
Malabsorção de lactose do adulto
em uma população brasileira

Adriana Sevá Pereira

Orientadores:

Prof. Antonio Frederico Novaes de Magalhães

Prof. Dr. Bernardo Beiguelman

Tese apresentada à
Universidade Estadual de Campinas
para obtenção do título de
Doutor em Medicina
pela Faculdade de Ciências Médicas
da Unicamp

Ao Rogério
E aos meus filhos
Gustavo, Tiago e Roberta

Agradecimentos

Dentre os que tornaram possível a realização deste trabalho, o meu agradecimento a

Prof. Dr. Antonio Frederico Novaes de Magalhães

Prof. Dr. Bernardo Beiguelman

Elvira Batista Cosmo

Dra. Elza Cotrim Soares

Helena Midori Imamura

Lenice Lourdes Francisco Ferreira

Maria Lúcia Vieira Alves Tojal

e ao

Laboratório de Patologia Clínica do Hospital das Clínicas da Unicamp.

E também, em especial, aos alunos e funcionários da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, que concordaram em fazer parte da casuística.

Índice

1. INTRODUÇÃO	1
2- REVISÃO DA LITERATURA.....	2
2.1. Características da lactose.....	2
2.1.1. Digestão e absorção da lactose	2
2.2. Definição de malabsorção de lactose.....	3
2.3. Fisiopatologia da malabsorção de lactose.....	3
2.4. Quadro clínico e laboratorial da malabsorção de lactose.	4
2.5. Diagnóstico de malabsorção de lactose	4
2.5.1. Dosagens enzimáticas na mucosa intestinal	5
2.5.2. Teste de sobrecarga com lactose.....	5
2.5.3. Outros testes indiretos	10
2.6. Intolerância à lactose e malabsorção de lactose	10
2.7. Tipos de malabsorção de lactose	12
2.7.1. Malabsorção primária de lactose.....	12
2.7.2. Malabsorção secundária de lactose	12
2.8. Prevalência da malabsorção de lactose do adulto em algumas populações	14
2.9. Significado da malabsorção de lactose do adulto.....	15
2.9.1. Significado clínico da malabsorção de lactose do adulto.....	15
2.9.2. Significado nutricional da malabsorção de lactose	17
2.9.3. Significado social da malabsorção de lactose.....	19
2.9.4. Significado político da malabsorção de lactose.....	21
2.9.5. Significado econômico da malabsorção de lactose do adulto	22
2.10. Etiologia da malabsorção de lactose do tipo adulto	22
2.10.1. Teoria adaptativa.....	22
2.10.2. Teoria genética.....	24
2.10.3. Teoria geográfica ou histórico-cultural	28
2.11. Revisão da literatura brasileira	31
3. OBJETIVOS DO ESTUDO	34
4 CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	35
4.1. Indivíduos estudados	35
4.1.1. Seleção dos indivíduos.....	35
4.2. Questionário sobre ingestão de leite e intolerância ao leite.....	35
4.2.1. Diagnóstico do consumo de leite	36
4.2.2. Diagnóstico de intolerância ao leite.....	36
4.3. Teste de sobrecarga com hidratos de carbono.....	36
4.3.1. Técnica do exame.....	36
4.3.2. Diagnóstico de malabsorção de lactose.	37
4.3.3. Comparação entre os testes de sobrecarga com monossacarídeos (TTGG E TTG).	37
4.3.4. porcentagem entre o aumento da glicemia no teste de sobrecarga com lactose (Delta G-TTL) e o mesmo aumento no teste de sobrecarga com monossacarídeos (Delta G- TTGG).....	37
4.3.5. Correlação entre o aumento da glicemia no teste de sobrecarga com lactose (Delta G -TTL) e a porcentagem entre o aumento da glicemia nos testes de sobrecarga com lactose e com monossacarídeos (% Delta G - TTL / Delta G - TTGG).	37
4.3.6. Associação entre os dados pesquisados.....	38
4.4. Métodos estatísticos.....	38
5. RESULTADOS	39
5.1. Prevalência da malabsorção de lactose do adulto.	39
5.2. Questionário sobre ingestão de leite e intolerância ao leite.....	39

5.2.1. Consumo de leite.....	39
5.2.2. Intolerância ao leite	39
5.3. Testes de sobrecarga com hidratos de carbono	40
5.3.1. Técnica do exame.....	40
5.3.2. Diagnóstico de malabsorção de lactose	41
5.3.3. Teste de sobrecarga com monossacarídeos	41
5.3.4. Porcentagem entre os aumentos da glicemia nos testes de sobrecarga com lactose e com monossacarídeos (%Delta G-TTL/Delta G-TTGG).....	41
5.3.5. Relação entre o aumento da glicemia no teste de sobrecarga com lactose (Delta G-TTL) e a porcentagem entre os aumentos da glicemia nos testes de sobrecarga com lactose e com monossacarídeos (% Delta G-TTL/Delta G-TTGG).	42
5.4. Associação entre malabsorção de lactose do adulto e os dados colhidos.....	42
6. DISCUSSÃO	43
6.1. Seleção dos indivíduos participantes.....	43
6.2. Validade e confiabilidade no diagnóstico pelo teste de sobrecarga com hidratos de carbono.....	43
6.2.1. Técnica do exame.....	43
6.2.2. Diagnóstico da malabsorção de lactose.	45
6.2.3. Comparação entre os aumentos d glicemia nos dois testes de sobrecarga com monossacarídeos (TTG e TTGG).	45
6.2.4. Utilidade do teste de sobrecarga com monossacarídeo.	46
6.2.5. Porcentagem entre os aumentos da glicemia nos testes de sobrecarga com lactose e com monossacarídeos.....	46
6.2.6. Relação entre o aumento da glicemia no teste de sobrecarga com lactose e a porcentagem entre oa aumentos da glicemia nos testes de sobrecarga com lactose e com monossacarídeos.	46
6.3. Discussão dos resultados	47
6.3.1. Prevalência da malabsorção de lactose do adulto na população estudada.....	47
6.3.2. Associação entre malabsorção de lactose e outros dados.....	47
6.4. Perspectivas para futuros estudos.....	49
7. CONCLUSÕES	50
7.1. A prevalência da malabsorção de lactose do adulto na população brasileira estudada atingiu:	50
7.2. Para o diagnóstico de malabsorção de lactose, os dados importantes do teste de sobrecarga com lactose foram:	50
7.3. Houve alta associação entre malabsorção de lactose do adulto e	50
8. RESUMO	51
9. SUMMARY.....	52
10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	53
11. QUADROS	75
Quadro 2.1. Conteúdo de lactose de alimentos lácteos	75
Quadro 2.2. Características das β -galactosidases intestinais.....	76
Quadro 2.3. Populações nas quais a prevalência da malabsorção de lactose do adulto variou de 0 a 30%	77
Quadro 2.4. Populações nas quais a prevalência da malabsorção de lactose do adulto variou de 60 a 100% ...	78
Quadro 2.5. Populações nas quais a prevalência da malabsorção de lactose do adulto variou de 30 a 60%	80
Quadro 2.6. Estudos de malabsorção de lactose do adulto nos quais se fizeram análises familiares com exame dos dois genitores e de pelo menos um descendente.....	81
12. FIGURAS	82
Figura 2.1. Áreas tradicionais de bebedores e não bebedores de leite	82
Figura 2.2. Populações com frequência do gene da “persistência de atividade de lactase” (PLA) maior que 0,5	83
Figura 2.3. Simulação do aumento da frequência do gene PLA, assumindo vantagem seletiva do homozigoto e do heterozigoto em frequência 10^{-4}	84
13. TABELAS	85
Tabela 4.1. Resumo dos dados referentes aos 80 indivíduos selecionados para o diagnóstico de malabsorção de lactose do adulto	85

Tabela 5.1. Resultados da anamnese e dos testes de sobrecarga com lactose e com monossacarídeos realizados em 40 caucasóides sadios	86
Tabela 5.2. Resultados da anamnese e dos testes de sobrecarga com lactose e com monossacarídeos realizados em 20 mongolóides sadios.....	87
Tabela 5.3. Resultados da anamnese e dos testes de sobrecarga com lactose e com monossacarídeos realizados em 20 negróides sadios	87
Tabela 5.4. Resumo de alguns resultados da anamnese e do teste de sobrecarga com lactose realizados em 80 indivíduos sadios.....	88
Tabela 5.5. Dosagem da glicemia, em mg%, realizada por duas vezes, em 40 amostras de sangue.....	88
Tabela 5.6. Resumo dos resultados do teste de sobrecarga com lactose em 57 adultos portadores de malabsorção de lactose do adulto.....	89
Tabela 5.7. Distribuição de uma amostra de 80 indivíduos sadios segundo o pico da glicemia (ΔG) após a ingestão de 50 g de lactose (TTL).....	89
Tabela 5.8. Aumento máximo da glicemia (ΔG) em relação ao jejum, em mg%, após a ingestão de 50 g de glicose (TTG) e de 25 g de glicose e 25 g de galactose (TTGG) em uma amostra de oito indivíduos não diabéticos.	90
Tabela 5.9. Distribuição de uma amostra de 69 indivíduos sadios e sem diabetes segundo o pico da glicemia (ΔG) após a ingestão de 50 g de monossacarídeos (47 TTG e 22 TTGG)	90
Tabela 5.10. Distribuição de uma amostra de 69 indivíduos sadios e sem diabetes segundo a porcentagem entre o pico máximo da glicemia após sobrecarga com lactose e o mesmo teste com monossacarídeos ($\% \frac{\Delta G-TTL}{\Delta G-TTGG}$).....	91
Tabela 5.11. Resultados dos testes de associação realizados com dados colhidos dos 80 indivíduos estudados quantp à história de intolerância ao leite, consumo de leite e teste de tolerância à lactose.....	91
14. GRÁFICOS	92
Gráfico 5.1. Frequência dos dados obtidos durante o teste de sobrecarga com lactose em 57 indivíduos com malabsorção de lactose.....	92
Gráfico 5.2. Polígono de frequência da distribuição dos aumentos da glicemia nos testes de sobrecarga com lactose ($\Delta G-TTL$) em 80 adultos sadios (40 caucasóides, 20 mongolóides e 20 negróides).....	93
Gráfico 5.3. Polígono de frequência da distribuição dos aumentos da glicemia nos testes de sobrecarga com monossacarídeos ($\Delta G-TTGG$) em 67 adultos sadios	94
Gráfico 5.4. Polígono de frequência da distribuição da porcentagem entre o pico máximo da glicemia no teste de sobrecarga com lactose e o pico máximo da glicemia nono teste de sobrecarga com monossacarídeos ($\% \frac{\Delta G-TTL}{\Delta G-TTGG}$) em 69 adultos sadios	95
Gráfico 5.5. Representação gráfica da reta de regressão e dos dados de relação entre: o aumento da glicemia no teste de sobrecarga com lactose ($\Delta G-TTL$) e a porcentagem entre o mesmo ($\Delta G-TTL$) e o aumento máximo da glicemia no teste de sobrecarga com monossacarídeos ($\Delta G-TTGG$) em 69 indivíduos	96

1. INTRODUÇÃO

O leite humano é identificado como o alimento perfeito para manter lactentes, pois ele fornece todos os nutrientes necessários para o crescimento dos mesmos. Contudo, a sua importância na nutrição de crianças mais velhas e adultos está sujeita a grandes controvérsias.

Apesar de a propaganda industrial nos induzir a crer que a ingestão de leite é fundamental em todas as idades, a verdade é que a capacidade de digerir a lactose, o hidrato do carbono do leite, pelo homem e pelos outros mamíferos, diminui após a infância. Isto ocorre devido à queda da atividade da lactase (ASP & DAHLQVIST, 1974) que é a enzima intestinal responsável pela digestão do referido açúcar. A consequência desse fato é a malabsorção de lactose do adulto, uma condição que, à luz dos conhecimentos atuais deve ser considerada normal para o homem e para os outros mamíferos. Neste contexto, constituem desvios do padrão normal, os seres humanos portadores de um gene com efeito que favorece a persistência da atividade da lactase no adulto (SAHI 1974b; DAHLQVIST, 1977; JOHNSON *et al.*, 1977; KRETCHMER, 1977).

Os grupos étnicos diferem quanto à absorção de lactose (KRETCHMER, 1977). A atual distribuição de populações com alta prevalência de indivíduos portadores da persistência da atividade da lactase na vida adulta mostra que eles são descendentes de grupos ancestrais que viveram em zonas tradicionais de consumo de leite (SIMOONS, 1970; McCracken, 1971; JOHNSON *et al.*, 1974).

Para explicar estas diferenças entre os grupos étnicos foi sugerida uma teoria genético-cultural para a seleção do gene que favorece a persistência da atividade da lactase do adulto (SIMOONS, 1970; JOHNSON *et al.*, 1974). Assim, a partir da época em que se iniciou a domesticação de animais, há cerca de 10 000 anos, os adultos e as crianças após o desmame passaram a ter possibilidade de ingerir leite. Deste modo, é possível que uma pressão seletiva tenha sido exercida a favor de indivíduos capazes de digerir lactose, resultando em um evolutivo que possibilitou a atual distribuição de populações com altas prevalências da persistência da atividade da lactase (KRETCHMER, 1977).

De qualquer modo, a maioria da população mundial é portadora da malabsorção de lactose do adulto. Isso faz com que, quando esses indivíduos ingerem leite, tenham desconfortos tais como dores abdominais, cólicas e diarreia, o que naturalmente pode limitar o uso do leite nessas populações. A maioria das populações humanas já tem sua prevalência da malabsorção de lactose do adulto determinada.

Na população brasileira ainda não existem dados a esse respeito, nem sobre a relação entre a malabsorção de lactose e a história de intolerância ao leite e à lactose.

2- REVISÃO DA LITERATURA

2.1. Características da lactose

A lactose (beta-galactosil-1-4-glicose) é um dissacarídeo (beta-galactosídeo) composto de glicose e de galactose. A única fonte natural deste carboidrato é o leite dos mamíferos que possuem placenta. Ela constitui a primeira fonte de hidrato de carbono para os bebês de mamíferos.

A lactose é sintetizada nas células epiteliais das glândulas mamárias (NICHOLS & NICHOLS, 1979) mediante uma reação que depende de duas proteínas, a alfa-lactalbumina e a enzima N-acetil-galactosil-transferase (BRODBECK & EBNER, 1966). Sua concentração no leite varia segundo a espécie, sendo, por exemplo, de cerca de 7% no leite humano e de cerca de 5% no leite de vaca (SHILIAM *et al.*, WILLIAMS, 1961; BAYLES & CHRISTOPHER, 1969). O conteúdo de lactose do leite nas várias espécies é proporcional à atividade da alfa-lactalbumina (NICHOLS & NICHOLS, 1979), tendo sido verificado que os animais que não possuem essa proteína também não produzem lactose, como os leões marinhos e as focas do Oceano Pacífico (SUNSHINE & KRETCHMER, 1964b; JOHNSON *et al.*, 1974).

Do mesmo modo, a concentração de lactose varia de acordo com o produto lácteo, como se pode constatar no [quadro 2.1](#). A fervura e a pasteurização não alteram o conteúdo de lactose do leite (SHILLAM *et al.*, 1960).

2.1.1. Digestão e absorção da lactose

Para ser absorvida, a lactose em que ser hidrolisada para produzir os monossacarídeos que compõem - glicose e galactose -, os quais são, então absorvidos por transporte ativo pelas células epiteliais intestinais (CRANE, 1966; HOLZEL, 1967; GRAY, 1970, 1971,1975). Esta reação é realizada por uma beta-galactosidase (CAMPOS *et al.*, 1976).

2.1.1.1. Propriedade e localização das beta-galactosidases intestinais.

No intestino delgado humano existem, normalmente, três enzimas com atividade beta-galactosidásica, denominadas neutra, beta-galactosidase ácida e hetero-beta-galactosidase (ASP *et al.*, 1969; GRAY & SANTIAGO, 1969; GRAY *et al.*, 1969; ASP, 1971; NORDSTROM & DAHLQVIST, 1974; DAHLQVIST, 1977), cujas características estão sintetizadas no [quadro 2.2](#). Para a hidrólise da lactose, a beta-galactosidase mais importante é a lactase neutra, que age em pH ótimo de 6, tem peso molecular de 280 000 (GRAY & SANTIAGO, 1969) e está presente no bordo estriado do enterócito (ALPERS, 1969; GREENBERGE, 1969; ASP & DAHLQVIST, 1974; DAHLQVIST, 1977). A lactase neutra tem atividade máxima nas células diferenciadas das vilosidades intestinais, e quase nula nas células das criptas (DAHLQVIST NORDSTROM, 1966; NORDSTROM *et al.*, 1967; NORDSTROM & DAHLQVIST, 1973; ASP & DAHLQVIST, 1974) assim como todas as dissacaridasas (DAHLQVIST, 1967; FORTIN-MAGANA *et al.*, 1970; NORDSTROM & DAHLQVIST, 1973). As outras duas beta-galactosidases - beta-galactosidase ácida lisossômica e hetero-beta-galactosidase citoplasmática - não têm ação na hidrólise da lactose (ALPERS, 1969; GRAY & SANTIAGO, 1969; JOHNSON, 1973) ([Quadro 2.2](#)).

A lactase neutra é enzima característica do intestino de quase todos os mamíferos em sua primeira infância e apresenta maior atividade no duodeno e no jejuno proximal (DAHLQVIST & BORGSTROM, 1961; AURICCHIO *et al.*, 1965; NEWCOMER & MCGILL, 1966b; GRAY & SANTIAGO, 1969; SHEEHY & ANDERSON, 1971; ASP & DAHLQVIST, 1974; ASP *et al.*,

1975b). As poucas espécies de mamíferos que não produzem lactose no leite também não possuem lactase intestinal (RANSOME-KUTI, 1977b).

2.1.1.2. Atividade da lactase neutra durante o desenvolvimento humano.

Uma das características mais interessantes da lactase neutra é a correlação entre sua atividade e o desenvolvimento intestinal. Assim, na espécie humana, ela já está presente no terceiro mês de vida intra-uterina (ANTONOWICZ & LEBENTHAL, 1977) e sua atividade atinge o máximo durante o período perinatal (AURICCHIO *et al.*, 1965; BAYLESS & CHRISTOPHER, 1969; KRETCHMER, 1971; SHEEHY & ANDERSON, 1971). A partir do desmame ela diminui, sendo que o adulto possui atividade da lactase 10 a 20 vezes menor que o recém-nascido (ASP & DAHLQVIST, 1974). Essa diminuição é fisiológica em todos os mamíferos, exceto em alguns grupos étnicos humanos e, possivelmente, em alguns outros primatas (NEWCOMER, 1978).

