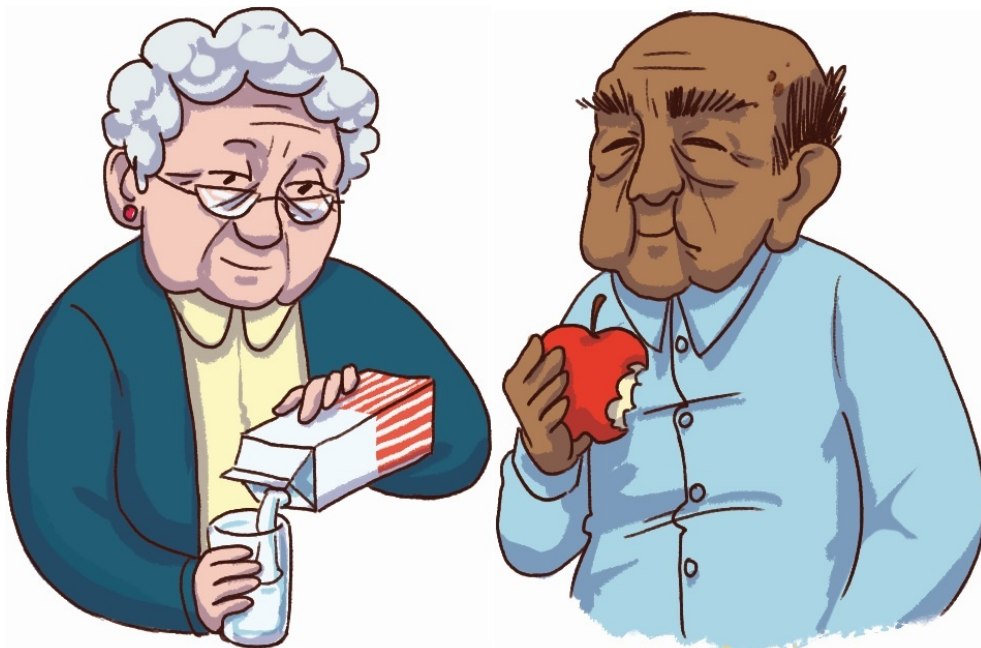




UPPSALA
UNIVERSITET

Mjölkdrickande och hälsa - kopplingar till förtidigt åldrande och neurodegenerativa sjukdomar



Illustratör: Lova Delfin

Jenny Fernberg

Independent Project in Biology
Självständigt arbete i biologi, 15 hp, vårterminen 2017
Institutionen för biologisk grundutbildning, Uppsala universitet

Mjölkdirckande och hälsa – kopplingar till förtidigt åldrande och neurodegenerativa sjukdomar

Jenny Fernberg

Självständigt arbete i biologi 2017

Sammandrag

Mjölk har länge setts som en hälsodryck men nyligen har det kommit en stor studie som visar på att ett för högt mjölkintag hos vuxna kan leda till förtidig död och åldersrelaterade sjukdomar. Därför har jag i den här litteraturstudien undersökt de presumtiva negativa effekterna med mjölkkonsumtion hos vuxna. Mjölk och mjölkprodukter består av många viktiga mineraler och vitaminer samt är den enda födokällan till kolhydraten laktos. När laktos bryts ned bildas galaktos och glukos där galaktos sedan omvandlas till glukos-1-fosfat i Leloir nedbrytningsvägen för att kunna användas i glykolysen. Vid nedbrytning av galaktos och genererandet av energi i kroppen bildas reaktiva syreföreningar som vid ackumulering påfrestar kroppen genom så kallad oxidativ stress. Som modell inom forskning i djur används D-galaktos för att inducera oxidativ stress, åldrande och neurodegenerativa sjukdomar. Kopplingen mellan mjölken, D-galaktos och åldersrelaterade sjukdomar är därmed möjlig men mer forskning behövs för att kunna fastställa en sådan. Med mer kunskap om mat och dryck kan varje individ göra val som genererar bättre hälsa och ökad livslängd.

Inledning

En nyfödd däggdjursunge dias av sin mor vilket gör att den växer sig större och starkare samt att modersmjölken även ger den ett första grundförsvaret mot patogena inkräktare vilket har fördelar ända upp i vuxen ålder (Rogier *et al.* 2014). Hos de flesta människorna försvinner förmågan att bryta ner laktosen i mjölk när vi blir äldre i och med att LCT-genen, som kodar för det laktosnedbrytande enzymet laktas, stängs ned (Scrimshaw & Murray 1988). Men en del populationer i världen, bland annat i Nordeuropa, Mellanöstern och vissa regioner i Afrika, besitter en hög procent vuxna individer med förmågan att bryta ned laktos (Bersaglieri *et al.* 2004). Detta tros bero på att när man började hålla kor så var det en så pass stor evolutionär fördel att kunna bryta ner laktos att mutationer, som ger laktostolerans, i ett lokus nära LCT-genen blev positivt selekterade (Bersaglieri *et al.* 2004). I studien av Bersaglieri *et al.* (2004) har man estimerat, baserat på en skandinavisk population, att den laktostoleranta haplotypen började bli mer frekvent för så sent som 1625–3188 år sedan. En annan studie estimerar den ökade frekvensen av den laktostoleranta haplotypen baserat på européer till för ca 8000–9000 år sedan (Tishkoff *et al.* 2007). Laktostoleransmutationerna nära LCT-genen är oavsett några av de nyaste och starkaste positiva selektionerna inom det mänskliga genomet (Bersaglieri *et al.* 2004).

Förmågan att bryta ned laktos som vuxen och på så sätt kunna utnyttja energin i mjölk har setts som viktig, inte bara för energiinnehållets skull utan även för mjölkens stärkande effekter i ben och därmed motverkande av frakturer till följd av benskörhet (Michaëlsson *et al.* 2017). Därför har mjölk ofta förespråkats som en form av hälsodryck där vi får i oss flera för kroppen viktiga näringsämnen. Mjölk serveras också ofta i förskolor och skolor som måltidsdryck. En relativt ny studie från Japan visar på positiva hälsoeffekter av ett måttligt mjölkintag vilket stärker mjölkens status som hälsodryck (Wang *et al.* 2015). Men nyligen har det kommit en stor studie från Sverige som ifrågasätter mjölkdirckandets främjande hälsoeffekter hos vuxna och som istället har visat på risken för hjärt- och kärlsjukdomar, olika cancertyper och förtidig död vid ett högt mjölkintag (Michaëlsson *et al.* 2017). Samtidigt visar flera studier att ett högt

intag av D-galaktos, som är en nedbrytningsprodukt i laktosmetabolismen, hos djur leder till oxidativ stress, förtidigt åldrande och neurodegenerativa sjukdomar (Ho *et al.* 2003, Cui *et al.* 2004, Zhang *et al.* 2005, Cui *et al.* 2006, Hua *et al.* 2007, Lei *et al.* 2008, Hao *et al.* 2014, Budni *et al.* 2016, Rehman *et al.* 2017). Därför vill jag i den här litteraturstudien undersöka de presumtiva negativa effekterna av ett för högt mjölkintag samt studera några komponenter i mjölken som skulle kunna vara skadliga för kroppen. Jag vill även undersöka möjliga kopplingar mellan mjölkdrickande och oxidativ stress, förtidigt åldrande och neurodegenerativa sjukdomar. Kan hälsodrycken mjölk i själva verket göra oss sjuka?

Mjölakens komponenter

Mjölk och mjölkprodukter kan fås från diverse idisslare, där de vanligaste producenterna är kor, får och getter, men i den här artikeln syftar ordet mjölk på komjölk. Detta är också den vanligaste uppfattningen när man talar om mjölk. Mjölk innehåller till huvuddelen vatten men förutom det även kolhydrater, protein, fett, vitaminer och mineraler (Ceballos *et al.* 2009). Proteinkompositionen utgörs av 80 % kasein och 20 % vassle (Ceballos *et al.* 2009, Mäkinen *et al.* 2015). Olika peptider härstammande från kasein har setts ha en del positiva effekter som till exempel motverkande av blodproppar och högt blodtryck, stimulerande av immunförsvaret, motverkande av mutationer och bärare av viktiga mineraler som till exempel kalcium till olika ställen i kroppen (Silva & Malcata 2005, Wang *et al.* 2015). Mjölk består både av många olika lipider och 12 fettsyror som befinner sig i en kolloidal lösning, finfördelat i små aggregat, i vattnet (German & Dillard 2006). Fetterna i mjölken har både positiva effekter, där lipider agerar bärare åt fettlösliga vitaminer som vitamin E, A och D, men även negativa där tre av fettsyrorna är mättade och höjer kolesterolet i blodet (German & Dillard 2006).

