

GASTROINTESTINALNA INTOLERANCIJA LAKTOZE

GASTROINTESTINAL LACTOSE INTOLERANCE

Nedeljko Radlović¹

Jelena Radlović²

Petar Rosić³

Ana Ašković⁴

Olga Radivojević³

Amar Elšeik⁵

Iva Čevrljaković⁶

¹ Akademija medicinskih nauka Srpskog lekarskog društva, Beograd, Srbija

² Zavod za zdravstvenu zaštitu „Železnice Srbije“, Beograd, Srbija

³ Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Beograd, Srbija

⁴ Institut za medicinu rada i radiološku zaštitu Srbije, Beograd, Srbija

⁵ Dom zdravlja Kovačica, Kovačica, Srbija

⁶ Dečje odeljenje, Opšta bolnica Kruševac, Kruševac, Srbija

Korespondencija sa autorom:

Prof. dr Nedeljko Radlović

Srpsko lekarsko društvo, Džordža Vašingtona 19,
Beograd, Srbija

n.radlovic@botel.net

Sažetak

Gastrointestinalna intolerancija laktoze je najčešći poremećaj indukovano hranom. Obično je uzrokovana deficitom laktazne aktivnosti, a izuzetno retko malapsorpcijom glukoze i galaktoze. Sa etiološkog aspekta, gastrointestinalna intolerancija laktoze i njenih monomera može biti primarna (hereditarna) i sekundarna, koja se javlja kao posledica oboljenja tankog creva. Primarni poremećaji su trajni, dok se sekundarni povlače sa oporavkom sluzokože tankog creva. U ovom članku dat je sveobuhvatan pregled gastrointestinalne intolerancije laktoze, kako sa etiopatogenetskog aspekta, tako i kliničkog ispoljavanja, dijagnostike i terapije.

Ključne reči: gastrointestinalna intolerancija laktoze, klinička slika, dijagnostika, terapija

Uvod

Laktoza je disaharid sastavljen iz kovalentno vezanih molekula β -D-glukoze i β -D-galaktoze. Sa izuzetkom krznih foka, morskih lavova i morževa, prisutna je u mleku svih

sisara klase *placentalia*^{1,2}. Kvalitativno-kvantitativni sadržaj mleka zavisi od vrste sisara, tj. prilagođen je nutritivnim potrebama i metaboličkim svojstvima potomka kome je namenjeno³⁻⁶. Tako, na primer, ovčije mleko ima veći sadržaj proteina i masti nego humano, kozje i kravlje, dok je koncentracija laktoze najveća u humanom mleku⁵. Koncentracija laktoze u mleku prisutnom u ljudskoj ishrani data je u tabeli 1⁵⁻¹⁰. Sem kalorijskog pokriva i održavanja metaboličke ravnoteže u dojenačkom dobu, posebno u prvih 4-6 meseci, laktoza indukuje intestinalnu resorpciju kalcijuma, magnezijuma i gvožđa i kolonizaciju debelog creva *Bifidobacterium* i *Lactobacillus* bakterijama¹¹⁻¹⁵.

Tabela 1. Koncentracija laktoze u mleku prisutnom u ljudskoj ishrani⁷⁻¹⁰

Vrsta mleka	Koncentracija laktoze (g/L)
Humano	64-74
Kravlje	44-56
Kozje	32-50
Ovčije	41-59
Kamilje	35-51

Kao i drugi ugljeni hidrati, laktoza se resorbuje u monomernom obliku¹⁶. Hidroliza laktoze, kao i resorpcija glukoze i galaktoze, obavljaju se u proksimalnom segmentu tankog creva, primarno u prvoj polovini jejunuma¹⁷. Hidrolizu laktoze vrši laktaza, koja se nalazi u spoju sa florizin-hidrolazom¹⁷. Ovaj enzimski dimer laktaza-florizin hidrolaza (*Lactase-phlorizin Hydrolase*, LPH), čija druga komponenta razlaže florizin i glikoproteine, kovalentno je vezan za apikalnu (luminalnu) membranu enterocita^{17,18}. Gen koji kodira LPH smešten je na hromozomu 2q21.3¹⁹. Nakon razdvajanja molekuli glukoze i galaktoze prelaze u enterocit posredstvom specifičnog transmembranskog natrijum-glukoza/galaktoza kotransportnog proteina 1 (*Glucose transporter type 1*, GLUT1). Iz njega prelaze u intersticijum, a potom u portnu cirkulaciju pomoću transportnog proteina 2 (*Glucose transporter 2*, GLUT2)^{20,21}. Prvi proces se zasniva na aktivnom kotransportu, a drugi, kojim se transportuje i fruktoza, na olakšanoj difuziji^{17,21}. Kodirajući gen za GLUT1 (SLC2A1) je lociran na hromozomu 22q13.1, a za GLUT2 (SLC2A2) na hromozomu 3q26.2^{22,23}. Deo laktoze koji izmiče digestiji dospeva u kolon, gde podleže bakterijskoj fermentaciji²⁴⁻²⁶. Tokom ovog procesa nastaju kratkolančane masne kiseline (sirćetna, propionska, buterna), koje se aktivnim kotransportom sa natrijumom resorbuju i najvećim delom koriste za energetske potrebe kolonocita²⁴⁻²⁶. Pored toga, prisustvo buterne kiseline u debelom crevu poboljšava funkciju crevne barijere i imunitet sluzokože²⁶.

