše in se pojavljajo v večji meri samo v izoliranih etničnih skupinah in posameznih družinah (4). Pri vseh vrstah galaktozemij je onemogočena ali zmanjšana presnova



Slika 1: Presnova galaktoze v telesu.

Figure 1: Galactose metabolism.

galaktoze, kar ima za posledico kopičenje le-te v različnih tkivih. Zaradi kopičenja galaktoze in njenih presnovkov (galaktitol, galaktoza-1-fosfat) ter zaradi pomanjkanja nekaterih galaktoznih presnovkov (UDP-galaktoza) v tkivih pride do kliničnih znakov značilnih za galaktozemije (4).

4.1 Galaktozemija zaradi okvare GALT

Okvara GALT je najpogostejši in najbolj raziskan vzrok za galaktozemijo. Obstajata dve glavni vrsti galaktozemij zaradi okvare GALT.

Klasična galaktozemija je najbolj nevarna in je v večini primerov smrtna, če je ne odkrijemo v nekaj tednih po rojstvu in uvedemo brezgalaktozno dieto. Gre za popolno pomanjkanje aktivnosti GALT, v glavnem zaradi mutacij Q188R in K285N. Pri homozigotih za klasično galaktozemijo je aktivnost GALT praktično nezaznavna, medtem ko pri heterozigotih doseže 50% normalne aktivnosti. Pogostost klasične galaktozemije naj bi bila 1 : 62 000, vendar so razlike med rasami dokaj velike. Prvi klinični opis galaktozemije je dal Goppert leta 1917. Homozigoti za klasično galaktozemijo so ob rojstvu videti normalni, vendar že po nekaj dneh uživanja mleka (galaktoze) pride do jasnih simptomov kot so bruhanje, driska, zlatenica, hepatomegalija, upočasnjena rast in razvoj, poškodba ledvic in katarakte (5). Če nadaljujemo z vnosom galaktoze, skoraj v vseh primerih nastopi smrt, preživeli bolniki pa so hudo mentalno zaostali. Tudi galaktozemiki, ki so od rojstva na brezgalaktozni dieti, imajo v večini primerov dolgoročne zaplete: nizek IQ, motnje govora, katarakte in odpoved jajčnikov (hipergonadotropni hipogonadizem). Mena nastopi pri ženskah s klasično galaktozemijo v večini primerov že v zgodnjih dvajsetih letih ali že prej (5). Heterozigoti za klasično galaktozemijo so ob rojstvu asimptomatični, vendar se pri njih bolj pogosto pojavlja zgodnja mena in idiopatske presenilne katarakte, čeprav te povezave še niso popolnoma dokazane.

Katarakte nastanejo zaradi kopičenja galaktitola v lečah, kot posledica delovanja aldozne reduktaze (1). Glavni vzrok poškodbe leč je osmotsko delovanje galaktitola, kar vodi v kopičenje vode v celicah in spremembo prepustnosti celičnih membran (6). Poleg osmotske poškodbe igra pomembno vlogo tudi oksidativni stres zaradi nastanka reaktivnih kisikovih radikalov pri avtooksidaciji nakopičene galaktoze. Kisikovi radikali poškodujejo lečne proteine in povzročajo njihovo agregacijo kar povzroči zamotnitev leče (6, 7). Zamotnitev leče povzroča tudi galaktozilacija proteinov v leči (7).

Hipergonadotropni hipogonadizem se kaže kot zakasnitev v razvoju sekundarnih spolnih znakov, primarna ali sekundarna amenoreja, povišane koncentracije FSH in LH ter znižane koncentracije estrogenov. Ta zaplet se pojavlja pri 70 – 80% galaktozemičnih žensk (8). Do okvare in atrofije jajčnikov verjetno pride zaradi napačne oz. nezadostne galaktozilacije FSH, kar je posledica pomanjkanja UDP-galaktoze. Nepravilne izoforme FSH, se vežejo na receptorje v jajčnikih, vendar ne izzovejo zelenega učinka (zorenje folikla), ampak delujejo antagonistično in povzročajo atrofijo jajčnika (1, 2).