Mjölk innehåller också många olika mineraler bland annat kalcium, järn, magnesium, zink, koppar och fosfor (Ceballos *et al.* 2009). En viktig källa till kalcium för oss människor är just mjölk och mjölkprodukter, där dessa i USA beräknas stå för ca 70 % av kalciumintaget hos befolkningen (Huth *et al.* 2006, Haug *et al.* 2007). Kalcium är viktigt för ben- och tandhälsan samt tros ha positiva effekter som att minska för högt blodtryck, minska risken för cancer och ökad kontroll av vikten (Huth *et al.* 2006, Haug *et al.* 2007). I mjölk återfinns även ett flertal vitaminer som till exempel riboflavin (vitamin B₂), vitamin A, vitamin B₁₂ och vitamin D (Haug *et al.* 2007, Wang *et al.* 2015). Riboflavin utgör delar av två koenzymmer som katalyserar flera viktiga metaboliska vägar i kroppen och mjölk är en av få födokällor där den förekommer (Haug *et al.* 2007). Mjölk och andra mjölkprodukter är den enda födokällan till kolhydraten laktos (Bersaglieri *et al.* 2004). Kompositionen av alla dessa komponenter i mjölken är dynamisk och ändras beroende på mjölkgivningsperiod, ålder, födointag, hälsotillstånd, ras och energinivå hos djuret (Haug *et al.* 2007).

Laktos- och galaktosnedbrytning

Mjölk innehåller sockerarten laktos, vilket är en disackarid som består av monosackariderna glukos och galaktos sammanbundna med den för födoämnen ovanliga β -glykosidbindningen (Witte *et al.* 1990, Naim 2001). Det enzym som hydrolyserar laktos, delar laktos i sina monosackarider, heter laktas eller lactase-phlorizin hydrolase och är ett glykoprotein som sitter i tarmens membran bland tarmluddet (Skovbjerg *et al.* 1981, Witte *et al.* 1990, Naim 2001). Laktas tillhör den enzymatiska superfamiljen β -glykosidaser och innehåller flera enzymatiska aktiviteter i en och samma polypeptid (Rings *et al.* 1994). Från det har den fått sitt dubbla namn lactase-phlorizin hydrolase, där lactase innehar β -galaktosidasaktiviteten och hydrolyserar laktos medan phlorizin hydrolase innehar β -glukosidasaktiviteten och

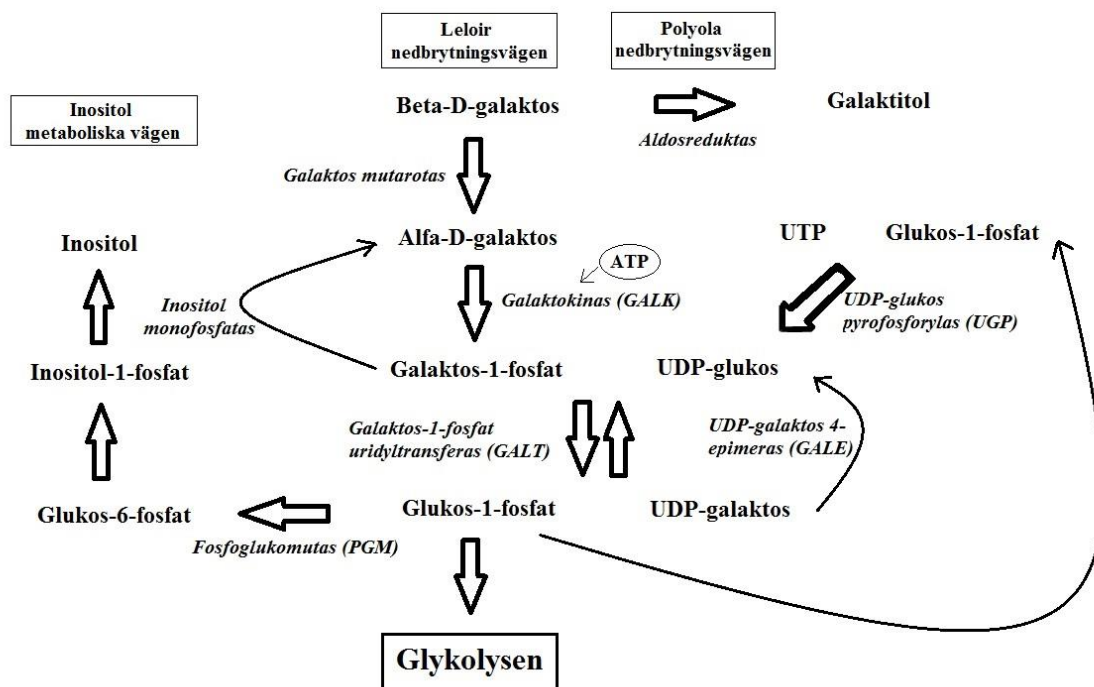
hydrolyserar β -glukosylceramid (Rings *et al.* 1994, Naim 2001). Hydrolysen av laktos sker innan upptaget genom tarmluddsmembranet startas, så det som absorberas är de mindre monosackariderna (Naim 2001). Absorptionen av laktosens monosackarider påbörjas i tolvfingertarmen och är fullt upptagen i den övre delen av tunntarmen som kallas tomtarmen (Dahlqvist & Borgström 1961).

Vid nedbrytningen av laktos bildas det galaktos, men det finns också galaktos bundet i olika mängder till de olika formerna av proteinet kasein i mjölken vilket gör att just mjölk är en stor källa till galaktos i födan (Acosta & Gross 1995). Andra födokällor till galaktos är olika sädeslag, baljväxter, frukter, grönsaker, rotfrukter, nötter och fröer (Acosta & Gross 1995). Galaktos som tas in via födan absorberas över tarmluddsmembranet i tidiga tunntarmen och genom njurepitelet med hjälp av natrium-glukoskotransportproteinerna 1 och 2 (SGLT1 och SGLT2) (Lai *et al.* 2009). Kroppen kan även på egen hand producera galaktos och i kroppen utgör galaktosen delar av glukoproteiner och glukolipider (Lai *et al.* 2009). Det som gör just galaktos intressant att titta på i nedbrytningen av mjölk är att den är en monosackarid som behöver omvandlas till glukos för att utvinna energi i kroppens celler och kan alltså inte användas direkt. Under omvandlingen är det många enzymer som behöver fungera och vid ett överväldigande intag av galaktos eller problem med enzymer kan en alternativ nedbrytningsväg väljas.

Leloir nedbrytningsvägen

Galaktos är precis som glukos en hexos, en monosackarid med sex kolatomer, och skiljer sig endast från glukos på den fjärde kolatomen där konfigurationen för hydroxylgruppen är annorlunda (Lai *et al.* 2009). Eftersom glukos är mer stabil än galaktos används den främst som metabolit hos människan och därmed behöver galaktosen göras om till glukos för att kunna användas i glykolysen till att utvinna energi (Holden *et al.* 2003, Lai *et al.* 2009). I människan sker nedbrytningen av D-galaktos genom steg katalyserade av fyra olika enzymer som tillsammans utgör Leloir nedbrytningsvägen (figur 1) (Holden *et al.* 2003, Lai *et al.* 2009).

