

Bases conceptuales del diagnóstico de intolerancia a lactosa, hipolactasia y mala digestión de lactosa

Conceptual basis of the diagnosis of lactose intolerance, hypolactasia and lactose maldigestion

Daniel Villanueva Torregrosa¹, Evelyn Mendoza Torres²,
Lourdes Varela Prieto³, José Villarreal Camacho⁴

Resumen

Se revisa la fisiopatología de hipolactasia, mala digestión de lactosa e intolerancia a lactosa para aclarar confusiones conceptuales y puntualizar diagnósticos. La lactasa es la enzima que digiere la lactosa de la leche, liberando galactosa y glucosa. En adultos con fenotipo Hipolactasia Primaria Tipo Adulto (No persistencia de Lactasa), la actividad enzimática es el 10 % de la máxima, propia de la infancia; en los de fenotipo Persistencia de Lactasa se mantiene elevada. En europeos, los fenotipos están estrechamente asociados al polimorfismo C/T-13910; por consiguiente, su genotipificación constituye prueba diagnóstica; no así en caribeños colombianos por presentar moderada asociación. El diagnóstico directo de hipolactasia/persistencia es el enzimático; un índice lactasa/sacarasa < 0,3 indica hipolactasia. Mala digestión de lactosa, la incapacidad de digerir cierta cantidad, se evalúa con la prueba de hidrógeno en el aliento o con la de tolerancia a lactosa, las cuales permiten inferir si el sujeto es probable persistente (digestor) o probable hipolactásico (mal digestor). Intolerancia a lactosa es el síndrome clínico digestivo que, tras ingerirla, puede sobrevenir por causa de hipolactasia o de mala absorción de glucosa-galactosa; se diagnostica si al excluir la leche de la dieta durante dos semanas el cuadro desaparece y luego, al restituirla, reaparece. Mala absorción de lactosa es una irrealidad fisiológica porque la lactosa no se absorbe. No existe sinonimia entre hipolactasia, mala digestión de lactosa e intolerancia a lactosa. Son estados fisiopatológicos diferentes, no siempre asociados entre sí. La comprensión de la identidad conceptual de cada uno es fundamental para diagnosticarlos acertadamente.

Palabras clave: hipolactasia, persistencia de lactasa, mala digestión de lactosa, intolerancia a lactosa, lactasa.

¹M.Sc., D.Sc. Docente investigador del Programa de Medicina Universidad Libre seccional Barranquilla (Colombia).

² M.Sc. Docente investigadora del Programa de Medicina Universidad Libre seccional Barranquilla (Colombia).

³ M.Sc. Docente del Programa de Medicina Universidad Libre seccional Barranquilla (Colombia).

⁴ M.Sc. Docente investigador . Universidad Libre seccional Barranquilla (Colombia).

del Programa de Medicina y director de GRUBIOPAT.

Correspondencia: Daniel Villanueva Torregrosa. Universidad Libre seccional Barranquilla, Facultad de Ciencias de la Salud. Km 7, carretera a Puerto Colombia. Barranquilla (Colombia).

Tel: 3673800 Ext: 242; Fax: 3599782. danielvillanueva@unilibrebaq.edu.co

danvito@hotmail.com

Fecha de recepción: 17 de junio de 2014
Fecha de aceptación: 8 de septiembre de 2014

Salud Uninorte

Vol. 31, N° 1, 2015
ISSN 0120-5552

<http://dx.doi.org/10.14482/sun.30.1.4309>

Abstract

The pathophysiology of hypolactasia, lactose maldigestion and lactose intolerance are reviewed to clarify conceptual confusions and convey precise diagnoses.

Lactase is the enzyme that helps to digest milk lactose, releasing galactose and glucose. While in adults with primary adult-type hypolactasia phenotype, the enzyme activity reaches 10% of the maximum observed in childhood, in individuals with lactase persistence phenotype, the activity remains high. In Europeans, phenotypes are closely associated with C/T-13910 polymorphism; therefore, genotyping may be used as a diagnostic test. However, this is not possible in Colombian Caribbean population due to the existence of moderate association genotype-phenotype. The direct diagnosis of hypolactasia/persistence consists of an enzymatic method; a lactase/sacarase index < 0.3 indicates hypolactasia. Lactose maldigestion, the inability to digest a certain amount of lactose, is evaluated through application of either breath hydrogen or a lactose intolerance test, which allow to infer whether the individual might be a lactase persistent (digester) or hypolactasic (maldigester). Lactose intolerance is the clinical digestive syndrome that may appear following ingestion of lactose, due to hypolactasia or to glucose-galactose malabsorption. A subject is considered to be intolerant to lactose when symptoms disappear as milk is excluded from the diet for two weeks, and reappear upon its restoration as part of his diet. "Lactose malabsorption" is a physiological misnomer because lactose is not absorbed as such. Hypolactasia, lactose maldigestion and lactose intolerance are not synonyms. They involve different pathophysiological states, which are not always associated with each other. Understanding each of these three concepts is critical for a correct diagnosis.

Keywords: hypolactasia, lactase persistence, lactose maldigestion, lactose intolerance, lactase.

INTRODUCCIÓN

En la naturaleza, la leche de los mamíferos, excepto la de los pinnípedos (foca, morsa), es la única fuente de lactosa (1).

La lactosa no es absorbida en la mucosa intestinal; se absorben sus dos monosacáridos constituyentes (galactosa y glucosa), cuando son liberados por la acción digestiva de la enzima *lactasa* al hidrolizar, principalmente en el yeyuno, el enlace b-glicosídico que los une (2-4).

La actividad de la enzima es máxima durante la infancia; pero durante la adultez persiste elevada solo en individuos con *fenotipo persistencia de lactasa*, una tercera parte de la humanidad. En las dos terceras partes restantes, a partir del destete y con programación

genética ocurre una progresiva disminución de la actividad de la enzima hasta alcanzar en la adultez solo el 10 % en relación con la de la infancia; estos individuos presentan el fenotipo *no persistencia de lactasa*, también llamado *hipolactasia primaria tipo adulto (HPTA)* (5 -7).

La capacidad de un individuo para digerir la lactosa se evalúa mediante pruebas bioquímicas que, tras la ingestión del azúcar, permiten establecer si ocurre *digestión* o *mala digestión*; en este último caso se infiere que la capacidad enzimática del sujeto es insuficiente para digerir la dosis de la prueba y, por lo tanto, se le clasifica como maldigestor (8,9).

La lactosa no digerida en el yeyuno hace tránsito hacia el intestino grueso, donde la flora bacteriana colónica puede fermentarla, produciendo ácidos, gases y toxinas que, en

conjunto, desencadenan un cuadro clínico fastidioso, caracterizado por manifestaciones gastrointestinales, tales como distensión y dolor abdominal, flatulencia, náuseas y diarrea, las cuales constituyen el síndrome denominado *intolerancia a la lactosa* (10-12). El intolerante elude el fastidio del cuadro rechazando la ingesta láctea; así se priva de nutrientes como vitaminas, fósforo y calcio, este último indispensable para el metabolismo óseo (13-15).

El diagnóstico acertado de intolerancia a la lactosa constituye una necesidad en la práctica médica por la aversión a la leche, la frecuencia del cuadro, la incomodidad que produce y por el traslapamiento de sus síntomas con los de algunas enfermedades gastrointestinales (16-18). Sin embargo, existen inconsistencias diagnósticas originadas por la confusión conceptual entre “malabsorción de lactosa”, *hipolactasia*, *mala digestión de lactosa* e *intolerancia a lactosa*. Este nombre es usado incorrectamente como sinónimo de los anteriores.

Este problema, identificado en la literatura (19-23), se aborda en este artículo. Se hace una revisión de los conceptos y se enfatizan las bases moleculares de su fisiopatología y métodos diagnósticos para mostrar la identidad de cada estado fisiopatológico.

CARACTERÍSTICAS DE LA LACTASA INTESTINAL

La enzima es codificada por el gen lactasa, LCT, localizado en la posición 21 del brazo largo del cromosoma 2 (2q21) (24). El gen LCT, con un tamaño de 50 kb y 17 exones (25), solo se expresa en células del borde en cepillo de la mucosa del intestino delgado, mayoritariamente en el yeyuno medio, donde la enzima se ancla en la membrana

de los enterocitos de las microvellosidades, mirando hacia la luz intestinal (26). Por este detalle se le singulariza con el nombre de “lactasa intestinal”.

