

## **SEMINARSKI RAD**

Naziv : Poremećaj metabolizma galaktoze

## **SADRŽAJ**

<b>METABOLIZAM GALAKTOZE .....</b>	<b>1</b>
<b>POREMEĆAJ METABOLIZMA GALAKTOZE .....</b>	<b>1</b>
<b>ALTERNATIVNI METABOLIČKI PUTEVI GALAKTOZE .....</b>	<b>3</b>
<b>DIJAGNOZA I LIJEČENJE .....</b>	<b>3</b>
<b>STUDIJE I ANALIZE .....</b>	<b>4</b>
<b>GALAKTOZEMIJA DANAS.....</b>	<b>6</b>
<b>PRILOG .....</b>	<b>6</b>
<b>REFERENCE.....</b>	<b>9</b>

## **METABOLIZAM GALAKTOZE**

Za konverziju galaktoze u glikolitički intermedijer (glukoza-6-fosfat, G6P), potrebno je dejstvo četiri enzima:

- 1) Galaktoza se prvo fosforiliše u položaju 1 pod dejstvom *galaktokinaze* uz utrošak ATP-a
- 2) Stvoreni galaktoza-1-fosfat reaguje sa UDP-glukozom. Pod dejstvom enzima *galaktoza-1-fosfat uridil transferaze*, uridil-grupa UDP-glukoze prenosi se na galaktoza-1-fosfat, pri čemu nastaje UDP-galaktoza i glukoza-1-fosfat(G1P). Urođeni nedostatak ovog enzima dovodi do nagomilavanja galaktoza-1-fosfata i drugih metabolita koji su toksični i izazivaju teško nasljedno oboljenje, *galaktozemiju*.
- 3) Regeneracija UDP-glukoze koja omogućava dalje funkcionisanje metaboličkog puta obezbjeđuje se dejstvom enzima *UDP-galaktoza-4-epimeraze*, koja katalizuje epimerizaciju UDP-galaktoze na C4 atomu.
- 4) Produkt reakcije (2) G1P konveruje se u prisustvu *fosfoglukomutaze* u intermedijer glikolize G6P. [1]

Normalno u cirkulaciji nema galaktoze. Sva galaktoza koja je potrebna tkivima za sintezu biomolekula koji je sadrže kao što su mukopolisaharidi, galaktolipidi, proteoglikani i glikoproteini, sintetiše se u samim tkivima iz glukoze. I to direktnim prevođenjem aktivne glukoze, UDP-glukoze u aktivnu galaktozu, UDP-galaktozu, dejstvom specifične epimeraze 4, koja djeluje na ove heksoze, prevodeći ih lako jednu u drugu po potrebi. [2]

## **POREMEĆAJ METABOLIZMA GALAKTOZE**

Poremećaj metabolizma galaktoze spada u nedijabetesne meliturije.

Galaktoza dominantno potiče iz laktoze. Galaktozemija je enzimopatska bolest koja se nasleđuje autozomno recesivno i javlja se u tri oblika:

- deficit GALT (galaktoza-1-fosfo-uridil-transferaza),
- deficit galaktokinaze i
- deficit uridil-4-epimeraze. [3]

**Nedostatak galaktoza-1-fosfo-uridil-transferaze:** usljed ovog nedostatka nastaje klasična galaktozemija. Nakon nekoliko dana hranjenja majčinim mlijekom ili pripravkom koji sadrži laktozu novorođenče postaje anoreksično i požuti. Djeca ostaju niskog rasta uz govorne nedostatke kao i poremećaj držanja tijela i ravnoteže tokom adolescencije. Takođe mogu imati kataraktu, osteomalaciju ( izazvanu hiperkalciurijom) i privremeno zatajenje jajnika. (Prilog: slika 1)

**Nedostatak galaktokinaze:** Bolesnici imaju kataraktu zbog stvaranja galaktitola.

**Nedostatak uridil difosfat galaktoza 4- epimeraze:** Postoje dobroćudni i teški fenotip. Dobroćudni oblik je ograničen na eritrocite i leukocite pa ne uzrokuje kliničke poremećaje. Teški oblik prouzrokuje sindrom koji se teško razlikuje od klasične galaktozemije, premda je praćen gubitkom sluha. [4]

Galaktozemija je nasljedna bolest koja se javlja zbog nedostatka enzima galaktozo-1-fosfat uridil transferaze. Zbog neaktivnosti ove transferaze dolazi do nagomilavanja galaktozo-1-fosfata u jetri, eritrocitima, slezini, očnom sočivu, bubrezima, srčanom mišiću i moždanoj kori, a u krvi postoji galaktozemija. Sem intracelularnog nagomilavanja galaktoze i galaktozo-1-fosfata nalazi se i veća količina galaktitola. Nagomilavanje galaktoze i galaktitola u očnom sočivu dovodi do brzog formiranja katarakte, zamućenja očnog sočiva i gubitka vode. (Prilog: slika 2).

