

CONSUMO LÁCTEO Y SU IMPACTO EN LA SALUD ÓSEA

EN POBLACIÓN ADULTA
EN COLOMBIA

RECOMENDACIONES ASOCIACIÓN COLOMBIANA
DE OSTEOPOROSIS Y METABOLISMO MINERAL



EJES TEMÁTICOS

Epidemiología del consumo del calcio a nivel mundial y en Colombia	04
Propiedades nutricionales de los lácteos	06
¿El consumo de lácteos mejora la densidad mineral ósea en adultos?	10
¿El consumo de lácteos reduce el riesgo de fracturas por fragilidad en adultos?	12
¿Existe riesgo cardiovascular con la ingesta de lácteos?	16
Intolerancia a la lactosa	18
Recomendaciones	20

Coordinadores:

Adriana Medina
Hospital De Sanjosé. Endocrinóloga.
Fundación Universitaria Ciencias De La Salud.
Bogotá D.c., Profesora Asociada.

Oscar Rosero
Instituto De Osteoporosis De Los Llanos,
Villavicencio. Endocrinólogo

Participantes:

Claudia Leonor Márquez
Clínica Universitaria Colombia. Clínica Reina Sofía.
Bogotá D.C. Nutricionista

Andrés Felipe Coy
Hospital San José. Hospital San José Infantil.
Bogotá D.C. Médico Internista

Amina Luz Ely
Hospital San José. Bogotá D.C. Educadora
Programa De Fracturas Por Fragilidad

Alejandra Rivera
Hospital San José. Bogotá D.C, Endocrinóloga

Javier Benavidez
Hospital San José Infantil. Bogotá D.C.
Médico Internista

Yolanda Vargas
Colsanitas EPS, Sura Eps. Medellín.
Endocrinóloga

María Clara Obregón
Universidad De La Sabana, Bogotá D.C.
Nutricionista Y Magister En Nutrición Humana.

Revisor metodológico:

Daniel G. Fernández-Avila
Hospital Universitario San Ignacio.
Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá D.C.
Reumatólogo. Magister y Doctor (c) en Epide-
miología clínica.

Junta Directiva ACOMM:

Miguel Angel González Ortopedista
Francisco Linares Ortopedista
Geraldine Altamar Geriatra
Doly Pantoja Endocrinóloga

EPIDEMIOLOGIA DEL CONSUMO DEL CALCIO A NIVEL MUNDIAL Y EN COLOMBIA



El mineral más abundante en el cuerpo humano es el calcio. Tiene múltiples funciones a nivel cardiovascular, muscular, neuronal, de señalización intracelular, secreción hormonal y del metabolismo óseo, entre otras. El 99% del calcio está contenido en el esqueleto. La baja ingesta de calcio se ha relacionado con deterioro en la salud ósea en el adulto partiendo de que su ingesta adecuada es fundamental para lograr el pico de masa ósea en la juventud. La absorción de calcio proveniente de la dieta o de suplementos tiene un promedio del 30%, razón por la cual se debe optimizar su ingesta, para garantizar un adecuado aporte. (1,2, 3).

La recomendación de ingesta de calcio adecuada depende de la edad y de la condición del individuo. Se ha descrito una ingesta recomendada de 500 mg de calcio en niños entre 1 y 3 años, 800 mg entre 4 y 8 años, 1300mg en escolares y adolescentes de 9 a 18 años, 1000mg entre 19 y 50 años y 1200mg para adultos mayores de 50 años de edad. (4, 5). Las mujeres embarazadas deben consumir 1300 mg al día de calcio. (5,6)

Ver tabla 1.

Edad o condición	Recomendación diaria permitida de calcio (mg /día)
Niños	1000
Adolescentes	1300
Adultos 18-50 años	1000
Mayores de 50 años y posmenopáusicas	1200
Embarazadas 14-18 años	1300
Embarazadas mayores de 18 años	1000

TABLA 1. RECOMENDACIONES DIETARIAS DE CALCIO DIARIAS

Fuente: modificado IOM 2010. (5)

En un estudio de la International Osteoporosis Foundation (IOF), en el que se aplicó la Calculadora de calcio¹ a 6908 personas en 83 países, la ingesta de calcio fue deficiente según las recomendaciones de ingesta diaria de calcio del Instituto de Medicina (IOM, por sus siglas en inglés), en un 89% de los encuestados, con un promedio de consumo de calcio de 594 mg/día (7).

1 (www.iofbonehealth.org/calcium-calculator)

En el 2017 la IOF publicó una revisión sistemática de la ingesta de calcio global con los últimos datos mundiales disponibles, sin embargo, este documento solo cuenta con datos de 74 países de los 195 actuales, lo cual corresponde a datos del 38% de los países del mundo. Adicionalmente, muchos de los estudios que especifican la ingesta de calcio, no son representativos de todo el país o están basados en encuestas antiguas, por lo que es difícil tomar los datos como absolutos, pero sirven como una aproximación. Los rangos mundiales de ingesta de calcio diaria varían desde 175 a 1233 mg/día. El país con el promedio más alto fue Islandia con el valor descrito de 1233 mg/día. Así mismo, el país con el promedio mas bajo fue Nepal con 175 mg/día. Estados Unidos se describe con una ingesta de 934 mg/dl, por encima de Canadá con 787 mg/día y México con 805mg/día. Los países de Sur América tienen un promedio bajo, que oscila entre 400mg y 700mg/día. En primer lugar, se encuentra Chile con 702mg/día, seguido por Brasil con 505 mg/día, Bolivia con 458 mg/día, Argentina con 427 mg/día, Ecuador con 384 mg/día y Colombia en el último lugar con 297mg/día. Son únicamente los países del norte de Europa los que tienen un promedio superior de 1000 mg/día. (2).

Recientemente, en Colombia contamos con dos estudios observacionales descriptivos de corte transversal, en proceso de publicación; uno realizado en 5 ciudades (Pereira, Medellín, Bogotá, Cali y Bucaramanga), y otro llevado a cabo en Bogotá. El primero, del Dr. Arenas y colaboradores con 179 sujetos, describió la ingesta de calcio promedio de 601 mg/día, con un promedio hombre y mujer sin diferencias significativas de 603 mg/día y 601 mg/día, respectivamente. Se documentó que el grupo con menor consumo estaba entre los 30 a 34 años, con un promedio de 553 mg/día y el de mayor consumo fue de 35 a 39 años de edad con un valor de 972 mg/día. (8) El segundo estudio, del Dr. Coy y colaboradores realizado en Bogotá, tuvo un número de 450 participantes, en donde se obtuvo un valor promedio de ingesta de 724.5 mg/día, siendo mayor el promedio de consumo en el sexo masculino (731.5 mg/día) con relación al sexo femenino (717.5 mg/día). Así mismo se observó que la ingesta de calcio es mayor entre más alto es el estrato social. (9)



PROPIEDADES NUTRICIONALES DE LOS LÁCTEOS

La leche y sus derivados son alimentos que contienen nutrientes esenciales en las diferentes etapas de la vida, incluyendo la niñez, el embarazo y la lactancia, lo cual se ve reflejado en forma positiva en la salud y bienestar de los seres humanos.