El producto inicial de la expresión del gen es un zimógeno de 220 kD, que luego de clivaje proteolítico y glicosilación se convierte al final en una enzima bifuncional, ya que tiene dos sitios activos en la única cadena polipeptídica de 150 kD (27,28). Las dos actividades enzimáticas son: la Lactasa (EC.3.2.1.108), para hidrolizar lactosa; y la Hidrolasa de Floricina (EC. 3.2.1.62), para hidrolizar cerebrósidos (glicosfingolípidos). El nombre completo de la molécula en español es Lactasa-Florición Hidrolasa, en inglés: Lactase-Phlorizin Hydrolase (LPH); sin embargo, el nombre usado comúnmente es lactasa (en inglés “lactase”).

Sus características bioquímicas fueron dilucidadas por Lau HK (29), así: su pH óptimo es 6,0; su Km para la lactosa es 20 mM; su Vmax es 20 U/mg de proteína (1 U = 1 micromol/min); es una b-Galactosidasa con especificidad restringida para la galactosa y el enlace b-glicosídico, pero flexible para el aglicón. Por esto, aunque su sustrato fisiológico es la lactosa, hidroliza otros b-galactósidos, como los análogos de lactosa Galactosil-Xilosa, Lactulosa, Lactitol y 3-metil-Lactosa (figura 1). Es diferente de las b-Galactosidasas de microorganismos y de otras b-Galactosidasas humanas; pero en humanos es igual tanto en individuos hipolactásicos como en individuos lactasa-persistentes (25).

FISIOPATOLOGÍA DE LA DEFICIENCIA DE LACTASA

En 1963, Dahlqvist et al. (30) y Auricchio et al. (31), investigando independientemente, al encontrar baja actividad lactasa intestinal en adultos sanos cuya historia clínica no

reflejaba alactasia congénita, concluyeron que se trataba de una “deficiencia de lactasa” surgida después del nacimiento. Hoy, la denominación aplica tanto para la ausencia de la actividad enzimática (Alactasia) como para su disminución, que puede ser primaria (HPTA) o secundaria (32, 33).

Alactasia

La alactasia congénita es considerada la verdadera deficiencia de lactasa por tratarse de un error innato de metabolismo. Clínicamente se caracteriza por la aparición de un cuadro consistente en diarrea acuosa, deshidratación y pérdida de peso, en el neonato, después de ser amamantado (34). El cuadro y la determinación de la actividad enzimática son clave diagnóstica. El tratamiento consiste en retirar de la dieta la lactosa durante toda la vida. Bioquímicamente, el error innato se explica por mutaciones del gen LCT que generan sustituciones de aminoácidos en la estructura primaria provocando pérdida total o casi total de la actividad lactasa (0-10 U/g proteína); mientras que las otras disacaridasas y la morfología de la mucosa son normales (35).

Hallazgos recientes de nuevos casos de mutaciones en Italia (2009) y en Japón (2012) desmienten que la alactasia esté confinada en Finlandia, como se creía, e insinúan que más casos se hallarán en otras partes del mundo (36, 37).

Hipolactasia Secundaria

Consiste en la disminución de la actividad de la lactasa como consecuencia de estados patológicos que cursan con daño del borde en cepillo de la mucosa intestinal; por lo tanto, esta hipolactasia es transitoria y puede

revertirse cuando cesa la patología a la cual es inherente (38, 39). La enfermedad inflamatoria intestinal, la enfermedad celíaca, la enfermedad de Whipple, el síndrome carcinoide, la fibrosis quística, la gastropatía diabética, la enteropatía por VIH, el Kwashiorkor, el síndrome de Zollinger-Ellison, el uso de fármacos (ejemplo, colchicina), la enteritis aguda y las infecciones parasitarias causadas por *Giardia lamblia* y *Ascaris lumbricoides* son ejemplos de patologías causantes (40-42). El diagnóstico directo se hace mediante la determinación de la actividad enzimática en biopsia intestinal; las otras disacaridasas también se afectan. Su frecuencia es mayor en población escolar de países en vía de desarrollo porque el parasitismo intestinal y la desnutrición la favorecen.

Hipolactasia Primaria Tipo Adulto (HPTA) o No persistencia de Lactasa

Concepto y nomenclatura. Las denominaciones *hipolactasia primaria tipo adulto* (HPTA) y *No persistencia de lactasa*, por identificar el mismo estado biológico, son sinónimos. En contraposición, las denominaciones *mala absorción de lactosa*, *mala digestión de lactosa* e *intolerancia a lactosa* no son sinónimos de aquellas, ni son sinónimos entre sí (tabla 1).

La expresión “mala absorción de lactosa” es fisiológicamente impropia porque la lactosa no se absorbe (2, 3, 21). Y no es sinónimo de HPTA porque el declinamiento de la enzima no afecta la fisiología del proceso de absorción, sino la del proceso de digestión; tan es así que si el hipolactásico no recibe lactosa sino sus monosacáridos, los absorbe, salvo que padezca de mala absorción de glucosagalactosa, entidad clínica que compromete el transporte de estos azúcares sin participación alguna de la lactasa intestinal (42).

El concepto de mala digestión de lactosa es diferente del de HPTA (tabla 1). Esta, por su carácter genético, es una condición independiente y permanente, unida al individuo; aquella es un estado circunstancial dependiente de la cantidad de lactosa que se ingiere. Hay hipolactásicos digestores y los hay mal digestores. Un individuo hipolactásico sería digestor frente a una cantidad de lactosa inferior a su umbral digestivo, y viceversa.

Intolerancia a lactosa no es lo mismo que HPTA (tabla 1). Esta es la causa y corresponde a un fenotipo; aquella es la consecuencia y corresponde a un síndrome clínico. Según Kaur et al., la hipolactasia constituye la base molecular de la intolerancia (43). Hay hipolactásicos intolerantes y los hay tolerantes.

Genética y frecuencia. A diferencia de la hipolactasia secundaria, la HPTA es irreversible, por tratarse de una condición genética. En efecto, las investigaciones de Sahi et al. (44) y Lisker et al. (45) demostraron que se hereda como rasgo autosómico recesivo, mientras que el fenotipo opuesto, *persistencia de lactasa*, se hereda como rasgo autosómico dominante.

Se ha establecido que el fenotipo No persistencia de lactasa es el más común en la humanidad (aproximadamente 65 %) y que su distribución universal guarda relación con la etnia y la geografía.

Las publicaciones de Cuatrecasas et al. (46), Flatz (47), Swallow and Hollox (48) y Mattar (49) recogen evidencia que muestra que el fenotipo lactasa persistencia es común en poblaciones con historia de pastoreo y consumo de leche y que su frecuencia es alta en Europa noroccidental (descendientes de caucasianos), en el noroccidente de Asia subcontinental y en algunas tribus nómadas pastoriles africanas.

Por su parte, el fenotipo HPTA es predominante en aborígenes de Australia y de América, en el este, sur y Pacífico asiático, en el África ecuatorial, en Europa mediterránea y en la cuenca del Caribe. En Colombia, Alzate et al. (50) y Angel et al. (51), con metodologías diferentes, reportaron prevalencia de HPTA de 38 y 56 %, respectivamente.

Identificado el hecho biológico de la persistencia de altos niveles de lactasa en la vida adulta de unas personas pero no en la de otras, la atención se orientó hacia la búsqueda de explicación de su mecanismo y de su significado evolutivo. A partir de la observación de correspondencia entre el fenotipo persistencia de lactasa y el hábito cultural del consumo de leche surgió la Hipótesis Histórico-Cultural según la cual ante la presión cultural actuó la selección positiva a través de variaciones genéticas en favor de su consumo como ventaja nutricional (52-54).