Det första enzymet heter galaktos mutarotas och katalyserar en epimeriseringsreaktion (Holden *et al.* 2003). I nästa steg binder ATP till enzymet galaktokinas (GALK) vilket aktiverar en fosforyleringsreaktion där galaktos-1-fosfat bildas (Holden *et al.* 2003). Galaktos-1-fosfat kan här återgå till galaktos genom defosforylering (Lai *et al.* 2009). Det tredje enzymet i Leloir nedbrytningsvägen heter galaktos-1-fosfat uridyltransferas (GALT) och utför en reversibel reaktion där produkterna UDP-galaktos och glukos-1-fosfat bildas (Leloir 1951, Holden *et al.* 2003, Lai *et al.* 2009). Glukos-1-fosfat kan sedan användas i glykolysen eller så kan det reagera med UTP och bilda UDP-glukos som kan användas som reagens i det tredje steget i Leloir nedbrytningsvägen (Lai *et al.* 2009). Det fjärde enzymet, UDP-galaktos 4-epimeras (GALE), genererar också ny UDP-glukos till det tredje steget (Holden *et al.* 2003). Sammanfattningsvis utgör galaktos mutarotas, GALK, GALT och GALE tillsammans den evolutionärt konserverade galaktos metaboliska Leloir nedbrytningsvägen där galaktos omvandlas till glukos-1-fosfat (figur 1) (Holden *et al.* 2003, Lai *et al.* 2009).



Figur 1. Leloir och polyola nedbrytningsvägen där galaktos bryts ned till glukos-1-fosfat respektive galaktitol. Leloir nedbrytningsvägen är kopplad till inositol metaboliska vägen. Figur omritad efter Lai *et al.* (2009).

Polyola nedbrytningsvägen

När något av enzymerna, galaktos mutarotas, GALK, GALT eller GALE, i Leloir nedbrytningsvägen inte fungerar eller produceras i otillräckliga mängder blir det problem i galaktosnedbrytningen (Lai *et al.* 2009). Patienten har då galaktosemi där de tre enzymerna står för tre olika typer av den sjukdomen (Lai *et al.* 2009). Problem med enzymet GALK ger de lättaste sjukdomseffekterna där katarakt (grå starr) är vanlig medan problem med GALT kan ha dödlig utgång (Lai *et al.* 2009). Vid galaktosemi eller ett överväldigande intag av galaktos aktiveras en alternativ nedbrytningsväg till Leloir nedbrytningsvägen som kallas den polyola nedbrytningsvägen (Berry 1995). I den reduceras galaktos genom katalysering av enzymet aldoserduktas till polyolen galaktitol (figur 1) (Berry 1995, Kubo *et al.* 1999). Polyoler är alkoholer med mer än två hydroxylgrupper där galaktitol är en så kallad sockeralkohol som reducerats från sockerarter (Touster & Shaw 1962). Galaktos kan alltså brytas ned på två sätt, genom Leloir eller polyola nedbrytningsvägen, för att sedan påverka kroppen på olika sätt beroende på vilken produkt som bildats. Hur kroppen påverkas av nedbrytningen samt vilken inverkan alla andra komponenter i mjölken har är svårt att undersöka. Ett sätt som dock kan ge fingervisning är att titta på människors mjölkintag och hälsa genom livsstilsstudier.

Mjölkinntag kopplat till livslängd – studier i Sverige och Japan

I två studier, en i Sverige och en i Japan, har man tittat på mjölkdrickande hos en stor grupp kvinnor och män genom formulärsundersökningar med frågor om livsstil och matvanor samt följt upp detta genom att titta på dödsorsaker och ålder vid dödstillfället (Wang *et al.* 2015, Michaëlsson *et al.* 2017). Jämförelsen mellan dessa två studier är intressant, då de undersöker två olika populationer av människor i avseende på laktostolerans där Sverige har en hög andel toleranta vuxna individer medan Japan har en väldigt låg andel.

Mjölkdirckande och antioxidantintag i Sverige

I studien av Michaëlsson *et al.* (2017) har kvinnor och män i Sverige studerats i form av att de fått svara på utförliga frågeformulär om matvanor vid en tidpunkt i deras liv. Forskarna har sedan undersökt dödsorsaker och ålder vid dödstillfället för de i kohorten som senare hade gått bort. Kvinnorna fick fylla i ett formulär vilket utfördes 1987–1990 medan männen fyllde i ett formulär år 1997 och av de som deltog togs 61 240 kvinnor och 45 280 män med i studien. De personer som togs med hade inte tidigare haft cancer, åt inte extremt mycket eller lite kalorier om dagen samt var mellan 40 till 80 år gamla. Utifrån det här upplägget ville Michaëlsson *et al.* (2017) titta på mjölkdirckande samt intag av antioxidanter i korrelation till dödlighet.

De resultat de kom fram till var att kvinnor som drack minst 3 glas mjölk och åt mindre än 1 frukt eller grönsak per dag ökade risken att dö i förtid med nästan tre gånger jämfört med de som drack mindre än ett glas mjölk och åt minst 5 frukter eller grönsaker per dag. För de kvinnor som drack minst 3 glas mjölk men samtidigt åt minst 5 frukter eller grönsaker per dag ökade inte risken lika mycket men var ändå ungefär 60 procent högre än för dem som drack lite mjölk och åt mycket frukt. Hos män som drack minst 3 glas mjölk per dag ökade risken jämfört med de som drack lite mjölk med ungefär 30 procent. Någon tydlig skillnad mellan grupper med olika frukt och grönt- eller övrigt antioxidant-intag kunde inte upptäckas (Michaëlsson *et al.* 2017). Resultatet i denna studie har fångat mitt intresse och många andras, då den har fått stor uppmärksamhet i media, men det kan finnas alternativa förklaringar till resultatet ifråga vilket gör att för stora slutsatser inte ska dras. En svårighet med livsstilsstudier är att många andra faktorer, som inte går att undvika förutom med vissa statistiska medel, spelar in, vilket kan ge ett missvisande resultat. Ett annat exempel på att resultatet ska ses på med viss försiktighet, vilket forskarna själva även tar upp i studien, är att det kan vara svårt att applicera resultatet på andra populationer av människor med tanke på skillnader i laktotolerans hos vuxna individer i olika delar av världen.

Mjölkdirckande i Japan

Den liknande studien av Wang *et al.* (2015), som utfördes på män och kvinnor i Japan, ger ökad kunskap om andra populationer där toleransen inte är lika hög och som därmed uppvisar skillnader i mjölkkonsumtionen från den nordeuropeiska. I den här studien deltog 39 639 män och 55 341 kvinnor som fick svara på frågeformulär, om livsstil och sjukdomshistoria, vilka skickades ut 1988–1990. De som togs med i studien var mellan 40 och 80 år gamla, hade inte tidigare haft cancer, hjärt- och kärlsjukdomar eller stroke samt bodde i 45 spridda områden i Japan. Formuläret följdes upp genom att forskarna undersökte dödsorsaker och ålder vid dödstillfället för dem som senare gick bort. Utifrån detta ville Wang *et al.* (2015) undersöka hur mjölkkonsumtion korreleras till dödlighet.

De resultat de kom fram till var att män som drack mjölk 1–2 gånger i månaden hade en lägre risk att dö i förtid jämfört med män som aldrig drack mjölk. Hos kvinnor såg de en minskad risk för dem som drack mjölk 3–4 gånger i veckan jämfört med de som aldrig drack mjölk. Den minskade risken att dö i förtid var dock endast 8–9 procent för både män och kvinnor men skillnaden var signifikant i båda fallen. En tydlig differens mellan den svenska studien av Michaëlsson *et al.* (2017) och den japanska av Wang *et al.* (2015) är att mjölkkonsumtionen skiljer sig mycket åt. Detta påpekar båda studierna och Wang *et al.* (2015) tar upp det faktum att det dagliga mjölkintaget hos medeljapanen är en tredjedel av det hos medelamerikanen. Detta gör att kohorten som undersöktes i studien av Michaëlsson *et al.* (2017) delades in i mindre än 1, 1-mindre än 2, 2-mindre än 3 och minst 3 glas mjölk per dag medan i studien av Wang *et al.* (2015) delades kohorten in i aldrig, 1–2 gånger i månaden, 1–2 gånger i veckan, 3–4 gånger i veckan och nästan varje dag för att beskriva deras mjölkkonsumtion.