Pri homozigotih za klasično galaktozemijo je nujna doživljenjska brezgalaktozna dieta. Za galaktozemike nesprejemljiva živila so: vse vrste mleka, maslo, sir, jogurt, smetana, mlečna čokolada, sladoled, drobovina, stročnice ter nekatere vrste sadja in zelenjave (9). Za galaktozemične novorojenčke so na voljo mleku podobni pripravki, ki ne vsebujejo galaktoze. To so lahko kazeinski hidrolizati ali sojini

proteinski izolati (9). Veliko zdravil vsebuje laktozo kot pomožno snov, na kar je treba biti pozoren predvsem pri dolgotrajnem jemanju nekega zdravila (9). Čeprav se stroga brezgalaktozna dieta priporoča do konca življenja, so nekateri avtorji mnenja, da zmerne količine galaktoze v hrani po tretjem letu ne vplivajo bistveno na dolgoročne zaplete pri galaktozemiji. Prav tako naj izključitev galaktoze iz prehrane noseče matere ne bi vplivala na izid pri galaktozemičnem fetusu (9).

Pri **galaktozemiji Duarte** ponavadi ni simptomov v neonatalni dobi, lahko pa se pojavijo dolgoročne posledice v odrasli dobi (npr. okvare jajčnikov). Gre za delno pomanjkanje aktivnosti GALT. Obstajata dve varianti galaktozemije Duarte: Duarte 2, za katero je značilna znižana aktivnost GALT in Duarte 1 (Los Angeles), pri kateri je aktivnost GALT normalna ali povišana. Homozigoti za galaktozemijo Duarte 2 imajo 50% encimske aktivnosti, heterozigoti pa 75%. Homozigoti za varianto Los Angeles (LA) imajo 110-130% normalne aktivnosti GALT, medtem ko imajo heterozigoti ponavadi normalno aktivnost (10). Za varianto Duarte 2 so poleg N314D mutacije značilne še tri intronske mutacije (IVS4nt-27g>c, IVS5nt+26g>a in IVS5nt-24g>a) in delecija štirih nukleotidov v 5' promotorski regiji, 119 nukleotidov navzgor od začetnega kodona (-119/-116delGTCA). Pri varianti Duarte 1 ali Los Angeles je poleg N314D mutacije v cis položaju prisotna še tiha mutacija L218L. Galaktozemija Duarte je v primerjavi s klasično veliko bolj pogosta. Alelska frekvenca za alele Duarte je v populacijah belcev okrog 8%, kar pomeni, da je približno 15% ljudi heterozigotov za galaktozemijo Duarte (11). Pri belcih je varianta Duarte 2 (AF=6%), bolj pogosta kot Duarte 1 (AF=2,8%) (11). Pri črni rasi je galaktozemija Duarte dosti manj pogosta (AF=2,7%), pri čemer sta varianti Duarte 2 in 1 približno enako pogosti. Še bolj redka je galaktozemija Duarte pri Azijcih (AF=1,75%), razmerje med varianto Duarte 2 in 1 pa je podobno kot pri belcih (11). Homozigoti in heterozigoti za galaktozemijo Duarte 2 so ob rojstvu asimptomatični. Brezgalaktozna dieta pri teh pacientih ni potrebna. Kljub benignosti galaktozemije Duarte v neonatalnem obdobju pri teh pacientih obstaja večja verjetnost pojava ovarijskega karcinoma v odrasli dobi. Povezava z endometriozo in idiopatsko presenilno katarakto pa je še nejasna. Kombinirani heterozigoti za obliko Duarte 2 in klasično galaktozemijo imajo 25% encimske aktivnosti in so ponavadi brez simptomov. Vendar so v nekaterih primerih takoj po rojstvu prisotni milejši simptomi klasične galaktozemije in v krvi lahko zaznamo povišano koncentracijo galaktoze-1-fosfata. Ponavadi so ti pacienti na dieti samo eno leto, nekateri pa se odločijo za doživljenjsko dieto. Glede potrebnosti brezgalaktozne diete pri teh pacientih si mnenja strokovnjakov nasprotujejo.

