

INTOLERANCIA A LA LACTOSA

LACTOSE INTOLERANCE

B.J. Gómez-Rodríguez

Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

Resumen

La intolerancia a lactosa se produce por una disminución de la actividad de la lactasa intestinal. Produce malabsorción y también síntomas de intolerancia (diarrea, náuseas, meteorismo, dolor y distensión abdominal). El diagnóstico se realiza mediante varios test, aunque los más habituales y rentables con la prueba de intolerancia en sangre y el test de hidrógeno espirado. El tratamiento de elección es la reducción de la lactosa en la dieta para reducir la aparición de síntomas.

Palabras clave: lactosa, intolerancia, malabsorción, lactasa.

Abstract

Lactose intolerance is caused by a decrease in the activity of intestinal lactase. It produces malabsorption and also symptoms of intolerance (diarrhea, nausea, meteorism, abdominal pain and bloating). The diagnosis is made by several tests, although the most common and cost effective with the blood intolerance test and the exhaled hydrogen test. The treatment of choice is the reduction of lactose in the diet to reduce the appearance of symptoms.

Keywords: lactose, intolerance, malabsorption, lactase.

CORRESPONDENCIA

Blas José Gómez Rodríguez
Hospital Universitario Virgen Macarena
41009 Sevilla
gomezblasj@gmail.com

Fecha de envío: 13/10/2019

Fecha de aceptación: 28/10/2019

Fisiología de la lactasa

La digestión defectuosa de la lactosa es la intolerancia a los carbohidratos más común. Esta situación se debe a la deficiencia de lactasa (hipolactasia), ya que para ser digerida y posteriormente absorbida es necesario que la lactosa sea hidrolizada en sus monosacáridos constituyentes, galactosa y glucosa. La Lactasa es una disacaridasa, presente en la superficie apical del borde en cepillo de los enterocitos (**Figura 1**), en las microvellosidades del intestino delgado, mayoritariamente en yeyuno proximal¹.

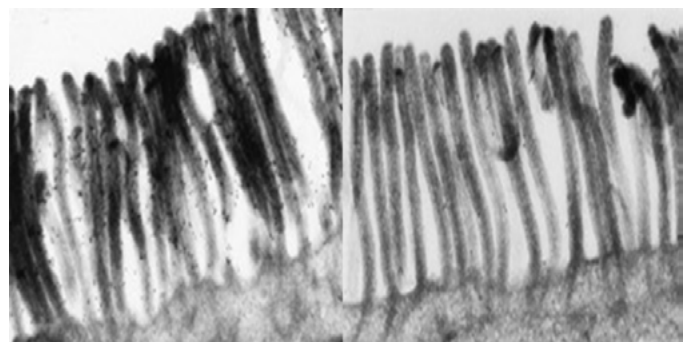


Figura 1

A) Localización de lactasa en epitelio normal. B) Localización de lactasa en epitelio de intolerante a lactosa.

Cuando la actividad lactásica es inadecuada, la lactosa llega al colon donde es fermentada por la flora intestinal y se producen ácidos grasos de cadena corta y gas, sobre todo hidrógeno (H_2), dióxido de carbono (CO_2) y metano (CH_4), que serían los responsables de los síntomas del paciente (**Figura 2**).