Resultatet i studien av Wang *et al.* (2015) diskuteras av forskarna själva att kunna tolkas på två sätt. Det tyder antingen på att mjölkdrickande personer har en hälsosammare livsstil i övrigt, vilket är något man också observerade där personerna som drack mjölk inte rökte i samma utsträckning samt åt mer grönsaker, som gör att risken för att dö i förtid minskar. Forskarna påtalar dock att detta är en faktor som man har försökt utesluta genom statistiska medel. Eller så är det intaget av de nyttiga näringsämnen i mjölken, såsom kalcium, dipeptider, linolsyra och vitamin D, som har olika positiva effekter i kroppen (Wang *et al.* 2015). Utifrån hur studien är uppbyggd kan det vara svårt att dra slutsatser om att det faktiskt är det måttliga mjölkdrickandet som är orsaken till den minskade dödligheten. Men slutsatsen att en studie gjord på endast en specifik population av människor i världen inte kan appliceras på övriga populationer är högst relevant. Även om de två studierna vid första anblick skulle kunna sägas motsäga varandra behöver det nödvändigtvis inte vara så. Ett för stort mjölkintag skulle kunna vara skadligt men att dricka mjölk i måttlig mängd skulle då samtidigt kunna vara bra för hälsan. Genom att undersöka galaktosens effekt på processer i kroppen och dess kopplingar till åldrandet kan resultaten från de två studierna om mjölkintag hos människor kanske ges ytterligare förklaringar.

Åldrande och oxidativ stress

Åldrandet är något som är vida utbrett i livscyklar hos alla jordens multicellulära organismer och ett koncept som alla känner till att det sker men som ändå kan vara svårdefinierat. En fråga som forskningen har haft svårt att besvara är vad som gör att vi åldras. Det finns flera teorier om åldrandets orsaker som till exempel ändringar i genuttrycket, försämrande av proteinglykosylering (en process då kolhydrater och proteiner sammanfogas), ändringar i neuroendokrina cellerna som mottager nervimpulser, skador på mitokondrierna eller att kroppstemperaturen minskar och med den metabolismen (Kregel & Zhang 2007). En av de mest kända och accepterade teorierna om åldrande är dock den som Harman (1956) föreslog. Den handlar om att fria radikaler, som bildas i reaktioner i aeroba organismer, attackerar cellernas makromolekyler och bindande vävnad vilket i det långa loppet bryter ner kroppen. Den här teorin har sedan kallats ”fria radikaler teorin” men har på senare tid utökats till ”oxidativ stressteorin” då det inte bara är fria radikaler som orsakar skadan (Ames *et al.* 1993, Sohal & Weindruch 1996, Mariani *et al.* 2005, Kregel & Zhang 2007). Fria radikaler är molekyler med oparade elektroner i det yttersta skalet vilket gör dem mycket reaktiva (Kregel & Zhang 2007). Det finns dock även andra reaktiva molekyler som inte kan gå under begreppet fria radikaler och dessa kallas reaktiva syreföreningar (reactive oxygen species) (Mariani *et al.* 2005).

Reaktiva syreföreningar bildas främst i mitokondrier där den oxidativa fosforyleringen, som genererar ATP i andningskedjan genom elektronöverföringsreaktioner, sker (Mariani *et al.* 2005). Några reaktiva syreföreningar som då bildas som biprodukter är till exempel superoxid (O_2^-), hydroxylradikal ($\cdot OH$) och väteperoxid (H_2O_2) (Kregel & Zhang 2007). Det finns även andra exempel på processer inuti cellerna och kroppen som genererar reaktiva syreföreningar som biprodukter. Peroxisomer degraderar bland annat fettsyror och bildar väteperoxid som biprodukt. Cytokrom P450-enzym skyddar mot giftiga växtsubstanser i födan men bildar samtidigt reaktiva syreföreningar som biprodukter. Fagocyterande celler slukar virus- och bakterieinfekterade celler men skickar också ut kväveoxid (NO), superoxid, väteperoxid och hypoklorit (OCl^-) (Ames *et al.* 1993, Kregel & Zhang 2007). Även stimulanser utifrån som värmestress, miljögifter och UV strålning kan göra att kroppen bildar reaktiva syreföreningar (Kregel & Zhang 2007).

Skador från reaktiva syreföreningar

Flera av kroppens makromolekyler, till exempel nukleinsyror, lipider och proteiner, skadas av attacker från reaktiva syreföreningar (Kregel & Zhang 2007). Lipider är extra känsliga för skador från reaktiva syreföreningar och detta gör att lipidperoxidation är en central process i oxidativ stress (Mariani *et al.* 2005). I lipidperoxidation degraderas lipider tills de når sina slutprodukter och dessa produkter kan användas för att mäta den oxidativa stressen i kroppen, så kallade biomarkörer (Kregel & Zhang 2007). TBARS, thiobarbituric acid reaction substances, är ett exempel på en grupp reaktiva ämnen som används som biomarkörer där malondialdehyd (MDA) är ett sådant ämne och en produkt vid lipidperoxidation (Yan *et al.* 1994, Niedernhofer *et al.* 2003). En annan åldersrelaterad biomarkör som ackumuleras i cellerna med åldern i normala fall, men snabbare om man är utsatt för oxidativ stress, är lipofuscin (Nakano *et al.* 2009). Lipofuscin är också en produkt i degraderingen av lipider och dessa partiklar fluorescerar i ultraviolett strålning vilket gör att lipofuscin ofta benämns som ålderspigment (Nakano *et al.* 2009).

DNA är också utsatt för attacker från reaktiva syreföreningar där särskilt mitokondrie-DNA (mtDNA) skadas i och med att många reaktiva syreföreningar bildas just i mitokondrierna (Kregel & Zhang 2007). Detta gör att mtDNA ständigt är omgärdad av dessa och dessutom har mtDNA sämre reparationskapacitet jämfört med DNA i cellkärnan (Kregel & Zhang 2007). Vid attacker på DNA kan det bildas både mutationer och deletioner vilka oreparerade och på fel ställe kan skapa riktigt stora skador i kroppen (Kregel & Zhang 2007). En biomarkör som agerar mot den oxidativa stressen, genom att omvandla de reaktiva superoxidradikalerna (O_2^-), skapade av bland annat mitokondrier, till syre (O_2) eller väteperoxid (H_2O_2), är enzymet superoxid-dismutas (SOD) (McCord & Fridovich 1969). Vid högre nivåer av SOD är alltså inte den oxidativa stressen så hög. Dock kan i stort sett alla aminosyror även bli attackerade av reaktiva syreföreningar vilket skapar funktionella ändringar i proteinerna som kan ge stora problem (Kregel & Zhang 2007). Till exempel kan ändringar på enzymer som SOD förändra aktiviteten hos enzymet vilket ger efterföljande kedjereaktioner på annat i kroppen, och ändringar på strukturella proteiner samt chaperoner, proteinveckarproteiner, kan skapa stora strukturella problem (Kregel & Zhang 2007).

Vid reduceringen av galaktos i den polyola nedbrytningsvägen används kofaktorn NADPH som genom det förbrukas och bildar $NADP^+$ (Berry 1995, Kubo *et al.* 1999). NADPH är också en kofaktor när enzymet glutathionreduktas ska katalysera en reaktion där kroppen bildar antioxidanten glutathion för att motverka oxidativ stress (Kubo *et al.* 1999). Detta gör att vid nedbrytning av galaktos, då inte Leloir nedbrytningsvägen räcker till eller fungerar som den ska, så minskar produktionen av antioxidanter vilket i sin tur ökar ackumuleringen av oxidativa ämnen (Kubo *et al.* 1999). Ett högt laktos- eller galaktosintag skulle på så sätt kunna ses som en faktor till en ökad oxidativ stress i kroppen.

Hur kopplas då den oxidativa stressen ihop med åldrandet när observationer om att vi blir utsatta för oxidativa föreningar genom hela livet har gjorts? Det man har sett är att i kroppens olika celler så är de oxiderade ämnena tillsammans med de reducerade ämnena i redoxparen, till exempel glutathion:oxiderad glutathion och $NADPH:NADP^+$, i ett jämviktsförhållande (Sohal & Weindruch 1996, Kregel & Zhang 2007). Detta förhållande skiftas med åldern till att det är mer oxiderade ämnen i de olika paren än reducerade, vilket tyder på att den oxidativa stressen i kroppen har ökat (Sohal & Weindruch 1996, Kregel & Zhang 2007). Vad skiftningen beror på har dock varit svårt att hitta. Möjliga förklaringar skulle kunna vara att genererandet av reaktiva syreföreningar ökar med åldern, det antioxidantiska försvaret försämras med åldern eller att effektiviteten av systemen som reparerar och bortforslar skadade molekyler försämras med åldern (Sohal & Weindruch 1996).