Por uma questão de facilidade de nomenclatura, a lactase neutra será denominada, doravante, simplesmente de lactase.

2.2. Definição de malabsorção de lactose

Quando a atividade da lactase na mucosa do intestino delgado está baixa, a hidrólise da lactose fica, obviamente, reduzida, o que resulta em malabsorção da lactose. Essa afecção tem tido grande importância desde há três décadas (RANSOME-KUTI, 1977a).

Na literatura pertinente os termos deficiência de lactase e malabsorção de lactose são usados, em geral, de modo indiferente, apesar de o primeiro sugerir deficiência de hidrólise enzimática e o segundo, deficiência de digestão e absorção da lactose. Tal sinonímia parece existir porque o diagnóstico da deficiência de lactase é feito, comumente, por teste de sobrecarga com lactose e não, diretamente, por determinação da atividade da enzima na mucosa intestinal. O termo intolerância à lactose é, com frequência, utilizado com o mesmo sentido de malabsorção de lactose e de deficiência de lactase, pois indivíduos com malabsorção de lactose geralmente apresentam sintomas e sinais após a ingestão desse açúcar (FLATZ & ROTTHAUWE, 1973, 1977; RANSOME-KUTI, 1977b).

Para uma maior precisão os termos intolerância à lactose e ao leite serão usados somente para indicar os sintomas e sinais gastrointestinais após a ingestão de, respectivamente, lactose e leite, e não como sinônimo de malabsorção ou deficiência da lactase (DAVIDSON, 1967; PROTEIN ADVISORY GROUP OF THE UNITED NATIONS, 1972; JOHNSON *et al.*, 1974; PETTIFOR & HANSEN, 1974; SAHI, 1974b, 1978; STOOPLER *et al.*, 1974; WEHBA, 1976). O termo malabsorção de lactose será utilizado com o significado de expressão clínica e laboratorial da deficiência de lactase (PROTEIN ADVISORY GROUP OF THE UNITED NATIONS, 1972; PETTIFOR & HANSEN, 1974; WEHBA, 1976; FAGUNDES Neto, 1979), assim como o termo deficiência de lactase somente quando atividade baixa da referida enzima (WEHBA, 1976).

2.3. Fisiopatologia da malabsorção de lactose

Quando existe deficiência de lactase na mucosa do intestino delgado, a lactose, não podendo ser absorvida pelo enterócito, permanece na luz intestinal, onde, por ação osmótica, provoca a secreção de fluidos, principalmente no duodeno e jejuno (CHRISTOPHER & BAYLESS, 1971; JOHNSON *et al.*, 1974; LEBENTHAL, 1975; SABRÁ *et al.*, 1979). Este aumento de volume na luz intestinal, além de aumentar a velocidade do trânsito intestinal, provoca a diarreia osmótica (GALL & HAMILTON, 1974). Em indivíduos com malabsorção de lactose, estima-se que uma dose de 12g de lactose (equivalente a um copo de leite) leva 200ml de excesso de fluidos do intestino delgado para o ceco (BOND & LEVITT, 1976).

O dissacarídeo não absorvido, ao chegar ao cólon, pode ser fermentado pela bactérias, que aí estão em grande quantidade (BAYLESS, 1972; JOHNSON *et al.*, 1974; BAMPOE *et al.*, 1979). A fermentação bacteriana da lactose produz ácidos orgânicos de cadeias curtas, principalmente láctico e acético (WEIJERS *et al.*, 1961) e libera gases, como o hidrogênio (CALLOWAY *et al.*, 1966; MAFFEI *et al.*, 1977b; LEVITT, 1980) o dióxido de carbono (CALLOWAY *et al.*, 1966; BAYLESS, 1972), o nitrogênio (CALLOWAY *et al.*, 1966; LEVITT, 1980) e o metano (CALLOWAY *et al.*, 1966; LEVITT, 1980). LEVITT *et al.* (1976) estudaram cuidadosamente um paciente com malabsorção de lactose, no qual a ingestão de leite quadruplicava a quantidade de flatos. Contribuem, ainda, para a diarreia, o fato de os produtos da ação das bactérias acidificarem o meio, aumentando a osmolaridade e as contrações peristálticas do músculo circular do cólon (BENNETT & ELEY, 1976), e diminuindo a reabsorção de água pelo intestino grosso (CHRISTOPHER & BAYLESS, 1971). Os gases formados distendem as alças intestinais, e conseqüentemente o abdômen, provocando desconforto, cólicas, meteorismo, flatulência e fezes espumantes. A diarreia nestas condições é aquosa, espumante e ácida.

2.4. Quadro clínico e laboratorial da malabsorção de lactose.

O quadro clínico da malabsorção de lactose aparece após a ingestão de produtos contendo lactose, e se caracteriza pelos sintomas e sinais que dependem da fermentação do açúcar pelas bactérias -- distensão, meteorismo, cólica, dor abdominal, flatulência e diarreia (WEIJERS *et al.*, 1961, KERN *et al.*, 1966; TOCCALINO, 1970; BEDINE & BAYLESS, 1973; LEBENTHAL, 1975). Os sintomas apresentam relação direta com a quantidade do dissacarídeo ingerido (JONES *et al.*, 1976; LISKER & AGUILAR, 1978) e indireta com a atividade da lactase (FLATZ *et al.*, 1969). Podem-se constatar variações individuais no quadro clínico da malabsorção de lactose, talvez porque, em alguns indivíduos, o metabolismo bacteriano pode reduzir a osmolaridade no cólon, com conseqüente diminuição dos sinais e sintomas (BOND *et al.*, 1980).

O quadro laboratorial reflete os mesmos distúrbios. As fezes contêm substâncias redutoras, que incluem glicose, galactose e lactose. O pH fecal é ácido devido aos ácidos orgânicos formados na fermentação bacteriana da lactose (LUGO de RIVERA *et al.*, 1972). A curva glicêmica, após ingestão de lactose, é plana, isto é, não há aumento da glicemia, pois não houve absorção de glicose por falta de hidrólise da lactose.

O quadro clínico e laboratorial é semelhante ao que ocorre quando se administra lactose a leões marinhos que, não possuindo lactase, apresentam diarreia fermentativa e curva glicêmica plana, mas que, se ingerirem glicose terão elevação da glicemia (SUNSHINE & KRETCHMER, 1964b).

Quando há lesão da mucosa intestinal ou quando a concentração de lactose é grande na luz intestinal, ela pode difundir-se passivamente através da mucosa, sendo excretada pelos rins, produzindo a lactosúria (AURICCHIO *et al.*, 1963b; WELSH, 1970; DUCHIER, 1974; OYESIKU *et al.*, 1975).

2.5. Diagnóstico de malabsorção de lactose

A deficiência de lactase pode ser identificada por vários métodos, cada um dos quais apresenta vantagens e desvantagens. Assim, a deficiência de lactase pode ser diagnosticada diretamente mediante dosagem da atividade da enzima na mucosa intestinal e, indiretamente, por vários métodos baseados na sobrecarga de lactose - curva glicêmica, pesquisa de substâncias redutoras nas fezes, glicose e pH fecal, dosagem da lactosúria e medida do hidrogênio molecular expirado. A presença de sintomas gastrointestinais após a sobrecarga da lactose correlaciona-se geralmente, com a deficiência de lactase e possibilita o diagnóstico de intolerância à lactose.

2.5.1. Dosagens enzimáticas na mucosa intestinal

2.5.1.1. Dosagem da atividade da enzima

A atividade da lactase pode ser dosada bioquimicamente em fragmento de mucosa intestinal obtido por biópsia. Este método, que foi padronizado por DAHLQVIST, em 1970, é o único que possibilita verificar diretamente a deficiência enzimática. A sua principal desvantagem é que ele depende da realização de biópsia intestinal, o que limita o procedimento a poucos casos. Outra desvantagem decorre do fato de ele revelar a atividade da lactase em um único ponto, e não o total da atividade no intestino (HAEMMERLI *et al.*, 1965; KLOTZ & LUBOS, 1967; WELSH, 1967; PEÑA ANGULO, 1971). Apesar de essa atividade não ser uniforme ao longo do intestino, NEWCOMER & MCGILL (1966b) verificaram que a dosagem da mesma, na altura do ligamento de Treitz pode separar com exatidão os indivíduos com e sem deficiência de lactase.

A discrepância dos resultados na literatura pode decorrer, talvez, da falta de padronização do local da biópsia, visto que a atividade das dissacaridases varia ao longo do intestino (DUQUE *et al.*, 1977; AURICCHIO *et al.*, 1963a), e também, de acordo com a técnica de laboratório (ANTONOWICZ *et al.*, 1970), a qual depende do tipo de homogeneização do fragmento, o melhor dos quais parece ser o mecânico (DUQUE *et al.*, 1977). A atividade enzimática pode ser expressa em relação à área de superfície da biópsia, ao conteúdo protéico ou ao peso da mesma (SCOTT *et al.*, 1977). Os valores normais de lactase estão geralmente acima de 0,5 (NEWCOMER & MCGILL, 1966b, 1967) a duas unidades por grama de mucosa (WELSH, 1967; PROTEIN ADVISORY GROUP OF THE UNITED NATIONS, 1972) e de 13 unidades por grama de proteína (WELSH, 1970).

O diagnóstico de deficiência pura de lactase difere entre os laboratórios. Alguns autores preferem dosar todas as dissacaridases, firmando o diagnóstico de deficiência pura de lactase, se a atividade enzimática da lactase for baixa e as das outras dissacaridases não (AURICCHIO *et al.*, 1963b). Com este método, o indivíduo com deficiência pura de lactase deve ter a relação entre atividade de sacarase e atividade de lactase menor que quatro (WELSH, 1970; DILL *et al.*, 1972). Isso exclui a hipótese de deficiência de dissacaridases secundárias às alterações da mucosa intestinal.

2.5.1.2. Histoquímica da mucosa intestinal

É um método semiquantitativo, que foi introduzido por DAHLQVIST (1967), e que, por técnicas histoquímicas, permite dosar as dissacaridases no bordo estriado dos enterócitos do intestino delgado.

Também tem os inconvenientes de ser necessária a realização de biópsia intestinal e de ser método semiquantitativo.

2.5.2. Teste de sobrecarga com lactose

Visto que há uma relação quantitativa entre o substrato, que é a lactose, e a enzima que é a lactase, o teste de sobrecarga ou de tolerância à lactose baseia-se na verificação de algumas características clínicas e laboratoriais, após a ingestão deste açúcar. Ele é considerado como o melhor teste de triagem para malabsorção de lactose, pois oferece um critério clínico quantitativo do grau de malabsorção (LEBENTHAL, 1979), e também tem alta reprodutibilidade (GUDMAND-HOYER & JARNUM, 1968).

A dose ingerida pode variar entre 1 e 2g/Kg de peso corporal ou 30 a 50g/m² de superfície corporal, utilizando-se, no total, 50 ou 100g de lactose. A diluição do dissacarídeo varia entre 10 e 20%, mas correta parece estar perto de 10%, visto que a solução 9,6% é isotônica (HAEMMERLI *et al.*, 1965).

Após a ingestão da lactose, podem-se estudar os seguintes parâmetros:

2.5.2.1. Curva glicêmica e galactosêmica

A curva glicêmica após a ingestão de lactose pode ser usada em pesquisas epidemiológicas (WEHBA, 1976; DAHQVIST, 1977; LISKER, 1977) e também, em antropologia física (ELLIOTT *et al.*, 1973). Provavelmente os resultados desta prova informam melhor a respeito da absorção global de lactose do que a dosagem da atividade da lactase na mucosa intestinal. Isso porque, como já foi visto, esta última se refere somente a uma pequena amostra do intestino (HAEMMERLI *et al.*, 1965; KLOTZ & LUBOS, 1967; WELSH, 1967; PENA ANGULO, 1971). Vários autores (NEWCOMER & MCGILL, 1966a; WELSH *et al.*, 1966; GUDMAND-HOYER & JARNUM, 1968; KEUSCH *et al.*, 1972) verificaram alta correlação entre o teste de tolerância à lactose e a medida da atividade da lactase na mucosa intestinal.

O teste de sobrecarga com lactose tem sido realizado por inúmeros autores, mas as técnicas e interpretações variam muito.

Quanto à colheita do sangue para a dosagem da glicemia, pode-se usar sangue venoso ou capilar (MCGILL & NEWCOMER, 1967). O sangue capilar, embora preconizado como o melhor por alguns (WELSH, 1967), pode provocar resultados falsamente negativos em 30 e 40% (GRAY, 1967). A maioria dos autores utiliza o sangue venoso para a dosagem da glicemia. Os intervalos de colheita após a ingestão de lactose, e os subseqüentes, variam de 15 a 20 minutos. Existem autores, porém, que consideram que uma única colheita aos 30 minutos (WEHBA *et al.*, 1977c) ou aos 40 minutos (ISOKOSKI *et al.*, 1972), após a ingestão do dissacarídeo, é suficiente. Já CAMPOS (1980) preconiza a colheita de sangue em várias amostras até 90 minutos, enquanto KRASILNIKOFF *et al.* (1975) e STEPHENSON & LATHAM (1975b) concluíram que a glicemia aos 45 e 60 minutos, respectivamente, já não tem valor diagnóstico.

A dosagem da glicemia pode ser feita indiferentemente por vários por vários métodos, já que em geral eles se correlacionam (WELSH *et al.*, 1966; STEPHENSON & LATHAM, 1975b; WEHBA, 1976; WEHBA *et al.*, 1977b).

A interpretação da curva glicêmica é baseada na diferença entre a glicemia de jejum e seu pico máximo. Se ela for menor que 20mg% a curva glicêmica é chamada plana, e se for maior que 25mg% é um bom indicador de que há atividade da lactase com absorção de glicose (AURICCHIO *et al.*, 1963b; DUNPHY *et al.*, 1965; WELSH *et al.*, 1966; COOK *et al.*, 1967; NEALE, 1968; GUDMAND-HOYER *et al.*, 1969; DILL *et al.*, 1972; COOK, 1973; JOHNSON *et al.*, 1974; LISKER *et al.*, 1974; WEHBA, 1976; LISKER & AGUILAR, 1978; PAIGE *et al.*, 1977,1978). PAIGE *et al.* (1975a) concluíram que o aumento da glicemia menor que 15mg% já é suficiente para o diagnóstico, enquanto outros (PETERNEL, 1965; WELSH, 1967; ISOKOSKI *et al.*, 1972; SAHI *et al.*, 1972b, 1973) consideram o limite de 20mg%. BARBIERI & RAMOS (1979) dividiram os indivíduos, em relação ao aumento de glicemia após a sobrecarga com carboidrato em três tipos -- absorvedores, que tiveram aumento de 35mg% ou mais, pouco absorvedores, com aumento entre 20 e 35mg% e não absorvedores, com aumento menor que 20mg%. Entretanto, alguns trabalhos mostram que 10% (BOLIN *et al.*, 1970a) a 30% (NEWCOMER & MCGILL, 1966a; GALVÃO ET AL., 1980) dos indivíduos com alta atividade de lactase têm curva glicêmica plana, e que o pico máximo de glicemia atingido após a ingestão da lactose seria um índice da rapidez de absorção intestinal, não espelhando a quantidade absorvida (HAEMMERLI *et al.*, 1965; NEALE, 1968). Para outros (DESAI *et al.*, 1967), esse aumento da glicemia no teste de sobrecarga com lactose não se correlaciona com o nível da atividade da lactase, mas sim com a quantidade de lactose que pode ser absorvida sem produzir sintomas. Em crianças menores de três anos, o nível da glicemia pode resultar em 23 a 30% de positivos falsos (KRASILNIKOFF *et al.*, 1975) e alguns autores não o consideram adequado para o diagnóstico de malabsorção de lactose nessa idade (PAIGE *et al.*, 1978).

Resultados positivos falsos podem acontecer em várias situações, tais como, malabsorção primária ou secundária de monossacarídeos (JOHNSON *et al.*, 1974), esvaziamento gástrico demorado (HAEMMERLI *et al.*, 1965; NEWCOMER & MCGILL, 1966a; HOLZEL, 1967; HUANG & BAYLESS, 1967; BAYLESS *et al.*, 1968; NEALE, 1968; KRASILNIKOFF *et al.*, 1975; PAIGE *et al.*, 1978; THOMPSON & WINGATE, 1980), síndrome da alça cega (AMENT *et al.*, 1972; BAMPOE *et al.*, 1979; GAON *et al.*, 1979) e diarreia (MAFFEI *et al.*, 1977b).

Para excluir o esvaziamento gástrico demorado como causa de erro, alguns autores (NEWCOMER & MCGILL, 1966a; HOLZEL, 1967; BAYLESS *et al.*, 1968; KRASILNIKOFF *et al.*, 1975) sugerem a instilação da solução de lactose no duodeno, e outros (THOMPSON & WINGATE, 1980) prescrevem 20mg de metoclopramida 15 minutos antes da ingestão da lactose.

Quando se suspeita de malabsorção de monossacarídeos pode-se realizar um teste de sobrecarga com glicose e galactose, cada qual com metade da dose de lactose que foi usada (WEIJERS *et al.*, 1961; CUATRECASAS *et al.*, 1965; WELSH, 1966, 1970; KLOTZ & LUBOS, 1967; PONTES, 1967; JUSSILA *et al.*, 1970) ou, simplesmente, um teste de sobrecarga com glicose, com a mesma dose da lactose (TOCCALINO, 1970; DUARTE & OLIVEIRA, 1978) ou com metade da mesma (BOLIN *et al.*, 1970b). Também se podem associar testes de sobrecarga com lactose e xilose, para se diagnosticar se o defeito é na hidrólise da lactose ou na absorção do monossacarídeo (FERNANDES & KAMER, 1971; CHANDRASEKARAN *et al.*, 1976).

Resultados negativos falsos podem ocorrer em diabéticos (TANDON *et al.*, 1975), os quais podem ser diagnosticados, também pelo teste de sobrecarga com monossacarídeos (DUNPHY *et al.*, 1965; WELSH, 1970).

Muitos pesquisadores (JUSSILA, 1969; SAHI, 1974a, b, 1978; DELMONT *et al.*, 1976) preconizam o uso do teste de sobrecarga com lactose associada ao etanol, tendo em vista que os picos da glicemia e da galactosemia parecem proporcionar resultados mais sensíveis e específicos do que o pico da glicemia após sobrecarga de lactose sem o etanol. O etanol é utilizado neste teste porque ele inibe o metabolismo hepático da galactose (TYGSTRUP & LUNDQUIST, 1962). Vários autores (ISOKOSKI *et al.*, 1972; SAHI, 1974b; DELMONT *et al.*) encontraram especificidade e sensibilidade altas no diagnóstico de malabsorção de lactose pelo teste de sobrecarga com lactose associada ao etanol, enquanto JUSSILA (1969a) verificou que o mesmo pode causar 17% de dúvida na separação entre os grupos com e sem deficiência de lactase. Os inconvenientes são que a galactose é cara, e o etanol, que é ingerido nesse teste, pode alterar o transporte de glicose (BECK & DINDA, 1979) levando a valores errados da glicemia.

