

KHÔNG DUNG NẠP LACTOSE VÀ DỊ ỨNG SỮA BÒ QUA ĐƯỜNG TIÊU HOÁ Ở NHỮNG VÀ TRẺ NHỎ - XEM LẠI NHỮNG QUAN NIỆM SAI LẦM

Bài thuyết trình phục vụ mục đích giáo dục dựa trên bài báo cùng tiêu đề của Heine RG và cộng sự, Được đăng trên Tạp chí của Tổ chức Dị ứng Thế giới Tháng 12 năm 2017 DOI 10.1186 / s40413-017-0173-0

TÌNH TRẠNG KHÔNG DUNG NẠP LACTOSE

- ❑ Một bệnh lý tiêu hóa phổ biến do sự **giảm khả năng tiêu hóa lactose trong chế độ ăn uống**
 - ❑ Lactose cần được thủy phân bởi enzyme lactase trước khi có thể được hấp thụ
 - ❑ Khoảng 70% dân số thế giới bị chứng không dung nạp lactose (LI), được gọi là gián đoạn hoạt động với lactase (LNP)
 - ❑ Biểu hiện với các triệu chứng đường tiêu hoá từ nhẹ đến trung bình, bao gồm đau bụng, đầy hơi và tiêu chảy
 - ❑ Trẻ em **dưới 5 tuổi thường có thể dung nạp lactose**. Không dung nạp lactose tiên phát hiếm khi biểu hiện trên lâm sàng ở nhóm tuổi này.
- Việc nhầm lẫn chẩn đoán giữa bất dung nạp lactose và dị ứng đạm sữa bò (CMPA) là thường gặp

NHỮNG NÉT CHÍNH

1

Sinh lý và quy định về mặt di truyền của sự hấp thụ lactose

2

Định nghĩa, phân loại và nguyên nhân lâm sàng của bất dung nạp lactose ở nữ nhi

3

Điều trị bất dung nạp lactose ở nữ nhi

4

Điều trị bất dung nạp lactose thứ phát ở trẻ em bị dị ứng đạm sữa bò đường tiêu hóa

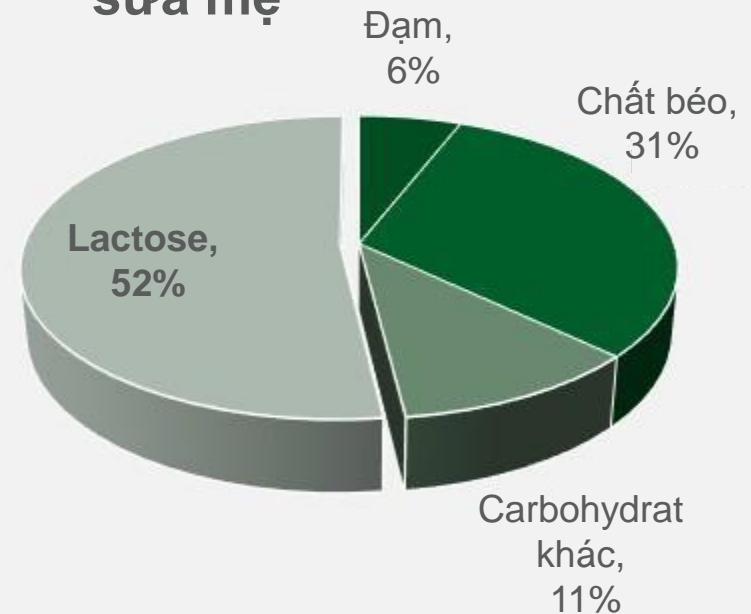
1. ĐIỀU HOÀ SINH LÝ VÀ MẶT DI TRUYỀN CỦA SỰ HẤP THỤ LACTOSE

- Lactose trong sữa mẹ và sữa động vật có vú
- Sinh lý của sự hấp thụ lactose
- Lợi ích sinh lý của lactose
- Sinh lý bệnh của chứng kém hấp thu lactose
- Điều hòa về mặt di truyền của chứng gián đoạn men lactase
- Dịch tế học của bất dung nạp lactose

LACTOSE (1 β -galactosyl-1,4 glucose)

- ❑ Carbohydrat chính trong sữa mẹ và động vật có vú
- ❑ Sữa mẹ chứa 7,5g/100 ml lactose, so với khoảng 5g/100 ml trong sữa bò và động vật có vú khác
- ❑ Nhũ nhi giai đoạn sớm không hấp thụ được tất cả lượng lactose nạp vào từ sữa mẹ (kém hấp thu lactose sinh lý)
- ❑ Nhũ nhi đủ tháng có thể tiêu hóa khoảng 60-70g lactose/ngày (=1 lít sữa mẹ)

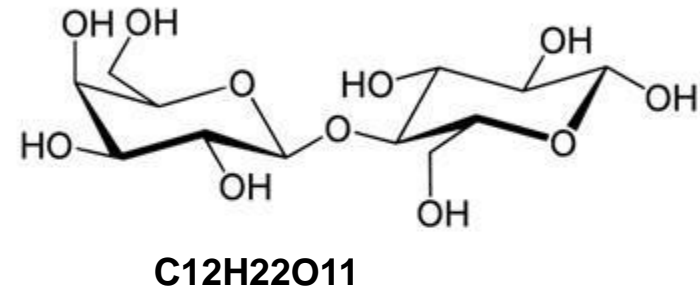
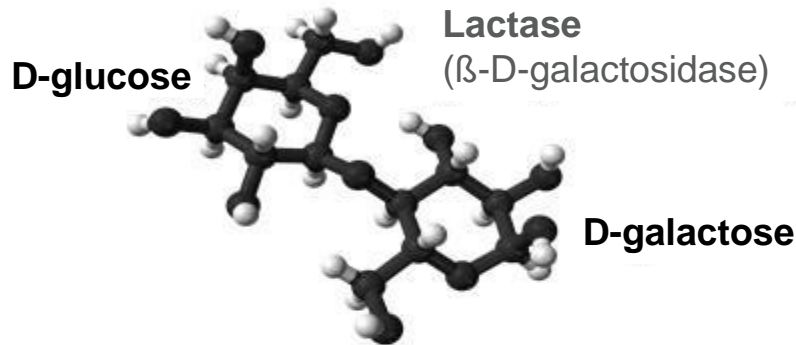
Phân bố các chất dinh dưỡng đa lượng trong sữa mẹ



2. Wojcik KY và cộng sự 2009
3. Bissett DL và cộng sự 1974
4. Bode L 2012

LACTASE-PHLORIZIN HYDROLASE

Thường được gọi là lactase, thủy phân lactose thành **D-glucose** và **D-galactose**



- Enzim kích thước nhỏ, ở bờ bàn chải ruột non (160 kDa)
- Gen lactase nằm trên nhiễm sắc thể số 2
- Thành viên của họ β -galactosidase
- Biểu hiện bởi các tế bào ruột trưởng thành (biểu hiện cao nhất ở giữa hồng tràng)
- Cũng thủy phân phlorizin và một số glycolipid trong chế độ ăn uống
- Hoạt động lactase cao nhất ở nữ nhi đủ tháng

5. Dahlqvist A 1961

6. Dahlqvist A và cộng sự. 1963

7. Auricchio Đặt al. 1965

8. Noren O và cộng sự. 2001

9. Antonowicz I & Lebenthal E 1977

10. Buller HA và cộng sự. 1989

11. Herzier SR và Saviano DA 1996

LỢI ÍCH SINH LÝ CỦA LACTOSE

1

Lactose trong sữa mẹ được cho là **làm tăng khả năng hấp thụ canxi**

2

Là một **'prebiotic có điều kiện'** trong sữa mẹ

3

Đóng góp có ý nghĩa vào việc **cung cấp năng lượng** cho nữ nhi được nuôi bằng sữa mẹ

4

Thường không được xem là **nguồn năng lượng** (quan trọng ở nữ nhi kém phát triển)

5

Tác động lên nồng độ glucose trong máu chậm và kéo dài

12. Abrams SA và cộng sự. 2002

13. Francavilla và cộng sự. 2012

1. Heine RG và cộng sự. 2017

14. Grenov B và cộng sự. 2016

LACTOSE LÀ MỘT 'PREBIOTIC CÓ ĐIỀU KIỆN'

Lactose được lên men bởi vi khuẩn ruột kết ở nữ nhi (kém hấp thu sinh lý) và ở những người bị gián đoạn hoạt động lactase

Lactose có thể có đặc tính prebiotic trong những trường hợp này



**PREBIOTIC
CÓ ĐIỀU KIỆN**

Lên men bởi vi khuẩn acid lactic hồi tràng và ruột kết

Tác động prebiotic của lactose lên độ đặc của phân, cải thiện tính đa dạng sinh học ở phân và những lợi ích tiềm năng cho sự phát triển miễn dịch sớm

SINH LÝ BỆNH HỌC CỦA KÉM HẤP THU LACTOSE

Lactose được hấp thụ sau khi nạp vào 12,5g lactose:

Ở những người có
bất dung nạp lactose
42-77%

Ở những người vẫn còn lactase
95%

Biểu hiện lâm sàng của LI là dựa trên:

Sự dịch chuyển dịch thẩm thấu vào ruột

Sự hình thành khí

Nổi ruột

Một số yếu tố ảnh hưởng nếu lactose không được hấp thụ sẽ gây ra các triệu chứng ở đường tiêu hoá

Liều lượng lactose

Ma trận thực phẩm

Thời gian vận chuyển đường miệng-đường phân (OCTT)

Khả năng lên men của hệ vi sinh vật trong phân

KÉM HẤP THU # BẤT DUNG NẠP

KÉM HẤP THU LACTOSE

Vấn đề sinh lý đặc trưng bởi giảm khả năng tiêu hóa lactose trong ruột non

Sự mất cân bằng giữa lượng lactose đưa vào và khả năng thủy phân của lactase:

- thiếu hụt nồng độ enzyme
- suy giảm hoạt tính của enzyme.

Người kém hấp thu lactose chưa hẳn là bị bất dung nạp lactose (ví dụ: nhũ nhi)

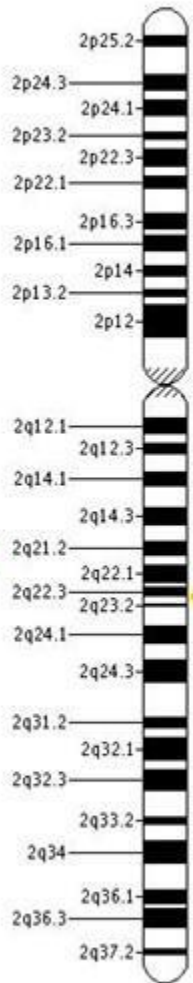
BẤT DUNG NẠP LACTOSE

Biểu hiện lâm sàng gồm tiêu chảy, đau bụng, buồn nôn, đầy hơi và/hoặc chướng bụng xảy ra sau nạp vào lactose ở những người kém hấp thu lactose.

Chỉ ra các triệu chứng có thể phát hiện được do kém hấp thu lactose gây ra.