Förtidigt åldrande och neurodegenerativa sjukdomar

En metod som används flitigt för att inducera åldrande hos olika djur i diverse forskningssyften är injicering av D-galaktos. Galaktos är en av laktosens byggstenar och därmed skulle ett högt intag av laktos kunna kopplas ihop med förtidigt åldrande och åldersrelaterade sjukdomar. I studier på möss har man sett att det, efter injicering av D-galaktos, förekommer skillnader mellan honor och hanar (Hao *et al.* 2014). Vid injicering av D-galaktos under 6 veckors tid i 8 veckor gamla möss kunde minnesförluster ses hos de hanliga mössen men inte hos honorna (Hao *et al.* 2014). Detta visar på att studier gjorda på hanliga möss inte kan applicera resultaten på även honliga möss vilket också betyder att i applikationer på människor så bör de två särskiljas.

I studien av Cui *et al.* (2004) tittade man på åldrandeprocessen vid injektioner av D-galaktos i bananflugor (*Drosophila melanogaster*) och i husflugor (*Musca domestica*) genom att mäta olika biomarkörer för oxidativ stress. Livstiden förkortades avsevärt för de D-galaktosbehandlade flugorna samt att nivåerna av SOD, som agerar mot oxidativ stress, var lägre medan nivåerna av MDA och lipofuscin, som är markörer för oxidativ stress, var högre än i de obehandlade flugorna (Cui *et al.* 2004). Flugorna med förkortad livstid hade alltså både sämre kapacitet att omvandla farliga reaktiva föreningar samt förhöjda nivåer av dessa reaktiva molekyler. Även i en studie av Ho *et al.* (2003) hade de D-galaktosinjicerade mössen minskad SOD-aktivitet i hjärnan medan MDA nivåerna var högre, både i hjärnan och i levern, jämfört med kontrollgruppen. De kunde också se att de injicerade mössen hade en minskad antioxidantförmåga jämfört med kontrollgruppen (Ho *et al.* 2003). Dessa studier kopplar ihop både den oxidativa stressteorin och åldrandet med intag av D-galaktos.

Tre teorier om D-galaktospåverkan i kroppen

Det finns flera olika teorier om hur galaktos påverkar kroppen och hur det kopplas ihop med åldrandet (Cui *et al.* 2004). Den första teorin baseras på att reduktionsprodukten av galaktos i den polyola nedbrytningsvägen, galaktitol, ackumuleras vilket tros påverka det osmotiska trycket så att celler som är impermeabla för galaktitol sväller (Mackic *et al.* 1994, Kubo *et al.* 1999). Galaktitolackumulering tros även öka de oxidativa skadorna på cellerna i kroppen (Wei *et al.* 2005, Budni *et al.* 2016). Den andra teorin är att D-galaktos kan reagera med aminogruppen hos proteiner och peptider genom så kallad glykering, bindandet av en sockermolekyl till proteiner utan enzymatisk inblandning, och därmed bilda AGE:s (advanced glycation end products) (Rehman *et al.* 2017). AGE:s är förknippade med åldersrelaterade sjukdomar som Alzheimers sjukdom (Rehman *et al.* 2017). Den tredje och sista teorin bygger på att i metabolismen av D-galaktos så bildas oxidanter som skapar oxidativ stress för kroppens molekyler vilket leder till förtidigt åldrande (Cui *et al.* 2004). Av dessa teorier om kopplingen mellan D-galaktos och åldrande är det de delar om bildning av AGE:s och ökad oxidativ stress inom teorierna, men inte det om ändrat osmotiskt tryck, som omnämns främst i studier på åldrande och neurodegenerativa sjukdomar. Den ena teorin utesluter inte den andra utan D-galaktos skulle kunna agera på flera fronter i åldrandeprocessen.

Åldrande av hjärnan och demens

I en studie av Lei *et al.* (2008) har man tittat på hur D-galaktos skulle kunna kopplas ihop med åldrande av hjärnan, minnesförlust och demens. Även Zhang *et al.* (2005) har undersökt D-galaktosens effekt på hjärnan men med fokus på neurogenesen vilket är processen där det nybildas neuroner i hjärnan. Just hjärnan är också extra känslig för oxidativa effekter i och med den höga metabolismen, det låga antioxidantförsvaret och den höga andelen omättade

fettsyror som är känsliga för attacker från reaktiva syreföreningar (Hao *et al.* 2014). Effekter där mogna neuroner i hippocampus skadades samt att progenitorcellerna, som ska differentieras till nya neuroner, var skadade på grund av förhöjda nivåer av reaktiva syreföreningar och AGE:s kunde ses hos de D-galaktosinjicerade mössen i studien av Zhang *et al.* (2005). De delar av hippocampus som var starkt påverkade har kopplats ihop med lagrande av minnen och lärande där D-galaktos har en indirekt effekt som faktor till åldrande av hjärnan (Zhang *et al.* 2005).

Det kolinerga nervsystemet med acetylkolin som signalsubstans i genererandet av en nervimpuls har kopplats ihop med funktioner som minneslagring, koncentration och i bearbetandet av känslor (Lei *et al.* 2008). Specifikt i den basala framhjärnan och hippocampus har det kolinerga nervsystemet en nyckelroll i lärande samt minneslagring. Degenerering av systemet leder till åldrande av hjärnan och demens (Lei *et al.* 2008). I minnestester där det gällde för mössen att hitta till en plattform tog det längre tid för de D-galaktosinjicerade mössen att hitta dit än för kontrollgruppen (Lei *et al.* 2008). De injicerade mössen visade även på minskat antal synapser och axondemyelinisering vilket gör att signalerna går långsammare genom axonerna. Att just det kolinerga nervsystemet i basala framhjärnan och hippocampus blir påverkat mer än andra neuron tros bero på att det behöver mycket energi och därmed är mer mottaglig för oxidativ skada (Lei *et al.* 2008). Både studien av Zhang *et al.* (2005) och studien av Lei *et al.* (2008) visar på D-galaktos som faktor till degenerering i delar av hjärnan som är särskilt viktiga för minnet och inläring.

I de flesta studierna på djur utsatta för D-galaktosbehandling injiceras galaktosen i bukhålan eller i subkutan, det understa hudlagret (Budni *et al.* 2016). I studien av Budni *et al.* (2016) ville forskarna, till skillnad från tidigare studier, undersöka hur råttor påverkas av galaktos intagen via munnen, en oral galaktosbehandling. De tittade både på den oxidativa stressen hos råttorna och gjorde tester för att undersöka hjärnans funktion efter behandling. I hjärnans prefrontala cortex, där till exempel planerandet av rörelser och handlingar sker, och i hippocampus kunde en ökning av TBARS, förknippade med oxidativ stress och lipidperoxidation, observeras efter några veckors behandling. En ökning av karbonylprotein, en biomarkör för oxidativ skada på proteiner, kunde även den observeras i prefrontala cortex och hippocampus hos de D-galaktosbehandlade råttorna. För att se om den uppmätta oxidativa stressen hade någon effekt på råttornas kognitiva förmåga gjordes ett antal minnes- och inläringstester. I dessa kunde man se att när D-galaktosbehandlade råttor utsattes för en ny miljö hade de problem att vänja sig vid och lära sig hur den nya miljön såg ut. Detta observerades genom att de behandlade råttorna gick över utritade linjer på marken många fler gånger än råttorna i kontrollgruppen vilket tyder på att D-galaktos ger skador på inläringen i hjärnan. Ett annat test som gjordes för att titta på råttornas minnesförmåga var med en typ av labyrint där råttorna först blev introducerade var maten fanns för att sedan få gå i labyrinten igen och då försöka hitta maten på så få försök som möjligt. Här observerades det att de D-galaktosbehandlade råttorna inte hittade maten lika fort som de hade gjort när de gjorde testet i början av behandlingen vilket tyder på en försämrad minnesförmåga (Budni *et al.* 2016). Tecken på ökad oxidativ stress, inlärningsproblem och försämrad minnesförmåga hos råttor behandlade oralt med galaktos visar på att degenerering av hjärnan och åldrande även sker när galaktos tas in via födan. Detta är ännu en indikation på att ett högt galaktosintag kan leda till förtidigt åldrande och neurodegenerativa sjukdomar.

