

Неподношење дисахарида

Недељко Радловић

Универзитетска децја клиника, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Неподношење дисахарида је патогенетски хетероген и веома сложен клинички ентитет. Обично се јавља услед примарног или секундарног недостатка дисахаридазне активности, а ретко због поремећаја апсорпције или метаболизма њихових мономера. Симптоматологија дисахаридне малдигестије, односно малапсорпције зависи од тежине основног поремећаја, степена његовог оптерећења и животне доби пацијента. Код деце најмлађег узраста, због брзог гастроинтестиналног проласка и малог компензаторног капацитета колона, основу клиничке слике чини осмотско-ферментативна дијареја. Дијарејни поремећај некад може бити тако интензиван да нарушава не само биланс воде и електролита, него и исхрањеност детета. Код старије деце и одраслих особа, као и код лакших облика поремећаја, у симптоматологији доминирају колике, чујна перисталтика, метеоризам и појачана флатулација. Метаболичка обољења праћена поремећајем конверзије галактозе и фруктозе у гликозу одликују хипогликемијске кризе и различита мултисистемска оштећења изазвана нагомиланом токсичних производа метаболизма. Дијагностика гастроинтестиналног облика неподношења дисахарида се заснива на патолошком клиничко-лабораторијском одговору током теста оптерећења, а метаболичког на доказу специфичног ензимског, односно генског оштећења. Основу лечења неподношења дисахарида чини елиминациона дијета. Код секундарних облика поремећаја неопходно је и лечење основног обољења.

Кључне речи: неподношење дисахарида; патогенеза; клиничка слика; дијагностика; лечење

УВОД

Дисахариди су угљенохидратни олигомери сачињени од два молекула моносахарида међусобно повезана алфа или бета гликозидном везом [1]. Одликује их значајан садржај у појединим врстама хране, добра растворљивост у води и слadak укус. Њихова калоријска вредност је око 4 kcal/g. Основни дисахариди у исхрани човека су лактоза, сахароза и трехалоза [1]. Према начину везивања субјединица, лактоза припада бета гликозидима, а сахароза и трехалоза припадају алфа гликозидима. У складу с тим, лактоза је редуктивна супстанца, док су сахароза и трехалоза нередуктивне супстанце. Лактоза је главни угљени хидрат млека већине сисара. Састављена је од молекула гликозе и галактозе који су међусобно повезани бета-1,4 гликозидном везом [1]. Сахарозу, која се налази у воћу и воћним производима, неким врстама поврћа и другој храни и напцима у које се додаје, чине молекули гликозе и фруктозе спојени алфа-1,2 гликозидном везом [1]. Трехалоза, гликозни димер повезан алфа-1,1 гликозидном везом, налази се у младим печуркама, те има занемарљиво учешће у људској исхрани [2]. Садржај лактозе и сахарозе у храни приказан је у табелама 1 и 2 [3, 4].

Угљени хидрати су, уз протеине и масти, основни елементи људске исхране. У прве две-три године по рођењу они чине 40-50% укупне калоријске вредности хране, а потом 45-65% [5, 6, 7]. Осим енергетског значаја, угљени хидрати су изузетно важни у одржавању метаболичке равнотеже орга-

низма [8]. Ова њихова улога се заснива на обезбеђењу сталног нивоа оксалсирћетне киселине, која има главну улогу у адекватном катаболизму масти [1]. Отуда исхрана с мање од 10% калорија угљенохидратног порекла доводи до кетозе, а у најтежим случајевима и до кетоацидозе [8]. Лактоза, поред улоге у енергетском метаболизму, омогућава бољу интестиналну ресорпцију калцијума, магнезијума и гвожђа, као и насељавање колона бактеријама *Bifidobacterium* и *Lactobacillus* [9, 10]. Основни угљени хидрат у исхрани одојчета је лактоза, а у каснијем узрасту скроб, који и иначе има приоритет у правилној исхрани човека [6, 8]. Због читавог низа негативних ефеката на здравље, као што су гојазност, атеросклероза, дијабетес мелитус тип 2, каријес и други, унос сахарозе би, према важећим препорукама, морао бити нижи од 10% укупне калоријске вредности хране [11].

