

Komjök och kronisk förstoppning hos barn

En systematisk översiktsartikel

Sara Palm och Anna Svensson

Självständigt arbete 15 hp
Dietistprogrammet 180/240 hp
Handledare: Frode Slinde
Examinator: Anna Winkvist
2014-05-27

Sahlgrenska akademien



GÖTEBORGS UNIVERSITET

Sammanfattning

Titel:	Komjolk och kronisk förstoppning hos barn – En systematisk översiktsartikel
Författare:	Sara Palm & Anna Svensson
Handledare:	Frode Slinde
Examinator:	Anna Winkvist
Linje:	Dietistprogrammet, 180/240 hp
Typ av arbete:	Självständigt arbete, 15 hp
Datum:	2014-05-27

Bakgrund: Funktionell kronisk förstoppning är vanligt hos barn. Upp till en tredjedel av alla som uppsöker barnläkare lider av förstoppning och det är ett utbrett problem för barn i många länder. Komjolk har på senare tid diskuterats som en möjlig orsak till förstoppningen och om det kan anses vara en fördröjd överkänslighetsreaktion.

Syfte: Syftet med denna systematiska översiktsartikel är att utforska om det finns vetenskapligt underlag för att rekommendera en komjölksfri kost som en potentiell behandling av kroniskt förstoppade barn.

Sökväg: Litteratursökningarna genomfördes i databaserna Pubmed, Scopus och the Cochrane Library med sökorden *cow's milk*, *constipation*, *milk proteins*, *dairy products*, *milk hypersensitivity*, *cow milk* och *cows milk* mellan 17 mars och 4 april 2014.

Urvalskriterier: Randomiserade kontrollerade studier som mätte avföringsfrekvensen efter uteslutandet av komjolk hos kroniskt förstoppade barn inkluderades. Barnen fick inte ha komjölksallergi eller organisk förstoppning. Artikeln skulle vara på engelska eller svenska.

Datainsamling och analys: Fyra relevanta studier granskades enskilt med SBU:s *Granskningsmall för randomiserade studier*. Evidensen summerades därefter med Göteborgs universitets *Sammanfattande evidensformulär*.

Resultat: Samtliga studier visade på en statistiskt signifikant effekt vid borttagandet av komjolk ur kosten och en ökad avföringsfrekvens. Resultaten visade att 39-80% av barnen i studierna förbättrades och förstoppningen löstes upp.

Slutsats: Det finns måttlig evidens (+++) för att uteslutandet av komjolk ur kosten bör vara en del av behandlingen av funktionellt kroniskt förstoppade barn. Om behandlingen ger effekt sker en symtomlindring i form av ökad avföringsfrekvens för individen.

Abstract

Title: Cow's milk and chronic constipation in children – A systematic review
Author: Sara Palm & Anna Svensson
Supervisor: Frode Slinde
Examiner: Anna Winkvist
Programme: Dietician study programme, 180/240 ECTS
Type of paper: Examination paper, 15 hp
Date: May 27, 2014

Background: Chronic functional constipation is common among children. Up to a third of all who seek a paediatrician suffer from constipation and it is a widespread problem for children in many countries. Lately it has been discussed if cow's milk can be a cause of the constipation and if it should be considered a delayed hypersensitivity.

Objective: The aim of this systematic review is to examine whether there is scientific evidence to recommend a cow's milk-free diet as a potential treatment in chronically constipated children.

Search strategy: The literature searches were performed in the databases Pubmed, Scopus and the Cochrane library, using the search terms *cow's milk, constipation, milk proteins, dairy products, milk hypersensitivity, cow milk* and *cows milk* between March 17th and April 4th 2014.

Selection criteria: Randomized controlled trials measuring stool frequency in chronically constipated children on a cow's milk-free diet were included. The children should not have an allergy to cow's milk or organic constipation. The articles should be written in English or Swedish.

Data collection and analysis: Four relevant studies were reviewed individually using the SBU template for randomized controlled trials. The evidence was then summarized using an evidence form developed by the University of Gothenburg.

Main results: All studies show a statistically significant effect on the removal of cow's milk from the diet and increased stool frequency. The results showed that 39-80% of the children in the studies improved and the constipation was resolved.

Conclusions: There is moderate evidence (+++) that the exclusion of cow's milk from the diet should be part of the treatment of functional chronically constipated children. If there is a response to the treatment it provides relief of symptoms by increasing the stool frequency in the individual.

Förkortningar

PACCT = The Paris Consensus on Childhood constipation Terminology Group

RCT= Randomized Controlled Trial

SBU= Statens Beredning för medicinsk Utvärdering

Ordförklaringar

Rome III-kriterier = Diagnostic Criteria* for Functional Constipation

Must include 2 or more of the following in a child with a developmental age of at least 4 years with insufficient criteria for diagnosis of IBS:

1. Two or fewer defecations in the toilet per week
2. At least 1 episode of fecal incontinence per week
3. History of retentive posturing or excessive volitional stool retention
4. History of painful or hard bowel movements
5. Presence of a large fecal mass in the rectum
6. History of large diameter stools that may obstruct the toilet

*Criteria fulfilled at least once per week for at least 2 months before diagnosis (1).

Crossover-studie = Hälften av studiedeltagarna får först interventionen och hälften får placebo. Efter en utsatt tid byter deltagarna sedan till den motsatta och fungerar då som sin egen kontroll.

Komparativ studie = Hälften får interventionen och hälften får placebo under en utsatt tid och man kan sedan mäta skillnaden mellan kontroll- och interventionsgrupp.

Bias = Systematiskt fel, ett resultatfel som uppstått genom procedurfel, effektbedömningsfel eller annat mänskligt fel under en undersökning. Även fel som görs i bedömningen eller hanteringen av resultaten.

Intention to treat = Resultatbearbetning som tillämpar principen "avsikt att behandla", vilket innebär att deltagare fortsätter tillhöra det alternativ de först tillhört oavsett om de avbryter behandling eller får en annan behandling än den avsedda. I randomiserade studier innebär Intention to treat-analys att den ursprungliga jämförbarheten bevaras och att bortfallsbias förhindras.

Wash out = En period i en klinisk studie då deltagarna inte får någon behandling. Syftet är att minimera risken att värdena från föregående intervention ska påverka.

Histologi = Läran om vävnadernas uppbyggnad.

Manometri = Utvärdering av tryck.