Alzheimers sjukdom

D-galaktosinducerad oxidativ stress och bildandet av reaktiva syreföreningar har visats ha kopplingar till degenerering av hjärnan och i och med det även kopplingar till Alzheimers sjukdom (Hua *et al.* 2007, Rehman *et al.* 2017). En ökning av reaktiva syreföreningar kunde

observeras i hjärnan hos D-galaktosinjicerade råttor i studien av Rehman *et al.* (2017). I studien av Cui *et al.* (2006) kunde förhöjda nivåer av MDA observeras hos D-galaktosinjicerade möss samt även minskad aktivitet i det totala antioxidantförsvaret, SOD och glutathion peroxidase, ett enzym som hjälper glutathion att oskadliggöra fria radikaler. De här resultaten visar på ökad oxidativ stress hos både råttorna och mössen vid D-galaktosinjicering i studierna. D-galaktos kan även reagera med proteiner genom så kallad glykering och därmed bilda AGE:s (Rehman *et al.* 2017). AGE:s i sin tur binder till specifika receptorer och bildar därigenom RAGE:s (receptor for advanced glycation end products) (Rehman *et al.* 2017). Inom forskning på Alzheimers sjukdom är RAGE:s högintressant. Det är nämligen dessa receptorer som förmedlar transporten av beta-amyloid (A β) över blod-hjärnbarriären (Deane *et al.* 2009). Beta-amyloider är peptider som bildar de neuronskadliga aggregaten i det centrala nervsystemet vid Alzheimers sjukdom (Deane *et al.* 2009, Rehman *et al.* 2017). I studien av Rehman *et al.* (2017) var nivån av RAGE i hippocampus och hjärnbarken högre i D-galaktosinjicerade råttor än i kontrollgruppen. När Cui *et al.* (2006) tittade på procenten cellkärnor i hippocampus som uppvisade pyknos, en förminskning av cellkärnan vilket tyder på apoptos hos cellen, var det ca 14% i de D-galaktosinjicerade mössen medan det endast var ca 2% i kontrollgruppen. De här resultaten tyder på degenerering i hjärnan och då särskilt i hippocampus, som har viktiga uppgifter i den kognitiva förmågan och minneslagring, vid exponering av D-galaktos.

Diskussion

Det finns indikationer på att mjölkdrickande hos vuxna skulle kunna kopplas till åldrande och åldersrelaterade sjukdomar genom inducering av oxidativ stress i kroppen. Detta skulle då kunna visa en annan sida av mjölkdrickandet än som hälsofrämjande berikad med viktiga vitaminer och mineraler. Det krävs dock fler studier på effekterna av mjölkens nedbrytningsprodukt D-galaktos än de studier som nu är utförda i främst möss och råttor. Men det höga intaget av mjölk i vissa delar av världen, och det faktum att injicerande av D-galaktos används som modell för åldrande i djur, skulle kunna ses som oroande.

De studier som har gjorts på människor (Wang *et al.* 2015, Michaëlsson *et al.* 2017), som undersöks i den här litteraturstudien, visar två populationer med väldigt skilda laktostoleransnivåer i befolkningen samt skilda konsumtionsvanor därefter. Just att olika nivåer av laktostolerans hittas i olika populationer i världen gör att resultatet från en population kan vara svårt att applicera på andra populationer. Detta då konsumtionen ser väldigt olika ut. Laktostolerans hos vuxna är en relativt ny egenskap i den mänskliga evolutionen vilket också kan göra det svårt att säga något om effekterna i olika populationer. Samtidigt skulle en större studie som innefattar många olika populationer ge ett svårtydligt resultat där effekterna i vissa populationer kanske försvinner i den större massan. Vid jämförandet av dessa två studier kan resultaten, där Wang *et al.* (2015) visar på mjölkdrickande som något positivt för hälsan medan Michaëlsson *et al.* (2017) visar på mjölkdrickande och lågt antioxidantintag som skadligt, vid första anblick ses som motsägande varandra. Dock skiljer sig mjölkkonsumtionen väldigt mycket mellan kohorterna, vilket om man slår ihop resultaten skulle kunna tyda på att ett måttligt intag med några glas mjölk i veckan är bra medan ett för högt intag med flera glas mjölk per dag skulle kunna vara skadligt.

Studier på människor är svåra att göra, särskilt om man vill titta på en specifik faktor i livsstilen. Både det faktum att frågeformulär om livsstilen kan vara svårifyllda, där det mesta blir ungefärligt, samt att tolkningen av svaren där man vill titta på en specifik faktor och binda

den till en annan kan influeras av en rad andra faktorer och på så vis bli missvisande, gör livsstilsstudier svårbehandlade. En del statistiska medel finns för att få bort missvisande faktorer men allt går inte att hantera med dessa medel. Därför ska resultaten ses på med försiktighet och vid påvisande av flera olika studier som har kommit fram till samma slutsats kan resultaten styrkas mer. I det här fallet är studien av Michaëlsson *et al.* (2017) väldigt ny och andra studier har inte visat på samma resultat vilket tyder på att det behövs mer forskning som styrker eller fäller resultatet.

Studierna som har utförts med D-galaktosbehandling och dess effekter som oxidativ stress, förtidigt åldrande och neurodegenerativa sjukdomar har gjorts på djur som till exempel möss, råttor och bananflugor (Ho *et al.* 2003, Cui *et al.* 2004, Zhang *et al.* 2005, Cui *et al.* 2006, Hua *et al.* 2007, Lei *et al.* 2008, Hao *et al.* 2014, Budni *et al.* 2016, Rehman *et al.* 2017), vilket kan betyda att effekterna bara ses hos de djuren och inte hos människor. Detta är alltid en möjlig invändning när djurförsök har gjorts för att studera processer. Därför skulle det behövas studier på människor som styrker kopplingen mellan D-galaktos och oxidativ stress eller åldersrelaterade åkommor. Det har också visats på skillnader mellan effekterna hos honor och hanar (Hao *et al.* 2014), vilket betyder att resultaten i studier gjorda hos ett av könen inte bör appliceras på det andra.

I de flesta studier som gjorts på djur har D-galaktos injicerats i djuret och inte matats, vilket skulle kunna betyda att vid intag oralt så sker inte alls samma process i kroppen. Det skulle också kunna betyda att effekterna av D-galaktosinjiceringen inte beror på galaktosen i sig, utan att djuren blir stressade av just behandlingsmetoden och därmed uppvisar dessa effekter eller uppvisar effekterna starkare än vad som annars skulle ha observerats. Även med felkällereducerande åtgärder, som att utföra samma injiceringsbehandling för kontrollgruppen men med en annan injiceringssubstans, skulle metoden kunna vara en faktor som gör resultaten mindre tillförlitliga. Detta då vissa djur kanske blir mer stressade än andra. Den relativt nya studien av Budni *et al.* (2016) påtalar detta men visar även upp resultat från oralt galaktosbehandlade djur liknande dem från studier med injicerade djur. Detta stärker teorin om galaktosen som inducerande av effekterna och inte stressen av injiceringen. Samtidigt stärker resultaten i oralt behandlade råttor att ett högt intag av galaktos via födan kan leda till förtidigt åldrande och åldersrelaterade sjukdomar.

Inom forskningen idag så är åldrande orsakat av oxidativ stress endast en teori men den är accepterad av många forskare. Det finns även andra teorier om vad som inducerar åldrande och förtidig död (Kregel & Zhang 2007) vilka skulle kunna vara de processer som faktiskt sker i kroppen. Samtidigt behöver inte en teori utesluta en annan utan flera skulle kunna agera tillsammans. Det har däremot observerats tydliga kopplingar mellan just oxidativ stress och neurodegenerativa sjukdomar (Cui *et al.* 2004, Zhang *et al.* 2005).

Om hälsodrycken mjölk bör ses som just en hälsodryck eller om det rentav kan inducera förtidigt åldrande är svårt att säga med den forskning som finns idag. Det faktum att det överhuvudtaget ifrågasätts är dock ett framsteg i sig där vi samlar på oss mer kunskap om kost och hälsa. Det behövs däremot mer forskning på D-galaktos och dess effekter i kroppen samt på processerna bakom åldrande. Med mer kunskap kan varje individ påverka sitt hälsotillstånd och sin livslängd genom att göra bättre val i kosten.

