

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ

Katedra biochemických věd

GALAKTOSÉMIE – STRUČNÝ PŘEHLED

Bakalářská práce

Vedoucí bakalářské práce: Prof. RNDr. Eva Kvasničková, CSc.

Hradec Králové 2011

Olga Válová

PROHLÁŠENÍ

„Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem. Veškerá literatura a zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány.“

PODĚKOVÁNÍ

Děkuji Prof. RNDr. Evě Kvasničkové, CSc. za odborné vedení bakalářské práce a poskytování cenných rad při jejím zpracování.

OBSAH

Úvod.....	5
1 GALAKTOSA A JEJÍ METABOLISMUS.....	7
1.1 Galaktosa.....	7
1.2 Enzymy přeměny galaktosy.....	10
1.2.1 Galaktokinasa.....	12
1.2.2 Galaktosa-1-fosfát uridyltransferasa.....	14
1.2.3 UDP-galaktosa -4-epimerasa.....	19
2 DIAGNÓZA GALAKTOSEMIE.....	22
2.1 Novorozenecký screening.....	22
2.2 Prenatální diagnostika.....	23
2.3 Závazné pokyny pro rodiče.....	23
3 BIOCHEMICKÉ MARKERY.....	25
3.1 Metody stanovení.....	25
3.1.1 Galaktitol.....	25
3.1.2 Galaktosa a galaktosa-1-fosfát.....	26
3.2 Referenční hodnoty.....	27
ZÁVĚR.....	29
LITERATURA.....	31

Úvod

Galaktosemie je dědičné metabolické onemocnění, při kterém organismus není schopen transformovat monosacharid galaktosu na energeticky bohatou glukosu. Tím v těle dochází k hromadění samotné galaktosy a jejích meziproductů (Gal-1-P a galaktitolu) a ke vzniku charakteristických symptomů. Ukládání meziproductů probíhá v játrech, mozku, střevech, ledvinách či oční čočce, které může vést až propuknutí onemocnění označovaného jako katarakta. Zpočátku se porucha u novorozenců nijak neprojeví. Problém nastává až v okamžiku, kdy novorozenec přijímá od matky mateřské mléko, které obsahuje velké množství právě galaktosy, která nemůže být metabolizována. A tak dochází k uskladňování jí samotné i jejích meziproductů. Prvotními příznaky jsou: průjem, zvracení, svalová hypotonie, novorozenecká žloutenka a letargie. Během léčby je nezbytně nutné omezit příjem laktózy a potravin s obsahem galaktosy, aby nedošlo ke zhoršení stavu či k ireverzibilnímu poškození jednotlivých orgánů. U kojenců je nezbytně nutné nahradit mateřské mléko mlékem kravským či sojovým, které obsahuje až o 50% méně galaktosy. Také je důležité mít na paměti, že vyhýbá-li se pacient mléčné stravě, neznamená to naprosté dodržování předepsané diety. Je to z toho důvodu přítomnosti galaktosy nejen v mléčných výrobcích, ale i v jiných potravinách jako je ovoce, zelenina či obilniny. Takovou pomůckou, v níž jsou popsány jednotlivé potraviny s daným obsahem galaktosy, je metabolická příručka pro galaktosemiky, dostupná např. v ústavech pro dědičné metabolické poruchy. Navíc takováto příručka obsahuje návody, jak žít plnohodnotný život a předejít nepříjemným symptomům (Hoffmann et al 2006).

Vybrané potraviny s obsahem galaktosy jsou popsány v Tab. 2.

Galaktosemie se zařazuje mezi dědičné autozomálně recesivní onemocnění. Znamená to, že rodiče novorozence s galaktosemií jsou pouze přenašeči a nemoc se u nich symptomaticky nijak neprojeví. Incidence metabolické poruchy galaktosemie je 1:30 000 až 1:60 000. V některých zemích mohou být hodnoty výskytu nižší, jako je tomu v Irsku, kde je incidence jen 1:20 000. Samozřejmě, že incidence není

jednotná pro všechny typy galaktosemie. Závisí na typu onemocnění a na zeměpisné poloze (Fernandes 2008).

Dle druhu poškozeného enzymu se rozlišují 3 typy galaktosemie, které jsou zachyceny v Tab.1. Tato tabulka slouží k bližšímu seznámení a pochopení jednotlivých forem onemocnění, společně s jejich klinickým názvem a označením příslušných enzymů zkratkami. Zkratky příslušného enzymu budou v následujících kapitolách běžně používány.

Mezi tři základní enzymy metabolické poruchy patří: Galaktosa-1-fosfat uridyltransferasa, Galaktokinasa a UDP-galaktosa-4-epimerasa.

Tab.1 Přehled jednotlivých typů galaktosemie (vytvořeno na základě získaných informací)

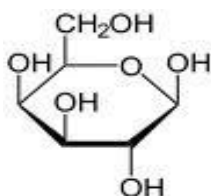
Typ	Zkratka	Enzym	Onemocnění	EC
I.	GALT	Galaktosa-1-fosfat uridyltransferasa	klasická galaktosemie	2.7.7.12
II.	GALK	Galaktokinasa	GALK galaktosemie	2.7.1.6
III.	GALE	UDP-galaktosa-4-epimerasa	GALE galaktosemie	5.1.3.2

Cílem mojí bakalářské práce je stručně charakterizovat jednotlivé typy galaktosemie, poukázat na možnosti její prevence, diagnosy a léčebných postupů a seznámit pacienty s touto nemocí se správnými životními návyky.

1 GALAKTOSA A JEJÍ METABOLISMUS

1.1 Galaktosa

Monosacharid galaktosa je hexosa s šesti atomy uhlíků a s aldehydicou skupinou, která je společně s glukosou zastoupena v disacharidu laktosu. D-galaktosa je C4-epimer D-glukosy (liší se konfigurací OH-skupiny na 4. uhlíku). Chemický vzorec je znázorněn na Obr. 1.



Obr. 1 Galaktosa – Haworthův vzorec

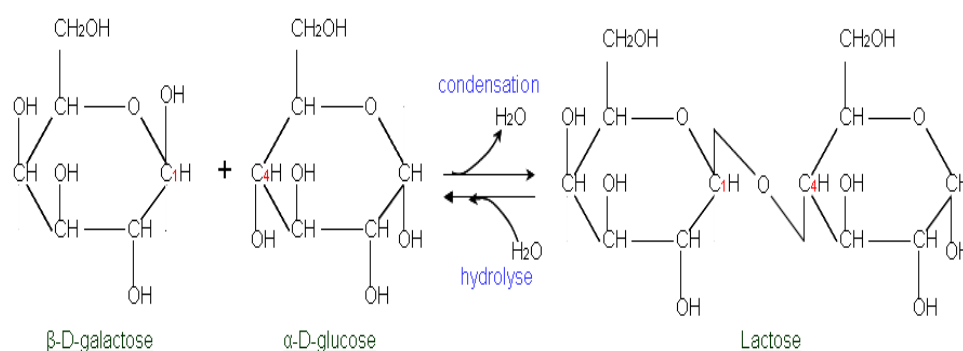
([online].<http://cs.wikipedia.org/wiki/Soubor:Beta-D-Galactopyranose.svg>)

Po příjmu potravy bohaté na mléčný cukr (laktosu) je laktosa štěpena prostřednictvím enzymu zvaného laktasa (β -galaktosidasa) na glukosu a galaktosu. Popsanou reakci znázorňuje Obr. 2. Ke štěpení dochází v tenkém střevě, konkrétně v lumenální membráně enterocytu, kde se zmíněný enzym také vytváří. Aktivita laktasy stoupá po konzumaci potravy bohaté právě na laktosu. Jedná se tedy o tzv. indukovatelný enzym, jehož zastoupení vzrůstá s příjmem mléčné stravy (Holeček 2006).

Vzniklá galaktosa a glukosa se poté ze střeva do buňky enterocytu absorbují pomocí symportu s ionty Na^+ , kdy 2 molekuly Na^+ jsou potřebné k přenosu 1 molekuly glukosy/galaktosy. Přenos probíhá vazbou těchto komponent na bílkovinný přenašeč. V okamžiku, kdy už se v enterocytu nachází glukosa a Na^+ , do akce nastupuje Na^+/K^+ pumpa. Jedná se o aktivní transport závislý na hydrolyze

energie ve formě ATP, energie se spotřebovává. Kationty sodíku jsou z buňky transportovány po koncentračním spádu za současného přenosu draselných iontů do buňky. Glukosa/Galaktosa z enterocyty odchází bez závislosti na Na⁺ a vstupuje přímo do krevního řečiště. Krevním řečištěm, konkrétně vena portae, je transportována do jater, kde už probíhá její metabolismus a transformace na glukosu, hlavní zdroj energie (Ledvina et al 2005).

Glukosa je pro organismus nezbytně důležitá, neboť vstupuje do glykolýzy, jejímž výsledkem je zisk 2 molekul ATP a 2 molekul NADH a také hraje zásadní roli v glykémii. Navíc je glukosa jediným energetickým zdrojem pro mozek, erytrocyty a ledviny, které jsou nezávislé na inzulinu.