Innehållsförteckning

Inledning.....	6
Introduktion.....	6
Problemformulering.....	8
Syfte.....	8
Frågeställning	8
Metod.....	8
Sökteknik	8
Inklusionskriterier.....	8
Exklusionskriterier.....	8
Datainsamlingsmetod	9
Databearbetning.....	9
Granskning av relevans och kvalitet.....	10
Resultat.....	10
Enskilda studiers resultat	10
Iacono et al. 1998.....	10
Carroccio et al. 2005.....	11
Iacono et al. 2006.....	12
Dehghani et al. 2012	12
Tolkning av resultat	15
Evidensgradering	15
Diskussion	15
Metoddiskussion.....	15
Resultatdiskussion	16
Överensstämmelse mellan studierna.....	16
Begränsningar	16
Interventionen	17
Det globala perspektivet	17
Nutritionsperspektiv.....	18
Svårigheter med studierna	18
Kritisk analys	19
Klinisk betydelse.....	19
Slutsats.....	19
Referenser	20

Inledning

Våren 2014 under dietistprogrammets verksamhetsförlagda utbildning uppmärksammades det att en hel del patienter led av förstoppningsproblematik. Förstoppning verkar vara ett vanligt problem inom sjukvården och inte minst bland barn. Den nyfunna kunskapen och intresset av att jobba med barn var inspirationen till att gå närmare in på ämnet i en översiktsartikel.

Introduktion

Förstoppning hos barn är relativt vanligt. I en översiktsartikel från 2001 skrev författaren att drygt en tredjedel av alla barn som uppsöker barnläkare är kroniskt förstoppade (2). 90-95 % av barnen lider av så kallad funktionell kronisk förstoppning, vilket innebär att det inte finns en bakomliggande sjukdom som ger upphov till den långvariga förstoppningen (1). Det är vanligast att förstoppningen inträder när barn är mellan 2-4 år gamla, i samband med att de ska lära sig gå på toaletten. Prevalensen av förstoppning ökar mest hos pojkar.

Enligt *The Paris Consensus on Childhood Constipation Terminology (PACCT) Group* (3) definieras den funktionella kroniska förstoppningen som:

Förekomst av två eller fler av följande karakteristiska under de senaste åtta veckorna:

- Färre än tre tarmtömningar i veckan.
- Mer än en episod med avföringsinkontinens i veckan.
- Stora avföringsmängder vid buk- eller rektalpalpation.
- Så stora avföringar att toaletten täpps till.
- Trängningsmotverkande kroppshållning och beteende.
- Smärtsamma tarmtömningar.

En allvarlig konsekvens av att ett barn drabbas av kronisk förstoppning är att det har visat sig i vissa fall leda till ett lägre energiintag och en högre förekomst av anorexia (4). Det är svårt att säga säkert vad det grundar sig i. Det föreslås att det lägre intaget av energi uppstår på grund av en tidigare mättnad vid matintag och detta till följd av förstoppningen (4).

Hos små barn börjar den funktionella förstoppningen bli allt vanligare. Nordamerikanska akademien för pediatrik gastroenterologi, hepatologi och nutrition tog år 2006 fram riktlinjer där kost- och vätskeintagets påverkan på funktionellt förstoppade barn diskuterades. Det rekommenderas att de bör äta en balanserad kost som innehåller fullkorn, frukt och grönsaker som en del av behandlingen mot förstoppningen. En för stor förändring av kosten är inte önskvärd (5). Shaw et al. (4) rekommenderar även beteendemässiga förändringar och laxeringsmedel, förutom kostförändringarna, som den primära behandlingen.

Den funktionella förstoppningen kan orsakas av smärtsamma tarmrörelser, vilket ofta resulterar i att barnen självmant avhåller sig från tarmtömning för att på så sätt undvika obehag eller smärta. Det finns många andra omständigheter i barnens vardag som också kan leda till detta, exempelvis förändringar i kosten, stressande situationer, sjukdom eller avsaknad av toaletter (6). Förutom dessa faktorer diskuteras det om förstoppning kan uppstå som ett symptom på grund av en födoämnesintolerans. Komjolk är ett av de födoämnen som diskuteras som en möjlig orsak (6, 7).

Enligt *Läkemedelsboken 2014* (8) är ca 2 % av de svenska förskolebarnen komjölksöverkänsliga, orsakat av allergi mot komjölksprotein. Komjölksallergin har försvunnit vid 2-3-års åldern hos omkring 60 % av barnen. Vanligen nämnda symptom på komjölksintolerans är diarré, kräkningar och eksem men studier har visat att även

förstoppning kan vara en fördröjd överkänslighetsreaktion mot komjölk hos barn (7). Det skulle därmed kunna ses som ett sensymtom på komjölksintolerans.

En förklaring till vad som orsakar en allergi är att när kroppen reagerar på ett ämne, är det med anledning av att immunförsvaret uppfattar ämnet som främmande. Personer med IgE-medierad allergi har IgE-antikroppar i blodet mot ämnet de inte tål. IgE-medierad allergi är den vanligaste formen av allergi. Den kännetecknas av att symtomen kommer snabbt, inom de närmsta timmarna, när man utsätts för det man inte tål. Vid en fördröjd överkänslighetsreaktion är reaktionen istället cellmedierad. I detta fall orsakas vävnadsskada av olika proteiner som produceras av immunförsvaret för att signalera till andra celler i immunförsvaret (8).

Enligt Livsmedelsverket (9) bör man vänta med att introducera komjölk som dryck för friska barn tills de fyllt ett år, då det lätt kan bli för stora mängder. Anledningen till rekommendationen är att det kan leda till att barnen annars äter mindre portioner av mat innehållande järn. När barnen sedan är över ett år gamla kan en halv liter mjölkprodukt varje dag täcka behovet av kalcium och ge betydelsefulla mängder D-vitamin. Under uppväxten är kalcium och D-vitamin viktigt för uppbyggnaden av tänder och skelett (10).

Vid allergi mot mjölkproteinet ska mjölk och andra mejeriprodukter helt uteslutas ur kosten (11). Barn med mjölkproteinallergi bör inte heller förtära getmjölk, hästmjölk, åsnemjölk eller fårmjölk, då intaget av dem skulle kunna utlösa en korsreaktion. Proteinstrukturen i de olika mjölksorterna är så pass lika komjölksproteinet att kroppen inte känner av skillnaden. Det kan alltså uppstå en allergisk reaktion även efter intag av mjölk från dessa djur (12). Det har utvecklats flera olika produkter och livsmedel som ska kunna ersätta komjölken för individer med allergi mot komjölksproteinet. Alternativen är vegetabiliska och baseras bland annat på havre och soja (11). Livsmedelsverket rekommenderar de berikade ersättningsprodukterna, som bland annat innehåller tillsatt kalcium (10).

I en artikel från 2010 undersöker Irastorza et al. (13) i en crossover-studie om 69 kroniskt förstoppade barn kunde få symptomlindring av en komjölksfri kost, där rismjölk var interventionen. Hos mer än en tredjedel (39 %) av barnen förbättrades förstoppningen när komjölken uteslöts och kom sedan tillbaka inom fem dagar då komjölken återintroducerades. Detta skulle kunna styrka att förstoppning är ett sent symtom på komjölksintolerans. Barnen som svarade på interventionen och de barn som inte svarade hade ingen signifikant skillnad i intag av mejeriprodukter och fiber från grönsaker och frukt.

