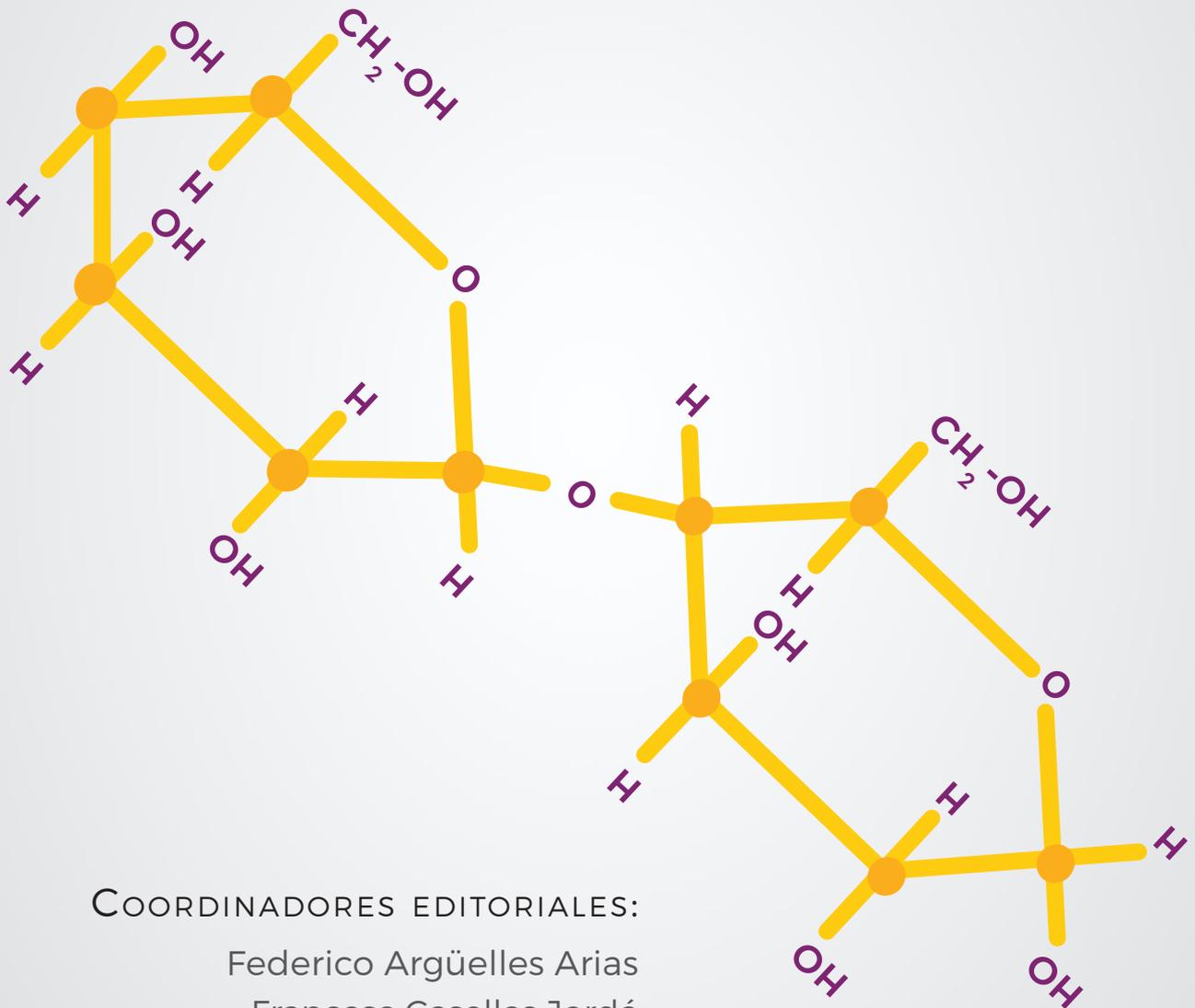


PUESTA AL DÍA EN COMÚN EN LA INTOLERANCIA A LA LACTOSA



COORDINADORES EDITORIALES:

Federico Argüelles Arias

Francesc Casellas Jordá

Publicado por:



Con el aval científico de:



Prólogo de:



