

Laktosintolerans hos barn är ett överdiagnostiserat tillstånd

Risk att tarmsjukdomar som IBD och celiaki missas

PETER GRIMHEDEN, specialistläkare, barnmottagningen, Södertälje sjukhus; sektionen för barn gastroenterologi, hepatologi, nutrition, Astrid Lindgrens barnsjukhus

BRITT-MARIE ANDERLID, med dr, överläkare, neuropediatriiska enheten, Astrid Lindgrens barnsjukhus; Klinisk genetik

MATS GÅFVELS, docent, överläkare, adjungerad universitetslektor, institutionen för laboratoriemedicin, Karolinska institutet; Klinisk kemi; de tre

sistnämnda Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm

JOHAN SVAHN, med dr, överläkare, barn- och ungdomsmedicinska kliniken, Skånes universitetssjukhus, Lund

LENA GRAHNQUIST, med dr, överläkare, sektionschef, sektionen för barn gastroenterologi, hepatologi, nutrition, Astrid Lindgrens barnsjukhus, Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm

lena.grahnquist@karolinska.se

Mjölkpaketet har sin givna plats på frukostbordet hos de flesta barnfamiljer i Sverige. Mjolk ingår som basföda i nordisk matlagning och är en källa till energi, ett flertal vitaminer och kalcium. Nomadiserande och fastboende människor har sedan 10 000–15 000 år domesticerat kor och utvunnit mjölk som livsmedel [1, 2]. Efter årtusenden av evolution har dessa befolkningar på genetisk nivå gradvis vunnit förmågan att upprätthålla tarmens laktasnivåer. Detta har sannolikt lett till en nutritionell överlevnadsfördel. Alla friska människor i hela världen har från födelsen och upp till ca 4–5 års ålder tillräckligt hög aktivitet av enzymet laktas i tunntarmen och kan därför tillgodogöra sig laktos i modersmjölken (och/eller från andra mjölkprodukter) genom att ta upp spjälkningsprodukterna galaktos och glukos från tarmlumen till blodbanan.

Under hösten 2009 gjorde Mjolkfrämjandet en enkät till förskolepersonal på Sveriges förskolor. Drygt 3 procent av barnens föräldrar hade uppgivit att barnen hade laktosintolerans. En tredjedel av dessa barn hade inte fått sin diagnos av sjukvårdspersonal [3].

Vi som arbetar med pediatrik gastroenterologi har de senaste åren sett en ökning av frågeställningen laktosintolerans från kollegor och föräldrar. Många får rådet att byta ut den »vanliga« mjölken mot laktosfri mjölk eller låglaktosprodukt. Dessa råd ges på BVC och på vårdcentraler men även av erfarna barnläkare. Vi ser också en ökad användning av laboratorietest. Trots befintliga vårdprogram som beskriver laktosintolerans på ett helt korrekt sätt [4], får många friska människor diagnoser på normala tillstånd, och testen utförs av såväl läkare som privatpersoner till kostnader som inte är försvarbara. Vår största oro berör alla de barn som är feldiagnostiserade och vilkas egentliga underliggande sjukdom har missats därför att de fått diagnosen »laktosintolerans«.

Har tillgången till och reklamen för laktosfria produkter och låglaktosprodukter gjort att tillståndet uppmärksammas mer? Från 2008 till 2009 ökade försäljningen av laktosfria produkter med 50 procent [5]. Finns förklaringen i den rikliga tillgången till ett enkelt diagnostiskt test? Saknas förståelse för skillnader mellan normal intolerans och sjukdom? Hur

»Alla friska människor i hela världen har från födelsen och upp till ca 4–5 års ålder tillräckligt hög aktivitet av enzymet laktas i tunntarmen ...«

ska vi i Sverige förhålla oss som läkare till laktosintolerans hos barn? Följande är vårt bidrag till den diskussionen.