Alguns autores (CUATRECASAS *et al.*, 1965; COOK & DAHLQVIST, 1968) estabeleceram que o diagnóstico de malabsorção de lactose é feito quando o pico da glicemia após lactose, expresso em porcentagem do pico da glicemia após glicose e galactose, é menor que 50%. Também GUDMAND-HOYER & JARNUM (1968) e GUDMAND-HOYER *et al.*, (1969, 1978) verificaram que há alta correlação entre o aumento da glicemia no teste de tolerância à lactose e a razão entre este aumento e a elevação da glicemia no teste com glicose e galactose. GUDMAND-HOYER *et al.* (1978) verificaram que essa razão é igual a um quando há níveis altos de lactose. Estes mesmos autores separaram os indivíduos com malabsorção de lactose quando essa razão foi menor que 0,40.

BAYLESS *et al.* (1968) propuseram uma interpretação clínica sofisticada para o teste de sobrecarga com lactose na ausência de diabetes. Quando o aumento da glicemia é maior do que 25mg%, e não há sintomas, há absorção de lactose. Quando o aumento da glicemia é menor do que 26mg%, e há sintomas, há intolerância à lactose e, em geral, nestes casos, a lactase está menor do que duas unidades por grama de peso da mucosa. Quando o aumento da glicemia é maior do que 25mg% e há sintomas após a ingestão de lactose e não há após sobrecarga com glicose e galactose, há intolerância à lactose, mas a lactase, em geral, está maior que duas unidades por grama de peso da mucosa, e estes indivíduos talvez sejam intolerantes a outros alimentos. Quando o aumento da

glicemia é menor do que 25mg%, e não há sintomas, o indivíduo tem deficiência de lactase sem intolerância à lactose, podendo, entretanto, neste caso, haver causa de erro na determinação da glicemia ou também esvaziamento gástrico demorado. Eles preconizam, então, repetir o teste com instilação duodenal de lactose.

Por outro lado, TAMIR *et al.* (1974) sugeriram, para melhorar a sensibilidade do teste de tolerância à lactose, a dosagem de ácidos graxos livres no plasma após a ingestão de lactose. Dizem eles que uma queda maior de 50% do valor inicial é mais sensível que o aumento da glicemia menor que 20mg%.

2.5.2.2. Substâncias redutoras nas fezes

Quando, após a ingestão de lactose, o indivíduo elimina nas fezes, uma quantidade maior ou igual a 0,5% de substâncias redutoras, pode-se diagnosticar malabsorção de lactose (WEIJERS *et al.*, 1961; KERRY & ANDERSON, 1964; DAHLQVIST & LUNDQUIST, 1971; LIFSHITZ *et al.*, 1971A, B; SOEPARTO *et al.*, 1972; SABRÁ *et al.*, 1976; AXTON, 1974; WAICKMAN, 1977; WALKER-SMITH, 1980B). Essa dosagem semiquantitativa pode ser feita com comprimidos de "Clinitest" da Ames Company.

São descritos resultados positivos falsos com o "Clinitest" quando há ingestão de ácido ascórbico, ácido nalidíxico e cefalosporinas (WALKER-SMITH, 1980A). A presença de substâncias redutoras nas fezes de recém-nascidos pode não significar malabsorção de lactose (DAVIDSON & MULLINGER, 1970), mas em adultos não se observam resultados positivos falsos, pois, normalmente, os hidratos de carbono da dieta são totalmente absorvidos pelo intestino delgado (BORGSTROM *et al.*, 1957; HEINE *et al.*, 1977). Por outro lado, não há transferência de glicose ou de galactose do plasma para a luz intestinal, a menos que as concentrações plasmáticas estejam muito altas (AXON & CREAMER, 1975).

A técnica pode, por sua vez, mostrar resultados negativos falsos se a flora do cólon consumir a lactose (JAMES, 1972), o que acontece principalmente no adulto (McMCHAEEL *et al.*, 1965; DAHLQVIST & LINDQUIST, 1971; GRACEY & BURKE, 1973), sendo de pouco valor para se excluir malabsorção de lactose (ANDERSON, 1977).

2.5.2.3. pH fecal

Normalmente, o pH fecal mostra valores em torno de sete. Para que o mesmo baixe é necessário que a flora do cólon seja capaz de fermentar algum substrato transformando-o em ácidos. Um pH fecal menor ou igual a cinco, após a ingestão de lactose, fornece diagnóstico indireto de malabsorção de lactose (DUNPHY *et al.*, 1965; HOLZEL, 1967; LIFSHITZ *et al.*, 1971a; SOEPARTO *et al.*, 1972; AXTON, 1974; DUCHIER, 1974; ANDERSON, 1977; WAICKMAN, 1977; SABRÁ *et al.*, 1979; VIARO & FAGUNDES Neto, 1980; WALKER-SMITH, 1980b). Apesar de o pH fecal ser um indicador de malabsorção de lactose mais sensível em crianças (PEÑA ANGULO, 1971), ele também pode ter validade no adulto, quando ácido.

Se após a ingestão do açúcar o pH for normal, não se pode excluir malabsorção do mesmo (WEIJERS & KAMER, 1963), principalmente se o indivíduo foi submetido a antibioticoterapia anterior (WEIJERS & KAMER, 1963), ou se a pesquisa não foi feita com fezes frescas, pois os ácidos podem volatilizar-se (DAVIDSON, 1967).

2.5.2.4. Glicose nas fezes

Do mesmo modo que as duas técnicas anteriores, a pesquisa semiquantitativa de glicose nas fezes, após a ingestão de lactose, pode fornecer diagnóstico indireto de malabsorção desse último açúcar (LIFSHITZ *et al.*, 1971a).

Resultados falsamente negativos podem ser encontrados se a flora bacteriana não hidrolisar a lactose, ou, mesmo que o faça, se ela consumir posteriormente a glicose. AXON & CREAMER (1975) admitem que resultados falsamente positivos acontecem quando a concentração plasmática de glicose é muito alta.

2.5.2.5. Teste do hidrogênio molecular (H_2) expirado

Atualmente, os testes expiratórios estão muito em evidência para avaliação de absorção de vários nutrientes (CARTER *et al.*, 1980).

A medida da concentração de H_2 expirado duas horas após a ingestão de lactose foi introduzida por CALLOWAY *et al.*, em 1969, como método indireto de malabsorção de lactose. A técnica dessa mensuração foi bem padronizada por MAFFEI *et al.*, em 1976, para crianças, e por PAYNE - BOSE *et al.*, em 1978, para adultos.

Como as células dos mamíferos não produzem H_2 no seu metabolismo, 99% da produção deste gás pelo homem é devida à utilização de substratos fermentáveis por bactérias intestinais (LEVITT, 1969), sendo que 10% do H_2 produzido é excretado pelos pulmões em 30 a 90 minutos (BOND & LEVITT, 1977). Para essa produção é necessária grande quantidade de bactérias, e normalmente, isso ocorre no cólon e, excepcionalmente, no intestino delgado, quando existe supercrescimento bacteriano (LEVITT, 1969; METZ *et al.*, 1976a).

Há relação direta entre produção intestinal de H_2 e sua excreção pulmonar, podendo a medida da concentração do H_2 expirado ser realizada como indicadora da produção de H_2 no intestino (LEVITT, 1969). Em adultos, o pico da concentração de H_2 expirado ocorre 120 minutos após a ingestão (MAFFEI *et al.*, 1977b). Valores altos de H_2 -- maiores que 20 ppm (CALLOWAY *et al.*, 1969; BAYLESS & PAIGE, 1979; HERMIER, 1980), 10ppm (DOUWES *et al.*, 1978), 0,2 ml por minuto (NEWCOMER *et al.*, 1975, 1977a, b), 0,1 ml por minuto (DOUWES *et al.*, 1978) ou 0,05 ml por minuto por m2 (NOSE *et al.*, 1979) -- no ar expirado duas horas após a ingestão de lactose são compatíveis com o diagnóstico de malabsorção de lactose.

Para alguns autores, a medida da concentração de H_2 expirado é o método diagnóstico mais sensível e específico (LEVITT & DONALDSON, 1970; HARRISON, 1975; METZ *et al.*, 1975a, b; NEWCOMER *et al.*, 1975; PAYNE-BOSE & WELSH, 1977; DOWES *et al.*, 1978; EASTHAMI & WALKER, 1979), mas, para outros, esse teste sofre influência da velocidade de esvaziamento gástrico, do uso de antibióticos SOLOMONS *et al.*, 1978), do tipo de alimentação (GILAT *et al.*, 1978), do pH intestinal (PERMAN *et al.*, 1980a) e, também, da capacidade das bactérias do cólon produzirem H_2 (METZ *et al.*, 1976b; BROWN *et al.*, 1980). METZ *et al.* (1976b) e GILAT *et al.* (1978) mostraram que 98% e 80% dos adultos possuem bactérias capazes de produzir H_2 , provocando 2 a 20% de resultados falsamente negativos. Foi verificado que crianças com malabsorção de lactose expiram, no sono, baixas concentrações de H_2 (SOLOMONS & VITERI, 1976). MAFFEI *et al.* (1977b) observaram, por sua vez, que o teste se correlaciona melhor com os sintomas do que com os níveis de atividade da lactase.

O teste é útil na triagem de malabsorção de lactose da população, por não ser invasivo (METZ *et al.*, 1975b, 1976b; NEWCOMER *et al.*, 1975; GEARHART *et al.*, 1976; LISKER, 1977; MAFFEI *et al.*, 1977a,b; ROSENBERG *et al.*, 1977; SOLOMONS *et al.*, 1978) e não depender do fato de o paciente estar ou não com diarreia (MAFFEI *et al.*, 1977b). Quanto à sensibilidade do método, NEWCOMER & MCGILL (1977) sugeriram que depende da dose da lactose, enquanto LEVITT & DONALDSON (1970) concluíram que o método detecta a malabsorção de até 5g de hidrato de carbono.

2.5.2.6. Teste respiratório com carbono marcado (CO_2)

Marcando-se a lactose com C^{14} e não sendo ela hidrolisada e absorvida, no cólon poderá haver conversão da mesma em CO_2 , que poderá ser absorvido e expirado. Pode-se medir a atividade específica do C^{14} no ar expirado para diagnóstico de malabsorção de lactose. É teste requintado, de pouca precisão para alguns (SASAKI *et al.*, 1970; BOND & LEVITT, 1976), mas, de boas especialidades e sensibilidade, para pesquisas epidemiológicas, para outros (ARVANITAKIS *et al.*, 1977).

2.5.3. Outros testes indiretos

A história de sintomas após a ingestão de leite (intolerância ao leite) seria o método mais simples e, também, o mais indireto de se diagnosticar a malabsorção de lactose (HARRISON, 1975b). GUDMAND-HOYER & JARNUM (1968) fazem diagnósticos de malabsorção de lactose quando o paciente apresenta história de diarreia crônica ou intermitente que desaparece com dieta sem lactose.

O teste de tolerância ao leite pode ser feito prescrevendo-se-o em quantidades crescentes e verificando-se qual a quantidade que provoca sintomas (FIGUEROA *et al.*, 1971), ou mesmo dosando-se a glicemia após a ingestão do leite (OLATUNBOSUN & ADADEVOH, 1972).

A pesquisa da lactosúria é utilizada no diagnóstico de malabsorção de lactose (SUNSHINE & KRETCHMER, 1965a; WELSH *et al.*, 1967; COOK & HOWELLS, 1968; MARENCO *et al.*, 1970; DUCHIER, 1974), mas a maioria dos autores acredita que ela é de pouco valor, pois depende de uma mucosa intestinal alterada, que facilita a absorção de moléculas grandes como a lactose (AURICCHIO *et al.*, 1963b; WELSH, 1970), ou que haja passagem anormal de lactose pela mucosa gástrica (RUSSO *et al.*, 1974).

A dosagem de ácido láctico nas fezes, há alguns anos, já foi utilizada no diagnóstico da malabsorção de lactose (WEIJERS *et al.*, 1961; PENA ANGULO, 1971; SORIANO *et al.*, 1974; DUCHIER, 1974), sendo os valores normais menores do que 50mg% (DUCHIER, 1974), ou do que 300mg por 24 horas (SORIANO *et al.*, 1974).

Também a cromatografia das fezes era utilizada para diagnóstico de malabsorção de carboidratos, mas é de pouca sensibilidade (DURAND *et al.*, 1961; LICASTRO *et al.*, 1972).

O teste radiológico feito com lactose e bário pode também sugerir malabsorção de lactose desde que se verifique trânsito intestinal rápido, dilatação das alças do intestino delgado e diluição do bário intraluminal (LAWS & NEALE, 1966; GUDMAND-HOYER & FOLKE, 1970; PENA ANGULO, 1971; ROSENSQUIST *et al.*, 1972; SABRÁ *et al.*, 1976; LISKER, 1977).

2.6. Intolerância à lactose e malabsorção de lactose

Os indivíduos que, após ingerirem lactose, apresentam perturbações gastrointestinais, têm, por definição, intolerância à lactose. Esta última se caracteriza pelo aparecimento de sintomas e sinais abdominais -- distensão, cólica, dor e meteorismo -- com início cerca de 15 minutos após a ingestão de lactose, e de diarreia aquosa e espumante após 30 a 120 minutos (DUCHIER, 1974).

Para uma melhor quantificação dos sintomas e sinais que, em geral, duram de seis a oito horas, vários autores (BAYLESS *et al.*, 1968; NEWCOMER *et al.*, 1977a; ELLESTAD-SAYED *et al.*, 1978; LACASSIE *et al.*, 1978) propuseram dar pontos a cada sintoma, diagnosticando intolerância à lactose quando o grau é maior que determinado número de pontos. Por outro lado, BROWN *et al.* (1979) quantificaram os sintomas em médios (+), moderados (++) e graves (+++), firmando o diagnóstico de intolerância à lactose quando os sintomas são moderados ou graves, dentro de 24 horas.

Em geral há relação direta entre deficiência de lactose, malabsorção de lactose e intolerância à lactose (PETERNEL, 1965; DAHLQVIST, 1966; ROSENSWEIG & BAYLESS, 1966; WELSH, 1967; GUDMAND-HOYER & JARNUM, 1968; SHATIN, 1968; FLATZ & ROTTHAUWE, 1971; LEICHTER, 1971; BEDINE & BAYLESS, 1973; COOK *et al.*, 1973; LISKER & MEZA-CALIX, 1976; NEWCOMER *et al.*, 1977a; LISKER & AGUILAR, 1978). Entretanto, outros autores (HUANG & BAYLESS, 1967; HARRISON & WALKER-SMITH, 1977; POLEY *et al.*, 1979) verificaram que não houve correlação entre a curva glicêmica plana após a ingestão do dissacarídeo e a presença de sintomas e sinais.

A presença e a intensidade dos sintomas e sinais após a ingestão de lactose depende principalmente da quantidade do açúcar ingerido (WELSH, 1967; JONES *et al.*, 1976; LISKER & AGUILAR, 1978). Também pode depender diretamente da velocidade do trânsito intestinal (WELSH, 1967), da fermentação no cólon (BEDINE & BAYLESS, 1973; BOND *et al.*, 1980) da velocidade do esvaziamento gástrico (PENA ANGULO, 1971) e inversamente da atividade total da lactase (WELSH, 1967).

Vários autores (BEDINE & BAYLESS, 1972; LEICHTER, 1973b; SOLOMONS *et al.*, 1979) verificaram que, nos indivíduos com malabsorção de lactose, a intensidade dos sintomas é mais alta com a ingestão de solução aquosa de lactose, e decresce com a ingestão de leite desnatado, sendo menor a sintomatologia com a ingestão de leite integral. SOLOMONS *et al.* (1979) explicaram essas diferenças por retardo na separação da lactose dos alimentos. Apesar disso, JONES *et al.* (1976) não conseguiram constatar alteração da resposta clínica à lactose, quando havia ingestão concomitante de outros alimentos.

FINE *et al.* (1968) verificaram que, de quatro indivíduos com intolerância à lactose, de uma mesma família, três deles apresentavam sintomas somente com leite frio, e não com leite quente ou fervido. Não sabem explicar o porquê, pois SHILLAM *et al.* (1960) verificaram que a lactose do leite só é afetada por altas temperaturas, e não pela simples fervura, e também porque excluíram alergia ao leite pela ausência de anticorpos.

A intolerância à lactose parece apresentar diferenças individuais. Já foi verificado que, nos indivíduos com malabsorção de lactose, os sintomas após a ingestão do açúcar estão relacionados diretamente com a história de intolerância ao leite, e inversamente com a ingestão rotineira de lactose (BRYANT *et al.*, 1970; BAYLESS *et al.*, 1975a; NEWCOMER *et al.*, 1977a). Tais indivíduos podem, normalmente, ingerir lactose e não apresentar sintomas, mesmo com deficiência da atividade da lactase (GILAT *et al.*, 1972; HABTE *et al.*, 1973), isto é, pela ingestão rotineira deste açúcar, parece haver uma certa adaptação dos indivíduos com malabsorção de lactose reduzindo o aparecimento dos sintomas (GILAT *et al.*, 1972; ISOKOSKI & JUSSILA, 1973; SUTER, 1975).

Para alguns autores (GRAY, 1967; HUANG & BAYLESS, 1967), os sintomas e sinais de intolerância à lactose são mais importantes no diagnóstico de malabsorção desse açúcar do que a curva glicêmica plana. HAEMMERLI *et al.* (1965) e BRYANT *et al.* (1970) só fazem diagnóstico de malabsorção de lactose, quando, além da curva glicêmica plana há, também, o aparecimento de sintomas e sinais. Outros (KANAGHINIS *et al.*, 1974; LISKER *et al.*, 1978) só utilizam os sintomas para diagnóstico de malabsorção de lactose nos casos em que existem dúvidas na curva glicêmica, isto é, quando o aumento da glicemia fica entre 20 e 25mg%.

A presença de sintomas após a ingestão de lactose pode, também, facilitar a resolução de alguns outros problemas. Os diabéticos com malabsorção de lactose, cuja curva glicêmica no teste de sobrecarga com lactose não é plana, apresentam sintomas (HOHNSON *et al.*, 1974). Quando se faz o teste de sobrecarga com glicose e galactose, para se excluir na malabsorção de monossacarídeos, estes não devem provocar sintomas se houver somente deficiência de atividade da lactase (JUSSILA *et al.*, 1970; BEDINE & BAYLESS, 1973).