4.2 Galaktozemija zaradi okvare GALK

Okvare GALK so veliko bolj redke kot okvare GALT. V večini primerov so edini klinični znak katarakte. Odvisno od vrste okvare v GALK genu se katarakte lahko pojavijo v različnih življenjskih obdobjih; od najzgodnejšega otroštva do odrasle dobe (12).

Pri **popolni odsotnosti aktivnosti galaktokinaze** se pri homozigotih katarakte pojavijo že zelo zgodaj v otroštvu ali kmalu po rojstvu. Če pravočasno uvedemo brezgalaktozno dieto, katarakte izginejo. Domnevajo, da so heterozigoti bolj nagnjeni k razvoju katarakt v odrasli dobi. Katarakte nastanejo zaradi kopičenja galaktitola v lečah, ki nastane iz galaktoze, ki je substrat ustavljene GALK-reakcije. Redek zaplet pri popolni odsotnosti GALK je psevdotumor cerebri

(12), ki prav tako nastane zaradi kopičenja galaktitola in s tem vode v možganskem tkivu. Nekateri povezujejo okvaro GALK tudi z mentalno retardacijo (12), vendar ta povezava ni dokazana (12). Popolna odsotnost GALK je v svetovnem merilu zelo redka (1 : 1 000 000), je pa dokaj pogosta pri nekaterih genetsko izoliranih etničnih skupinah kot so Romi (12). Mutacija P28T je najpogostejša mutacija, ki povzroča popolno odsotnost GALK. Omejena je skoraj samo na romsko populacijo. Najbolj pogosta je med bolgarskimi Romi, kjer je pogostost homozigotov od 1 : 1.600 do 1 : 2.500, frekvenca prenašalcev pa je 5% (108). Skupna incidenca homozigotov pri evropskih Romih je 1 : 10.000 ter incidenca heterozigotov 1 : 47 (12). Mutacijo P28T so našli tudi v petih begunskih družinah iz Bosne; dve družini sta imeli znano romsko poreklo (12).

Varianta Osaka (mutacija A198V) je delna okvara GALK. Pri homozigotih za to varianto je ohranjene 20% encimske aktivnosti. Alelska frekvenca za alel Osaka je najvišja na japonskem (4,1%). Pri belcih in črncih te variante niso našli. Za razliko od popolnega pomanjkanja GALK, se pri varianti Osaka katarakte pojavijo šele v odrasli dobi (12).

Varianta Philadelphia je prav tako delno pomanjkanje GALK; ohranjeno je 70% encimske aktivnosti. Ta varianta je zelo pogosta pri črncih, pri drugih rasah je niso našli. Zanimivo je, da je aktivnost GALK znižana samo v eritrocitih. Mutacije za to varianto še niso odkrili, domnevajo pa, da gre za spremembo v regulatornem območju gena (12).

5 Drugi dejavniki, ki vplivajo na količino galaktoze v tkivih

Poleg aktivnosti encimov Leloirjevega cikla na količino galaktoze v celicah vpliva tudi vnos galaktoze s hrano, predvsem z mlekom in mlečnimi izdelki v obliki laktoze. Tudi aktivnost laktaze, ki v sluznici tankega črevesa cepi laktozo do glukoze in galaktoze in tako omogoči njuno absorpcijo v kri, bi lahko imela pomemben vpliv na končno koncentracijo galaktoze v tkivih. Ker je laktaza pri odraslih sesalcih normalno neaktivna oz. malo aktivna, naj bi bili laktazno persistentni ljudje izpostavljeni večjim količinam galaktoze kot osebe z nizko aktivnostjo laktaze. Normalno imajo sesalci v neonatalnem obdobju visoko aktivnost laktaze, ki pri odraslih sesalcih močno upade. Ta obrazec velja tudi za večino ljudi, vendar nekateri ljudje ohranijo visoko aktivnost laktaze tudi v odrasli dobi. Velik delež takih oseb so opazili v populacijah, ki se intenzivno ukvarjajo z živinorejo (Severna Evropa, Subsaharska Afrika) in je bila sposobnost prebavljanja mleka v odrasli dobi ključnega pomena za preživetje v obdobjih pomanjkanja drugih virov hrane. Čeprav je zmognost prebavljanja mleka v odrasli dobi očitno predstavljala evolucijsko prednost, pa je vprašljivo, kako uživanje mleka vpliva na pojav obolenj, ki se pojavljajo v poznejšem življenjskem obdobju in torej nimajo vpliva na evolucijski izbor.