Obr. 2 Štěpení laktosy na galaktosu a glukosu ([online]. http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Formation_du_lactose.PNG)

Kromě zdrojů exogenního původu se také setkáváme se syntézou „de novo“ z glukosy a zásob galaktosy obsažené v glykoproteinech a mukopolysacharidech. Tento endogenní proces je důležitý k udržení galaktosy a jejích metabolitů pro syntézu glykoproteinů. Enzymatického štěpení glykoproteinů se účastní exo- a endoglykosidasy. Působením enzymů N-acetyl-galaktosaminidas, které katalyzují hydrolyzu N-acetyl-galaktosaminů, se uvolňuje právě galaktosa. Z toho plyne, že i v době omezeného příjmu galaktosy potravou je v organismu tvořeno určité množství galaktosy, které opět může vést ke galaktosemii ukládáním jejích metabolitů a jí samotné.

Některé vybrané potraviny s obsahem galaktosy jsou zachyceny v Tab.1. Jsou to především potraviny běžně používané, kterým by se člověk s galaktosemií měl vyvarovat anebo alespoň omezit jejich konzumaci na minimum.

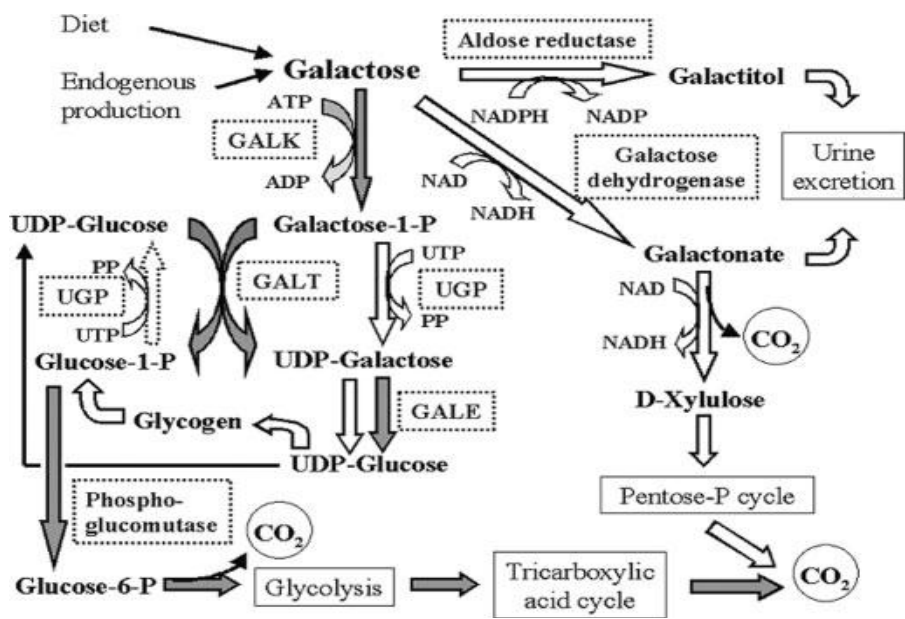
Tab.1 Obsah galaktosy v potravinách v mg/100g vzorku
([online].<http://galaktosemie.wz.cz/lekarske.html>)

Název potraviny	Obsah	Název potraviny	Obsah
Ananas	13,8	Klíčky obilné	10,4
Angrešt	14,2	Lilek	3,5
Avokádo	4,0	Mandle	151,7
Banány	6,5	Med	5,2
Borůvky	6,4	Mléko kravské	2435,2
Brambor vařený	6,7	Mléko sojové	32,6
Brokolice vařená	15,4	Pivo	5,7
Celer	2,8	Rajče	7,2
Croissant	27,1	Rybíz černý	7,1
Cuketa	15,2	Salát ledový	5,2
Cibule	7,6	Skořice	112,6
Česnek	0,5	Špenát	1,9
Čočka	236,6	Švestky	3,9
Čokoláda polohoř.	330,6	Tofu	98,3
Ementál	2,0	Třešně	5,2
Fazole zelené	6,3	Tvaroh nízkotučný	1836,2
Fenykl	3,5	Vývar hovězí	2,2
Gouda sýr	5,2	Víno bílé	15,9
Hrášek vařený	50,4	Víno červené	24,7
Hrušky	17,6	Víno hroznové bílé	3,9
Chřest	7,6	Víno hroznové čer	1,8
Jablko Golden	9,9	Žampiony	0,5
Kapusta	42,1	Žloutek syrový	16,0

1.2 Enzymy přeměny galaktosy

Metabolismus této monosacharidové jednotky spočívá v přeměně galaktosy na glukosu prostřednictvím třech enzymaticky katalyzovaných reakcí. V prvním kroku se uplatňuje enzym galaktokinasa (GALK), v druhém galaktosa-1-fosfaturidyltransferasa (GALT) a ve třetím UDP-galaktosa-4-epimerasa (GALE) (Novelli a Reichardt 2000).

Za normálních podmínek u zdravého jedince probíhá metabolismus galaktózy tak, že je nejdříve zapotřebí nafosforylovat cukr galaktosu na galaktosa-1-fosfát. Fosforylace probíhá za účasti ATP-dependentní galaktokinasy (GALK) přítomné téměř ve všech tkáních těla. Během tohoto pochodu dochází ke spotřebování energie ve formě ATP. Do druhého kroku vstupuje UDP-glukosa, která prostřednictvím enzymu galaktosa-1-fosfaturidyltransferasy (GALT) reaguje s galaktosa-1-fosfátem za vzniku glukosa-1-fosfátu a UDP-galaktosy. UDP navázané na galaktóze pochází z UTP vstupujícího do této reakce působením UDP-glukosapyrofosforylasy (UGP, EC 2.7.7.9.), kdy se odštěpuje PP a vzniklý UDP se váže na galaktózu. Vzniklá glukosa-1-fosfát může vstoupit buď do glykolýzy, nebo může reagovat s UTP v přítomnosti glukosa-1-fosfaturidyltransferasy za vzniku UDP-glukózy. Cílem posledního kroku je opět získat UDP-glukosu z meziprojektu 2.kroku UDP-galaktosy. To umožní enzym UDP-glukosa-4-epimerasa (GALE). UDP-glukosa je poté opět využita při metabolismu dalších galaktosových molekul nebo se může podílet na syntéze glykogenu. UDP-glukosa navíc může být přeměněna, nezávisle na enzymu GALT, na glukosa-1-fosfát pomocí UDP-glukosapyrofosforylasy. Intermediát glukosa-1-fosfát, který vzniká v druhé části tohoto metabolismu je přeměněn činností fosfoglukomutasy na glukosa-6-fosfát, meziprojekt glykolýzy (Forges et al 2006). Metabolismus galaktózy je schématicky znázorněn na Obr. 3.



Obr. 3 Metabolismus galaktózy ([online], Human Reproduction Update, Vol.12, No.5, p.574)

Pokud je porušena funkce některého z těchto 3 enzymů, zvyšuje se koncentrace galaktózy, galaktitolu a galaktosa-1-fosfátu a nastupuje alternativní cesta metabolismu galaktózy. I tento jiný způsob přeměny galaktózy je znázorněn na Obr. 3.

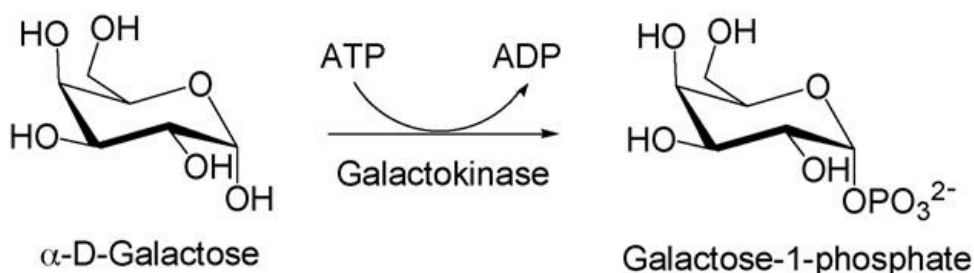
Takovou první alternativní cestou je redukce galaktózy na cukerný alkohol, galaktitol, za účasti enzymu ADP-dependentní aldosa-reduktázy (EC 1.1.1.21). Vzniklý galaktitol nepodléhá dalším přeměnám, proto je z těla vylučován močí. Alternativní cesta se projeví zvýšenými hodnotami galaktitolu nejen v moči, ale i v séru a tkáních. V poslední době se navíc spekuluje o jeho toxickém účinku na nervovou tkáň a oční čočku, který vede až ke slepotě. Druhou cestou je oxidační účinek enzymu galaktosadehydrogenasy na galaktózu, kdy vzniká galaktonát. Galaktonát je buď vylučován do moči, nebo je v dalších stupních konvertován až na D-xylulózu, která vstupuje do Pentosového cyklu. Přeměna galaktonátu na D-xylulózu se děje za uvolnění CO_2 a NADH. Třetí typ alternativní cesty souvisí s deficitem GALT, kdy se v červených krvinkách (erytrocytech) hromadí

galaktóza-1-P, která je účinkem enzymu UDP-glukosapyrofosforylasy přeměněna na UDP-galaktózu a pyrofosfát (Forges et al 2006).