Tack

Jag vill tacka Monika Schmitz för stöd genom handledning och givande kommentarer under arbetets gång. Jag vill även tacka Alexandra Johansson, Oliver Morén James och Lilly Wottle Blomberg för återkoppling och givande kommentarer.

Referenser

- Acosta PB, Gross KC. 1995. Hidden sources of galactose in the environment. *European Journal of Pediatrics* **154**: S87–S92.
- Ames BN, Shigenaga MK, Hagen TM. 1993. Oxidants, antioxidants, and the degenerative diseases of aging. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **90**: 7915–7922.
- Berry GT. 1995. The role of polyols in the pathophysiology of hypergalactosemia. *European Journal of Pediatrics* **154**: S53–S64.
- Bersaglieri T, Sabeti PC, Patterson N, Vanderploeg T, Schaffner SF, Drake JA, Rhodes M, Reich DE, Hirschhorn JN. 2004. Genetic Signatures of Strong Recent Positive Selection at the Lactase Gene. *The American Journal of Human Genetics* **74**: 1111–1120.
- Budni J, Pacheco R, da Silva S, Garcez ML, Mina F, Bellettini-Santos T, de Medeiros J, Voss BC, Steckert AV, Valvassori S da S, Quevedo J. 2016. Oral administration of d-galactose induces cognitive impairments and oxidative damage in rats. *Behavioural Brain Research* **302**: 35–43.
- Ceballos LS, Morales ER, de la Torre Adarve G, Castro JD, Martínez LP, Sampelayo MRS. 2009. Composition of goat and cow milk produced under similar conditions and analyzed by identical methodology. *Journal of Food Composition and Analysis* **22**: 322–329.
- Cui X, Wang L, Zuo P, Han Z, Fang Z, Li W, Liu J. 2004. D-galactose-caused life shortening in *Drosophila melanogaster* and *Musca domestica* is associated with oxidative stress. *Biogerontology* **5**: 317–325.
- Cui X, Zuo P, Zhang Q, Li X, Hu Y, Long J, Packer L, Liu J. 2006. Chronic systemic D-galactose exposure induces memory loss, neurodegeneration, and oxidative damage in mice: Protective effects of R- α -lipoic acid. *Journal of Neuroscience Research* **84**: 647–654.
- Dahlqvist A, Borgström B. 1961. Digestion and absorption of disaccharides in man. *Biochemical Journal* **81**: 411–418.
- Deane R, Bell R, Sagare A, Zlokovic B. 2009. Clearance of amyloid- β peptide across the blood-brain barrier: Implication for therapies in Alzheimer's disease. *CNS & neurological disorders drug targets* **8**: 16–30.
- German JB, Dillard CJ. 2006. Composition, Structure and Absorption of Milk Lipids: A Source of Energy, Fat-Soluble Nutrients and Bioactive Molecules. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* **46**: 57–92.
- Hao L, Huang H, Gao J, Marshall C, Chen Y, Xiao M. 2014. The influence of gender, age and

- treatment time on brain oxidative stress and memory impairment induced by d-galactose in mice. *Neuroscience Letters* **571**: 45–49.
- Harman D. 1956. Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. *Science's SAGE KE* **37**: 298–300.
- Haug A, Høstmark AT, Harstad OM. 2007. Bovine milk in human nutrition – a review. *Lipids in Health and Disease* **6**: 25–41.
- Ho S-C, Liu J-H, Wu R-Y. 2003. Establishment of the mimetic aging effect in mice caused by D-galactose. *Biogerontology* **4**: 15–18.
- Holden HM, Rayment I, Thoden JB. 2003. Structure and Function of Enzymes of the Leloir Pathway for Galactose Metabolism. *Journal of Biological Chemistry* **278**: 43885–43888.
- Hua X, Lei M, Zhang Y, Ding J, Han Q, Hu G, Xiao M. 2007. Long-term d-galactose injection combined with ovariectomy serves as a new rodent model for Alzheimer's disease. *Life Sciences* **80**: 1897–1905.
- Huth PJ, DiRienzo DB, Miller GD. 2006. Major Scientific Advances with Dairy Foods in Nutrition and Health. *Journal of Dairy Science* **89**: 1207–1221.
- Kregel KC, Zhang HJ. 2007. An integrated view of oxidative stress in aging: basic mechanisms, functional effects, and pathological considerations. *American Journal of Physiology - Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* **292**: R18–R36.
- Kubo E, Miyoshi N, Fukuda M, Akagi Y. 1999. Cataract Formation through the Polyol Pathway is associated with Free Radical Production. *Experimental Eye Research* **68**: 457–464.
- Lai K, Elsas LJ, Wierenga KJ. 2009. Galactose toxicity in animals. *IUBMB Life* **61**: 1063–1074.
- Lei M, Su Y, Hua X, Ding J, Han Q, Hu G, Xiao M. 2008. Chronic systemic injection of D-galactose impairs the septohippocampal cholinergic system in rats: *NeuroReport* **19**: 1611–1615.
- Leloir LF. 1951. The enzymatic transformation of uridine diphosphate glucose into a galactose derivative. *Archives of biochemistry and biophysics* **33**: 186–190.
- Mackic JB, Ross-Cisneros FN, McComb JG, Bekhor I, Weiss MH, Kannan R, Zlokovic BV. 1994. Galactose-induced cataract formation in guinea pigs: morphologic changes and accumulation of galactitol. *Investigative ophthalmology & visual science* **35**: 804–810.
- Mariani E, Polidori MC, Cherubini A, Mecocci P. 2005. Oxidative stress in brain aging, neurodegenerative and vascular diseases: An overview. *Journal of Chromatography B* **827**: 65–75.
- McCord JM, Fridovich I. 1969. Superoxide Dismutase an enzymic function for erythrocyte (hemocuprein). *Journal of Biological Chemistry* **244**: 6049–6055.

- Michaëlsson K, Wolk A, Melhus H, Byberg L. 2017. Milk, Fruit and Vegetable, and Total Antioxidant Intakes in Relation to Mortality Rates: Cohort Studies in Women and Men. *American Journal of Epidemiology* **185**: 345–361.
- Mäkinen OE, Uniacke-Lowe T, O'Mahony JA, Arendt EK. 2015. Physicochemical and acid gelation properties of commercial UHT-treated plant-based milk substitutes and lactose free bovine milk. *Food Chemistry* **168**: 630–638.
- Naim HY. 2001. Molecular and cellular aspects and regulation of intestinal lactase-phlorizin hydrolase. *Histology and Histopathology* **16**: 553–561.
- Nakano M, Oenzil F, Mizuno T, Gotoh S. 2009. Age-related changes in the lipofuscin accumulation of brain and heart. *Gerontology* **41**: 69–80.
- Niedernhofer LJ, Daniels JS, Rouzer CA, Greene RE, Marnett LJ. 2003. Malondialdehyde, a Product of Lipid Peroxidation, Is Mutagenic in Human Cells. *Journal of Biological Chemistry* **278**: 31426–31433.
- Rehman SU, Shah SA, Ali T, Chung JI, Kim MO. 2017. Anthocyanins Reversed D-Galactose-Induced Oxidative Stress and Neuroinflammation Mediated Cognitive Impairment in Adult Rats. *Molecular Neurobiology* **54**: 255–271.
- Rings EHM, van Beers EH, Krasinski SD, Verhave M, Montgomery RK, Grand RJ, Dekker J, Büller HA. 1994. Lactase; Origin, gene expression, localization, and function. *Nutrition Research* **14**: 775–797.
- Rogier EW, Frantz AL, Bruno MEC, Wedlund L, Cohen DA, Stromberg AJ, Kaetzel CS. 2014. Secretory antibodies in breast milk promote long-term intestinal homeostasis by regulating the gut microbiota and host gene expression. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **111**: 3074–3079.
- Scrimshaw NS, Murray EB. 1988. The acceptability of milk and milk products in populations with a high prevalence of lactose intolerance. *The American Journal of Clinical Nutrition* **48**: 1142–1159.
- Silva SV, Malcata FX. 2005. Caseins as source of bioactive peptides. *International dairy journal* **15**: 1–15.
- Skovbjerg H, Sjöström H, Norén O. 1981. Purification and Characterisation of Amphiphilic Lactase/Phlorizin Hydrolase from Human Small Intestine. *European Journal of Biochemistry* **114**: 653–661.
- Sohal RS, Weindruch R. 1996. Oxidative Stress, Caloric Restriction, and Aging. *Science* **273**: 59–63.
- Tishkoff SA, Reed FA, Ranciaro A, Voight BF, Babbitt CC, Silverman JS, Powell K, Mortensen HM, Hirbo JB, Osman M, Ibrahim M, Omar SA, Lema G, Nyambo TB, Ghorji J, Bumpstead S, Pritchard JK, Wray GA, Deloukas P. 2007. Convergent adaptation of human lactase persistence in Africa and Europe. *Nature Genetics* **39**: 31–40.
- Touster O, Shaw DRD. 1962. Biochemistry of the Acyclic Polyols. *Physiological Reviews*

42: 181–225.