ДИГЕСТИЈА И АПСОРПЦИЈА ДИСАХАРИДА

Угљени хидрати се ресорбују у моносахаридном облику, те се полисахариди и олигосахариди морају претходно хидролизирати [12]. Полисахариди се варе интралуминално, док олигосахариде разлажу одговарајуће хидролазе (олигосахаридазе) које су ковалентно везане за апикалну мембрану ентероцита [12-16]. Бета гликозид-лактозу разлаже лактаза (бета гликозидаза), а алфа гликозиде сахарозу и трехалозу сахараза-изомалтаза, односно трехалаза. Ензимски ди-

Correspondence to:

Nedeljko RADLOVIĆ
Univerzitetska dečja klinika
Tiršova 10, 11000 Beograd
Srbija
n.radlovic@beotel.net

Табела 1. Садржај лактозе у млеку и млечним производима [3]
Table 1. Lactose content in milk and milk products [3]

Производ Product	Процент тежине Per cent of weight
Хумано (мајчино) млеко Human (maternal) milk	7.2
Пуномасно кравље млеко Full-fat cow's milk	4.6
Полуобрано кравље млеко Semi-fat cow's milk	4.7
Обрано кравље млеко Fat-free cow's milk	4.8
Јогурт Joghurt	4.0
Козје млеко Goat's milk	4.4
Овчје млеко Sheep's milk	5.1
Сир (стари) Cottage cheese (aged)	У трагу In traces
Сладолед Icecream	4.7-5.2

Табела 2. Садржај сахарозе у воћу и поврћу [4]
Table 2. Saccharose content in fruits and vegetables [4]

Воће и поврће Fruits and vegetables	Процент тежине Per cent of weight
Јабuka Apple	3.78
Крушка Pear	1.61
Шљива Plum	4.94
Бресква Peach	6.92
Кајсија Apricot	5.84
Трешња Cherry	0.22
Јагода Strawberry	1.03
Купина Blackberry	0.59
Малина Raspberry	3.68
Грожђе Grapes	2.25
Лубеница Watermelon	5.86
Парадајз Tomato	0.01

мер сахараза-изомалтаза, поред сахарозе, разлаже и ме-ђугликозну алфа-1,6 гликозидну везу алфа-декстрина [12, 14]. Дисахаридазе се јављају средином прве половине интраутерусног развоја, а своју пуну активност остварују у оптималном термину рођења, с тим што се активност лактазе, за разлику од других дисахаридаза, код 70-75% људи губи након природно програмира-ног периода дојења [3, 17, 18]. Изузимајући глукоамилазу, која постоји дуж целог танког црева, лактаза, сахараза-изомалтаза, трахалаза и малтаза, налазе се само у његовом проксималном делу [13-16]. Након раздвајања моносахарида се транспортују у ентероцит, а потом у портни крвоток. Прелазак гликозе и галактозе у ентероцит се обавља активним котранспортом с

натријумом, а фруктозе олакшаном дифузијом. За разлику од уласка у ентероцит, пренос сва три моносахарида у портни крвоток се врши олакшаном дифузијом и истим транспортером [19, 20, 21]. Због савршенијег вида преноса, брзина ресорпције гликозе и галактозе је двоструко већа од фруктозе [1, 12]. Део угљених хидрата који измиче дигестији и апсорпцији доспева у колон, где подлеже бактеријској ферментацији [22, 23, 24]. Током овог процеса настају краткоталчане масне киселине, које се активним котранспортом с натријумом ресорбују и највећим делом користе за енергетске потребе колоноцита [12, 21]. Захваљујући високом функционалном капацитету процеса дигестије и апсорпције, степен искоришћености угљених хидрата при уобичајеној исхрани је око 98% [12].

МЕТАБОЛИЧКА СУДБИНА ДИСАХАРИДНИХ МОНОМЕРА

Ресорбовани дисахаридни мономери портним крвоток доспевају у јетру, где се укључују у различите метаболичке процесе. Део гликозе се користи за обнову гликогена и друге метаболичке потребе јетре, док остатак одлази у остала ткива, где се катаболише или конвертује у гликоген и масти [1, 8]. Процесима фосфорилизације, преношења на уридин-дифосфат и епимеризације, који се обављају у јетри под дејством галактокиназе, галактозо-1-фосфат уридилтрансферазе и уридиндифосфат-галактозо-4-епимеразе, галактоза се трансформише у гликозу [1]. Исту судбину има и фруктоза, која се фосфорилише у фруктозо-1-фосфат или фруктозо-6-фосфат, а потом и у фруктозо-1,6-дифосфат [1, 8]. Прву реакцију катализује фруктокиназа, другу хексокиназа, а трећу киназа фруктозофосфата, односно фосфофруктокиназа. Фруктозо-1-фосфат и фруктозо-1,6-дифосфат се под дејством фруктозо-1-фосфат-алдолазе хидролизују у дихидроксиацетон-фосфат и глицериналдехид-3-фосфат и укључују у гликолизу или гликонеогенезу, док се део фруктозо-6-фосфата, тј. фракција која није фосфорилисана у фруктозо-1,6-дифосфат, под дејством изомеразе глукозо-6-фосфата конвертује у гликозу, а потом у гликоген [1].