6 Motnje v presnovi galaktoze in pojav poznih zapletov v odrasli dobi

Bolezni stanji v odrasli dobi, ki ju najpogosteje povezujejo z galaktozo, sta siva mrena in rak jajčnikov.

Obe motnji naj bi bili bolj pogosti pri delnih okvarah encima GALT, katerih posledica je benigni fenotip v otroštvu in mladosti, vendar večje tveganje za razvoj bolezni v odrasli dobi. Eden izmed simptomov klasične galaktozemije je nastanek katarakt takoj po rojstvu ali v otroštvu. Katarakte lahko nastanejo pri homozigotih za klasično galaktozemijo v kateremkoli življenjskem obdobju, če se pacienti ne držijo striktno brezgalaktozne diete (13). Zanimiva je ugotovitev, da so zamotnitve očesne leče zelo pogoste tudi pri starših teh pacientov, ki so obligatni heterozigoti za klasično galaktozemijo (13). Te zamotnitve se pojavijo pozneje kot pri homozigotih, ponavadi v odrasli dobi. Ob tem se seveda postavlja vprašanje, ali tudi pogoste manjše okvare GALT lahko povečajo tveganje za nastanek idiopatskih presenilnih katarakt. Kar nekaj študij je že dokazalo povezavo med presenilno katarakto in znižano aktivnostjo GALT pri osebah brez znakov galaktozemije (14, 15, 16, 17, 18, 19).

Zgodnja odpoved jajčnikov je prisotna skoraj pri vseh ženskah s klasično galaktozemijo, vendar obstajajo dokazi, da imajo tudi sicer asimptomatične osebe z delno odsotnostjo encima GALT (heterozigoti za klasično galaktozemijo, galaktozemija Duarte) povečano tveganje za prezgodnji pojav menopavze (20). Ugotovili so tudi, da imajo ženske z rakom jajčnikov v povprečju nižjo aktivnost GALT, kot zdrave ženske v kontrolni skupini (21), dokazana pa je bila tudi povezava med mutacijami za galaktozemijo Duarte in večjim tveganjem za ovarijski karcinom (22, 23, 24). Zanimivo je, da dieta, ki vsebuje 50% galaktoze, pri miših povzroča ovulatorno disfunkcijo zaradi uničenja foliklov (25), medtem ko omenjena dieta pri brehih miših povzroči zmanjšano število oocitov pri fetusih ženskega spola (26).

Čeprav je pri homozigotih za GALK galaktozemijo katarakta glavni simptom, še vedno ni jasno, ali tudi delne okvare GALK lahko povzročijo nastanek sive mreže. Podatki o vplivu delnega pomanjkanja GALK na razvoj presenilnih katarakt so si namreč nasprotujoči. Nekatere študije niso odkrile povezave med znižano aktivnostjo GALK in kataraktami (14, 16), druge pa so to povezavo potrdile (17, 19, 27, 28). Do takih rezultatov je verjetno prišlo zaradi izredne redkosti okvar GALK v splošni populaciji. Verjetno bi bilo možno pozitivno povezavo dokazati samo v tistih populacijah, kjer so okvare GALK pogostejše kot v splošni svetovni populaciji, kot lahko vidimo na primeru japonske (27) in romske (28) populacije.

Ker je laktaza pri odraslih sesalcih normalno neaktivna oz. malo aktivna, naj bi bili laktazno persistentni ljudje izpostavljeni večjim količinam galaktoze, kot osebe z nizko aktivnostjo laktaze. Ena študija je ugotovila povezavo med visoko aktivnostjo laktaze v odrasli dobi in večjim tveganjem za katarakte (29). Dve študiji pa sta potrdili povezanost laktazne persistence z rakom jajčnikov (30, 31). Zanimivo je, da so ugotovili tudi večjo pogostost laktazno persistentnih oseb v skupini bolnikov z diabetesom tipa I in II, kar je posledica večje izpostavljenosti glukozi. Vse to kaže na škodljive posledice visoke aktivnosti laktaze v odrasli dobi, verjetno zaradi povečane izpostavljenosti sladkorjem galaktozi in glukozi.