El valor nutricional de los lácteos es variable de acuerdo al tipo de producto que se consuma, pero en general contienen:

PROTEÍNA

Se encuentra alrededor de 3 g/100 ml en la leche entera; en el yogurt griego se encuentra hasta 6 g/100 ml. Contiene diferentes tipos de proteína, pero su mayor componente es la caseína la cual facilita la absorción del calcio.(10)

CARBOHIDRATOS

Los lácteos contienen lactosa, que según la Organización Mundial de la Salud (OMS), por ser un azúcar natural no se considera que tenga efectos adversos en la salud. En la leche entera se encuentra alrededor de 4,7 g de lactosa/100 ml y en los lácteos fermentados como los yogures o los quesos, disminuye su concentración o no está presente, razón por la cual las personas intolerantes a la lactosa pueden consumirlos.(10)

GRASA

La cantidad es variable de acuerdo al tipo de lácteo ya que se pueden encontrar enteros, descremados o semidescremados. La leche contiene ácidos grasos de cadena corta, que por su fácil absorción favorecen su digestibilidad, y son una fuente de energía con menor tendencia a ser almacenados en el tejido adiposo. Contiene también ácidos grasos saturados e insaturados.(10,11)

MINERALES Y VITAMINAS

La leche y sus derivados reúnen condiciones óptimas de asimilación: ligera acidez (todavía mayor en el yogurt), presencia de proteínas y buen equilibrio con el aporte de fósforo. Al contrario de otras bebidas derivadas de vegetales, la leche presenta una alta calidad nutricional, no solamente determinada por su contenido alto en calcio, sino también en fósforo, magnesio, zinc, yodo, selenio, y vitaminas como la A, D y complejo B, especialmente con una cantidad significativa de vitamina B12. (10,11)

AGUA

Ayuda en la hidratación del organismo y su función consiste en distribuir los componentes de este alimento.

LA LECHE SE ENCUENTRA DISPONIBLE EN DIFERENTES PRESENTACIONES:

Entera: es la leche a la cual no se le ha realizado ningún tipo de reducción en el contenido de grasa, contiene entre 3 a 3,5% de grasa por cada 100 ml.

Semidescremada: en este tipo de leche se ha disminuido el contenido de grasa (aproximadamente en un 50%), contiene entre 1,5 a 2 % de grasa por cada 100 ml.

Descremada: este tipo de leche tiene menos del 0,5% de grasa por cada 100 ml.

Deslactosada: es la leche a la que se le adiciona la enzima lactasa, para mejorar la digestibilidad en personas con intolerancia a la lactosa.

Deslactosada - descremada: es de mejor digestibilidad por ser deslactosada, y tiene menos del 0,5% de grasa por cada 100 ml.(12,13) Las leches deslactosadas tienen sabor dulce, debido al proceso que se le realiza a la lactosa con la enzima que se adiciona, pero este sabor dulce no es debido a que contengan mayor cantidad de azúcar.

En cuanto a los quesos, el aporte nutricional está dado principalmente por proteína, grasa y calcio, sin embargo, este valor nutricional puede variar de acuerdo al tipo de leche utilizada (vaca, oveja, búfala, etc), y al proceso de elaboración y maduración.

La clasificación de los quesos se puede dar por diferentes aspectos:

POR CONSISTENCIA:

Quesos blandos (que contienen hasta un 80% de agua): cottage, requesón, ricota, brie, camembert

Quesos duros (con solo 30% de agua): parmesano, gruyere, emmental, provolone

POR CONTENIDO GRASO:

Queso doble crema: mínimo el 60% de grasa

Queso graso: 40 - 45% de grasa

Queso semigraso: 25 - 40% de grasa

Queso magro: máximo del 25% de grasa

POR GRADO DE MADURACIÓN:

Quesos curados

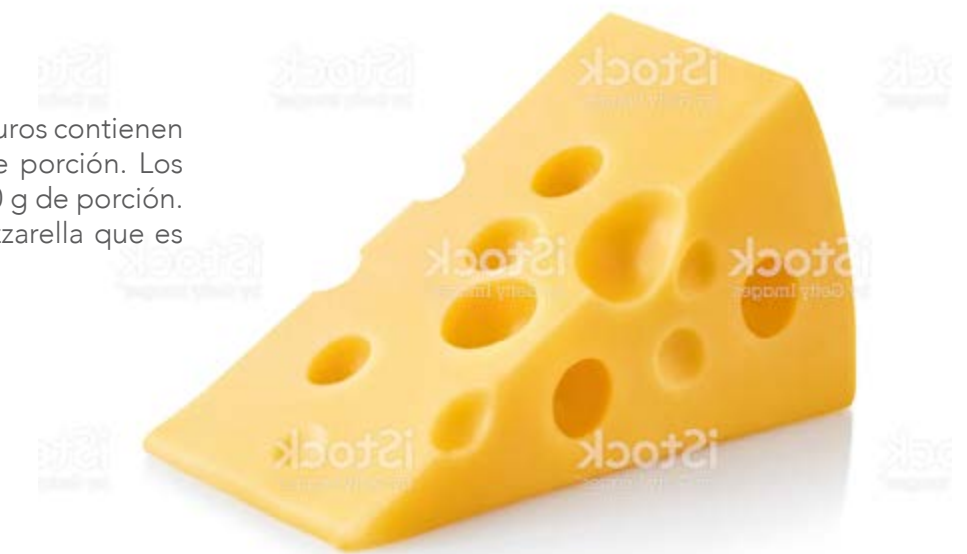
Quesos semicurados: Los quesos duros contienen 240 mg de calcio por cada 30 g de porción. Los quesos blandos, 240 mg por cada 60 g de porción. Una porción de 60 g de queso mozzarella que es

semigraso, contiene 242 mg de calcio y el queso de untar contiene 180 mg de calcio por cada 30 g de porción. (14)

Es importante aclarar que los lácteos a los cuales se les realiza descreme o modificación en algún otro tipo de nutriente, aportan la misma cantidad de calcio que los enteros, lo que implica que al elegir el tipo de lácteo, el contenido de calcio no debe ser motivo de preocupación. (11-13)

Con el paso del tiempo, los patrones dietarios han cambiado y se han encontrado cambios en la tendencia de consumo de productos lácteos.