КЛИНИЧКИ ОБЛИЦИ НЕПОДНОШЕЊА ДИСАХАРИДА

Неподношење дисахарида је патогенетски хетероген и веома сложен клинички ентитет. Обично настаје услед недостатка дисахаридазне активности, а ретко као последица поремећаја апсорпције или интермедијарног метаболизма њихових мономера [8, 14, 24-27]. С аспекта природе настанка, могу бити примарни (трајни), тј. генски узроковани, и секундарни, најчешће пролазни, који се јављају као последица различитих обољења [13, 14, 25-29]. За потврду примарних облика поремећаја, поред стандардних метода, данас се користе и генетичка испитивања. Основни клинички ентитет

у склопу поремећаја подношења дисахарида је, свакако, неподношење лактозе, док су остали, изузимајући нижи праг подношења сахарозе, знатно ређи или изузетно ретки [25, 26, 27].

ГАСТРОИНТЕСТИНАЛНИ ОБЛИЦИ НЕПОДНОШЕЊА ДИСАХАРИДА

Неподношење лактозе

Неподношење лактозе настаје као последица урођеног, развојног, адултног и секундарног недостатка лактазне активности [3, 30-35]. Урођени и развојни облици неподношења се испољавају непосредно по рођењу, тј. након првог оброка млека, а адултни и секундарни касније. Урођени и адултни недостатак лактазне активности су изоловани поремећаји, док су развојни и секундарни често удружени са другим показатељима интестиналне дисфункције. Такође, за разлику од урођеног, развојног и адултног облика поремећаја, у основи секундарног губитка лактазне активности се најчешће налази морфолошко оштећење слузнице танког црева.

Урођени недостатак лактазне активности је изузетно редак аутозомно рецесивни поремећај изазван оштећењем у експресији структурног гена за лактазу, који се налази на хромозому *2q21* [32]. Развојни ензимски недостатак је пролазна појава која се, у склопу опште незрелости, јавља код превремено рођене деце [30, 33]. Међутим, далеко најчешћи и најважнији облици неподношења млечног шећера се јављају услед каснијег губитка лактазне активности. Ту се издвајају два клиничка ентитета: први је наследне, аутозомно рецесивне природе, тј. резултат гашења регулаторног гена, док други настаје услед обољења проксималног дела танког црева [3, 13, 33-38]. Наследни облик накнадног губитка лактазне активности, тзв. адултна или расна хиполактазија, настаје после периода одојчета, претежно с навршених 3-5 година, и траје доживотно [3]. Учесталост овог поремећаја код особа беле расе је 2-50%, а код припадника осталих раса 50-100%, што га чини најчешћим обликом неподношења лактозе [3, 17]. Симптоматски губитак лактазне активности изазван обољењима танког црева обично је пролазан и знатно ређи у односу на адултну хиполактазију (Табела 3) [30, 33]. Претежно се јавља у доби одојчета и малог детета, и ретко траје дуже од недељу-две. Најчешћа обољења праћена овим типом неподношења лактозе су: вирусни гастроентеритиси, хронична постинфективна дијареја, интестинална ламблијаза и глутен-сензитивна ентеропатија [39, 40, 41].

Клиничка слика неподношења лактозе је углавном типична [3, 13]. Сметње се јављају убрзо након уноса лактозе и зависе не само од тежине ензимског недостатка и степена његовог оптерећења, већ и од узраста детета. Теже облике поремећаја, посебно у доби одојчета и малог детета, одликује дијареја, док се у старијем узрасту јављају сметње типичне за ирита-

Табела 3. Обољења праћена секундарним неподношењем лактозе [30]

Table 3. Diseases associated with secondary lactose intolerance [30]

Вирусни гастроентеритис Viral gastroenteritis
Хронична постинфективна дијареја Chronic postinfective diarrhoea
Интестинална ламблијаза Intestinal lambliasis
Протеин-сензитивне ентеропатије (неподношење глутена, неподношење протеина крављег млека) Protein-sensitive enteropathies (gluten intolerance, intolerance to cow's milk protein)
Кронов ентеритис Crohn's enteritis
Протеинско-калоријска малнутриција Protein-calorie malnutrition
Синдром кратког црева Short bowel syndrome
Слепа вијуга Blind loop
Имунодефицитна стања Immunodeficiency disorders
Радијациони и цитостатски ентеритис Radiation or cytostatic enteritis

билни колон, тј. болови у трбуху типа колика, метеоризам и појачана флатулација [3, 13]. Због учесталих, течних и киселих столица, код деце најмлађег узраста се често дијагностикује перианални еритем. Тежи облици поремећаја, посебно код одојчета, могу озбиљно да наруше како биланс воде и електролита, тако и исхрањеност детета [13].