Đối tượng bất dung nạp lactose là người kém hấp thu lactose (ví dụ: nhũ nhi)

DI TRUYỀN CỦA LIÊN QUAN ĐẾN KHÔNG DUNG NẠP LACTOSE



Gen lactase nằm trên nhánh dài của nhiễm sắc thể số 2 (vùng 2q22.1)

- ❑ Sự biểu hiện được quy định bởi một vùng khởi động nằm ngược dòng gen
- ❑ Biểu hiện lactase ở mức tối đa trong tế bào ruột giai đoạn những tháng đầu đời và giảm dần sau khi cai sữa
- ❑ Ở những người bị gián đoạn hoạt động men lactase (LNP), mức lactase dần dần giảm xuống khoảng 10-25% so với ở nữ nhi giai đoạn sớm
- ❑ Một số đa hình nucleotide đơn lẻ (SNP) đã được xác định trong vùng khởi động của gen lactase
- ❑ Tính đa hình phổ biến nhất liên quan đến sự tồn tại của lactase ở người da trắng được đặc trưng bởi sự biến đổi C > T ở cặp base 13910 ngược dòng với gen lactase
- ❑ Một số đa hình khác cho sự tồn tại của lactose đã được xác định với sự khác biệt cụ thể theo khu vực
 - ❑ G / A22018 (Người châu Âu, Người da đỏ, người miền Bắc Trung Quốc)
 - ❑ G / C 14010 (người châu Phi cận Sahara)

Nhiễm sắc thể số 2

19. Harvey CB và cộng sự. 1993

20. Antonowicz I & Lebenthal E 1977

21. Buller HA và cộng sự 1989

22. Wang Y và cộng sự. Năm 1988.

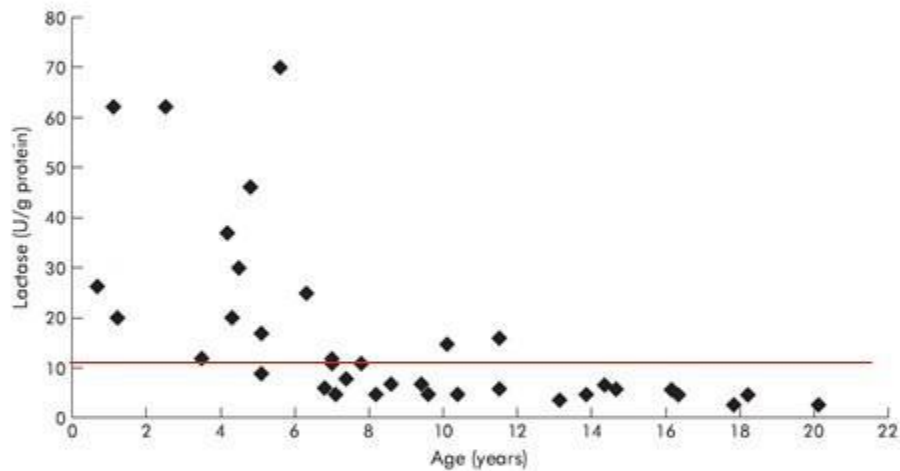
23. Bulhoses AC và cộng sự. 2007

24. Tishkoff SA và cộng sự. 2007

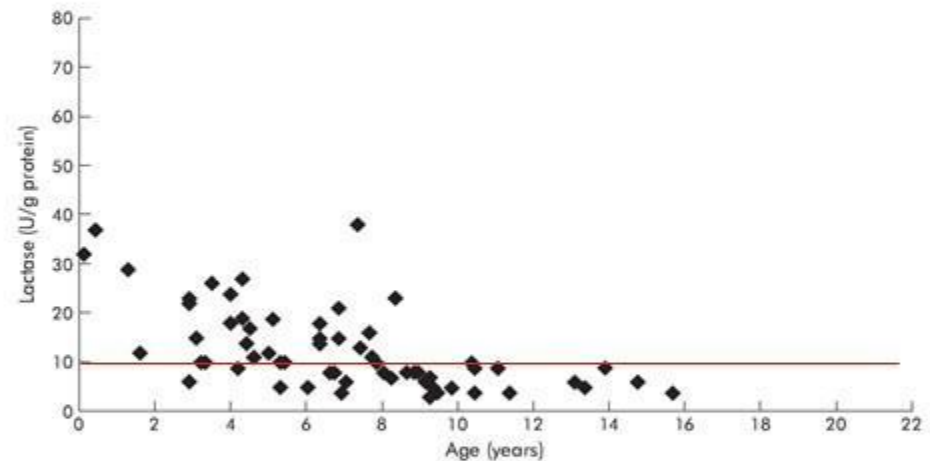
25. Dzialanski Z và cộng sự. 2016

SỰ GIẢM LACTASE TRONG BỆNH THIẾU HỤT MEN LACTASE Ở TRẺ EM (HYPOLACTASIA)

Trẻ em Phần Lan có kiểu gen C/C₋₁₃₉₁₀



Trẻ em châu Phi có kiểu gen C/C₋₁₃₉₁₀



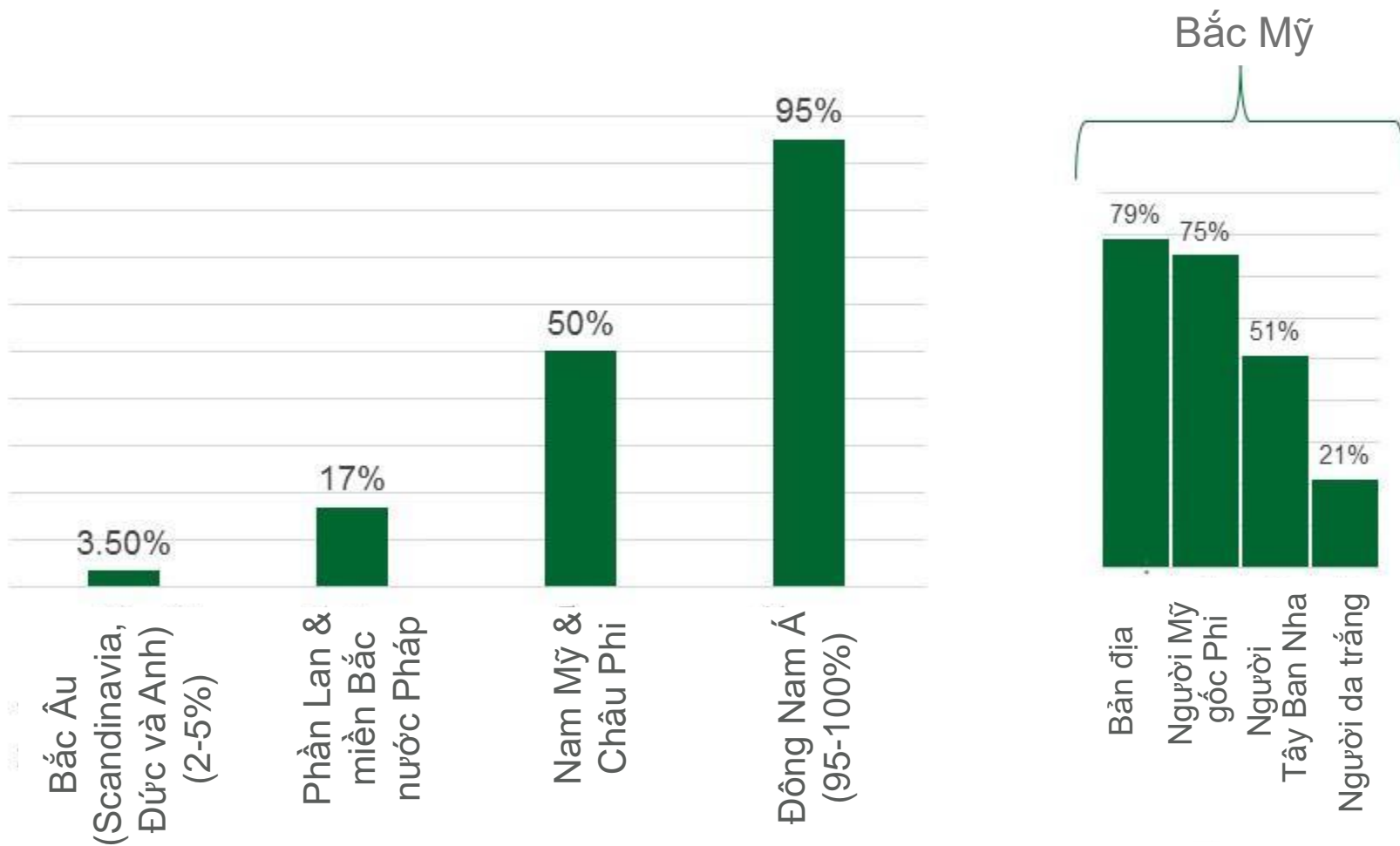
Ở trẻ em có kiểu gen C/C-13910, sự suy giảm có ý nghĩa trong biểu hiện lactase thường xảy ra sau 5-6 tuổi. Sự suy giảm hoạt tính men lactase có phần xảy ra sớm hơn ở trẻ em châu Phi so với trẻ em Phần Lan có kiểu gen C/C-13910

TIẾN HOÁ

- Sự tồn tại của lactase có mối liên quan chặt chẽ với các vùng có lịch sử chăn nuôi động vật lấy sữa
- Đa hình nucleotid đơn lẻ trong vị trí gen vùng khởi động lactase có thể đem lại lợi thế chọn lọc phát triển
- Sự tồn tại của lactase thường gặp ở những người gốc Bắc Âu, Tây Phi hoặc Trung Đông.

27. Simoons FJ 1970
28. Allentoft ME et al. 2015
29. Wahlqvist ML 2015

ƯỚC TÍNH TỈ SUẤT HIỆN MẮC CỦA BẤT DUNG NẠP LACTOSE NGUYÊN PHÁT DO GIẢM ĐOẠN HOẠT ĐỘNG LACTASE



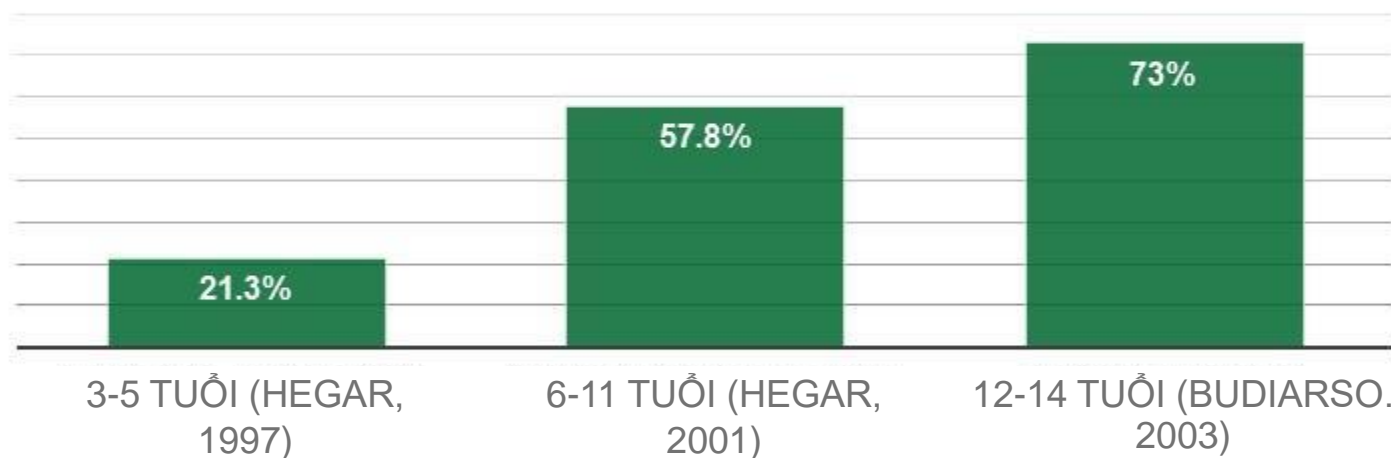
30. Welsh JD 1978

31. Scrimshaw NS & Murray EB 1988

TỈ SUẤT HIỆN MẮC CỦA THIẾU HỤT LACTASE CÓ TRIỆU CHỨNG (LNP) THEO NHÓM TUỔI

Các triệu chứng thường không biểu hiện trước 5 tuổi

Tình trạng kém hấp thu lactose ở trẻ em Indonesia



Tỷ suất hiện mắc **chỉ là 9,1% ở trẻ 3 tuổi** và tăng lên 28,6% ở trẻ 5 tuổi

2. ĐỊNH NGHĨA, PHÂN LOẠI VÀ NGUYÊN NHÂN LÂM SÀNG CỦA BẤT DUNG NẠP LACTOSE Ở NHỮNG NHI

- Phân loại lâm sàng của bất dung nạp lactose
- Biểu hiện lâm sàng
- Sự chồng chéo biểu hiện lâm sàng giữa bất dung nạp lactose và dị ứng đạm sữa bò
- Chẩn đoán bất dung nạp lactose

PHÂN BIỆT GIỮA CÁC THUẬT NGỮ NÀY

THIẾU HỤT LACTASE

Mô tả tình trạng giảm hoạt động của men lactase so với mức bình thường.