La popularidad de las bebidas azucaradas y jugos de frutas, puede influenciar la sustitución del consumo de leche por estas bebidas. Según los datos del *Continuing Survey of Food Intakes by Individuals* (CSFII), entre los años 1994 y 1996, por cada 30 ml de reducción en consumo de leche en niños entre 5 – 18 años, hay un aumento de 126 ml en el consumo de bebidas azucaradas con un aumento neto de 31 kcal y una pérdida de calcio de 34 mg por cada 30 ml de leche desplazada. (15)



BIODISPONIBILIDAD DE LOS LÁCTEOS

Los lácteos son alimentos complejos que aportan una gran variedad de nutrientes. Sus efectos sobre la salud dependen de la interacción entre ellos y son mayores que la suma de efectos individuales. Los productos derivados lácteos, aunque se elaboran a partir de la leche, tienen una composición nutricional diferente que depende del tipo y composición de la leche empleada, y del proceso de elaboración a que haya sido sometida para obtener el producto final. (16)

En los quesos el contenido en minerales es mayor que en la leche, especialmente en quesos maduros porque el contenido en agua es menor.

La biodisponibilidad de los minerales puede aumentar con la elaboración de los lácteos. En las leches fermentadas, debido a la acidez del medio, algunos minerales como el hierro, cobre y zinc pueden formar sales parcialmente solubles, y los mayoritarios como calcio, fósforo y magnesio, presentes en la fase coloidal, pasan a la fase soluble, facilitando su absorción. Así mismo, las enzimas microbianas hidrolizan la proteína láctea, facilitando la formación de complejos entre péptidos, aminoácidos y iones como el calcio, magnesio y fósforo, facilitando también su absorción. (16)

La biodisponibilidad del calcio está condicionada por otros factores que pueden aumentarla o disminuirla.

En este sentido, los lácteos tienen características únicas que los diferencian de otros alimentos o de los suplementos, y que son importantes cuando es necesario garantizar la absorción de este mineral en condiciones fisiológicas desfavorables. Debido a que está unido a péptidos y proteínas, el calcio de la leche es más probable que se mantenga en solución cuando el pH es desfavorable, como ocurre en situaciones de aclorhidria. (16)

Bajo condiciones dietarias normales, cerca del 30 – 40 % del calcio contenido en la leche y queso es absorbido en el intestino, ya sea por transporte dependiente de vitamina D a través del duodeno, difusión facilitada o bajo la influencia de la lactosa en intestino delgado distal por vía paracelular. Solo el 28-30% del calcio contenido en los cereales se absorbe a partir de los cereales fortificados. (17,18)

Por otro lado, el calcio puede ser absorbido en la ausencia de vitamina D, gracias a la influencia de otros elementos como la lactosa o la lactoalbúmina. Los productos lácteos no contienen los fitatos, oxalatos, ácidos urónicos o polifenoles, presentes en alimentos de origen vegetal y que dificultan la absorción de este mineral. Además, el efecto hipercalcémico de las proteínas lácteas se ve compensado por el efecto hipocalcémico del fósforo y del potasio. (16)

Las fuentes vegetales de calcio pueden ser menos biodisponibles y dificultar una ingesta adecuada de calcio, aunque no se ha observado un mayor riesgo de fracturas en población vegana.

En un estudio que comparó durante un año la densidad mineral ósea y marcadores de salud ósea entre omnívoros, ovo lacto vegetarianos y veganos sanos sin obesidad, se encontró que la densidad mineral ósea estaba reducida en los grupos de individuos que no consumían carne en un porcentaje de 4% – 5% sin significación estadística. La excreción de calcio en 24 horas fue significativamente mayor en los consumidores de carne comparado con los vegetarianos. (17)

Aunque es posible cubrir las recomendaciones de calcio con una dieta exenta de lácteos, la mayoría de los estudios coinciden en afirmar que la eliminación total de los lácteos de la dieta, dificulta cubrir adecuadamente las ingestas recomendadas de este mineral en todos los grupos de edad, al tiempo que se podría comprometer el aporte de otros nutrientes esenciales. (16)

Los lácteos son una fuente fundamental de calcio, y proporcionan entre el 55% y 70% del calcio dietario y 20 – 28 % de los requerimientos de proteína de alta calidad con péptidos y factores bioactivos que tienen efecto en el crecimiento dependiendo de la edad del consumidor. La porción lipídica de los productos lácteos suporta energía, así como ácidos grasos esenciales y no esenciales (16,18). Uno de los posibles beneficios del consumo de leche sobre el riesgo de fractura puede estar asociado al aumento de las concentraciones sanguíneas de factor de crecimiento similar a la insulina (IGF 1), relacionado al alto contenido proteico de la leche, favoreciendo así, la ganancia de masa muscular y masa ósea. (19,20)



¿EL CONSUMO DE LÁCTEOS MEJORA LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA EN ADULTOS?

Son varias las revisiones y metaanálisis que muestran resultados neutros, a favor o en contra del consumo de lácteos para aumentar densidad mineral ósea y para disminución del riesgo de fractura.

Se han realizado múltiples estudios para evaluar el impacto del consumo de calcio proveniente de los lácteos, sobre la densidad mineral ósea y/o sobre el riesgo de fractura. Existe controversia entre los reportes de consumo de calcio y aumento de densidad mineral ósea, y también sobre impacto en riesgo de fractura. Existe cierto grado de dificultad en la realización e interpretación de estos estudios por varios motivos, entre los que cabe resaltar: el número de participantes; la medición del consumo de calcio que también es variable según los estudios; los diferentes puntos en los que se evalúa la densidad mineral ósea y la medición de desenlaces; el uso concomitante de suplementos; la variabilidad genética de las poblaciones; la masa muscular; la fuerza y la actividad física, entre otros.

El mecanismo propuesto para que la ingesta de calcio mejore la salud ósea, es a través del aumento en la densidad mineral ósea (DMO), la cual es un punto subrogado del riesgo de fractura. En un metaanálisis publicado en 2015, que incluyó estudios aleatorizados con participantes mayores a 50 años, con densidad mineral ósea y/o contenido mineral óseo medidos por DXA, se evaluó el uso de suplementos de calcio y el calcio procedente de la dieta y su relación con valores de densidad mineral ósea medida en columna lumbar, cuello femoral, cadera total, antebrazo y cuerpo total. El punto de evaluación fue el porcentaje de cambio en DMO desde el inicio en los cinco sitios. En el subgrupo de análisis de calcio dietario que incluyó 15 estudios, desde 1985 a 2012, el aumento de consumo de calcio a partir de recursos de la dieta,

aumentó la DMO en 0.6 - 1.0% en la cadera y cuerpo total después de un año, y en 0.7 - 1.8% en estos mismos sitios además de columna lumbar y cuello femoral a los dos años. No se encontró efecto en antebrazo ni relación dosis respuesta. (21) Los resultados de este metanálisis sugieren que aumentar la ingesta de calcio, ya sea a partir de la dieta o a través de suplementos, provee un pequeño y no progresivo aumento en la DMO sin reducción en la pérdida de masa ósea más allá de un año. Extrapolando los aumentos de DMO a la reducción de fracturas se calculó que para un aumento de 1 - 2% de la densidad mineral ósea, observado con el aumento de la ingesta de calcio, se podría predecir una reducción del 5 - 10% del riesgo de fractura. (21)