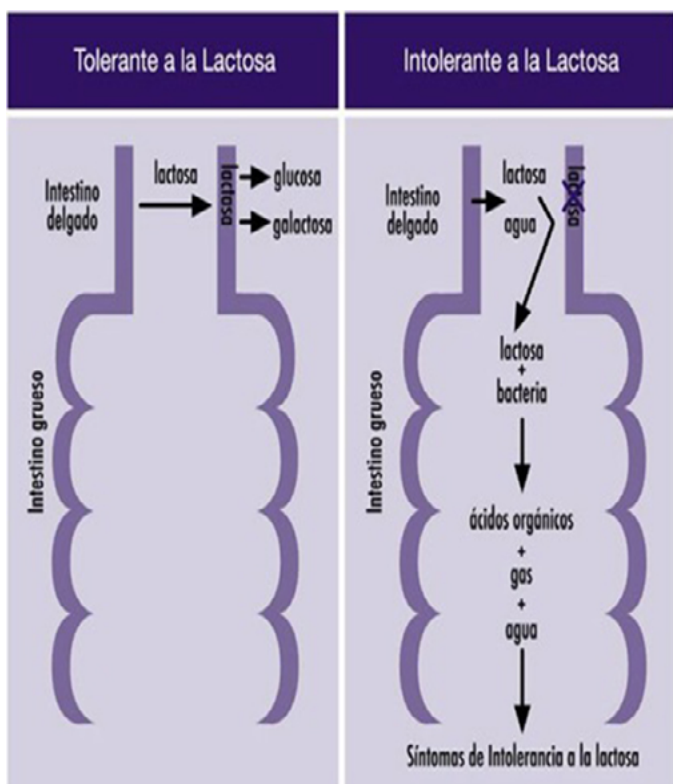


Figura 2

Fisiopatología de la producción de síntomas de hipolactasia: fenómeno osmótico, fermentación bacteriana y producción de ácidos grasos de cadena corta y gases: hidrógeno, CO₂ y metano.

La actividad de la lactasa puede detectarse en la semana 8 de gestación en la superficie de la mucosa intestinal.

Esta actividad va aumentando hasta la semana 34 y en el nacimiento alcanza su máxima expresión.

La actividad de la lactasa comienza a disminuir en los mamíferos tras el destete como consecuencia de una desregulación de su expresión génica. La tasa de pérdida de la actividad de la lactasa varía según el origen étnico:

Los asiáticos pierden entre el 80-90% de actividad de la lactasa en el plazo de 3-4 años después del destete.

En cambio, en los europeos del norte la actividad de la lactasa no alcanza su expresión más baja hasta los 18-20 años.

Prevalencia de la hipolactasia

Aproximadamente el 70% de la población mundial tiene deficiencia primaria de lactasa intestinal².

En Europa, la zona con más baja prevalencia de hipolactasia se observa en el noroeste de Europa, alrededor del Mar del Norte y alrededor de partes del suroeste del Mar Báltico.

La prevalencia más alta se encuentra en el sur de Europa. En Grecia se ha determinado una prevalencia de hipolactasia de 38-45% de la población, en Italia del 18-52% y en Francia del 37-47%³.

En España, se estima que la prevalencia se sitúa entre un 13% y 36%⁴.

Tipos de Hipolactasia

Hipolactasia congénita

Determinada por una alteración autosómico-recesiva de la región reguladora del gen de la lactasa. Trastorno raro con pocos casos documentados⁵.

Hipolactasia primaria

Se la relaciona con la aparición de determinados polimorfismos en la región reguladora del gen de la lactasa, que parecen asociarse a la persistencia de la lactasa. Es el tipo más frecuente de hipolactasia y aparece a los pocos años del nacimiento⁶.

Hipolactasia secundaria (Tabla 1):

- Infección intestinal aguda, bacteriana o vírica, con lesión transitoria de las vellosidades intestinales (ribete en cepillo).
- Toma de fármacos que alteran la permeabilidad mucosa intestinal: AAS, AINE, antibióticos, etc., o de alcohol etílico.
- Otras circunstancias: malnutrición, sobrecrecimiento intestinal, neuropatía intestinal, enteritis postirradiación, diverticulosis yeyunal extensa, síndrome carcinoide, enfermedad celíaca no tratada o enfermedad de Crohn yeyunoileal⁷.

Tabla 1. Causas de hipolactasia secundaria.

Enfermedades del intestino delgado	Multisistémica	Iatrogénica
Enteropatía por VIH.	Síndrome carcinoide.	
Enteritis regional.	Fibrosis quística.	Quimioterapia inducida por colchicina en pacientes con fiebre mediterránea.
Celiaquía.	Gastropatía diabética.	
Enfermedad de Whipple.	Kwashiorkor.	Enteritis por radiación.
Gastroenteritis severa.	Síndrome de Zollinger-Ellison.	
Enfermedad de Crohn.		