Дијагноза неподношења лактозе се заснива на патолошком налазу тзв. лактоза-толеранс теста (ЛТТ), тј. појави типичних тегоба након оптерећења лактозом (2 g/kg, највише 50 g) [18, 19]. Поред клиничких знакова неподношења лактозе, налаз ЛТТ је обично праћен недовољним повећањем гликемије (<20 mg/dl) [19]. Код испитаника с испољеном дијарејом у столицама се региструју ниска вредност рН (<5,5) и редукујуће супстанце (>0,5%) [18, 19]. Данас се за постављење дијагнозе овог поремећаја најчешће примењује тзв. *H₂ breath test*, који се заснива на повећању концентрације водоника (>20 ppm) у издахнутом ваздуху након оптерећења лактозом [19, 22]. Поред тога, у дијагностичке сврхе се користи и хроматографија столице на шећере и ензимски есеј. Дијагностички значај има и ишчежавање тегоба код испитаника на дијети без лактозе [13]. За егзактну потврду урођеног и адултног облика хиполактазије неопходно је доказати да не постоји морфолошко оштећење слузокоже танког црева [18].

Основу лечења неподношења лактозе чини елиминациона дијета прилагођена природи и тежини поремећаја и узрасту детета [13, 14]. Код секундарних облика овог поремећаја неопходно је и лечење основне болести [13, 42]. Уколико је у питању одојче на вештачкој исхрани, примењује се посебна формула крављег млека без лактозе или с њеним малим садржајем, док се детету старијем од годину дана у ову сврху може дати јогурт или неки други ферментисани млечни производ (кисело млеко, кефир, сир) [3, 17, 42]. Одојчету с истовременим неподношењем протеина крављег мле-

ка и лактозе даје се млечна формула заснована на екстензивном протеинском хидролизату, а детету после навршене прве године сојино млеко. Деца која сисају, изузимајући ону с урођеним недостатком лактазне активности, остају на истом режиму исхране, с тим да им се губитак воде и електролита на одговарајући начин надокнађује. Такође, мајчино млеко се не ускраћује ни превремено рођеном детету.

Неподношење сахарозе

Примарни (изоловани) облик неподношења сахарозе настаје услед оштећења структурног гена за сахаразо-изомалтазу, који се налази на хромозому 3q25-26 [14, 25]. Према истраживањима у Сједињеним Америчким Државама, учесталост хомозигота с овим недостатком је 0,2-0,5%, а хетерозигота, код којих поремећај протиче знатно блаже, 2-9% [25]. Захваљујући релативно ниском оптерећењу алфа-декстрином, постојању извесне изомалтазне активности и компензаторном капацитету колона, овај ензимски недостатак није праћен неподношењем полисахарида. Такође, не бележе се ни други функционални поремећаји танког црева, нити морфолошке промене на слузокожи. Клиничка слика, дијагностика и лечење се, сем етиолошки, не разликују од примарног облика неподношења лактозе [14, 25].

Будући да је сахаразна активност знатно већа од лактазне, секундарни облик неподношења сахарозе је у односу на лактозу знатно ређи [14, 25]. Јавља се код синдрома кратког црева и имунодефицијентних стања и увек удружено с неподношењем лактозе [14, 30]. Дијагностикује се и код потхрањене одојчади с ротавирусним гастроентеритисом, целијачном кризом и тешком постинфективном дијарејом [14].

Неподношење трехалозе

Примарни облик неподношења трехалозе је редак аутозомно рецесивни поремећај [25]. Већина дијагностикованих испитаника су Ескимима с Гренланда, код којих се јавља с инциденцијом од 9% [43]. Описан је и секундарни недостатак трехалозне активности, али је и он редак [44]. Клиничка слика, дијагностика и лечење су исти као и код поремећаја подношења лактозе и сахарозе [45].

Малапсорпција моносахарида

Аутозомно рецесивно оштећење активног котранспорта гликозе и галактозе с натријумом је изузетно редак поремећај [14, 30]. Настаје услед мутације на хромозому 22q13.1, а испољава се осмотско-ферментативном дијарејом по оптерећењу овим моносахаридима [30, 46]. Поред дијареје, бележе се и клинички безначајна гликозурија и галактозурија [47]. Лечење се заснива на замени гликозе и галактозе фрукто-

зом [14, 30]. С узрастом се подношење гликозе и галактозе побољшава [48].