Scalici et al. (14) visade i en studie gjord med flera olika födoämnesallergener att uteslutandet av komjölk ur kosten är den intervention som gav upphov till störst ökning i avföringsfrekvens hos kroniskt förstoppade barn. Förstoppningen kom tillbaka när komjölken återintroduceras och deras slutsats var att denna typ av förstoppning kan bero på en komjölksintolerans.

I en systematisk översiktsartikel från 2008 inkluderar Crowley et al. (15) sju studier, som utfördes mellan 1995 och 2005. Endast en studie är ett randomiserat kontrollerat försök. Forskarna i studierna använde olika definitioner på förstoppning, och interventionerna med exkludering av komjölken från kosten i de olika studierna varierade något med typ och längd. Alla studierna rapporterade om ett utfallsmått på förändring i tarmtömning, men med lite skilda definitioner. Slutsatsen från artikeln är att det finns ett visst orsakssamband, men att det vetenskapliga underlaget är begränsat för att bevisa att komjölk spelar en roll hos en del

funktionellt kroniskt förstoppade barn.

Problemformulering

Kronisk förstoppning är ett utbrett problem hos barn i många länder och det finns ingen vetenskaplig översikt gjord sedan 2008 på området komjolk vid förstoppning hos barn. Det har dessutom tillkommit ny litteratur, vars kvalitet behöver värderas.

Syfte

Uppsatsens syfte är att utforska om det finns vetenskapligt underlag för att rekommendera en komjölksfri kost som en potentiell behandling av kroniskt förstoppade barn.

Frågeställning

Kan en kost fri från komjolk ge ökad avföringsfrekvens vid kronisk förstoppning hos barn?

Metod

En systematisk översiktsartikel har gjorts för att sammanställa befintlig vetenskap inom området och dess sammanlagda evidens. Det primära utfallsmåttet är avföringsfrekvens, som är en del av definitionen på kronisk funktionell förstoppning.

Sökteknik

Inledningsvis valdes sökord ut som skulle kunna ge träffar vid en elektronisk litteratursökning, dessa var *cow's milk, constipation*. Efter att ha sökt på orden i Karolinska Institutets MeSH-resurs hittades även sökorden *dairy products, milk hypersensitivity*. Efter första sökningen som gjordes i Pubmed, som är en medicinsk databas inom vårdvetenskap, odontologi och biomedicin, lades sökorden *cow milk* och *cows milk* till. Dessa ord användes av andra författare i olika artiklar. Sökorden kombinerades därefter enligt Tabell 1 och alla sökningar i denna databas gjordes med fyra filter. Languages *english* och *swedish*, Species *human*, Ages *child: Birth – 18 years*. Den första sökningen i Pubmed, med olika kombinationer av sökord, gjordes 17 mars 2014. Exakt samma sökning gjordes sedan om 31 mars 2014 för att täcka eventuellt nypublicerade studier.

De ord som användes vid litteratursökningen i Scopus var *cow's milk AND constipation AND child OR teenager OR toddler OR adolescent*. Sökningen i the Cochrane Library gjordes senare än de två föregående. Där användes sökorden *cow's milk, constipation*.

Inklusionskriterier

De studier som inkluderades hade undersökt om avföringsfrekvensen ökade hos barn då komjolk exkluderades från kosten. Alla studier som inkluderades var randomiserade kontrollerade studier. Durationen på interventionen skulle vara minst två veckor för att en eventuell effekt skulle kunna påvisas.

Exklusionskriterier

I några studier gavs barnen laxeringsmedel i samband med interventionen. Dessa studier uteslöts, eftersom användandet av laxeringsmedel gör det svårt att urskilja vad som ger den verkliga effekten på avföringsfrekvensen. Studien exkluderades också om barnen hade organisk förstoppning eller var konstaterat komjölksallergiska innan studien startade. Retrospektiva studier exkluderades.

Datainsamlingsmetod

Nedan följer en beskrivning av litteratursökningen, se Tabell 1.

Tabell 1

Sökning	Databas	Datum	Sökord, fri sökning	Avgränsningar	Antal träffar	Antal utvalda artiklar*	Referenser till utvalda artiklar
1	Pubmed	20140317	Cow's milk, constipation	Humanstudier, skrivna på engelska eller svenska, ålder 0-18 år	47	5	(7, 16-19)
2	Pubmed	20140317	Cows milk, constipation	Humanstudier, skrivna på engelska eller svenska, ålder 0-18 år	14	1	(20)
3	Pubmed	20140317	Cow milk, constipation	Humanstudier, skrivna på engelska eller svenska, ålder 0-18 år	18	0	
4	Pubmed	20140317	Dairy products, constipation	Humanstudier, skrivna på engelska eller svenska, ålder 0-18 år	84	(3)	(17-19)
5	Pubmed	20140317	Milk hypersensitivity, constipation	Humanstudier, skrivna på engelska eller svenska, ålder 0-18 år	53	(6)	(7, 16-20)
6	Scopus	20140318	Cow's milk AND constipation AND (child OR teenager OR toddler OR adolescent)	Engelska	72	2 (5)	(13, 14, 21-25)
7	The Cochrane library	20140404	Cow's milk, constipation		9	(3)	(23, 26, 27)
Summa					297	8	

*Dubletter redovisas inom parentes.

Databearbetning

Totalt gav litteratursökningarna 297 artiklar. Sökningarna i Pubmed och Scopus gav 288 träffar. Inledningsvis sällades artiklar bort om deras titel inte var relevant. Översiktsartiklar togs därefter bort, så väl som fallrapporter, brev till författaren och guidelines samt kohortstudier. Åtta studier valdes ut efter läsning av dess sammanfattningar (abstracts), då de tycktes överensstämma med inklusionskriterierna och verkade besvara denna översiktsartikels syfte. En litteratursökning gjordes något senare i the Cochrane Library, som gav nio träffar men inte några nya relevanta artiklar. Den kompletterande sökningen i Pubmed en månad efter den första sökningen gav inte heller någon ny relevant artikel.

En av de åtta utvalda studierna (17) hade ett bortfall på 38 %, vilket gav studien ett resultat grundat på effekten hos åtta återstående barn. Enligt Statens beredning för medicinsk utvärdering, SBU, räknas detta bortfall som mycket stort och studien saknar därmed informativt värde. Därmed beslöts det att utesluta studien från översiktsartikeln. Därefter exkluderades en studie som efter noggrannare läsning inte var en komplett studie (14). Det var istället en redovisning av den behandling som den nämnda kliniken i artikeln använde sig av och redovisade inte en fullständig metod.