Laktos

Disackariden laktos (=mjölksocker) spjälkas i tunntarmens epitel med hjälp av enzymet laktas till monosackariderna glukos och galaktos, som till skillnad från laktos kan tas upp till blodbanan och användas som energisubstrat i den mitokondriella andningskedjan i kroppens olika celler.

Laktas

Enzymet laktas (lactase-phlorizin hydrolase, LPH) är ett transmembranöst glykoprotein som finns endast i tunntarmsslemhinnans epitelceller. Det förekommer framför allt i enterocyterna på villustoppen och faller därför bort vid villusatrofi. Regleringen av eller hur återbildningen av detta enzym sker är ännu inte fullt kartlagt. Vuxna med homozygot »laktasbrist« har knappast några laktasnivåer alls i tarmsslemhinnans borstbrämshinnor. Under livets första år har även dessa människor normalt uttryck av laktasenzymet i tunntarmsslemhinnan.

Från ungefär 5 års ålder nedregleras enzymaktiviteten successivt hos personer med homozygot »laktasbrist« för att i tonåren eller tidiga vuxenåren anta en låg nivå. Hur låg denna nivå är hos en vuxen människa med homozygot primär förvärvad laktasbrist skiljer sig från individ till individ. Detta tillstånd har många namn, och det föreligger en viss begreppsförvirring. Den mest vedertagna benämningen är »primär förvärvad laktosintolerans«, men tillståndet kallas också

■ sammanfattat

Primär förvärvad laktosintolerans är ett vida överdiagnostiserat tillstånd hos barn och ungdomar i Sverige.

Sammanblandning med sekundär laktosintolerans leder tyvärr inte sällan till försenad diagnos av betydligt allvarligare sjukdomar som IBD och celiaki.

DNA-analys av polymorfin C/T-13910 har inget värde i utredningen av barn under ca 5 års ålder med misstänkt laktosintolerans.

Att inte tåla mjölk kan vara

en signal om sjukdom i tarmen, allergi eller en normal process. Dålig tillväxt, trötthet eller andra problem kan aldrig förklaras av laktosintolerans. Glöm inte komjölksproteinallergi.

Hos tonåringar och vuxna är primär förvärvad laktosintolerans ett normaltillstånd som inte bör medikaliseras. Tvärtom verkar en viss laktosmalabsorption vara bra för tjocktarmen.

TABELL I. Olika typer av laktosintolerans.

	Förekomst	Symtom
Kongenital (primär medfödd)	Extremt sällsynt (ca 40 fall beskrivna i hela världen)	Livshotande diarré så fort barnet börjar dia bröstmjolk eller får laktosinnehållande ersättning
Primär förvärvad	Cirka 70 procent av jordens befolkning. Prevalensen beror på etnicitet (Afrika och Asien 70–90 procent, Sydeuropa 60–70 procent, Finland 15 procent, Sverige endast 2–3 procent).	Flatulens, diarré, uppkördhet. Mindre ofta buksmärter. Symtomen debuterar mycket sällan före skolåldern, oftast inte förrän i tonåren eller i vuxen ålder.
Sekundär	Hos barn före 7 års ålder den vanligaste formen av laktosintolerans oavsett etnisk härkomst. Hos svenska barn och ungdomar är det den vanligaste formen i alla åldrar.	Flatulens, diarré och uppkördhet. Mindre ofta buksmärter. Symtomen som orsakas av laktosintoleransen kan föregå symtomen på den underliggande sjukdomsprocessen.

»icke-persisterande laktasaktivitet«, ibland »primär laktosintolerans«, i dagligt tal ofta bara »laktosintolerans«.

Detta tillstånd föreligger hos ungefär 70 procent av jordens befolkning och betraktas i de allra flesta utomeuropeiska kulturer som normalt (Tabell I). Endast i kulturer där majoriteten av befolkningen har persisterande laktasaktivitet på grund av evolutionär mutation i närheten av laktasgenen betraktas detta tillstånd som avvikande eller till och med sjukligt.