Изоловани облик малапсорпције фруктозе је такође изузетно редак аутозомно рецесивни поремећај [30]. Настаје као последица још неидентификоване мутације на хромозому 1p31 [30]. Основу лечења чини дијета без сахарозе и фруктозе [14]. Поремећај је најизраженији у доби одојчета и малог детета, а након тога постепено јењава [48].

Секундарни облик малапсорпције моносахарида је редак поремећај, који се јавља у патолошким стањима праћеним тешким оштећењем танког црева [30].

ПОРЕМЕЋАЈИ МЕТАБОЛИЗМА ГАЛАКТОЗЕ И ФРУКТОЗЕ

Ову групу обољења чине: галактоземија, недостатак уридиндифосфат-галактозо-4-епимеразае (генерализовани облик), недостатак галактокиназае, наследно неподношење фруктозе и есенцијална (бенигна) фруктозурија. Одликује их аутозомно рецесивни модел наслеђивања, рано клиничко испољавање праћено редукутивним супстанцама у урину и релативно мала учесталост [26, 27, 49]. Осим тога, поремећај подношења галактозе и фруктозе се јавља и код тешких обољења јетре.

Галактоземија настаје као последица недостатка галактозо-1-фосфат уридилтрансферазе (ГАЛТ) који је изазван мутацијом на хромозому 9p13 [26]. Јавља се у класичном облику, као и у неколико варијанти, међу којима је најчешћа и најважнија тзв. Дуарте галактоземија. Класични облик болести (ГАЛТ <2%) се дијагностикује код једног детета међу 23.000-62.000 новорођених [26, 49]. Њене основне манифестације, које настају услед нагомилавања галактозо-1-фосфата и галактотитола, јесу хепатоцитна инсуфицијенција (хипогликемија, хипербилирубинемија, дефицит фактора коагулације), тубулска дисфункција (ацидоза, гликозурија, аминокиселинурија), енцефалопатија (летаргија, конвулзије, ментална ретардација), склоност тешким инфекцијама (сепса) и катаракта [50, 51]. Дијагноза се заснива на налазу слабе активности ГАЛТ у еритроцитима. За пренатално и постнатално дијагностиковање болести данас се примењује и генска анализа. Основу лечења чини доживотна дијета без галактозе. Исти режим исхране је неопходан и трудницама које су родиле дете с овим поремећајем. Дуарте галактоземију одликује делимични ензимски недостатак (ГАЛТ 25-50%), те ове особе, изузимајући период између прве и друге године по рођењу, није потребно подвргнути стриктној дијети без галактозе [26, 49].

Генерализовани недостатак уридиндифосфат-галактозо-4-епимеразае настаје услед мутације на хромозому 1p35-36 [26, 52]. Клинички се не разликује од класичне галактоземије, па је за њено дијагностиковање, поред позитивног *Clini* теста и високог нивоа галактозе и галактозо-1-фосфата у крви, неопходно доказати и смањену активност уридиндифосфат-галактозо-4-епимеразае у еритроцитима и фибробластима

[26, 27]. Имајући у виду неопходност уридиндифосфат-галактозе за синтезу сфинголипида централног нервног система, као и токсични ефекат галактоза-1-фосфата, индикован је унос галактозе у количини од један и по до два грама дневно [27].

Недостатак галактокиназе је веома редак поремећај (1:250.000) узрокован мутацијом на хромозому 17q24 [26]. Услед нагомилавања галактитола, компликује се катарактом, а ретко и високим интракранијалном притиском, па је особама с овим поремећајем потребна стриктна и доживотна дијета без галактозе [27, 53].

Наследно неподношење фруктозе настаје услед недостатка алдолазе Б, односно мутације на хромозому 9q22.3 [26, 54]. Јавља се код једног детета на 20.000 новорођених [54]. Алдолаза Б, која је заступљена у јетри, цревима и бубрезима, одговорна је за хидролизу фруктозо-1-фосфата и фруктозо-1,6-дифосфата у ди-хидроксиацетон-фосфат и глицериналдеhid-3-фосфат и њихово укључење у гликолизу или гликонеогенезу [26, 27, 49]. Основне манифестације болести, изазване инхибицијом гликогенолизе, гликонеогенезе и регенерације АТП из АДП услед акумулације фруктозо-1-фосфата, јесу тешка хипогликемија (некад и фатална) и хепаторенална инсуфицијенција [26, 49]. Дијагноза се заснива на налазу слабе активности алдолазе Б у ткиву јетре, а лечење на стриктној и трајној дијети без фруктозе [26, 49].