Sintomatología de la hipolactasia

No es necesario conservar el total de la actividad de la lactasa para consumir productos lácteos.

Únicamente se necesita un 50% de actividad lactasa para digerir la lactosa.

Numerosas variables pueden hacer que una persona tenga síntomas:

- Cantidad de lactosa. Puede que tolere unos 12 gr de lactosa al día.
- La lactasa residual.
- La ingesta de alimentos con lactosa.
- La flora colónica que puede fermentar la lactosa.
- La presencia de otras patologías “similares” como el SII.

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 síntomas típicos de la intolerancia son diarrea, defecación explosiva, enrojecimiento perianal, náuseas, meteorismo, borborigmos, distensión y dolor abdominal. Estos síntomas aparecen unos 45 minutos tras la ingesta de lactosa, alcanzan la intensidad máxima a las 4-8 horas y pueden durar hasta 12 horas.

Diagnóstico de la malabsorción e intolerancia a la lactosa

En la actualidad no contamos con un test *gold standard* para el diagnóstico de malabsorción, ya que los métodos disponibles evalúan aspectos diferentes del problema (Tabla 2).

Medida de la actividad lactásica en la biopsia duodenal

El estudio de la actividad de la lactasa en el borde en cepillo mediante la toma de biopsias duodenales debería ser el método de referencia para detectar malabsorción primaria o secundaria, pero

tiene la desventaja del coste, la invasividad, la escasa disponibilidad del test, la posibilidad de falsos negativos por la expresión parcheada de la lactasa en el intestino delgado y la demora en los resultados⁹.

Se ha diseñado una técnica rápida de medida de la lactasa (Lactose Intolerance Quick Test) aplicada a muestras de biopsias endoscópicas de bulbo duodenal que se incuban con lactosa y un reactivo durante 20 minutos. La glucosa liberada in situ por la lactasa es medida por una reacción enzimática que, mediante una escala colorimétrica, permite determinar la concentración de lactasa en la muestra¹⁰. Comparada la eficacia de la estimación de la actividad lactásica en biopsias duodenales mediante la esta técnica rápida con el test del aliento de hidrógeno, existe una concordancia del 81% entre ambas técnicas¹¹.

Test genético

La síntesis de lactasa intestinal está controlada genéticamente. En el gen codificador de la lactasa se han identificado dos polimorfismos, el C/T-13910 y el G/A-22018, que se heredan ligados y se asocian con la persistencia de la lactasa por lo que son útiles para detectar la persistencia o no de la producción de lactasa en individuos caucásicos¹².

La demostración de un genotipo CC-13910 o GG-22018 son buenos predictores de la pérdida de actividad lactásica, mientras que un genotipo heterocigoto debe ser considerado como negativo, ya que la malabsorción es una condición recesiva. Claramente este test debe ser negativo en la malabsorción secundaria y al no ofrecer información acerca de la clínica, no puede diagnosticar la intolerancia.

Tiene limitaciones: el genotipo CC-13910 o GG-22018 no necesariamente implica malabsorción, ya que el silenciamiento del gen pudiera ocurrir a edades variables y además, cabe la posibilidad de que existan otros genotipos asociados al fenotipo MAL. La principal desventaja del método genético es su escasa disponibilidad, la necesidad de laboratorios especializados y su alto costo.

Prueba del aliento del hidrógeno con lactosa

El test de aliento detecta el hidrógeno producido por las bacterias intestinales en el aire espirado. Es el método más utilizado actualmente para el diagnóstico de malabsorción con una

Tabla 2. Pruebas de intolerancia y malabsorción de lactosa.