2.7. Tipos de malabsorção de lactose

2.7.1. Malabsorção primária de lactose

A malabsorção primária de lactose, que pode ser congênita ou adquirida, consiste de deficiência pura da atividade da lactase neutra com mucosa intestinal normal, e valores normais de todas as outras enzimas intestinais, isto é, as outras dissacaridases e as outras duas beta-galactosidases (DAHLQVIST, 1966, 1977; LEVIN *et al.*, 1970; ASP & DAHLQVIST, 1974).

2.7.1.1. Malabsorção congênita de lactose

É uma condição primária, onde há ausência total de lactase neutra desde o nascimento (ASP & DAHLQVIST, 1974). Foi descrita primeiramente por DURAND em 1958 (apud HERBST *et al.*, 1969) e HOLZEL *et al.* em 1959. É rara, tem determinação genética, sendo, provavelmente, um caráter autossômico recessivo (HERBST *et al.*, 1969). O quadro clínico aparece nos primeiros dias de vida e se caracteriza por diarreia grave que pode levar à desidratação e à desnutrição (DAHLQVIST, 1962).

Alguns autores encontraram atividade residual de lactase na malabsorção congênita de lactose, mas DAHLQVIST (1977) explica este fato por erro de laboratório, quando não se usa o p-cloro-mercuribenzoato (PCMB) como inibidor das outras duas beta-galactosidases, na dosagem da lactase neutra.

2.7.1.2. Malabsorção adquirida de lactose ou malabsorção de lactose do adulto

É também condição primária, em que a atividade da lactase, que é normal ao nascimento, diminui durante a infância e adolescência e permanece muito baixa durante a vida adulta (COOK, 1967; GILAT *et al.*, 1972). Foi descrita, independentemente, em 1963, por AURICCHIO *et al.* (b) e DAHLQVIST *et al.* A diminuição chega a níveis de 5 a 10% em relação ao nascimento (COOK *et al.*, 1973; DAHLQVIST, 1977), e pode ocorrer desde os seis meses (COOK, 1967) até os 20 anos de idade (BAYLESS *et al.*, 1971; SAHI *et al.*, 1972a; SAHI & LAUNIALA, 1970). É condição freqüente e transmitida hereditariamente de modo autossômico recessivo (SAHI, 1974b; LISKER *et al.*, 1975; DAHLQVIST, 1977; JOHNSON *et al.*, 1977; SAHI & LAUNIALA, 1977).

A malabsorção de lactose do adulto não é condição anômala, mas sim o estado normal dos mamíferos (WELSH, 1967; COOK, 1973; KRETCHMER, 1977), inclusive a maioria dos homens (AURICCHIO *et al.*, 1965; KRETCHMER, 1971). É chamada também de malabsorção ontogenética da lactose (SIMOONS, 1974a).

2.7.2. Malabsorção secundária de lactose

A malabsorção secundária de lactose pode ocorrer secundariamente às alterações da estrutura histológica do intestino delgado (KLISH *et al.*, 1978; PHILLIPS *et al.*, 1980). Sabe-se que a atrofia da mucosa intestinal leva a uma redução da atividade de todas as dissacaridases, mas a mais atingida é a lactase que chega a 19% do valor normal (LEBENTHAL & LEE, 1980). A melhora histológica é acompanhada da normalização das dissacaridases (DUCHIER, 1974; ROSSI *et al.*, 1980) com exceção da lactase, pois esta enzima pode demorar semanas ou meses para voltar aos níveis anteriores (GRACEY & BURKE, 1973).

Os processos que podem alterar a mucosa do intestino delgado com conseqüente malabsorção secundária de lactose podem ser inespecíficos (TRONCALE *et al.*, 1967; FAGUNDES Neto *et al.*, 1977a; WESH *et al.*, 1978), diarreia aguda, geralmente bacteriana ou viral (SUNSHINE &

KRETCHMER, 1964A; SHEEKY & ANDERSON, 1965; SUTTON & HAMILTON, 1968; HIRSCHHORN & MOLLA, 1969; LLOYD-STILL, 1969; LIFSHITZ *et al.*, 1971b; RODRIGUEZ-DE-CURET *et al.*, 1970; BARNES & TOWNLEY, 1973; AXTON, 1974; DANUS *et al.*, 1974; CHANDRASEKARAN *et al.*, 1975; BRUETON *et al.*, 1976; HATCHER, 1976; KUMAR *et al.*, 1976, 1977; BERLINGERIO *et al.*, 1977; KUMAR *et al.*, 1977; GUDMAND-HOYER *et al.*, 1978; BROWN *et al.*, 1979, 1980; IYNGKARAN *et al.*, 1979b; FAGUNDES Neto *et al.*, 1980; ROSSI *et al.*, 1980), sendo que a febre tifóide não altera os níveis de lactase (ROSENSWEIG *et al.*, 1967), diarréia crônica (FAGUNDES Neto *et al.*, 1980) desnutrição (BOWIE *et al.*, 1963; COOK *et al.*, 1967; STANFIELD *et al.*, 1967; CHANDRA *et al.*, 1968; KNUDSEN *et al.*, 1968b; JAMES 1968, 1971, 1972; WHARTON *et al.*, 1968; MARCONDES *et al.*, 1970; DAHLQVIST & LINDOUIST, 1971, PRINSLOO *et al.*, 1971; SANTOS OCAMPO *et al.*, 1974; VARAVITHYA *et al.*, 1974; FAGUNDES Neto *et al.*, 1977b; PIMPARKAR *et al.*, 1977; YOUNOSZAI *et al.*, 1978; BARBIERI & RAMOS, 1979; CAMPOS *et al.*, 1979; NATHAN & YOUNOSZAI, 1979; JOHNSON, 1980), parasitoses, entre as quais a ancilostomíase (HALSTED *ET AL.*, 1969) e a giardíase (HOSKINS *et al.*, 1967; BERLINGERIO *et al.*, 1977; HARTONG *et al.*, 1979; GAON *et al.*, 1980a) doença celíaca (PLOTKIN & ISSELBACHER, 1964; SHWACHMAN *et al.*, 1968; DAHLQVIST *et al.*, 1970; FAGUNDES Neto, 1976), sprue tropical (SHEEHY & ANDERSON, 1965; GRAY & SANTIAGO, 1966; DESAI *ET AL.*, 1967; GRAY *et al.*, 1968; KEUSCH *et al.*, 1972), alergia a proteínas, tanto do leite de vaca (DAHLQVIST *et al.*, 1970; HARRISON, 1974; HARRISON *et al.*, 1976; POLEY *et al.*, 1978; WALKER-SMITH *et al.*, 1978; IYNGKARAN *et al.*, 1979a, b) como da soja (GOEL *et al.*, 1978), irradiação (QUASTLER & HAMPTON, 1962; WELLWOOD & JACKSON, 1973; DONALDSON *et al.*, 1975), enteropatia psoriática (ROBERTS & PRESTON, 1974) e linfomas (NASRALLAH, 1979). Também a ingestão de drogas pode provocar alteração da histologia intestinal, entre elas a ingestão crônica de álcool (WILSON, 1980), a ingestão de neomicina (CAIN *et al.*, 1968; DOBBINS *et al.*, 1968), de canamicina (NEWCOMER, 1973), de metildopa (SHNEERSON & GAZZARD, 1977), de estrógenos e progesterona (WATSON & MURRAY, 1966) e de agentes antimitóticos como a colquicina (CLARK & HARLAND, 1963; LUKETIC *et al.*, 1964; RACE *et al.*, 1967, 1970) e o metotrexate (BURBIGE & CHIM, 1979).

Com relação à mucoviscidose, somente se conseguiu demonstrar deficiência de lactase, quando secundária à alteração da mucosa intestinal (NIELSSEN *et al.*, 1974; ANTONOWICZ *et al.*, 1978), pois quando a mucosa se mostrou normal, a prevalência de malabsorção de lactose nos mucosídóticos era igual à do grupo controle (ANTONOWICZ *et al.*, 1978).

A malabsorção secundária de lactose, além de ocorrer por alterações histológicas do intestino delgado, pode também ser secundária à deficiência pura de lactase. Esta pode ser provocada pelos rotavírus (BREVIGLIERI, 1979; BRANSKI *et al.*, 1980; BROWN *et al.*, 1980; STEINHOFF, 1980, pela *Giardia lamblia*; BERLINGERIO *et al.*, 1977; HARTONG *et al.*, 1979, por drogas que alteram a síntese protéica, como a tetraciclina (GREENBERGER, 1967) e os agentes antimitóticos, o metotrexate (BURBIGE & CHIN, 1979) e a colquicina (DUCHIER, 1974; HERBST *et al.*, 1970; MONTGOMERY *et al.*, 1980) a qual, além de alterar a síntese protéica, pode inibir a lactase (JOHNSON, 1973; LEBENTHAL *et al.*, 1974). Alguns pesticidas, como o hexaclorociclohexane (Gamexane), provocam deficiência secundária das dissacaridases, talvez por lesarem o bordo estriado do enterócito (NEDKOVA-BRATANOVA *et al.*, 1979).

A deficiência de lactase pode também ser secundária ao supercrescimento bacteriano do intestino delgado (AMENT *et al.*, 1972; BAMPOE *et al.*, 1979, 1980), o qual pode ser conseqüente à acloridria (GAON *et al.*, 1980b).

Os recém-nascidos, principalmente os prematuros, têm malabsorção de lactose secundária à deficiência de lactase "fisiológica" (ABDO-BASSOLS *et al.*, 1971; PERMAN *et al.* 1979;

DOUWES *et al.* 1980). A fototerapia, raramente, pode resultar em malabsorção secundária de lactose em recém-nascidos com hiperbilirrubinemia (EBBSSEN *et al.*, 1980a, b).

Devem ser consideradas, também, as condições que determinam deficiências relativas de lactase, tais como cirurgias com ressecção do intestino delgado (WEIJERS & KAMER, 1962; GUDMAND-HOYER *et al.*, 1978; ASP *et al.*, 1979a,b) e do estômago (BOND & LEVITT, 1972; NEWCOMER, 1973). Há autores, porém, que mostraram não ser a cirurgia gástrica causa de malabsorção secundária de lactose (McMICHAEL *et al.*, 1966; GARRIDO Jr. *et al.*, 1976c).

Alguns (DUBOIS *et al.*, 1970; HARRISON *et al.*, 1976) referem que as imunodeficiências podem provocar malabsorção secundária de lactose, mas os trabalhos realmente não são conclusivos a respeito.

A síndrome do cólon irritável, apesar de citada por BOLIN & DAVIS (1970), não provoca malabsorção secundária de lactose, mas é alta a prevalência desta condição nos pacientes com a referida síndrome e, nestes, a ingestão de leite pode piorar os sintomas (WESER *et al.*, 1966; ARVANITAKIS *et al.*, 1977).

Com relação à retocolite ulcerativa inespecífica e à enterite regional, alguns autores (CHALFIND & HOLT, 1967; KOJECKY & MATLOCHA, 1968) mostraram que a atividade da lactase nestas doenças está mais baixa que em indivíduos normais, mas não referiram o grupo étnico dos indivíduos estudados. A maioria dos trabalhos (BINDER *et al.*, 1966; TANDON *et al.*, 1971; BUSK *et al.*, 1975; KIRSCHNER *et al.*, 1980), que separaram os indivíduos com e sem retocolite ulcerativa inespecífica, em raças, principalmente se judeus ou não judeus, verificaram que a prevalência de malabsorção de lactose nos indivíduos com a doença era semelhante à dos normais da mesma raça, com exceção de CADY *et al.*, (1967), que estudaram 30 brancos com retocolite ulcerativa e verificaram que a prevalência da deficiência de lactase foi 46% nesse grupo, em contraste com 19,4% no grupo de 93 controles. O que é certo é que a ingestão de lactose nesses doentes piora a sintomatologia (FRAZER *et al.*, 1966).

2.8. Prevalência da malabsorção de lactose do adulto em algumas populações

Segundo HARRISON (1975b) e SIMOONS (1978), a população mundial está dividida em três grupos quanto à prevalência de malabsorção de lactose do adulto -- grupo de alta prevalência (60 a 100%) que corresponde aos malabsorvedores ([quadro 2.4](#)), grupo de baixa prevalência (0 a 30%) que corresponde aos absorvedores ([quadro 2.3](#)) e grupo de prevalência intermediária (30 a 60%) ([Quadro 2.5](#)). Nos [quadros 2.3](#), [2.4](#) e [2.5](#), somente foram reunidos os dados a respeito de indivíduos saudáveis, sem doenças, sem desnutrição e/ou com mucosa intestinal normal à histologia.

De acordo com SIMOONS (1978) os povos com alta prevalência de malabsorção de lactose do adulto são os que têm tradição agrícola e caçadora e que nunca beberam leite, ou que passaram a ingerir o mesmo há poucos milhares de anos. São os esquimós, índios das Américas, a maioria dos africanos, dos povos do Oriente Médio e da Ásia e seus descendentes em outros lugares. Neste grupo também estão incluídos os judeus e os árabes que ingerem leite desde a Antigüidade, mas em forma de produtos lácteos fermentados, e, portanto, pobres em lactose.

Os que têm baixa prevalência da afecção são os que têm tradição pastoril, e têm consumido leite e produtos ricos em lactose por longo período histórico, e que viveram este tempo sob pressões dietéticas, e também seus descendentes. São alguns africanos de origem hamita, os europeus do Norte e Centro e alguns indianos e árabes.

Os grupos com prevalência intermediária são grupos mestiços dos anteriores: africanos mestiços de bantos e hamitas, mestiços de europeus com orientais e com índios.

2.9. Significado da malabsorção de lactose do adulto

Apesar de ser denominada malabsorção de lactose do tipo adulto, a idade em que ocorre a queda da atividade da lactase é extremamente variável, podendo aparecer desde os seis meses (COOK, 1967; ELIOT *et al.*, 1974) até os 21 anos de idade (SAHI *et al.*, 1972b; SAHI & LAUNIALA, 1977). Em geral ela se dá entre quatro e oito anos de idade (BAYLESS *et al.*, 1975b; SHWACHMAN & LEBENTHAL, 1975; ELLESTAD-SAYED *et al.*, 1978).

O papel dos produtos lácteos na dieta humana tem sido analisado sob vários aspectos -- clínicos, social, político e econômico.

2.9.1. Significado clínico da malabsorção de lactose do adulto

A malabsorção de lactose do adulto é um problema concernente a médicos gerais e pediatras. Até há mais ou menos 15 anos atrás, esta condição era considerada não somente anormal, como extremamente rara. Atualmente as evidências indicam que, ao contrário, ela é uma condição comum e está presente na maioria da população mundial.

Como a única fonte natural de lactose é o leite, e os mamíferos após o desmame não consomem leite, a malabsorção de lactose do adulto não produz conseqüências para a maioria deles. Apenas para a espécie humana, que ingere leite na vida adulta, a malabsorção de lactose do adulto pode ter significado.

A lactose, quando não é absorvida, pode produzir sintomas desagradáveis -- distensão e dores abdominais -- e diarreia (BAYLESS, 1972; PAIGE *et al.*, 1972b; BEDINE & BAYLESS, 1973; ISOKOSKI & JUSSILA, 1973; STEPHENSON & LATHAM, 1974; ELLESTAD-SAYED *et al.*, 1978). A freqüência com que ocorrem esses sintomas é extremamente variável. A maioria dos autores verificou alta associação entre deficiência de lactase e presença de sintomas após a ingestão de lactose e de leite.

Em crianças com malabsorção de lactose, a ingestão de um copo de leite pode provocar dor abdominal (BAIN, 1974) e meteorismo, os quais predominam sobre a diarreia (BAYLESS & HUANG, 1971) e podem levar à diminuição do apetite. FLATZ *et al.* (1969) explicaram que crianças com malabsorção de lactose não têm diarreia porque esta última depende da dose de lactose em relação à deficiência de lactase, e as crianças têm mais lactase residual e maior capacidade do intestino em relação ao peso do que os adultos.

Em 1967, HUANG & BAYLESS sugeriram que crianças com dores abdominais inexplicáveis poderiam ser portadoras de deficiência de lactase. LIEBMAN (1979) estudou 38 crianças de cinco a 14 anos com dor abdominal recorrente sem causa aparente e 11 delas (29%) apresentaram malabsorção de lactose, em contraste com outras 29 crianças sem dor abdominal, nas quais, somente uma (3%) não hidrolisava lactose. Em dez das primeiras 11 crianças, a dieta sem lactose durante quatro semanas ocasionou a remissão dos sintomas abdominais. BARR *et al.*, (1979) estudaram 80 crianças na idade escolar com dor abdominal recorrente e verificaram que 40% delas apresentavam aumento da excreção pulmonar de H₂ após a ingestão de lactose. Tais crianças foram colocadas em dieta isenta do dissacarídeo o que resultou numa melhora dos sintomas, mas quando voltaram a ingerir esse tipo de açúcar em quantidade normal, apresentaram aumento da freqüência da dor abdominal. Os autores concluíram que a dor abdominal estava relacionada à ingestão do leite, conclusão esta que foi criticada por RANSOHOFF (1980), alegando que não foi realizado um estudo duplamente cego e não houve inclusão de um grupo controle adequado. Por outro lado, CHRISTENSEN (1978) estudou crianças com e sem dor abdominal recorrente e verificou não haver diferença com relação à tolerância à lactose nos dois grupos.

McMICHAEL *et al.*, (1965) mediram a atividade da lactase em 44 pacientes adultos com dor abdominal e diarreia, encontrando 14 deles com deficiência da enzima. Em 12, destes 14, foi instituída dieta isenta de leite integral e a diarreia cessou em sete e diminuiu em dois, e a dor abdominal melhorou em seis, restando somente dois pacientes sem melhora clínica.

AHMED (1975), um médico sudanês na Inglaterra, escreveu uma carta ao editor da revista Lancet, a qual é bem significativa do problema da ingestão do leite por indivíduos com malabsorção de lactose do adulto. Esse médico, por dez anos sofreu de constipação intestinal, e por sugestão de seus parentes utilizava o leite como laxante. Como tivesse muita flatulência, passou a ingerir farelos com o leite e piorou muito da dor abdominal e dos flatos, tendo às vezes diarreia. Passou a achar que era portador de câncer do intestino ou síndrome do cólon irritável. Quando se fez um teste de tolerância à lactose, ele apresentou diarreia cólera-simile, de uma a dez horas após a ingestão deste açúcar, além de meteorismo e curva glicêmica plana. Fez biópsia intestinal a histologia foi normal, com atividade baixa de lactase. Ao retirar o leite da dieta, teve melhora considerável da sua sintomatologia, e parou de tomar tranqüilizantes.