En annan studie som uteslöts var en öppen crossover-studie där barnen inte var randomiserade (13). Den uppfyllde därmed inte våra inklusionskriterier. I den sista studien som exkluderades fick alla studiedeltagarna samma intervention, vilket var en öppen komjölsprovokation hemma, efter 4 veckor komjölsfri kost (7). Eftersom det inte fanns placebokontroll uteslöts studien.

De fyra studier som inkluderades var randomiserade, kontrollerade studier. De var designade antingen som crossover eller komparativa.

Granskning av relevans och kvalitet

Efter databearbetningen fanns det fyra relevanta artiklar kvar. De granskades först enskilt med SBU:s *Mall för kvalitetsgranskning av randomiserade studier*. Detta gjordes för att gradera varje studie till att ha hög, medelhög eller låg risk för selektionsbias, behandlingsbias, bedömningsbias, bortfallsbias, rapporteringsbias samt intressekonfliktsbias. Därefter summerades de ihop för att ge studien en slutlig bedömning till vilken kvalitet den skulle få. Graderingen i kvalitet var låg, medelhög eller hög. Slutligen användes Göteborgs universitets *Sammanfattande evidensformulär* för att summera evidensen för det utvalda effektmåttet.

Resultat

Enskilda studiers resultat

En översiktlig beskrivning av studierna och dess resultat för det valda effektmåttet finns i Tabell 2. Analysen av artiklarna gav följande resultat.

Iacono et al, 1998 (18)

Studien utfördes i Italien och inkluderar barn med kronisk förstoppning som gick till barnläkare på gastroenterologikliniken mellan juni 1994 och maj 1996. Exkluderades gjordes de barn med förstoppning på grund av anatomiska orsaker, tidigare anal kirurgi eller användning av läkemedel, som kan orsaka förstoppning. De 65 barn som inkluderats i studien åt fullfeta komjöls- och mejeriprodukter eller kommersiella modersmjölksersättningar baserade på komjölk. Tidigare behandlingar av laxeringsmedel hade inte gett effekt. Studien hade ett bortfall på sex personer som behandlades enligt ”intention to treat”. Genom rektalbiopsi undersökte de också förekomst av bland annat inflammation och analsprickor.

Studien är indelad i två studieperioder, som utöver det inleds med en observationsperiod på 15 dagar. Därefter påbörjades den dubbelblindade placebokontrollerade crossover-perioden och barnen randomiserades till två grupper. Interventionsgruppen fick sojadryck medan kontrollgruppen fick komjölk i två veckor. Patienterna tilldelades flaskor kodade med A eller B från sjukhusets apotek. Därefter följde en *wash out*-period, utan dietrestriktioner under en vecka, som sedan följdes av ett skifte till motsatt sort av dryck i ytterligare två veckor.

De barn som under den första studieperioden svarade på den mjölkfria kosten med att ha avföring åtta eller fler gånger, fick gå vidare med att stå på sojakost under ytterligare en månads tid. Den andra studieperioden innebar ytterligare en dubbelblindad och placebokontrollerad provokation, återigen med soja som intervention och komjolk som kontroll, under två veckor. Barnen randomiserades in till grupperna och fick den tilldelade drycken under hela studieperioden. Uppföljningstiden efter studien var i genomsnitt tio månader. P-värden under 0,05 indikerar en statistisk signifikans.

Resultatet från den första studieperioden visade att 44 patienter (68 %, $p < 0,001$) svarade på den komjölksfria dieten med minst en tarmtömning dagligen efter 2-6 dagar, med en mjuk avföring utan obehag. Inga barn som fick komjolk upplevde en förbättring av förstoppningen. Under den andra dubbelblindade placebokontrollerade provokationen återgick alla barn som fick komjolk till att vara förstoppade efter 5-10 dagar. Ingen av de studiedeltagare som gavs sojadryck under den perioden återfick förstoppningen.

Studiens kvalitet bedömdes till hög. De använde sig av en datorgenererad randomiseringsmetod samt blindade studiedeltagare och behandlare. Författarna nämner inte någonting om intressekonflikter och studien hade endast ett litet bortfall. Något i förväg publicerat studieprotokoll gick inte att hitta.

Carrocio et al, 2005 (16)

Studien inkluderar barn med kronisk förstoppning som gick till barnläkare på en gastroenterologiklinik i Italien mellan oktober 2000 och januari 2002. Barnen hade tidigare fått laxeringsmedel som inte hade gett någon effekt. Exkluderades gjordes de med förstoppning på grund av anatomiska orsaker, tidigare anal kirurgi eller användning av läkemedel som kan orsaka förstoppning. De 52 barn som inkluderades åt en kost utan restriktioner.

Undersökningen inleddes med en fyra veckors observationsperiod, med sojadryck för alla studiedeltagare. De som blev bättre på denna kost fick genomgå en dubbelblindad, placebokontrollerad studie och barnen randomiserades då till två grupper. Interventionsgruppen fick åsnemjolk medan kontrollgruppen fick komjolk under två veckor. Flaskor med någon av de två dryckerna kodade med A eller B tilldelades patienterna. I studien analyserades histologisk data hos barnen genom undersökning av rektalmukosan och förekomst av inflammation i ändtarmen, vilket också var studiens huvudsyfte. Att mäta avföringsfrekvens hos barn efter uteslutandet av komjolk var således inte studiens primära utfallsmått.

Av de 52 patienter som fullföljde studien blev 24 av dem bättre (45 %, $p < 0,001$) på en komjölksfri kost, genom att deras tarmtömning normaliserades efter kriteriet avföring oftare än en gång var tredje dag. För att säkerställa följsamheten erbjöds föräldrarna till barnen telefonkontakt samt ombads skriva matdagbok över barnens matintag. Detta för att försäkra sig om att barnet inte ätit någon mat som innehöll komjolk under studieperioden.

Studiens kvalitet bedömdes till medelhög. Den hade efter sin start inget bortfall men anger inte någon signifikansgräns. Studiedesignen var utformad så att endast de 24 deltagare som blev bättre av den komjölksfria kosten fick genomgå den dubbelblindade, placebokontrollerade provokationen.

Iacono et al, 2006 (20)

Till studien rekryterades 36 barn via den pediatrika gastroenterologiavdelningen på ett sjukhus i Italien mellan januari och december år 2000. Ingen av barnen hade svarat på tidigare laxerande läkemedel. Det utfördes också en rektalbiopsi samt anorektal manometri på samtliga studiedeltagare. Bland annat med syfte att upptäcka förändringar i mukosan, i samband med interventionen jämfört mellan barnen som uppvisade intolerans och de som inte visade på det. Studiens primära syfte var att utvärdera histologin och manometrin i samband med födorelaterad förstoppning.