Možnost, da bi bilo lahko uživanje večjih količin laktoze povezano z večjim tveganjem za rak jajčnikov, je prvi predstavil Cramer s sodelavci. V študiji, ki je obsegala 27 držav, so ugotovili, da je incidenca raka jajčnikov odvisna od količine zaužitega mleka na prebivalca in aktivnosti laktaze (30). Sočasno so poročali tudi o povezanosti pogostega uživanja jogurta in skute, ki vsebujeta veliko

več proste galaktoze kot mleko, s povečanim tveganjem za rak jajčnikov (21). Ker so zgodnejše študije dokazale povezavo med rakom jajčnikom in polnomastnim mlekom, vendar ne z mlekom z manj maščobe (32), dolgo ni bilo jasno ali je za nastanek karcinoma odgovorna galaktoza ali pa gre za vpliv maščobe. V prospektivni deset let trajajoči študiji, ki je vključevala 29.083 postmenopavznih žensk (33), so ugotovili povezavo z rakom jajčnikov samo za mleko z manj maščobe. V tej populaciji žensk je bilo uživanje manj mastnega mleka veliko bolj pogosto (80%) kot uživanje polnomastnega. Vendar moramo biti pri interpretaciji omenjenih rezultatov previdni, saj številne študije niso ugotovile nobene povezave med uživanjem laktoze in rakom jajčnikov (22, 34, 35, 36, 37, 38, 39). Zanimivo je, da so 3 izmed navedenih študij preučevale populacije v katerih je pogostost visoke aktivnosti laktaze pri odraslih razmeroma nizka: Italija (37) 26%, Japonska (38) 10% in Kitajska (39) 6%. Populacije s povprečno nizko aktivnostjo laktaze pri odraslih bi bile lahko zaščitene pred škodljivimi vplivi galaktoze, zaradi manjše razgradnje laktoze v prebavnem traktu in posledično manjše absorpcije galaktoze v kri.

7 Sklep

Siva mreža je globalno gledano še vedno glavni vzrok slepote. Ocenjujejo, da je trenutno na svetu zaradi sive mreže na obeh očesih slepih 17 milijonov ljudi. Rak jajčnikov ima najvišjo stopnjo smrtnosti in je na tretjem mestu po pogostosti med ginekološkimi raki (33). Določen delež omenjenih bolezenskih stanj bi lahko preprečili s presejevanjem prebivalstva na endogene dejavnike, ki lahko vplivajo na količino galaktoze v tkivih, kot so aktivnost encimov Leloirjevega cikla in aktivnost laktaze. Z omejevanjem vnosa laktoze in galaktoze pri osebah z ugotovljenim povečanim tveganjem bi lahko zmanjšali incidenco raka jajčnikov in sive mreže ali vsaj premaknili pojavnost teh obolenj v poznejše življenjsko obdobje. Pomen mutacij v genu za GALT ni zanemarljivega pomena v slovenski populaciji, saj je približno 15% prebivalstva heterozigotov za galaktozemijo Duarte oz. 11% za galaktozemijo Duarte 2 (40). V slovenski populaciji je že bila dokazana povezava med heterozigotnostjo za klasično galaktozemijo in večjim tveganjem za sivo mrežo (41). Mutacije v genu za GALK so v Sloveniji verjetno redke, vendar ne smemo pozabiti na razmeroma veliko romsko populacijo, v kateri bi lahko mutacije v tem genu predstavljale pomemben dejavnik tveganja za sivo mrežo. Še večji epidemiološki pomen za nastanek sive mreže oz. raka jajčnikov bi lahko imela aktivnost laktaze v odrasli dobi. V Sloveniji kar 66% odraslih ohrani sposobnost prebave laktoze (42), kar bi ob povečanem vnosu laktoze in/ali zmanjšani aktivnosti katerega izmed encimov Leloirjevega cikla lahko povečalo tveganje za okvare očesnih leč in jajčnikov. Najbolj rizično subpopulacijo bi torej predstavljale osebe z delnimi okvarami GALT in hkratio visoko aktivnostjo laktaze v odrasli dobi. Čeprav mleko že desetletja velja za zdravo hrano v vseh življenjskih obdobjih, se je v luči teh podatkov potrebno vprašati, ali je mleko res koristno za vsakogar izmed nas.