LEVITT *et al.* (1976) descreveram um paciente que se queixava de flatulência excessiva, o qual contou, durante um ano, o número de eliminação de flatos e encontrou uma média de $34 \pm 7,3$ vezes por dia. Como este paciente já havia consultado vários médicos e já havia feito vários testes terapêuticos, sem melhora, ele foi estudado quando a volume e composição do gás que eliminava. Os autores verificaram que, além da curva glicêmica plana ao teste de tolerância à lactose, o paciente quer, em dieta sem leite eliminava 120ml de flatos em quatro horas, e 25 vezes por dia, numa dieta exclusiva de leite ele passou a eliminar 806ml de gás em quatro horas e 141 vezes por dia. A dieta sem lactose melhorou, em parte, e sintomatologia do paciente.

WESER *et al.* (1966) estudaram 27 pacientes com dor abdominal recorrente, distensão e diarreia, e com diagnóstico de síndrome do cólon irritável. Treze dentre eles apresentavam deficiência de lactase, e os sintomas provocados por essa deficiência melhoraram com a suspensão da lactose da dieta. ARVANITAKIS *et al.* (1977) estudaram 20 pacientes com síndrome do cólon irritável, dos quais, 50% apresentavam desconforto abdominal após a ingestão de leite e concluíram que a malabsorção de lactose pode ter papel importante nos sintomas desses pacientes.

GUDMAND-HOYER & SIMONY (1977) estudando 20 pacientes com deficiência de lactase e síndrome do cólon irritável concluíram que, quando os pacientes têm tendências à constipação, a ingestão de lactose provoca somente desconforto abdominal, sem diarreia.

Existem trabalhos da época em que se prescreviam grandes quantidades de leite para tratamento da úlcera péptica (WELSH, 1977) mostrando que muitos pacientes apresentavam piora da sintomatologia devido à deficiência de lactase (WELSH, 1978).

CUATRECASAS *et al.* (1965) e WALIKE & WALIKE (1977) verificaram que a diarreia que aparece em doentes alimentados por sonda pode ser atribuída, em muitos casos, à lactose da dieta. WALIKE & WALIKE (1977) sugeriram que se deva reduzir ou eliminar a lactose da dieta utilizada por sonda, para se obter maior conforto para esses doentes.

Apesar dos inúmeros trabalhos mostrando relação entre deficiência de lactase, intolerância à lactose e intolerância ao leite, alguns autores verificaram que nem sempre existe essa relação, isso é, existem indivíduos com deficiência de lactase que toleram certas quantidades de leite (REDDY & PERSHAD, 1972; STEPHENSON & LATHAM, 1974; GARZA & SCRIMSHAW, 1976 JACKSON & LATHAM, 1978,1979; LEBENTHAL, 1979; KWON *et al.*, 1980).

Além disso, LISKER & MORENO-TERRAZAS (1980), em estudo duplamente cego, verificaram que além de existir diferenças individuais de intolerância ao leite, a sintomatologia pode ser devida a outras causas gastrointestinais.

A presença de sintomas após a ingestão de leite depende, além da deficiência de lactase, da dose de lactose, da velocidade do trânsito intestinal, da fermentação no cólon, da velocidade de esvaziamento gástrico, como foi visto às páginas 23 e 24. Parece ter grande influência, também a história de ingestão de leite, sendo que os indivíduos com deficiência de lactase, que permanecem ingerindo leite, parecem se adaptar à lactose, não apresentando sintomas após a ingestão de leite (GILAT *et al.*, 1972; HABTE *et al.*, 1973; ISOKOSKI & JUSSILA, 1973; SUTER, 1975; JACKSON & LATHAM, 1979).

A malabsorção de lactose pode se acompanhar de grandes gradientes osmóticos no intestino facilitando o transporte de macromoléculas (GOEL *et al.*, 1978; TEICHBERG *et al.*, 1979) podendo produzir, secundariamente, alergia à soja, à proteína do leite, ao ovo, etc.

A lactose poderia ser um substituto barato e fácil da lactulose no tratamento da encefalopatia portosistêmica de indivíduos com deficiência de lactase (LEWIS *et al.*, 1980). Isso pode ser explicado porque ambas têm efeito similar de reduzir a produção de amônia pelas bactérias do cólon, ao acidificarem meio (HENDRICKSE *et al.*, 1977; LEWIS *et al.*, 1980; PERMAN *et al.*, 1980a,b).

Muito pouco é conhecido sobre o efeito a longo prazo da lactose, ingerida por indivíduos com deficiência de lactase, em particular sobre as conseqüências do aumento crônico da acidez no trato intestinal baixo.

É observação comum em clínica que alguns adultos com malabsorção de lactose usam o leite como laxante (SIMOONS, 1969; AHMED, 1975; FLATZ & ROTHHAUWE, 1977). BARONETTI, R.L.; CONTE, V.P.; FERRARI, N.P. & BETTARELLO, A. Tratamento da prisão de ventre crônica com lactulose. Estudo de 20 casos. Arq. Gastroenterol. (S. Paulo), 13: 29-32, 1976. 20 pacientes com constipação intestinal simples lactulose 45 ml/d a 50% = 22,5g/d (galactose + frutose) 1,9 evacuações/sem 5,25.

Apesar da importância do problema da malabsorção de lactose na população, é interessante observar que a dieta sem lactose não é muito utilizada, mesmo em países mais desenvolvidos. WELSH (1978), estudando o uso de dietas sem lactose em hospitais dos 50 estados dos E. U. A. e de Porto Rico, verificou que somente 42% tinham dieta sem lactose em seus catálogos dietéticos.

2.9.2. Significado nutricional da malabsorção de lactose

Além dos sintomas produzidos pela ingestão de leite por indivíduos com malabsorção de lactose, existe muita controvérsia a respeito de desvantagens nutricionais nessas condições.

A diarreia pode causar, como conseqüência, a malabsorção dos nutrientes do leite (BAYLESS & CHRISTOPHER, 1969; CALLOWAY & CHENOWETH, 1973; DESAI & ANTIA, 1973; WEN *et al.*, 1973) ou malabsorção generalizada, talvez pela passagem rápida dos alimentos (ANTTONEN *et al.*, 1971).

Mesmo quando o consumo de leite por indivíduos com malabsorção de lactose não provoca diarreia franca, há uma perda óbvia das calorias dos carboidratos quando esses indivíduos ingerem alimentos que contêm lactose (ELLIOTT *et al.*, 1973; SIMOONS *et al.*, 1977b).

O aumento da perda de calorias nas fezes que acompanha a ingestão de lactose em crianças e adultos saudáveis com malabsorção de lactose talvez não produza conseqüências para a maioria dos americanos (SIMOONS *et al.*, 1977). Mas pode ser nutricionalmente significativa para indivíduos com ingestão calórica deficiente, pois a lactose é responsável por 30 a 60% das calorias do leite (COMMITTEE ON INTERNATIONAL NUTRITION PROGRAMS, 1972).

GRAHAM & PAIGE (1973, *apud* PAIGE *et al.*, 1975b) verificaram que crianças saudáveis com malabsorção de lactose tiveram aumento no peso e no nitrogênio das fezes em dieta com lactose, quando comparadas com dieta contendo sacarose. E crianças sem a deficiência não mostraram

diferenças nesses parâmetros quando submetidas a ambas as dietas. Por outro lado, BOWIE (1975) recentemente mostrou que crianças com desnutrição e malabsorção de lactose tinham realmente sua absorção de nitrogênio diminuída, embora a retenção de nitrogênio não tenha sido diferente com os dois tipos de dieta. Em adultos, a ingestão de leite por indivíduos com malabsorção de lactose não altera o balanço de nitrogênio (CALLOWAY & CHENOWETH, 1973).

BEDINE & BAYLESS (1973) verificaram que as substâncias hidrossolúveis, como o ácido fólico e o ferro, que são absorvidas preferencialmente pelo intestino delgado, têm sua absorção alterada se consumidas com leite, em indivíduos com malabsorção de lactose. Mesmo quando se tentou adicionar caulim e pectina, como adsorventes, ao leite, em malabsorvedores de lactose, houve aumento de perda de eletrólitos (McCLUNG *et al.*, 1980). Por outro lado, ZIEGLER & FOMON (1980) estudaram seis lactentes com atividade alta de lactase e verificaram que a lactose da dieta aumenta a absorção de cálcio, magnésio e manganês, e aumenta a retenção de fósforo.

COOK (1968) e DUCHIER (1974) concluíram que, em indivíduos adultos com malabsorção de lactose, a ingestão deste açúcar não compromete o seu estado geral. Por outro lado, ANTONEN *et al.* (1971) e SAHI *et al.* (1977) mostraram que tais pessoas têm níveis séricos de triglicérides menores que os indivíduos que têm atividade alta de lactase, talvez porque o aumento da motilidade intestinal perturbasse a absorção de gorduras (SAHI *et al.*, 1977). RINGROSE *et al.* (1972) só admitem o aparecimento de esteatorréia após a ingestão de lactose, por deficiência isolada de lactase, quando existem outros fatores coadjuvantes tais como cirurgia gástrica, ressecção intestinal ou alteração da estrutura histológica do intestino delgado.

Em crianças, a diarreia por deficiência de lactase pode causar desidratação, perda de peso e desnutrição, podendo chegar, em casos extremos, ao óbito (DAHLQVIST & LINDQUIST, 1971), com um quadro semelhante ao apresentado por leões marinhos quando ingerem lactose (SUNSHINE & KRETCHMER, 1964b). ROSENBERG *et al.* (1977) verificaram que, em crianças, a malabsorção de lactose pode ser responsável pela diarreia de evolução prolongada.

A associação entre desnutrição, parasitoses e diarreia é muito freqüente. Se tais fenômenos ainda se associarem à deficiência de lactase primária ou secundária, isso poderá ser a causa de perpetuação da diarreia e da desnutrição, se houver continuação da ingestão de lactose (HOLZEL *et al.*, 1959; BRUETON *et al.*, 1976). Crianças desnutridas, com malabsorção de lactose, que adquirem gastroenterite, podem ter enterocolite necrotizante (BOOK *et al.*, 1976) e/ou pneumatose intestinal (COELLO-RAMIREZ *et al.*, 1968) que são quadros graves, em geral fatais (PEREIRA *et al.*, 1974a, b). Desse modo, a prescrição para recuperação de crianças desnutridas e com diarreia deve ser feita à base de dietas sem lactose (BOWIE *et al.*, 1963; BOOK *et al.*, 1974, 1976; DANUS *et al.*, 1974; IFEKWUNIGWE, 1975; LEAKE *et al.*, 1975; SOENARTO *et al.*, 1979; MacLEAN *et al.*, 1980).

Há também associação entre deficiência de lactase e osteoporose, que foi primeiramente sugerida por BIRGE *et al.* (1967) e posteriormente por CONDON *et al.* (1970). A hidrólise da lactose ou algum fator na própria lactose facilita a absorção do cálcio pelo intestino (STAUFFER & RICH, 1967; CONDON *et al.*, 1970). A hidrólise da lactose ou algum fator na própria lactose facilita a absorção do cálcio pelo intestino (STAUFFER & RICH, 1967; CONDON *et al.*, 1970; FOURNIER *et al.*, 1971; ZIEGLER & FOMON, 1980), assim como a vitamina D (ADAMS & NORMAN, 1970). SCHAAFSMA & WAARD (1978) e SCHAAFSMA & VISSER (1980) mostraram que a ingestão de lactose, além de aumentar a absorção intestinal do cálcio, por aumentar a permeabilidade do enterócito ao cálcio (ARMBRECHT & WASSERMAN, 1976), aumenta a retenção do mesmo. Portanto a presença simultânea de lactose e cálcio no leite teria vantagens na absorção e utilização do cálcio (SCHAAFSMA & WAARD, 1978). Mas o leite não contém grande quantidade de cálcio -- cerca de 300mg% (GALLAGHER & RIGGS, 1978). Em pacientes com deficiência de lactase, a associação de cálcio e lactose na luz intestinal não tem vantagens (SPENCER *et al.*, 1975; URBAN & PENA, 1975) e a administração de lactose a esses indivíduos pode resultar num balanço negativo,

suficientemente grande para ser um fator na eventual produção de osteoporose (CONDON *et al.*, 1970). NEWCOMER *et al.* (1978b) estudaram 30 pacientes com osteoporose e 31 controles, encontrando malabsorção de lactose pelo teste do H₂ expirado em 27% (8 de 30) do grupo com osteoporose, e em 3% (1 de 31) do grupo controle. Esses autores sugerem que a deficiência de lactase seria um dos fatores que predispõem à osteoporose, porque diminui a ingestão do cálcio, além de haver um provável defeito na absorção do mesmo.

ALHAVA *et al.* (1977), por outro lado, estudaram homens e mulheres com e sem malabsorção de lactose e verificaram que a densidade óssea não diferiu por grupos, concluindo que não há relação entre malabsorção de lactose e osteoporose. URBAN & PENA (1977) estudando perfusão do intestino delgado com cálcio radioativo verificaram que a concentração de lactose na luz intestinal não afeta o transporte do cálcio.

GALLAGHER *et al.* (1974) estudaram a tolerância aos produtos lácteos fermentados por três indivíduos com deficiência de lactase pura e verificaram que eles não apresentaram sintomas com esses produtos. Nesses indivíduos, a absorção do cálcio, que foi baixa quando ingerido com produtos não fermentados, foi maior quando consumido com produtos fermentados.

KOCIAN *et al.* (1973) verificaram que a absorção do cálcio após a ingestão de leite sem lactose era similar entre os indivíduos com e sem malabsorção de lactose. Mas após a ingestão de leite integral, a absorção era menor nos indivíduos com malabsorção de lactose, enquanto nos outros era maior. E, baseados nisso, sugerem o uso de leite sem lactose para assegurar um suprimento dietético suficiente de cálcio em indivíduos com malabsorção de lactose. KOBAYASHI *et al.* (1975), estudando crianças normais de dois a oito meses, verificaram que absorção do cálcio e do magnésio é menor com leite com lactose que sem lactose.

Talvez os estudos sobre a relação entre absorção de lactose e de cálcio dêem resultados conflitantes porque a lactose da dieta aumenta a absorção do cálcio, mas pode também diminuí-la se houver diarreia (LEICHTER & TOLENSKY, 1975).

A deficiência de lactase não parece ser o maior fator na patogênese da osteoporose pois, os negros americanos, apesar de terem alta prevalência de malabsorção de lactose, têm baixa incidência de osteoporose.

2.9.3. Significado social da malabsorção de lactose

A validade e a eficácia dos programas nutricionais em países em desenvolvimento, onde o leite é dado como suplemento dietético, especialmente para crianças, são muito discutidas. As vantagens do leite são as que ele contém proteínas de boa qualidade e de alto valor nutritivo, além do que ele é facilmente transportado e estocado. Com base nessas vantagens, muitos grupos de estudo (PROTEIN ADVISORY GROUP OF THE UNITED NATIONS, 1972; COMMITTEE ON INTERNATIONAL NUTRITION PROGRAMS, 1972; O.M.S., 1974; AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, 1974, 1978) e alguns autores (SAHI & LAUNIALA, 1978) são de opinião que se deva encorajar os programas nutricionais baseados no leite. Contudo, é possível que essa opinião seja suportada por estudos de populações com baixa prevalência de malabsorção de lactose.

Há concordância entre os autores de que os programas nutricionais à base de leite devem permanecer quando a minoria da população apresenta deficiência de lactase (WEN, 1973).

Quando há alta prevalência de malabsorção de lactose, o assunto é controvertido. Uma das desvantagens de se estimular a ingestão de leite nessas populações é a presença de sintomatologia, o que levou muitos autores (ALFORD, 1969; ALZATE *et al.*, 1969; LUYKEN *et al.*, 1971; DUNCAN & SCOTT, 1972; PAIGE *et al.*, 1972b, 1973; GRAHAM, 1975; SHWACHMAN & LEBENTHAL, 1975; SIMOONS *et al.*, 1977; BAYLESS & PAIGE, 1978; ELLESTAD-SAYED *et*

al., 1978; LEBENTHAL, 1979) a desencorajar o consumo de leite pelas mesmas. A intolerância ao leite pode levar à rejeição ao mesmo tanto em crianças (PAIGE *et al.*, 1971, 1972b, 1973; SADRE & KARBASI, 1979) como em adultos (SAHI, 1974a). Esta rejeição pode limitar o uso do leite (BAYLESS *et al.*, 1975a; LISKER & MEZA-CALIX, 1976; FLATZ & ROTTHAUWE, 1977).

Outra desvantagem é que ingestão de leite por essas populações pode contribuir para aumentar a incidência de diarreia e desnutrição, podendo levar à morte (COOK, 1968; JOHNSON *et al.*, 1974).

ALFORD, em 1969, ao verificar que a ocidentalização do Japão desde há 100 anos permitiu a introdução do leite na dieta de adultos, com suas consequências, já concluía que o alimento que é bom para os americanos não é o melhor para todo mundo.

A demonstração de alta prevalência de malabsorção de lactose na população seria, para alguns autores, suficientes para terminar ou restringir o consumo de leite por indivíduos saudáveis (LEBENTHAL, 1979). PETTIFOR & HANSEN (1974) criticam a retirada do leite da população com alta prevalência de malabsorção de lactose do adulto, diagnosticada pela curva glicêmica após a ingestão de lactose. Aham que só seria válido se considerassem os sintomas no diagnóstico.

Uma das críticas que se faz ao desestímulo de ingestão de leite por populações com alta prevalência de malabsorção de lactose, é que este diagnóstico é feito baseado no teste de tolerância à lactose, onde se utilizam doses altas de lactose, equivalentes, em geral, a um litro de leite, sendo que a dieta normal não contém essa quantidade (ALMY, 1975; GARZA & SCRIMSHAW, 1976; LEBENTHAL, 1979). Por isso, DESAI & ANTIA (1973) preconizam testes de tolerância com 20g de lactose para determinar se o indivíduo é ou não tolerante, como base para o estímulo da ingestão de leite por pessoas saudáveis. Por outro lado, BEDINE & BAYLESS (1972, 1973) encontraram, em indivíduos com malabsorção de lactose, uma frequência de 75% de sintomas gastrointestinais após a ingestão de apenas 12g de lactose, o equivalente a um copo de leite.

Outra crítica é que indivíduos com malabsorção de lactose toleram pequenas doses de lactose e aumento gradual das mesmas (NEWCOMER *et al.*, 1978a), assim como diluição da lactose ou mistura com outros alimentos (WELSH & HALL, 1977).

PAIGE & GRAHAM (1971), baseados no fato que o leite é um produto nutricional para escolares, estimulam a sua ingestão por ser difícil substituí-lo.