Resorbovani molekuli glukoze i galaktoze portnim krvotokom dospevaju u jetru, gde se uključuju u različite fiziološke procese. Deo glukoze se koristi za obnovu glikogena i druge metaboličke potrebe jetre, dok ostatak odlazi u ostala tkiva, gde se kataboliše ili konvertuje u glikogen i masti²⁷. Procesima fosforilizacije, transfera na uridin-difosfat i epimerizacije, koji se obavljaju u jetri pod dejstvom galaktokinaze, galaktoza-1-fosfat uridiltransferaze i uridin difosfat galaktoza-4-epimeraze, galaktoza se uključuje u glukozni metabolički put, tj. u glikolizu ili glikogenezu^{27, 28}. Pošto galaktokinaza nema afinitet za β -D-galaktozu, uslov za započinjanje navedenih reakcija je njena konverzija u α -D-galaktozu, koju katalizuje galaktoza mutarotaza (aldoza 1-epimeraza)^{29, 30}.

Zbog visokog nutritivnog kvaliteta, mleko i mlečni proizvodi predstavljaju važan deo ishrane savremenog čoveka, ali i čest uzrok različitih tegoba nakon konzumiranja^{9, 31-33}. Iako alergija na proteine mleka nije retka, posebno kod odojčadi i male dece, najčešći uzrok negativne reakcije na ovu vrstu hrane je gastrointestinalna intolerancija laktoze^{34, 35}. Drugi poremećaji tolerancije mleka, kao što su defekti beta-oksidacije masnih kiselina i transfera galaktoze u glukozu, izuzetno su retki³⁶⁻³⁹. U ovom članku dat je kratak sveobuhvatan pregled gastrointestinalne intolerancije laktoze, kako sa aspekta etiopatogeneze, tako i kliničkih manifestacija, dijagnostike i terapije.

Klinički oblici gastrointestinalne intolerancije laktoze

Gastrointestinalna intolerancija laktoze je najčešći poremećaj indukovani hranom^{40, 41}. Glavni uzrok je deficit laktazne aktivnosti (hipolaktazija), a izuzetno retko malapsorpcija glukoze i galaktoze. Etiološki gledano, poremećaji tolerancije laktoze i njenih monomera mogu biti primarni, tj. genski determinisani i sekundarni, koji se javljaju u sklopu oboljenja tankog creva. Primarni poremećaji su trajnog karaktera, dok se sekundarni povlače sa oporavkom sluznice tankog creva. Sem navedenih, postoji i razvojni deficit laktazne aktivnosti, koji se viđa kao prolazna pojava kod pretermnog novorođenčeta.

Laktaza deficitna intolerancija laktoze

Prema etiologiji, laktaza deficitni poremećaji tolerancije laktoze se diferenciraju u četiri klinička oblika: kongenitalni (hereditarni), razvojni, adultni (rasni) i sekundarni⁴². Kongenitalni i razvojni oblici intolerancije se ispoljavaju neposredno po rođenju, tj. nakon prvog mlečnog obroka, bilo majčinog ili mlečne formule sa laktozom^{16, 42}. Urođeni i adultni deficit laktazne aktivnosti predstavljaju izolovane poremećaje, dok su razvojni i sekundarni često udruženi sa drugim pokazateljima intestinalne disfunkcije^{33, 43}. Takođe, za razliku od urođenog, razvojnog i adultnog oblika poremećaja, osnovu sekundarnog gubitka laktazne akti-