Studien var indelad i två perioder och inleddes med två veckors observation då barnen fick äta precis som vanligt. Den första studieperioden inleddes sedan med ytterligare fyra veckors observation då alla deltagare fick sojadryck. Den andra dubbelblindade, placebokontrollerade studien skedde med de barn som blev bättre under sojadrycksperioden. Barnen randomiserades till två grupper där interventionsgruppen fick åsnemjolk medan kontrollgruppen fick komjolk under två veckor. Patienterna tilldelades flaskor kodade med A eller B. Föräldrarna tillfrågades att skriva ner vad deras barn åt under studien, för att försäkra sig om att barnen fått i sig rätt mängd komjolk eller åsnemjolk och ingen annan för studien olämplig mjolk.

Resultatet visade att det var 14 patienter (39 %, $p < 0,01$) som blev bättre på sojadrycken under den första perioden. Det bekräftades under den dubbelblindade placebokontrollen att dessa deltagare hade komjölksintolerans, då återinförandet av komjölken orsakade att förstoppningen kom tillbaka hos alla 14 studiedeltagare.

Studiens kvalitet bedömdes till medelhög. Den hade få deltagare under den andra perioden men alla var blindade för vilken intervention som gavs, även behandlarna. Endast de 14 deltagare som förbättrades av den komjölksfria kosten fick genomgå den dubbelblindade, placebokontrollerade provokationen. Ingen signifikansgräns anges av författarna.

Dehghani et al, 2012 (23)

Studien utfördes i Iran med 140 barn som behandlades på en pediatrik gastroenterologiklinik och uppfyllde Rome III-kriterierna (1) för kronisk funktionell förstoppning. Förutom avföringsfrekvens studerades alltså även skillnad mellan grupperna i förekomst av smärtsamma tarmtömningar, episoder av avföringsinkontinens och stora avföringsmängder i rektum. Alla barnen hade tidigare fått laxerande läkemedel under minst tre månader men utan effekt på förstoppningen.

Studiedeltagarna randomiserades in till att få en kost med komjolk eller en komjölksfri kost. Studien varade i sex veckor, då alla barn som var i kontrollgruppen fick komjolk under hela perioden. Interventionsgruppen startade med komjölksfri kost under först fyra veckor, för att sedan provoceras med komjolk under den sista perioden på två veckor.

Studiens resultat var att 80 % av de 70 barnen i interventionsgruppen inte längre uppfyllde kriterierna för förstoppning och motsvarande 47 % i kontrollgruppen ($p = 0,0001$). Statistisk signifikans indikeras av p-värden under 0,05.

Innan studien började hade 56 barn i interventionsgruppen och 63 barn i kontrollgruppen färre än två avföringar per vecka men hela studiepopulationen uppfyllde Rome III-kriterierna för kronisk funktionell förstoppning. Resultatet för detta utfallsmått (avföringsfrekvens) var att endast tre barn i interventionsgruppen och 20 barn i kontrollgruppen hade färre än två

avföringar per vecka efter fyra veckors mjölkfri kost ($p=0,0003$). När komjölken återintroducerades hos interventionsgruppen fick 34 % ($p<0,05$) av barnen tillbaka förstoppningen.

Studien bedömdes vara av medelhög kvalitet. Barnen randomiserades in i de två grupperna. Varken deltagarna eller behandlarna var blindade för vilken intervention som gavs, då de rekommenderade barnen vilken intervention de skulle få. Uppgifter om vilken mjölkfri ersättning de använt saknas, däremot var personen som utvärderade resultaten blindad och det fanns inget bortfall, trots den stora studiepopulationen. Denna studie är ensam om att använda ett flödesschema för att tydligt redovisa deltagande och bortfall av deltagarna under studiens gång.

Tabell 2. Beskrivning av studier

Författare, år	Studiedesign	Studiepopulation	Intervention	Effektmått: ökad avföringsfrekvens	Studiekvalitet
Iacono et al (1998)	RCT, dubbelblindad crossover- studie, placebokontroll	n= 65 11 mån- 6 år Medianålder: 3 år Pojkar/flickor: 29/36	I=Sojadryck K=Komjolk Duration=2 veckor intervention eller kontroll, 1 vecka <i>Wash out</i> -period utan dietrestriktioner, 2 veckor intervention eller kontroll	I=68% K=0% P<0,01	Hög
Carrocio et al (2005)	RCT, dubbelblindad, placebokontroll	n= 52 2-6 år Medianålder: 4 år Pojkar/flickor: 22/30	4 veckors observationsperiod med sojadryck för alla I= Åsnemjolk K= Komjolk Duration= 2 veckor	I=45% K=0% P<0,001	Medelhög
Iacono et al (2006)	RCT, dubbelblindad, placebokontroll	n= 36 9 mån-10 år Medianålder: 3,6 år Pojkar/flickor: 16/20	4 veckors observationsperiod med sojadryck för alla I= Åsnemjolk K= Komjolk Duration= 2 veckor	I=39% K=0% P<0,01	Medelhög
Dehghani et al (2012)	RCT, enkelblindad, placebokontroll	n= 140 1-13 år Medianålder: 4,6 år Pojkar/flickor: 73/67	I= Komjölksfri diet K= Komjolk Duration= Interventionsgruppen fick 4 veckor komjölksfri diet och därefter 2 veckor komjolk Kontrollgruppen fick 6 veckor med komjölksdiet	I=80% K=47% P<0,0001	Medelhög

RCT=Randomiserad kontrollerad studie

I=Intervention

K=Kontroll

P=p-värde

Tolkning av resultat

Alla studier visar på en effekt vid borttagandet av komjölk ur kosten och en ökad avföringsfrekvens. Två av de fyra inkluderade studierna anger dock ingen signifikansgräns, vilket gör det svårt att jämföra, dels överförbarheten mellan studierna, dels om resultaten faktiskt är statistiskt signifikanta. De två studier som angav signifikansgräns kunde dock visa att resultaten var statistiskt signifikanta. Studiedesignen hos artiklarna försvårar också summeringen av evidensen.

Evidensgradering

Det finns måttlig evidens (+++) för att en komjölkfri kost kan ge symtomlindring med en ökad avföringsfrekvens vid kronisk förstoppning hos en del barn. Bedömningen baseras på att det finns vissa begränsningar gällande studiedesign, studiepopulationen, överensstämmelse och att tre av studierna har samma författare, se Tabell 3.

Tabell 3. Sammanfattning av evidensstyrka

Effektmått	Ökad avföringsfrekvens
Antal studier	4 RCT
Studiedesign – intern validitet	Vissa begränsningar 1
Överensstämmelse	Viss heterogenitet 2
Studiepopulation – extern validitet	Viss osäkerhet 3
Oprecisa data	Inga problem
Osäkert underlag	Klar risk för publikationsbias 4
Evidensstyrka	Måttlig (+++)

- 1) Ingen blindning av deltagarna i en av studierna.
- 2) Konfidensintervall anges inte i två av studierna.
- 3) Samtliga studiedeltagare var patienter från gastroenterologiklinik.
- 4) Tre av studierna har samma författare.