Bolest može da se manifestuje različitim vidovima težine, zavisno da li se radi o potpunom nedostatku transferaze ili o smanjenju aktivnosti najčešće na 50% od normalne aktivnosti. Kod teških formi galaktozemije bolest se zapaža ubrzo po rođenju sa pojavom anoreksije, dijarejom, povraćanjima i hipoglikemičnim napadima, ikterusom.(Prilog: slika 3). Takođe dolazi do oštećenja bubrežne funkcije sa pojavom proteinurije, aminoacidurije, naročito acikličnih aminokiselina. Kod teških formi javlja se mentalna retardacija. [2](Prilog: slika 4 i slika 5).

Lakši oblik galaktozemije je prouzrokovan nedostatkom galaktokinaze. Pored toga galaktozemija može biti praćena galaktozurijom koja se javlja poslije uzimanja većih količina galaktoze kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre. [5]

## **ALTERNATIVNI METABOLIČKI PUTEVI GALAKTOZE**

U slučaju blagovremenog otkrivanja bolesti i primjene adekvatne dijeta sa rastom djece dolazi do razvijanja alternativnih metaboličkih puteva galaktoze, koji dozvoljavaju iskorišćavanje galaktoze koja se unosi hranom.

U prvom alternativnom metaboličkom putu galaktoze dolazi do reagovanja galaktozo-1-fosfata sa UTP-om pri čemu nastaje UDP-galaktoza uz oslobađanje pirofosfata; reakciju katalizuje UDP-galaktozo pirofosforilaza, enzim specifičan za jetru koji se javlja oko 12-te godine života.

Ovim alternativnim putem redukuje se koncentracija galaktozo-1-P i galaktitola i time sprečavaju njihovi toksični efekti.

Drugi alternativni metabolički put galaktoze dovodi do formiranja ksiluloze. Nebitan je kod zdravih ljudi, ali funkcionira kod galaktozemičnih pacijenata. Ovaj put podrazumijeva povezivanje galaktoze sa pentoznim putem direktno oksidacijom galaktoze preko galaktonolaktona u galaktonsku kiselinu, koja se oksidiše u  $\beta$ -keto-6P-galaktonsku kiselinu. Njenom dekarboksilacijom nastaje D-ksiluloza koja dejstvom ksilulozo kinaze prelazi u ksilulozo-5-fosfat, komponentu pentoznog puta ugljenih hidrata. [2]

## **DIJAGNOZA I LIJEČENJE**

Dijagnoza se postavlja analizom enzima u eritrocitima.[4] Blagovremeno otkrivanje galaktozemije, koje se vrši u savremenim porodilištima korišćenjem screening testova na galaktozu u krvi, uz isključivanje mlijeka, odnosno galaktoze iz hrane, može da spriječi posledice izazvane nedostatkom enzima galaktozo-1-fosfat uridil transferaze. Iznenadujuće je, da eritrociti održavaju enzimski status ovih pacijenata i krv iz pupčanika može da se koristi za ispitivanje nivoa ovog enzima. Ovaj test je naročito važan kod porodica kod kojih već postoje otkriveni slučajevi ove bolesti. Unutar nekoliko nedelja ili mjeseci po rođenju

konsekvence galaktozemije su evidentne i ireverzibilne. Blagovremeno isključivanje iz hrane sprečava sve poremećaje koji bi se javili zbog viška galaktoze, galaktozo-1-fosfata i galaktitola. Kod galaktozemije djece postoji normalna aktivnost galaktozo-4-epimeraze koja obezbjeđuje stvaranje potrebnih količina UDP-galaktoze iz UDP-glukoze, čime se obezbjeđuje normalan rast i razvoj oboljele djece kod kojih je isključen unos galaktoze hranom. [2] Neliječena djeca umiru već u prvim mjesecima života. Osnovni vid terapije je dijeta bez galaktoze, tj. mlijeka. [6]