Genetik

Genen som kodar för laktas (LCT eller LPH) är lokaliserad till långa armen på kromosom 2 (2q21). Homozygota mutationer i genen ger den recessiva svåra kongenitala formen av laktasbrist. Inga mutationer i denna gen har kopplats till persistens/ icke-persistens av laktasaktivitet.

Många tidigare studier utförda i länder på norra halvklotet har visat att primär förvärvad laktosintolerans ärvs mendelskt och att anlaget är recessivt. År 2002 identifierades ett basutbyte i en intron i en gen, MCM6, uppströms om laktasgenen. Detta basutbyte, beskrivet som C/T-13910, visade sig i finska familjestudier i stort sett regelmässigt samvariera med tarmmukosans laktasaktivitet. Individer med förekomst av T i denna position uttrycker persistens av laktasaktivitet i vuxen ålder, medan individer homozygota för C i denna position regelmässigt har hypolaktasi [6, 7].

Vissa personer med heterozygot uppsättning har mellan-hög produktion av laktas och är något mer känsliga för stort mjölkintag vid tex infektioner, tarmsjukdom eller stress. Cellbiologiska studier har visat att denna polymorfi utgör en »transkriptionell hotspot« för laktasgenen och att regionen styr transkriptionen av laktasgenen med hämmande effekt av den homozygota C-varianten och aktiverande effekt av T-allelen.

Inom vissa befolkningsgrupper i Afrika och i Asien (framför allt nomadbefolkningar som domesticerar kor och/eller getter) har genotypen C-13910 kvarstått, och persistens av laktasaktivitet upp i vuxen ålder har vunnits genom uppkomst av andra polymorfa basutbyten i regionen inom 100 baser från den rent europeiska polymorfin C/T-13910 [1]. Effekten på laktasgenens transkription har även i dessa fall blivit en ökning.

Att ha kvar laktasproduktion i vuxen ålder, dvs laktasaktivitetspersistens, är i dag att bedöma som en mutation och förekommer framför allt hos vita i Nordeuropa/Nordamerika och hos vissa mjölkdrickande befolkningsgrupper i Afrika och Asien.

»Odigererad laktos leder framför allt till gasbildning i tarmen. Detta sker genom tre mekanismer.«

Total avsaknad av laktas vid födelsen, »kongenital laktasbrist« (eller »primär medfödd laktasbrist«), är ytterst ovanlig. I världslitteraturen finns endast 40 beskrivna fall av detta tillstånd, som debuterar så fort barnet börjar dia bröstmjolk (eller erhåller laktosinnehållande bröstmjölkersättning). Det leder ofrånkomligen till döden inom några dygn på grund av osmotisk diarré om inte amningen omedelbart avbryts och barnet i stället ges en helt laktosfri modersmjölkersättning (Tabell I).

Med DNA-metodik påvisas genotyp T/T-13910 för normalt uttryck av laktas i tunntarmen och genotypen C/C-13910 för sänkt uttryck. Heterozygoti med genotypen C/T-13910 är förenlig med mellanhöga nivåer av laktas. DNA-analys av polymorfin C/T-13910 är dock inte användbar för diagnostik av primär förvärvad laktosintolerans hos små barn (i praktiken under 5–6 års ålder), eftersom dessa oavsett genotyp i princip alltid har normal laktasaktivitet om det inte föreligger någon annan orsak till sänkta nivåer av laktas (dvs sekundär laktosintolerans) (Tabell I).

Malabsorption av laktos

Odigererad laktos leder framför allt till gasbildning i tarmen. Detta sker genom tre mekanismer. Laktos kommer att spjälkas i kolon av laktobacillernas β -galaktosidas till galaktos och glukos med vätgas som biprodukt. Glukos och galaktos fermenteras därefter av andra bakterier till korta fettsyror med biprodukterna koldioxid och vätgas. Dessutom omvandlas en del av koldioxiden av ytterligare andra bakterier till metangas. Även om en del av vätgasen tas upp av bakterier eller absorberas av tarmcellerna och förs vidare i blodbanan för att utandas via lungorna, kommer en del att bli kvar i kolon.