PUESTA AL DÍA EN COMÚN EN LA INTOLERANCIA A LA LACTOSA

COORDINADORES EDITORIALES:

Federico Argüelles Arias

Francesc Casellas Jordá

Publicado por:



Con el aval científico de:



Prólogo de:



Primera edición

© 2017. Fundación Española del Aparato Digestivo (FEAD)

Edita

Fundación Española del Aparato Digestivo (FEAD)

ISBN: 978-84-617-6370-2

Quedan rigurosamente prohibidas, sin la autorización escrita de los titulares del Copyright, la reproducción (parcial o total), distribución, comunicación pública o transformación de esta obra, salvo excepción prevista por la ley. Diríjase a la Fundación Española del Aparato Digestivo (FEAD) (www.saludigestivo.es; 91 402 13 53) si necesita fotocopiar o escanear fragmentos de esta obra.

Índice

Listado de autores	5
Introducción	8
Prólogo	9
Capítulo 1. Productos lácteos. Tipos, obtención y procesado AUTORES: Dra. María José Ciudad Cabañas • Prof. Luis Collado Yurrita Dra. María Ángeles Cuadrado Cenzual • Marta Hernández Cabria Dr. Joaquín Martínez López	13
Capítulo 2. Beneficios de la inclusión de los lácteos en la dieta. Valor nutricional de los lácteos AUTORES: Dra. Rosa Burgos Peláez • Dr. Guillermo Cárdenas Lagranja	29
Capítulo 3. Consumo de lácteos y situaciones especiales. Pros y contras (desarrollo de cáncer, riesgo cardiovascular, peso saludable, hipertensión...) AUTORES: Dr. Santiago González Vázquez • Dr. José Alfredo Martínez Hernández	51
Capítulo 4. Intolerancia a la lactosa: definiciones y epidemiología AUTOR: Dr. Fernando Fernández Bañares	69
Capítulo 5. Reconocimiento de la intolerancia a la lactosa. La guía de los síntomas y pruebas para confirmarla AUTOR: Dr. Francesc Casellas Jordá	79
Capítulo 6. Intolerancia a la lactosa en la edad infantil AUTORA: Dra. Carmen Ribes Koninckx	94
Capítulo 7. La intolerancia a la lactosa en la práctica clínica diaria: ¿se le da importancia? AUTORES: Dr. Federico Argüelles Arias • Dra. María Pilar Rodríguez Ledo	104
Capítulo 8. Pauta terapéutica de la intolerancia a la lactosa AUTORA: Dra. Carolina Malagelada Prats	117

Capítulo 4

INTOLERANCIA A LA LACTOSA DEFINICIONES Y EPIDEMIOLOGÍA

Dr. Fernando Fernández Bañares¹

¹Médico Adjunto. Servicio de Digestivo. Hospital Universitari Mutua Terrassa. Terrassa (Barcelona).

INTRODUCCIÓN

Las principales fuentes de energía en nuestra dieta diaria son los hidratos de carbono, como el almidón, la sacarosa o la lactosa. La ruptura de las moléculas de almidón requiere la digestión preliminar de amilasas salivales y pancreáticas. Estas endoamilasas sólo escinden los enlaces α -1,4 glucosídicos. La hidrólisis final de los di- y oligosacáridos se produce por las disacaridasas, que se encuentran en la membrana del borde en cepillo de los enterocitos en el intestino delgado. Las tres principales disacaridasas intestinales son dos α -glucosidasas, la sacarosa-isomaltasa y la maltasa-glucoamilasa, y una β -galactosidasa, la lactasa (1). Con una concentración de alrededor del 5%, la lactosa es el principal glúcido de la leche de vaca, oveja y cabra (2). El consumo de leche es muy importante en la alimentación cotidiana, siendo la especie humana el único caso en el que se continúa ingiriendo tras el periodo de lactancia. Además de contener lactosa, los productos lácticos son una fuente nutricional importante de lípidos, proteínas, vitaminas y minerales, especialmente, calcio.

La digestión defectuosa de la lactosa es la intolerancia a los carbohidratos más común. Esta situación se debe a la deficiencia de lactasa, ya que para ser digerida y posteriormente absorbida es necesario que la lactosa sea hidrolizada en sus monosacáridos constituyentes, galactosa y glucosa.