Diskussion

Efter att ha undersökt det vetenskapliga underlaget visar resultaten att det finns en effekt vid borttagandet av komjölk och kronisk förstoppning hos barn. Mellan 39-80 % får en ökad avföringsfrekvens, vilket stödjer den kliniska relevansen.

Metoddiskussion

Söktekniken vi har använt oss av har flera fördelar. Vid sökningen i Pubmed använde vi oss av sex olika sökord i fem olika kombinationer. Detta för att täcka ett så stort område som möjligt av eventuellt betydelsefulla artiklar. De tre databaserna där litteratursökningarna gjorts är relevanta för det området översiktsartikeln berör och de upprepade sökningarna som gjordes i samtliga databaser bidrog till att vi kunde försäkra oss om att inga nya artiklar publicerats.

Vi hade som ett kriterium att endast inkludera randomiserade kontrollerade studier i vår översiktsartikel. Detta eftersom de generellt klassas ha högre kvalitet på grund av dess kontroll av faktorer som skulle kunna påverka interventionen och att effektskillnaden då med största sannolikhet bör bero på de olika behandlingarna (28). SBU:s granskningsmallar som använts vid kvalitetsgranskningen har fungerat som ett stöd vid bedömningen. Eventuella

brister i studierna har kunnat uppmärksammas med hjälp av frågorna i mallarna. Villkoren för kvalitetsgranskningen av samtliga studier har därför varit den samma.

Vår översiktsartikel är en kandidatuppsats vilket delvis innebär en begränsning i tid på tio veckor. En längre tidsperiod skulle kunna innebära en mer omfattande elektronisk sökning efter relevant litteratur. Litteratursökningen skedde i de tre databaserna Pubmed, Scopus och the Cochrane library, med Pubmed som den primära källan till artiklarna i den här översiktsartikeln. En utökad sökning i fler databaser skulle kunna ge ett bredare vetenskapligt underlag av litteratur inom ämnet.

Då översiktsartikeln endast inkluderat studier skrivna på engelska och svenska skulle det kunna innebära att vi gått miste om relevant litteratur skriven på något annat språk. Det skulle därmed kunna ge ett annorlunda resultat och denna aspekt går inte att utesluta.

Resultatdiskussion

Överensstämmelse mellan studierna

En viktig och betydande faktor med tre av de utvalda studierna är att de har relativt stora studiepopulationer. Sammanlagt deltog 293 barn. Samtliga studiers deltagare är matchade, vilket innebär att de är lika varandra avseende ålder och kön, inom varje studie. Dessutom har alla de fyra studierna likartad medianålder på sina deltagare.

Alla studier visar att barns förstoppning kan förbättras, med en ökning i avföringsfrekvens, vid elimination av komjölk ur kosten. Samma definition på förstoppning har använts i samtliga studier, två eller färre avföringar per vecka. Däremot har de använt olika definitioner på en normaliserad avföringsfrekvens. Då vårt syfte har varit att undersöka en eventuell förbättring av förstoppningen, valde vi att använda ”ökad avföringsfrekvens” för att studera en effekt av interventionen. De olika definitionerna av normaliserad avföringsfrekvens har därmed inte någon större betydelse i detta sammanhang.

Begränsningar

Studiedesignen i *Carroccio et al, 2005* (16) och *Iacono et al, 2006* (20) drar ner kvalitén, då den inte inkluderar alla barnen till det randomiserade kontrollerade försöket. Det kan ses som selektivt, att författarna valt ut en grupp som de vet säkert blir sämre med återkommande förstoppning på en kost med komjölk. Dock visar dessa studier lägst procentuella förbättring hos studiedeltagarna. I alla studierna har barnen rekryterats då de besökt barnkliniker med inriktning gastroenterologi. Detta kan ses som en begränsning i generaliserbarheten. För att testa generaliserbarheten i resultatet skulle det behöva genomföras ytterligare undersökningar i en bredare population som är mer slumpmässigt utvald (29). Troligen skulle detta kunna bli svårt att samla ihop då det finns en risk att de flesta barn som uppfyller definitionen på kronisk förstoppning söker vård vid gastroenterologiska kliniker. Dock motsvarar studiepopulationen den målpopulation som studien riktar sig till.

En faktor som kan påverka resultatet i *Dehghani et al. 2012* (23) är att barnen inte är blindade för vilken intervention de får. Blindning av studiedeltagarna är alltid önskvärt för optimala resultat (28) men i detta fall kanske det inte har samma effekt som vid genomförandet av andra studier. Barnen i studien är så pass unga (medianålder 4,6 år), vilket skulle kunna innebära att studieresultatet inte påverkats av barnens förväntningar eller en eventuell frånvaro av förväntningar. Resultatet av studien utvärderades av en för interventionen blindad

gastroenterolog, vilket ger tyngd i studien, då det kanske snarare är behandlarnas förväntningar som skulle vara av betydelse.

I ett studieprotokoll, det vill säga i planeringen av studieundersökningen, ska en signifikansgräns för de statistiska testen bestämmas (29). Att två av studierna inte har någon angiven signifikansnivå bidrar till att det kan ifrågasättas om detta påverkar översiktsartikelns resultat. Eftersom den vanligaste förekommande signifikansgränsen är 5 % utgår vi från att de två studier som inte anger sin gräns har ett konfidensintervall på 95 %. Genom att utgå från detta ges en högre evidens vid summeringen, eftersom att överensstämmelsen mellan studierna då kan betraktas som god. Detta är dock något som bör tas hänsyn till. Samtliga studier redovisar mycket låga p-värden, vilket leder till att resultatet ändå kan antas vara signifikant.

Som resultatet av evidensgraderingen visar finns det en klar risk för publikationsbias. Detta innebär att studier som inte visar på ett positivt svar kanske inte blir publicerade (28). Alla studier visar samma sak och tre av studierna har samma författare. Det bör också noteras att inga artiklar som visar på att det inte finns något samband mellan intag av komjölk och kronisk funktionell förstoppning hos barn har kunnat hittas. Det ger tyngd i evidensgraderingen att de är entydiga i sina resultat men det går inte att utesluta att det beror på publikationsbias.

Den sammanlagda evidensen graderades måttlig och inte hög på grund av den klara risken för publikationsbias. De övriga tre områdena där det fanns vissa begränsningar ansågs inte tillräckligt allvarliga för att nedgradera ytterligare ett helt steg i evidensstyrka.

Interventionen

Olika interventioner har använts i de olika studierna, åsnemjölk och soja samt att de inte nämner i en av studierna vilken komjölkfri ersättning de använt sig av. Det bör därmed diskuteras om smaken kan ha känts igen och därmed påverkat resultatet. För så pass unga barn som deltagit i studierna är det möjligt att detta inte har påverkat resultatet i någon särskild riktning. Det går dock inte att utesluta denna möjliga felkälla.