Spjälkningen av laktos, omvandlingen till olika gaser och slutligen upptaget av dessa varierar kraftigt mellan individer beroende på tarmfloran. Reaktionen på odigererad laktos i tjocktarmen beror alltså på antal och typ av bakterier samt individens känslighet för gaser i tjocktarmen.

Den kvarvarande laktosen i tarmen ger ökat osmotiskt tryck, vilket leder till det andra symtomet, lösare avföring. Odigererad laktos i kolon kan ge symtom men är också ett prebiotikum som i sin tur leder till ett högre antal av laktobaciller, dvs »laktosintolerans« leder i sig indirekt till högre tolerans av laktos (via ökat antal laktobaciller). Men prebiotika i kolon har också andra positiva effekter. Den korta fettsyran butyrat är koloncellernas huvudsakliga substrat och verkar för en gynnsam proliferation av koloncellerna. Det finns teorier om att primär förvärvad laktosintolerans skulle kunna vara skyddande mot såväl inflammatorisk tarmsjukdom (IBD) som cancer och i det avseendet ha samma gynnsamma hälsoeffekter som ett högt fiberintag.

Forskaren Thornton hävdade på 1980-talet att personer

■ fakta 1. Tecken som inte tyder på laktosintolerans

Tecken på att mag-tarmproblemen inte beror på primär förvärvad laktosintolerans:

- Ålder <7 år
- Hematemes
- Dysfagi
- Dålig tillväxt/försenad pubertet
- Ikterus
- Ärftlighet för gastrointestinal sjukdom

- Lokaliserad smärta
- Nattlig smärta
- Kronisk eller nattlig diarré
- Fekal inkontinens
- Blodig avföring
- Perianal sjukdom
- Feber
- Artrit
- Utslag

med bra förmåga att bryta ned laktos (liksom även de andra två disackariderna som den mänskliga tarmen klarar att bryta ned, maltos och sackaros) löper större risk för att utveckla adenom och divertikulit i kolon än personer med malabsorption av dessa kolhydrater [8-10].

Om tunntarmen drabbas av epitelskada på grund av någon form av sjukdomsprocess i dess slemhinna som vid celiaki och Crohns sjukdom eller parasitär infektion i mag-tarmkanalen (t.ex. med *Giardia lamblia*), minskar laktasmängden, och personen i fråga drabbas av sekundär laktosintolerans. Rotavirus har tidigare beskyllts för att orsaka laktosmalabsorption. Dock har flertalet studier av senare datum visat att laktosmalabsorption hos de flesta barn med viral gastroenterit helt saknar klinisk betydelse [11-13].

Hos personer med laktosmalabsorption i tunntarmen leder ofta en skada i kolon (kolit, infektion eller strålskada) till sym-

tom på laktosintolerans vid intag av mjölk mängder som personen i fråga tidigare tålde.

Symtom

Odigererad laktos ger upphov till större mängd koldioxid, vätgas och metangas och/eller högre osmotiskt tryck i tjocktarmen, vilket förklarar de symtom som ofta beskrivs vid laktosintolerans:

- flatulens
- lös avföring
- magknip och »uppkördhet«.

Det finns dock inget direkt samband mellan laktasaktivitet i tunntarm och upplevda symtom vid högt intag av mjölk. Alla vuxna av europeisk härkomst som är homozygota för C-allelen har låg laktasproduktion i tunntarmen men har inte alltid symtom på laktosintolerans. Små barn – oavsett folkslag – har som tidigare beskrivits i princip aldrig symtom på laktosintolerans, med mindre än att de lider av en tarmepitelskadande sjukdomsprocess (dvs sekundär laktosintolerans) [14] (Fakta 1, Tabell I).