Есенцијална фруктозурија је редак поремећај (1:120.000) који настаје услед оштећења у експресији фруктокиназе, ензима неопходног за конверзију фруктозе у фруктозо-1-фосфат [26, 27]. Ген за фруктокиназу се налази на хромозому 2p23.3 [26]. За разлику од недостатка галактокиназе, есенцијална фруктозурија је безазлен поремећај, те не захтева лечење [26, 49].

ЗАКЉУЧАК

Неподношење дисахарида, с обзиром на њихову заступљеност у исхрани, значајан је поремећај. Најчешће се јавља услед недостатка дисахаридазне активности, пре свега лактазне, а изузетно ретко као последица малапсорпције или оштећења интермедијарног метаболизма њихових мономера. Иако сложена и веома различита, симптоматологија поремећаја се, због непосредне повезаности с уносом одговорног дисахарида, релативно лако препознаје. Дијагностиковање гастроинтестиналног облика неподношења дисахарида се заснива на патолошком клиничко-лабораторијском одговору током теста оптерећења, а метаболичког на доказу специфичног ензимског, односно генског оштећења. Основно лечење неподношења дисахарида чини елиминациона дијета. Код секундарних облика поремећаја неопходно је и лечење основног обољења.

ЛИТЕРАТУРА

- Horton RH, Moran LA, Scrimgeour GK, Perry MD, Rawn DJ. Carbohydrates. In: Horton RH, Moran LA, Scrimgeour GK, Perry MD, Rawn DJ, editors. Principles of Biochemistry. 4th ed. London: Pears Higher Education; 2006. p.222-52.
- Elban AD, Pan YT, Pastuszak I, Carroll D. New insights on trehalose: a multifunctional molecule. *Glycobiology*. 2003; 13:17-27.
- Lomer MC, Parkes GC, Sanderson JD. Review article: lactose intolerance in clinical practice – myths and realities. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008; 27:93-103.
- Guesry PR, Secrétin MC. Sugar and nonnutritive sweeteners. In: Gracey M, Kretschmer N, Rossi E, editors. Sugar in Nutrition. New York: Raven Press; 1991. p.33-53.
- European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition, Committee on Nutrition. Comment on the content and composition of lipids in infant formulas. *Acta Paediatr Scand*. 1991; 80:887-96.
- American Academy of Pediatrics. Committee on Nutrition. Statement on cholesterol. *Pediatrics*. 1992; 90:469-73.
- US Department of Health and Human Service and US Department of Agriculture. Dietary Guidelines for Americans; 2005.
- Rhoads DB, Levitsky LL. Macronutrient requirements for growth: Carbohydrates. In: Duggan C, Watkins JB, Walker AW, editors. Nutrition in Pediatrics. Hamilton: BC Decker Inc; 2008. p.41-7.
- Zeigler EE, Fomon SJ. Lactose enhances mineral absorption in infancy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1983; 2:288-94.
- Aggett PJ, Agostoni C, Axelsson I, Bresson JL, Goulet O, Hernell O, et al. Iron metabolism and requirement in early childhood: Do we know enough?: A commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2002; 34:337-45.
- Carbohydrates in human nutrition. Report of a Joint FAO/WHO Expert Consultation. FAO Food Nutr Pap. 1998; 66:1-140.
- Ganong WF. Digestion and absorption. In: Ganong WF, editor. Review of Medical Physiology. Boston: McGraw Hill; 2003. p.471-82.
- Walker-Smith JA. Lactose intolerance. In: Gracey M, Walker-Smith JA, editors. Diarrheal Disease. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997. p.171-89.
- Kahana DD, Ulshen MH, Martin MG. Carbohydrate absorption and malabsorption. In: Duggan C, Watkins JB, Walker AW, editors. Nutrition in Pediatrics. Hamilton: BC Decker Inc; 2008. p.685-99.
- Lorenzson V, Lloyd M, Olsen WA. Immunocytochemical heterogeneity of lactase-phlorizin hydrolase in adult lactase deficiency. *Gastroenterology*. 1993; 105:51-9.
- Jacob R, Weiner JR, Stadge S, Naim HY. Additional N-glycosylation and its impact on the folding of intestinal lactase-phlorizin hydrolase. *J Biol Chem*. 2000; 275:10630-7.
- Byers KG, Savaiano DA. The myth of increased lactose intolerance in African-Americans. *J Am Coll Nutr*. 2005; 24:569-73.
- Matthews SB, Waud JP, Roberts AG, Campbell AK. Systemic lactose intolerance: a new perspective on an old problem. *Postgrad Med J*. 2005; 81:167-73.
- Santer R, Hillebrand G, Steinmann B, Schaub J. Intestinal glucose transport: Evidence for a membrane traffic-based pathway in humans. *Gastroenterology*. 2003; 124:34-9.
- Kellett GL, Brot-Laroche E. Apical GLUT2: a major pathway of intestinal sugar absorption. *Diabetes*. 2005; 54:3056-62.
- Wright EM, Hirayama BA, Loo DF. Active sugar transport in health and disease. *J Intern Med*. 2007; 261:32-43.
- Jiang T, Savaiano DA. Modification of colonic fermentation by bifidobacteria and pH in vitro. Impact on lactose metabolism, short-chain fatty acid, and lactate production. *Dig Dis Sci*. 1997; 42:2370-7.
- Robayo-Torres CC, Quezada-Calvillo RN, Buford L. Disaccharide digestion: clinical and molecular aspects. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006; 4:276-87.
- He T, Venema K, Priebe MG, Welling GW, Brummer RJ, Vonk RJ. The role of colonic metabolism in lactose intolerance. *Eur J Clin Invest*. 2008; 38:541-7.
- Naim HY, Zimmer KP. Genetically determined disaccharidase deficiency. In: Kleinman RE, Goulet OJ, Mieli-Vergani G, Sanderson IR, Sherman PM, Shneider BL, editors. Walker's Pediatric Gastrointestinal Disease. 5th ed. Hamilton: BC Decker Inc; 2008. p.275-87.