Två av de inkluderade studierna använder sig av åsnemjölk som intervention. I Sverige är åsnemjölk ovanligt och det är därmed diskuterabart om valet av intervention och därmed resultaten är lämpliga att överföra på en skandinavisk population. Åsnemjölk används dock endast som just en intervention. Resultaten vi undersöker är själva borttagandet av komjölk, inte specifikt med vilken intervention det jämförs med. Att studierna använt sig av åsnemjölk är då inte av någon större betydelse ur den synpunkten.

Komjölksallergiska personer rekommenderas undvika flera olika sorters mjölk från däggdjur, inte bara den från kor. Åsnemjölk skiljer sig mer från komjölk än de flesta andra mjölksorterna (12). Därför minskar också risken för korsreaktion vid användning av denna mjölk. *Astma och allergiförbundet* (12) säger dock att de flesta komjölksallergiska personer inte kan använda mjölk från åsnan heller, just på grund av korsreaktionen. Studierna som använder åsnemjölk som intervention hade kanske därmed fått en större effekt om de istället använt en vegetabilisk källa som intervention, då några barn kan ha reagerat på åsnemjölk.

Det globala perspektivet

Av de fyra studierna som ingår i översiktsartikeln är tre av dem gjorda i Italien och en i Iran. Den sammanlagda studiepopulationen var på 293 barn, varav 140 lever i Iran. Det innebär att

nästan hälften av resultatet baseras på en asiatisk population och resten på en europeisk. Av detta kan man försiktigt dra slutsatsen att resultaten är överförbara även på populationer i andra delar av världen.

När det gäller fördelningen mellan könen i studierna så har samtliga fyra studier ungefär lika många pojkar som flickor. Detta trots att prevalensen av förstoppning är vanligast hos pojkar. Ur ett jämställt perspektiv är det viktigt med likafördelningen mellan könen i studierna, trots att förstoppning är något vanligare hos pojkar. Det innebär att de har lika stor påverkan på resultatet, trots att någon könsskillnad inte kunnat upptäckas hos dessa barn.

Hos en del barn kan förstoppningen få allvarliga konsekvenser, så som ett lågt energiintag (4). Detta är ett centralt problem som behöver utredas och kan bero på olika saker. Tidig mättnad till följd av förstoppningen skulle kunna vara en orsak men också smärtan som uppstår. Sett ur ett globalt och jämlikt perspektiv är kronisk förstoppning ett relativt vanligt problem, som påverkar barn runt om i hela världen. Behandlingen av kroniskt förstoppade barn är mycket viktig. Det är betydelsefullt att arbeta med forskning inom detta område för att kunna sammanställa, jämföra och på så vis optimera behandlingen för alla med samma problematik. Alla barn ska ha samma rätt till behandling av en förstoppning.

Om man bedömer de alternativa ersättningarna ur miljöaspekt i jämförelse med komjölken så har ersättningsprodukterna en lägre näringstäthet i förhållande till mängden växthusgas de olika ersättningsdryckerna släpper ut (30).

Nutritionsperspektiv

Beträffande komjölakens ersättningsprodukter ur näringssynpunkt har en studie gjord på jämförelser mellan komjölken och de alternativa dryckerna gjorda på vegetabiliska ursprung, så som soja- och havredryck, visat på skillnader. Komjölken har en högre näringstäthet än de alternativa dryckerna (30).

Resultaten från studierna visar på att vissa förstoppade barn kan bli bättre och få en ökad avföringsfrekvens på en kost fri från komjolk. Även om ersättningsprodukterna inte har samma goda sammansättning av näringsämnen som komjölken kan det ändå finnas en vinst i att pröva interventionen på barnen. Trots de näringsmässiga skillnaderna kan förstoppningens konsekvenser i sig vara mer förödande än den marginella näringsförlust som sker vid utbytet av komjolk till ersättningsprodukt.

Svårigheter med studierna

Det finns svårigheter med koststudier, som kan påverka resultatet av dem. Det går inte att observera studiedeltagaren under hela studieperioden och det går därmed inte att säkert veta om något av barnen kan ha fått i sig något innehållande komjolk. Trots att matdagbok har förts över barnens födointag kan föräldrarna missat något som barnet ätit eller glömt skriva upp något relevant livsmedel. Detta skulle kunna ge både falskt positivt eller negativt svar på effekten. Studier gjorda på barn innebär också en risk för under- eller överrapportering, då barnen inte själva rapporterar interventionens effekt. Det faller på att föräldrarna har god uppsikt över sina barn under hela studieperioden och detta bör ses som en möjlig felkälla till studieresultaten.

Det valda effektmåttet för översiktsartikeln innebär också en del osäkerhet. Även barnens avföringsfrekvens måste föräldrarna ständigt ha koll på. Det skulle kunna ske en

felrapportering i utfallsmått, som kan vara på grund av att föräldrarna missat att barnet haft avföring vid ett visst tillfälle.

Kritisk analys

Då vi kritiskt analyserar resultaten ställer vi oss frågande till huruvida resultaten kan bero på eller ha påverkats av någonting annat och vilken betydelse resultatet har. Förstoppning kan ha många olika anledningar, inte minst psykologiska orsaker. Den varierande procentuella förbättringen skulle kunna spegla detta och medvetenhet bör finnas i att kosten inte alltid spelar störst roll vid förstoppning hos barn. Uteslutandet av komjolk ur kosten kan dock anses vara en lindrig form av behandling, då barnet inte utsätts för något farligt eller ofördelaktigt.

Klinisk betydelse

Samtliga studiers deltagare hade tidigare behandlats med laxerande läkemedel men utan att det gett någon effekt på förstoppningen. Att borttagandet av komjölken sedan ger effekt hos många barn visar att det har klinisk betydelse. Effekten av en behandling bör ses inom några dygn (8) om förstoppning ska anses vara ett symtom på överkänslighet mot komjolk. Studierna beskriver dock inte när första effekten av behandlingen kan ses, utan mäter antalet avföringar per vecka under studieperioderna. Därmed blir det svårt att besvara frågan om förstoppningen kan anses vara ett symtom på komjölksintolerans. Den förbättring som trots det har bevisats tyder ändå på att förstoppningen i detta fall kan klassas som ett fördröjt symtom. För barn som inte upplevt förbättring av laxerande läkemedel kan denna behandling ge symtomlindring.