KÉM HẤP THU LACTOSE

Chỉ ra rằng không phải tất cả lactose nạp vào đều được hấp thụ và một số đến được ruột già.

Những người kém hấp thu lactose không nhất thiết bị bất dung nạp lactose.

BẤT DUNG NẠP LACTOSE

Được định nghĩa lâm sàng là tình trạng kém hấp thu lactose với các triệu chứng liên quan đến đường tiêu hóa.

PHÂN LOẠI LÂM SÀNG CỦA BẤT DUNG NẠP LACTOSE

Có 4 kiểu lâm sàng chính:

1. Thiếu hụt lactase trong quá trình phát triển
2. Thiếu hụt lactase bẩm sinh - chứng thiếu men lactase
3. Giảm đoạn hoạt động lactase (LNP) - thiếu hụt lactase
4. Thiếu hụt lactase thứ phát

1. THIẾU HỤT LACTASE TRONG QUÁ TRÌNH PHÁT TRIỂN

Quan sát thấy ở nữ nhi sinh non (dưới 34 tuần tuổi thai) do sự thiếu hụt men lactase tạm thời, sẽ cải thiện theo thời gian.

Đỉnh biểu hiện lactase đạt được khi nữ nhi đủ tháng, trẻ thường dung nạp tới 60-70 g lactose mỗi ngày, tương ứng với một lít sữa mẹ



2. THIẾU HỤT LACTASE BẨM SINH - CHỨNG THIẾU MEN LACTASE



- ❑ Bệnh di truyền theo kiểu lặn theo nhiễm sắc thể thường hiếm và nghiêm trọng
- ❑ Biểu hiện ở nữ nhi với tiêu chảy thẩm thấu nặng khi bắt đầu được nuôi bằng sữa mẹ.
- ❑ Các ca được báo cáo chủ yếu từ Phần Lan và phía Tây nước Nga.
- ❑ Hoạt động lactase ở ruột non hoàn toàn không có.
- ❑ Tuy vậy, niêm mạc ruột non vẫn bình thường

3. GIÁN ĐOẠN HOẠT ĐỘNG LACTASE (LNP) - THIẾU HỤT LACTASE

- ❑ Suy giảm dần về sinh lý của hoạt tính men lactase sau khi cai sữa.
- ❑ Xảy ra ở khoảng 70% dân số toàn cầu.
- ❑ Tuổi khởi phát cao nhất là ở thanh thiếu niên và thanh niên.
- ❑ Các triệu chứng đường tiêu hoá quan trọng thường không xảy ra trước 5 tuổi.
- ❑ Hầu hết những người bị ảnh hưởng đều dung nạp một lượng nhỏ lactose nếu dùng chia nhỏ trong ngày (lên đến 24 g mỗi ngày ở trẻ lớn hơn và người lớn).



4. THIẾU HỤT THỨ PHÁT



- ❑ Có thể xảy ra do hậu quả của chấn thương ruột non do các bệnh lý như viêm đường tiêu hoá do virus, bệnh giardia, bệnh đường ruột sữa bò không qua kháng thể trung gian IgE, bệnh celiac và bệnh Crohn.
- ❑ Các nguyên nhân hiếm gặp của không dung nạp lactose thứ phát bao gồm hội chứng loạn sản biểu mô (ví dụ như bệnh bao gồm Microvillus, loạn sản tế bào biểu mô ruột) có biểu hiện kém hấp thu nghiêm trọng và suy ruột ở giai đoạn đầu.
- ❑ Trẻ sơ sinh kém hấp thu glucose-galactose có hoạt tính lactase bình thường nhưng có biểu hiện tiêu chảy thẩm thấu do không có khả năng hấp thu glucose và galactose (có nguồn gốc từ lactose).

NGUYÊN NHÂN & CƠ CHẾ CỦA VIỆC THIẾU HỤT LACTASE THỨ PHÁT Ở NHỮNG NHI



Chẩn đoán

Cơ chế

Viêm dạ dày ruột

Thoáng qua (kém hấp thu sau ruột)

Bệnh đường ruột liên quan đến sữa bò

Thoáng qua (tổn thương ác tính)

Bệnh celiac

Thoáng qua (tổn thương ác tính)

BIỂU HIỆN LÂM SÀNG CỦA BẤT DUNG NẠP LACTOSE

Các triệu chứng thường xảy ra trong vòng 30-60 phút sau khi tiêu thụ thực phẩm có chứa lactose. Sự khác biệt giữa nữ nhi và trẻ lớn hơn

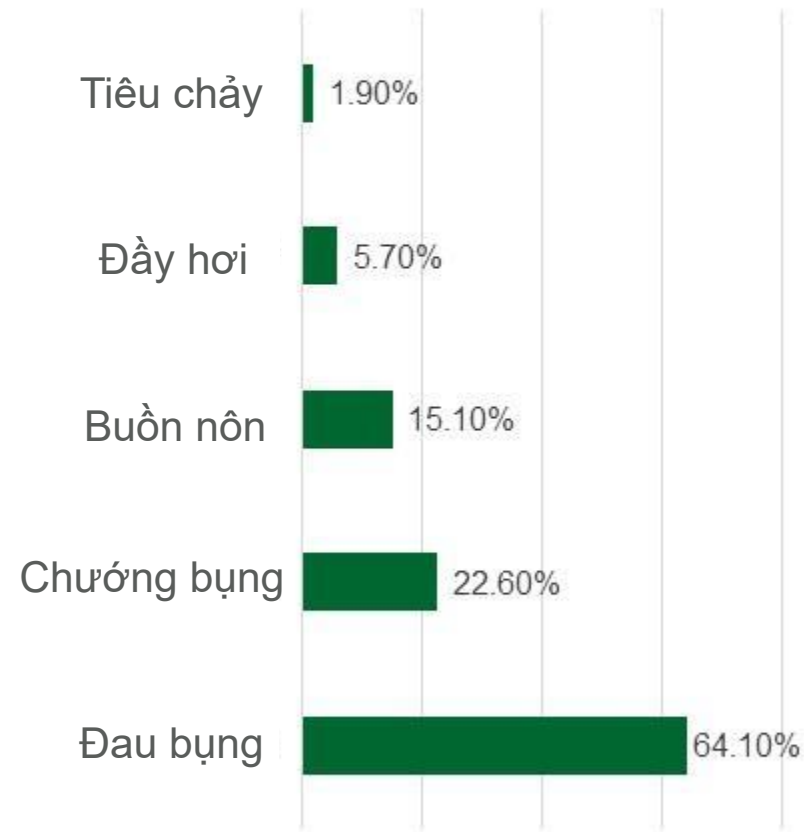
NHỮ NHI

- Dễ bị tiêu chảy (thiếu khả năng cân bằng thông qua tái hấp thu ở ruột kết)
- Độ pH trong phân thấp (<5,5) có thể gây kích ứng da quanh hậu môn và đi ngoài ra máu

TRẺ EM LỚN HƠN & NGƯỜI LỚN

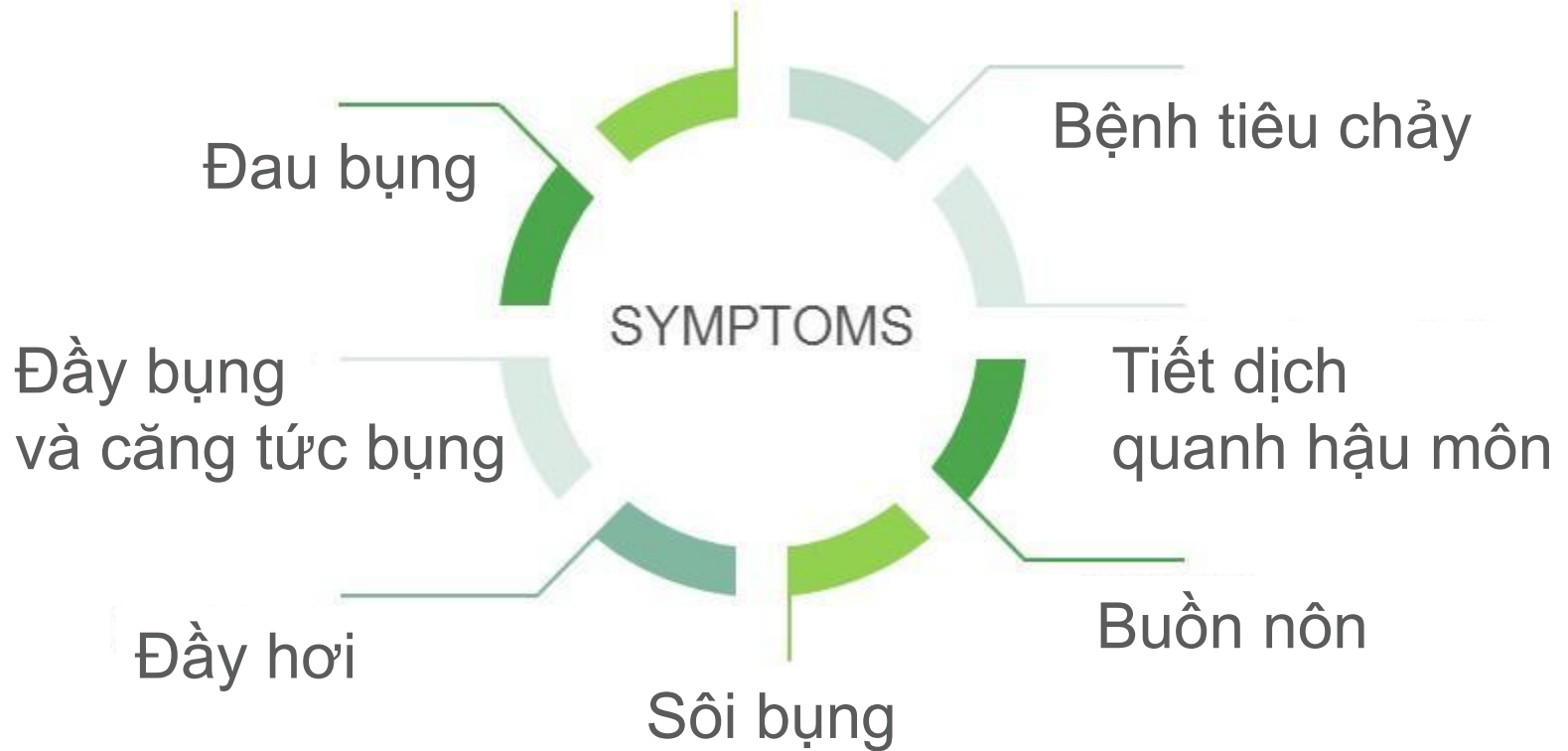
- Tái hấp thu các sản phẩm lên men làm giảm tải lượng thẩm thấu và giảm có ý nghĩa tiêu chảy