La llegada de una fracción de lactosa no digerida al colon, produce su fermentación por la flora bacteriana colónica con producción de lactato, ácidos grasos volátiles y gases (hidrógeno, metano, dióxido de carbono) (2). Si la carga osmótica intraluminal por la presencia de lactosa no hidrolizada es excesiva, tiene lugar una malabsorción con sintomatología digestiva: distensión o dolor abdominal, flatulencia excesiva e incluso diarrea osmótica al sobrepasar la capacidad de reabsorción de la mucosa intestinal.

En este capítulo se definen conceptos clave para poder entender las diversas formas de malabsorción de lactosa y qué es la intolerancia a la lactosa. Además, se describen los datos epidemiológicos a nivel mundial de este frecuente rasgo, que por su incidencia de hasta el 90-100% en muchas poblaciones, no debería de ser considerada como una enfermedad.

HIPOLACTASIA

Como ya se ha mencionado, la lactasa hidroliza el disacárido lactosa en glucosa y galactosa. Existen dos tipos de déficit primario de lactasa: a) uno conocido como alactasia congénita, entidad rara que consiste en un error congénito en el desarrollo de la lactasa del borde en cepillo de las vellosidades intestinales, y b) el déficit de lactasa propio de niños mayores y adultos. Este último se produce en la mayoría de la población mundial, y es la lactosa, el hidrato de carbono que con mayor frecuencia es mal absorbido por la población sana. Por otro lado, las formas secundarias de hipolactasia (como las que se observan en la enfermedad celíaca, la malnutrición, en diferentes infecciones del intestino delgado, etc.) deben diferenciarse con claridad de las formas primarias.

DÉFICIT PRIMARIO CONGÉNITO DE LACTASA

Es una entidad rara que se hereda de forma autosómica recesiva, con una incidencia de 1:60.000 (3, 4). En los primeros días de vida, al iniciarse la ingesta de leche, se produce una diarrea acuosa profusa grave, seguida de deshidratación, acidosis y pérdida de peso, que desaparece al eliminar la lactosa de la dieta. En esta entidad existe una ausencia total de actividad lactasa en las vellosidades intestinales, mientras que el aspecto histológico de la mucosa es normal.

Esta enfermedad debe diferenciarse de la deficiencia de lactasa que se produce en los bebés prematuros. En este tipo de déficit de lactosa el parto se produce antes de que la enzima lactasa se desarrolle de forma óptima (5). En comparación con los niños nacidos a término, los fetos humanos presentan una actividad de lactasa de alrededor del 30% a las 26-34 semanas de gestación, que aumenta al 70% a las 35-38 semanas. Por lo tanto, los recién nacidos prematuros con menos de 34 semanas de gestación sufren malabsorción de lactosa durante el primer mes de vida. La valoración de la capacidad de absorber lactosa después de unos meses de vida permitirá distinguir esta forma de malabsorción de lactosa transitoria del déficit primario congénito de lactasa.

Asimismo, la malabsorción congénita de glucosa-galactosa puede confundirse con el déficit congénito de lactasa, ya que estos dos azúcares son los constituyentes de la lactosa. Sin embargo, en esta última la absorción de glucosa o galactosa por separado es normal.

Recientemente se han descrito varias mutaciones del gen LCT (gen lactasa) responsable de esta entidad (4). Por tanto, es de esperar que en un futuro próximo sea posible realizar el diagnóstico genético de esta enfermedad, así como la identificación de portadores del gen.

DÉFICIT PRIMARIO ADQUIRIDO DE LACTASA

En esta entidad las concentraciones de lactasa aumentan al nacer, pero se produce una disminución progresiva determinada genéticamente. Esta disminución de las concentraciones de lactasa es independiente de la ingesta de leche, y puede producirse aunque se ingieran grandes cantidades de leche de forma continuada. La capacidad para mantener concentraciones de lactasa durante toda la vida como en la infancia se hereda a través de un gen único, autosómico recesivo, localizado en el cromosoma 2. Recientemente se ha identificado un polimorfismo en un único nucleótido en el gen de la lactasa (lactasa-florizín hidrolasa) localizado en el cromosoma 2q21-22 que muestra una total asociación con el rasgo de persistencia/no persistencia de lactasa (6). Se describió que el genotipo C/C-13910 se asocia con el déficit primario adquirido de lactasa (actividad lactasa <10 U/g de proteína) y los genotipos C/T-13910 y T/T-13910 con la persistencia de lactasa. Se ha observado que estos tres genotipos se relacionan a la perfección con el nivel de actividad de lactasa en las muestras de intestino delgado en poblaciones de origen europeo. Posteriormente, se han detectado otros genotipos asociados con la no persistencia de lactasa en poblaciones africanas y asiáticas.