Laktosintolerans eller inte

»Laktosintolerans« som begrepp är svåravgränsat, eftersom det är både ett symtom och namn på ett tillstånd beroende på laktasbrist och laktosmalabsorption. Som symtom innefattar det ett subjektivt obehag vid intag av laktos. Det har dock visat sig att variationen i upplevda symtom till följd av en viss mängd odigererad laktos i tjocktarmen är mycket stor, även om personerna i fråga har samma laktasnivå i tunntarmen och intar samma mängd laktos. Variationerna förklaras av olika mängd kolonbakterier med olika nedbrytningsförmåga,

■ fakta 2. Fallbeskrivningar

Fall 1. En tidigare helt frisk 1,5-årig pojke kom till barnläkare på grund av att han de senaste 3 månaderna besvärats av lösa och illaluktande avföringar som även kunde vara slem- och blodtillblandade. Besvären kom i perioder och sammanföll med att han under samma tid börjat på förskolan och ofta drabbades av övre luftvägsinfektioner och feber. Läkare och föräldrar tyckte att det fanns ett samband mellan episoderna av övre luftvägsinfektioner och tarmbesvären, varför detta accepterades som förklaring.

Läkaren rekommenderade dock föräldrarna att pröva att ge honom laktosfri kost under en period, vilket gav förbättring av symtomen. Pojken blev dock inte helt bra, varför provtagning företogs avseende specifikt IgE mot komjölkprotein (RAST), vilken visade svagt positiv reaktion mot mjölk. Föräldrarna rekommenderades då att helt utesluta mjölk från hans kost, vilket ledde till ytterligare viss förbättring.

Ytterligare provtagning skedde med F-kalprotektin, som vid upprepade tillfällen visade värden över 1000 mg/kg. Referensvärden saknas dock för denna ålder, och såväl övre luftvägsinfektion som komjölkproteinallergi kan ge förhöjda värden.

Pojken hade helt normal tillväxt och status i övrigt.

Dock kvarstod symtomen oförändrade eller möjligen progredierande, varvid han remitterades till barn gastroenterolog, som gjorde en koloskopi. Denna visade såväl makro- som mikroskopiskt en utbredd och kontinuerlig inflammation väl förenlig med ulcerös kolit.

Fall 2. En 3-årig pojke hade under det senaste halvåret lidit av återkommande buksmärtor och besökt barnakuten ett flertal gånger. Vid varje tillfälle hade han fått behandling med lavemang som givit god, men tyvärr övergående, symtomförbättring. Via vårdcentralen utreddes han med blodprov, vilka visade »laktosintolerans«, och han fick denna diagnos. Efter det att kost fri från laktos introducerats, uteblev dock den förväntade förbättringen, och remiss skrevs därför till barnmottagning.

Anamnes och status ingav misstanke om kronisk förstoppning. Långtidsbehandling med osmotiskt potent laxermedel påbörjades, och vid återbesök några månader senare hade pojken blivit helt besvärsfri. Behandlingen kunde trappas ut utan att besvären återkom.

Fall 3. En 5-årig flicka kom till barnmottagningen efter remiss från vårdcentralen på grund av långvariga och oklara buksmär-

tor samt diarré. Storasyster hade liksom modern också magbesvär. Modern hade laktosintolerans, och storasystern misstänktes ha irriterade tarmens syndrom (IBS). Flickan hade utretts två år tidigare på vårdcentralen, bl.a. med blodprov som visat »laktosintolerans«, varför flickan fått denna diagnos. Efter övergång till laktosfri kost blev magbesvären något bättre men inte helt bra. Hon hade alltid ätit stora portioner och haft en normal tillväxtkurva.

De senaste månaderna hade hon fått mer ont i magen, och avföringarna hade blivit lösare än tidigare, vilket var anledningen till att remiss skrevs till barnmottagningen.

Provtagning avseende IgA-transglutaminas visade tydligt förhöjt värde (67 E/ml), och flickan remitterades vidare till barn gastroenterologisk enhet för endoskopisk undersökning, vilken visade såväl makro- som mikroskopiska fynd väl överensstämmande med celiaki, och glutenfri diet sattes in. Vid återbesök sju månader senare hade buksmärtorna helt försvunnit, och flickan var både piggare och gladare.