8 Literatura

1. Leslie ND. Insights into the pathogenesis of galactosemia. *Annu Rev Nutr* 2003; 23: 59-80.
2. Petry KG, Reichardt JKV. The fundamental importance of human galactose metabolism: lessons from genetics and biochemistry. *TIG* 1998; 14(3): 98-102.

2. Petry KG, Reichardt JKV. The fundamental importance of human galactose metabolism: lessons from genetics and biochemistry. *TIG* 1998; 14(3): 98-102.
3. Acosta PB, Gross KC. Hidden sources of galactose in the environment. *Eur J Pediatr* 1995; 154(Suppl 2): S87-S92.
4. Disorders of galactose metabolism. In: Stanbury. *The metabolic basis of inherited disease*. 5th ed. McGraw-Hill, 1983: 167-185.
5. OMIM#230400. On Line Mendelian Inheritance in Man (OMIM): <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM>.
6. Ohta Y, Yamasaki T, Niwa T et al. Cataract development in 12-month-old rats fed 25% galactose diet and its relation to osmotic stress and oxidative damage. *Ophthalmic Res* 1999; 31: 321-331.
7. Devamanoharan PS, Ali AH, Varma SD. Non-enzymatic glycation of lens proteins and haemoglobin-inhibition by pyruvate: an in-vivo study. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 1999; 1: 159-164.
8. Guerrero NV, Singh RH, Manatunga A et al. Risk factors for premature ovarian failure in females with galactosemia. *The Journal of Pediatrics* 2000; 137(6): 833-841.
9. Disorders of carbohydrate metabolism. In: *Clinical Paediatric Dietetics*. 2nd ed. Iowa State Press, 2001: 210-227.
10. Gitzelmann R, Bosshard NU. Partial deficiency of galactose-1-phosphate uridylyltransferase. *Eur J Pediatr* 1995; 154(Suppl 2): S40-S44.
11. Suzuki M, West C, Beutler E. Large-scale molecular screening for galactosemia alleles in a pan-ethnic population. *Hum Genet* 2001; 109: 210-215.
12. OMIM#230200. On Line Mendelian Inheritance in Man (OMIM): <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM>.
13. Beigi B, O'Keeffe M, Bowler R et al. Ophthalmic findings in classical galactosemia-prospective study. *Br J Ophth* 1993; 77: 162-164.
14. Stevens RE, Dattiles MB, Srivastava SK et al. Idiopathic presenile cataract formation and galactosemia. *Br J Ophth* 1989; 73: 48-51.
15. Winder AF, Claringbold LJ, Jones RB et al. Partial galactose disorders in families with premature cataracts. *Arch Dis Child* 1983; 58: 362-366.
16. Kaloud H, Sitzmann FC, Schenker H et al. Enzymaktivitätswerte des galaktosestoffwechsels bei der sogenannten Cataracta congenita. *Dtsch Med Wschr* 1975; 100: 873-876.
17. Vaca-Pacheco G, Medina C, Garcia-Cruz D et al. Identification of inborn errors of galactose metabolism in patients with cataracts. *Arch Invest Med (Mex)* 1990; 21(2): 127-132.
18. Auricchio G, Rinaldi E, Simonelli F et al. Red blood cells galactose-1-P-uridylyl transferase in senile and presenile cataracts. *Metab Pediatr Syst Ophthalmol* 1985; 8(4): 160.
19. Skalka HW, Prchal JT. Presenile cataract formation and decreased activity of galactosemic enzymes. *Arch Ophthalmol* 1980; 98(2): 269-273.
20. Cramer DW, Harlow BL, Barbieri RL et al. Galactose-1-phosphate uridylyl transferase activity associated with age at menopause and reproductive history. *Fertil Steril* 1989; 51: 609-615.
21. Cramer DW, Harlow BL, Willett et al. Galactose consumption and metabolism in relation to the risk for ovarian cancer. *Lancet* 1989; 2: 66-71.