CAPÍTULO 4. INTOLERANCIA A LA LACTOSA

La terminología utilizada en este contexto puede ser motivo de confusión y, por eso, a continuación se definen algunos conceptos importantes (Tabla 1) (7-10):

Tabla 1. Definiciones de los términos relacionados con la intolerancia a la lactosa

Término	Interpretación
Lactasa persistente	Rasgo genético dominante en adultos con capacidad mantenida de digerir la lactosa en la edad adulta.
Lactasa no persistente	Disminución natural de la actividad lactasa hasta <10 U/g de tejido que deja al adulto con una capacidad mínima de digerir la lactosa.
Déficit de lactasa	Reducción de la actividad enzimática de la lactasa intestinal secundaria a un déficit genético o a cualquier causa secundaria (enteropatías).
Malabsorción/maldigestión de lactosa	Incapacidad de digerir la lactosa debido a causas primarias o secundarias, ocasionando que la lactosa no digerida llegue al colon.
Intolerancia a la lactosa	Síntomas después de la ingesta de lactosa en forma de flatulencia, gas, hinchazón, retortijones, diarrea y, raramente, vómitos. Actualmente se considera que estos síntomas no deben de aparecer cuando se intercambia la lactosa por un placebo inerte en una prueba doble-ciego.

Hipolactasia del tipo adulto

El déficit primario adquirido de lactasa también se denomina hipolactasia de tipo adulto o déficit de lactasa hereditario.

Lactasa persistente

Esta situación se caracteriza por mantener la capacidad de expresar la enzima lactasa durante la vida adulta y, por tanto, de digerir sin problemas, la lactosa (Tabla 1).

Lactasa no persistente

Se utilizan los términos «restricción o no persistencia de lactasa» para referirse a la presencia de una capacidad baja para digerir la lactosa en el adulto.

Intolerancia a la lactosa

Población lactasa no persistente o hipolactásica que presenta sintomatología digestiva por la ingesta de leche o lácticos. Pueden presentar síntomas con la ingesta de pequeñas cantidades de lactosa.

El término «malabsorción de lactosa» significa que la lactosa no es absorbida, mientras que «intolerancia a la lactosa» se refiere a la aparición de síntomas clínicos originados por su malabsorción. Ya que no todos los pacientes con malabsorción de lactosa presentan síntomas, el término «intolerancia a la lactosa» no es sinónimo de «hipolactasia» o de «malabsorción de lactosa».

Los adultos con deficiencia de lactasa suelen mantener entre un 10 y un 30% de la actividad lactasa intestinal y desarrollar síntomas solo cuando ingieren suficiente lactosa como para sobrepasar los mecanismos compensadores del colon. Cuando la lactosa mal absorbida alcanza el colon, es fermentada por las bacterias colónicas y se producen ácidos grasos de cadena corta (principalmente acetato, propionato y butirato) y gas (hidrógeno, dióxido de carbono y, en algunos sujetos, metano) (2). La aparición de diarrea o síntomas de flatulencia depende en parte del equilibrio entre la producción y la eliminación de estos productos de la fermentación. Los ácidos grasos de cadena corta se absorben rápidamente en la mucosa colónica, favorecen la absorción concomitante de agua y electrolitos y son un importante fuel energético para el colonocito y el organismo. La lactosa malabsorbida, por otro lado, actúa como prebiótico favoreciendo el crecimiento de especies bacterianas beneficiosas para el ser humano (2).