Polimorfismos No persistencia (HPTA)/ Persistencia. De la hipótesis se pasó al laboratorio. Skovbjerg et al. (55) no encontraron diferencia fisicoquímica ni inmunológica entre las enzimas aisladas de individuos lactasa persistentes y la obtenida de individuos hipolactásicos. Boll et al. (25) no hallaron diferencia entre el gen aislado de sujetos hipolactásicos y el aislado de sujetos lactasa persistentes. Pero Enattah et al. (56) y Kuokkanen et al. (57) sí descubrieron la explicación molecular cuando al examinar material genético situado por fuera de LCT, corriente arriba, identificaron polimorfismos de nucleótidos únicos (SNPs, Single Nucleotide Polymorfism) que de manera consistente se correlacionan con los fenotipos Persistencia/No persistencia. Se trata de los SNPs C/T₋₁₃₉₁₀ y G/A₋₂₂₀₁₈ localizados en los intrones 9 y 13 del gen MCM6 (Minichromosome Maintenance Complex).

Las correlaciones halladas fueron así: los individuos con genotipos homocigotos CC₋₁₃₉₁₀ y GG₋₂₂₀₁₈ presentaron bajos niveles de lactasa (No persistentes); los de genotipos homocigotos TT₋₁₃₉₁₀ y AA₋₂₂₀₁₈ presentaron altos niveles de la enzima (Persistentes). Los heterocigotos CT₋₁₃₉₁₀ y G/A₋₂₂₀₁₈ presentaron niveles intermedios (Persistencia). De este resultado se infiere que los alelos T₋₁₃₉₁₀ y A₋₂₂₀₁₈ están presentes en todos los individuos con lactasa persistencia, mientras que están ausentes en los no persistentes. La correlación del SNP C/T₋₁₃₉₁₀ fue 100 % y la del G/A₋₂₂₀₁₈ fue 97 % (56).

La interpretación del hallazgo en el contexto evolutivo es: para el SNP C/T₋₁₃₉₁₀, la presencia del genotipo ancestral CC₋₁₃₉₁₀ indicaría HPTA; una alteración en la secuencia, al sustituir citosina por timina, en uno o en ambos alelos, daría lugar a los genotipos CT₋₁₃₉₁₀ y TT₋₁₃₉₁₀ hoy indicativos de persistencia de lactasa. Para el polimorfismo G/A₋₂₂₀₁₈, la presencia del genotipo ancestral GG₋₂₂₀₁₈ indicaría HPTA; mientras que la sustitución por adenina, en uno o en ambos alelos, daría lugar a los genotipos GA₋₂₂₀₁₈ y AA₋₂₂₀₁₈ hoy indicativos de persistencia.

En armonía con la hipótesis histórico-cultural, el descubrimiento de Enattah et al. (56) y Kuokkanen et al. (57) indicaría: primero, que en la evolución genética pudo ser clave un fragmento de ADN de tamaño apreciable que no solo involucra a LCT sino a muchos más, entre ellos los portadores de los SNPs estudiados; segundo, que actuó la presión selectiva en favor del fenotipo persistencia de lactasa, de tal manera que de la primigenia universalidad con HPTA surgió una fracción con persistencia; y, por último, que el responsable de que en algunas poblaciones la enzima se siga produciendo después

de la lactación es el alelo dominante, el de persistencia, *P (54).

Sin embargo, pronto se observó que, en contraste con la amplia frecuencia del alelo *T₋₁₃₉₁₀ en Europa, su frecuencia es muy baja en poblaciones del África Sub-Sahara, de la península arábiga y de Sudán, a pesar de ser persistentes. Como respuesta, tres estudios revelaron nuevas variantes: T/G₋₁₃₉₁₅, G/C₋₁₄₀₁₀ y C/G₋₁₃₉₀₇; las dos primeras asociadas con lactasa persistencia en diferentes poblaciones africanas (58-60). La conclusión fue que el alelo *T₋₁₃₉₁₀ no es responsable universal de persistencia y, por consiguiente, la genotificación del SNP C/T₋₁₃₉₁₀ propuesta como estrategia diagnóstica de HPTA (61-63), es válida solo para aquellas poblaciones en las cuales se demuestra una estrecha correlación genotipo/fenotipo.

Estudios de frecuencia del alelo *T₋₁₃₉₁₀ han sido reportados en varios países de todo el mundo, mayoritariamente en países de Europa (12) y de África (15), según lo reseñan Mattar et al. en revisión de este año 2012 (49). La alta frecuencia y la estrecha correlación genotipo/fenotipo son características en los países europeos, tanto que el alelo es identificado en la literatura como el alelo europeo. Curiosamente, hasta donde sabemos, solo un estudio se ha realizado en Estados Unidos. En el contexto de los países iberoamericanos, los estudios realizados en descendientes caucásicos de Chile (64) y Brasil (65,66) concluyeron que la genotipificación de la variante C/T₋₁₃₉₁₀ sí es válida como instrumento diagnóstico en sus países; en cambio, nosotros concluimos que la moderada correlación genotipo/fenotipo hallada (0,68) no valida la aplicación en colombianos mestizos-caribeños (67-69). Otros estudios nuestros, cuyos resultados aún no hemos

publicado, evidencian que en aborígenes de la Sierra Nevada de Santa Marta y en palenqueros descendientes de africanos tampoco es válida la genotipificación como método diagnóstico.

FISIOPATOLOGÍA DE LA INTOLERANCIA A LA LACTOSA

Intolerancia a la lactosa es la respuesta sintomática digestiva que puede producirse cuando los niveles de lactasa intestinal no son suficientes para digerir el disacárido ingerido o cuando, aunque se produce la digestión, es defectuosa la absorción de los monosacáridos resultantes (glucosa y galactosa), por déficit de transportadores (2, 3, 39, 70). El disacárido no digerido o los monosacáridos no absorbidos son fermentados por la microflora colónica anaeróbica, la cual produce: ácidos, como fórmico, acético, propiónico, butírico y láctico; gases, como dióxido de carbono (CO_2), hidrógeno (H_2) y metano (CH_4); y moléculas extrañas para el humano, toxinas, como acetaldehído, acetoína, 2-butanodiol, diacetilo, etanol y propanodiol (10,11).

La presencia de los ácidos explica el dolor abdominal, porque al bajar el pH del lumen intestinal aumenta el peristaltismo y hay distensión de las asas intestinales. La aparición de los gases explica la liberación de flatos, la distensión abdominal, los eructos y el meteorismo. El acumulamiento de moléculas pequeñas: ácidos, lactosa y/o monosacáridos no digeridos y toxinas bacterianas, ejerce efecto osmótico con la atracción de agua y electrolitos hacia la luz intestinal, lo cual explica la diarrea acuosa.

Avances recientes en el conocimiento de las bases moleculares de la intolerancia indican que las toxinas bacterianas podrían alcanzar

el torrente circulatorio y serían responsables de manifestaciones sistémicas como cefalea, letargia y vértigo que a veces acompañan al cuadro intestinal, caracterizado por la trílogía flatulencia, diarrea y dolor abdominal (71,72).

Sin embargo, la sintomatología intestinal no es patognomónica de la intolerancia a la lactosa; puede deberse a deficiencia de otra disacaridasa, a malabsorción intestinal de carbohidratos, a sobrecrecimiento bacteriano intestinal o al síndrome de intestino irritable (11, 73, 74); luego es importante un diagnóstico diferencial adecuado. Por otro lado, se tendrá en cuenta que la intolerancia a la lactosa es diferente de intolerancia a la leche de vaca, resultante de alergia a la caseína (75), aunque la primera puede exacerbar los síntomas alérgicos (76).

Cada individuo tiene un umbral de tolerancia/intolerancia que depende no solamente de la actividad de la enzima sino también de otros factores, como la dosis de lactosa, el vaciamiento gástrico, el tiempo de tránsito intestinal y el tipo y cantidad de la flora bacteriana intestinal (11, 77,78). Por esto, un individuo hipolactásico puede ser tolerante o intolerante; y uno maldigestor, igual. Hay fuerte evidencia de que la mayoría de malos digestores no experimentan los síntomas de intolerancia después de consumir pequeñas cantidades de lactosa (8, 10, 16, 71, 79 - 82).