Prueba	Dato analizado	Metodología	Tipo hipolactasia	Potencia del test (%)	Valoración intolerancia
Test genético	Predisposición no persistencia de lactasa	Venopunción	Primaria	Sensibilidad: 93 Especificidad: 80	No
Biopsia intestinal	Concentración lactasa intestinal	Invasivo	Primaria Secundaria	Test de referencia	No
Test aliento H ₂	Malabsorción de lactosa	No invasivo	Primaria Secundaria	Sensibilidad: 78 Especificidad: 94	Sí
Test de tolerancia a lactosa	Malabsorción de lactosa	Venopunción	Primaria Secundaria	Sensibilidad: 75 Especificidad: 87	Sí
Test gaxilosa orina	Malabsorción de lactosa	No invasivo	Primaria Secundaria	Sensibilidad: >90 Especificidad: >90	No

sensibilidad y especificidad que ronda entre el 76-94% y el 77-96%, respectivamente. Es superior al test de la tolerancia a la lactosa en el diagnóstico de malabsorción y expone al paciente a una carga oral de lactosa tras haber medido los niveles basales de H₂ en el aliento. El resultado es considerado anormal si se demuestra una elevación del H₂ en el aliento >20 ppm, en relación a los niveles basales (**Figura 3**).

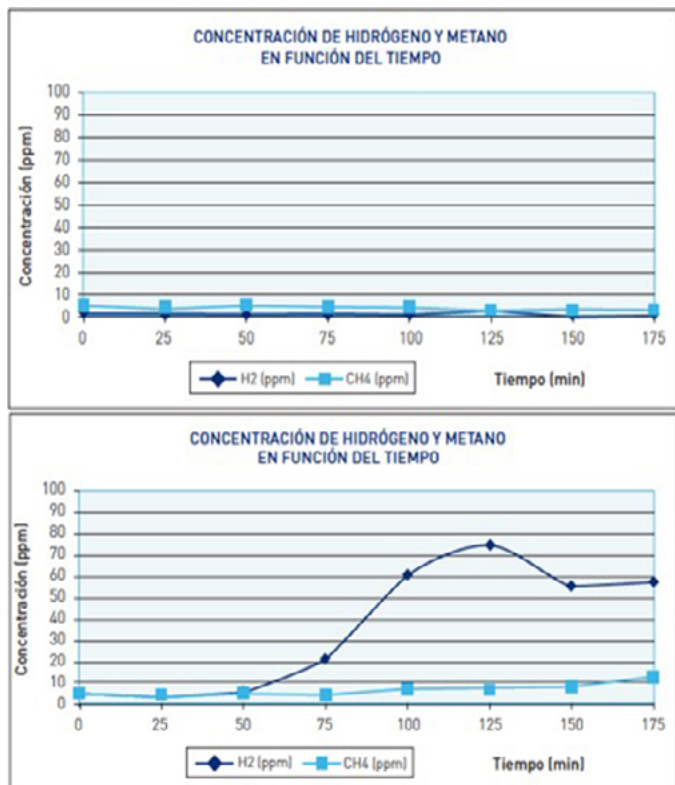


Figura 3

Prueba del hidrógeno con lactosa. El primer caso es un resultado negativo. El segundo caso es un resultado positivo (aumenta la concentración de hidrógeno exhalado).

A pesar de su amplia difusión, hay problemas de interpretación. Los falsos positivos ocurridos en el test de aliento se deben a sobrecrecimiento bacteriano, mientras que los falsos negativos pueden deberse a la presencia en el colon de bacterias no productoras de H₂, hecho que ocurre entre el 2-43% de los individuos (<10% en la mayoría de los estudios) y que puede suplirse si medimos en el aire espirado H₂ y metano. Otra causa de falso negativo es la adaptación colónica completa a la ingestión de lactosa, donde repetidas dosis de lactosa favorecen selectivamente el crecimiento de flora bacteriana que rápidamente fermenta lactosa sin producir H₂; algunos autores recomiendan por ello una dieta baja en lactosa en los días previos a la realización del test¹³⁻¹⁵.