vnosti čini morfološko oštećenje sluznice tankog creva^{11, 15, 16, 33}. Urođeni nedostatak laktazne aktivnosti je izuzetno redak autozomno-recesivni poremećaj uzrokovan defektnom strukturnog gena za laktazu (2q21.3)¹⁹. Manifestuje se profuznom osmotskom vodenom dijarejom praćenom hipernatrijemijom dehidracijom, metaboličkom acidozom i meteorizmom nakon prvih obroka majčinog mleka ili mlečne formule sa laktozom^{11, 33, 44}. Ukoliko se blagovremeno ne prepozna, komplikuje se teškom hipernatrijemijom dehidracijom, metaboličkom acidozom i gubitkom telesne težine^{11, 33, 44}. Identična klinička prezentacija karakteriše kongenitalnu glukozu-galaktozu malapsorpciju, mikroviloznu bolest i urođenu intestinalnu displaziju (*tufting enteropathy*), te ih diferencijalno-dijagnostički treba imati u vidu¹¹. Razvojni enzimski deficit predstavlja prolaznu pojavu, koja se u sklopu opšte nezrelosti sreće kod novorođenčadi rođene pre 34-35. gestacijske nedelje^{11, 15, 33}. Međutim, daleko najčešći oblici intolerancije laktoze se javljaju usled kasnijeg gubitka laktazne aktivnosti. Tu se izdvajaju dva klinička entiteta. Prvi je nasledne, autozomno-recesivne prirode, tj. rezultat spontanog gašenja laktazne ekspresije. Drugi je posledica oboljenja tankog creva. Nasledni oblik naknadnog gubitka laktazne aktivnosti, tzv. adultna ili rasna hipolaktazija, nastaje posle prve godine, pretežno sa navršених 2-6 godina i traje doživotno^{41, 43, 45}. Učestalost ovog poremećaja kod osoba bele rase iznosi 2-50%, a kod pripadnika ostalih rasa 50-100%, što ga čini najčešćim oblikom nepodnošenja laktoze^{19, 40, 45}. Gubitak aktivnosti laktaze kod odraslih je izvorno svojstvo svih sisara, uključujući 70-75% ljudske populacije, a regulisan je MCM6 (*Minichromosome maintenance complex component 6*, MCM6) genom, koji se nalazi uzvodno od LPH gena^{16, 19, 43, 45}. Nakon prirodno programiranog perioda dojenja, koji zavisi od vrste sisara, pod uticajem MCM6 gena kod potomaka, za sada nedovoljno jasnim mehanizmom, dolazi do transkripcione blokade LFH gena^{11, 19, 45}. Pošto supresija LPH gena ne pogađa sve enterocite, ove osobe zadržavaju oko 10% neonatalnog nivoa laktazne aktivnosti^{19, 45, 46}. Suprotno ovome, kod osoba sa perzistentnom laktaznom aktivnošću, koja predstavlja autozomno dominantno svojstvo, ova blokada izostaje, što rezultira trajnom ekspresijom laktaze i optimalnom tolerancijom laktoze^{11, 19}. Smatra se da početak ekspanzije ovog genotipa, primarno u delu ljudske populacije čija je egzistencija bitno zavisila od mleka drugih sisara, datira od pre oko 10.000 godina, tj. od vremena kad je čovek počeo da pripitomljava životinje i gaji žitarice i druge biljke⁴⁷⁻⁴⁹. Postoji više nezavisno nastalih genskih varijanti koje rezultiraju perzistentnom laktaznom aktivnošću. Dominantni perzistentni genotip laktaze među evropskim narodima je -13910:C>T, a na Bliskom istoku i u Africi, u zavisnosti od regiona, genotipovi -14010:G>C, -13915:T>G, -13907:C>G, -14009:T>G i -13913:T>C^{19, 45, 46}. Simptomatski gubitak laktazne aktivnosti uzrokovan oboljenjima tankog creva iščezava sa oporavkom sluznice i znatno je ređi u odnosu na adultnu hipolaktaziju^{11, 15, 16}. Pretežno se viđa u uzrastu odojčeta i malog deteta, i retko traje duže 2-3 nedelje⁵⁰. Najčešći uzroci ovog tipa intolerancije laktoze su rotavirusni gastroenteritis, crevna đardijaza, celijačna bolest i upotreba

antibiotika, a ređe Kron-enteritis, hemoterapija, sindrom kratkog creva i drugi^{11, 15, 16, 51}.

Klinička slika gastrointestinalne intolerancije laktoze je dosta tipična. Osnovu tegoba čini produkcija kratkolančanih masnih kiselina (sirćetna, propionska, buterna) i gasova (vodonik, ugljen-dioksid, a ponekad i metan) kao posledica bakterijske fermentacije laktoze u kolonu¹⁶. Smetnje se javljaju unutar 30-60 minuta nakon unosa mleka i zavise od težine enzimskog deficita, stepena njegovog opterećenja, uzrasta i kompenzatornog kapaciteta kolona^{11, 16, 33, 43}. Dijareja se javlja kada količina laktoze premašuje fermentativni potencijal mikrobiote kolona i/ili kada opterećenje kratkolančanim masnim kiselinama prevazilazi kapacitet njihove resorpcije u kolonu^{11, 16}. Intoleranciju laktoze u dobu odojčeta i malog deteta karakteriše proliv, dok kod starije dece i odraslih dominiraju smetnje tipične za iritabilni kolon, tj. bolovi u trbuhu (tipa kolika), borborigmi, meteorizam i pojačana flatulencija^{11, 16, 33, 43}. Tegobe mogu da traju 6-9 sati nakon opterećenja laktozom⁴³. Zbog učestalih, tečnih i kiselih stolica, kod dece najmlađeg uzrasta se često viđa perianalni eritem^{11, 50}. Teži oblik poremećaja, posebno u uzrastu odojčeta, može ozbiljno da naruši hidroelektrolitni i acodobazni status, a ako potraje duže i ishranjenost deteta⁵¹.