DIAGNÓSTICO DE HIPOLACTASIA, MALA DIGESTIÓN DE LACTOSA E INTOLERANCIA A LACTOSA

Diagnóstico enzimático de Hipolactasia

El método directo, considerado el "estándar de oro", fue publicado por Dahlqvist en 1970 (83). Consiste en la medición de la actividad

lactasa en biopsias de mucosa intestinal. Originalmente las muestras se obtenían del ligamento de Treitz mediante un sonda peroral provista de una cápsula tipo Crosby-Kugler, cuya localización se hacía en pantalla radioscópica; hoy existe menor invasividad y complejidad al obtener biopsias duodenales mediante endoscopia. El homogeneizado de la biopsia, fuente de la enzima, se incubaba con lactosa, como sustrato, y luego se determina, enzimáticamente, glucosa o galactosa. Mediciones mayores o iguales a 10 U/g proteína indican persistencia de lactasa y mediciones inferiores indican hipolactasia, sin especificar si se trata de la HPTA o de hipolactasia secundaria (84). Para diferenciarlas se determina la actividad de la sacarasa. Puesto que en hipolactasia secundaria se altera la morfología de la mucosa, todas las disacaridasas se hallarán disminuidas; en cambio, en HPTA la disminución es selectiva y solo afecta a la lactasa, localizada hacia el ápice de la célula absorptiva. Un índice lactasa/sacarasa < 0,3 es indicativo de HPTA (84). Si el resultado es el promedio de dos o más muestras, de diferentes sitios, se aminora la objeción que se hace al método por reflejar la actividad lactasa de un punto específico de la mucosa. Este método es el único que universalmente determina si un individuo es alactásico, hipolactásico o persistente.

En Colombia, Angel et al. (85) hicieron un estudio de prevalencia de HPTA determinando lactasa en biopsias de tercera porción de duodeno, obtenidas de pacientes con indicación clínica de endoscopia digestiva alta.

Un avance reciente es la validación de un nuevo método consistente en determinar cualitativamente la actividad lactasa en biopsias duodenales. La biopsia, sin homogeneización, es incubada con lactosa en un "plato"

ya provisto de reactivos que, en contacto con la glucosa liberada, desarrollan un color si el individuo es persistente, y viceversa (86).

Diagnóstico genético de hipolactasia

La genotipificación como estrategia diagnóstica molecular de HPTA surgió recientemente (61-63). Se fundamenta en la existencia, en ciertas poblaciones raciales, de SNPs estrechamente asociados a Persistencia/No persistencia (HPTA), y consiste en la identificación del alelo responsable de la persistencia o de la HPTA. Es un método no invasivo, directo, con alta sensibilidad y especificidad, pero no es universal, ya que su aplicación es viable solo en las poblaciones raciales donde se demuestre la correlación estrecha genotipo/fenotipo, tal como ha ocurrido con europeos del norte (SNPs C/T₋₁₃₉₁₀ y G/A₋₂₂₀₁₈) (56) y con ciertas poblaciones de africanos (SNP T/G₋₁₃₉₁₅) (87).

Este método, aplicado a infantes, tiene importancia predictiva porque indica si el futuro adulto será o no será hipolactásico (88); y aplicado a adultos sospechosos de hipolactasia tiene el valor de aclarar si se trata de HPTA o de hipolactasia secundaria; adicionalmente, la demostración de genotipos asociados con persistencia excluye que los síntomas se deban a hipolactasia.

La obtención del ADN puede ser a partir de sangre o de otra muestra idónea y la detección del polimorfismo se puede hacer de diferentes maneras (63, 89, 90). En Colombia, los grupos pioneros en estudios de genotipificación del polimorfismo C/T₋₁₃₉₁₀, el Grupo de Errores Innatos de Metabolismo de la Universidad Javeriana y el nuestro hemos aplicado la técnica PCR/RFLP (Polymerase Chain Reaction/Restriction Fragment Length Polymorphism), consistente en la amplificación del fragmento

que lo contiene, la siguiente digestión con endonucleasas de restricción y, finalmente, la identificación de los alelos a través del reconocimiento de los fragmentos resultantes, así: cuando en el sitio de restricción está el alelo T_{-13910'} en la digestión se obtienen dos productos: uno de 201 pb y otro de 177 pb; pero si está presente el alelo C_{-13910'} en lugar de T₋₁₃₉₁₀ solo se obtiene un producto de 201 pb (68, 69).

Diagnóstico de mala digestión de lactosa

Los dos métodos más comunes son la prueba de hidrógeno en el aliento y la prueba de tolerancia a lactosa. El primero tiene una especificidad de 89-100% y una sensibilidad de 69-100%; el segundo tiene una especificidad de 77-96% y una sensibilidad de 76-94% (3). Con ellos se evalúa la capacidad digestiva del individuo frente a determinada carga oral de lactosa, pero queda la incertidumbre de lo que ocurriría con dosis inferiores o superiores. La dosis ideal para reflejar la realidad será la más próxima a las condiciones fisiológicas. Algunos autores consideran que la lactosa contenida en 250 mL de leche, 12,5 g, es la cantidad ideal (91).

Los métodos destinados al diagnóstico de mala digestión resultan métodos indirectos de diagnóstico de hipolactasia porque no miden la actividad de la enzima lactasa sino que la infieren. Los individuos "malos digestores" son probables hipolactásicos y los individuos "digestores" son probables persistentes (91,92). Además, la mala digestión no está asociada necesariamente a intolerancia (93).

La prueba de hidrógeno en el aliento. El fundamento se resume así: dado que el hidrógeno no se produce durante el metabolismo humano (94), su aparición en el aliento, después de

la administración oral de una carga de lactosa a una persona en ayuno, es el reflejo de la actividad de la flora bacteriana colónica sobre la lactosa no digerida; en consecuencia, un aumento de hidrógeno en el aliento (prueba positiva), por encima de un valor basal, es indicativo de mala digestión. El consenso de Roma, realizado en 2010, recomienda: muestras cada media hora durante cuatro horas (tres para niños), punto de corte de 20 ppm y una dosis de 25 g, ya que una dosis de 50 g, ideada para europeos del norte, se aleja de la realidad y desencadena síntomas, puesto que corresponde a la lactosa contenida en un litro de leche (95).

La sencillez de la prueba y su carácter no invasivo la favorecen; el tiempo de duración y la administración de lactosa la desfavorecen. Los antibióticos pueden originar falsos negativos por disminuir la flora bacteriana intestinal productora de hidrógeno y la presencia de cepas bacterianas productoras de CH₄ por consumir el H₂. Son factores que originan falsos positivos: fumar, porque el humo del cigarrillo contiene hidrógeno; el sueño, porque al producir hipoventilación se aumenta el H₂ espirado y al producir hipomotilidad aumenta el tiempo de fermentación; el sobrecrecimiento bacteriano, por razones obvias; y la aspirina, por producir hipomotilidad intestinal al disminuir las prostaglandinas. Adicionalmente, la ingesta de leguminosas y de verduras produce aumento del H₂ basal espirado (95).

La prueba de tolerancia a la lactosa. Es el otro método indirecto y tiene la siguiente fundamentación: un aumento de la glicemia, por encima de un valor basal en ayunas, después de la ingestión de una carga de lactosa, refleja la capacidad del individuo para digerirla eficientemente; por lo tanto,

el sujeto es categorizado como “digestor” y se asume que es lactasa persistente. Opuestamente, si la glicemia no sube, el individuo será categorizado “mal digestor” y se asume que tiene HPTA (19).

En la práctica, previa determinación de la glicemia en ayuno, el sujeto ingiere 250 mL de una solución de lactosa al 10 % (25 g) y, luego, cada media hora, durante dos horas, se le cuantifica la glicemia por métodos convencionales enzimáticos. Un aumento igual o superior a 20mg/mL, en cualquiera de las muestras obtenidas, con respecto a la medición inicial, indica que el sujeto es digestor de lactosa. La prueba también se puede hacer determinando galactosa en vez de glucosa; en tal caso, para inhibir la conversión hepática de galactosa en glucosa se recurre a la administración de etanol al sujeto (49).