1.2.1 Galaktokinasa

Galaktokinasa (EC 2.7.1.6) je počátečním ATP-dependentním enzymem v cyklu konverze galaktosy na glukosu. Její úloha spočívá ve fosforylaci hydroxylové skupiny prvního uhlíku galaktosy a vzniku galaktosa-1-fosfátu, jak je tomu na Obr.4. Zařazuje se do skupiny enzymů s transferázovou aktivitou, které jsou obecně schopny přenášet nejrůznější funkční skupiny. V případě galaktokinasy přenášenou funkční skupinou je fosfátová skupina (Novelli a Reichardt 2000).

Porucha enzymu galaktokinasy vyvolává onemocnění označované jako galaktosemie II. typu.



Obr. 4 Reakce katalyzovaná galaktokinasou ([online], Journal of Biotechnology 141, 2009, str. 143

Přestože se tento enzym podílí na fosforylaci galaktosy a jejích analogů jako je 2-deoxy-galaktóza (DOG), nemůže být zařazen mezi skupinu cukerných enzymů s kinázovou aktivitou. Důvodem je odlišné strukturální uspořádání polypeptidového řetězce v porovnání s ostatními kinásami. Galaktokinasa se proto řadí do skupiny tzv. GHMP kinás (galaktokinasa, homoserinkinasa, mevalonátkinasa, fosfomevalonátkinasa), které jsou přítomné v bakteriích či eukaryotech a účastní se obdobných reakcí jako GALK, kdy fosfátová skupina z ATP je přenesena na

molekulu příslušného substrátu. Galaktokinasa se po strukturální stránce nejvíce podobá mevalonátkinase (Zhou et al 2000).

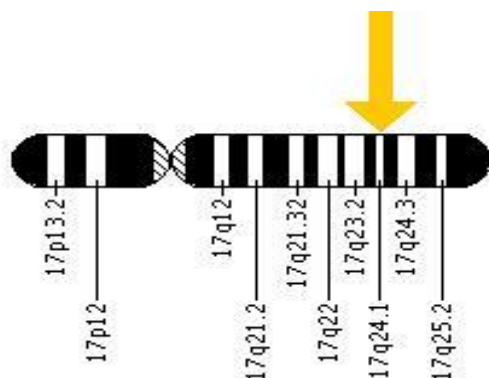
Defekt tohoto enzymu způsobuje, stejně jako u galaktosemie I. typu, onemocnění označované jako kongenitální katarakta. Katarakta je natolik nebezpečné onemocnění, které vede až k totálnímu oslepnutí jedince. Zvyšuje se intralenticulární osmotický tlak a zároveň dochází ke zvýšení průtoku vody do nitra čočky s poškozením čočkových vláken a transparentnosti čočky. Z 10% všech ztrát zraku u dětí je příčinou právě katarakta. Neprůhlednost oční čočky se objevuje nejen u defektu galaktokinasy, ale také u defektu zbylých dvou enzymů. Rozdílem však je, že v případě poruchy kinasy se nevyskytují systémové abnormality. Naštěstí, porucha galaktokinasy je vzácným onemocněním. Výskyt této poruchy postihne jednoho člověka ze sta tisíce. Nejvyšší incidence byla zaznamenána u Romů a dalších národností východní Evropy, kde je incidence dokonce 1:1 000 000. Typické příznaky galaktosemie II. typu jsou obdobné jako u klasické galaktosemie (nechutenství, žloutenka, průjem, sepse, hepatomegalie). Jen klinický průběh je o něco mírnější. Během této enzymové poruchy nejsou přítomny zvýšené koncentrace galaktosa-1-fosfátu a galaktitolu v tkáních, játrech, ledvinách ani mozku.

U postižených se neobjevují ani hyperaminoacidurie s mentální retardací. Naopak při defektu galaktokinasy stoupá koncentrace galaktózy a galaktitolu, redukovaného alkoholu, které jsou vylučovány močí a následně jsou jejich hodnoty detekovány laboratorními testy (Karlson et al 1987, Hyánek 1991). Referenční hodnoty galaktózy a galaktitolu jsou blíže popsány v kapitole 3.

U pacientů trpících klasickou galaktosemií způsobenou defektem galaktotransferázy (GALT) je nezbytné enzym galaktokinasu blokovat, z důvodu zamezení další akumulaci Gal-1-P. K tomu se používají některé GALK inhibitory, které mají nejvyšší účinnost, pokud se IC_{50} pohybuje alespoň v rozmezí 0,7-33,3 μ M.

Léčba spočívá v co nejčasnější restrikci potravin s obsahem laktózy a galaktózy a jejich náhradě bezlaktosovou stravou, př. sojovými produkty. Pak může být očekávána dobrá prognóza spojená s vymizením katarakty, žloutenky i poškozením jater a ledvin.

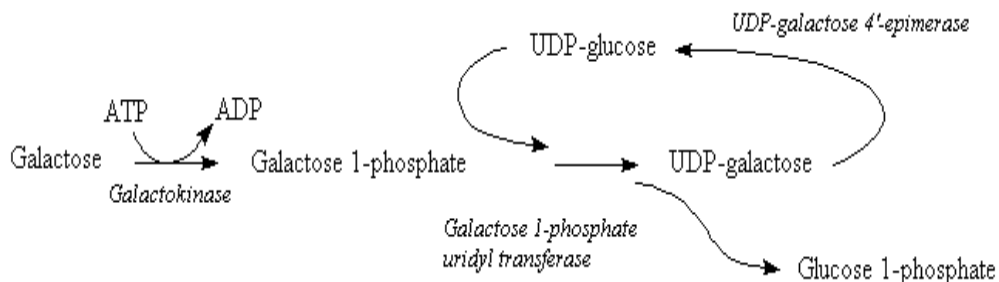
Gen pro GALK je lokalizován na dlouhém raménku (q) chromozomu 17 v pozici 17q24, jak je znázorněno na Obr. 5. V dnešní době je popsáno více jak 20 mutací tohoto genu, které vedou k propuknutí dané dědičné metabolické nemoci (Genetics Home Reference 2008).



Obr. 5 Lokalizace GALK genu na dlouhém raménku chromozomu 17, ([online] <http://ghr.nlm.nih.gov/gene/GALK1>)

1.2.2 Galaktosa-1-fosfát uridyltransferasa

Galaktosa-1-fosfát uridyltransferasa (EC 2.7.7.12) je enzymem druhého kroku v katalytické přeměně galaktosa-1-fosfátu a UDP-glukosy na glukosa-1-fosfát a UDP-galaktosu. Průběh reakce je znázorněn na Obr. 6. Patří do skupiny enzymů s transferázovou aktivitou. Glukosa-1-P je působením enzymu fosfoglukomutasy konvertována na glukosa-6-P, která následně může vstoupit do glykolýzy. UDP, který je navázán na galaktóze, se odštěpuje z UTP vstupujícího do této reakce působením UDP-glukosapyrofosforylasy (UGP, EC 2.7.7.9.). Během reakce se odštěpuje PP a vzniklý UDP je tak schopen navázat se na galaktózu a vytvořit UDP-galaktosu (Karlson 1987).



Obr. 6 Metabolismus galaktosy, funkce Galaktosa-1-fosfat uridylyltransferasy

([online])

http://www.uic.edu/classes/phar/phar332/Clinical_Cases/carbo%20metab%20cases/galactosemia.htm)

Poruchou aktivity enzymu je propuknutí tzv. klasické galaktosemie (galaktosemie 1. typu), nejčastějším, nejzávažnějším a nejlépe prozkoumaným typem galaktosemie. K prvotním známkám galaktosémie patří přítomnost zvýšené koncentrace Gal-1-P, který se ukládá v tkáních a orgánech jako jsou játra, střeva, čočky oka, proximální tubuly ledvin, srdeční sval a mozková kůra a způsobuje poruchy jejich funkcí či dokonce degradaci. Kromě zvýšené koncentrace Gal-1-P je popsán i nárůst koncentrace erytrocytární galaktosy a také galaktitolu a galaktonátu v moči. Galaktitol a galaktonát v organismu vzniká alternativní cestou přeměny galaktosy, která byla popsána v kapitole 1.2.