Potvrda nepodnošenja laktoze se zasniva na patološkom testu intolerancije na laktozu (*Lactose Tolerance Test*, LTT), tj. pojavi karakterističnih tegoba nakon opterećenja laktozom (2 g/kg, maksimalno 50 g)^{33, 43}. Pored kliničkih znakova intolerancije, abnormalan LTT je obično praćen nedovoljnim skokom glikemije (< 20 mg/dL)⁴⁶. Kod ispitanika sa dijarejom u stolici se registruje nizak pH (< 5,5) i prisustvo redukujućih supstanci (> 0,5%)^{11, 50}. Danas se za potvrdu ovog poremećaja najčešće primenjuje laktoza-H₂ *breath* test koji se zasniva na porastu koncentracije vodonika (> 20 ppm) u izdahnutom vazduhu nakon opterećenja laktozom^{33, 43, 46}. Pored toga, u dijagnostičke svrhe se koristi hromatografija stolice na šećere i enzimski esej, tj. merenje aktivnosti enzima laktaze u bioplatu sluznice tankog creva^{11, 15, 46, 52}. Dijagnostički značaj svakako ima i iščezavanje tegoba kod ispitanika na dijeti bez laktoze^{15, 33}. Egzaktna dijagnostika urođenog i adultnog oblika laktaznog deficita, sem navedenog, zahteva dokaz odsustva morfološkog oštećenja sluznice tankog creva ili genetičku potvrdu^{16, 33, 43}.

Terapija intolerancije laktoze se zasniva na restriktivnoj dijeti prilagođenoj težini poremećaja i životnom dobu pacijenta. Kod dece najmlađeg uzrasta sa kongenitalnim deficitom laktaze, kao i u teškim oblicima sekundarnog deficita, ona mora biti potpuna, a u ostalim slučajevima u zavisnosti od stepena intolerancije^{11, 40, 43, 50, 51}. Zahvaljujući kompenzatornom efektu kolona veća deca i odrasli sa kongenitalnim deficitom laktaze mogu unositi manju količinu laktoze¹¹. U sekundarnoj intoleranciji laktoze, podrazumeva se, neophodno je lečenje osnovne bolesti. Ukoliko se radi o odojčetu na veštačkoj ishrani, primenjuju se mlečne formule bez laktoze, dok se detetu starijem od godinu dana i odraslima savetuju mlečni proizvodi sa redukovanim sadržajem laktoze

(tabela 2)^{11, 40, 43, 46, 53}. Sem blizu dvostruko nižeg sadržaja laktoze u odnosu na izvorno mleko, sa jogurtom se unose žive laktične bakterije, kao što su *Streptococcus thermophilus* i *Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus*. Dokazano je da ove bakterije tokom pasaže jogurta u tankom crevu svojom laktazom hidrolizuju značajnu količinu laktoze i time doprinose toleranciji ove hrane kod laktaza-deficitarnih osoba^{41, 54, 55}. Ova činjenica je izuzetno bitna, jer mleko i mlečni proizvodi predstavljaju dragocen i neprikosnoveno najbolji izvor kalcijuma^{56, 57}. Odojčetu sa istovremenim nepodnošenjem proteina kravljeg mleka i laktoze daje se mlečna formula bazirana na ekstenzivnom proteinskom hidrolizatu, a deci starijoj od 6 meseci sa reaginskim (IgE posredovanim) tipom preosetljivosti, kao i onoj posle navršene prve godine, dostupne su i mlečne formule bazirane na izolatu proteina soje^{11, 33, 58, 59}. Deca koja sisaju, izuzimajući onu sa kongenitalnim deficitom laktaze, ostaju na istom režimu ishrane, s tim da im se tekući gubici vode i elektrolita adekvatno nadoknađuju⁶⁻¹¹. Takođe, majčino mleko se ne uskraćuje ni prevremeno rođenom detetu. Primena probiotika i/ili prebiotika značajnim delom ublažavaju simptome kod osoba sa nedostatkom laktaze^{16, 33, 60-62}. Isti efekat ima i kontinuirani unos manje količine običnog mleka^{15, 16, 33, 60}. Postoje i komercijalni preparati laktaze koji se uzimaju pre mlečnog obroka^{16, 33, 60}.

Tabela 2. Sadržaj laktoze u fermentisanim mlečnim proizvodima^{40, 53}

Vrsta mleka	Koncentracija laktoze (g/L)
Jogurt	2,25-2,6
Kefir	3,4-3,7
Mladi (meki) sirevi	0,4-4
Feta sir	1,4
Tvrđi sirevi	< 0,1-0,8
Krem sirevi	0,1-0,8
Puter	1,1