Como la glicemia, en este caso, depende no solo de la lactasa intestinal liberadora de glucosa en el intestino, sino de la absorción intestinal, del vaciamiento gástrico y de una compleja regulación hormonal, y, además, como el procedimiento es cruento y predisponente de síntomas por la ingestión de lactosa, ha sido cuestionado.

Por otro lado, con respecto a la sangre, hay factores que pueden influir en el resultado, como por ejemplo: el tipo de anticoagulante, el tiempo que transcurre entre el sangrado y la separación del plasma, la temperatura de conservación y el uso de plasma o suero en las determinaciones. Finalmente, la mala absorción intestinal de carbohidratos y la diabetes pueden falsear los resultados. Por las limitaciones descritas, el método no es un buen instrumento para evaluar HPTA.

Tabla 1. Características de los estados fisiopatológicos de la digestión de lactosa

	Sinónimo	Origen	Propiedad	Diagnóstico
Alactasia	Deficiencia de lactasa	Genético	Es un error innato de metabolismo que manifiesta el neonato	Enzimático
Hipolactasia primaria tipo adulto (HPTA)	No persistencia de lactasa	Genético	Es un fenotipo que se manifiesta en la edad adulta	Enzimático Genotipificación* Maldigestión**
Hipolactasia secundaria	No tiene	Una enfermedad primaria	Desaparece con la patología que la causa	Enzimático
Maldigestión de lactosa	No tiene	Excesiva ingestión de lactosa	Incapacidad, demostrada objetivamente, de digerir cierta dosis de lactosa	Prueba de H ₂ , prueba de tolerancia a lactosa
Intolerancia a la lactosa	No tiene	Malabsorción de glucosa- galactosa o Hipolactasia	Síndrome clínico frente a la ingesta de lactosa	Síntomas post ingesta de lactosa; prueba y contraprueba

* No es universal.

** La maldigestión sugiere hipolactasia.

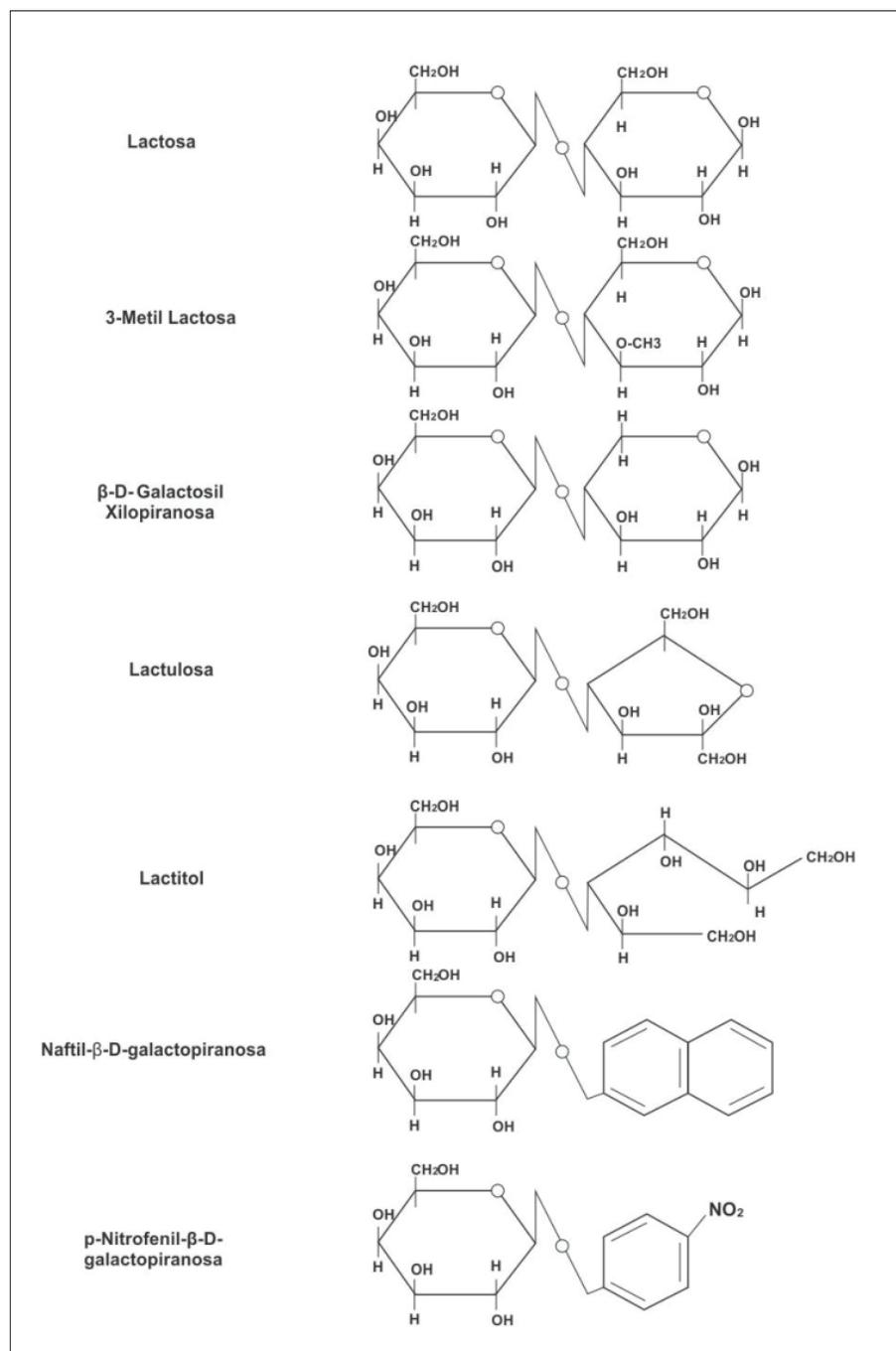


Figura 1. Sustratos de la lactasa intestinal

La especificidad de la enzima es restringida para la galactosa y el enlace β -glicosídico pero flexible para el aglicón.

Evaluación *in vivo* de lactasa intestinal

De cara al futuro está en fase de desarrollo un método de valoración de lactasa *in vivo*, en cuya gestación participó uno de nosotros. Consiste en administrar por vía oral un análogo de lactosa, Galactosil-xilosa, que conserva intacta la galactosa y el enlace β -glicosídico, propios de la lactosa, y solo varía en el aglicón, que es una molécula de xilosa; la lactasa reconoce el análogo como sustrato y lo hidroliza produciendo galactosa y xilosa (96 y 97). Esta se absorbe por la mucosa intestinal, no se metaboliza en el hígado, no se reabsorbe por los riñones y aparece en orina, mientras que la galactosa es metabolizada por el hígado. Los sujetos lactasa persistentes deberían eliminar mucho más xilosa que los individuos hipolactásicos; esta hipótesis debería demostrarse con un estudio de correlación xilosa eliminada/actividad enzimática en biopsia, asunto aún no publicado.

La bondad de este método radicaría en su aproximación a la realidad fisiológica, ya que reflejaría la actividad de toda la mucosa intestinal; además, la cantidad de análogo que se administra (2 gramos) probablemente no producirá intolerancia. Su desventaja radicaría en su incapacidad de discriminar entre hipolactasia primaria e hipolactasia secundaria.

Determinación de azúcares reductores en heces

Su fundamento fisiopatológico consiste en que la presencia de azúcares reductores en heces después de la ingesta de lactosa es indicativa de mala digestión. En efecto, la flora bacteriana fermenta la lactosa no digerida en el yeyuno, produciendo glucosa más

galactosa. Los tres azúcares son reductores, y esta propiedad química se identifica con la prueba de Benedict, que comercialmente circula como pastillas de "Clinitest R". Esta prueba es poco sensible y específica; si da positiva, sugiere mala digestión de lactosa (98). Como complemento se mide, mediante tiras reactivas, el pH de las heces; porque valores inferiores a 6,0 son indicativos de mala digestión. El fundamento de esta prueba es la producción de ácidos, como consecuencia de la acción fermentadora de las bacterias colónicas sobre la lactosa no digerida en el yeyuno.

Finalmente, en la orina se puede determinar galactosa, con ayuda de una tira reactiva, después de la ingestión de lactosa y de la administración de etanol. Arola et al. en 1982 desarrollaron este método, pero el uso de alcohol genera reservas para aplicarlo (99).