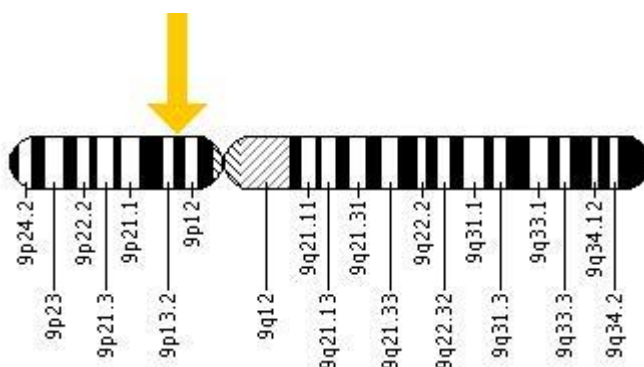
Novorozenci s částečným či úplným deficitem enzymu galaktosa-1-fosfát uridylyltransferázy se zpočátku od ostatních dětí nijak neodlišují. Ale již po několika týdnech či měsících od podávání stravy bohaté na laktózu a hlavně mateřského mléka se objevují příznaky charakteristické pro mírnou formu. Mezi takové se zařazují odmítání potravy, zvracení, gastrointestinální hyperiritabilita a protrahovaná novorozenecká žloutenka. Posléze nastupují i typické symptomy klasické galaktosémie: nevolnost, závratě, edém, anorexie, distenze břicha, hepatomegalie, ireverzibilní kongenitální katarakta, poruchy růstu, verbální dyspraxie, hypoglykemické ataky, ascites, mentální retardace. U dívek se objevují poruchy vývoje vaječníků (hypergonadotrofní hypogonadismus). Hypergonadotrofní hypogonadismus je porucha známá více jak 25 let, která je spojena se ztrátou menstruace a poškozením vaječníků. Přítomna je acidurie, galaktourie, jaterní

poškození a renální tubulární poškození. Proto od okamžiku, kdy je diagnostikována galaktosémie, je nutné vyloučit galaktózu z jídelníčku dítěte a její přísun nahradit například mlékem sójovým. Poté může být očekávaná dobrá prognóza. V opačném případě může klasická galaktosemie končit dokonce smrtí (Hyánek 1991).

Galaktosemii je možné diagnostikovat provedením galaktosového tolerančního testu pro stanovení galaktosy a galaktosa-1-fosfátu v krvi, nebo specifickým stanovením aktivity enzymu galaktosa-1-fosfát uridyltransferázy v erythrocytech. U novorozenců se preferuje tzv. Beutlerův fluorescenční test. Další možností, jak diagnostikovat přítomnost klasické galaktosemie je stanovit koncentraci galaktitolu v moči. Pokud dítě dostává v průběhu sběru moči pouze nepatrné množství potravy bohaté na laktosu, nález může být i přesto negativní. Hodnoty GALT u normálních zdravých osob se pohybují v rozmezí 300-475 mIU/g hemoglobinu a u nemocných s galaktosemií pouze 8 mIU/g hemoglobinu. Charakteristickým nálezem během galaktosemie je přítomnost galaktosurie, proteinurie, hyperaminoacidurie a hypergalaktosemie (Hyánek 1991).

Léčba klasické galaktosemie je postavena na stejné bázi jako galaktosemie II. typu. Tedy konzumovat pouze stravu bezlaktózovou a bezgalaktosovou a potraviny s obsahem sojových bobů. Tato dietní opatření by se měla dodržovat po celou dobu života a měla by být průběžně sledována koncentrace galaktosa-1-fosfátu v erythrocytech a galaktitolu v moči (Chodová a Kvapil 2000).

Snížená či pozměněná aktivita transferázy je způsobena nejčastěji mutací GALT genu, který je lokalizovaný na chromozomu 9p13, jak je znázorněno na Obr. 7 (Genetics Home Reference 2008).



Obr. 7 Lokalizace GALT genu na krátkém raménku chromosomu 9, ([online] <http://ghr.nlm.nih.gov/gene/GALT>)

Ačkoliv deficit GALT patří k světově běžným vrozeným poruchám, frekvence výskytu u jednotlivých populací se liší. Například v některých zemích Evropy je výskyt klasické galaktosemie připisován na 1 narozené dítě z 40.000-60.000 novorozeňat. Některé publikace dokonce uvádí, že pravděpodobnost výskytu klasické galaktosemie je 1:1 000 000. V Irsku je frekvence výskytu o něco nižší. Naopak v zemích Asie jsou hodnoty výskytu podstatně vyšší. V současnosti v České republice této autozomálně recesivní nemoci podlehnou zhruba 2 děti ročně (Turgeněv 2008).

1.2.2.1 Varianty GALT

Rozeznáváme 2 varianty GALT: D (Duarte/D2) a LA (Los Angeles/D1). Zkratky variant vychází z názvů měst, v nichž byly poprvé detekovány.

Duartovy alely se vzájemně odlišují prostřednictvím isoelektrické fokusace a elektroforezy. Varianta D se od varianty LA liší vysoce odlišnou enzymovou aktivitou, zatímco isoelektrické fokusace mají shodné. Důvodem shodné isoelektrické fokusace je substituce stejné aminokyseliny u obou variant, a to substituce asparaginu-314 za aspartátovou kyselinu (N314D). Zatímco D alela má o 50% nižší hodnotu enzymové aktivity, LA alela vystupuje s vysokými hodnotami. Rozdílné hodnoty v enzymové aktivitě mohou být způsobeny např. rozdílným množstvím enzymového proteinu nebo jeho nestabilitou. Homozygotní jedinci mají aktivitu sníženou až o 50%. Zajímavostí je, že varianta D má nejvyšší zastoupení u jedinců bílé rasy (Novelli a Reichardt 2000, Tyfield 2000).

1.2.2.2 Mutace GALT

Některé mutace (zhruba 60%) jsou běžné stejně jako u jiných vrozených poruch a některé patří naopak k vzácným. K nejčastějším mutacím, jak již bylo zmíněno, patří mutace probíhající v GALT genu, který má své místo na krátkém

raménku (p) chromozomu 9 v pozici 13, jak ukazuje Obr. 5. V dnešní době je identifikováno více jak 180 mutací. Některé články z roku 2011 dokonce popisují až 230 mutací. Za zmínku stojí mutace Q188R, N314D, K285N a S135L (Tyfield et al 1999, Goldstein et al 2011).

Q188R je nejběžněji se vyskytující mutací v Evropě a Severní Americe, kde tvoří až 70% ze všech chromozomových mutací. Nejvíce je však zastoupena ve Velké Británii a Irsku. Pro mutaci Q188R je charakteristická záměna glutaminu za arginin právě v genu lokalizovaném na chromozomu 9 jak je znázorněno na Obr. 9 (Fernandes et al 2008).

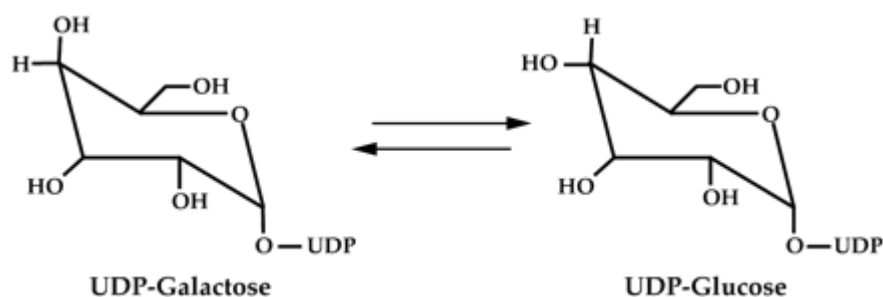
N314D mutace patří k vzácnějším mutacím. I přesto v některých částech Evropy tvoří kolem 30% ze všech typů mutací této genetické poruchy. Projeví se substitucí asparaginu za kyselinu aspartátovou. Postihuje jak homozygoty, tak heterozygotní jedince, u nichž jsou prognózy mnohem optimističtější. Navíc je tato mutace příčinou vzniku tzv. Duarte galaktosemie (Tyfield 2000).

S135L mutace je charakteristická substitucí serinu za leucin v genu na 9. chromozomu v poloze 135. Často se vyskytuje u obyvatel Afriky, kde zaujímá až 90% všech chromozomových mutací. Jedinci s touto mutací mají větší pravděpodobnost, že nedojde k chronickým poruchám či onemocnění jater, pokud bude léčba nasazena již od raného dětství (Tyfield 2000, Tyfield et al 1999).

K285N mutace patří k vzácným formám galaktosemie. Projevuje se substitucí argininu za lysin. Postihuje severní země, především země severní části střední Evropy, kde je druhou nejčastěji se vyskytující genetickou poruchou.

1.2.3 UDP-galaktosa -4-epimerasa

Enzym UDP-galaktosa-4-epimerasa (EC 5.1.3.2) je enzymem posledního kroku v metabolické přeměně galaktózy, který katalyzuje epimerázovou reakci. Hlavním cílem je opět vytvořit UDP-glukózu z již vzniklé UDP-galaktózy, meziprojektu 2. kroku metabolismu galaktózy, za účasti NAD^+ jako kofaktoru. Průběh přeměny UDP-galaktosy na UDP-glukosy je znázorněn na Obr. 8. UDP-glukóza je opět dále zpracovávána enzymem GALT, který katalyzuje vznik Glu-1-P (Forges 2006).