N = 98: Độ tuổi 10-12 tuổi

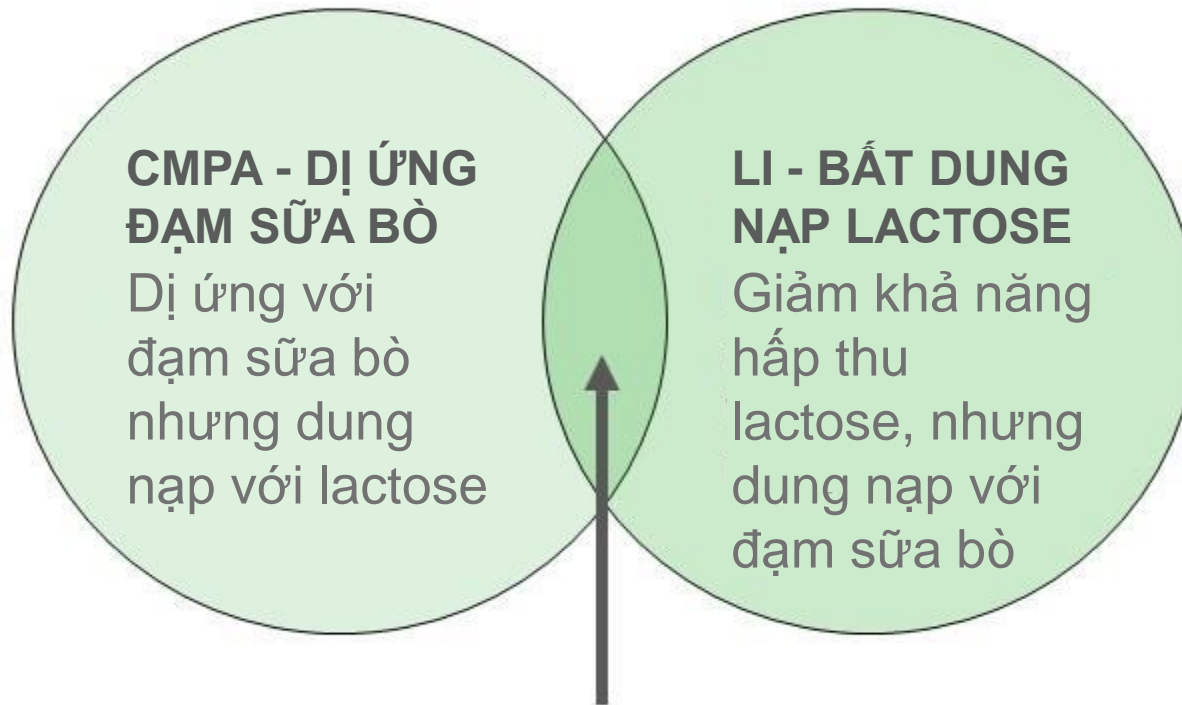


1. Heine RG et al. 2017
32. Hegar B & WidodoA, 2015

TRIỆU TRỨNG CỦA BẤT DUNG NẠP LACTOSE



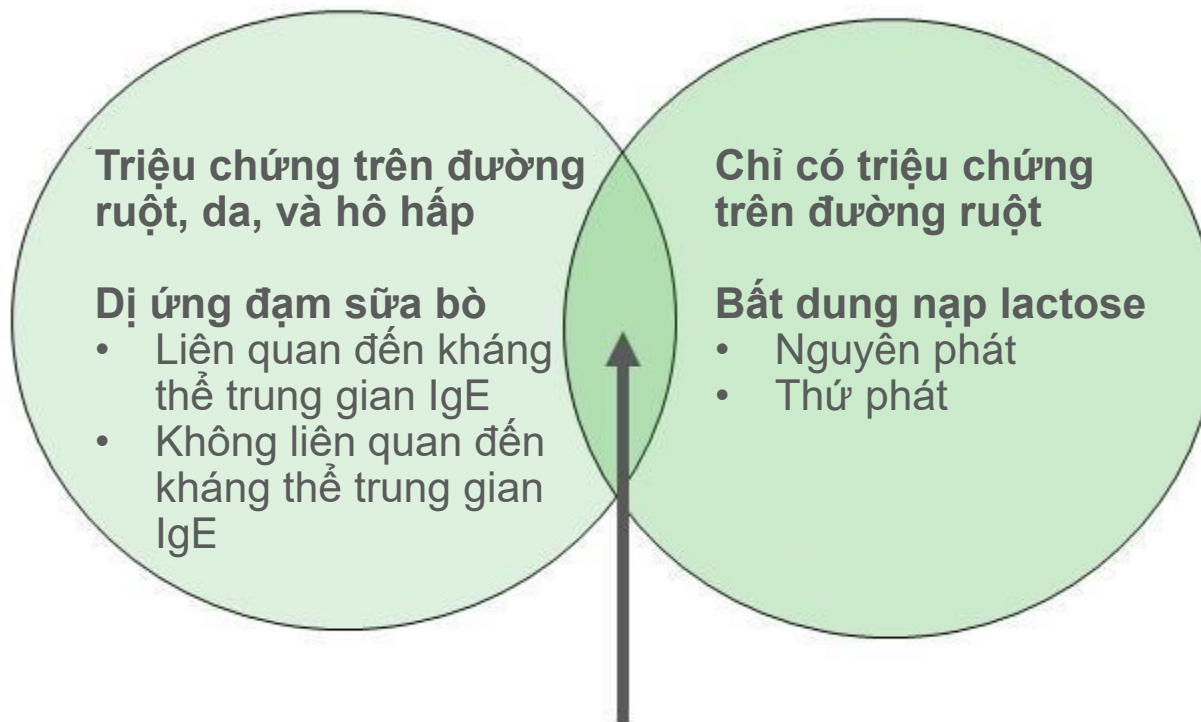
SỰ CHỒNG CHÉO BIỂU HIỆN LÂM SÀNG GIỮA BẤT DUNG NẠP LACTOSE VÀ DỊ ỨNG ĐẠM SỮA BÒ



Bệnh đường ruột liên quan đến sữa bò với sự thiếu hụt men lactase thứ phát

Dị ứng với protein sữa bò và giảm khả năng hấp thụ đường lactose

BẤT DUNG NẠP LACTOSE VÀ DỊ ỨNG ĐẠM SỮA BÒ – HAI BỆNH LÝ KHÁC NHAU



Bệnh đường ruột do sữa bò
kèm LI thứ phát -
không qua trung gian IgE

**TIÊU CHẢY DAI DẪNG, KÉM TĂNG
TRƯỜNG, TÌNH TRẠNG THIẾU MÁU THIẾU**

SẮT

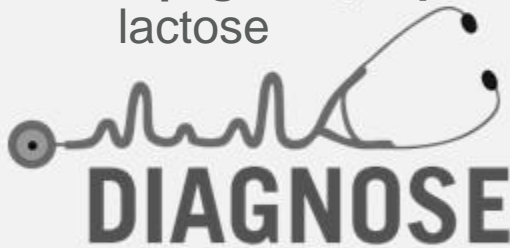
Triệu chứng điển hình trên đường tiêu hoá của CMPA và LI (BẤT DUNG NẠP LACTOSE VÀ DỊ ỨNG ĐẠM SỮA BÒ)

	CMPA - DỊ ỨNG ĐẠM SỮA BÒ	LI - BẤT DUNG NẠP LACTOSE
Tiêu chảy	+++	+++
Nôn ói	++	-
Chảy máu trực tràng	+	-
Phát ban quanh hậu môn	++	+++
Chàm	+	-
Tăng cân kém	+++	++

CHẨN ĐOÁN BẤT DUNG NẠP LACTOSE

Dựa trên quan sát triệu chứng đường tiêu hoá sau khi ăn thực phẩm chứa lactose

Một vài phương pháp chẩn đoán có sẵn dùng để xác định tình trạng kém hấp thu lactose



Giảm lượng đường và độ pH trong phân

Kiểm tra hơi thở hydro

Các disaccharidase tá tràng

Chẩn đoán di truyền của chứng thiếu hụt lactase

Nguyên nhân của bất dung nạp thứ phát phải luôn được xem xét trong chẩn đoán phân biệt

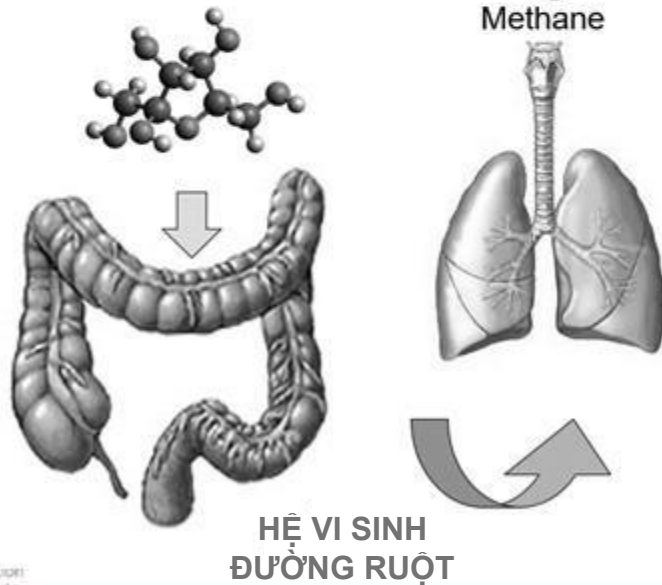
GIẢM LƯỢNG ĐƯỜNG VÀ ĐỘ PH TRONG PHÂN

- Thử nghiệm gián tiếp về tình trạng kém hấp thu lactose
- Không đặc hiệu cho lactose vì các loại đường khử khác (glucose, Galactose và fructose) cũng được phát hiện
- Chủ yếu được sử dụng ở nữ nhi
- Không nên dùng ở trẻ em trên 2 tuổi do tỷ lệ kết quả âm tính giả cao
- Không đáng tin cậy

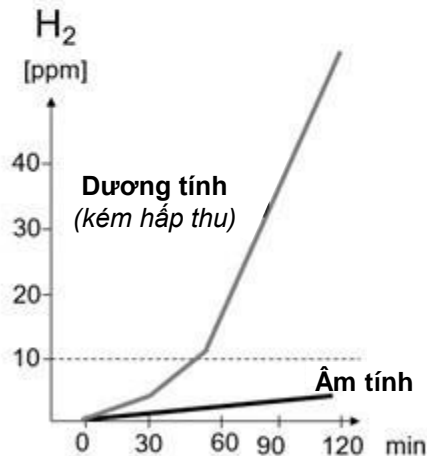
KIỂM TRA HƠI THỞ HYDRO

- ❑ Dựa vào việc phát hiện hydro thở ra sau một liệu thử nghiệm tiêu chuẩn
- ❑ Kết quả âm tính giả có thể xảy ra trong trường hợp không có vi khuẩn sản xuất hydro (ví dụ: sau khi điều trị kháng sinh gần đây)
- ❑ Mối tương quan biến động với các triệu chứng lâm sàng
 - Tiêu chảy ở mức độ nhẹ & đầy hơi là những triệu chứng rất đặc thù trong quá trình kiểm tra hydro trong hơi thở

Liệu thử thách lactose
(sau khi nhịn ăn qua đêm)



Mẫu hơi thở



Triệu chứng?