Outros (STEPHENSON & LATHAM, 1974, 1975a; JONES & LATHAM, 1974b; GARZA & SCRIMSHAW, 1976; VARAVITHYA *et al.*, 1976; WOTEKI *et al.*, 1976) sugeriram que o consumo de leite em pequenas quantidades pode ser bem tolerado e pode ser nutricionalmente útil, e portanto deve ser encorajado em pequenas quantidades, ou fazendo parte de uma refeição (GRAHAM, 1975; ELLESTAD-SAYED *et al.*, 1980), ou também em intervalos grandes (LISKER & MEZA-CALIX, 1976), ou diluído (SUTER, 1975) OU NUMA INTRODUÇÃO GRADUAL NA DIETA (FEIGENBERG & SOTMAN, 1975; SADRE & KARBASI, 1979).

ELLESTAD-SAYED *et al.* (1978, 1980) preconizaram que os programas nutricionais escolares devem ser prudentes e que deve haver uma educação do escolar principalmente porque a criança pode rejeitar o leite sem identificar objetivamente os sintomas (PAIGE *et al.*, 1972b; BEDINE & BAYLESS, 1973; LEBENTHAL, 1979). ISOKOSKI & JUSSILA (1973) propuseram que o povo deva ser avisado de que o leite pode provocar desconforto abdominal. Como os sintomas gastrointestinais podem ser controlados se a quantidade de lactose ingerida não exceder a tolerada (CADY *et al.*, 1967; PRINSLOO *et al.*, 1971; JONES & LATHAM, 1974b; STEPHENSON & LATHAM, 1974; SIMOONS *et al.*, 1977; LISKER *et al.*, 1978; WELSH, 1978; WAARD, 1980), SIMOONS *et al.* (1977), FLATZ & ROTTHAUWE (1977) e WELSH (1978) sugeriram que o povo deve ser instruído a ingerir quantidade de leite que não produzam sintomas.

Apesar de vários autores (BEDINE & BAYLESS, 1972; LEICHTER, 1973b; SOLOMONS *et al.*, 1979) verificarem menor intensidade dos sintomas quando a lactose é ingerida na forma de leite, ou

com outros alimentos, JONES *et al.* (1976) não constataram, entretanto, alteração na resposta clínica com ingestão de lactose com alimentos. GILAT *et al.* (1972) e HABTE *et al.* (1973) verificaram que alguns indivíduos com deficiência de lactase, que persistem ingerindo leite, após um período inicial de ajustamento, passam a não ter mais sintomas, apesar de a atividade da lactase não se ter alterado.

SIMOONS (1973a) e JOHNSON *et al.* (1974) sugeriram que se estimule a ingestão de derivados do leite, pobres em lactose (manteiga, queijo, etc), em lugares onde há alta prevalência de malabsorção de lactose do adulto. Outros sugeriram a ingestão de leite com lactose hidrolisada (PAIGE *et al.*, 1971, 1975b; TURNER *et al.*, 1976; MITCHELL *et al.*, 1977; PAYNE-BOSE *et al.*, 1977; CHENG *et al.*, 1979; ROSENSWEIG, 1979) ou, então, substitutos do leite (DAHLQVIST & LINDQUIST, 1971; FEIGENBERG & SOTMAN, 1975; GRAHAM, 1975 JONES *et al.*, 1976; BAYLESS & PAIGE, 1978).

O processo de hidrólise da lactose no leite integral é feito com a utilização do *Saccharomyces lactis*, que incubado com o leite permite a conversão de 80 a 90% da lactose em monossacarídeos (KOSIKOWSKI & WIERZBICKI, 1973), mas a hidrólise total é processo caro e com dificuldades técnicas (ROSENSWEIG, 1979).

PAYNE-BOSE *et al.* (1977) verificaram que indivíduos com malabsorção de lactose expiravam menos H₂ após ingeriram leite com lactose hidrolisada do que com leite em pó desnatado. Por outro lado, LISKER *et al.* (1980), ao verificarem que 50% de crianças da zona rural e 17% de crianças da zona urbana tiveram sintomas com leite com lactose hidrolisada, sugeriram a avaliação dos programas de suplementação nutricional em populações com alta prevalência de malabsorção de lactose.

Um bom substituto do leite poderia ser o leite de soja que contém os mesmos aminoácidos essenciais do leite de vaca -- tripsina e lisina (SCRIMSHAW & YONG, 1976).

2.9.4. Significado político da malabsorção de lactose

O impacto causado por algumas publicações desacreditando a ingestão de leite por populações com malabsorção de lactose fez com que a FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION das Nações Unidas criasse em 1971 um grupo consultivo, o ADVISORY GROUP em Washington, para discutir o problema, particularmente em crianças. O grupo concluiu que não é apropriado desencorajar a produção e o consumo de leite com medo de intolerância ao leite (PROTEIN ADVISORY GROUP OF THE UNITED NATIONS, 1972).

Desde 1969, ALFORD e BAYLESS & CHRISTOPHER já aconselhavam ter cuidado na doação ou exportação de leite em pó de países desenvolvidos para os em desenvolvimento, tendo-se em vista a melhora nutricional, pois como bem se referiu ALFORD (1969) o leite que é bom para os americanos pode não sê-lo para todo o mundo.

Este leite, desidratado, ao ser reconstituído no local, resulta numa concentração alta de lactose -- em torno de 20% (BRADFIELD *et al.*, 1975) -- o que pode ser também motivo de crítica.

Muitos autores (KRETCHMER *et al.*, 1971; DESAI & ANTIA, 1973; STEPHENSON & LATHAM, 1975b; LISKER *et al.*, 1978; FAGUNDES Neto, 1979) sugerem que, para se introduzir programas nutricionais à base de leite, é necessário que se estude, anteriormente, uma amostra representativa da população para se definir a prevalência de malabsorção de lactose do adulto e também a idade em que ela ocorre (BAYLESS *et al.*, 1975b). Se a prevalência for alta, é provável que o leite seja, em grande parte, rejeitado, e o seu valor seja duvidoso. Os leites doados não são sempre bem recebidos pela população (BARRIE, 1977). Na Jamaica, onde houve distribuição de

leite em pó para crianças, houve grande incidência de diarreia e rejeição ao leite (STOOPLER *et al.*, 1974).

2.9.5. Significado econômico da malabsorção de lactose do adulto

Já foi visto que existem vários médicos que desestimulam a ingestão de lactose pelas populações com alta prevalência de malabsorção de lactose. Mas a indústria de laticínios e os órgãos internacionais encorajam o uso de leite especialmente para crianças (SIMOONS *et al.*, 1977).

Os problemas econômicos da população mundial do leite foram bem discutidos por JOHNSON (1953, apud SIMOONS *et al.*, 1977) que analisou a situação como se ele fosse a pessoa responsável pela produção de leite numa nação que não produz muito leite. Apesar das possibilidades de aumentar a produção de leite em tais nações, ele notou que suas situações econômicas e geográficas tendem a ser diferentes de terras de média latitude, e onde a altitude e a topografia favorecem melhor o uso da terra para a produção de leite, tais como a Suíça, Finlândia e Holanda. Em países onde a densidade populacional é grande, o pasto é limitado, havendo facilidades de doenças de animais, sendo, portanto pouco econômico utilizar-se as terras para a produção de leite. MCGILLIVRAY & BOSLEY (1962, apud SIMOONS *et al.*, 1977) provocaram que a produção de leite é mais cara e menos eficiente por acre de terra boa do que a de cereais.

Também BARRIE (1977) considerou que o leite não é a panacéia nutricional para muitos países, principalmente os que dependem da importação do mesmo. Segundo ele, estes países deveriam utilizar suas terras para cultivar alimentos, em vez de criar gado leiteiro.

2.10. Etiologia da malabsorção de lactose do tipo adulto

A presença de malabsorção de lactose do adulto nas diversas populações apresenta diferenças marcantes. A causa dessas diferenças é desconhecida, mas várias hipóteses já foram aventadas devido à curiosidade desde a década de 1960-1970 (LITTAN, 1966).

2.10.1. Teoria adaptativa

Esta teoria é definida por BOLIN & DAVIS (1970) e os seguintes argumentos são usados para defendê-la:

1) Já está bem documentada a adaptação da lactase ao conteúdo de lactose dos alimentos em várias espécies animais. A ingestão de lactose produz aumento de 50% na atividade da lactase intestinal em ratos adultos após cinco a dez semanas em dieta rica em lactose (FISCHER, 1957; CAIN *et al.*, 1969; BOLIN *et al.*, 1969, 1971). Em ratos que estão no período de amamentação, se a lactose é removida da dieta precocemente, a atividade da lactase baixa para 40% (BOLIN *et al.*, 1971). Em ratos subnutridos e submetidos, por duas semanas a nutrição somente parenteral, houve diminuição de todas as enzimas digestivas, e os autores do trabalho (CASTRO *et al.*, 1975) concluíram que a atividade normal das enzimas intestinais depende da presença do alimento no trato digestivo. Também em macacos há aumento da atividade da lactase pela ingestão de lactose (WEN *et al.*, 1973).

Entretanto, outros estudos em animais não revelaram essa adaptação. Em ratos não se conseguiu prevenir o declínio da atividade da lactase com o uso de leite após o desmame (BOLIN *et al.*, 1969). Do mesmo modo, em outros estudos realizados em ratos e outros animais, não se conseguiu um aumento da lactase com a ingestão de lactose (DEREN *et al.*, 1967; SPIRATANABEN *et al.*, 1971; LEICHTER, 1973a; EKSTROM *et al.*, 1975). FISCHER (1957, apud KRETCHMER, 1971)

estudou ratos após o desmame, que desenvolveram tolerância à lactose, mas verificou que a ação era por hipertrofia do intestino, e não por efeito na atividade enzimática. O efeito da lactase é inespecífico pois afeta também os níveis de sacarase e maltase (BOLIN *et al.*, 1969), assim como a glicose pode aumentar a atividade da lactase (BOLIN *et al.*, 1969).

FERGUSON *et al.* (1973) fizeram enxertos de intestino delgado de feto de rato no animal adulto e verificaram que a capacidade para o desenvolvimento da atividade da lactase é devida a um fator intrínseco do tecido e não à adaptação do mesmo.

No homem, todas as tentativas de aumentar a atividade da lactase pela ingestão de lactose falharam (KNUDSEN *et al.*, 1968b; FLATZ *et al.*, 1969; KEUSCH *et al.*, 1969a,b; GILAT *et al.*, 1972; VARAVITHYA *et al.*, 1974, 1976), mesmo sendo essa ingestão por longo tempo. Notou-se que não houve alteração na atividade da lactase, medida pela dosagem da sua atividade na biópsia intestinal, ou pelo teste de tolerância à lactose, apesar de que os indivíduos passaram a não ter mais sintomas após um período de ajustamento (GILAT *et al.*, 1972). Por outro lado, KNUDSEN *et al.* (1968a) não conseguiram alteração da lactase intestinal de sete indivíduos submetidos a dieta sem lactose por 42 dias.

2) As grandes diferenças entre as prevalências de malabsorção de lactose do adulto nas populações estão correlacionadas com seu respectivo consumo de leite. Isso foi interpretado, por alguns, como uma evidência de adaptação (CAIN *et al.*, 1969; BOLIN & DAVIS, 1970, 1972; BOLIN *et al.*, 1970b; MURTHY & HAWORTH, 1970), e, por outros, como evidência genética (BAYLESS & ROSENSWEIG, 1966; SIMOONS, 1970; McCracken, 1971; ROSENSWEIG, 1971; NEALE, 1973). Segundo a interpretação adaptativa, a malabsorção de lactose do adulto se manifesta em crianças que não bebem leite após o desmame. A teoria genética admite que, por causa do consumo de leite por muitos séculos, alguns fatores seletivos associados ao leite causaram, nas populações, grandes diferenças na prevalência da malabsorção de lactose do adulto.

Contrariando a teoria adaptativa baseada no consumo de leite estão as observações realizadas na Nigéria (KRETCHMER *et al.*, 1971) e em índios da América do Norte (JOHNSON *et al.*, 1977, 1978), onde a ingestão de leite é alta e há alta prevalência de malabsorção de lactose do adulto.

3) A atividade da lactase é mais baixa em indivíduos com baixo consumo de leite e mais alta nos indivíduos com alto consumo de leite (CUATRECASA *et al.*, 1965; CAIN *et al.*, 1969; JONES & LATHAM, 1974a; SAHI, 1974b; JACKSON & LATHAM, 1978). Este fato pode ser interpretado ou como uma adaptação da lactase à lactose da dieta ou como uma adaptação do indivíduo com deficiência de lactase que tenha limitado sua ingestão de leite por causa dos sintomas (PAIGE *et al.*, 1972a).

Contrariando a teoria adaptativa, existem muitos estudos mostrando não haver associação entre o consumo de leite e casos individuais de malabsorção de lactose (FLATZ & SAENGUDOM, 1969; KRETCHMER *et al.*, 1971; JOHNSON *et al.*, 1977, 1978).

4) BOLIN *et al.* (1970a) e BOLIN & DAVIS (1970) sugeriram que a parada de ingestão de leite logo após o desmame é importante e determina a baixa atividade da lactase. BOLIN *et al.* (1970b), para suportar essa conclusão, estudaram em Singapura crianças de um a nove anos. Das que apresentavam malabsorção de lactose, 61% não tomavam leite e, das que absorviam bem a lactose, 25% não tomavam leite. Entretanto, sabe-se que, após os 15 anos, a prevalência da malabsorção de lactose do adulto na mesma população é de 100% (BOLIN *et al.*, 1970b).

Vários autores (PAIGE & GRAHAM, 1971; OLATUNBOSUN & ADADEVOH, 1972; GILAT *et al.*, 1974; JONES & LATHAM, 1974a; PAIGE *et al.*, 1977; SAHI & LAUNIALA, 1977), ao estudarem a prevalência da malabsorção de lactose, verificaram que houve alta correlação entre esta prevalência e baixa ingestão de leite em crianças, ao contrário dos adultos onde não houve essa correlação. Talvez a queda na atividade da lactase pudesse ser atrasada em crianças que continuassem a ingerir grandes quantidades de leite, sem que esta ingestão alterasse a atividade da

lactase na vida adulta. Em ratos houve a verificação de que a presença de lactose na dieta atrasou a queda da atividade da lactase (LEBENTHAL *et al.*, 1973).

Contra a influência do leite na atividade da lactase, há a observação de malabsorção de lactose até durante a amamentação (COOK, 1967; KING, 1972) e em crianças que persistiam tomando leite após o desmame (KEUSCH *et al.*, 1969a; SAHI *et al.*, 1972b; VARAVITHYA *et al.*, 1976). Já foram descritos também outros indivíduos que pararam de tomar leite após o desmame e não desenvolveram malabsorção de lactose (FLATZ & SAENGUDOM, 1960). Assim como os pacientes de KOGUT *et al.* (1967, apud BAYLESS, 1972), portadores de galactosemia, com 17 anos de idade, que não ingeriram leite desde a infância e nove deles hidrolisavam bem a lactose.

5) As enzimas glicolíticas específicas existentes no jejuno do homem se adaptam à dieta (ROSENSWEIG *et al.*, 1968), assim como as outras dissacaridases jejuais têm natureza adaptativa tanto no homem (ROSENSWEIG & HERMAN, 1968), quanto em animais (DEREN *et al.*, 1967). ROSENSWEIG & HERMAN (1968) e ROSENSWEIG (1972b,c, 1975) verificaram que as atividades da sacarose e da maltase, no homem, podem ser pouco aumentadas em dois a cinco dias, mas além deste período, mesmo permanecendo o estímulo, não se consegue um maior aumento. Como este tempo foi similar ao tempo de renovação celular intestinal (SAHI, 1974a), a explicação para o fato, dada por SAHI (1974a), é de que os açúcares da dieta agiriam nas células da cripta e quando essas células migravam para as vilosidades haveria o aumento das atividades da sacarase e da maltase.

Não se conseguiu, entretanto, mudança adaptativa na atividade da lactase do homem (CUATRECASAS *et al.*, 1965; KEUSCH *et al.*, 1969b; ROSENSWEIG, 1971, 1975; GILAT *et al.*, 1972). Se tal adaptação existe, parece evidente que o modo da adaptação é deferente da sacarase, da maltase e das enzimas glicolíticas. Por outro lado, pode-se especular se a lactase precisaria de um período de latência muito longo para se adaptar (BOLIN & DAVIS, 1970). Entretanto, dieta rica em lactose durante mais de um ano não produziu aumento da lactase em homens (GILAT *et al.*, 1972).

ROSENSWEIG (1972a) respondeu a BOLIN & DAVIS (1972) dizendo que a teoria de adaptação só poderia ser aprovada se a atividade da lactase se correlacionasse positivamente com a ingestão de lactose sob condições dietéticas controladas, e também se a lactase fosse independente de outras substâncias, tais com a glicose.

De todos estes dados, é fácil entender que esses argumentos não são conclusivos para aceitar uma etiologia adaptativa da lactase e não excluem a hipótese genética.

2.10.2. Teoria genética

Desde 1965, vários autores (DUNPHY *et al.*, 1965; FISCHER & ZAPF, apud SAHI, 1974a; HAEMMERLI *et al.*, 1965), seguidos de vários outros na mesma década (BAYLESS & ROSENSWEIG, 1966; FERGUSON & MAXWELL, 1967; NEALE, 1968; WELSH *et al.*, 1968; FLATZ & SAENGUDOM, 1969), passaram a sugerir que a malabsorção de lactose do adulto é uma característica genética.

2.10.2.1. Estudos de populações humanas

Nos [quadros 2.3](#) e [2.4](#), pode-se verificar que a prevalência da malabsorção de lactose do adulto nas populações não se altera mesmo quando elas migram de seu habitat original e alteram seu tipo de dieta.

A população mundial adulta pode ser dividida em dois fenótipos com relação à atividade da lactase, medida pelo teste de tolerância à lactose. Os que têm malabsorção de lactose e baixa atividade de lactose e os que absorvem bem a lactose e têm persistência de alta atividade da lactase

(GUDMAND-HOYER *et al.*, 1969; FLATZ & ROTTHAUWE, 1977), sendo estes últimos portadores do gene P.L.A. (persistência da atividade da lactase no adulto). É possível que as mutações neste gene sejam relativamente freqüentes, pois em muitas populações com predomínio de malabsorção de lactose do adulto, existem sempre casos que têm atividade alta da lactase na vida adulta (NEALE, 1973).

Em 1971, ROSENSWEIG e, também, McCracken, teceram interessantes considerações a respeito da transmissão genética da malabsorção de lactose do adulto. Nesta ocasião chamaram atenção para o fato de que pretos americanos apresentam alta prevalência da malabsorção de lactose do adulto (BAYLESS & ROSENSWEIG, 1966), similar à observada em pretos africanos. Os primeiros são descendentes dos segundo, mas estão há 300 anos na América do Norte, com dieta semelhante à dos americanos brancos e, mesmo assim, não alteraram a prevalência da malabsorção de lactose do adulto, reforçando o conceito genético.