Obr. 8 Funkce UDP-galaktosa-4-epimerasy ([online] <http://www.jbc.org/content/277/30/27528.full>)

Epimeráza v přítomnosti NAD^+ katalyzuje transformaci substrátu UDP-N-acetylglukosaminu na UDP-N-acetylgalaktosamin. I tyto dva UDP-cukry jsou společně s UDP-Gal a UDP-Glu použity pro syntézu glykolipidů a glykoproteinů, které hrají důležitou roli při výstavbě buněčných membrán.

Galaktosemie z poruch GALE je velmi vzácnou dědičnou metabolickou poruchou. Nicméně, její průběh může být pro dotyčného fatální. Někdy bývá tento III. typ galaktosemie rozlišován na mírnou (periferní), intermediální a generalizovanou formu. Generalizovaná forma je označení pro enzym GALE se sníženou enzymovou aktivitou ve všech tkáních. Periferní forma je označení pro sníženou enzymovou aktivitu enzymu GALE pouze v bílých a červených krvinkách. V ostatních tkáních jsou hodnoty enzymové aktivity na normální hodnotě. Intermediální forma je charakteristická sníženou aktivitou v červených a bílých krvinkách a 50% aktivitou v ostatních tkáních. Ačkoliv, generalizovaná forma patří

k vzácným poruchám GALE, její průběh a symptomy jsou mnohem závažnější a připomínají galaktosemii z deficitu GALT, tedy onemocnění klasické galaktosemie. Každopádně, prognóza mírného deficitu GALE je mnohem pozitivnější, než v případě generalizované formy. (Fernandes et al 2008, Fridovich-Keil et al 2011).

U novorozenců s mírnou formou nejsou příznaky jednoznačné. Většinou je průběh asymptomatický, a to i bez ohledu na přísun stravy s obsahem galaktosy. Jedinci se zpočátku zdají být zdraví, bez následků. Až po několika týdnech se vyskytnou symptomy jako: galaktosurie, hyperaminoacidurie a hypergalaktosemie. V případě generalizované formy je nutná dieta spojená s vyloučením laktosy a galaktosy ze svého jídelníčku. Příznaky, které se mohou u generalizované formy objevovat, jsou: katarakta, sepse, poškození jater či ledvin. Navíc děti trpí opožděným psychomotorickým vývojem (Fernandes et al 2008, Fridovich-Keil et al 2011).

Během deficitu GALE a nadměrného množství galaktózy a laktózy přítomné ve stravě jsou hodnoty UDP-galaktózy a galaktóza-1-fosfátu značně zvýšené. Nebezpečí přináší hlavně vysoké hodnoty Gal-1-P, toxického metabolitu. Aby nedocházelo k ukládání metabolitů a poškození tkání, zaručenou léčbou by bylo naprosté odstranění těchto dvou cukrů z organismu. Ale z důvodů potřeby galaktózy pro biosyntézu glykoproteinů a glykolipidů endogenní cestou to není 100% možné. Ani dnes nejsou k dispozici hodnoty, které by přesně stanovovaly doporučené denní množství galaktosy a přitom množství, které nemá na organismus negativní vliv. Proto také léčba spojená s poruchou enzymu UDP-galaktóza-4-epimerasa patří k složitým postupům (Turgeněv 2008).

Diagnostika a následná léčba je spojená novorozeneckým screeningem a molekulárně genetickým testováním. Používá tehdy, známe-li typ genové mutace enzymu UDP-galaktosa-4-epimerasa.

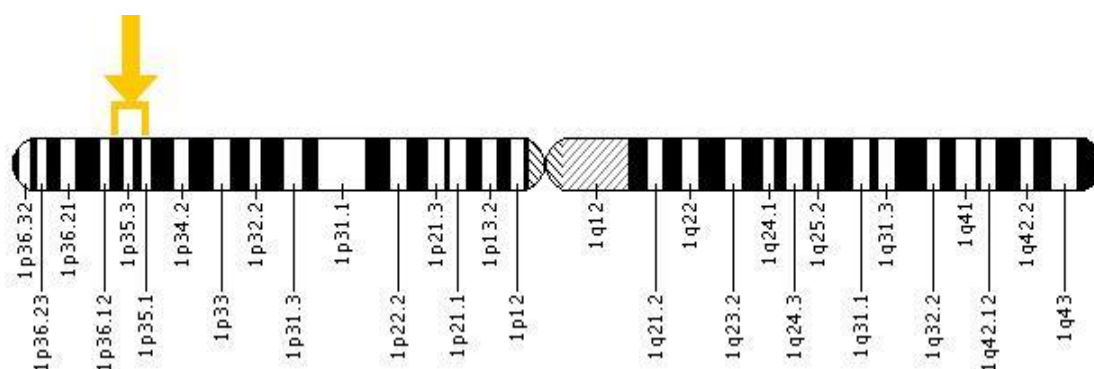
1.2.3.1 Mutace GALE

Na rozvoji III. typu galaktosemie se podílí především mutace na krátkém raménku chromozomu 1 v polohách 35 až 36 (1p35-p36), jak je šipkou vyznačeno na Obr. 8. V dnešní době je známo přes 20 různých mutací. U generalizované formy

galaktosemie jsou takové mutace, které při nejmenším zprostředkovávají snížení aktivity UDP-galaktosa-4-epimerasa, což má za následek ukládání forem galaktosy v lidských tkáních a erythrocytech. S tím i souvisí rozvoj například katarakty, poškození ledvin, jater, mozku či opožděný psychomotorický vývoj. U periferní formy jsou mutace jen takové, které způsobují zvýšenou akumulaci sloučenin pouze v červených krvinkách. Proto i příznaky nejsou příliš vážné a komplikované.

K známějším mutacím vyskytujících se u homozygotů patří mutace V94M (Val94Met), která je přítomná u pacientů s generalizovanou fází. Vzniká substitucí valinu za methionin. Jiné mutace u homozygotů zatím v dnešní době nejsou známy.

U heterozygotů lze se setkat s mutací typu G90G (Gly90Glu) nebo L183P (Leu183Pro).



Obr. 8 Lokalizace GALE genu na krátkém raménku chromozomu 1, ([online] <http://ghr.nlm.nih.gov/gene/GALE>)

2 DIAGNÓZA GALAKTOSEMIE

K potvrzení podezření na přítomnosti galaktosemie se v dnešní době používá novorozenecký screening a prenatální diagnostika. Až do roku 2007 se u nás v České republice novorozenecký screening neprováděl. V dnešní době nachází využití např. v Ústavu dědičných metabolických poruch při Všeobecné fakultní nemocnici a 1.lékařské fakultě Univerzity Karlovy (Šťastná a Mašková 2008).

2.1 Novorozenecký screening

Novorozenecký screening byl poprvé uveden do praxe v USA v 60. letech 20. století profesorem Robertem Guthriem k diagnóze fenylketonurie. V tehdejší Československu se metoda ke stejnému stanovení poprvé použila až v roce 1969. Postupem času se novorozenecký screening rozšířil i k diagnostice jiných metabolických a endokrinních poruch. Už od 90. let 20. století se k vyšetření využívají tandemová hmotnostní spektrometrie a imunoanalytické metody (Votava et al 2010).

Novorozenecký screening je celostátní vyhledávání dědičných nemocí v preklinickém stadiu za účelem zamezit projevení dané choroby a současně zamezit možné poškození zdraví novorozence. Provádí se jako stanovení suché kapky krve, která se odebírá z patičky novorozence v 48-72 hodinách po narození na tzv. kartičku, filtrační papír. Filtrační papír s krví se poté posílá ke zpracování a vyhodnocení do laboratoře pro novorozenecký screening. Zjišťuje se tak koncentrace galaktosy a enzymová aktivita GALT v U/g Hb (hemoglobinu) Normální hodnoty enzymové aktivity GALT jsou v rozmezí 1,4-2,3 U/g Hb. Falešně pozitivní hodnoty jsou spojovány s přímým působením tepla či vlhkosti na vzorek krve nebo s transfúzí (Šťastná et al 2008).

Pod tento pojem lze zahrnout i gynekologická vyšetření, preventivní dětské prohlídky prováděné pediatrem, vyšetření na možnou přítomnost vrozené katarakty, vrozené poruchy vývoje kyčelního kloubu, poškození ledvin a jiných orgánů. Veškerá pravidla a postupy jsou uvedeny v Metodickém návodě Ministerstva zdravotnictví. (Votava et al 2010, Hoffmann et al 2006).

2.2 Prenatální diagnostika

Prenatální diagnostika je kompletní vyšetření plodu k určení pravděpodobnosti na přítomnost konkrétní dědičné metabolické poruchy, která byla v minulosti v rodině diagnostikována. Provádí se pouze tehdy, pokud je přesně stanovena diagnóza u rodinného příslušníka. Nikdy ji nelze provést při nejasném a nejednoznačném určení dědičné poruchy u některého z rodičů. Během prenatálního vyšetření se zjišťuje aktivita galaktosa-1-fosfat uridylyltransferasy v amniocytech či nativních choriových klcích nebo se stanovuje množství galaktitolu v amniové tekutině (Šťastná et al 2008, Fernandes et al 2008).