En otro metaanálisis publicado en 2018 sobre los patrones dietarios, la densidad mineral ósea y el riesgo de fracturas en el cual se incluyeron 31 estudios observacionales con 175.060 participantes, se encontró que un patrón dietario constituido principalmente por leche baja en grasa, frutas, lácteos, vegetales, pescado, leguminosas y granos enteros, estaba asociado con mayor densidad mineral y contenido mineral óseo. En niños y adolescentes en estudios de corte transversal, la comparación entre el patrón de dieta prudente/saludable caracterizada por mayor ingesta de frutas, vegetales, granos enteros, leguminosas, nueces, pescado, productos lácteos bajos en grasa, leche baja en grasa, baja ingesta de gaseosas, azúcares, granos o cereales refinados, carne roja y carnes procesadas, resultó en mejor masa ósea comparado con la categoría más baja de consumo. En adultos menores a 50 años, la comparación entre los quintiles más altos de consumo de dieta saludable vs los más bajos, se encontró menor riesgo de baja masa ósea entre los quintiles más altos. Los hallazgos fueron similares para adultos mayores. En los estudios en los que se consideró un patrón alimentario no saludable, caracterizado por carnes rojas, carnes procesadas, gaseosas, granos refinados, comidas rápidas y azúcares, se encontró entre los adultos mayores menor densidad mineral ósea asociada a categoría de mayor consumo de estos productos. (22)

En un estudio que incluyó 80 niñas adolescentes de la secundaria de Sheffield, Inglaterra, con un promedio de ingesta de calcio de la leche de 1125 mg/día y un grupo control con 746 mg /día, y con una referencia de ingesta de calcio para el Reino Unido de 800 mg /día para niñas de este grupo de edad, se encontró una ganancia de 17.6 % de masa ósea corporal total, en el grupo de mayor ingesta de leche vs 15.7% en el grupo control. Este hallazgo se asoció al efecto del IGF-1 sobre la formación ósea, el cual es estimulado por los lácteos. (23)

En un estudio de corte transversal que incluyó a 2094 individuos habitantes de Umeå (Suecia), con edad de 70 años, se tomaron datos de la tibia y radio no dominantes, y se midió área transversal trabecular y cortical, densidad mineral volumétrica y grosor cortical por DXA y tomografía cuantitativa periférica (pQCT). En cuello femoral izquierdo, columna lumbar (L1-L4) y radio izquierdo (33 %), se midió densidad mineral ósea. El consumo diario de productos lácteos se evaluó como decilitros por día y se estimó el volumen de lácteos consumidos según reporte de encuesta nutricional validada.

No se observó asociación entre la cantidad de productos lácteos consumidos y la densidad mineral ósea volumétrica trabecular, cortical, ni con el grosor cortical en la tibia ni en el radio medidos por pQTC. La densidad en cuello femoral y columna lumbar, no presentó asociaciones significativas con el consumo de lácteos.

Del estudio se concluyó la existencia de una correlación positiva débil del consumo de lácteos con el área transversal trabecular y cortical en la tibia. (24)

En una revisión sistemática reciente que tuvo en cuenta los metaanálisis anteriores, se encontró que el calcio proveniente de los productos lácteos con y sin vitamina D afecta positivamente la mineralización ósea en niños y adultos con ingesta basal baja de calcio.

Según los estudios que compararon ingesta de lácteos vs suplementos de calcio, no se encontró mejor densidad mineral ósea en el grupo de suplemento vs el grupo de calcio proveniente de los lácteos. (25)

¿EL CONSUMO DE LÁCTEOS REDUCE EL RIESGO DE FRACTURAS POR FRAGILIDAD EN ADULTOS?

Los estudios sobre el consumo de calcio en la dieta, en cuanto al efecto en la densidad mineral ósea o marcadores de resorción ósea, muestran efectos benéficos en la salud ósea, sin embargo, la relación entre el consumo de lácteos y el riesgo de fractura muestran resultados controvertidos y contradictorios (26).

Una revisión sistemática y metanálisis elaborado en 2009 y actualizado en 2014, en el cual se incluyeron 53 estudios con un total de 91791 participantes utilizando vitamina D con o sin calcio, calcitriol o alfacalcidol, se encontró que la vitamina D sola no es efectiva en prevención de fractura de cadera o cualquier fractura nueva. (11 estudios, 27693 participantes; riesgo relativo (RR) 1.12, IC 95% 0.98 a 1.29, o cualquier nueva fractura (15 estudios, 28271 participantes; RR 1.03, IC 95% 0.96 a 1.11). La vitamina D más calcio mostró una disminución pequeña del riesgo de fractura de cadera y disminución significativa en la incidencia de nuevas fracturas no vertebrales, sugiriendo que aquellos que tienen un mejor estado de ambos nutrientes, tienden a tener menor riesgo de fracturas: nueve estudios, 49853 participantes; RR 0.84, IC 95% 0.74 a 0.96. En este sentido, el consumo de lácteos en la alimentación mejora el aporte de calcio y favorece el consumo de vitamina D pues muchos de estos productos son fortificados. (27).

Un meta-análisis publicado en 2007, en el que se incluyeron 29 ensayos clínicos controlados aleatorizados, con una muestra de 63897 individuos mayores de 50 años, concluyó que la suplementación con 1200 mg de calcio conjuntamente con 800 UI de vitamina D al día, previno las fracturas y disminuyó la pérdida de masa

ósea en este subgrupo de población, indicando un efecto sinérgico entre ambos nutrientes, presentes en los productos lácteos, con una disminución del riesgo de fractura del 24% ($p < 0.0001$); también se encontró mayor efecto entre individuos con baja ingesta basal de calcio (definida como menos de 700 mg/día) con RR 0.80 vs 0.95; $p = 0.008$). (28).

En una revisión sistemática y metanálisis de estudios prospectivos de cohortes, que evaluaron la relación ente consumo de leche y riesgo de facturas y donde se evaluó como principal desenlace la aparición de fractura de cadera en hombres y mujeres con edades entre 47 a 71 años, con seguimientos entre 3 y 26 años, en población de USA, Escandinavia, Japón y otro de cohortes del mundo (Europa, Australia y Canadá), con una población de 270251 participantes y con un total de 3769 fracturas, no se encontró asociación entre el consumo de leche y la fractura de cadera. Sin embargo, cuando se excluyó uno de los estudios suecos y se disminuyó la heterogeneidad de los estudios incluidos, se encontró un menor riesgo significativo del 5% para fractura de cadera por vaso de leche diario. Los resultados mostraron que en las mujeres (6 estudios, 195102 mujeres, 3574 fracturas de cadera), no hubo una asociación general entre la ingesta total de leche y el riesgo de fractura de cadera (RR agrupado por vaso de leche por día 1/4 0.99; IC 95% 0,96 – 1,02; Q - test p 1/4 .37). En los hombres (3 estudios, 75149 hombres, 195 fracturas de cadera), el RR agrupado por vaso de leche diario fue de 0,91 (IC del 95%: 0,81 a 1,01). No hubo, entonces, una asociación general entre la ingesta de leche y el riesgo de fractura de cadera en las mujeres; en los hombres, es necesario obtener más datos.(29)