Kongenitalna malapsorpcija glukoze i galaktoze

Kongenitalna malapsorpcija glukoze-galaktoze (*Congenital Glucose-Galactose Malabsorption*, CGGM) je redak autozomno-recesivni poremećaj uzrokovan mutacijama gena SLC5A1 koji kodira SGLT1 protein odgovoran za aktivni kotransport glukoze i galaktoze sa natrijumom⁶³. Do danas je opisano nešto više od 300 takvih slučajeva, od kojih je većina rođena u srodničkim zajednicama⁶⁴. Manifestuje se neposredno po rođenju veoma ofanzivnom osmotskom dijarejom praćenom teškom dehidracijom, hipernatrijemijom, metaboličkom acidozom i gubitkom telesne težine nakon prvih obroka majčinim mlekom ili standardnom mlečnom formulom^{63, 64}. Pored dijareje, poremećaj karakteriše i intermitentna glikozurija⁶⁵. Međutim, gubitak glukoze urinom nije klinički značajan jer se na apikalnoj membrani proksimalnih tubulocita, sem SGLT1 proteina, nalazi i devetostruko aktivniji natrijum-glukoza kotransporter 2 (*Sodium-dependent Glucose Cotransporter 2*, SGLT2)⁶⁶. CGGM se dijagnostikuje

oralnim glukoza-galaktoza tolerans testom (*Oral glucose tolerance tests*, OGGT), glukoza/galaktoza-H₂ breath testom i hromatografijom stolice, a tamo gde je moguće i molekularnom potvrdom mutacije⁶⁴. Intestinalna apsorpcija fruktoze i drugih hranljivih materija je normalna²³. Terapija bolesti se zasniva na dijeti sa niskim/minimalnim sadržajem glukoze i galaktoze^{23, 63}. U ranom uzrastu neophodna je primena specijalne mlečne formule bazirane na fruktozi kao ugljenohidratnoj komponenti^{64, 65}. Slično kongenitalnom deficitu laktaze, sa uzrastom deteta i ovaj poremećaj postaje blaži⁶³.

Imajući u vidu veliku funkcionalnu rezervu aktivnog kotransporta natrijuma i glukoze u tankom crevu, sekundarna malapsorpcija ovih monosaharida je retka i redovno udružena sa insuficijentnom apsorpcijom fruktoze i ostalih hranljivih materija. Viđa se kao kratkotrajan poremećaj u rotavirusnom gastroenteritisu, celijačnoj krizi i drugim patološkim stanjima praćenim ekstremno teškim morfološko-funkcionalnim oštećenjem sluzokože tankog creva^{50, 67-70}.

Zaključak

Gastrointestinalna intolerancija laktoze je najčešći poremećaj indukovano hranom. Javlja se kao posledica deficita laktazne aktivnosti, primarno adultnog i značajnim delom sekundarnog tipa, a retko zbog malapsorpcije njenih monomera. Adultna hipolaktazija je normalno svojstvo 70-75% opšte populacije, a sekundarna reverzibilna posledica oboljenja tankog creva. Kongenitalna hipolaktazija i kongenitalna malapsorpcija glukoze i galaktoze su izuzetno retka i ekstremno teška oboljenja, dok je razvojna hipolaktazija prolazno obeležje pretermanskog novorođenčeta. Osnovu terapije intolerancije laktoze čini restriktivna dijeta prilagođena težini poremećaja i životnom dobu pacijenta. Kod odojčeta i malog deteta sa kongenitalnom hipolaktazijom i kongenitalnom malapsorpcijom glukoze i galaktoze, kao i u teškom obliku sekundarnog deficita laktazne aktivnosti, dijeta mora biti potpuna, dok u ostalim slučajevima tako rigorozna restrikcija laktoze iz jelovnika najčešće nije neophodna.

Abstract

Gastrointestinal lactose intolerance is the most common food-induced disorder. It is usually caused by lactase activity deficiency, and extremely rarely by glucose and galactose malabsorption. From the etiological aspect, gastrointestinal intolerance of lactose and its monomers can be primary (hereditary) and secondary, which occurs as a consequence of small intestine diseases. Primary disorders are permanent, while secondary disorders resolve with the recovery of the small intestine mucosa. This article provides a comprehensive overview of gastrointestinal lactose intolerance, both from the etiopathogenetic aspect, as well as clinical manifestations, diagnostics, and therapy.

Keywords: gastrointestinal lactose intolerance, clinical picture, diagnosis, therapy