Vyšetření se provádí v 1. a 2. trimestru:

Na konci 1. trimestru (12.-14. týden) se provede biopsie choriových klků s následným provedením enzymatického a molekulárně genetického vyšetření. Jedná se o vysoce citlivý a přesný postup, který vyžaduje důkladné očištění tkáně plodu od tkáně mateřské. Odběr se provádí abdominálně nebo vaginálně. Biopsie choriových klků je spojena s rizikem potratu (Šťastná et al 2008).

Ve 2. trimestru (16.-18. týden) se provede amniocentéza neboli odběr plodové vody. Amniocentéza se provede zavedením dlouhé jehly do dělohy přes břišní stěnu s následným odběrem plodové vody. Plodová voda je zaslána do laboratoře na cytogenetické a biochemické vyšetření. Výhodou oproti biopsii choriových klků je jednodušší a pohodlnější odběr jak pro matku, tak pro dítě (Šťastná et al 2008).

V případě, že jsou testy pozitivní na přítomnost dědičné poruchy, rodiče mají možnost dobrovolně podstoupit umělé ukončení těhotenství.

2.3 Závazné pokyny pro rodiče

Následující pokyny mají posloužit a zároveň pomoci rodičům jaké potraviny jsou vhodné pro děti s galaktosemií a jak zvolit správnou výchovu svých jedinců.

U dětí do 4. měsíce od narození, které jsou stále závislé na podávání tekuté stravy, je důležité nahradit mateřské mléko mlékem kravským, které obsahuje mnohonásobně nižší procento laktosy. V jednom litru kravského mléka je přítomno 23g galaktosy, což zhruba odpovídá 4,5-5,5% laktosy. Někteří lékaři preferují

podávání spíše sojového mléka, které navíc obchází možnost rozvinutí alergie, jak je tomu v případě užívání kravského mléka. V některých případech se samozřejmě může objevit i alergie, proto se doporučuje sojové mléko čas od času doplňovat mlékem kokosovým či rýžovým. Příznivý vliv má sojové mléko také na poruchy trávení, ekzémy či anémie a zároveň obsahuje srovnatelné množství vápníku jako u mateřského mléka (Forges et al 2006).

Děti, které jsou již schopné konzumovat hutnou stravu, musí ze svého jídelníčku vyloučit veškeré potraviny s obsahem laktosy a galaktosy a pokusit se je nahradit alespoň potravinami s nízkým obsahem zmíněných složek. Pomůckou při volbě stravy by měla posloužit konzultace s nutričním lékařem a také štítky na etiketách na zadní straně potravin. Bohužel se může stát, že na štítku nejsou uvedeny veškeré ingredience. V této fázi je možnost kontaktovat buď svoji nutriční poradkyni, nebo výrobce a vyžádat od něho zvláštní specifické přísady. Je tedy nezbytně nutné naučit se číst etikety s rozpisem ingrediencí u každé zvolené potraviny.

První společenský problém se může vyskytnout v době, kdy je dítě zavedeno do mateřských školek. Je důležité seznámit i učitele s danou nemocí a jeho závažnostmi a následky, pokud nebude dodržena správná výživa dítěte. Někdy je snazší připravit svému dítěti oběd s sebou nebo si alespoň u vedoucí jídelny vyžádat rozpis jídel, a předem tak naplánovat možné stravování ve školní jídelně.

3 BIOCHEMICKÉ MARKERY

3.1 Metody stanovení

Pro potvrzení diagnózy galaktosemie je nezbytné vyšetření krve a moči na přítomnost galaktitolu, galaktosy a galaktosa-1-fosfátu. Po porovnání s referenčními hodnotami je možné u dotyčné osoby potvrdit či vyloučit tuto dědičnou metabolickou poruchu.

3.1.1 Galaktitol

Galaktitol jako alternativní produkt enzymu aldózareduktasy lze stanovit z moči kvantitativními metodami v jednotkách mmol/mol kreatininu. V praxi se využívá plynová chromatografie a HPLC, kde se jako vnitřní standardy berou deriváty trimethylsilylu. Některá metabolická centra preferují spíše separační metody typu GC/MS (plynová chromatografie s hmotnostní spektrometrií), kde vnitřním standardem jsou deriváty hexanu (Šťastná a Mašková 2008).

Vznik galaktitolu z galaktosy je zachycen na Obr. 9.

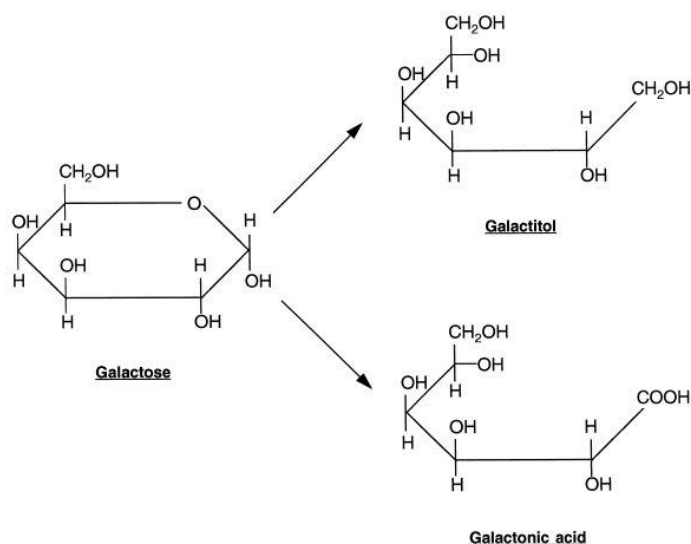


Fig. 72-3 The conversion of galactose to galactitol by a nonspecific aldose reductase and to galactonic acid by aldehyde dehydrogenase.

Obr. 9 Alternativní cesta metabolismu galaktosy ([online]

<http://ubeo.lf1.cuni.cz/Studenti/Texty/5%20PBCH%20Poruchy%20mtbl%20sachari%20du.pdf>)

U zdravých jedinců je galaktitol vylučován močí jen minimálně. Udává se 1,2 $\mu\text{mol/kg}$ za den u dětí a 0,2 $\mu\text{mol/kg}$ za den u dospělých. U pacientů s galaktosemií jsou hodnoty mnohonásobně vyšší. Děti během jednoho dne vyloučí až 64 $\mu\text{mol/kg}$ tělesné váhy a dospělý okolo 25 $\mu\text{mol/kg}$. Tedy zvýšené hodnoty galaktitolu v moči odpovídají stravě bohaté na galaktosu a deficitu GALT, GALE a GALK, kdy právě z nahromaděné galaktosy a galaktosa-1-P vznikají alternativní metabolity – galaktitol a galaktonát. Ty se poté laboratorními testy stanovují z moče. Rozdíl v diagnostice mezi galaktitolem a galaktonátem je, že galaktonát se pro diagnostiku poruch metabolismu galaktosy nevyužívá. Zato galaktitol se používá k monitorování dietní kompenzace u všech typů galaktosemie (Šťastná a Mašková 2008).

I po restrikci galaktosy ze stravy neodpovídají hodnoty galaktitolu v moči normálním hodnotám. To je způsobeno již zmíněnou endogenní produkcí galaktosy, která hodnoty ještě více zvyšuje.

„Diagnózu je nutné potvrdit stanovením aktivity příslušného enzymu v erytrocytech (Šťastná a Mašková 2008).“

U novorozenců se provádí tzv. novorozenecký screening galaktosemie, tím se zjišťuje koncentrace galaktosy nebo aktivita enzymu GALT v suchých krevních kapkách.

3.1.2 Galaktosa a galaktosa-1-fosfát

Ke stanovení galaktosy a galaktosa-1-P se nejčastěji používá semikvantitativní metoda, kdy se jako materiál používá krevní (filtrační) papír. Lze použít i molekulárně genetickou diagnostiku, kvantitativní vyšetření, kvalitativní (screeningové) vyšetření, tenkovrstvou chromatografii nebo enzymatické metody (Šťastná a Mašková 2008).

Jednotky k záznamu daného produktu se uvádí v mmol/mol (Šťastná a Mašková 2008).

Galaktosa, produkt disacharidu laktosy, se hromadí u všech tří enzymatických poruch (GALE, GALT a GALK). Pouze Gal-1-P se akumuluje u enzymopatie GALT a GALE. K prokázání přítomnosti galaktosy v moči se využívá tzv. test na redukující látky.

Stejně jako u galaktitolu i zde se provádí novorozenecký screening galaktosemie, jehož princip je založen na stanovení koncentrace galaktosy a aktivity GALT v suchých krevních kapkách. Dále je zapotřebí určit koncentraci galaktosy v krvi s následným rozhodnutím, zda pacient bude okamžitě hospitalizován či budou zapotřebí další vyšetření k určení diagnózy (Šťastná a Mašková 2008).