En el metaanálisis de Kanis et al., que incluyó 6 cohortes prospectivas en el 2005, no se encontró una relación significativa entre el bajo consumo de leche y el riesgo de fractura de cadera

Sin embargo, el elemento de recolección sobre la ingesta baja de leche, tuvo poco o ningún valor en las estrategias de detección de casos (30). En el metanálisis de Bian et al., que incluyó 10 estudios de cohortes y 8 estudios de casos y controles, los resultados fueron discordantes. Por un lado, en los estudios de casos y controles se encontró que el consumo de leche estaba asociado con una disminución promedio del 29% en el riesgo de fractura de cadera, y por otro lado, los estudios de cohorte indicaron que no hay evidencia consistente sobre la asociación entre el consumo de leche y el riesgo de fractura de cadera (31).

En dos grandes cohortes de EE.UU, el estudio de salud de enfermeras (NHS) en mujeres, con un tiempo medio de seguimiento de 20.8 años y el estudio de seguimiento de profesionales de la salud (HPFS) en hombres, con tiempo medio de seguimiento de 17.5 años, se examinó el consumo a largo plazo de leche y otros productos lácteos y el riesgo de fractura de cadera. Se encontró que un mayor consumo de leche en adultos mayores se asoció con un menor riesgo de fractura de cadera, en un 8% por cada porción de leche por día. (RR = 0,92; IC 95%: 0,87 a 0,97) (32). El estudio de la cohorte original de Framingham de 2014, en personas con una media de edad de 77 años, sugiere que una mayor ingesta de leche (más de un vaso de leche al día) y leche + yogur, puede reducir el riesgo de fractura de cadera en un 40 % en comparación con poco o ningún consumo de leche. Esto no es completamente atribuible a la densidad mineral ósea, lo que sugiere que puede haber otros mecanismos implicados, como los efectos en la resistencia ósea, la estructura u otros factores que contribuyen al riesgo de fractura, como las caídas (33).

Estudios en el sur de Europa observaron mayor riesgo de fracturas en personas con bajo consumo de leche y queso (baja ingesta de calcio) pero no reducción del riesgo con una ingesta por encima del promedio. En poblaciones con alto riesgo de fractura osteoporótica hay un umbral de aumento de riesgo de fractura entre 400–500 mg/d de ingesta de calcio, sin embargo, no hay beneficio adicional asociado con una ingesta por encima de la recomendada. (35)

Una posible explicación sobre las contradicciones entre los estudios, puede ser la presencia diversos factores de confusión y el riesgo de sesgos, los cuales son difíciles de controlar, ya que no hay una sola herramienta de recolección de datos y muchos requieren de autoinformes, que podrían no estimar realmente el consumo de calcio en cada individuo, contribuyendo a la alta heterogeneidad en los resultados. Además, es importante considerar la ingesta de amplia variedad de leches, en cuanto a la cantidad de nutrientes biodisponibles, que pueden afectar la salud ósea como lo demuestra un estudio de Kruger, en el cual la leche fortificada disminuyó los marcadores de recambio óseo, con una tendencia a aumentar la densidad mineral ósea en el cuello femoral (36).

En los diferentes estudios se presentan factores de confusión, como la ingesta previa de calcio, menopausia temprana, tabaquismo, malos hábitos de alimentación, sedentarismo, entre otros.

En los diferentes estudios no se ha comprobado que el consumo de lácteos aumente el riesgo de fracturas por fragilidad, por el contrario, podría prevenirlas. (26)

¿EXISTE RIESGO CARDIOVASCULAR CON EL CONSUMO DE LÁCTEOS?

Una gran controversia se suscita a nivel mundial al evaluar el papel de la dieta, los hábitos de vida y su contribución en el proceso salud - enfermedad, con especial énfasis en la salud cardiovascular.

Numerosos estudios y metaanálisis han tratado de evaluar qué compuestos en la dieta favorecen un impacto positivo o negativo en el riesgo de presentar desenlaces cardiovasculares, partiendo de la premisa epidemiológica que las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte e incapacidad a nivel mundial. La leche y sus derivados no han escapado a dichos escrutinios, y como fuente alimenticia de gran parte de la población, ha sido objeto de debate: ¿el qué?, ¿cómo? y ¿cuándo? de su uso, en lo que se considera una dieta saludable.

Para poner en contexto la discusión sobre leche y riesgo cardiovascular, debemos revisar someramente los componentes nutricionales de la leche y su relación con la homeostasis del cuerpo.

En cuanto a las proteínas, el 20% corresponde a proteínas del suero que contienen aminoácidos de cadena ramificada (leucina, isoleucina y valina), mientras que las insolubles que corresponden al 80%, lo constituyen las caseínas que contienen histidina, metionina y fenilalanina, los cuales son de alto valor biológico y con propiedades antimicrobianas, antihipertensivas, antitrombóticas, e inmunomoduladores entre otras(37). Las propiedades antihipertensivas de la leche y sus derivados, se asocian a péptidos derivados de la caseína, que inhiben la enzima convertidora de angiotensina, y que pueden obtenerse comercialmente en productos como la leche agria y el queso suizo. (37, 38)

Respecto a las propiedades antitrombóticas, ciertos péptidos derivados de la hidrólisis enzimática de la caseína tienen similitud estructural con la cadena del fibrinógeno humano, además de la casoplatelina que inhibe la agregación plaquetaria inducida por ADP y la unión a fibrinógeno. (39)

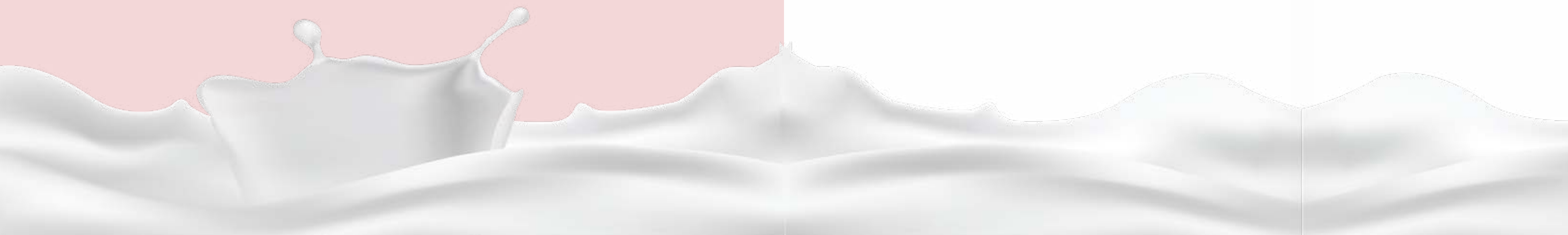
Con base al contenido de grasa, estos compuestos despiertan especial interés en el debate de su papel en el riesgo de enfermedad cardiovascular. Partiendo de la alta cantidad de grasas saturadas (70%), las cuales se han asociado a mayor riesgo de enfermedad cardiovascular (40), y cuyo efecto parece mediado principalmente por el aumento en las concentraciones y mayor oxidación de colesterol LDL.