Ishrana bez galaktoze spriječava akutnu toksičnost i dovodi do povlačenja nekih znakova (npr. katarakti), ali ne mora spriječiti neurokognitivne poremećaje. Mnogim bolesnicima je potrebna nadoknada kalcijuma i vitamina. [4]

Međutim prehrambeni tretman nije dovoljan u prevenciji dugotrajnih komplikacija kao što su kognitivna, socijalna i reproduktivna oštećenja. [7]

## **STUDIJE I ANALIZE**

Radene su različite studije kada su u pitanju osobe koje boluju od galaktozemije. Uglavnom se pažnja posvećivala režimu ishrane. Od ispitanika se tražilo da navedu hranu koju nisu konzumirali, kako bi izbjegli galaktozu.

Mogućnosti su uključivale:

- 1) mlijeko i mliječne proizvode
- 2) mahunarke
- 3) voće
- 4) povrće i drugo.

Mlijeko i mliječni proizvodi su bili univerzalno ograničeni, a većina porodica je iz ishrane isključila i mahunarke. Manji procenat porodica je uveo restrikciju kada je u pitanju voće i povrće ili drugu hranu za koju se smatralo da sadrži galaktozu. Zbog ovakve distribucije definisala su se dva režima ishrane. Prvi nije sadržavao mlijeko, mliječne proizvode i mahunarke i označen je kao "umjereni", dok je drugi označen kao "striktni" koji nije sadržavao proizvode "umjerenog" režima kao ni voće i povrće.

Međutim razlika u pojavi gastrointestinalnih simptoma (mučnina) i kod "umjerenog" i "striktnog" režima je bila neznatna. [8]

Skoro svaka žena koja boluje od klasične galaktozemije razvija primarnu insuficijenciju jajnika, kao komplikaciju koja ne zavisi od djeteta. I to je velika briga za pacijenta, a ljekari se često pitaju o mogućim opcijama za očuvanje plodnosti. Jedinstvena patofiziologija klasične galaktozemije sa ozbiljnim smanjnjem sadržaja folikula u ranom dobu zahtijeva prilagođeni pristup. Na osnovu trenutnih saznanja o galaktozemiji i očuvanju plodnosti, došlo se do toga da je jedina dostupna tehnika krioprezervacija jajnog tkiva. Međutim nije spremna za kliničku primjenu, smatra se eksperimentalnom i smanjuje rezerve jajnika. [9]

U aprilu 2008. godine sprovedene su studije kako bi se odredila učestalost mutacije gena galaktoza-1-fosfat-uridil transferaze u zdravoj populaciji Hrvatske. DNK uzorci od 221 ispitanika su analizirani polimeraznom lančanom reakcijom. Učestalost alela za Q118R, N314D i K285N je bila 0,2%, 7,5%, i 0% što se podudara sa objavljenim studijama za većinu drugih zdravih populacija. [10]

Ispitano je dvadeset jedno zdravo dijete i sedmoro djece sa galaktozemijom od 1 do 7 godina. Koristio se test izdisaja kako bi se odredila vrijednost  $^{13}\text{CO}_2$  u izdahnutom vazduhu prije i 30, 60 i 120 minuta nakon oralnog davanja vodenog rastvora 1-( $^{13}\text{C}$ ) C-galaktoze koncentracije 7mg/kg svoj djeci.

Kod bolesne djece cjelokupan procenat  $^{13}\text{C}$  iz označene galaktoze u izdahnutom vazduhu kreće se od 0,03% nakon 30 minuta do 1,67% nakon 120 minuta. Nasuprot tome zdravi subjekti su pokazali znatno širi opseg sa vrijednostima od 0,4% nakon 30 minuta do 5,58% nakon 120 minuta.

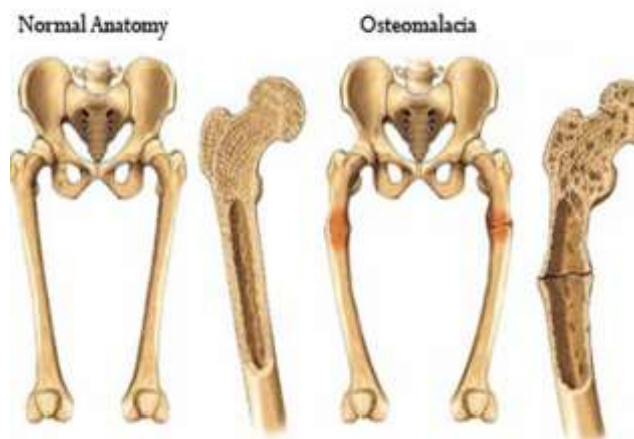
Studija je pokazala značajnu razliku u oksidaciji galaktoze između djece sa i bez galaktozemije. [11]