Se produce diarrea solo en determinadas circunstancias (11): a) si la velocidad de llegada de la lactosa al colon supera la velocidad de fermentación bacteriana de este azúcar, lo que origina una sobrecarga osmótica en el colon y la aparición de diarrea; b) si la capacidad de fermentación bacteriana en el colon está disminuida (p. ej., tras el uso de antibióticos de amplio espectro), lo que ocasiona una menor producción de ácidos grasos de cadena corta y, por tanto, una menor capacidad de absorber agua y electrolitos, y c) si existe una disminución en la absorción de los ácidos grasos de cadena corta, como ocurre en las enfermedades inflamatorias del colon. Por otro lado, los gases producidos por la fermentación son consumidos por las mismas bacterias o son absorbidos, y pasan al torrente circulatorio. Por todo ello, se pueden absorber mal pequeñas cantidades de lactosa sin presentar síntomas de intolerancia. Cantidades de lactosa entre 0,5 y 7 g no inducen síntomas en la mayoría de los individuos con malabsorción de lactosa (10). Así mismo, se ha sugerido que los síntomas originados por la malabsorción de lactosa no representen un impedimento para la ingesta de una dieta con leche y derivados lácticos que proporcionen 1.500 mg/día de calcio, si estos productos lácticos se distribuyen entre las tres comidas del día y se administran parcialmente en forma de yogurt y queso (34 g lactosa/día).

La mayoría de las personas con «malabsorción de la lactosa» no tienen «intolerancia a la lactosa» (10,12-13). Por otro lado, muchas personas que piensan que son intolerantes a la lactosa no

CAPÍTULO 4. INTOLERANCIA A LA LACTOSA

tienen problemas de absorción de la lactosa (ver más adelante el concepto de intolerancia subjetiva a la lactosa). Así mismo, muchas personas con intolerancia a la lactosa, real o percibida, evitan los productos lácteos e ingieren cantidades inadecuadas de calcio y vitamina D, con efectos perjudiciales para la salud. Sin embargo, la mayoría de los intolerantes a la lactosa no necesitan eliminar el consumo de productos lácteos por completo.

Intolerancia a la lactosa subjetiva

Se puede definir como aquella situación en la cual la persona decide de forma subjetiva atribuir sus molestias digestivas a la lactosa restringiendo su consumo de forma no justificada (9). En este sentido, es importante el resultado de las pruebas diagnósticas para identificar correctamente el origen de los síntomas.

DÉFICIT SECUNDARIO DE LACTASA

La deficiencia de lactasa puede ser una complicación de numerosas enfermedades del intestino delgado como la enfermedad celíaca, gastroenteritis infecciosas (víricas, bacterianas o por protozoos), presencia de malnutrición grave, o secundaria al uso de fármacos (quimioterapia). La lactasa parece ser más susceptible que otras disacaridasas, aunque, cuando la enfermedad de la mucosa intestinal es grave, se produce una reducción global de toda la actividad enzimática del borde en cepillo enterocitario. La recuperación de la enfermedad intestinal conlleva un aumento de la actividad enzimática, aunque a veces puede retrasarse semanas e incluso meses.

EPIDEMIOLOGÍA DE LA INTOLERANCIA A LA LACTOSA

La prevalencia de la intolerancia a la lactosa no puede estimarse a partir de los datos disponibles. Los estudios relevantes utilizan la definición de malabsorción de lactosa en lugar de una definición precisa y adecuada de intolerancia a la lactosa y, en general, no evalúan muestras representativas de la población. Hay estudios que evalúan la intolerancia a la lactosa en base al autodiagnóstico, proporcionando una visión limitada debido a que los autodiagnósticos no fueron confirmados por pruebas de malabsorción de lactosa, y los síntomas que se observan en la verdadera intolerancia a la lactosa pueden ser el resultado de otras condiciones, incluyendo el síndrome de intestino irritable. Algunos estudios evalúan sólo la predisposición genética para presentar hipolactasia (lactasa no-persistencia), sin evaluar si existe malabsorción de lactosa o intolerancia.