Diagnóstico de Intolerancia

La clave está en tener en cuenta que el cuadro clínico de intolerancia a carbohidratos es inespecífico; por consiguiente, se puede rastrear el azúcar sospechoso de provocarlo con una prueba y contraprueba; así, si se sospecha de la lactosa, se excluye la leche de la dieta durante dos semanas y luego se restituye. Si al excluirla el cuadro desaparece y al restituirla reaparece, lo más probable es que se trata de intolerancia a lactosa. La tarea siguiente será determinar si se debe a malabsorción o a mala digestión, lo cual se aclara con la ingesta de leche deslactosada o de una mezcla que contenga los monosacáridos, glucosa y galactosa; si con estos no aparecen los síntomas, es indicativo de que la intolerancia es por déficit digestivo, y viceversa. En caso de hipolactasia, diferenciar si se trata de HPTA o de secundaria.

CONCLUSIÓN

No existe sinonimia entre *hipolactasia*, *mala digestión de lactosa* e *intolerancia a lactosa*. Son estados fisiopatológicos diferentes, no siempre asociados entre sí. La comprensión de la identidad conceptual de cada uno es fundamental para diagnosticarlos acertadamente.

Conflicto de interés: ninguno.

Financiación: Universidad Libre Seccional Barranquilla.

REFERENCIAS

- Kretchmer, N. Lactose intolerance and malabsorption. In: Kiple KF. *The Cambridge world history of human disease*. Cambridge University press; 1993. p. 813-817.
- Wright EM. Genetic Disorders of Membrane Transport. I. Glucose Galactose Malabsorption. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 1998 ; 275 (38): 879-882.
- Arola H. Diagnosis of hypolactasia and lactose malabsorption. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1994; 29: 26-35. DOI: 10.3109/00365529409091742
- Gilat T, Russo S, Gelman-Malachi E, Aldor T. Lactase in man: a nonadaptable enzyme. *Gastroenterology* 1972; 62: 1125-1127. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0016-5085\(72\)80080-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0016-5085(72)80080-5)
- Swallow DM. Genetics of lactase persistence and lactose intolerance. *Annu Rev Genet* 2003; 37: 197-219. DOI: 10.1146/annurev.genet.37.110801.143820
- Wang Y, Harvey C, Hollox E, Phillips A, Poulter M, Clay P et al. The genetically programmed down-regulation of lactase in children. *Gastroenterology* 1998; 114: 1230-1236.
- Enattah NS. Molecular genetics of lactase persistence. Helsinki (Finland); University of Helsinki, Department of molecular medicine 2005. Disponible en: <http://ethesis.helsinki.fi/julkaisut/laa/haart/vk/enattah/>
- Rosado J, Allen L, Solomons N. Milk consumption, symptom response, and lactose digestion in milk intolerance. *Am J Clin Nutr* 1987; 45: 1457-1460.
- Cabrera-Acosta G, Milke-García M, Ramírez-Iglesias M, Uscanga L. Digestión deficiente e intolerancia a lactosa en un grupo de enfermos con colitis ulcerativa crónica inespecífica. *Rev Gastroenterol Mex* 2012; 77(1): 26-30.
- Cummings JH, Englyst HN. Fermentation in the human large intestine and the available substrates. *Am J Clin Nutr* 1987; 45: 1243-1258.
- 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; 48:1079-1159.
- Briet F, Puchart P, Morteau P, Flourie B, Arrigoni E, Rambaud JC et al. Improved clinical tolerance to chronic lactose ingestion in subjects with lactose intolerance: a placebo effect? *Gut* 1997; 41: 632-635.
- Di Stefano M, Veneto G, Malservisi S, Cecchetti L, Minguzzi L, Strocchi A et al. Lactose malabsorption and intolerance and peak bone mass. *Gastroenterology* 2002; 122: 1793-1799.
- Obermayer-Pietsch BM, Bonelli CM, Walter DE, Kuhn RJ, Fahrleitner-Pammer A, Berghold A et al. Genetic predisposition for adult lactose intolerance and relation to diet, bone density, and bone fractures. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 42-47.
- Gueguen L, Pointillart A. The bioavailability of dietary calcium. *Am J Coll Nutr* 2000; 19: 119S-36S.
- Anthoni SR, Rasinpera HA, Kotamies AJ, Komu HA, Pihlajamaki HK, Kolho KL et al. Molecularly defined adult-type hypolactasia among working age people with reference to milk consumption and gastrointestinal symptoms. *World J Gastroenterol* 2007; 13(8): 1230-1235.
- Yakoob J, Abbas Z, Khan R, Hamid S, Awan S, Jafri W. Small intestinal bacterial overgrowth and lactose intolerance contribute to irritable bowel syndrome symptomatology in Pakistan. *Saudi J Gastroenterol* 2011; 17(6): 371-375. DOI: 10.4103/1319-3767.87176
- Grimheden P, Anderlid BM, Gafvels M, Svahn J, Grahnquist L. Lactose intolerance in children is an overdiagnosed condition. Risk of missing intestinal diseases such as IBD and

- celiac disease. *Lakartidningen* 2012; 109(5): 218-221.
19. Shaw AD, Davies GJ. Lactose intolerance: Problems in diagnosis and treatment. *J Clin Gastroenterol* 1999; 28 (3): 208-216.
 20. Lomer MC, Parkes GC, Sanderson JD. Review article: lactose intolerance in clinical practice-myths and realities. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27(2): 93-103. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2007.03557.x
 21. Sahi T. Hypolactasia and lactase persistence. Historical review and the terminology. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1994; 29: 1-6.
 22. Mcbean LD, Miller GD. Allaying fears and fallacies about lactose intolerance. *J Am Diet Assoc* 1998; 98 (6): 671-676. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-8223\(98\)00152-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-8223(98)00152-7)
 23. Harrington LK, Mayberry JF. A re-appraisal of lactose intolerance. *Int J Clin Pract* 2008; 62 (10): 1541-1546. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2008.01834.x
 24. 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: 179-185. DOI: 10.1111/j.1469-1809.1993.tb01593.x
 25. Boll W, Wagner P, Mantei N. Structure of the chromosomal gene and cDNAs coding for lactase-phlorizin hydrolase in humans with adult-type hypolactasia or persistence of lactase. *Am J Hum Genet* 1991; 48 (5): 889-902.
 26. Newcomer AD, McGill DB. Distribution of disaccharidases activity in the small bowel of normal and lactase-deficient subjects. *Gastroenterology* 1966; 51: 481-488.
 27. Mantei N, Villa M, Enzler T, Wacker H, Boll W, James P et al. Complete primary structure of human and rabbit lactase-phlorizin hydrolase: implications for biosynthesis, membrane anchoring and evolution of the enzyme. *EMBO J* 1988; 7: 2705- 2713.
 28. Jacob R, Radebach I, Wurthrich M, Grunberg J, Sterchi EE, Naim, H. Maturation of human intestinal lactase-phlorizin hydrolase: generation of the brush border form of the enzyme involves at least two proteolytic cleavage steps. *Eur J Biochem* 1996; 236: 789 - 795. DOI: 10.1111/j.1432-1033.1996.t01-1-00789.x
 29. Lau HK. Physicochemical characterization of human intestinal lactase. *Biochem J* 1987; 241(2): 567-572.
 30. Dahlqvist A, Hammond JB, Crane RK, Dunphy JV, Littman A. Intestinal lactase deficiency and lactose intolerance in adults. Preliminary report. *Gastroenterology* 1963; 45: 488-491.
 31. Durand P. Isolated intestinal lactase deficiency in the adult. *The Lancet* 1963; 282: 841-842.
 32. Flatz G, Rotthauwe HW. The human lactase polymorphism: physiology and genetics of lactose absorption and malabsorption. *Prog Med Genet* 1977; 2: 205-249.
 33. Saavedra JM, Perman JA. Current concepts in lactose malabsorption and intolerance. *Annu Rev Nutr* 1989; 9: 475-502. DOI: 10.1146/annurev.nu.09.070189.002355
 34. Savilahti E, Launiala K, Kuitunen P. Congenital lactase deficiency. A clinical study on 16 patients. *Arch Dis Child* 1983; 58 (4): 246-252.
 35. Kuokkanen M, Kokkonen J, Enattah NS, Ylisaukko-Oja T, Komu H, Varilo T et al. Mutations in the translated region of the lactase gene (LCT) underlie congenital lactase deficiency. *Am J Hum Genet* 2006; 78(2): 339-344. DOI: 10.1086/500053
 36. Torniaainen S, Freddara R, Routi T, Gijsbers C, Catassi C, Höglund P et al. Four novel mutations in the lactase gene (LCT) underlying congenital lactase deficiency (CLD). *BMC Gastroenterol* 2009; 22: 9:8. DOI: 10.1186/1471-230X-9-8
 37. Uchida N, Sakamoto O, Irie M, Abukawa D, Takeyama J, Kure S et al. Two novel mutations in the lactase gene in a Japanese infant with congenital lactase deficiency. *Tohoku J Exp Med* 2012; 227(1): 69-72. DOI: <http://doi.org/10.1620/tjem.227.69>
 38. Kosnai I, Kuitunen P, Savilahti E, Rapola J, Kohegyi J. Cell kinetics in the jejunal crypt epithelium in malabsorption syndrome with cow's milk protein intolerance and in celiac disease of childhood. *Gut* 1980; 21(12): 1041-1046.