Literatura

1. Urashima T, Arita M, Yoshida M, Nakamura T, Arai I, Saito T, et al. Chemical characterisation of the oligosaccharides in hooded seal (*Cystophora cristata*) and Australian fur seal (*Arctocephalus pusillus doriferus*) milk. *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol*. 2001 Feb;128(2):307-23.
2. Fay FH. Ecology and biology of the Pacific Walrus *Odobenus rosmarus divergens*. *North Am Fauna*. 1982;74:1-279.
3. Urashima T, Horiuchi R, Sakanaka M, Katayama T, Fukuda K. Lactose or milk oligosaccharide: which is significant among mammals? *Anim Front*. 2023 Jun 14;13(3):14-23.
4. Skibieli AL, Downing LM, Orr TJ, Hood WR. The evolution of the nutrient composition of mammalian milks. *J Anim Ecol*. 2013 Nov;82(6):1254-64.
5. Roy D, Ye A, Moughan PJ, Singh H. Composition, Structure, and Digestive Dynamics of Milk From Different Species-A Review. *Front Nutr*. 2020 Oct 6;7:577759.
6. Pietrzak-Fiećko R, Kamelska-Sadowska AM. The Comparison of Nutritional Value of Human Milk with Other Mammals' Milk. *Nutrients*. 2020 May 14;12(5):1404.
7. Silanikove N, Leitner G, Merin U. The Interrelationships between Lactose Intolerance and the Modern Dairy Industry: Global Perspectives in Evolutional and Historical Backgrounds. *Nutrients*. 2015 Aug 31;7(9):7312-31.
8. Nommsen LA, Lovelady CA, Heinig MJ, Lönnerdal B, Dewey KG. Determinants of energy, protein, lipid, and lactose concentrations in human milk during the first 12 mo of lactation: the DARLING Study. *Am J Clin Nutr*. 1991 Feb;53(2):457-65.