»Komjölksproteinallergi är i förhållande till laktosintolerans ett ofta underdiagnostiserat tillstånd hos barn.«

olika transittider i tarmen, olika känslighet för utspänning av tarmväggen till följd av gasbildning, olika tolerans för lös avföring etc. Även en vuxen person med homozygot primär förvärd laktosintolerans tål normalt 1–2 dl mjölk om han/hon är frisk i tarmen.

»Laktosintolerans« som olika tillstånd orsakade av laktasbrist sammanblandas ofta med varandra. Den sekundära formen sammanblandas med den primärt förvärdade, som i sin tur kan förväxlas med den kongenitala, eftersom ordet »primär« lätt leder tanken till något medfött.

Symtomen vid sekundär och primär laktosintolerans skiljer sig inte åt förutom att symtomen vid den sekundära formen ofta kommer plötsligt, tilltar successivt eller varierar över tid. Många gånger är laktosintolerans det första symtomet på en begynnande epitelskadande sjukdomsprocess, som vid celiaki eller Crohns sjukdom. Hos vuxna finns fall beskrivna där cancerdiagnosen försenats på grund av att sekundär laktosintolerans felbedömts som primär förvärdad.

Uppskattningsvis har 10 procent av befolkningen IBS (irriterade tarmens syndrom), och detta tillstånd är inte heller ovanligt bland barn och ungdomar, vilket bla innefattar högre visceral smärtekänslighet för allt, inklusive den prebiotiska aktiviteten i tarmen. Om däremot all laktos eliminerar ur kosten, försämras möjligheten till anpassning, dvs man försätter personen i sämre situation än tidigare. I en Cochrane-översikt från 2009 med frågeställningen om laktosreducerad kost kan påverka buksmärter vid IBS och andra funktionella mag-tarmsjukdomar hos barn kan något sådant samband inte påvisas [15]. Vidare saknas studier som visar på god korrelation mellan sk funktionstest (laktosbelastning med efterföljande utandningstest eller blodsockerkurva) och symtom.

Mjölktolerans hos barn

Barn före skolåldern som reagerar med buksmärter, diarré,

flatulens, förstoppning eller andra gastrointestinala besvär vid intag av mjölk bör utredas avseende komjölksproteinallergi eller sekundär laktosintolerans.

Komjölksproteinallergi är i förhållande till laktosintolerans ett ofta underdiagnostiserat tillstånd hos barn. Det debuterar oftast före 3 års ålder, i de flesta fall före 6 månaders ålder, men insjuknanden finns beskrivna i alla åldrar. Den årliga incidensen under de första levnadsåren i Sverige är 2–3 procent. Hos majoriteten försvinner den efter något år. Komjölksproteinallergi med tarmsymtom är sällan IgE-medierad, och analys av specifika IgE-antikroppar (sk RAST) eller pricktest är därför till föga hjälp i diagnostiken, som ofta i stället måste baseras på en noggrant följd eliminationsdiet med efterföljande provokation. För detta krävs i praktiken dietisthjälp.

Mjölktolerans kan också bero på sekundär laktosintolerans. Utredningen bör fokusera på bakomliggande orsak i form av infektion eller sjukdomsprocess som orsakar epitelskada i tunntarmens mukosa. Exempel är infektion med Giardia lamblia, Yersinia och Ascaris samt Crohns sjukdom, celiaki och allergisk enterokolit. För fallbeskrivningar, se Fakta 2.

Detta betyder att om ett barn yngre än 5 år inte tål mjölk, bör inte diagnosen primär laktosintolerans ställas, även om det genetiska testresultatet visar C/C. Detta är bara ett konstaterande av att barnet liksom sina föräldrar genetiskt tillhör majoriteten av jordens befolkning.

Utredning av celiaki och IBD hos barn finns noggrant beskriven i Barnläkarförningens vårdprogram för celiaki och IBD [16, 17].