Det verkar finnas klinisk relevans i frågan om en komjölksfri kost bör vara del av behandlingen av kroniskt förstoppade barn. När denna behandling ska utföras i praktiken blir dietistens roll framträdande. Det är grundläggande att barnen och deras föräldrar får tydlig information om vad som är viktigt att tänka på vid en komjölksfri kost. De ska upplysas om att de bör välja de berikade ersättningsprodukterna när de tar bort mjölken, för att förhindra att intaget av kalcium och andra viktiga näringsämnen blir för lågt. Komjolk finns i många livsmedel, delvis naturligt men i flera fall också tillsatt, vilket sällan noteras bland de som kan äta en normal kost. När det är nödvändigt att ta bort komjölken från kosten krävs det uppmärksamhet och utan dietistens yrkesspecifika kunskaper kan detta vara svårt. För att barnen ska få optimal vård behövs därför vägledning av en dietist.

Slutsats

Det finns måttlig evidens (+++) för att uteslutandet av komjolk ur kosten bör vara en del av behandlingen av funktionellt kroniskt förstoppade barn. Om behandlingen ger effekt sker en symtomlindring i form av ökad avföringsfrekvens för individen.

Referenser

1. Rasquin A, Di Lorenzo C, Forbes D, Guiraldes E, Hyams JS, Staiano A, et al. Childhood functional gastrointestinal disorders: child/adolescent. *Gastroenterology*. 2006;130(5):1527-37.
2. Motta MEFA. Intolerance of cow's milk and chronic constipation in children. *International Pediatrics*. 2001;16(2):66-72.
3. Benninga M, Candy DC, Catto-Smith AG, Clayden G, Loening-Baucke V, Di Lorenzo C, et al. The Paris Consensus on Childhood Constipation Terminology (PACCT) Group. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2005;40(3):273-5.
4. Shaw V, Lawson M. *Clinical Paediatric dietetics 3ed*: Blackwell Publishing 2012. p. 118, 9.
5. Evaluation and treatment of constipation in children: summary of updated recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2006;43(3):405-7.
6. Scaillon M, Cadranel S. Food allergy and constipation in childhood: How functional is it? *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2006;18(2):125-8.
7. Daher S, Tahan S, Sole D, Naspitz CK, Da Silva Patricio FR, Neto UF, et al. Cow's milk protein intolerance and chronic constipation in children. *Pediatric allergy and immunology : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology*. 2001;12(6):339-42.
8. Läkemedelsboken. <http://www.lakemedelsboken.se>: Läkemedelsverket; 2014 [2014-05-05]. 19 ed:[]
9. Livsmedelsverket. <http://www.slv.se/sv/grupp1/Risker-med-mat/Allergi-och-overkanslighet/Mjolk/> 2014 [2014-05-08].
10. Livsmedelsverket. <http://www.slv.se/sv/grupp1/Mat-och-naring/kostrad/Barn-1-2-ar/-mjolk> 2014 [2014-04-28].
11. <http://www.allergisidan.se/mjolkallergi.htm>: Astma och allergiförbundet; 2014 [2014-05-08].
12. <http://www.alltomallergi.se/page.aspx?mid=101&did=18&pid=52>: Astma och allergiförbundet; 2014 [2014-05-07].
13. Irastorza I, Ibañez B, Delgado-Sanzonetti L, Maruri N, Vitoria JC. Cow's-milk-free diet as a therapeutic option in childhood chronic constipation. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2010;51(2):171-6.
14. Scalici C, Licastro G, Manzoni D, Sferlazza C. Cow's milk intolerance and chronic constipation in children. A clinical and histology study. *Acta Medica Mediterranea*. 2005;21(2):85-8.
15. Crowley E, Williams L, Roberts T, Jones P, Dunstan R. Evidence for a role of cow's milk consumption in chronic functional constipation in children: Systematic review of the literature from 1980 to 2006. *Nutrition and Dietetics*. 2008;65(1):29-35.
16. Carroccio A, Scalici C, Maresi E, Di Prima L, Cavataio F, Noto D, et al. Chronic constipation and food intolerance: a model of proctitis causing constipation. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2005;40(1):33-42.
17. Crowley ET, Williams LT, Roberts TK, Dunstan RH, Jones PD. Does milk cause constipation? A crossover dietary trial. *Nutrients*. 2013;5(1):253-66.
18. Iacono G, Cavataio F, Montalto G, Florena A, Tumminello M, Soresi M, et al. Intolerance of cow's milk and chronic constipation in children. *The New England journal of medicine*. 1998;339(16):1100-4.

19. Irastorza I, Ibanez B, Delgado-Sanzonetti L, Maruri N, Vitoria JC. Cow's-milk-free diet as a therapeutic option in childhood chronic constipation. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2010;51(2):171-6.
20. Iacono G, Bonventre S, Scalici C, Maresi E, Di Prima L, Soresi M, et al. Food intolerance and chronic constipation: manometry and histology study. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2006;18(2):143-50.
21. Carroccio A, Scalici C, Maresi E, Di Prima L, Cavataio F, Noto D, et al. Chronic constipation and food intolerance: A model of proctitis causing constipation. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2005;40(1):33-42.
22. Daher S, Tahan S, Solé D, Naspitz CK, Da Silva Patrício FR, Fagundes Neto U, et al. Cow's milk protein intolerance and chronic constipation in children. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2001;12(6):339-42.
23. Dehghani SM, Ahmadpour B, Haghighat M, Kashef S, Imanieh MH, Soleimani M. The role of cow's milk allergy in pediatric chronic constipation: A randomized clinical trial. *Iranian Journal of Pediatrics*. 2012;22(4):468-74.
24. Iacono G, Bonventre S, Scalici C, Maresi E, Prima LD, Soresi M, et al. Food intolerance and chronic constipation: Manometry and histology study. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2006;18(2):143-50.
25. Iacono G, Cavataio F, Montalto G, Florena A, Tumminello M, Soresi M, et al. Intolerance of cow's milk and chronic constipation in children. *New England Journal of Medicine*. 1998;339(16):1100-4.
26. Iacono G, Cavataio F, Montalto G, Florena A, Tumminello M, Soresi M, et al. Intolerance of cow's milk and chronic constipation in children. *New England journal of medicine* [Internet]. 1998; 339(16):[1100-4 pp.]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/338/CN-00155338/frame.html>.
27. Irastorza I, Ibanez B, Delgado-Sanzonetti L, Maruri N, Vitoria JC. Cow's-milk-free diet as a therapeutic option in childhood chronic constipation. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* [Internet]. 2010; 51(2):[171-6 pp.]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/885/CN-00789885/frame.html>.
28. <http://www.sbu.se/sv/Evidensbaserad-varld/Utvardering-av-metoder-i-halso-och-sjukvarden--En-handbok/>: Statens beredning för medicinsk utvärdering; 2014 [2014-05-07].
29. Björk J. *Praktiskt statistik för medicin och hälsa*. 1 ed: Liber; 2010.
30. Smedman A, Lindmark-Mansson H, Drewnowski A, Edman AK. Nutrient density of beverages in relation to climate impact. *Food & nutrition research*. 2010;54.