26. Chen YT. Disorders of carbohydrate metabolism. In: Rudolph CD, Rudolph AM, editors. *Rudolph's Pediatrics*. New York: McGraw-Hill; 2003. p.632-43.
27. Harding C. Carbohydrate metabolism disorders. In: McIntosh N, Helms PJ, Smyth RL, editors. *Forfar & Arneil's Textbook of Pediatrics*. 6th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2003. p.1200-10.
28. Radlović N, Mladenović M, Leković Z, Ristić D, Pavlović M, Stojić Z, et al. Lactose intolerance in infants with gluten-sensitive enteropathy: frequency and clinical characteristics. *Srp Arh Celok Lek*. 2009; 137(1-2):33-7.
29. Aleksić D. Disorders of lactase hydrolysis in patients with ulcerous colitis and irritable colon. *Srp Arh Celok Lek*. 1993; 121(1-2):1-3.
30. Montes RG. Carbohydrate malabsorption. In: Rudolph CD, Rudolph AM, editors. *Rudolph's Pediatrics*. New York: McGraw-Hill; 2003. p.1423-6.
31. Swallow DM. Genetics of lactose persistence and lactose intolerance. *Annu Rev Genet*. 2003; 37:197-219.
32. Kuokkanen M, Kokkonen J, Enattah NS, Ylisaukko-Oja T, Komu H, Varilo T, et al. Mutations in the translated region of the lactase gene (LCT) underline congenital lactase deficiency. *Am J Hum Genet*. 2006; 78:339-44.
33. Heyman MB; Committee on Nutrition. Lactose intolerance in infants, children, and adolescents. *Pediatrics*. 2006; 118:1279-86.
34. Enattah NS, Sahi T, Savilahti E, Terwilliger JD, Peltonen L, Jarvela I. Identification of variant associated with adult-type hypolactasia. *Nat Genet*. 2002; 30:233-7.
35. Radlović N. Intolerancija disaharida i monosaharida. In: Stepanović R, editor. *Pedijatrija*. Beograd: Savremena administracija; 2001. p.232-233.
36. Tishkoff SA, Reed FA, Ranciaro A, Voight BF, Babbitt CC, Silverman JS, et al. Convergent adaptation of human lactase persistence in Africa and Europe. *Nat Genet*. 2007; 39:31-40.
37. Ingram CJ, Mulcare CA, Itan Y, Thomas MG, Swallow DM. Lactose digestion and the evolutionary genetics of lactase persistence. *Hum Genet*. 2009; 124:579-91.
38. Khabarova Y, Torniainen S, Nurmi H, Jarvela I, Isokoski M, Mattila K. Prevalence of lactase persistent/non-persistent genotypes and milk consumption in a young population in North-West Russia. *World J Gastroenterol*. 2009; 15:1849-53.
39. Radlović N, Milosavljević S, Deura L, Andrejić B, Paripović V, Jovanović I, et al. Rotavirus gastroenteritis in children: our clinical experience. *G Mal Infett Parassit*. 1990; 42:683-5.
40. Radlović N. Celijačna bolest kod dece – savremeni dijagnostički pristup. *Srp Arh Celok Lek*. 2008; 136(Suppl 2):152-7.
41. Radlović N, Mladenović M, Leković Z, Živanović D, Radlović V, Ristić D, et al. Effect of gluten-free diet on the growth and nutritional status of children with coeliac disease. *Srp Arh Celok Lek*. 2009; 137(11-12):632-7.
42. Montalto M, Curigliano V, Santoro L, Vastola M, Cammarota G, Manna R, et al. Management and treatment of lactose malabsorption. *World J Gastroenterol*. 2006; 12:187-91.
43. Gudmand-Høyer E, Fenger HJ, Skovbjerg H, Kern-Hansen P, Madsen PR. Trehalose deficiency in Grenland. *Scan J Gastroenterol*. 1988; 23:775-8.
44. Murray IA, Coupland K, Smith JA, Ansell ID, Long RG. Intestinal trehalase activity in a UK population: establishing a normal range and the effect of disease. *Br J Nutr*. 2000; 83:241-5.
45. Arola H, Koivula T, Karvonen AL, Jokela H, Ahola T, Isokoski M. Low trehalase activity is associated with abdominal symptoms caused by edible mushrooms. *Scand J Gastroenterol*. 1999; 34:898-903.
46. Wright EM. Genetic disorders of membrane transport. I. Glucose galactose malabsorption. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 1998; 275:879-82.
47. Suzuki T, Fujikura K, Koyama H, Matsuzaki T, Takahashi Y, Takata K. The apical localization of SGLT1 glucose transporter is determined by the short amino acid sequence in its N-terminal domain. *Eur J Cell Biol*. 2001; 80:765-74.
48. Martin MG, Wright EM. Congenital intestinal transport defects. In: Kleinman RE, Goulet OJ, Mieli-Vergani G, Sanderson IR, Sherman PM, Shneider BL, editors. *Walker's Pediatric Gastrointestinal Disease*. 5th ed. Hamilton: BC Decker Inc; 2008. p.289-307.
49. Horslen S. Disorders of carbohydrate metabolism. In: Kleinman RE, Goulet OJ, Mieli-Vergani G, Sanderson IR, Sherman PM, Shneider BL, editors. *Walker's Pediatric Gastrointestinal Disease*. 5th ed. Hamilton: BC Decker Inc; 2008. p.927-39.
50. Leslie ND. Insights into the pathogenesis of galactosemia. *Annu Rev Nutr*. 2003; 23:59-80.
51. Bosch AM. Classical galactosemia revisited. *J Inherit Dis*. 2006; 29:516-25.
52. Timson DJ. The structural and molecular biology of type III galactosemia. *IUBMB Life*. 2006; 58:83-9.
53. Holden HM, Thodon JB, Timson DJ, Reece RJ. Galactokinase: structure, function and role in type II galactosemia. *Cell Mol Life Sci*. 2004; 61:2471-84.
54. Ali M, Rellos P, Cox TM. Hereditary fructose intolerance. *J Med Genet*. 1998; 35:353-65.