36. Rezaie A et al. 2017
37. Moran S et al. 2013
38. Medow MS et al. 1993
39. Glatstein M et al. 2016

DISACCHARIDASES Ở TÁ TRÀNG



- ❑ Hoạt tính lactase (và các disaccharid khác của tá tràng) được đo trong **sinh thiết tá tràng**
- ❑ Trong trường hợp **bệnh đường ruột liên quan đến sữa bò** hoặc bệnh celiac với tổn thương lông nhung, nồng độ lactase thường giảm trong khi nồng độ sucrase vẫn đủ.
- ❑ Trường hợp **thiếu men lactase bẩm sinh**, lượng lactase rất thấp hoặc hoàn toàn không có trong khi biểu hiện mô học của tá tràng vẫn bình thường.

CHẨN ĐOÁN DI TRUYỀN CỦA CHỨNG THIẾU HỤT LACTASE (SNP)

- ❑ **Cho phép dự đoán chứng thiếu hụt lactase** trước khi triệu chứng được biểu hiện
- ❑ **Dựa trên đa hình** liên quan đến sự tồn tại men lactase ở người da trắng
- ❑ **Tính hữu ích về mặt lâm sàng** còn gây tranh cãi và có thể dẫn đến việc hạn chế lượng lactose không cần thiết trước khi biểu hiện triệu chứng

3. ĐIỀU TRỊ BẤT DUNG NẠP LACTOSE Ở NHỮNG NHÌ

- Nguyên tắc điều trị chung
- Kém hấp thu lactose thứ phát và tính cần thiết của việc hạn chế lactose
- Dinh dưỡng đầy đủ của chế độ ăn không có lactose

NGUYÊN TẮC ĐIỀU TRỊ CHUNG

- ❑ Tiếp tục nuôi trẻ bằng sữa mẹ
- ❑ Ở trẻ được nuôi bằng sữa công thức, có thể thử một lượng giới hạn sữa công thức không chứa lactose (ví dụ: sau viêm dạ dày ruột do virus)
- ❑ Giảm (không loại bỏ hoàn toàn) lượng thức ăn có chứa lactose
- ❑ Một lượng nhỏ lactose chia làm nhiều lần thường được dung nạp
- ❑ Ở trẻ lớn hơn và thanh thiếu niên, thường lượng dung nạp lên đến 12-24g lactose, nếu trẻ uống với liều lượng nhỏ chia đều trong ngày.



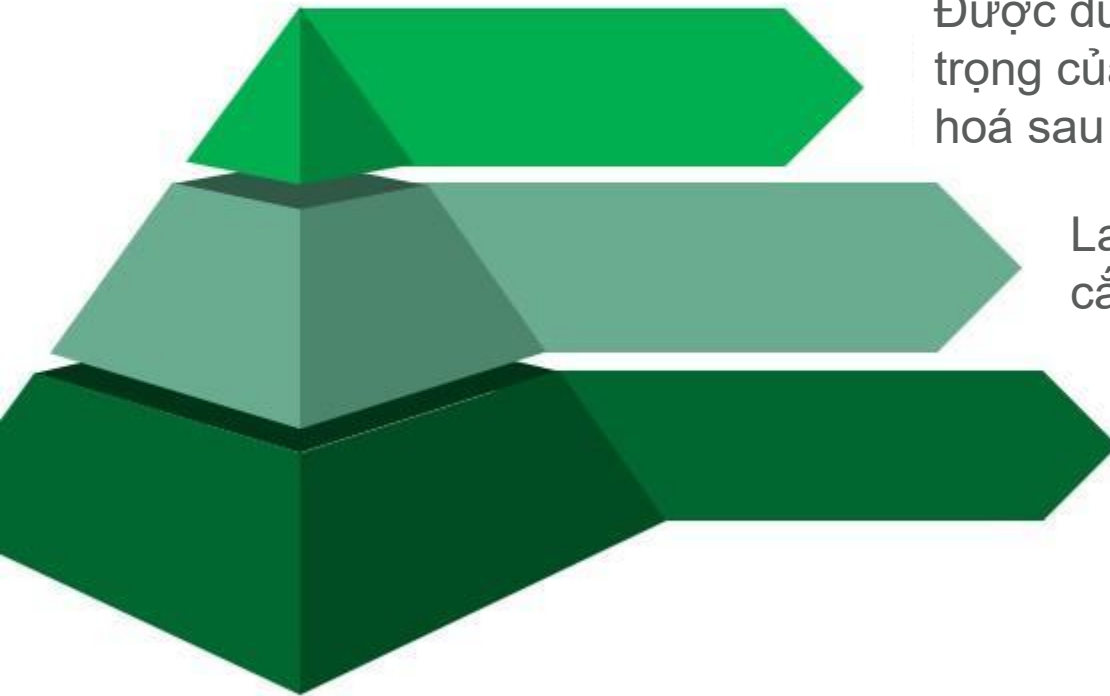
THIẾU MEN LACTASE BẨM SINH (ALACTASIA)



- ❑ Sữa mẹ hoặc sữa công thức có chứa lactose gây tiêu chảy nhiều nước dai dẳng và tăng trưởng kém.
- ❑ Việc nuôi con bằng sữa mẹ thường không thể duy trì và nữ nhi cần được điều trị bằng sữa công thức không chứa lactose.
- ❑ Việc hạn chế lactose cần duy trì suốt đời.
- ❑ Tăng trưởng và phát triển bình thường nếu được điều trị sớm.
- ❑ Tùy thuộc vào mức độ nghiêm trọng, trẻ lớn hơn và người lớn có thể dung nạp một lượng nhỏ đường lactose trong chế độ ăn



BỔ SUNG MEN LACTASE



Được đưa ra nhằm cải thiện tính nghiêm trọng của các triệu chứng đường tiêu hoá sau thử thách với lactose

Lactase bổ sung dễ bị acid dịch vị cắt đứt và bất hoạt

Ở nữ nhi chỉ có hiệu quả nếu được thêm vào sữa mẹ đã vắt ra hoặc sữa công thức

NGUYÊN NHÂN, CƠ CHẾ VÀ ĐIỀU TRỊ BẤT DUNG NẠP LACTOSE THỨ PHÁT

Chẩn đoán



Cơ chế



Điều trị



Viêm dạ dày ruột do virus

Thoáng qua (kém hấp thu sau ruột)

Hạn chế lactose thời gian ngắn

Bệnh đường ruột liên quan đến sữa bò

Thoáng qua (tổn thương ác tính)

Chế độ dinh dưỡng không đậm sữa bò

Bệnh celiac

Thoáng qua (tổn thương ác tính)

Hạn chế suốt đời gluten và thời gian ngắn đối với lactose

BẤT DUNG NẠP LACTOSE THỨ PHÁT SAU VIÊM ĐƯỜNG TIÊU HOÁ DO VIRUS

- ❑ Nghi ngờ tình trạng kém hấp thu sau ruột nếu khởi phát tiêu chảy đột ngột kéo dài hơn 2 tuần
- ❑ Hạn chế lactose được chứng minh là giúp rút ngắn thời gian của các triệu chứng đường tiêu hoá
- ❑ Tiếp tục nuôi con bằng sữa mẹ
- ❑ Ở nữ nhi và trẻ nhỏ không được nuôi bằng sữa mẹ, cân nhắc thử với sữa công thức không chứa lactose
- ❑ Cho trẻ dùng lại sữa công thức hoặc thức ăn có chứa lactose sau 2-4 tuần, khi đã dung nạp.

DINH DƯỠNG ĐẦY ĐỦ CỦA CHẾ ĐỘ ĂN KHÔNG CÓ LACTOSE



- ❑ Bất dung nạp lactose liên quan đến việc giảm lượng sữa và canxi hấp thụ ở thanh thiếu niên
- ❑ Việc tránh dùng các sản phẩm từ sữa có thể dẫn đến
 - Còi xương dinh dưỡng ở trẻ nhỏ
 - Mật độ khoáng xương thấp và tăng nguy cơ gãy xương sau này
- ❑ Sử dụng canxi dưới dạng chất bổ sung đường uống ở dạng không phải sữa

4. ĐIỀU TRỊ BẤT DUNG NẠP LACTOSE Ở TRẺ EM DỊ ỨNG ĐẠM SỮA BÒ QUA ĐƯỜNG TIÊU HOÁ BẰNG

- Chẩn đoán nhầm lẫn giữa dị ứng đạm sữa bò qua đường tiêu hóa và rối loạn dung nạp lactose
- Hạn chế lactose ở nữ nhi dị ứng sữa bò
- Vai trò của lactose trong công thức đạm thủy phân hoàn toàn

CHẨN ĐOÁN SAI GIỮA BẤT DUNG NẠP LACTOSE VÀ DỊ ỨNG ĐẠM SỮA BÒ

- ❑ Các triệu chứng tồn tại do bệnh đường ruột sữa bò thường không được phát hiện
- ❑ HCP thường không để ý những khác biệt về mặt lâm sàng và thường nhầm lẫn về các nhũ nhi khác nhau và nhầm lẫn về các loại sữa công thức dành cho nhũ nhi khác nhau
 - Sử dụng không thích hợp sữa công thức không chứa lactose hoặc giảm lactose ở trẻ sơ sinh bị dị ứng đạm sữa bò
- ❑ Triệu chứng thoáng qua tự nhiên của chứng không dung nạp lactose thứ phát thường không được nhận ra



CHẨN ĐOÁN SAI GIỮA BẤT DUNG NẠP LACTOSE VÀ DỊ ỨNG ĐẠM SỮA BÒ

Có thể dẫn đến chẩn đoán nhầm và quản lý dinh dưỡng không phù hợp

Bất dung nạp lactose và dị ứng đạm sữa bò là hai bệnh lý khác biệt rõ rệt với các cơ chế sinh lý bệnh khác nhau

CMPA – dị ứng đạm sữa bò

LI – bất dung nạp lactose

Dị ứng với đạm

Cơ thể không có khả năng tiêu hoá lactose dựa trên sự thiếu hụt enzyme lactase

Dị ứng thức ăn liên quan đến điều hoà miễn dịch

Phản ứng quá mẫn với thức ăn không liên quan đến điều hoà miễn dịch

CMPA là dị ứng thức ăn phổ biến nhất ở nữ nhi

Bất dung nạp lactose tiên phát thường không phổ biến ở nữ nhi và hiếm gặp trước 3 tuổi

Bất dung nạp lactose thứ phát có thể cùng tồn tại ở trẻ dị ứng đạm sữa bò, đối tượng đang có bệnh đường ruột kèm tiêu chảy

1. Heine RG et al. 2017
52. Koletzko S et al. 2012
53. Luyt D et al. 2014
54. Heyman MB 2006
51. Wauters L et al. 2016
55. Grimheden P et al. 2012
56. Walsh J et al. 2016