El test de aliento con lactosa puede usarse para el diagnóstico de malabsorción e intolerancia, ya que durante la realización de la prueba puede monitorizarse la existencia e intensidad de los síntomas provocados por la administración de lactosa; pero no puede diagnosticar las causas de la deficiencia de lactasa. Para ello necesitamos realizar otros test, como una biopsia intestinal o un test genético.

Los requerimientos previos a la técnica son:

1. No debe habersele practicado una colonoscopia o enema baritado hasta 4 semanas antes.
2. No haber tomado antibióticos, hasta 2 semanas antes.
3. No haber utilizado laxantes o medicamentos para modificar el bolo fecal, hasta una semana antes de practicarse la prueba. Falso negativo por falta de bacterias fermentadoras.
4. Evitar el consumo de alimentos ricos en fibra vegetal y almidón (cereales), excepto el arroz blanco.
5. Desde la noche anterior a la prueba no podrá fumar, ni consumir alcohol, ni desarrollar actividad deportiva o física alguna.
6. La última comida, con muy bajo contenido de fibras vegetales, 12 horas antes de la hora programada para la prueba.
7. No podrá masticar chicle (sorbitol).
8. Aseo bucal, idealmente utilizando clorhexidina o similares.
9. Se debe abstener o reducir al mínimo el consumo, desde 7 a 10 días antes, de productos lácteos.

Prueba de la tolerancia a la lactosa

En el test de tolerancia a la lactosa se le ofrece al paciente una carga oral de lactosa (20-50 gr de lactosa, que corresponden aproximadamente con 400 a 1000 ml de leche de vaca) y se mide la glucosa en sangre a intervalos predefinidos. La pérdida de un incremento >20 mg/dl de la glucemia en 3 horas implica fallo en la absorción de lactosa y entonces un resultado anormal. Este método indirecto, tiene el problema que el pico de glucemia puede verse influenciado por diversos factores distintos a la absorción de la glucosa, como el vaciado gástrico o las interacciones hormonales¹⁶.

Prueba de la gaxilosa en orina

La gaxilosa es un disacárido sintético formado por galactosa y xilosa que carece de efectos farmacológicos y puede usarse para el diagnóstico de MAL. Tras la administración oral de este carbohidrato, la gaxilosa, que no es absorbida en el tracto digestivo, es transformada por acción de la lactasa en galactosa y D-xilosa. Esta última es absorbida y metabolizada parcialmente, alrededor del 50% de la fracción absorbida, y el resto es eliminada con la orina de forma inalterada, aproximadamente el 48% de la xilosa administrada. La cantidad total de xilosa presente en la orina se correlaciona con la actividad enzimática de la lactasa intestinal¹⁷.

Para realizar el test de la gaxilosa el paciente debe evitar la toma de ácido acetilsalicílico e indometacina los dos días previos a la prueba. El paciente acudirá en ayunas, y tras micción para vaciado vesical, recibirá 0,45 gr de gaxilosa disueltos en 100 ml de agua. A continuación se recoge toda la orina emitida durante 5 horas, donde se cuantifica la cantidad de xilosa excretada. La excreción urinaria de xilosa en condiciones normales es superior a 37,8 mg, siendo inferior

a dicho valor de referencia en los pacientes con malabsorción de lactosa. Esta técnica ha sido validada en nuestro medio¹⁸ con unos valores de sensibilidad y especificidad superiores al 90%¹⁹.

Tratamiento de la intolerancia a la lactosa

El objetivo del manejo terapéutico de la intolerancia a la lactosa es reducir o evitar los síntomas derivados de la malabsorción. Todas las estrategias terapéuticas tienen la finalidad de disminuir la llegada de lactosa no digerida al colon, ya sea mediante reducción del aporte de lactosa o incrementando su absorción²⁰.

En la actualidad se recomienda la reducción de la ingesta de lactosa, más que una dieta restrictiva, ya que la mayoría de los pacientes con intolerancia pueden tolerar unos 12 gr de lactosa sin experimentar clínica (Tabla 3).