Disaccharide Intolerance

Nedeljko Radlović

University Children's Hospital, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Disaccharide intolerance presents a pathogenic heterogeneous and most complex clinical entity. It usually occurs due to primary or secondary deficit of disaccharide activity, and rarely because of disorders of absorption or monomer metabolism. Symptomatology of disaccharide maldigestion and/or malabsorption depends on the severity of the basic disorder, the level of its overload and the patient's age. In the youngest children, due to a rapid gastrointestinal transit and a low compensatory capacity of the colon, osmotic-fermentative diarrhoea forms the basis of clinical features. Diarrhoeal disorder can be occasionally so intensive that it disturbs not only water and electrolytic balance, but also the nutritive status of the child. In older children and adults, as well as in milder forms of the disorder, the symptomatology, most often without diarrhoea,

is dominated by abdominal colic, loud peristaltic sounds, meteorism and increased flatulence. Metabolic disorders followed by conversion disorders of galactose and fructose into glucose are characterized by a hypoglycaemic crisis, as well as by various multisystemic damages due to the deposit of toxic metabolic products. The diagnosis of gastrointestinal forms of disaccharide intolerance is based on the pathologic clinical and laboratory response during the overload test, while that of the metabolic form is based on the confirmed presence of specific enzyme and/or genetic defect. Treatment of disaccharide intolerance is based on the elimination diet. Besides, in the secondary forms of the disorder, it is also necessary to apply the treatment of the basic disease.

Keywords: disaccharide intolerance; pathogenesis; clinical features; diagnostics; treatment