VIỆC HẠN CHẾ LACTOSE HIẾM KHI CẦN Ở NHỮNG DỊ ỨNG ĐẠM SỮA BÒ

Loại dị ứng đạm sữa bò	Cần hạn chế lactose
Dị ứng đạm sữa bò liên quan đến kháng thể trung gian IgE	Không
Bệnh lý đường ruột do đạm sữa bò	Có *
Hội chứng viêm ruột non đại tràng do đạm sữa bò	Không
Viêm trực tràng dị ứng do đạm sữa bò	Không
Trào ngược dạ dày thực quản liên quan đến dị ứng đạm sữa bò	Không
Táo bón liên quan đến dị ứng đạm sữa bò	Không
Bệnh chàm liên quan đến dị ứng đạm sữa bò	Không

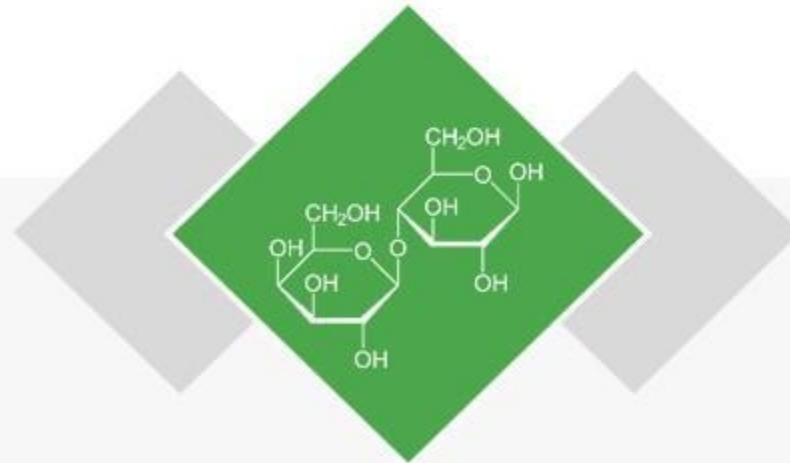
*cho đến khi cơ chế phục hồi niêm mạc ruột xảy ra ở chế độ ăn không sữa bò

LỰA CHỌN CÔNG THỨC TRONG DỊ ỨNG ĐẠM SỮA BÒ

- ❑ Đối với trẻ được nuôi bằng sữa công thức bị dị ứng đạm sữa bò qua kháng thể trung gian IgE không phản vệ, một sữa công thức đạm thủy phân hoàn toàn (eHF) **có chứa lactose** là phù hợp.
- ❑ Ở những trẻ có tiền sử phản vệ với đạm sữa bò, nên dùng sữa công thức acid amin.
- ❑ Đối với trẻ được nuôi bằng sữa công thức **bị bệnh ruột do đạm sữa bò**, sữa công thức **eHF không chứa lactose** hoặc sữa công thức acid amin được coi là lựa chọn điều trị tối ưu, tùy thuộc vào các đặc điểm lâm sàng và mức độ nghiêm trọng.
- ❑ Trong lộ trình điều trị, lactose có thể **dung nạp sau khi cơ chế sữa chữa niêm mạc ruột đạt được** thông qua chế độ ăn không có đạm sữa bò.

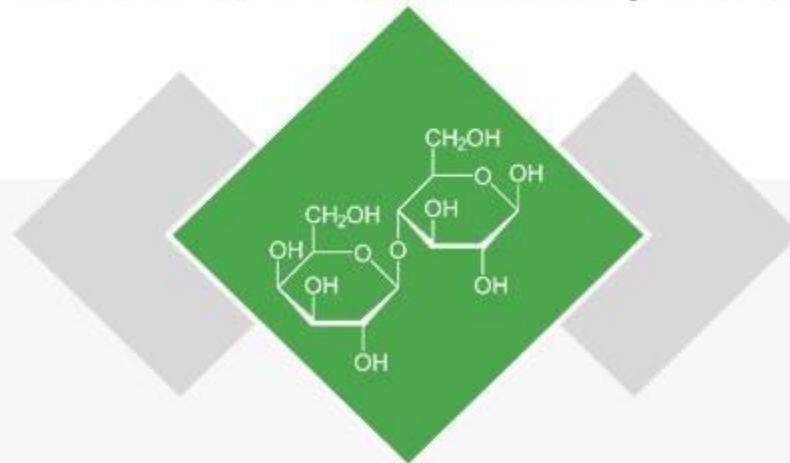
LACTOSE TRONG CÔNG THỨC ĐẠM THUYẾT PHÂN TOÀN PHẦN

- ❑ Công thức đạm thủy phân toàn phần ban đầu được thiết kế để điều trị bệnh nhân kém hấp thu
 - Thường không chứa lactose
 - Dựa trên peptid ngắn
 - Hàm lượng MCT cao
- ❑ Công thức đạm thủy phân toàn phần sau đó được sử dụng trong điều trị dị ứng đạm sữa bò
- ❑ Trong những năm gần đây, lactose được thêm vào công thức đạm thủy phân toàn phần



VAI TRÒ CỦA LACTOSE TRONG CÔNG THỨC ĐẠM THUYẾT PHÂN TOÀN PHẦN

- ❑ Công thức đạm thủy phân toàn phần là lựa chọn số 1 cho sữa công thức ở hầu hết trẻ bị dị ứng đạm sữa bò không được nuôi bằng sữa mẹ
- ❑ Hầu hết nữ nhi dị ứng đạm sữa bò đều có thể dung nạp tốt sữa công thức chứa lactose
- ❑ Chỉ chắc chắn sử dụng công thức đạm thủy phân toàn phần không có lactose nếu xảy ra bệnh lý đường ruột không dung nạp lactose thứ phát
- ❑ Có thể thận trọng sử dụng lactose sau khoảng 1-2 tháng, khi các triệu chứng đã hết và hoạt động của men lactase tại ruột non đã được phục hồi



VAI TRÒ CỦA LACTOSE TRONG CÔNG THỨC ĐẠM THUYẾT PHÂN TOÀN PHẦN – Sự hấp thu canxi

Lactose trong sữa công thức cho nhũ nhi tăng khả năng hấp thu canxi

Hấp thu canxi từ sữa công thức không lactose và có lactose

Canxi (n=18)	Sữa công thức có lactose	Sữa công thức không lactose
Intake – lượng nạp vào (mg/d)	507 ± 105	500 ± 91
Phần trăm hấp thu (%)	66.5 ± 11.9	56.2 ± 15.3 ²
Tổng hấp thu	339 ± 88	279 ± 85 ³

¹ độ lệch chuẩn trung bình ± SD

^{2,3} khác biệt có ý nghĩa ở sữa công thức chứa lactose (paired *t* test):

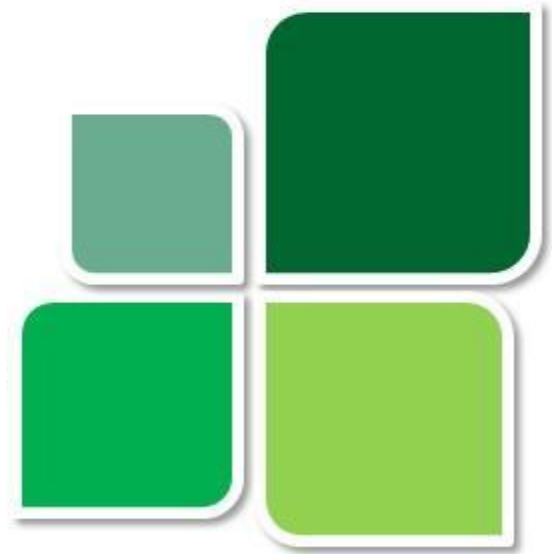
²*P* = 0.002, ³*P* = 0.006.

VAI TRÒ CỦA LACTOSE TRONG CÔNG THỨC ĐẠM THUYẾT PHÂN TOÀN PHẦN – Hệ vi sinh vật đường ruột

Lactose trong công thức đạm thủy phân hoàn toàn có một số tác dụng có lợi đối với

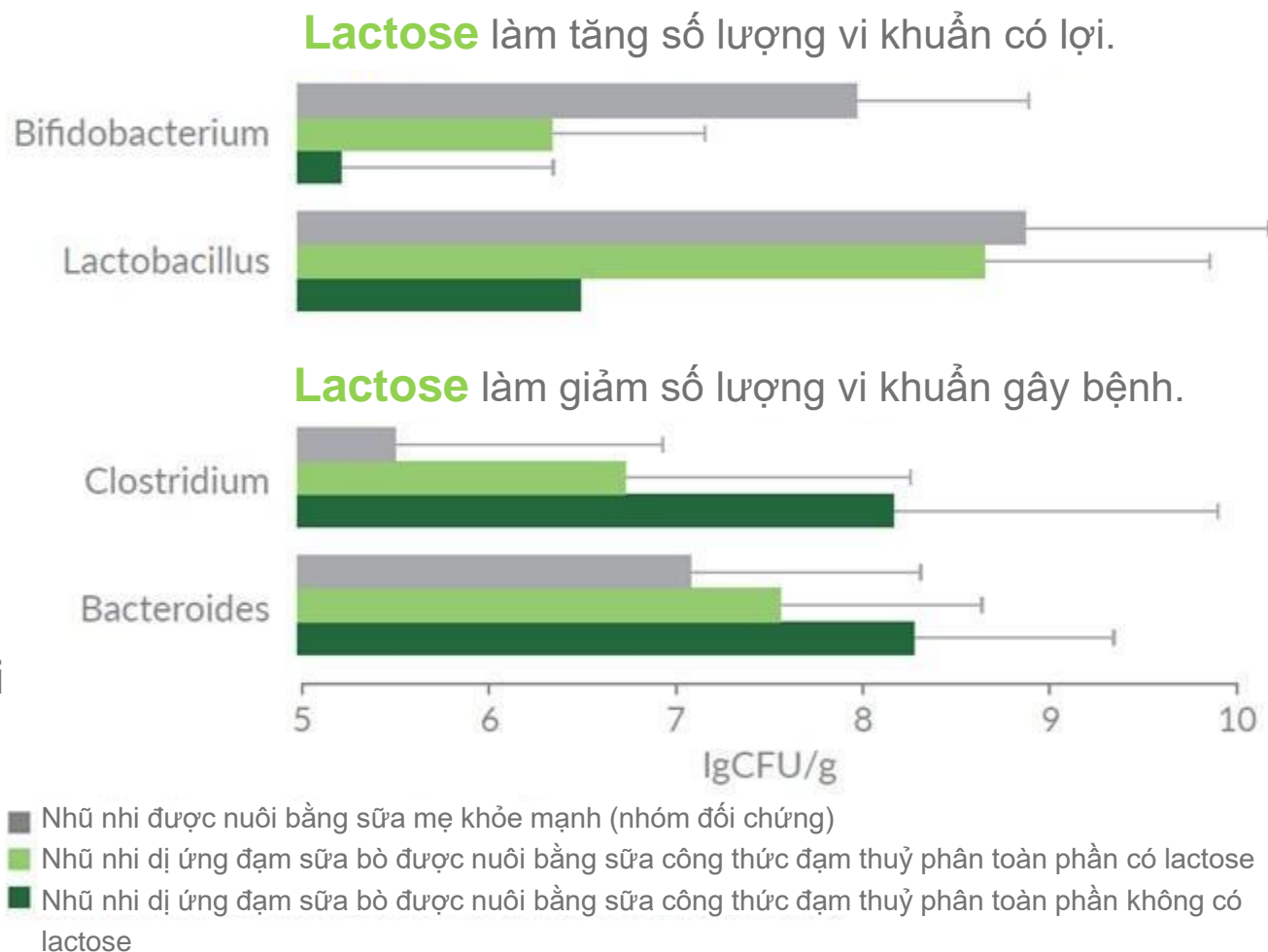
- Hệ vi sinh vật đường ruột với:
 - tăng vi khuẩn *Lactobacilli* & *Bifidobacteria*
 - giảm *Bacteroides* & *Clostridia*
- Tập chuyển hóa (metabolome) trong phân gia tăng nồng độ acid béo chuỗi ngắn (SCFA)
 - acid axetic và acid butyric