En contraposición, se ha demostrado que el ácido láurico y el ácido esteárico (componente de ácidos grasos saturados de la leche), disminuyen los niveles de colesterol total y aumenta las lipoproteínas de alta densidad (HDL), lo que en consecuencia generaría una acción protectora a nivel cardiovascular (39, 41, 42).

Adicionalmente, los ácidos grasos insaturados y polinsaturados como el oleico, linoleico y α -linolénico, han demostrado propiedades antiarrítmicas, antiinflamatorias, antitrombóticas e hipolipemiantes, documentadas en estudios clínicos como el GISSI Prevenzione (42). Esto es importante de considerar, si se tiene en cuenta que los lácteos y sus derivados aportan el 70% del ácido linoleico ingerido a diario. Para finalizar la discusión sobre el contenido graso en la dieta y el riesgo cardiovascular, nos encontramos con el estudio PURE (The Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study), un estudio de cohorte con individuos entre 35 – 70 años, en 18 países con una mediana de seguimiento de 7.4 años. Se registró la ingesta diaria de alimentos de 135335 individuos, mediante cuestionarios validados de alimentación, con un total de 5796 muertes y 4784 eventos de enfermedades cardiovasculares importantes durante el seguimiento, y se determinó que la ingesta de grasas se asoció con un menor riesgo de mortalidad general, evidenciando una reducción del riesgo del 24 % para grasas saturadas (principal componente de la leche), y un menor riesgo de muerte por accidente cerebrovascular (cercano al 21%), sin documentar un incremento de riesgo de infarto agudo de miocardio o muerte por enfermedad cardiovascular(43).

El estudio de Rotterdam examinó la relación entre la ingesta de lácteos e hipertensión incidental, en 2245 participantes mayores de 55 años, con datos de la dieta y la presión arterial, con un seguimiento de 2 años, y documentó una reducción del 20% en la incidencia de hipertensión asociada con el consumo de lácteos bajos en grasa (44).

En términos generales, en cuanto a la evidencia disponible, encontramos datos controvertidos entre la asociación del consumo de leche y el riesgo cardiovascular. Por una parte, encontramos el estudio ATBC de Larsson y cols.(45), que documentó una asociación positiva entre la ingesta de leche entera y el riesgo de hemorragia intracerebral. En contraposición hay metaanálisis y revisiones sistemáticas, que documentan una asociación inversa modesta entre la ingesta de leche y el riesgo de ECV en general, sin asociación significativa con el riesgo de accidente cerebrovascular o enfermedad coronaria (46), respaldado en grandes cohortes como la de Caerphylli, que documentó una discreta disminución de riesgo cardiovascular (IAM, y ACV isquémico) (47).



INTOLERANCIA A LA LACTOSA

La intolerancia a la lactosa se refiere a los síntomas resultantes de la ingestión de lactosa, como flatos, distensión abdominal y diarrea, ya sea por causa genética o adquirida, por infecciones intestinales, enfermedades inflamatorias intestinales o por cirugía del intestino delgado.

Las personas con lactasa no persistente, son aquellos individuos con declinación natural en la actividad de la lactasa a menos de 10 μ /g de tejido, lo que produce en los adultos una habilidad mínima para digerir la lactosa. (48).

En los niños menores de 4 años, la deficiencia de lactasa es casi nula, por lo que es importante aprovechar esta ventana de tiempo para lograr el mayor consumo y depósito de calcio en los huesos (49). Después de esta edad, y en aquellos que presentan síntomas de intolerancia, retirar los lácteos de la dieta, por parte del médico, o por decisión personal, hace difícil alcanzar el aporte de calcio y proteína. Una opción, en estos casos, es incluir alimentos lácteos con bajo contenido de lactosa o evitar el consumo de dosis elevadas de lactosa en una sola toma. Porciones más pequeñas repartidas a lo largo del día no producen síntomas gastrointestinales en la mayoría de las personas, lo que conlleva a un mejor manejo desde el punto de vista nutricional (50).

Aunque en el mercado existen productos denominados "leches" ya que intentan simular la composición de los productos lácteos, como la bebida de almendras o de soya, su aporte de calcio y proteína es inferior al de los lácteos en 3 a 10 veces (50, 51).

La leche deslactosada que se encuentra en el mercado ha sido elaborada mediante un proceso en que se pasa la leche a través de un reactor que contiene A-galactosidasas microbianas. La enzima, en el reactor, digiere la lactosa en sus componentes monosacáridos: glucosa y galactosa; la glucosa tiene un poder edulcorante más alto que la lactosa original, lo que hace que estos productos sean más dulces. El proceso de digestión de la lactosa no es totalmente eficiente, debido a que la actividad de las A-galactosidasas microbianas se inhibe por la acumulación de glucosa y/o galactosa.

Este proceso de inhibición competitiva por los productos de la reacción es común a la mayoría de las enzimas, y es un mecanismo de control natural de la actividad enzimática. Por esta razón, el grado de hidrólisis de la mayoría de las leches deslactosadas disponibles en el mercado, es de 70 a 85%, por lo que, en realidad, contienen menos lactosa que la leche original. (50)

Los productos deslactosados y algunos derivados lácteos que contienen menos cantidad de lactosa, se pueden observar en la tabla 2. (48)

Producto lácteo	Contenido de lactosa G	Contenido de Calcio mg
Leche entera 1 taza	12.8	276
Yogurt entero o descremado 1 taza	8.4	448
Leche descremada 1 taza	12.2	285
Helado de vainilla 1 taza	4.9	92
Queso cheddar 30g	0.07	224
Queso suizo 30g	0.02	224
Queso Cottage 1 taza	1.4	135

TABLA 2. CONTENIDO DE LACTOSA Y CALCIO EN ALGUNOS PRODUCTOS LÁCTEOS.

La adaptación colónica, dada por la microbiota intestinal, a partir de los efectos pre o probióticos, permiten en aquellos individuos con lactasa no persistente, consumir una mayor cantidad de productos lácteos (52). Los probióticos son microorganismos vivos que al ser consumidos en las cantidades adecuadas aportan efectos benéficos sobre la salud. Los prebióticos son carbohidratos mal digeridos los cuales al llegar al colon son selectivamente metabolizados a través de la fermentación por cepas lácticas específicas produciendo bacterias (bifidobacterias y lactobacilos) ejerciendo efectos digestivos positivos (52). La microbiota del adulto es relativamente estable, sin embargo, factores como el consumo de antibióticos, algunas enfermedades y el consumo de dietas con alimentos muy refinados, pueden alterar la flora intestinal. En el caso de las personas con intolerancia a la lactosa se ha estudiado el consumo de probióticos presentes, principalmente en el yogur y la disminución de los síntomas. En estudios In vitro el consumo de lactosa se asoció con el aumento de lactobacilos y bifidobacterias, determinando el papel de la leche como prebiótico.