## GALAKTOZEMIJA DANAS

Galaktozemija predstavlja teško opterećenje života pacijenata i njihovih porodica. Nedavno su postignuti novi važni uvidi na molekularne i ćelijske aspekte galaktozemije i trebalo bi stvoriti nove mogućnosti za razvoj novih terapijskih strategija. Pored toga uspostavljena je međunarodna mreža galaktozemije koja će djelovati kao platforma za istraživanje na ovom polju.

### PRILOG

Slika 1.



Izvor: <https://www.epharmapedia.com/diseases/profile/400/Osteomalacia.html?lang=en>



Slika 2.



Izvor: <http://www.bolnicaprofesional.rs/sr/services/page/katarakta>

Slika 3.



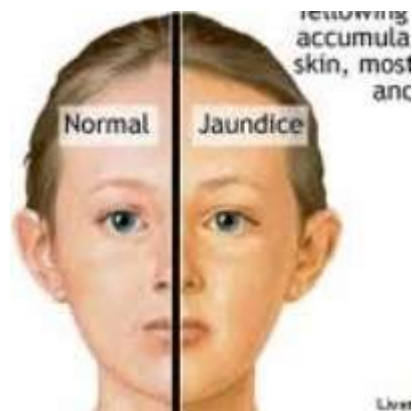
Izvor: <https://www.lifeline.de/symptome/gelbsucht-ikterus-id159462.html>

Slika 4.



Izvor: <http://tpk-eti.ru/medicine/galaktozemija-u-novorozhdennyh.html>

Slika 5.



Izvor : <https://www.eclinika.rs/bolesti/galaktozemija/22>

## REFERENCE

- [1] Spasić S., Jelić-Ivanović Z., Spasojević-Kalimanovska V. (2002) : "Opšta biohemija" Beograd., poglavlje 12 str. 17-18
- [2] Kovačević D., Bjelaković G. (2006) : „Biohemija” , četvrto, izmenjeno i dopunjeno izdanje Beograd., str. 302-307
- [3] Živančević-Simonović S., Đukić A., Đurđević P., Jurišić V., Mijatović Lj. (2006) „Opšta patološka fiziologija”, drugo izdanje Kragujevac., str. 414
- [4] MSD priručnik dijagnostike i terapije dostupno na: <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/pedijatrija/nasljedne-metabolicke-bolesti/galaktozemija>
- [5] Spasić S., Jelić-Ivanović Z., Spasojević-Kalimanovska V. (2003) „ Medicinska biohemija” Beograd., poglavlje 2 str. 25
- [6] Stijepčević D., Vujović S., Nestorović Z. (2002) : „Humana klinička endokrinologija” Beograd., str. 792-793
- [7] Coelho A., Rubio-Gonzalbo E., Vicente J.B., Rivera I. „Sweet and sour: an update on classic galactosemia" 09.03.2017 dostupno na:  
<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10545-017-0029-3>
- [8] Shaw K.A., Mulle J.G., Epstein M.P., Fridovich-Keil J.L. „Gastrointestinal health in classic galactosemia" 01.06.2016.,dostupno na:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27363831>
- [9] Erven B., Gubbels C.S., Golde R.J., Dunselman G.A., Derhaag J.G., Wert G., Geraedts J.P., Bosch A.M., Treacy E.P., Welt C.K., Berry G.T., Rubio-Gozalbo E.  
„Fertility preservation in female classic galactosemia patients" 22.04.2013., dostupno na:  
[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3718676/?log\\$=activity](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3718676/?log$=activity)

[10] Rumora L., Grdić M., Juretić D. „Frequency of galactose-1-phosphate uridyl transferase gene mutations in healthy population in Croatia" april 2008.,dostupno na : [http://hrcak.srce.hr/index.php?show=clanak&id\\_clanak\\_jezik=36922](http://hrcak.srce.hr/index.php?show=clanak&id_clanak_jezik=36922)

[11] Resende-Camphanoli D.R., Porto G., Ferrioli E., Pfrimer K., Del Campo L.A., Camelo Junior J.S. „Galactose oxidation using  $^{13}\text{C}$  in healthy and galactosemic children" 20.01.2015 dostupno na: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25608239?log\\$=activity](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25608239?log$=activity)