Những tác dụng prebiotic này của lactose được cho là có tác động tích cực đến sự phát triển miễn dịch sớm



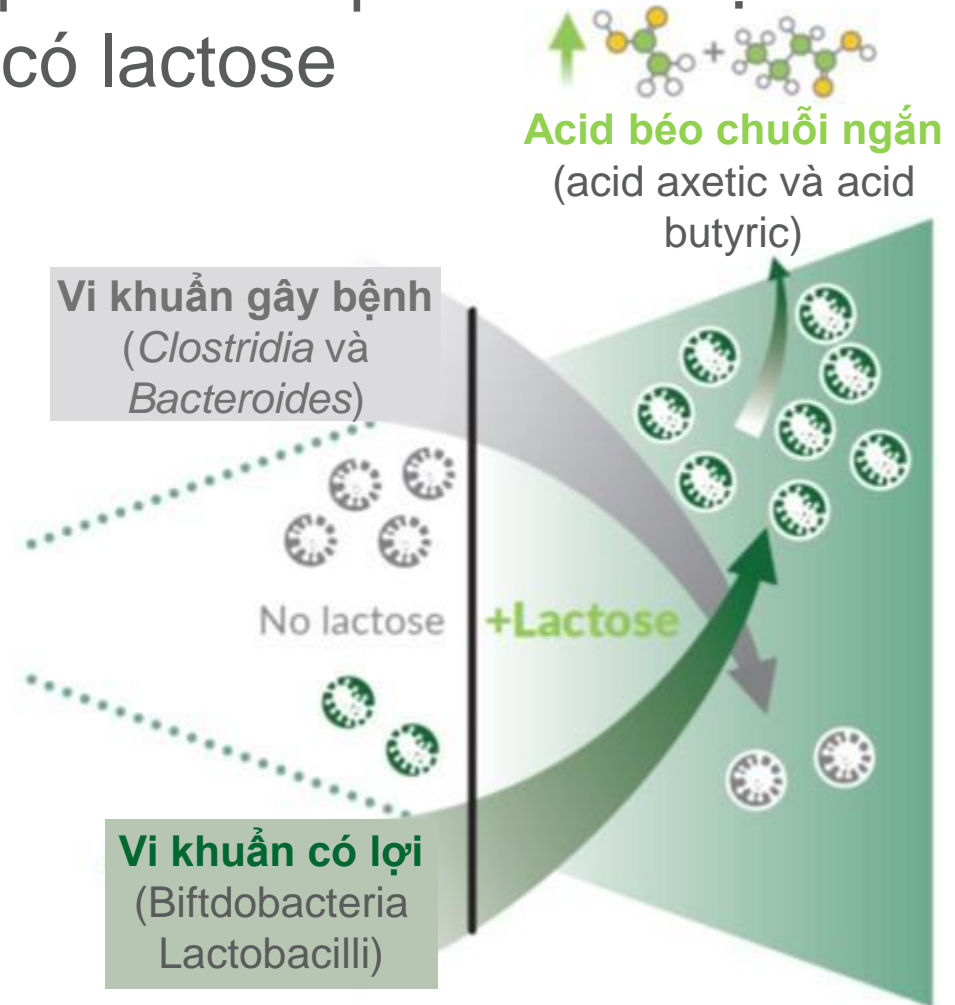
Hệ vi sinh đường ruột trong mẫu phân của nữ nhi bị dị ứng đạm sữa bò được nuôi bằng sữa công thức đạm thủy phân toàn phần có hoặc không có lactose

- Sự gia tăng có ý nghĩa vi khuẩn bifidobacteria và vi khuẩn acid lactic ($p < 0,05$) đạt đến số lượng được tìm thấy trong các nhóm đối chứng khỏe mạnh
- Gia tăng có ý nghĩa Bacteroides/clostridia ($p < 0,05$)



Acid béo chuỗi ngắn trong mẫu phân của trẻ sơ sinh có dị ứng đạm sữa bò được nuôi bằng sữa công thức đạm thủy phân toàn phần có hoặc không có lactose

- Gia tăng có ý nghĩa nồng độ của tổng acid béo chuỗi ngắn ($p < 0,03$)
- Sự khác biệt chính được tìm thấy đối với acid axetic và acid butyric.
- Lactose có tiềm năng thúc đẩy vi khuẩn sản xuất acid béo chuỗi ngắn



VAI TRÒ CỦA LACTOSE TRONG CÔNG THỨC ĐẠM THUYẾT PHÂN TOÀN PHẦN

– Lợi ích lâm sàng và miễn dịch

‘Do những tác động có lợi của lactose trên hệ vi khuẩn trong phân và tập chuyển hoá, công thức đạm thuyết phân toàn phần chứa lactose có thể đem lại lợi ích lâm sàng và miễn dịch trong điều trị nhũ nhi dị ứng đạm sữa bò’



VAI TRÒ CỦA LACTOSE TRONG CÔNG THỨC ĐẠM THUYẾT PHÂN TOÀN PHẦN - Hương vị

- ❑ Hầu hết các loại sữa công thức ít gây dị ứng đều không chứa lactose và đa số có hương vị không ngon
- ❑ Việc bổ sung lactose làm tăng nhẹ vị ngọt của sữa công thức đạm thủy phân toàn phần
 - Cải thiện cảm giác ngon miệng
 - Giảm nguy cơ ngán hương vị và từ chối dùng sữa công thức, đặc biệt ở nhũ nhi lớn hơn

TÓM TẮT

TÓM TẮT (I)

- ❑ Lactose là carbohydrate chính trong sữa mẹ.
- ❑ Để hấp thụ đường lactose cần có enzyme lactase.
- ❑ Nhũ nhi kém hấp thu lactose sinh lý.
- ❑ Việc thiếu hụt men lactase bẩm sinh là cực kỳ hiếm.
- ❑ Bất dung nạp lactose lâm sàng ở nhũ nhi thường chỉ ra một bệnh lý đường tiêu hóa tiềm ẩn.
- ❑ Biểu hiện lactase được quy định về mặt di truyền và giảm sau khi cai sữa.
- ❑ Giảm đoạn hoạt động men lactase xảy ra ở khoảng 2/3 dân số trưởng thành trên thế giới và đây là kiểu hình 'bình thường'.
- ❑ Lactose là một chất dinh dưỡng quan trọng trong sữa người và động vật có vú giúp cung cấp năng lượng, cải thiện sự hấp thụ canxi và có các đặc tính prebiotic.
- ❑ Bất dung nạp lactose là bệnh lý tiên phát không phổ biến ở trẻ em dưới 5 tuổi.
- ❑ Nguyên nhân gây ra bất dung nạp lactose ở nhũ nhi và trẻ nhỏ cần được xác định, và điều trị phù hợp với bệnh lý tiềm ẩn.

TÓM TẮT (II)

- ❑ Các nguyên nhân phổ biến nhất cho bất dung nạp thứ phát là viêm dạ dày ruột do virus, và ít phổ biến hơn là dị ứng đạm sữa bò và bệnh celiac.
- ❑ Nhũ nhi dị ứng đạm sữa bò thường dung nạp được lactose, ngoại trừ trong giai đoạn đầu điều trị bệnh đường ruột bằng sữa bò.
- ❑ Lactose cải thiện sự ngon miệng của sữa công thức dành cho nhũ nhi.

KẾT LUẬN

- ❑ Việc nhầm lẫn giữa bất dung nạp lactose và dị ứng đạm sữa bò có thể dẫn đến chẩn đoán muộn cũng như các can thiệp chế độ dinh dưỡng không phù hợp.
- ❑ Bất dung nạp lactose nguyên phát không phổ biến ở trẻ em dưới 5 tuổi.
- ❑ Các bệnh ký tiềm ẩn về đường ruột nên được xem xét ở trẻ nhỏ bị bất dung nạp lactose.
- ❑ Hạn chế lactose chỉ được yêu cầu cho đến khi bệnh lý đường ruột tiềm ẩn đã được giải quyết hoặc được điều trị.
- ❑ Dị ứng đạm sữa bò đường tiêu hóa là chẩn đoán phân biệt chính với bất dung nạp lactose ở nhũ nhi
- ❑ Hầu hết nhũ nhi mắc dị ứng đạm sữa bò có thể dung nạp lactose trong chế độ ăn uống.
- ❑ Lactose trong công thức đạm thủy phân toàn phần mang lại những lợi ích tiềm năng do tác động của prebiotic lên hệ vi sinh vật trong phân và hệ chuyển hóa.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Heine RG, AlRefaee F, Bachina P, De Leon JC, Geng L, Gong S, Madrazo JA, Ngamphaiboon J, Ong C and Rogacion JM. Lactose intolerance and gastrointestinal cow's milk allergy in infants and children – common misconceptions revisited. *World Allergy Organization Journal* 2017. DOI 10.1186/s40413-017-0173-0
2. Wojcik KY, Rechtman DJ, Lee ML, Montoya A, Medo ET. Macronutrient analysis of a nationwide sample of donor breast milk. *J Am Diet Assoc.* 2009;109:137–40.
3. Bissett DL, Anderson RL. Lactose and D-galactose metabolism in group N streptococci: presence of enzymes for both the D-galactose 1-phosphate and D-tagatose 6-phosphate pathways. *J Bacteriol.* 1974;117:318–20.
4. Bode L. Human milk oligosaccharides: every baby needs a sugar mama. *Glycobiology.* 2012;22(9):1147–62
5. Dahlqvist A. Intestinal carbohydrases of a new-born pig. *Nature.* 1961;190:31–2.
6. Dahlqvist A, Hammond JB, Crane RK, Dunphy JV, Littman A. Intestinal lactase deficiency and lactose intolerance in adults. *Preliminary Report Gastroenterology.* 1963;45:488–91.
7. Auricchio S, Rubino A, Muerset G. Intestinal glycosidase activities in the human embryo, fetus, and newborn. *Pediatrics.* 1965;35:944–54.
8. Norén O, Sjöström H. Structure, biosynthesis and regulation of lactase-phlorizin hydrolase. *Scand J Nutr.* 2001;45:156–60.
9. Antonowicz I, Lebenthal E. Developmental pattern of small intestinal enterokinase and disaccharidase activities in the human fetus. *Gastroenterology.* 1977;72:1299–303.
10. Buller HA, Van Wassenaer AG, Raghavan S, Montgomery RK, Sybicki MA, Grand RJ. New insights into lactase and glycosylceramidase activities of rat lactase-phlorizin hydrolase. *Am J Phys.* 1989;257:G616–23.
11. Hertzler SR, Savaiano DA. Colonic adaptation to daily lactose feeding in lactose maldigesters reduces lactose intolerance. *Am J Clin Nutr.* 1996;64:232–6.
12. Abrams SA, Griffin IJ, Davila PM. Calcium and zinc absorption from lactose containing and lactose-free infant formulas. *Am J Clin Nutr.* 2002;76:442–6.
13. Francavilla R, Calasso M, Calace L, Siragusa S, Ndagijimana M, Vernocchi P, Brunetti L, Mancino G, Tedeschi G, Guerzoni E, Indrio F, Laghi L, Miniello VL, Gobbetti M, De Angelis M. Effect of lactose on gut microbiota and metabolome of infants with cow's milk allergy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2012;23:420–7.
14. Grenov B, Briend A, Sanild PT, Thyman T, Rytter MH, Hother AL, Mølgaard C, Michaelsen KF. Undernourished Children and Milk Lactose. *Food Nutr Bull* 2016;37:85-99.
15. Szilagyi A *Can J Gastroenter* Redefining lactose as a conditional prebiotic. 2004;18:163-7.
16. West CE, Renz H, Jenmalm MC, Kozyrskyj AL, Allen KJ, Vuillermin P, Prescott SL, in-FLAME Microbiome Interest Group. The gut microbiota and inflammatory noncommunicable diseases: associations and potentials for gut microbiota therapies. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:3–13.