22. Cramer DW, Greenberg ER, Titus-Ernstoff L et al. A case-control study of galactose consumption and metabolism in relation to ovarian cancer. *Cancer Epidemiol Prev* 2000; 9: 95-101.
23. Cramer DW, Muto MG, Reichardt JKV et al. Characteristics of women with a family history of ovarian cancer. *Cancer* 1994; 74: 1309-1317.
24. Morland SJ, Jiang X, Hitchcock A et al. Mutation of galactose-1-phosphate uridylyl transferase and its association with ovarian cancer and endometriosis. *Int J Cancer* 1998; 77: 825-827.
25. Schwartz WJ, Mattison DR. Galactose inhibition of ovulation in mice. *Fertil Steril* 1988; 49: 522-526.
26. Chen VT, Mattison DR, Feigenbaum L et al. Reduction in oocyte number following prenatal exposure to a diet high in galactose. *Science* 1981; 214: 1145.
27. Okano Y, Asada M, Fujimoto A et al. A genetic factor for age-related cataract: Identification and characterization of a novel galactokinase variant, »Osaka«, in Asians. *Am J Hum Genet* 2001; 68: 1036-1042.
28. Kalaydjieva L, Perez-Lezaun A, Angelicheva D et al. A founder mutation in the GK1 gene is responsible for galactokinase deficiency in Roma (Gypsies). *Am J Hum Genet* 1999; 65: 1299-1307.
29. Rinaldi E, Albini L, Costagliola C et al. High frequency of lactose absorbers among adults with idiopathic senile and presenile cataract in a population with a high prevalence of primary adult lactose malabsorption. *The Lancet* 1984; 1(8373): 355-357.
30. Cramer DW. Lactase persistence and milk consumption as determinants of ovarian cancer risk. *Am J Epidemiol* 1989; 130(5): 904-910.
31. Meloni GF, Colombo C, La Vecchia C et al. Lactose absorption in patients with ovarian cancer. *Am J Epidemiol* 1999; 150(2): 183-186.
32. Cramer DW, Welch WR, Hutchinson GB et al. Dietary animal fat in relation to ovarian cancer risk. *Obstet Gynecol* 1984; 83: 833-8.
33. Kushi LH, Mink PJ, Folsom AR et al. Prospective study of diet and ovarian cancer. *Am J Epidemiol* 1999; 149: 21-31.
34. Engle A, Musvat JE, Harris RE. Nutritional risk factors and ovarian cancer. *Nutr Cancer* 1991; 15: 239-247.
35. Risch HA, Jain M, Marett LD et al. Dietary lactose intake, lactose intolerance, and risk for epithelial ovarian cancer in southern Ontario (Canada). *Cancer Causes Control* 1994; 5: 540-548.
36. Herrinton LJ, Weiss NS, Beresford SA et al. Lactose and galactose intake and metabolism in relation to the risk of epithelial ovarian cancer. *Am J Epidemiol* 1995; 141: 407-416.
37. La Vecchia C, Decarli A, Negri E et al. Dietary factors and risk of epithelial ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 1987; 79: 663-669.
38. Mori M, Harabuchi I, Miyake H et al. Reproductive, genetic and dietary risk factors for ovarian cancer. *Am J Epidemiol* 1988; 128: 771-777.
39. Shu XO, Gao YT, Yuan JM et al. Dietary factors and epithelial ovarian cancer. *Br J Cancer* 1989; 59: 92-96.
40. Lukač-Bajalo J, Marc J, Mlinar B et al. Frequencies of Q188R and N314D mutations and IVS5-24g>A intron variation in the galactose-1-phosphate uridylyl transferase (GALT) gene in the Slovenian population. *Clin Chem Lab Med* 2002; 40: 1109-1113.
41. Karas N, Gobec L, Pfeifer V et al. Mutations in galactose-1-phosphate uridylyltransferase gene in patients with idiopathic presenile cataract. *J Inher Metab Dis* 2003; 26: 699-704.
42. Karas N, Lukač-Bajalo J. Genetika laktozne intolerance odraslih in pogostost polimorfizma -13910C>T v slovenski populaciji. *Farm Vestn* 2005; 56: 183-187.