A pesar de las limitaciones de los estudios disponibles, un reciente análisis sistemático de los estudios en EE.UU. sugiere varias observaciones notables (14). En primer lugar, la intolerancia

PUESTA AL DÍA EN COMÚN EN LA INTOLERANCIA A LA LACTOSA

a la lactosa determinada por el autodiagnóstico o la sobrecarga de lactosa no a ciegas, es menos frecuente en todos los grupos étnicos que la frecuencia de malabsorción determinada por pruebas de aliento de hidrógeno o por la no-persistencia de lactasa determinada por biopsia o pruebas genéticas. En segundo lugar, la intolerancia a la lactosa, malabsorción de lactosa y lactasa no-persistencia varía en los diferentes grupos raciales y étnicos, con la ocurrencia más baja descrita en americanos de origen europeo y una mayor ocurrencia (aunque variable) en afroamericanos, hispanoamericanos y americanos de origen asiático y nativos americanos. Por último, la intolerancia a la lactosa estudiada con la sobrecarga de lactosa no a ciegas y la malabsorción de lactosa es baja en niños pequeños, pero aumenta con la edad. En los niños menores de 6 años, la malabsorción de lactosa fue baja y alcanzó su punto máximo entre los 10 y 16 años de edad. Existe escasa evidencia que sugiera que la intolerancia a la lactosa aumenta en las personas de edad. Estas tendencias deben ser verificadas por estudios poblacionales representativos utilizando una definición de intolerancia a la lactosa adecuada.

Teniendo en cuenta estas consideraciones, la prevalencia de hipolactasia primaria del tipo adulto varía de menos del 5% a casi el 100% entre diferentes poblaciones (15,16), pero se considera que en todo el mundo, alrededor de dos tercios de la población adulta se ve afectada. La prevalencia más alta, entre 90 y 100%, se ha detectado en los indios americanos y los asiáticos y hasta el 80% de los negros, árabes y latinos, mientras que la prevalencia más baja se detecta en el noroeste de Europa (15). En España existen datos que sugieren una incidencia de hipolactasia de alrededor del 35% de la población adulta sana (17-19). Estas cifras situarían España en la zona de prevalencia intermedia, similar a otros países mediterráneos, y por encima de los países del norte de Europa, en los que la prevalencia oscila entre el 0 y el 10%.

CONSIDERACIONES EVOLUTIVAS E HISTÓRICAS

El advenimiento de la cultura de la producción lechera a raíz de la revolución agrícola hace unos 10.000 años, sea a través de la migración, los asentamientos, la escasez de alimentos o de las condiciones climáticas locales, se ha considerado como un factor clave para la persistencia de la lactasa más allá del destete (10, 20). Basados en un modelo de simulación que ha integrado datos genéticos y arqueológicos, se estima que la persistencia de lactasa co-evolucionó con la industria lechera hace alrededor de 7.500 años en Europa central. Sin embargo, se ha descrito una frecuencia baja de los polimorfismos genéticos asociados a la persistencia de lactasa en europeos de la Edad de Bronce (alrededor de 2.900-2.400 a. C.), lo que indica un inicio más reciente de la selección positiva (21, 22). El ganado y el consumo de productos lácticos se propagaron por Europa con la transición neolítica, y finalmente llegaron a Europa central y occidental después de 5.500 a. C., y al norte de Europa hacia el 4.100 a. C. (23). Parece probable que exista una base de selección genética para tener o no tener 'intolerancia a la lactosa'. Se piensa que las personas cuyos antepasados habían sido ganaderos 'evolucionaron' durante un período de tiempo relativamente corto para aprovechar mejor la leche. Esta hipótesis se ha convertido en el paradigma aceptado (24, 25).

CAPÍTULO 4. INTOLERANCIA A LA LACTOSA

Estas observaciones sugieren que la persistencia de lactasa es bastante novedosa en la historia de los seres humanos y probablemente consecuencia de la adaptación a circunstancias particulares. Para la mayoría de la población mundial actual, la lactasa no persistencia es la norma y la mayoría de estas personas toleran $\geq 9-12$ g (equivalente a 200 ml o 1 vaso de leche). Actualmente, el comercio, la innovación de productos, la propaganda de una mejor salud y la seguridad alimentaria desafían el consumo de lácticos sin una clara comprensión de la fisiología de la malabsorción de lactosa, y recomiendan sin fundamento la realización de dietas sin lácticos (10).