RECOMENDACIONES

Los productos lácteos representan una buena fuente de calcio, por concentración, su alta tasa de absorción y bajo costo relativo, además, proveen más proteína, calcio, magnesio, potasio, zinc y fósforo por caloría, que cualquier otro alimento.

El consumo de 3 a 4 porciones de lácteos por día, permitiría alcanzar la recomendación de ingesta diaria de calcio.

La leche y sus derivados pueden considerarse como componentes de una dieta equilibrada, ya que los nutrientes aportados por estos (*grasas, calcio, proteínas, vitaminas y oligoelementos*), contribuyen a suplir nutrientes que el organismo necesita, con un impacto positivo en la salud ósea.

Ante la presencia de intolerancia a la lactosa, la educación nutricional es clave, para evitar el abandono definitivo de los lácteos, teniendo otras opciones válidas y efectivas para minimizar su impacto, como lo son: la leche deslactosada, el fraccionamiento de los alimentos lácteos durante el día y el consumo de lácteos bajos en lactosa y ricos en probióticos como los yogures.

Hasta el momento, con la evidencia disponible, la recomendación de incluir lácteos como parte de una alimentación balanceada, ha mostrado beneficio en todas las etapas de la vida, aumentando la densidad mineral ósea especialmente en los niños durante la etapa de ganancia de masa ósea, y disminuyendo el riesgo de fracturas por osteoporosis en poblaciones en riesgo como los adultos mayores de 50 años y mujeres post menopáusicas.

Aumentar la ingesta de calcio dietario, parece ser más beneficioso en poblaciones con baja ingesta basal de calcio. Las personas que consumen lácteos como parte de su alimentación habitual han mostrado tener patrones alimentarios más saludables, que podrían favorecer una buena salud ósea.

En Colombia, los últimos datos estadísticos, evidencian déficit de ingesta nutricional de calcio, por lo que se deben implementar estrategias desde las sociedades médicas científicas y el gobierno nacional, con implementación de políticas de salud pública encaminadas a mejorar la ingesta de calcio en nuestra población.



DECLARACION DE CONFLICTO DE INTERES:

El presente documento se desarrolló con recursos provenientes del fondo de Investigación de la Asociación Colombiana de Osteoporosis y Metabolismo Mineral ACOMM, Los autores no declaran conflicto de interés en el tema tratado.

REFERENCIAS:

1. Pu, Fan; Chen, Ning; Xue, Shenghui. Calcium intake, calcium homeostasis and health. *Food Science and Human Wellness* (2016).

2. Balk, E; Adam, G; Langberg, V; et all. Global dietary calcium intake among adults: a systematic review. *Osteoporosis Int* 2017; 28:3315-3324.

3. Beto, Judith. The Role of Calcium in Human Aging. *Clin Nutr Res* 2015;4:1-8.

4. Miller, Gregory; Jarvis, Judith, McBean, Lois. The importance of Meeting calcium needs with foods. 2001, *Journal of the American College of Nutrition*, 20:2, 168-185.

5. Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. November 2010. Institute of Medicine of the National Academies.

6. Bauer, Douglas. Calcium supplements and fracture prevention. *N Engl J Med* 2013;3:69:1537-43.

7. Survey results infographic (<http://www.worldosteoporosisday.org/press-centre>) The International Osteoporosis Foundation (IOF) Oct 19, 2015.

8. Arenas, Henry; Arias, Deving; Lopez, Victor; et all. Estamos en deuda con el calcio: Determinación de consumo diario de calcio en Colombia. XV Congreso Colombiano de Endocrinología, 2019. Pereira, Colombia.

9. A. F. Coy Barrera, A. Medina Orjuela, M. A. Rivera, P. E. Sanchez Marquez. Calcium intake in Bogota, Colombia: An update. Congreso Mundial de Osteoporosis, 2019. Paris, Francia.

10. Instituto Colombiano de Bienestar Familiar. ENSIN 2010. Resumen ejecutivo, Bogotá.

11. Instituto Colombiano de Bienestar Familiar. Tabla de composición de alimentos colombianos 2015.

12. Lacteos y derivados. CHARLAS PARA LA COMUNIDAD. Sociedad Argentina de Nutrición.

13. Pérez, C. Tipos y variedades de leche. Nutrición y dieta

14. Ross et al. *J Clin Endocrinol Metab* . 2011 Jan; 96(1): 53–58.

15. Dror Daphna K, Allen Lindsay H. Dairy product intake in children and adolescents in developed countries: trends, nutritional contribution, and a review of association with health outcomes. *Nutrition Reviews*. 2014 Feb 72(2):68–81

16. Aznar L, Cervera P, Ortega R, Diaz J, Baladia E, Basulto J, Serrat S, Altaba I, López-Sobalaer A, Manera M, Rodríguez E, Santaliestra P, Babio N, Salas-Salvado J. Evidencia científica sobre el papel del yogur y otras leches fermentadas en la alimentación saludable de la población española *Nutr Hosp*. 2013;28(6):2039-2089

17. Knurick Jessica R, Johnston Carol S, Wherry Sarah J, Aguayo Izayadeth. Comparison of Correlates of Bone Mineral Density in Individuals Adhering to Lacto-Ovo, Vegan, or Omnivore Diets: A Cross-Sectional Investigation. *Nutrients* 2015, 7:3416-3426

18. Rozenberg Serge, Body Jean-Jacques, Olivier Bruyère, Bergmann Pierre, Brandi Maria Luisa, Cooper Cyrus Cooper, Devogelaer Jean-Pierre, Gielen Evelien, Goemaere Stefan, Kaufman Jean-Marc, Rizzoli Rene, Reginster Jean-Yves Reginster. Effects of Dairy Products Consumption on Health: Benefits and Beliefs / A Commentary from the Belgian Bone Club and the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases. *Calcif Tissue Int*. 2016 98:1–17

19. Rizzoli René. Dairy products, yogurts, and bone health. *Am J Clin Nutr*. 2014;99(suppl):1256S–62S

20. Rizzoli René, Biver Emmanuel. Effects of fermented milk products on bone. *Calcif Tissue Int* (2018) 102:489–500

21. Tai Vicky, Leung William, Grey Andrew, Reid Ian R, Bolland Mark J. Calcium intake and bone mineral density: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2015;351:h4183

22. Denova-Gutiérrez Edgar, Méndez-Sánchez Lucia, Muñoz-Aguirre Paloma, Tucker Katherine L, Clark Patricia. Dietary Patterns, Bone Mineral Density, and Risk of Fractures: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients* 2018;10,1922