Alguns autores mostraram uma prevalência intermediária da malabsorção de lactose do adulto na miscigenação de duas populações com prevalências diferentes dessa característica. Baseados em tais diferenças, BAYLESS *et al.* (1969) testaram a possibilidade de a malabsorção de lactose do adulto ser uma herança autossômica recessiva. Num grupo de brancos nos E. U. A. eles encontraram uma prevalência de 8,3% e eles supunham que todos os negros africanos apresentavam malabsorção de lactose do adulto. Assumindo a herança autossômica recessiva, calcularam que a prevalência esperada era 62% nos negros americanos, mistura de brancos e negros. Como a prevalência observada em uma amostra de negros foi 70%, e estava próxima da estimada, os autores concluíram que a malabsorção de lactose do adulto foi herdada de modo recessivo autossômico.

A partir daí, vários autores (GUDMAND-HOYER & JARNUM, 1969; FLATZ & ROTTHAUWE, 1971; OLATUNBOSUN & ADADEVOH, 1971; DILL *ET AL.*, 1972; BOSE & WELSH, 1973; ASP *et al.*, 1975a; RANSOME-KUTI *et al.*, 1975; JOHNSON *et al.*, 1977; NEWCOMER *et al.*, 1977; LACASSIE *et al.*, 1978) verificaram que a miscigenação entre populações com alta e baixa prevalência de malabsorção do adulto resultava em populações com prevalência intermediária da afecção ([Quadro 2.5.](#)), e também, que a referida prevalência da população resultante se aproximava da população inicial que apresentava maior componente genético.

2.10.2.2. Estudos familiares

Em 1965 DUMPHY *et al.* já suspeitaram uma relação familiar entre os indivíduos adultos com deficiência de lactose e, no mesmo ano, FISCHER & ZAPF (apud SAHI, 1977b) passaram a se preocupar em estudar famílias para se concluir a respeito da origem genética da malabsorção de lactose.

No [quadro 2.6.](#) estão relacionados vários estudos completos de famílias. Alguns desses não excluíram causas secundárias de malabsorção de lactose, o que poderia resultar em conclusões errôneas.

Considerando-se somente os trabalhos que excluíram as causas secundárias e que apresentaram as genealogias restariam os seguintes:

Famílias nas quais os dois genitores não eram portadores de malabsorção de lactose do adulto: FERGUSON & MAXWELL, 1967; ROTTHAUWE *et al.*, 1972; GILAT *et al.*, 1973; SAHI *et al.*, 1972b, 1973; LISKER *et al.*, 1975; SOWERS & WINTERFELDT, 1975; NEWCOMER *et al.*, 1977b.

Famílias nas quais um dos genitores era portador de malabsorção de lactose do adulto: WELSH *et al.*, 1968; WELSH, 1970; SOWERS & WINTERFELDT, 1975; JOHNSON *et al.*, 1977; NEWCOMER *et al.*, 1977b.

Famílias nas quais ambos os genitores eram portadores de malabsorção de lactose do adulto: WELSH *et al.*, 1968; SAHI *et al.*, 1972b, 1973; SOWERS & WINTERFELDT, 1975; JOHNSON *et al.*, 1977; NEWCOMER *ET AL.*, 1977b; SAHI & LAUNIALA, 1977.

A distribuição da malabsorção de lactose do adulto nessas famílias está de acordo com a hipótese que considera esta condição como transmitida hereditariamente de modo recessivo autossômico simples. Os indivíduos com atividade da lactase na vida adulta são portadores do gene P.L.A. (persistência de lactase no adulto), que é dominante.

SAHI *et al.* (1972b, 1973) e SAHI (1974a) estudando várias famílias verificaram distribuição bimodal nos picos da glicemia e da galactosemia, no teste de sobrecarga com lactose, e também conseguiram dados a favor da hipótese de herança monogênica autossômica com relação de dominância para a persistência da atividade de lactase na vida adulta. De acordo com esta hipótese, a atividade baixa dessa enzima na vida adulta é recessiva em relação ao fenótipo alternativo.

2.10.2.3. Provas da teoria genética

A teoria genética é a única que conta com as seguintes observações consistentes:

- 1) Os estudos de famílias até agora realizados sugerem uma herança autossômica recessiva simples para a malabsorção de lactose do adulto ([quadro 2.6.](#)).
- 2) Há diferenças definidas na prevalência de malabsorção de lactose do adulto entre grupos étnicos diferentes que vivem sob as mesmas condições básicas ([Quadro 2.3](#) e [2.4.](#)).
- 3) As prevalências de malabsorção de lactose do adulto entre as populações mestiças mostram valores intermediários aos observados nas populações ancestrais ([Quadro 2.5](#)).
- 4) Há relação entre a prevalência de malabsorção de lactose do adulto e a frequência do gene produtor de lactase na vida adulta (P.L.A.) nas populações (SAHI, 1974; LISKER *et al.*, 1975; FLATZ & ROTTHAUWE, 1977).

Não se conseguiu separar, pelo teste de tolerância à lactose entre indivíduos com persistência da atividade de lactase na vida adulta, os homozigotos dos heterozigotos. Isso poderia ser explicado por variações de diversos fatores, tais como velocidade de esvaziamento gástrico e populações celulares misturadas na biópsia intestinal (FLATZ & ROTTHAUWE, 1977). Talvez os assintomáticos fossem os heterozigotos (SHATIN, 1968). (ERRADO)

Um editorial do Lancet (Lactose malabsorption and lactose intolerance, 1979) é muito interessante ao considerar que enquanto os não caucásóides são homozigotos do gene da deficiência de lactase do adulto. Talvez os heterozigotos pudessem ser detectados apenas quando se determina a atividade da lactase em biópsia intestinal com valores intermediários de lactase no bordo estriado do enterócito (FERGUSON & MAXWELL, 1967; SAHI *et al.*, 1973).

2.10.2.4. Fatores que determinariam a queda da atividade da lactase

A idade em que existe a queda da atividade de lactase varia muito nas populações. Nos negros americanos (WELSH *et al.* 1978), africanos (COOK, 1967) e nos índios brasileiros (WEHBA, 1976), ela ocorre em torno dos três anos de idade; nos brancos americanos (WELSH *et al.*, 1978) e nos índios americanos (NEWCOMER, *et al.*, 1977a), aos cinco anos de idade, enquanto na Finlândia, ela ocorre entre sete e 20 anos (SAHI *et al.*, 1972a; SAHI & LAUNIALA, 1977). Mas no geral com 10 anos de idade ela já ocorreu nas populações que apresentam malabsorção de lactose do adulto (BAYLESS *et al.* 1971).

O mecanismo genético exato que causa o declínio da atividade da lactase é desconhecido.

HUANG & BAYLESS (1968) sugeriram dois tipos de lactase -- uma da criança e outra do adulto. Mas, contrariando essa hipótese, GRAY & SANTIAGO (1969) verificaram que crianças e adultos

têm a mesma constituição de beta-galactosidases no intestino delgado. Eles propuseram que a hetero-beta-galactosidase seria um precursor ou um fragmento da lactase neutra, pois mediram a primeira nos indivíduos com malabsorção de lactose e verificaram que era baixa. JOHNSON (1973) mostrou que isso realmente não acontece com a relação às duas beta-galactosidases (hetero e neutra), pois elas divergem imunologicamente. Talvez o método de GRAY & SANTIAGO (1969) tivesse pouca sensibilidade.

FREIBURGHHAUS *et al.* (1976) e SKOVBJERG *et al.* (1980), estudando o conteúdo de proteínas do bordo estriado do enterócito, verificaram que ele é similar nos indivíduos portadores de malabsorção primária de lactose, tanto a congênita quanto a do adulto. FREIBURGHHAUS *et al.* (1976) sugeriram que o mesmo que o mecanismo que baixa a atividade da lactase no adulto e na congênita é similar. Haveria um bloqueio na síntese da lactase neutra, o qual seria precoce na congênita e tardio na do adulto.

Alguns autores sugeriram que na alactasia congênita haveria mutação no gene estrutural da lactase, o que resultaria numa falta total de síntese ou numa síntese incorreta de enzima inativa (DAHLQVIST, 1977; SAHI, 1978), enquanto na malabsorção de lactose do adulto haveria uma mutação do gene regulador ou possivelmente do operador, o que resultaria na produção de lactase estruturalmente normal, mas em pequena quantidade (GILAT *et al.* 1973; LEBENTHAL *et al.*, 1974).

Os indivíduos que absorvem lactose na vida adulta são portadores do gene produtor de lactase na vida adulta (P.L.A. ou A.L.P., de *adult lactase production*) que é autossômico e com efeito dominante (FLATZ & ROTTHAUWE, 1973; GILAT *et al.*, 1973; JOHNSON *et al.*, 1974, 1977). A lactase residual dos indivíduos com malabsorção de lactose do adulto tem atividade correspondente a 5 a 10% da atividade dos indivíduos que absorvem lactose, e tem as mesmas propriedades enzimológicas e mesma localização na célula intestinal e ao longo do intestino (NORDSTROM & DAHLQVIST, 1973; FREIBURGHHAUS *et al.*, 1976; DAHLQVIST, 1977; SAHI, 1978), assim como as mesmas propriedades da de crianças normais (LEBENTHAL *et al.*, 1974). Isso sugere que o gene que determina a produção da lactase na vida adulta é um gene regulador e explica como a deficiência da lactase do adulto pode ser herdada, apesar do indivíduo possuir a mesma enzima em quantidade maior durante os primeiros anos de sua vida (KRETCHMER, 1977).

É provável que a mutação reguladora seja a persistência de lactase do adulto, pois esta é que é a aberração (NEWCOMER, 1978). É diferente da mutação que ocorre na deficiência congênita de lactase, onde houve uma mutação estrutural do gene, dando, como consequência, ausência total de lactase (DAHLQVIST, 1977).

McCRACKEN (1971) sugeriu a presença de três genes alelos que poderiam ocupar o locus que controla a produção de lactase, sendo L o gene dominante e l_1 e l_2 os genes recessivos. Os indivíduos LL e, Ll_1 e Ll_2 possuiriam lactase na vida adulta. Os indivíduos l_1l_1 seriam os portadores de malabsorção de lactose do adulto e os l_2l_2 os de malabsorção congênita de lactose, enquanto l_1l_2 seria raro.

Como o declínio da atividade da lactase aparece após o desmame, é possível que um fator adicional (hormonal ou outro) seja necessário para regular a queda da atividade da lactase (SAHI, 1978). YET & MOOG (1974) mostraram que, em ratos, a tiroxina seria um requisito para a diminuição da lactase do adulto. FERGUSON *et al.* (1973) fizeram iso-enxerto de intestino de feto de rato adulto e verificaram que, onze dias após, o enxerto apresentava níveis enzimáticos próprios da idade do doador e concluíram que a capacidade para o desenvolvimento das dissacaridases é um fator intrínseco do tecido intestinal do rato. KAUFMAN *et al.* (1979) verificaram que há alterações nas atividades das dissacaridases que talvez fossem regulados por mecanismos hormonais ou neurais.

JONES & LATHAM (1974a) ao verificarem que, em 34 indivíduos sadios de nove famílias, os adultos não consumiam tanto leite quanto as crianças, e a prevalência de malabsorção de lactose foi de 72% entre os adultos e 25% entre as crianças maiores de cinco anos, especularam que, a despeito

da influência genética, a queda da atividade da lactase poderia ser atrasada em crianças que continuassem ingerindo muito leite, fato esse citado também por PAIGE & GRAHAM (1971). Em ratos houve a verificação de que a presença da lactose na dieta atrasou a queda da atividade da lactase do adulto (LEBENTHAL *et al.*, 1973). BROWM *et al.* (1979) sugerem que, como as crianças que são amamentadas ao seio têm menos malabsorção de lactose, talvez o leite materno seja importante para a manutenção da atividade da lactase, provavelmente por prevenir a deficiência de ferro, que seria utilizado na produção de lactase.

2.10.3. Teoria geográfica ou histórico-cultural

É uma variação da hipótese genética, a mais aceita atualmente, e está baseada na vantagem nutricional de indivíduos que toleram grandes quantidades de leite fresco sem distúrbios gastrointestinais, possibilitando a seleção do gene P.L.A. (produtor de lactase na vida adulta). Foi colocada primeiramente por SIMOONS (1970) e McCracken (1971), elaborada por JOHNSON *et al.* (1974) e divulgada por FLATZ & ROTTHAUWE (1977).

Os povos estudados foram divididos por esses autores em três grupos: 1) Os que vivem em zonas onde classicamente não se ingere leite e têm alta prevalência de malabsorção de lactose do adulto; este grupo inclui todos os povos aborígenes das Américas e Oceania, os asiáticos e muitos africanos. 2) Os que vivem em zonas onde se ingere leite e que têm alta prevalência da afecção; estes incluem muitos povos do Mediterrâneo e Oriente Próximo, muitas tribos africanas e a maioria dos pretos americanos. 3) Os que vivem numa zona onde tradicionalmente se bebe leite e têm baixa prevalência de malabsorção de lactose do adulto; este grupo inclui os europeus do Norte, muitos paquistaneses, os habitantes do Punjab no Noroeste da Índia e alguns grupos africanos: os Fulani e os hamitas.

Há muitas evidências de que a persistência da atividade da lactase na vida adulta é de origem genética, como já foi visto anteriormente, por falta de indução da lactase pela ingestão de lactose, por prevalência étnico-racial da condição, e por estudos familiares e de populações. Muitos autores (SAHI, 1974a; JOHNSON *et al.*, 1977; SAHI & LAUNIALA, 1977) concluíram que a malabsorção de lactose do adulto é herdada de modo autossômico recessivo.

Admitindo-se que: 1) A malabsorção de lactose do adulto é um estado fisiológico normal dos mamíferos adultos (AURICHIO *et al.*, 1965; KRETCHMER, 1971; McCracken, 1971; GRAY, 1976; FLATZ & ROTTHAUWE, 1977; NEWCOMER, 1978; LEBENTHAL, 1979) inclusive do *Homo sapiens* (COOK, 1968) e 2) Existem menos indivíduos com persistência da atividade da lactase no adulto na população geral, sendo, portanto os aberrantes (FLATZ, 1977), a queda da atividade da lactase nos mamíferos adultos sugere que a malabsorção de lactose do adulto é o fenótipo mais antigo na evolução do homem e que a persistência da atividade da lactase no adulto é um fenótipo mais raro, que se desenvolveu mais tardiamente na evolução do homem (SIMOONS, 1970; NEALE, 1973; KRETCHMER, 1977; FLATZ & ROTTHAUWE, 1977).

A hipótese histórico-cultural é baseada no princípio que, no homem paleolítico, a malabsorção de lactose na vida adulta era o seu estado normal, como nos outros mamíferos (SIMOONS, 1970; McCracken, 1971; FLATZ & ROTTHAUWE, 1973, 1977). Os homens se organizavam em pequenos bandos e obtinham seu alimento pela caça, o que acontece atualmente ainda com os esquimós, pigmeus e aborígenes australianos. Com a domesticação de animais no período neolítico, por volta de 8000-4000 a.C., no Velho Mundo (SHATIN, 1966; SIMOONS, 1971; FLATZ & ROTTHAUWE, 1977; NEWCOMER, 1978), o leite dos animais passou a ser utilizado como fonte de alimento por homens de todos os grupos etários, e não somente pelos lactentes. Há evidências históricas que sugerem o hábito de ingerir leite pelo adulto no período neolítico no Norte e Centro-leste da África, e no Sudoeste da Ásia (SIMOONS, 1970, 1971). Nesta época deve ter havido uma mutação genética que permitisse a persistência da atividade da lactase na vida adulta, pelo gene P.L.A. (BAYLESS, 1971; McCracken, 1971; FLATZ & ROTTHAUWE, 1977). Para que

houvesse um aumento da frequência do gene, o mutante deveria ter uma vantagem biológica sobre os outros. Apesar de BAYLESS (1971) ter sido favorável à idéia que a própria persistência da lactase na vida adulta, com conseqüente capacidade de consumir o leite, é que fez com que as populações desenvolvessem a produção de leite, é que fez com que as populações desenvolvessem a produção de leite, muitos autores (HARRISON, 1975; FLATZ & ROTTHAUWE, 1977) são a favor de que o padrão de prevalência da malabsorção de lactose do adulto é que se desenvolveu a partir da prática da ingestão de leite fresco, o qual proporcionou nutrientes essenciais que não poderiam ser obtidos de outros alimentos (JOHNSON *et al.*, 1974).

Sabe-se que as pessoas com malabsorção de lactose podem evitar efeitos colaterais do leite pela limitação da quantidade consumida ou preparando produtos lácteos fermentados com baixo conteúdo de lactose. Nem todas as sociedades que tinham acesso à ordenha do leite poderiam ter desenvolvido métodos de fermentação do leite, principalmente os nômades, que também tinham dificuldades em estocar o mesmo, e por isso devem ter consumido grandes quantidades de leite fresco.

SIMOONS (1970), um geógrafo, delineou áreas de populações que ordenhavam o leite no Velho Mundo ([Figura 2.1.](#)).

SIMOONS (1973b, 1974, 1978, 1979a,b,) correlacionou a baixa prevalência de malabsorção de lactose com sociedades com tradição pastoral como no Norte da Europa e ao Sul do Saara, na África, e também, a alta prevalência da mesma condição com sociedades que não domesticavam animais, como os chineses, coreanos, japoneses e índios da América. Todas as culturas estudadas que não ingerem leite há alguns milhares de anos têm alta prevalência de malabsorção de lactose do adulto.

FLATZ & ROTTHAUWE (1977) mapearam as populações com alta frequência do gene P.L.A. ($> 0,5$) e verificaram que, no Velho Mundo, a única grande população com alta incidência do gene é encontrada no Norte da Europa, com uma distribuição gradual com o centro de alta frequência ($0,7$ a $0,75$) no Sul da Escandinávia ([figura 2.2.](#)). Estas frequências são mais altas que em qualquer outra população, incluindo os grupos nômades da África e do Sudoeste da Ásia (SIMOONS, 1970, 1971).

Os europeus do Norte e seus descendentes, nos quais, menos de 20% apresentam malabsorção de lactose do adulto, têm alta frequência ($> 0,6$) do gene da persistência de lactase na vida adulta (McCRACKEN, 1971; FLATZ & ROTTHAUWE, 1977). Os outros povos que não têm tradição de ingerir leite ou, mesmo produzindo leite, o consumo do mesmo foi feito em formas pobres em lactose, como o queijo, manteiga, iogurte e outros produtos fermentados (SIMOONS, 1970) apresentam frequência menor ($< 0,2$) do gene persistência de lactase na vida adulta (McCRACKER, 1971).