- Wang C, Yatsuya H, Tamakoshi K, Iso H, Tamakoshi A. 2015. Milk Drinking and Mortality: Findings From the Japan Collaborative Cohort Study. *Journal of Epidemiology* **25**: 66–73.
- Wei H, Li L, Song Q, Ai H, Chu J, Li W. 2005. Behavioural study of the d-galactose induced aging model in C57BL/6J mice. *Behavioural Brain Research* **157**: 245–251.
- Witte J, Lloyd M, Lorenzsonn V, Korsmo H, Olsen W. 1990. The biosynthetic basis of adult lactase deficiency. *The Journal of Clinical Investigation* **86**: 1338–1342.
- Yan SD, Schmidt AM, Anderson GM, Zhang J, Brett J, Zou YS, Pinsky D, Stern D. 1994. Enhanced cellular oxidant stress by the interaction of advanced glycation end products with their receptors/binding proteins. *Journal of Biological Chemistry* **269**: 9889–9897.
- Zhang Q, Li X, Cui X, Zuo P. 2005. D-Galactose injured neurogenesis in the hippocampus of adult mice. *Neurological Research* **27**: 552–556.

Mjölkdirickande och hälsa – kopplingar till förtidigt åldrande och neurodegenerativa sjukdomar: etisk bilaga

Jenny Fernberg

Självständigt arbete i biologi 2017

Inledning

I den här litteraturstudien undersöker jag mjölkdirickandet och dess hälsoeffekter genom att väga nya studier av Michaëlsson *et al.* (2017) och Wang *et al.* (2015) mot varandra där livsstilsstudier gjorts på stora grupper av människor med avseende att titta på mjölkdirickande och dödsorsaker. Genom att även titta på nedbrytandet av laktos och nedbrytningsprodukternas effekter i kroppen så diskuteras om den vedertagna uppfattningen om mjölken som hälsodryck bör omvärderas. I förskolor, skolor och andra bespisningslokaler serveras ofta mjölk och vatten som de två alternativen av måltidsdryck. Regeringen har även gett i uppdrag till Livsmedelsverket och Folkhälsomyndigheten att genomföra insatser för ökad hälsa där matvanor finns med i det uppdraget (Regeringskansliet 2016). Ofta är det genom råd och information som myndigheter påverkar konsumenternas livsstilsval men ibland används även medel som punktskatter på specifika varor. I Norge har man till exempel haft sockerskatt sedan 80-talet och danskarna har för några år sedan provat socker- och fettskatt. Därför har en fråga väckts hos mig om myndigheternas styrande; Bör livsmedelskonsumtionen styras av myndigheter?

Individens frihet och folkhälsan

Att myndigheter går ut med råd om matvanor och beskattar varor som anses onyttiga baserat på den senaste forskningen kan öka folkets hälsa och välbefinnande vilket är till vinning för många individer som annars kunde ha lidit av diverse sjukdomar. Detta gör även att insatser på det tidiga stadiet, med till exempel information om hälsosamma val, som är förhållandevis billiga kan bespara samhället höga sjukvårdskostnader vilket gör att de pengarna kan läggas på annat i samhället. Samtidigt skulle en bättre folkhälsa kunna göra att många lever längre vilket i en samhällsvinkel kan ses som en börda då det blir fler människor att ta hand om. Men de människor som lever längre har en bättre hälsa och behöver då förmodligen inte mycket resurser i ett omhändertagande syfte däremot behöver de resurser som rent miljömässigt för jorden kan ses som dåligt. Jordens resurser är inte oändliga vilket betyder att fler människor kan betyda för hög belastning för jorden. Samtidigt kan råd om val av livsmedel vara miljöfrämjande där myndigheterna kan informera om miljövänliga val och styra människor om val som bevarar vår jord.

En stor etisk och politisk fråga som är högst aktuell i det här fallet, där myndigheter till en viss grad styr människors val, är frågan om individens frihet. Människor har rätt att bestämma över sina egna liv och det är viktigt att respektera människors förmåga att ta bra beslut som rör de själva. Det kan dock vara svårt för individen att veta sitt eget bästa och beroende på utbildning och samhällsklass så kan råd och punktskatter från myndigheter minska klyftorna mellan olika samhällsgrupper där folkhälsan gynnas över olika samhällsklasser. Att myndigheter ger råd om hälsa som gör att människor gör sunda val är ju i sig inte att inskränka på friheten men gränsen kan vara svår att dra då det skulle kunna utvecklas till mer än bara rådgivning. Risken finns att rådet är den enda information som kommer ut gällande saken och om rådet är givet av en annan anledning än för att öka folkhälsan, till exempel för att ge ekonomisk vinning till en specifik bransch, så kan det göra att individen blir lidande. Punktskatter är ett sätt som ännu mer inskränker på friheten då ökade kostnader gör att det för människor med mindre i

plånboken bara finns ett alternativ att välja. Samtidigt kan man fråga sig om friheten att få välja själv i det här fallet är viktig då individen potentiellt skulle kunna göra dåliga val gällande sin egen hälsa. Ett problem som skulle kunna uppstå är att i och med att forskningen går framåt och vi samlar på oss ny information så kan till exempel punktskattning slå åt fel håll och försämra hälsan hos individerna för att nya rön visar det motsatta. En annan vinkel är att alla individer är olika så det som är bra för en person behöver inte nödvändigtvis vara det för en annan. På så vis är det viktigt att låta individen behålla friheten att potentiellt göra dåliga val i kosten då de för individen sammantaget med resten av livsstilen och de kroppsliga förutsättningarna kanske rentav är bra.

Slutsats

I och med att forskningen går framåt och uppfattningen om vad som är hälsosamt kan ändras samt att alla människor är olika så tycker jag att livsmedelskonsumtionen endast bör styras av myndigheter på så vis att de informerar om vilka hälsosamma och miljövänliga alternativ det finns och nå ut med information om den nyaste forskningen. Detta är ett billigt sätt att öka folkets hälsa på vilket gynnar samhället på flera sätt och därmed gynnar många människor vilket jag tycker bör förespråkas. Jag tycker däremot inte att de bör styra så pass att de inför skatter på vissa varor då individens valfrihet bör bevaras och detta inskränker på friheten mer än vad råd gör eftersom att alla är olika och därmed kan något som är bra för en person vara dåligt för en annan samt att pengar är ett kraftigt styrmedel. Punktskatter, till skillnad från råd, kan också ha svårt att följa med i den senaste utvecklingen inom området och på så vis slå fel mot individerna om uppfattningen inom forskningen ändras vilket gör de till dåliga styrmedel i mitt tycke. Det är viktigt att respektera människors förmåga att kunna göra bra val för sin egen del men det är bra att nå ut med välvillig information för att hjälpa människor göra val för deras eget välbefinnande.

Referenser

- Michaëlsson, Wolk A, Melhus H, Byberg L. 2017. Milk, Fruit and Vegetable, and Total Antioxidant Intakes in Relation to Mortality Rates: Cohort Studies in Women and Men. *American Journal of Epidemiology* **185**: 345–361.
- Regeringskansliet. 2016. Insatser för bättre matvanor och ökad fysisk aktivitet. WWW-dokument 2016-05-06: <http://www.regeringen.se/pressmeddelanden/2016/05/insatser-for-battre-matvanor-och-okad-fysisk-aktivitet/>. Hämtad 2017-04-16.
- Wang, Yatsuya H, Tamakoshi K, Iso H, Tamakoshi A. 2015. Milk Drinking and Mortality: Findings From the Japan Collaborative Cohort Study. *Journal of Epidemiology* **25**: 66–73.