39. Melvin B. Lactose intolerance in infants, children, and adolescents. *Pediatrics* 2006; 118 (3): 1279-1286. DOI: 10.1542/peds.2006-1721
40. Carrera E, Nesheim MC, Crompton DW. Lactose maldigestion in Ascaris-infected preschool children. *Am J Clin Nutr* 1984; 39 (2): 255-264.
41. Brunser O, Castillo C, Araya M. Fine structure of the small intestinal mucosa in infantile marasmic malnutrition. *Gastroenterology* 1976; 70 (4): 495-507.
42. Siddiqui Z, Osayande AS. Selected disorders of malabsorption. *Prim Care* 2011; 38(3): 395-414. DOI: 10.1016/j.pop.2011.05.002.
43. Kaur K, Mahmood S, Mahmood A. Hypolactasia as a molecular basis of lactose intolerance. *Indian J Biochem Biophys* 2006; 43(5): 267-274.
44. Sahi T, Isokoski M, Jussila J, Launiala K, Pyörala K. Recessive inheritance of adult-type lactose malabsorption. *The Lancet* 1973; 823-825.
45. Lisker R, Gonzalez B, Daltabuit M. Recessive inheritance of the adult type of intestinal lactase deficiency. *Am J Hum Genet* 1975; 27(5): 662-664.
46. Cuatrecasas P, Lockwood DH, Caldwell JR. Lactase deficiency in the adult: a common occurrence. *The Lancet* 1965; 1:14-18.
47. Flatz G. Genetics of lactose digestion in humans. *Adv Human Genet* 1987; 16: 1-77.
48. Swallow DM, Hollox EJ. The genetic polymorphism of intestinal lactase activity in adult humans. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, Editors. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. New York: McGraw-Hill; 2000. p. 1651-1662.
49. Mattar R, de Campos Mazo DF, Carrilho FJ. Lactose intolerance: diagnosis, genetic, and clinical factors. *Clin Exp Gastroenterol* 2012; 5: 113-121. DOI: 10.2147/CEG.S32368
50. Alzate H, Ramiro E, Echeverry MT. Intolerancia a la lactosa en un grupo de estudiantes de medicina. *Antioquia Médica* 1968; 18(4): 237-246.
51. Angel LA, Araújo GE, Pérez M, Gutiérrez O, Castillo B. Prevalencia de hipolactasia tipo adulto en biopsias de tercera porción de duodeno obtenidas por endoscopia en pacientes con indicación clínica de endoscopia digestiva alta. *Acta Med Colomb* 1999; 24(2): 41-48.
52. Ingram CJ, Mulcare CA, Itan Y, Thomas MG, Swallow DM. Lactose digestion and the evolutionary genetics of lactase persistence. *Hum Genet* 2009; 124(6): 579-591. DOI: 10.1007/s00439-008-0593-6
53. Burger J, Kirchner M, Bramanti B, Haak W, Thomas MG. Absence of the lactase-persistence-associated allele in early Neolithic Europeans. *PNAS* 2007; 104 (10): 3736-3741. DOI: 10.1073/pnas.0607187104
54. Bersaglieri T, Sabeti PC, Patterson N, Vanderploeg T, Schaffner SF, Drake JA et al. Genetic signatures of strong recent positive selection at the lactase gene. *Am J Hum Genet* 2004; 74(6): 1111-1120.
55. Skovbjerg H, Danielsen E, Noren O, Sjöström H. Evidence for biosynthesis of lactase-phlorizin hydrolase as a single-chain high-molecular weight precursor. *Biochim Biophys Acta* 1984; 798 (2): 247-251.
56. Enattah NS, Sahi T, Savilahti E, Terwilliger JD, Peltonen L, Järvelä I. Identification of a variant associated with adult-type hypolactasia. *Nat Genet* 2002; 30 (2): 233-237. DOI: 10.1038/ng826
57. Kuokkanen M, Enattah NS, Oksanen A, Savilahti E, Orpana A, Järvelä I. Transcriptional regulation of the lactase-phlorizin hydrolase gene by polymorphisms associated with adult-type hypolactasia. *Gut* 2003; 52 (5): 647-652.
58. Enattah NS, Jensen TG, Nielsen M, Lewinski R, Kuokkanen M, Rasinpera H et al. Independent introduction of two lactase-persistence alleles into human populations rejects different history of adaptation to milk culture. *Am J Hum Genet* 2008; 82 (1): 57-72.
59. Ingram CJ, Elamin MF, Mulcare CA, Weale ME, Tarekegn A, Raga TO et al. A novel polymorphism associated with lactose tolerance in Africa: multiple causes for lactase persistence? *Hum Genet* 2007; 120 (6): 779-788. DOI: 10.1007/s00439-006-0291-1