Tabla 3. Alimentos y productos que deben restringirse en una dieta sin lactosa.	
<p>Alimentos e ingredientes prohibidos (alto contenido en lactosa)</p>	<p>Alimentos Leche vaca, leche en polvo, batido de leche, derivados lácteos, nata, quesos frescos y fermentados, mascarpone, quark, feta, crema de leche, postres lácteos, margarina, mantequilla, helado, salsa bechamel.</p> <p>Ingredientes y aditivos lactosa, monohidrato de la lactosa, azúcar de la leche, sólido lácteo, suero de leche, suero en polvo, cuajo, cuajada, grasas de leche.</p>
<p>Alimentos y productos que deben limitarse en función de la tolerancia individual (pueden contener lactosa)</p> <p>"Vigilar cuando se indica azúcares, puede esconder lactosa"</p> <p>"Vigilar en medicamentos y complejos vitamínicos donde se utiliza como excipiente"</p> <p>"Vigilar cuando los productos han sido procesados y se les ha añadido algún ingrediente o aditivo"</p>	<p>Alimentos Purés y sopas, pan, pasteles, fiambres, embutidos, pasteles y frituras de carne, huevos guisados con leche, sucedáneos de huevos y batidos, flanes, purés de patatas, crema o puré, bollería, donuts, crêpes, bollos, bizcochos, galletas, tostadas, precocinados, cereales enriquecidos, aderezo de ensaladas y mayonesas, sorbetes, tartas, yogures, batidos, ponches, malteados, chocolate con leche, rebozados, sucedáneos de chocolate, sopas instantáneas, bebidas alcohólicas destiladas o fermentadas.</p> <p>Productos Medicamentos, complejos vitamínicos y dentífricos.</p>

Una dieta sin lactosa mejora los síntomas gastrointestinales en aquellos pacientes sintomáticos con malabsorción. El grado de alivio está relacionado con el nivel de actividad de la lactasa y la cantidad de lactosa ingerida.

En pacientes con intolerancia a la lactosa y síntomas persistentes a pesar de la reducción de la ingesta de lactosa, se deben plantear otros diagnósticos alternativos, principalmente el síndrome del intestino irritable (SII)²¹. Además, los pacientes con SII mejoran sus

síntomas con dietas pobres en lactosa, en el contexto de una pobre tolerancia a los carbohidratos fermentables de la dieta (FODMAPs)²².

La reducción del consumo de leche precisa consumir suplementos o alimentos ricos en calcio como sardinas, salmón, gambas, espinacas, tofu, judías, brócoli y exponerse al sol para favorecer la absorción de vitamina D (Tabla 4). El calcio es necesario para el normal crecimiento y desarrollo de los huesos y para mantener una adecuada densidad y masa ósea. Los pacientes con intolerancia a lactosa consumen menos calcio y están en mayor riesgo de presentar fracturas y osteoporosis²³.

Tabla 4. Listado de alimentos para una dieta rica en Calcio.

Grupo de alimentos	Alimento
Verduras y hortalizas	Espinacas, col rizada, cebolla, berro, cardo, acelga, grelos, brócoli.
Legumbres	Judías blancas, garbanzos, lentejas, soja.
Lesches y derivados	Leche de vaca (entera, semidesnatada, desnatada), leche de vaca en polvo, leche condensada. Quesos: parmesano, fresco, manchego (curado, semicurado, fresco), de bola, roquefort, emmental, gallego, gruyere, cheddar, bleu, cabrales. Yogures (desnatados, enteros), helados, petit suisse.
Pescados, mariscos y crustáceos	Lenguado, besugo, salmón, sardinas (frescas, en salsa de tomate, en aceite), boquerones con espinas, berberechos al natural, mejillones, gambas y camarones, vieira, percebes, pulpo, ostras, langostinos, almejas, chirlas.
Miscelánea	Huevos (yema), galletas maría, galletas con chocolate, chocolate con leche, todos los frutos secos excepto las castañas e higos secos.