23. Cadogan J, et al. *British Medical Journal* 1997; 315: 1255–60

24. Hallkvist O, Johansson J, Nordström A, Nordström P, Hult A. Dairy product intake and bone properties in 70-year-old men and women. *Archives of Osteoporosis* (2018) 13: 9

25. Van den Heuvel Ellen, Steijns Jan M. Dairy products and bone health: how strong is the scientific evidence? *Nutrition Research Reviews* (2018), 31, 164–178

26. Patrice Fardellon. The effect of milk consumption on bone and fracture incidence, an update. *Aging Clinical and Experimental Research* (2019) 31:759–764

27. Avenell A, Mak JC, O’Connell D. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures in post- menopausal women and older men. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Apr 14;(4):CD000227

28. Tang B, Eslick G, Nowson C, Smith C, Bensoussan A. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. *Lancet* 2007; 370: 657–66

29. Bischoff-Ferrari H, Dawson-Hugues B, Baron J, Kanis J, Orav E, Staehelin H, Kiel D, Burckhardt P, Henschkowski J, Spiegelman D, Li R, Wong J, Feskanich D, Willet W. Milk Intake and Risk of Hip Fracture in Men and Women: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2011 April 26 (4):833–83

30. John A. Kanis, Helena Johansson, Anders Oden, Chris De Laet, Olof Johnell, John A. Eisman, Eugene Mc Closkey, Dan Mellstrom, Huiert Pol, Jonathan Reeve, Alan Silman, Alan Tenenhouse A meta-analysis of milk intake and fracture risk: low utility for case finding. *Osteoporos Int* (2005) 16: 799–804

31. Shanshan Bia, Jingmin Hu, Kai Zhang, Yunguo Wang, Miaohui Yu, Jie Ma. Dairy product consumption and risk of hip fracture: a systematic review and metaanalysis. *BMC Public Health* (2018) 18:165

32. D. Feskanich., H. E. Meyer, T. T. Fung, H. A. Bischoff-Ferrari, W. C. Willett. Milk and other dairy foods and risk of hip fracture in men and women. *Osteoporos Int* 29:385–396

33. Shivani Sahni, PhD, Kelsey M. Mangano, PhD RD, Katherine L. Tucker, PhD, Douglas P. Kiel, MD MPH, Virginia A. Casey, PhD MPH, Marian T. Hannan, DSc MPH. Protective association of milk intake on the risk of hip fracture: Results from the Framingham Original Cohort. *J Bone Miner Res*. 2014 August ; 29(8): 1756–1762

34. Cumming, R. G., & Nevitt, M. C. (1997). *Journal of Bone and Mineral Research*, 12(9), 1321–1329.

35. Prentice A. *Calcified Tissue International* 2002; 70: 83–8

36. Michaëlsson K, Wolk A, Langenskiöld S, Basu S, Warensjö Lemming E, Håkan M, Byberg L. Milk intake and risk of mortality and fractures in women and men: cohort studies. *BMJ*. 2014; 349 g6015

37. Paula C. Pereira P. Milk nutritional composition and its role in human health. *Nutrition*, 2014-06-01, Volume 30, Issue 6, Pages 619-627, Copyright © 2014 Elsevier Inc. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nut.2013.10.011>

38. Mills, S., Ross, R. P., Hill, C., Fitzgerald, G. F., & Stanton, C. (2011). Milk intelligence: Mining milk for bioactive substances associated with human health. *International Dairy Journal*, 21(6), 377–401. doi:10.1016/j.idairyj.2010.12.011

39. Pierre JOLLES. Analogy between fibrinogen and casein Effect of an undecapeptide isolated from rc-casein on platelet function *Eur. J. Biochem*. 158, 379-382 (1986) 0 FEBS 1986

40. LaRosa, John et al. Special Report *Circulation* Vol81, No5, May 1990. The Cholesterol Facts. A Summary of the Evidence Relating Dietary Fats, Serum Cholesterol, and Coronary Heart Disease A Joint Statement by the American Heart Association and the National Heart, Lung, and Blood Institute Commissioned by the Task Force on Cholesterol Issues, American Heart Association

41. J. Fedacko et al. 3 PUFAs From dietary supplements to medicines. *Pathophysiology* 14 (2007) 127–132

42. Panel GISSI-Prevenzione Investigators (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell’Infarto miocardico). [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)07072-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(99)07072-5). *The Lancet*. Volume 354, Issue 9177, 7 August 1999, Pages 447–455. Dietary supplementation

with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial

43. Mahshid Dehghan et al. Associations of fats and carbohydrate intake with cardiovascular disease and mortality in 18 countries from five continents (PURE): a prospective cohort study. *Lancet* 2017; 390: 2050–62. August 29, 2017 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32252-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32252-3)

44. Marielle F Engberink et al. Inverse association between dairy intake and hypertension: the Rotterdam Study. *The American Journal of Clinical Nutrition*, Volume 89, Issue 6, June 2009, Pages 1877–1883, <https://doi.org/10.3945/ajcn.2008.27064>

45. Larsson, S. C., Männistö, S., Virtanen, M. J., Kontto, J., Albanes, D., & Virtamo, J. (2009). Dairy Foods and Risk of Stroke. *Epidemiology*, 20(3), 355–360. doi:10.1097/ede.0b013e3181935dd5

46. Milk and dairy consumption and incidence of cardiovascular diseases and all-cause mortality: dose-response meta-analysis of prospective cohort studies 1–3 Sabita S Soedamah-Muthu. *The American Journal of Clinical Nutrition*, Volume 93, Issue 1, January 2011, Pages 158–171, <https://doi.org/10.3945/ajcn.2010.29866>

47. P C Elwood. Milk consumption, stroke, and heart attack risk: evidence from the Caerphilly cohort of older men *J Epidemiol Community Health* 2005;59:502–505. doi: 10.1136/jech.2004.027904

48. Lukito, W., Dvm, S. G. M., Surono, I. S., & Wahlqvist, M. L. (2015). From “ lactose intolerance ” to “ lactose nutrition , ” 24(December), 1–8. <https://doi.org/10.6133/apjcn.2015.24.s1.01>

49. Torregrosa, D. V., & Torres, E. M. (2015). 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. *Salud Uninorte*, 31, 101–117. <http://dx.doi.org/10.14482>

50. Rosado, J. L. (2016). Intolerancia a la lactosa. *Gaceta de Mexico*, (152), 67–73.

51. Calcium Calculator IOF (<http://www.iofbonehealth.org/calcium-calculator>) The International Osteoporosis Foundation (IOF) Oct 19, 2015.

52. Szilagyi, A. (2015). Adaptation to Lactose in Lactase Non Persistent People: Effects on Intolerance and the Relationship between Dairy Food Consumption and Evolution of Diseases. *Nutrients*, 7, 6751–6779. <https://doi.org/10.3390/nu7085309>