60. Tishkoff SA, Reed FA, Ranciaro A, Voight BF, Babbitt CC, Silverman JS et al. Convergent adaptation of human lactase persistence in Africa and Europe. *Nat Genet* 2006; 39: 31- 40. DOI: 10.1038/ng1946
61. Chao CK, Sibley E. PCR/RFLP genotyping assay for a lactase persistence polymorphism upstream of the lactase-phlorizin hydrolase gene. *Genet Test* 2004; 8(2): 190-203.
62. Högenauer C, Hammer HF, Mellitzer K, Renner W, Krejs GJ, Toplak H. Evaluation of a new DNA test compared with the lactose hydrogen breath test for the diagnosis of lactase non-persistence. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17(3): 371-376.
63. Rasinperä H, Savilahti E, Enattah NS et al. A genetic test which can be used to diagnose adult-type hypolactasia in children. *Gut* 2004; 53(11): 1571-1576. DOI: 10.1136/gut.2004.040048
64. Morales E, Azocar L, Maul X, Perez C, Chianale J, Miquel JF. The European lactase persistence genotype determines the lactase persistence state and correlates with gastrointestinal symptoms in the Hispanic and Amerindian Chilean population: a case-control and population-based study. *BMJ Open* 2011; 1(1): e000125. DOI: 10.1136/bmjopen-2011-000125
65. Mattar R, Monteiro MS, Villares CA, Santos AF, Silva JMK, Carrilho FJ. Frequency of LCT -13910C>T single nucleotide polymorphism associated with adult-type hypolactasia/lactase persistence among Brazilians of different ethnic groups. *Nutr J* 2009; 8: 46. DOI: 10.1186/1475-2891-8-46
66. Bernardes-Silva C, Pereira A, de Fatima Alves da Mota G, Krieger J, Laudanna A. Lactase persistence/non-persistence variants, C/T-13910 and G/A-22018, as a diagnostic tool for lactose intolerance in IBS patients. *Clin Chim Acta* 2007; 386 (1-2): 7-11. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2012.07259.x
67. Bulhoes AC, Goldani HAS, 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 (11): 1441-1446.
68. Mendoza E, Varela LL, Villarreal JL, Villanueva DA. Diagnosis of adult-type hypolactasia/lactase persistence: genotyping of single nucleotide polymorphism (SNP C/T-13910) is not consistent with breath test in Colombian Caribbean population. *Arq Gastroenterol* 2012; 49(1): 5-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-28032012000100002>
69. Mendoza E, Hernandez A, Wilches R, Varela L, Villarreal J, Barrera L, Villanueva D. Genotype frequencies of C/T-13910 and G/A-22018 polymorphisms in a Colombian Caribbean population do not correspond with lactase persistence prevalence reported in the region. *Colomb Med* 2010; 41 (3): 290 - 294.
70. Lindquist B, Meeuwisse GW. Chronic diarrhea caused by monosaccharide malabsorption. *Acta Paediatr* 1962; 51: 674 - 685. DOI: 10.1111/j.1651-2227.1962.tb06600.x
71. Matthews SB, Waud JP, Roberts AG, Campbell AK. Systemic lactose intolerance: a new perspective on an old problem. *Postgrad Med J* 2005; 81:167-173. DOI: 0.1136/pgmj.2004.025551
72. Campbell AK, Waud JP, Matthews SB. The molecular basis of lactose intolerance. *Sci Prog* 2005; 88(3): 157-202.
73. Mendoza E, Crismatt C, Matos R, Sabagh O, Campo M, Cepeda J et al. Diagnóstico de proliferación bacteriana intestinal en niños: evidencia experimental para sustentar el empleo de lactulosa en la prueba de Hidrógeno y su validación como prueba tamiz. *Biomédica* 2007; 27 (3): 325-332.
74. Yakoob J, Abbas Z, Khan R, Hamid S, Awan S, Jafri W. Small intestinal bacterial overgrowth and lactose intolerance contribute to irritable bowel syndrome symptomatology in Pakistan. *Saudi J Gastroenterol* 2011; 17(6): 371-375. DOI: 10.4103/1319-3767.87176
75. Usai-Satta P, Scarpa M, Oppia F, Cabras F. Lactose malabsorption and intolerance: What should be the best clinical manage-

- ment? *World J Gastrointest Pharmacol Ther.* 2012; 3(3): 29-33. DOI: 10.4292/wjgpt.v3.i3.29
76. Suchy F, Brannon P, Carpenter T, Fernandez O, Gilsanz V, Gould J, Hall K et al. National Institutes of Health Consensus Development Conference: Lactose Intolerance and Health. *Ann Intern Med* 2010; 152:792-796.
 77. Crittenden RG, Bennett LE. Cow's milk allergy: a complex disorder. *J Am Coll Nutr* 2005; 24: 582S - 591S.
 78. Brostoff, J, Challacombe SJ. *Food allergy and intolerance*. 2nd ed. London: Saunders; 2002.
 79. Qiao R, Huang C, Du H, Zeng G, Li L, Ye S. Milk consumption and lactose intolerance in adults. *Biomed Environ Sci* 2011; 24 (5): 512-517. DOI: 10.3967/0895-3988.2011.05.009
 80. Montalto M, Gallo A. Sufficient evidence that 12 g of lactose is tolerated by most adults with lactose malabsorption and intolerance but insufficient evidence on the effectiveness of therapeutical strategies tested so far. *Evid Based Med* 2010; 15: 172-173.
 81. Vesa TH, Korpela RA, Sahi T. Tolerance to small amounts of lactose in lactose maldigesters. *Am J Clin Nutr* 1996; 64 (2): 197-201.
 82. Peuhkuri K, Vapaatalo H, Korpela R, Teuri U. Lactose intolerance –a confusing clinical diagnosis. *Am J Clin Nutr* 2000; 71 (2): 600-602.
 83. Dahlqvist A. Assay of intestinal disaccharidases. *Scand J Clin Lab Invest* 1984; 44 (2): 169-172. DOI: 10.3109/00365518409161400
 84. Enattah NS, Kuokkanen M, Forsblom C, Nattah S, Oksanen A, Jarvela I et al. Correlation of intestinal disaccharidase activities with the C/T-13910 variant and age. *World J Gastroenterol* 2007; 13(25): 3508-3512.
 85. Angel LA, Araújo GE, Pérez M, Gutierrez O, Castillo B. Prevalencia de hipolactasia tipo adulto, en biopsias de tercera porción de duodeno obtenidas por endoscopia en pacientes con indicación clínica de endoscopia digestiva alta. *Acta Med Colomb* 1999; 24(2): 41-48.
 86. Ojetti V, La Mura R, Zocco MA, Cesaro P, De Masi E, La Mazza A et al. Quick test: a new test for the diagnosis of duodenal hypolactasia. *Dig Dis Sci* 2008; 53(6): 1589-1592. DOI: 10.1007/s10620-007-0027-7
 87. Ingram CJ, Elamin MF, Mulcare CA, Weale ME, Tarekegn A, Raga TO et al. A novel polymorphism associated with lactose tolerance in Africa: multiple causes for lactase persistence? *Hum Genet* 2007; 120(6): 779-788. DOI: 10.1007/s00439-006-0291-1
 88. Arroyo MAS, Lopes ACP, Piatto VB, Maniglia JV. Perspectives for Early Genetic Screening of Lactose Intolerance: -13910C/T Polymorphism Traking in the MCM6 Gene. *The Open Biology Journal* 2010; 3: 66 -71.
 89. Nilsson TK, Johansson CA. A novel method for diagnosis of adult hypolactasia by genotyping of the -13910 C/T polymorphism with Pyrosequencing technology. *Scand J Gastroenterol* 2004; 39 (3): 287-290.
 90. Büning C, Ockenga J, Kruger S, Jurga J, Baier P, Dignass A et al. The C/C-13910 and G/G-22018 genotypes for adult-type hypolactasia are not associated with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol.* 2003; 38 (5): 538-542.
 91. Kurt I, Abdu Ghoush MW, Hasimi A, Serdar MA, Kutluay T. Comparison of indirect methods for lactose malabsorption. *Turk J Med Sci* 2003; 33(2): 103-110.
 92. Mađry E, Fidler E, Walkowiak J. Lactose intolerance –current state of knowledge. *Acta Sci Pol., Technol Aliment* 2010; 9(3): 343-350.
 93. Marton A, Xue X, Szilagyi A. Meta-analysis: the diagnostic accuracy of lactose breath hydrogen or lactose tolerance tests for predicting the North European lactase polymorphism C/T-13910. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012; 35(4): 429-440. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04962.x
 94. Perman JA, Modler S, Olson AC. Role of pH in production of hydrogen from carbohydrates by colonic bacterial flora. Studies in vivo and in vitro. *J Clin Invest* 1981; 67 (3): 643-650. DOI: 10.1172/JCI110079
 95. Gasbarrini A, Corazza GR, Gasbarrini G, Montalto M, Di Stefano M, Basilisco G et al. Methodology and indications of H₂-breath testing in gastrointestinal diseases:

- the Rome Consensus Conference. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29 (Suppl 1): 1-49. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2009.03951.x
96. Hermida C, Corrales G, Martínez-Costa OH, Fernández-Mayoralas A, Aragón JJ. Noninvasive evaluation of intestinal lactase with 4-Galactosylxylose: Comparison with 3- and 2-Galactosylxylose and optimization of the method in rats. *Clin Chem* 2006; 52 (2): 270-277.
 97. Aragon JJ, Cañada FJ, Fernández-Mayoralas A, López R, Martín-Lomas M, Villanueva D. A direct enzymatic synthesis of β -D-Galactopyranosyl-D-xylopyranosides and their use to evaluate rat intestinal lactase activity in vivo. *Carbohydrate Research* 1996; 290 (2): 209-216.
 98. Newcomer AD, McGill DB. Clinical importance of lactase deficiency. *N Engl J Med* 1984; 310: 42-43.
 99. Arola H. Laboratory diagnosis of hypolactasia by the lactose tolerance test: A simplified procedure based on the detection of galactose in urine by test strips. *Acta Univ Tampere Ser A* 1988; 245:1-92.