Pokud jsou koncentrace galaktosy v rozmezí 0,8-1,1 mmol/l, ověřuje se celkový stav novorozence. Při hodnotách galaktosy 1,1-2,8 mmol/l se stanovují koncentrace Gal-1-P v erytrocytech a galaktosy v plasmě, a navíc se zahajuje bezlaktosová dieta. V případě, že koncentrace galaktosy je vyšší než 2,8 mmol/l, je nutná okamžitá hospitalizace pacienta (Hofmann et al 2006).

K testu s galaktosou se používá 10% vodný roztok (2g/kg galaktosy), který je perorálně podáván během 5-10 min. Po požití toho roztoku se dotyčné osobě odebírá krev v čase 0 a poté po každých třiceti minutách po dobu 3-4 hodin. Ve všech odebraných zkumavkách se vyšetřuje přítomnost a koncentrace glukosy a laktátu.

3.2 Referenční hodnoty

Pod pojmem referenční hodnoty se rozumí fyziologické hodnoty vymezené horní a dolní mezí, mezi nimiž leží referenční interval. Důležitá k pochopení problematiky je získání definice fyziologického rozmezí. V rozmezí mezi horní a dolní mezí leží většina hodnot z provedeného měření jednotlivců referenční populace. Do té jsou zahrnovány ti jednotlivci, kteří vyhovují určitým předpokladům, např. nejsou postiženi zkoumanou nemocí. Většinou se v tomto případě má na mysli 95% testů. Způsob, kterým lze získat referenční rozmezí slouží přímá a nepřímá metoda (Racek et al.)

Lze vyzorovat, že referenční hodnoty galaktitolu výrazně klesají s rostoucím věkem. S tím souvisí i skutečnost, že s rostoucím věkem tolerance ke galaktose a jejích metabolitů je vyšší.

Tab. 2 Referenční hodnoty galaktitolu v závislosti na věku (Šťastná a Mašková 2008)

VĚK	VYLUČOVÁNÍ (mmol/mol kreatininu)
0 - 1 měsíc	< 90
1 měsíc – 1 rok	< 80
1 – 2 roky	< 22
2 – 15 let	< 20
>15 let	< 10

Ve srovnání s galaktitolem se galaktosa a galaktosa-1-fosfát v lidském těle vyskytují ve stále stejných hodnotách, bez závislosti na věku.

Tab.3 Referenční hodnoty galaktosy a galaktosa-1-fosfátu (Šťastná a Mašková 2008)

Galaktosa	0,5 mmol/l
Galaktosa-1-fosfát	0,5 mmol/l

Hladina galaktosy v krvi se mění pouze podle toho, jakou potravu člověk přijímá. Nikoliv dle věkové kategorie (Šťastná a Mašková 2008).

ZÁVĚR

Galaktosemie tvoří skupinu dědičných metabolických poruch. Jedná se o autosomálně recesivní onemocnění projevující se v případě nedostatku či poruchy některého ze tří enzymů metabolismu galaktosy. Mezi takové enzymy se počítá galaktokinasa (GALK), galaktosa-1-fosfát uridyltransferasa (GALT), UDP-galaktoa-4-epimerasa (GALE). Právě podle poruchy patřičného enzymu jsou rozlišovány tři typy galaktosemie, a to I., II. a III. typu, kdy nejčastěji se vyskytující je I. typ. Taky někdy označovaný jako klasická galaktosemie. Každý z typů má své specifické symptomy a způsoby léčby a hodnoty incidence.

Jako autosomálně recesivní je galaktosemie označovaná z toho důvodu, že heterozygot je pouze nositelem daného genu s poloviční aktivitou enzymu a tudíž, onemocnění se u něho neprojeví. Projeví se až jeho potomka, pokud zdědí od rodičů obě postižené alely.

V důsledku poruchy enzymové aktivity GALT dochází k postupnému hromadění galaktosy a galaktosa-1-fosfátu v jednotlivých orgánech. Toxicky působící galaktosa-1-fosfát má negativní účinek na játra, mozek, střeva, erytrocyty a hlavně ledviny. Během uskladňování galaktosy se současným nárůstem její koncentrace nastupuje alternativní metabolismus, kdy je galaktosa převedena na redukovaný alkohol galaktitol. Metabolit galaktitol vyvolává především poškození oční čočky (katarakta) často končící slepotou. Tyto a podobné příznaky se nerozvinou ihned po porodu, ale až po konzumaci stravy bohaté na laktosu, která je součástí jak mateřského, tak kravského mléka. Například propuknutí katarakty se objevuje už do dvou měsíců po konzumaci mléka. Proto je nezbytně nutné diagnózu stanovit, co nejdříve, aby bylo možné vyhnout se nepříjemným následkům a nebo alespoň symptomy minimalizovat. Současně s dodržováním diety musí být průběžně sledován stav pacienta a prováděny krevní testy na stanovení obsahu galaktosa-1-fosfátu v červených krvinkách a galaktitolu v moči (Hyánek 1991).

Léčba, která je zaměřena na bezlaktózovou dietu by měla být dodržována nejlépe po celý život pacienta. Ačkoliv, někteří lékaři jsou názoru, že s přibývajícím

věkem roste tolerance k laktose a galaktose, takže nepatrná konzumace mléčné stravy by neměla mít pro pacienta rapidní následek (Hyánek 1991).

Prevenčí, jak lze galaktosemii předejít, jsou dnes běžně dostupné testy prováděné v prenatálním období. K takovým testům patří novorozenecký screening a prenatální diagnostika, o kterých bylo podrobně hovořeno v kapitole „Diagnosa galaktosemie“.

Ať už je řeč o galaktosemii typu I., II. nebo III., vždy je postup léčby obdobný. Tedy dodržovat přísnou bezlaktosovou dietu a pravidelně navštěvovat centra metabolických poruch, kde se průběžně zjišťují a zapisují hodnoty jednotlivých metabolitů galaktosy. Pacient je tak pod stálým dohledem lékařů a současně jsou mu poskytnuty některé důležité informace.

LITERATURA

FERNANDES, J., SAUDUBRAY, J.M., BERGHE, G., WALTER, J., *Diagnostika a léčba dědičných metabolických poruch*, TRITON, 4.vydání, 2008, s. 157-164

HOFFMANN, G.F., NYHAN, L.William, ZSCHOCKE, Johannes, KAHLER, G.Stephen, MAYATEPEK, Ertan, *Dědičné metabolické poruchy*, GRADA Publishing, 1.vydání, 2006, s. 120-128, 277-279

HOLEČEK, Milan, *Regulace metabolismu cukrů, tuků, bílkovin a aminokyselin*, Grada Publishing, 1.vydání, 2006, s. 113-114

HYÁNEK, Jiří, *Dědičné metabolické poruchy – základní biochemické, klinické a genetické aspekty*, AVICENUM Praha, 2.vydání, 1991, s.129-135

JABOR, Antonín, ZÁMEČNÍK, Miroslav, *Encyklopedie laboratorní medicíny I.*, I.část, SEKK s.r.o., 1.vydání, 2002, A-Z s.

KARLSON, Peter, GEROK, Wolfgang, GROSS, Werner, *Pathobiochemie*, Academia Praha, 1.vydání, 1987, s. 54-57

LEDVINA, Miroslav, STOKLASOVÁ, Alena, CERMAN, Jaroslav, *Biochemie pro studující medicíny I.*, Karolinum, Praha, 1.vydání, 2005, s. 62-64, 145-147

MUNTAU, Ania, Carolina, *Pediatric*, Grada Publishing, Praha, 1.vydání, 2009, s. 129

RACEK, Jaroslav, EISELT, Jaromír, FRIEDECKÝ, Bedřich, HOLEČEK, Václav, NEKULOVÁ, Miroslava, PITTROVÁ, Hana, RUŠIVÝ, Zdeněk, SENFT, Václav, ŠAVLOVÁ, Marie, TĚŠÍNSKÝ, Pavel, VERNER, Miroslav, *Klinická biochemie*, Galén Praha, 2.vydání, 2006, s. 47-50

ŠŤASTNÁ, Sylvie, MAŠKOVÁ, Václava, *Přehled vyšetření metabolitů pro diagnostiku dědičných metabolických poruch*, vydal Ústav dědičných metabolických poruch VFN a I.LF UK Praha, Praha, 1.vydání, 2008, s. 40-43

VOET, Donald, VOETOVÁ, Judith G., *Biochemie*, Victoria Publishing, 1.vydání, 1995, s.640-647

Internetové zdroje:

1. My NCBI, Bookshelf [online]. Poslední revize 26.09.2010, [cit. 2010-11-24]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=gene&part=galactosemia>
2. Medicabaze.cz-Lékařské repetitorium online [online]. Poslední revize: Není k dispozici, [cit. 2010-11-21]. Dostupné z: http://www.medicabaze.cz/index.php?sec=term_detail&categId=33&cname=Vnit%C5%99n%C3%AD+1%C3%A9ka%C5%99stv%C3%AD&termId=2317&tname=Deficit+galakt%C3%B3za-1-fosf%C3%A1t+uridyltransfer%C3%A1zy&h=empty#jump
3. Lab Tests Online-Referenční hodnoty a jejich význam [online]. Poslední revize 31.08.2010, [cit. 2011-03-10]. Dostupné z: http://www.labtestsonline.cz/understanding/referencni_hodnoty.html
4. TURGENĚV, Ivan, Sergejevič, Metabolik [online], vydání červen 2008, číslo 2., [cit. 2010-12-08]. Dostupné z: http://www.udmp.cz/pacienti/metabolik_files/2_2008.pdf
5. CHODOVÁ, Iva, KVAPIL, Milan, Zdravotnické noviny-Lékařské listy [online], číslo 37/2000. Poslední revize 15.9.2000, [cit. 2010-12-03]. Dostupné z: <http://www.zdn.cz/clanek/priloha-lekarske-listy/poruchy-metabolismu-cukru-a-diabetes-mellitus-128932>
6. LIU, Gentao, HALE, E.Georgina, HUGHES, L.Claude, SciVerse-ScienceDirect, Reproductive Toxicology-Galactose Metabolism and ovarian toxicity [online]. Poslední revize 02.10.2000, [cit. 2010-11-18], Vol. 14, Issue 5, September-October

2000, str. 377-384, Dostupné z:
http://www.sciencedirect.com.ezproxy.is.cuni.cz/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6TC0-41B70NP-1&_user=1490772&_coverDate=10%2F31%2F2000&_alid=1675589536&_rdoc=5&_fmt=high&_orig=search&_origin=search&_zone=rslt_list_item&_cdi=5156&_sort=r&_st=13&_docanchor=&_view=c&_ct=25&_acct=C000053052&_version=1&_urlVersion=0&_userid=1490772&_md5=fb6c6fc2e2a83ecc520f701cff53445f&_searchtype=a

7. SLEPAK, I.Tatiana, TANG, Manshu, SLEPAK, Z.Vladlen, LAI, Kent, SciVerse-ScienceDirect, Molecular Genetics and Metabolism-Involvement of endoplasmic reticulum stress in a novel Classic Galactosemia model [online]. Poslední revize: Není k dispozici, [cit. 2010-11-26]. Vol.92, Issue 1-2, September-October 2007, p.78-87 Dostupné z:

http://www.sciencedirect.com.ezproxy.is.cuni.cz/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6WNG-4P7FD3G-2&_user=1490772&_coverDate=10%2F31%2F2007&_alid=1675597849&_rdoc=1&_fmt=high&_orig=search&_origin=search&_zone=rslt_list_item&_cdi=6962&_st=13&_docanchor=&_view=c&_ct=31&_acct=C000053052&_version=1&_urlVersion=0&_userid=1490772&_md5=b5e48cc4fb4a4f6a5c108e049c7ee201&_searchtype=a

8. NOVELLI, Giuseppe, REICHARDT, K.V.Juergen, SciVerse-ScienceDirect, Molecular Genetics and Metabolism-Molecular Basic of Disorders of Human Galactose Metabolism: Past Present, and Future [online]. Poslední revize: Není k dispozici, [cit. 2010-07-11], Vol.71, Issue 1-2, September 2000, p.62-65, Dostupné z:

http://www.sciencedirect.com.ezproxy.is.cuni.cz/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6WNG-45C0R18-7&_user=1490772&_coverDate=09%2F30%2F2000&_alid=1675604630&_rdoc=1&_fmt=high&_orig=search&_origin=search&_zone=rslt_list_item&_cdi=6962&_sort=r&_st=13&_docanchor=&_view=c&_ct=1&_acct=C000053052&_version=1&_u

[urlVersion=0&_userid=1490772&md5=9c3b454617e3af06f61751d76b77ceaf&searchtype=a](#)

9. FORGES, T., MONNIER-BARBARINO, P., LEHEUP, B., JOUVET, P., Oxford Journals, Human Reproduction Update-Pathophysiology of impaired ovarian function in galactosaemia [online]. Poslední revize 26.05.2006, [cit. 2010-12-03], Vol.12, Issue 5, p.573-584, Dostupné z: <http://humupd.oxfordjournals.org/content/12/5/573.full>

10. Genetics Home Reference-Galactosemia [online]. Poslední revize 06.03.2011 [cit. 2011-03-10]. Dostupné z: <http://ghr.nlm.nih.gov/condition/galactosemia>

11. ZHOU, Tianjun, DAUGHERTY, Matthew, GRISHIN, V.Nick, OSTERMAN, L.Andrei, ZHANG, Hong, ScieVerge-ScienceDirect, Structure-*Structure and Mechanism of Homoserine Kinase: Prototype for the GHMP Kinase Superfamily* [online]. Poslední revize 09.02.2001, [cit. 2011-14-03], Vol.8, Issue 12, December 2000, p.1247-1257, Dostupné z: http://www.sciencedirect.com.ezproxy.is.cuni.cz/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6VSR-429XVPN-6&_user=1490772&_coverDate=12%2F31%2F2000&_alid=1679858286&_rdoc=1&_fmt=high&_orig=search&_origin=search&_zone=rslt_list_item&_cdi=6269&_sort=r&_st=13&_docanchor=&_view=c&_ct=944&_acct=C000053052&_version=1&_urlVersion=0&_userid=1490772&md5=d92072a15921eaa9919c2e4a3bcc68ea&searchtype=a

12. TYFIELD, A.Linda, Springer Link, Molecular Genetics Unit-*Galactosaemia and allelic variation at the galactose-1-phosphate uridylyltransferase gene: a complex relationship between genotype and phenotype* [online]. Poslední revize:Není dostupná, [cit. 2010-28-11], Vol.159, Issue , p.204-207, Dostupné z: <http://www.springerlink.com.ezproxy.is.cuni.cz/content/2hp348rwtymaxlpw/>

13. TYFIELD, L., REICHARDT, J., FRIDOVICH-KEIL, J., CROKE, D.T., ELSAS, L.J.2nd, STROBL, W., KOZAK, L., COSKUN, T., NOVELLI, G., OKANO, Y., ZEKANOVSKI, C., SHIN, Y., BOLEDA, M.D. (1999) PubMed-Hum Mutat-*Classical galactosemia and mutations at the galactose-1-phosphate uridyl transferase (GALT) gene* [online]. Poslední revize: [cit. 2011-03-17], 13(6), s.417-430, Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov.ezproxy.is.cuni.cz/pubmed/10408771>
14. GOLDSTEIN, N., COHEN, Y., PODE-SHAKKED, B., SIGALOV, E., VILENSKY, B., PELEG, L., ANIKSTER, Y. (2011) PubMed-Mol Genet Metab-*The GALT rush: high carrier frequency of an unusual deletion mutation of the GALT gene in the Ashkenazi population* [online]. Poslední revize: Není dostupné [cit. 2011-03-17], 102(2), s.157-160, Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov.ezproxy.is.cuni.cz/pubmed/21059483>
15. FRIDOVICH-KEIL, Judith, BEAN, Lora, HE, Miao, SCHROER, Richard (2011) Genetics Home reference-*Epimerase deficiency Galaktosemia* [online]. Poslední revize: 21.03.2011, [cit. 2011-03-21], Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK51671/>
16. VOTAVA, Felix, ADAM, Tomáš, ZEMAN, Jiří, MACEK, Milan, BALAŠČAKOVÁ, Miroslava, VINOHRADSKÁ, Hana, ŠŤASTNÁ, Sylvie, CHRASTINA, Petr, HRUBÁ, Eva, PUDA, Radek, KOŽICH, Viktor, KUTARŇA, Andrej, TRUELLOVÁ, Iva (2010), *Novorozenecký screening* [online]. Poslední revize: Není dostupné, [cit. 2011-03-21], Dostupné z: <http://www.novorozeneckyscreening.cz/index.php?pg=lekari--autori>
17. ŠŤASTNÁ, Sylvie, BÁRTL, Josef, BOUŠKA, Ivan, DVOŘÁKOVÁ, Lenka, HERMÁNKOVÁ, Lenka, HOUFKOVÁ, Lucie, HOUŠKOVÁ, Hana, HRUBÁ, Eva, HŘEBÍČEK, Martin, HYÁNEK, Josef, CHRASTINA, Petr, JAHNOVÁ, Helena, KOŠŤÁLOVÁ, Eva, KOŽICH, Viktor, PATEROVÁ, Terezie, POUPĚTOVÁ, Helena, ŠEBESTA, Ivan, ŠTORKÁNOVÁ, Gabriela, VAĐUROVÁ, Ludmila, VARHOLÁKOVÁ, Lucia, VLÁŠKOVÁ, Hana (2008),

Vybrané kapitoly z biochemické genetiky [online]. Poslední revize: Není k dispozici,
[cit. 2011-03-22], s.21, 61-63, 93-94, Dostupné z:

http://www.udmp.cz/elearning/sborniky_files/biochem.pdf