17. Bond JH, Levitt MD. Quantitative measurement of lactose absorption. *Gastroenterology*. 1976;70:1058–62.
18. Hertzler SR, Savaiano DA. Colonic adaptation to daily lactose feeding in lactose maldigesters reduces lactose intolerance. *Am J Clin Nutr*. 1996;64:232–6.
19. Harvey CB, Fox MF, Jeggo PA, Mantei N, Povey S, Swallow DM. Regional localization of the lactase-phlorizin hydrolase gene, LCT, to chromosome 2q21. *Ann Hum Genet*. 1993;57:179–85.
20. Antonowicz I, Lebenthal E. Developmental pattern of small intestinal enterokinase and disaccharidase activities in the human fetus. *Gastroenterology*. 1977;72:1299–303.
21. Buller HA, Van Wassenae AG, Raghavan S, Montgomery RK, Sybicki MA, Grand RJ. New insights into lactase and glycosylceramidase activities of rat lactase-phlorizin hydrolase. *Am J Phys*. 1989;257:G616–23.
22. Wang Y, Harvey CB, Hollox EJ, Phillips AD, Poulter M, Clay P, Walker-Smith JA, Swallow DM. The genetically programmed down-regulation of lactase in children. *Gastroenterology*. 1998;114:1230–6.
23. Bulhøes AC, Goldani HA, Oliveira FS, Matte US, Mazzuca RB, Silveira TR. Correlation between lactose absorption and the C/T-13910 and G/A-22018 mutations of the lactase-phlorizin hydrolase (LCT) gene in adult-type hypolactasia. *Braz J Med Biol Res*. 2007;40:1441–6.
24. Tishkoff SA, Reed FA, Ranciaro A, Voight BF, Babbitt CC, Silverman JS, Powell K, Mortensen HM, Hirbo JB, Osman M, Ibrahim M, Omar SA, Lema G, Nyambo TB, Ghorji J, Bumpstead S, Pritchard JK, Wray GA, Deloukas P. Convergent adaptation of human lactase persistence in Africa and Europe. *Nat Genet*. 2007;39:31–40.
25. Dzialanski Z, Barany M, Engfeldt P, Magnuson A, Olsson LA, Nilsson TK. Lactase persistence versus lactose intolerance: is there an intermediate phenotype? *Clin Biochem*. 2016;49:248–52.
26. Rasinpera H, Savilahti E, Enattah NS, Kuokkanen M, Totterman N, Lindahl H, Järvelä I, Kolho KL. A genetic test which can be used to diagnose adult-type hypolactasia in children. *Gut*. 2004;53:1571–6.
27. Simoons FJ. Primary adult lactose intolerance and the milking habit: a problem in biologic and cultural interrelations. II. A culture historical hypothesis. *Am J Dig Dis*. 1970;15:695–710.
28. Allentoft ME, Sikora M, Sjögren KG, Rasmussen S, Rasmussen M, Stenderup J, Damgaard PB, Schroeder H, Ahlström T, Vinner L, Malaspina AS, Margaryan A, Higham T, Chivall D, Lynnerup N, Harvig L, Baron J, Della Casa P, Dabrowski P, Duffy PR, Ebel AV, Epimakhov A, Frei K, Furmanek M, Galak T, Gromov A, Gronkiewicz S, Grupe G, Hajdu T, Jarysz R, Khartanovich V, Khokhlov A, Kiss V, Kolář J, Kriiska A, Lasak I, Longhi C, McGlynn G, Merkevicius A, Merkyte I, Metspalu M, Mkrtychyan R, Moiseyev V, Paja L, Palfi G, Pokutta D, Pospieszny Ł, Price TD, Saag L, Sablin M, Shishlina N, Smrčka V, Soenov VI, Szeverényi V, Tóth G, Trifanova SV, Varul L, Vicze M, Yepiskoposyan L, Zhitenev V, Orlando L, Sichevitz-Pontén T, Brunak S, Nielsen R, Kristiansen K, Willerslev E. Population genomics of Bronze Age Eurasia. *Nature*. 2015;522:167–72.

29. Wahlqvist ML. Lactose nutrition in lactase nonpersisters. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2015;24(Suppl 1):S21–5.
30. Welsh JD, Poley JR, Bhatia M, Stevenson DE. Intestinal disaccharidase activities in relation to age, race, and mucosal damage. *Gastroenterology.* 1978;75:847–55.
31. Scrimshaw NS, Murray EB. The acceptability of milk and milk products in populations with a high prevalence of lactose intolerance. *Am J Clin Nutr.* 1988;48:1079–159.
32. Hegar B, Widodo A. Lactose intolerance in Indonesian children. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2015;24(Suppl 1):S31–40.
33. Torniainen S, Freddara R, Routi T, Gijsbers C, Catassi C, Höglund P, Savilahti E, Järvelä I. Four novel mutations in the lactase gene (LCT) underlying congenital lactase deficiency (CLD). *BMC Gastroenterol.* 2009;9:8.
34. Caballero B, Solomons NW, Torun B. Fecal reducing substances and breath hydrogen excretion as indicators of carbohydrate malabsorption. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1983;2:487–90.
35. Counahan R, Walker-Smith J. Stool and urinary sugars in normal neonates. *Arch Dis Child.* 1976;51:517–20.
36. Rezaie A, Buresi M, Lembo A, Lin H, McCallum R, Rao S, Schmulson M, Valdovinos M, Zakko S, Pimentel M. Hydrogen and methane-based breath testing in gastrointestinal disorders: the north American consensus. *Am J Gastroenterol.* 2017;112:775–84.
37. Moran S, Mina A, Duque X, Anaya S, San-Martin U, Yanez P, Rodriguez-Leal G. Prevalence of lactose malabsorption in Mexican children: importance of measuring methane in expired air. *Arch Med Res.* 2013;44:291–5.
38. Medow MS, Glassman MS, Schwarz SM, Newman LJ. Respiratory methane excretion in children with lactose intolerance. *Dig Dis Sci.* 1993;38:328–32.
39. Glatstein M, Reif S, Scolnik D, Rom L, Yerushalmy-Feler A, Dali-Levy M, Cohen S. Lactose breath test in children: relationship between symptoms during the test and test results. *Am J Ther.* 2016; epub ahead of print.
40. Prasad KK, Thapa BR, Nain CK, Sharma AK, Singh K. Brush border enzyme activities in relation to histological lesion in pediatric celiac disease. *J Gastroenterol Hepatol.* 2008;23:e348–52.
41. Nieminen U, Kahri A, Savilahti E, Farkkila MA. Duodenal disaccharidase activities in the follow-up of villous atrophy in coeliac disease. *Scand J Gastroenterol.* 2001;36:507–10.
42. Asp NG, Dahlqvist A, Kuitunen P, Launiala K, Visakorpi JK. Complete deficiency of brush-border lactase in congenital lactose malabsorption. *Lancet.* 1973;2:329–30.
43. Savilahti E, Launiala K, Kuitunen P. Congenital lactase deficiency. A clinical study on 16 patients. *Arch Dis Child.* 1983;58:246–52.
44. Sanders SW, Tolman KG, Reitberg DP. Effect of a single dose of lactase on symptoms and expired hydrogen after lactose challenge in lactoseintolerant subjects. *Clin Pharm.* 1992;11:533–8.

45. Medow MS, Thek KD, Newman LJ, Berezin S, Glassman MS, Schwarz SM. Beta-galactosidase tablets in the treatment of lactose intolerance in pediatrics. *Am J Dis Child*. 1990;144:1261–4.
46. Chew F, Villar J, Solomons NW, Figueroa R. In vitro hydrolysis with a betagalactosidase for treatment of intolerance to human milk in very low birthweight infants. *Acta Paediatr Scand*. 1988;77:601–2.
47. MacGillivray S, Fahey T, McGuire W. Lactose avoidance for young children with acute diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013:CD005433.
48. Fox AT, Du Toit G, Lang A, Lack G. Food allergy as a risk factor for nutritional rickets. *Pediatr Allergy Immunol*. 2004;15:566–9.
49. Doulgeraki AE, Manousakis EM, Papadopoulos NG. Bone health assessment of food allergic children on restrictive diets: a practical guide. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2017;30:133–9.
50. Cochet B, Jung A, Griessen M, Bartholdi P, Schaller P, Donath A. Effects of lactose on intestinal calcium absorption in normal and lactase-deficient subjects. *Gastroenterology*. 1983;84:935–40.
51. Wauters L, Brown T, Venter C, Dziubak R, Meyer R, Brogan B, Walsh J, Fox AT, Shah N. Cow's milk allergy prescribing is influenced by regional and National Guidance. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016;62:765–70.
52. Koletzko S, Niggemann B, Arato A, et al. Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI Committee practical guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;55(2):221–9.
53. Luyt D, Ball H, Makawana N et al. BSACI guideline for the diagnosis and management of cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy*. 2014;44(5):642–72.
54. Heyman MB, Committee on Nutrition. Lactose intolerance in infants, children, and adolescents. *Pediatrics*. 2006;118(3):1279–86.
55. Grimheden P, Anderlid BM, Gåfväls M, Svahn J, Grahnquist L. Lactose intolerance in children is an overdiagnosed condition. Risk of missing intestinal diseases such as IBD and celiac disease. *Läkartidningen*. 2012;109:218–21.
56. Walsh J, Meyer R, Shah N, Quekett J, Fox AT. Differentiating milk allergy (IgE and non-IgE mediated) from lactose intolerance: understanding the underlying mechanisms and presentations. *Br J Gen Pract*. 2016;66:e609–11.
57. Niggemann B, von Berg A, Bollrath C, Berdel D, Schauer U, Rieger C, Haschke-Becher E, Wahn U. Safety and efficacy of a new extensively hydrolyzed formula for infants with cow's milk protein allergy. *Pediatr Allergy Immunol*. 2008;19:348–54.
58. Vandenplas Y, Steenhout P, Planoudis Y, Grathwohl D, Althera SG. Treating cow's milk protein allergy: a double-blind randomized trial comparing two extensively hydrolysed formulas with probiotics. *Acta Paediatr*. 2013;102:990–8.
59. Miraglia Del Giudice M, D'Auria E, Peroni D, Palazzo S, Radaelli G, Comberiati P, Galdo F, Maiello N, Riva E. Flavor, relative palatability and components of cow's milk hydrolysed formulas and amino acid-based formula. *Ital J Pediatr*. 2015;41:42.