När du som behandlande läkare får frågan »Är mitt barn laktosintolerant?«, lägg då tid på att berätta att antingen är detta en signal på allergi eller annan sjukdom i tarmen eller så har barnet närmast sig den ålder då det av naturliga skäl inte kan dricka mer än ett glas mjölk om dagen. Använd din tid till undersökning av barnet, och lägg sjukvårdskostnader på rätt laboratorieprov.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

- 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.
- LeCHE. Lactase persistence and the early cultural history of Europe. [citerat 20 jan 2012]. <http://www.york.ac.uk/archaeology/LeCHE/welcome.html>
- Nordström M. Om laktosintolerans hos förskolebarn. *Svensk mjölk.* [citerat 6 nov 2011]. <http://www.svenskmjolk.se/Web/Core/Pages/ArticlePageView.aspx?id=661>
- Finkel Y. Viss. Laktosintolerans hos barn och ungdomar. [citerat 6 nov 2011]. *Stockholms läns landsting.* <http://www.viss.nu/Handlaggning/Vardprogram/Barn-och-ungdomar/Laktosintolerans-hos-barn>
- Laktosfria mejeriprodukter en riktig kassako. *Sveriges Radio Ekot.* 29 okt 2010 [citerat 6 nov 2011]. <http://sverigesradio.se/sida/sok.aspx?q=ekot+laktos+10+okt+2010>
- Enattah NS, Sahi T, Savilahti E, Terwilliger JD, Peltonen L, Järvelä I. Identification of a variant associated with adult-type hypolactasia. *Nat Genet.* 2002;30:233-7.
- Olds LC, Sibley E. Lactase persistence DNA variant enhances lactase promoter activity in vitro: functional role as a cis regulatory element. *Hum Mol Genet.* 2003;12:2333-40.
- Thornton JR, Dryden A, Kelleher J, Losowsky MS. Does super efficient starch absorption promote diverticular disease? *Br Med J (Clin Res Ed).* 1986;292:1708-10.
- Thornton JR, Dryden A, Kelleher J, Losowsky MS. Super-efficient starch absorption. A risk factor for colonic neoplasia? *Dig Dis Sci.* 1987;32:1088-91.
- Segal I. Physiological small bowel malabsorption of carbohydrates protects against large bowel diseases in Africans. *J Gastroenterol Hepatol.* 2002;17:249-52.
- Sandhu BK, Isolauri E, Walker-Smith JA, Banchini G, Van Caillie-Bertrand M, Dias JA, et al. A multicentre study on behalf of the European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition Working Group on Acute Diarrhoea. Early feeding in childhood gastroenteritis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1997;24:522-7.
- Bhatnagar S, Bhan MK, Singh KD, Saxena SK, Shariff M. Efficacy of milk-based diets in persistent diarrhoea: a randomized, controlled trial. *Pediatrics.* 1996;98:1122-6.
- Sperotto G, Barison EM, Baldacci ER, Okay Y. Use of undiluted whole cow's milk is effective for the routine treatment of children with acute diarrhoea and severe dehydration. *Arq Gastroenterol.* 1998; 35:132-7.
- Casellas F. Subjective perception of lactose intolerance does not always indicate lactose malabsorption. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2010;8:581-6.
- Huertas-Ceballos AA, Logan S, Bennett C, Macarthur C. Dietary interventions for recurrent abdominal pain (RAP) and irritable bowel syndrome (IBS) in childhood. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(1):CD003019.
- Svenska föreningen för gastroenterologi, hepatologi och nutrition. *Vårdprogram för IBD.* ver. 3.0. 20 dec 2010 [citerat 6 nov 2011]. http://www.blf.net/gastro/vardprogram/vardprogram_IBD_2010_ver3_definitiv_4_110129.pdf
- Celiaki hos barn och ungdomar. *Aktuell översikt och vårdprogram.* Svenska barnläkarförningen, sektionen för gastroenterologi och nutrition, arbetsgruppen för celiaki. Mars 2007 [citerat 6 nov 2011]. http://www.blf.net/gastro/vardprogram/vardprogram_reg.html