Otra opción es usar suplementos con lactasa como adyuvantes a la dieta sin lactosa, ya que pueden mejorar la digestión y reducir la sintomatología. Son enzimas sustitutivas que contienen B-galactosidasas de origen bacteriano o fúngico. No debe sustituirse por la dieta sin lactosa y se recomienda su uso ocasional antes de ingerir alimentos con lactosa. Los estudios demuestran una clara reducción en el hidrógeno espirado, pero los efectos sobre los síntomas gastrointestinales han sido variables y poco concluyentes²⁴⁻²⁶.

La lactosa del yogur se digiere mejor, ya que las bacterias contenidas en este producto lácteo (sobre todo *Lactobacillus bulgaricus* y *Streptococcus thermophilus*), poseen su propia lactasa que facilita la autodigestión en yeyuno e íleon antes de alcanzar el colon. Así pueden prevenirse los síntomas de intolerancia a lactosa, funcionando como un verdadero suplemento enzimático de lactasa²⁷.

Otra estrategia son el uso de probióticos que alteran la flora intestinal y podrían ser beneficiosos para mejorar los síntomas

de intolerancia, sin actuar sobre la malabsorción. No obstante, los estudios disponibles tienen limitaciones y no se puede generalizar esta recomendación²⁸⁻²⁹.

También se puede inducir tolerancia, mediante repetidas dosis de lactosa para provocar un aumento de bacterias fermentadoras de lactosa y poco productoras de H₂, como las Bifidobacterias. Sin embargo, los estudios realizados no evidencian que sea una estrategia efectiva²⁶⁻³⁰.