9. Verduci E, D'Elia S, Cerrato L, Comberiati P, Calvani M, Palazzo S, et al. Cow's Milk Substitutes for Children: Nutritional Aspects of Milk from Different Mammalian Species, Special Formula and Plant-Based Beverages. *Nutrients*. 2019 Jul 27;11(8):1739.
10. Seifu, E. Camel milk products: innovations, limitations and opportunities. *Food Prod Process and Nutr* 5, 15;2023.
11. Heine RG, AlRefaee F, Bachina P, De Leon JC, Geng L, Gong S, et al. Lactose intolerance and gastrointestinal cow's milk allergy in infants and children - common misconceptions revisited. *World Allergy Organ J*. 2017 Dec 12; 10(1):41.
12. Kalyanasundaram S, Narayanan VK, Krishnamurthy K. The role of lactose in milk and an overview of intolerance to lactose. *J Pub Health Nutri*. 2021;4(1):300-1.
13. Abrams SA, Griffin IJ, Davila PM. Calcium and zinc absorption from lactose-containing and lactose-free infant formulas. *Am J Clin Nutr*. 2002 Aug;76(2):442-6.
14. Romero-Velarde E, Delgado-Franco D, García-Gutiérrez M, Gurrola-Díaz C, Larrosa-Haro A, Montijo-Barrios E, et al. The Importance of Lactose in the Human Diet: Outcomes of a Mexican Consensus Meeting. *Nutrients*. 2019 Nov 12;11(11):2737.
15. Toca MDC, Fernández A, Orsi M, Tabacco O, Vinderola G. Lactose intolerance: myths and facts. An update. *Arch Argent Pediatr*. 2022 Feb;120(1):59-66.
16. Zingone F, Bertin L, Maniero D, Palo M, Lorenzon G, Barberio B, et al. Myths and Facts about Food Intolerance: A Narrative Review. *Nutrients*. 2023 Nov 30;15(23):4969.
17. Barrett KE, Barman SM, Boitano S, Brooks HL. Digestion, absorption and nutritional principles. In: Barrett KE, Barman SM, Boitano S, Brooks HL, editors. *Ganong's Review of Medical Physiology*, 23rd edition. New York: McGraw Hill; 2010. pp. 451-67.
18. Forsgård RA. Lactose digestion in humans: intestinal lactase appears to be constitutive whereas the colonic microbiome is adaptable. *Am J Clin Nutr*. 2019 Aug 1;110(2):273-9.
19. Anguita-Ruiz A, Aguilera CM, Gil Á. Genetics of Lactose Intolerance: An Updated Review and Online Interactive World Maps of Phenotype and Genotype Frequencies. *Nutrients*. 2020 Sep 3;12(9):2689.
20. Koepsell H. Glucose transporters in the small intestine in health and disease. *Pflugers Arch*. 2020 Sep; 472(9):1207-48.
21. Drozdowski LA, Thomson AB. Intestinal sugar transport. *World J Gastroenterol*. 2006 Mar 21;12(11):1657-70.
22. Babcock SJ, Flores-Marin D, Thiagarajah JR. The genetics of monogenic intestinal epithelial disorders. *Hum Genet*. 2023 May;142(5):613-54.
23. Alruwaili NW, Alshdayed F. Fructose Metabolism and Its Effect on Glucose-Galactose Malabsorption Patients: A Literature Review. *Diagnostics (Basel)*. 2023 Jan 12;13(2):294.
24. Henningsson A, Björck I, Nyman M. Short-chain fatty acid formation at fermentation of indigestible carbohydrates; 2001. *Food & Nutrition Research*, 165-8.
25. Martin-Gallausiaux C, Marinelli L, Blottière HM, Larraufie P, Lapaque N. SCFA: mechanisms and functional importance in the gut. *Proc Nutr Soc*. 2021 Feb;80(1):37-49.
26. Arnone D, Chabot C, Heba AC, Kökten T, Caron B, Hansmann F, et al. Sugars and Gastrointestinal Health. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022 Sep; 20(9):1912-1924.e7.
27. Bender DA. The pentose phosphate pathway and other pathways of hexose metabolism. In: Murray RK, Bender DA, Botham KM, Kennelly PJ, Rodwell VW, Weil PA, editors. *Harper's Illustrated Biochemistry*, 28th edition. New York: McGraw Hill; 2009. pp. 174-83.
28. Holden HM, Rayment I, Thoden JB. Structure and function of enzymes of the Leloir pathway for galactose metabolism. *J Biol Chem*. 2003 Nov 7; 278(45):43885-8.
29. Kikuchi A, Wada Y, Ohura T, Kure S. The Discovery of GALM Deficiency (Type IV Galactosemia) and Newborn Screening System for Galactosemia in Japan. *Int J Neonatal Screen*. 2021 Oct 25;7(4):68.
30. Succoio M, Sacchetti R, Rossi A, Parenti G, Ruoppolo M. Galactosemia: Biochemistry, Molecular Genetics, Newborn Screening, and Treatment. *Biomolecules*. 2022 Jul 11;12(7):968.
31. Singhal S, Baker RD, Baker SS. A Comparison of the Nutritional Value of Cow's Milk and Nondairy Beverages. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017 May;64(5):799-805.
32. Parlak Z, Gürel Dİ, Soyer ÖÜ, Şeker BE, Şahiner ÜM. Nutritional risks in children with food allergy. *Türk J Med Sci*. 2023 Aug; 53(4):845-58.
33. Al-Beltagi M, Saeed NK, Bediwy AS, Elbeltagi R. Cow's milk-induced gastrointestinal disorders: From infancy to adulthood. *World J Clin Pediatr*. 2022 Nov 9;11(6):437-54.
34. Flom JD, Sicherer SH. Epidemiology of Cow's Milk Allergy. *Nutrients*. 2019 May 10;11(5):1051.
35. Warren CM, Agrawal A, Gandhi D, Gupta RS. The US population-level burden of cow's milk allergy. *World Allergy Organ J*. 2022 Apr 21;15(4):100644.
36. Houten SM, Violante S, Ventura FV, Wanders RJ. The Biochemistry and Physiology of Mitochondrial Fatty Acid β -Oxidation and Its Genetic Disorders. *Annu Rev Physiol*. 2016;78: 23-44.
37. Adeva-Andany MM, Carneiro-Freire N, Seco-Filgueira M, Fernández-Fernández C, Mouriño-Bayolo D. Mitochondrial β -oxidation of saturated fatty acids in humans. *Mitochondrion*. 2019 May;46: 73-90.
38. Badiu Tişa I, Achim AC, Cozma-Petrut A. The Importance of Neonatal Screening for Galactosemia. *Nutrients*. 2022 Dec 20;15(1):10.
39. Fernhoff PM. Duarte galactosemia: how sweet is it? *Clin Chem*. 2010 Jul;56(7):1045-6.
40. Facioni MS, Raspini B, Pivari F, Dogliotti E, Cena H. Nutritional management of lactose intolerance: the importance of diet and food labelling. *J Transl Med*. 2020 Jun 26;18(1):260.
41. Di Costanzo M, Berni Canani R. Lactose Intolerance: Common Misunderstandings. *Ann Nutr Metab*. 2018;73 Suppl 4:30-37.
42. Heyman MB; Committee on Nutrition. Lactose intolerance in infants, children, and adolescents. *Pediatrics*. 2006 Sep;118(3):1279-86.
43. Raithel M, Weidenhiller M, Hagel AF, Hetterich U, Neurath MF, Konturek PC. The malabsorption of commonly occurring mono and disaccharides: levels of investigation and differential diagnoses. *Dtsch Arztebl Int*. 2013 Nov 15;110(46):775-82.
44. Marten LM, Wanen D, Stellbrinck T, Santer R, Naim HY. Hypomorphic variants of lactase-phlorizin hydrolase in congenital lactase deficiency are trafficking incompetent and functionally inactive. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2022 Apr 1;1868(4):166338.
45. Enattah NS, Sahi T, Savilahti E, Terwilliger JD, Peltonen L, Järvelä I. Identification of a variant associated with adult-type hypolactasia. *Nat Genet*. 2002 Feb;30(2):233-7.
46. Szilagyi A, Ishayek N. Lactose Intolerance, Dairy Avoidance, and Treatment Options. *Nutrients*. 2018 Dec 15;10(12):1994.
47. Segurel L, Guarino-Vignon P, Marchi N, Lafosse S, Laurent R, Bon C, et al. Why and when was lactase persistence selected for? Insights from Central Asian herders and ancient DNA. *PLoS Biol*. 2020 Jun 8; 18(6):e3000742.
48. Carlberg C. Nutrigenomics in the context of evolution. *Redox Biol*. 2023 Jun;62:102656.
49. Zeder MA. Domestication and early agriculture in the Mediterranean Basin: Origins, diffusion, and impact. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008 Aug 19;105(33):11597-604.
50. Radlovic N, Lekovic Z, Radlovic V, Simic D, Vuletic B, Ducic S, et al. Celiac crisis in children in Serbia. *Ital J Pediatr*. 2016 Mar 1;42:25.
51. Radlović N, Leković Z, Vuletić B, Radlović V, Simić D. Acute Diarrhea in Children. *Srp Arh Celok Lek*. 2015 Nov-Dec;143(11-12):755-62.
52. Jo IH, Paik CN, Kim YJ, Lee JM, Choi SY, Hong KP. Lactase Deficiency Diagnosed by Endoscopic Biopsy-based Method is Associated With Positivity to Glucose Breath Test. *J Neurogastroenterol Motil*. 2023 Jan 30; 29(1):85-93.
53. Alm L. Effect of fermentation on lactose, glucose, and galactose content in milk and suitability of fermented milk products for lactose intolerant individuals. *J Dairy Sci*. 1982 Mar;65(3):346-52.
54. Kolars JC, Levitt MD, Aouji M, Savaiano DA. Yogurt-an autodigesting source of lactose. *N Engl J Med*. 1984 Jan 5;310(1):1-3.
55. Savaiano DA. Lactose digestion from yogurt: mechanism and relevance. *Am J Clin Nutr*. 2014 May;99(5 Suppl):1251S-5S.
56. Rizzoli R. Dairy products and bone health. *Aging Clin Exp Res*. 2022 Jan;34(1):9-24.
57. Lanou AJ, Berkow SE, Barnard ND. Calcium, dairy products, and bone health in children and young adults: a reevaluation of the evidence. *Pediatrics*. 2005 Mar;115(3):736-43.
58. Bhatia J, Greer F; American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. Use of soy protein-based formulas in infant feeding. *Pediatrics*. 2008 May;121(5):1062-8.