BIBLIOGRAFÍA

1. Naim H. Y., Sterchi E. E., Lentze M. J. *Biosynthesis and maturation of lactase-phlorizin hydrolase in the human small intestinal epithelial cells*. *Biochem J* 1987; 241: 427-34.
2. Venema K. *Intestinal fermentation of lactose and prebiotic lactose derivatives, including human milk oligosaccharides*. *International Dairy Journal* 2012; 22: 123-40.
3. Kuokkanen M., Kokkonen J., Enattah N. S., et al. *Mutations in the translated region of the lactase gene (LCT) underlie congenital lactase deficiency*. *Am J Hum Genet* 2006; 78: 339-44.
4. Robayo-Torres C. C., Nichols B. L. *Molecular differentiation of congenital lactase deficiency from adult-type hypolactasia*. *Nutr Rev* 2007; 65: 95-8.
5. Heyman M. B. *Lactose intolerance in infants, children, and adolescents*. *Pediatrics* 2006; 118: 1279-86.
6. Kuokkanen M., Enattah N. S., Oksanen A., et al. *Transcriptional regulation of the lactase-phlorizinhydrolase gene by polymorphisms associated with adult-type hypolactasia*. *Gut* 2003; 52: 647-52.
7. Vesa T. H., Marteau P., Korpela R. *Lactose intolerance*. *J Am Coll Nutr* 2000; 19: 165S-75S.
8. Sahi T. *Hypolactasia and lactase persistence. Historical review and the terminology*. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1994; 202: 1-6.
9. Fernández-Bañares F. *Reliability of symptom analysis during carbohydrate hydrogen-breath tests*. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2012; 15: 494-8.
10. Lukito W., Malik S. G., Surono I. S. et al. *From 'lactose intolerance' to 'lactose nutrition'*. *Asia Pac J Clin Nutr* 2015; 24 (Suppl 1): S1-8.
11. Caspary W. F. *Diarrhoea associated with carbohydrate malabsorption*. *Clin Gastroenterol* 1986; 15: 631-55.
12. Lomer M. C. E., Parkes G. C., Sanderson J. D. *Review article: lactose intolerance in clinical practice - myths and realities*. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27: 93-103.
13. Usai-Satta P., Scarpa M., Oppia F. et al. *Lactose malabsorption and intolerance: What should be the best clinical management?* *World J Gastrointest Pharmacol* 2012; 3: 29-33.
14. Suchy F. J., Brannon P. M., Carpenter T. O., et al. *National Institutes of Health Consensus Development Conference: Lactose Intolerance and Health*. *Ann Intern Med* 2010; 152: 792-6.
15. Sahi T. *Genetics and epidemiology of adult-type hypolactasia*. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1994; 202: 7-20.
16. Rao D. R., Bello H., Warren A. P., et al. *Prevalence of lactose maldigestion. Influence and interaction of age, race, and sex*. *Dig Dis Sci* 1994; 39: 1519-24.
17. Leis R., Tojo R., Pavón P., et al. *Prevalence of lactose malabsorption in Galicia*. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997; 25: 296-300.

18. Enattah N. S., Trudeau A., Pimenoff V., et al. *Evidence of still-ongoing convergence evolution of the lactase persistence T-13910 alleles in humans.* Am J Hum Genet 2007; 81: 615-25.
19. Fernández-Bañares F., Esteve-Pardo M., de León R., et al. *Sugar malabsorption in functional bowel disease: clinical implications.* Am J Gastroenterol 1993; 88: 2044-50.
20. Silanikove N., Leitner G., Merin U. *The interrelationships between lactose intolerance and the modern dairy industry: Global perspectives in evolutionary and historical backgrounds.* Nutrients 2015; 7: 7312-31.
21. Hollox E. J., Poulter M., Zvarik M., et al. *Lactase haplotype diversity in the Old World.* Am J Hum Genet 2001; 68: 160-72.
22. Plantinga T. S., Alonso S., Izagirre N., et al. *Low prevalence of lactase persistence in Neolithic South-West Europe.* Eur J Hum Genet 2012; 20: 778-82.
23. Scheu A., Powell A., Bollongino R., et al. *The genetic prehistory of domesticated cattle from their origin to the spread across Europe.* BMC Genet 2015; 16: 54.
24. Hollox E. *Evolutionary genetics: genetics of lactase persistence--fresh lessons in the history of milk drinking.* Eur J Hum Genet 2005; 13: 267-9.
25. Simoons F. J. *Primary adult lactose intolerance and the milking habit: A problem in biologic and cultural interrelations.* Am J Dig Dis 1970; 15: 695-710.