Bibliografía

- Naim HY, Sterchi EE, Lentze MJ. Biosynthesis and maturation of lactase-phlorizin hydrolase in the human small intestinal epithelial cells. *Biochem J* 1987;241:427-434.
- Heyman MV. Lactose Intolerance in Infants, Children, and Adolescents. *Pediatrics* 2006;118:1279-1286.
- Sahi T. Genetics and epidemiology of adult-type hypolactasia. *Scand J Gastroenterol* 1994;202:7-20.
- Varela-Moreiras G, Antoine JM, Ruiz-Roso B, Varela G. Effects of yogurt and fermented then pasteurized milk on lactose absorption in an institutionalized elderly group. *J Am Coll Nutr* 1992;11:168-171.
- 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;78:339-344.
- 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;52:647-652.
- Srinivasan R, Minocha A. When to suspect lactose intolerance. Symptomatic, ethnic, and laboratory clues. *Posgrad Med* 1998;104:109-111
- Hooved O, Farup PG. A comparison of diagnostic test for lactose malabsorption – which one is the best? *BMC Gastroenterol* 2009;9:82-88.
- Enattah NS, Kuokkanen M, Forsblom C, Natta S, Oksanen A, Jarvela I, et al. Correlation of intestinal disaccharidase activities with the C/T-13910 variant and age. *World J Gastroenterol* 2007;13:3508-3512.
- Kuokkanen M, Myllyniemi M, Vauhkonen M, Helske T, Kääriäinen I, Karesvuori S, et al. A biopsy-based quick test in the diagnosis of duodenal hypolactasia in upper gastrointestinal endoscopy. *Endoscopy* 2006;38:708-712.
- Mattar R, Basile-Filho AB, Kemp R, Santos JS. Comparison of Quick Lactose Intolerance Test in duodenal biopsies of dyspeptic patients with single nucleotide polymorphism LCT-13910C>T associated with primary hypolactasia/lactase-persistence. *Acta Cir Bras* 2013;28(suppl 1):2013-2077.
- Enattah NS, Sahi T, Savilahti E, Terwilliger JD, Peltonen L, Järvelä I. Identification of a variant associated with adult-type hypolactasia. *Nat Genet* 2002;30:233-237.
- Hertzler SR, Savaiano DA. Colonic adaptation to daily lactose feeding in lactose maldigesters reduces lactose intolerance. *Am J Clin Nutr* 1996;64:232-236.
- Szilagyi A, Cohen A, Vinokuroff C, Ahmad D, Nathwani U, Yesovitch S. Deadaption and readaptation with lactose, but no cross-adaptation to lactulose: a case of occult colonic bacterial adaptation. *Can J Gastroenterol* 2004;18:677-680.
- Usai P, Anania C, Astegiano M, Micelis E, Montalto M, Tursi A. H2 breath testing for carbohydrate malabsorption. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29(suppl 1):1-49.
- Van Rossum HH, Van Rossum AP, Van Geenen EJ, Castel A. The one hour lactose tolerance test. *Clin Chem Lab Med* 2013;51:201-203.
- Darbá J, Kaskens L, Gracia A. Estudio de impacto presupuestario y coste-efectividad de la introducción de LacTEST en el diagnóstico de la hipolactasia en España. *Pharmacoecon Span Res Artic* 2014;11:123-134.
- Hermida C, Martínez-Costa OH, Corrales G, Teruel C, Sánchez V, Sánchez JJ, et al. Improvement and validation of d-xylose determination in urine and serum as a new tool for the noninvasive evaluation of lactase activity in humans. *J Clin Lab Anal* 2014;28:478-486.
- Aragón JJ, Hermida C, Martínez-Costa OH, Sánchez V, Martín I, Sánchez JJ, et al. Noninvasive diagnosis of hypolactasia with 4-Galactosylxylose (Gaxilose): a multicentre, open-label, phase IIB-III nonrandomized trial. *J Clin Gastroenterol* 2014;48:29-36.
- Misselwitz B, Pohl D, Frühauf H, Fried M, Vavricka SR, Fox M. Lactose malabsorption and intolerance: pathogenesis, diagnosis and treatment. *United European Gastroenterol J* 2013;1:151-159.
- Parker TJ, Woolner JT, Prevost AT, Tuffnel Q, Shorthouse M, Hunter JO. Irritable bowel syndrome: is the search for lactose intolerance justified? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13:219-225.
- Deng Y, Misselwitz B, Dai N, Fox M. Lactose Intolerance in Adults: Biological Mechanism and Dietary Management 2015;7:8020-8035.
- Nicklas TA, Qu H, Hughes SO, He M, Wagner SE, Foushee HR, et al. Self-perceived lactose intolerance results in lower intakes of calcium and dairy foods and is associated with hypertension and diabetes in adults. *Am J Clin Nutr* 2011;94:191-198.
- Ojetti V, Gigante G, Gabrielli M, Ainora ME, Mannocci A, Lauritano EC, et al. The effect of oral supplementation with *Lactobacillus reuteri* or tilactase in lactose intolerant patients: randomized trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2010;14:163-170.
- Montalto M, Nucera G, Santoro L, Curigliano V, Vastola M, Covino M, et al. Effect of exogenous beta-galactosidase in patients with lactose malabsorption and intolerance: a crossover double-blind placebo-controlled study. *Eur J Clin Nutr* 2005;59:489-493.
- De Vrese M, Laue C, Offick B, Soeth B, Repenning F, Thob A, et al. A combination of acid lactase from *Aspergillus oryzae* and yogurt bacteria improves lactose digestion in lactose maldigesters synergistically: A

randomized, controlled, double-blind cross-over trial. *Clin Nutr* 2015;34:394-399.

27. Aranceta J, Serra LI. *Leche, lácteos y salud*. Madrid: Editorial Médica Panamericana, 2005.

28. Saltzman JR, Russell RM, Golner B, Barakat S, Dallal GE, Goldin BR. A randomized trial of *Lactobacillus acidophilus* BG2FO4 to treat lactose intolerance. *Am J Clin Nutr* 1999;69:140-146.

29. Yesovitch R, Cohen A, Szilagyi A. Failure to improve parameters of lactose maldigestion using the multiprobiotic product VSL3 in lactose maldigesters: a pilot study. *Can J Gastroenterol* 2004;18:83-86.

30. Hertzler SR, Huynh BC, Savaiano DA. How much lactose is low lactose? *J Am Diet Assoc* 1996;96:243-246.