59. Koletzko S, Niggemann B, Arato A, Dias JA, Heuschkel R, Husby S, et al; European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI Committee practical guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012 Aug;55(2):221-9.
60. Leis R, de Castro MJ, de Lamas C, Picáns R, Couce ML. Effects of Prebiotic and Probiotic Supplementation on Lactase Deficiency and Lactose Intolerance: A Systematic Review of Controlled Trials. *Nutrients.* 2020 May 20;12(5):1487.
61. Oliveira LS, Wendt GW, Crestani APJ, Casaril KBPB. The use of probiotics and prebiotics can enable the ingestion of dairy products by lactose intolerant individuals. *Clin Nutr.* 2022 Dec;41(12):2644-50.
62. Chey W, Sandborn W, Ritter AJ, Foyt H, Azcarate-Peril MA, Savaiano DA. Galacto-Oligosaccharide RP-G28 Improves Multiple Clinical Outcomes in Lactose-Intolerant Patients. *Nutrients.* 2020 Apr 10;12(4):1058.
63. Chan AP, Namjoshi SS, Jardack PM, Maloney L, Ardjmand A, Jackson NN, et al. Long-Term Dietary Changes in Subjects with Glucose Galactose Malabsorption Secondary to Biallelic Mutations of SLC5A1. *Dig Dis Sci.* 2021 Dec; 66(12):4414-22.
64. Hoşnut FÖ, Janecke AR, Şahin G, Vogel GF, Lafcı NG, Bichler P, et al. SLC5A1 Variants in Turkish Patients with Congenital Glucose-Galactose Malabsorption. *Genes (Basel).* 2023 Jun 27;14(7):1359.
65. Alamoudi LO, Alfaraiddi AT, Althagafi SS, Al-Thaqafy MS, Hasosah M. Congenital Glucose-Galactose Malabsorption: A Case With a Novel SLC5A1 Mutation in a Saudi Infant. *Cureus.* 2021 Oct 2;13(10):e18440.
66. Ahmad M, Abramovich I, Agranovich B, Nemirovski A, Gottlieb E, Hinden L, et al. Kidney Proximal Tubule GLUT2-More than Meets the Eye. *Cells.* 2022 Dec 26;12(1):94.
67. Sentongo TA. The use of oral rehydration solutions in children and adults. *Curr Gastroenterol Rep.* 2004 Aug;6(4):307-13.
68. Karaböcüoglu M, Sökücü S, Gökçay G, Uçsel R, Neyzi O. Carbohydrate malabsorption in acute diarrhea. *Indian Pediatr.* 1994 Sep;31(9):1071-4.
69. Szajewska H, Kantecki M, Albrecht P, Antoniewicz J. Carbohydrate intolerance after acute gastroenteritis-a disappearing problem in Polish children. *Acta Paediatr.* 1997 Apr;86(4):347-50.
70. Michelangeli F, Ruiz MC. I, 2. Physiology and pathophysiology of the gut in relation to viral diarrhea. *Perspect Med Virol.* 2003;9:23-50.

Konflikt interesa: Nema

Primljeno: 16. 01. 2024.

Prihvaćeno: 05. 02. 2024.

Onlajn: 30. 06. 2024.