Para este aumento de frequência de $0,2$ para $0,6$ seriam necessários mais de 10 000 anos, ou cerca de 400 gerações, supondo que indivíduos portadores desse gene tivessem 1% mais filhos que os outros (CAVALI-SFORZA, 1973). CAVALI-SFORZA (1973) calculou que o coeficiente de seleção positiva para o caráter produtor de lactase na vida adulta, considerando-se a história e a prevalência na população, deve ter sido de 2 a 3%. Através de um gráfico de FLATZ & ROTTHAUWE (1977) pode-se verificar que o aumento de frequência do gene P.L.A. é mínimo nas primeiras 100 a 150 gerações, seguindo de um aumento sinusoidal mais rápido ([figura 2.3.](#)).

Os indivíduos absorvedores de lactose tenderam a aumentar em detrimento dos não absorvedores, sendo que a alta prevalência dos absorvedores em alguns grupos seria explicada por uma vantagem seletiva dos mesmos que ingerem leite e uma desvantagem dos possuidores de deficiência de lactase (SIMOONS, 1970). Tal seleção não teria ocorrido em sociedades onde o consumo de leite era feito em formas pobres em lactose (McCRACKEN, 1971). BAYLESS (1971) sugeriu que a mutação genética para o gene produtor de lactase na vida adulta deve ter precedido o uso do leite, baseado no fato que os grupos com baixa prevalência de malabsorção de lactose no adulto apresentavam as

seguintes características: tinham suprimento abundante de leite, tinham outros alimentos alternativos inadequados em quantidade e qualidade, e consumiam leite em formas ricas em lactose. As áreas, onde o hábito de ingerir leite é recente na história, apresentam também alta prevalência de malabsorção de lactose do adulto, assim como existem evidências que os povos que atualmente têm baixa prevalência desta condição iniciaram o hábito de ingerir leite pelo menos há 5 000 anos (HARRISON, 1975).

HAHN (apud SIMOONS, 1969, 1971) no século passado, mostrou que o hábito de ingerir leite se originou na Mesopotâmia em 3 500 a.C., espalhou-se para outras partes da Ásia e para a África e não foi aceito em todos os lugares, por envolver origem cultural e biológica.

Isso não ocorreu no Novo Mundo antes da chegada dos europeus (SIMOONS, 1969). A malabsorção de lactose do adulto era o estado normal na era pré-colombiana entre os nativos adultos (JOHNSON *et al.*, 1978). Os aborígenes do Novo Mundo só domesticaram lhama e alpaca que são animais de tração e fornecedores de lã (KRETCHMER, 1977).

FLATZ & ROTTHAUWE (1973, 1977) mostraram que a vantagem não é o efeito benéfico inespecífico do leite como um fator seletivo nutricional, predominantemente ativo no Norte da Europa. LOOMIS (1967) explicou a correlação entre a cor da pele humana e a latitude, em termos de adaptação genética positiva oposta à radiação solar ultravioleta, que é fraca nas latitudes nortes no inverno. Isso selecionou peles claras, que permite fotoativação máxima do 7-deidrocolesterol para a sua transformação em vitamina D (SCRIMSHAW & YOUNG, 1976), em baixas intensidades de radiação ultravioleta. Essa seleção previne o raquitismo por manter a fotossíntese de vitamina D dentro dos limites fisiológicos.

Através deste mecanismo seletivo, e de encontro de deformidades pélvicas em esqueletos de Vikings na Groelândia (NORLUND, 1937, apud FLATZ & ROTTHAUWE, 1973) mostrando raquitismo no adulto, FLATZ & ROTTHAUWE (1973, 1977) elaboraram uma hipótese de seleção para o gene produtor de lactase na vida adulta. Nas gerações passadas do Norte da Europa a ingestão de vitamina D era deficiente. Com a radiação ultravioleta solar insuficiente para a síntese de vitamina D pela pele, os indivíduos tinham osteomalácia e raquitismo tardio, o que levava a uma redução da reprodutibilidade da mulher, por deformidades pélvicas. A deficiência de vitamina D reduz em 75% a fertilidade de ratas (HALLORAN & DELUCA, 1980). Como a hidrólise da lactose aumenta a absorção do cálcio, assim como a vitamina D (HYLANDER & JARNUM, 1980), a ingestão de leite não somente supre as necessidades de cálcio, mas, também, na forma de lactose, favorece a absorção intestinal do mesmo, assim como o balanço positivo do cálcio, nos indivíduos que têm atividade adequada a lactase (ADAMS & NORMAN, 1970; CONDON *et al.*, 1970; MAY *et al.*, 1973; ARMBRECHT & WASSERMAN, 1976; SCHAAFSMA & VISSER, 1980). Este efeito não é verificado na absorção de frutose, glicose ou sacarose (WASSERMAN & LANGEMANN, 1960, apud HARRISON, 1975). Isso deve ter contribuído para a seleção natural do gene determinante desse caráter, pois os indivíduos portadores dos mesmos não teriam osteomalácia podendo ter mais filhos, o que foi suficiente para aumentar a incidência do mesmo gene nestas 400 gerações desde o início do pastoreio. Neste ambiente, o consumo do leite transmite vantagens para os indivíduos que absorvem a lactose.

FLATZ & ROTTHAUWE (1973) além de explicar a alta prevalência do gene produtor de lactase na vida adulta nos europeus, sugerem que o aumento da absorção do cálcio pela hidrólise da lactose é um fato que contribui para entender o mecanismo da evolução dos mamíferos. Estes se caracterizam pelo desenvolvimento da função especial da glândula mamária, que, durante o período de amamentação, produz lactose como único hidrato de carbono, quando a absorção de cálcio é de primeira importância para o crescimento e desenvolvimento da criança. Tal fato é corroborado pelas necessidades de vitamina D serem maiores nas crianças com menos de seis anos (SCRIMSHAW & YOUNG, 1976).

Não se pode explicar, entretanto, as baixas prevalências de malabsorção de lactose do adulto nos povos da África, Oriente Próximo, Paquistão e Índia, onde há radiação ultravioleta em abundância, e os casos de raquitismo são raros. Para essa situação, SIMOONS (1978) sugere que a seleção para o gene produtor de lactose na vida adulta se daria por vantagens específicas da lactose e talvez pelas suas calorias, adicionadas a uma vantagem generalizada ao uso do leite.

Com relação aos árabes, a baixa prevalência de malabsorção de lactose do adulto provavelmente seria pela vantagem seletiva ao conteúdo calórico e líquido do leite de camela. Os beduínos, que foram nômades no deserto por longos períodos, tinham como único líquido, o leite de camela, e não tinham condições de fermentá-lo ou conservá-lo tendo que tomá-lo fresco e em grandes quantidades (FLATZ & ROTTHAUWE, 1977).

Na África, os bantos que não têm tradição pastoril, têm alta prevalência de malabsorção de lactose do adulto. Ao contrário, os hamitas, que são descendentes dos súditos dos faraós e, que são pastores desde há longo tempo, têm baixa prevalência (COOK, 1968; COOK *et al.*, 1973), assim como seus descendentes -- Hima, Tussi e nilóticos -- que migraram do Norte da África para o Centro (SIMOONS, 1969). Na Nigéria, os iorubas e os Ibo não são de tradição pastoril e têm alta prevalência de malabsorção de lactose do adulto. Por outro lado, os Hausa e Fulani são pastores há longo tempo histórico e têm baixa prevalência.

Com relação à origem do gene produtor de lactase na vida adulta existem várias sugestões: COOK & AL-TORKI (1975) sugeriram que ela foi na Península Arábica, pois os árabes adultos da Península Arábica são o terceiro maior grupo com baixa prevalência de malabsorção de lactose do adulto. Eles parecem ser etnicamente diferentes das populações mediterrâneas do Leste. É provável que os europeus do Norte e os hamitas da África se originaram lá, e permaneceram com baixa prevalência de malabsorção de lactose do adulto. FLATZ & ROTTHAUWE (1979) e SIMOONS (1970, 1974, 1979a, b) sugeriram que a referida origem fosse no Sul da Rússia (entre Ucrânia e Turquestão), onde se originaram os indo-europeus (FLATZ & ROTTHAUWE, 1979), de onde se distribuíram para a Europa e para a Índia (SIMOONS, 1970, 1974b). FLATZ & ROTTHAUWE (1979) acreditaram ser possível que os indo-europeus trouxeram o gene para a Europa em 2000 a 3000 a.C.

SIMOONS (1978, 1979a, b) sugere vantagens específicas que aumentariam as vantagens seletivas gerais e ambas operariam em um lugar e em um tempo. Nenhuma delas é única, pois, sozinha, nenhuma explica todas as situações atuais.

Há também os povos que vivem em zonas onde tradicionalmente se bebe leite, e apresentavam alta prevalência de malabsorção de lactose do adulto. Estes são os gregos cipriotas, árabes, judeus e italianos do Sul, nos quais os absorvedores de lactose não apresentaram vantagem seletiva (SIMOONS, 1970; JOHNSON *et al.*, 1974), talvez porque processem seu leite transformando-o em produtos com pouca lactose, tais como iogurte, queijo, etc., ou porque talvez os indivíduos estudados atualmente sejam imigrantes com história recente de ingestão de leite (McCRACKEN, 1971).

Verifica-se por essas explicações que as inovações culturais do homem antigo e o ambiente nutricional deixaram sua marca na genética de populações humanas atuais. Da verificação dessa evolução deve ficar a mensagem que deve haver um esforço mundial para descobrir porque diversos grupos étnicos diferem em sua reação a vários alimentos e drogas.

2.11. Revisão da literatura brasileira

A literatura brasileira mostra os seguintes estudos a respeito da malabsorção de lactose:

PONTES, em 1967, estudou 18 adultos nos quais fez teste de sobrecarga com lactose e encontrou oito (44%) com curva glicêmica plana, cujo aumento máximo foi de 12,5mg% em relação ao jejum.

Destes, cinco tinham história de intolerância à lactose e três deles tiveram diarreia durante o exame. Não excluiu possíveis causas de malabsorção secundária de lactose.

VASCONCELLOS & GONÇALVES, em 1968, estudaram 25 pacientes hospitalizados com diarreia crônica, dos quais dez tinham história de intolerância ao leite. Dezesesseis (64%) apresentaram curva plana após sobrecarga com lactose. Desses, 11 melhoraram da diarreia com a suspensão do leite da dieta. Comentaram que o diagnóstico foi estabelecido com base nos testes de sobrecarga de lactose, em 11 de 16 pacientes.

MARCONDES *et al.*, em 1970, estudaram, as enzimas intestinais em crianças normais e desnutridas e concluíram que os níveis de lactase são maiores em crianças normais e subnutridas do que nos portadores de malnutrição protéica e de parasitoses.

MISZPUTEN, em 1973, estudou a atividade das dissacaridases jejunais em adultos normais e em pacientes esquistossomóticos, encontrando 67% de deficiência de lactase nos normais (43% nos brancos, 0% nos pardos e 25% nos pretos), 50% nos esquistossomóticos com forma hepato-intestinal, e 39% nos com forma hepato-esplênica. Separando-se os indivíduos estudados pela cor havia 55% de deficiência de lactase nos brancos, 55% nos pardos e 75% nos pretos.

WEHBA *et al.* (1976, 1977a) estudaram 127 índios de três meses a 29 anos de idade, na região do Alto Xingu, e verificaram que, entre 38 com idade menor de quatro anos, a prevalência de malabsorção de lactose era de 58% e, nos 89 com quatro anos ou mais, era de 90%. Os índios eram saudáveis, sem características clínicas ou laboratoriais de desnutrição, mas com alta prevalência (96%) de parasitoses intestinais.

GARRIDO Jr. *et al.* (1976a) estudaram a atividade das dissacaridases jejunais em 30 adultos brancos com úlcera duodenal entre 20 e 50 anos. Antes da cirurgia 23 deles eram portadores de parasitoses, as quais foram tratadas, sendo o protoparasitológico negativo. Na biópsia jejunal cirúrgica foi dosada a atividade da lactase, a qual foi baixa em 73,3% dos casos. Os autores sugeriram que esta alta prevalência era devida à infestação parasitária anterior.

Três meses após a cirurgia (GARRIDO Jr. *et al.*, 1976b) foi realizada biópsia intestinal nos mesmos pacientes e a atividade de lactase permaneceu baixa em 70% dos casos, o que mostra que talvez a prevalência de malabsorção de lactose do adulto nestes indivíduos seja mesmo alta e não secundária às parasitoses, como concluíram os próprios autores.

SABRÃ *et al.*, em 1976, estudaram, sete crianças desnutridas com deficiência de lactase verificada na biópsia intestinal. Destas, 85% também tiveram aumento da glicemia menor que 20mg% no teste de tolerância à lactose.

DUQUE *et al.*, em 1977, estudaram 99 adultos brancos normais sem sintomas gastrointestinais, nos quais foram excluídas parasitoses, doenças orgânicas digestivas, presentes ou anteriores, e indivíduos com sintomas de intolerância a alimentos. Comentaram os níveis baixos de lactase em relação à literatura, mas não disseram a prevalência.

FAGUNDES Neto *et al.*, em 1977(b), estudaram crianças desnutridas de três a 36 meses e verificaram que 72,8% delas apresentavam deficiência de lactase, mas não as compararam com um grupo normal.

DUARTE & OLIVEIRA, em 1978, estudaram 24 pessoas normais de 19 a 39 anos em Ribeirão Preto, sem verminoses. Não referiram cor nem raça dos indivíduos. Apenas um indivíduo referia intolerância ao leite desde a infância, e os outros 23 ingeriram um copo de leite por dia. No teste de sobrecarga com lactose, 54% acusaram curva glicêmica plana (46% tiveram curva plana e sintomas) e 46% tiveram um aumento de glicemia maior que 25mg% em relação ao jejum.

BARBIERI *et al.*, em 1979, dosaram a atividade das dissacaridases intestinais em 16 pacientes bem nutridos, portadores de diabetes juvenil e compensados. Verificaram que a atividade da lactase era

baixa em 37,5% dos 8 pacientes com menos de dez anos e em 87,5% dos pacientes maiores de dez anos. As outras dissacaridases dosadas -- sacarase e maltase -- apresentavam níveis semelhantes aos mencionados na literatura pertinente.

3. OBJETIVOS DO ESTUDO

Os objetivos deste trabalho foram:

- 1) Investigar a prevalência da malabsorção de lactose do adulto em população brasileira.
- 2) Verificar quais os dados importantes dos testes de sobrecarga com hidratos de carbono para o diagnóstico de malabsorção de lactose.
- 3) Investigar a associação entre malabsorção de lactose do adulto e:
 - consumo de leite
 - história de intolerância ao leite
 - intolerância à lactose

4. CASUÍSTICA E MÉTODOS

4.1. *Indivíduos estudados*

Foram examinados 76 alunos do curso médico da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, bem como 34 funcionários da mesma faculdade. Tais indivíduos, num total de 110, todos adultos, puderam ser distribuídos, segundo os grandes grupos raciais, em 59 caucasóides, 25 negróides e 26 mongolóides.

A eles foi explicado o objetivo do trabalho, e pedida a sua autorização para serem estudados, conforme instruções da Declaração de Helsinque da Organização Mundial da Saúde (OMS, 1965; COICM & OMS, 1976).

Para cada um dos indivíduos foi preenchida uma ficha. Dos 110 indivíduos iniciais, 7 não completaram a rotina de trabalho, restando, portanto 103.

4.1.1. Seleção dos indivíduos

Após anamnese, foi verificado que nenhum dos 103 indivíduos contava história de ingestão de neomicina, canamicina, colquicina, antibióticos, antimitóticos ou tapasol*. As mulheres que haviam tomado pílulas anticoncepcionais, não as estavam tomando há pelo menos um ano. Nenhum ingeria álcool cronicamente. Nenhum apresentava história sugestiva de diabetes e nem cirurgia gastrointestinal anterior, com exceção de apendicectomia.

Para excluir os portadores de parasitoses foram realizados exames protoparasitológicos, por três vezes, com intervalos de uma semana, pelo método de HOFFMAN *et al.*, (1934).

Foram excluídos 23 que apresentavam um ou mais dos seguintes parasitas intestinais: *Giardia lamblia*, *Strongyloides stercoralis*, *Ancylostoma duodenale* e *Isospora hominis*. Por coincidência os dois que apresentavam queixa de diarreia recente, há pelo menos dois meses, e que deveriam ser excluídos (LIFSHITZ *et al.*, 1971a; JOHNSON *et al.*, 1974; KRETCHMER *et al.*, 1971) também eram portadores de parasitoses. Foram incluídos cinco indivíduos portadores de *Endolimax nana* (n^{os} 18, 21, 28, 57 e 99), um portador de *Trichuris trichiura* (n^o 4), um portador de *Endolimax nana* e *Trichuris trichiura* (n^o 98) e um portador de *Entamoeba coli* e *Endolimax nana* (n^o 77).

Restaram então, 80 indivíduos, sendo 40 caucasóides, 20 mongolóides e 20 negróides. Os caucasóides e os negróides eram todos brasileiros, enquanto o grupo de mongolóides era formado de 19 japoneses ou descendentes dos mesmos e uma chinesa.

Nesses 80 indivíduos foram feitos exame físico, hemograma e eletroforese de proteínas, com especial atenção ao estado nutricional. Foi verificado que todos eram indivíduos saudáveis, sem característica de desnutrição como mostra a [tabela 4.1.](#), constituindo, portanto, um grupo de indivíduos sem causas aparentes de deficiência secundária de lactase.

4.2. *Questionário sobre ingestão de leite e intolerância ao leite*

Foi feito um questionário sobre a quantidade de leite ingerida por dia e se o indivíduo notava relação entre algum sintoma e a ingestão do mesmo.

4.2.1. Diagnóstico do consumo de leite

O consumo de leite foi considerado pequeno quando era menor ou igual a um copo de leite por dia e grande quando era maior CALDERÓN-VINCANA *et al.*, 1971; (GILAT *et al.*, 1974).

4.2.2. Diagnóstico de intolerância ao leite

Os indivíduos examinados foram considerados intolerantes ao leite quando eles referiam algum sintoma abdominal ou diarreia após a ingestão de qualquer quantidade de leite (PROTEIN ADVISORY GROUP OF THE UNITED NATIONS, 1972).

4.3. Teste de sobrecarga com hidratos de carbono

4.3.1. Técnica do exame

Após jejum de oito horas os indivíduos ingeriram hidrato de carbono em solução aquosa a 10% e permaneceram em jejum por mais quatro horas.

Foi feito primeiramente o teste de sobrecarga com lactose (TTL) com dose de 50g da mesma, nos 80 indivíduos selecionados.

Em 69 deles, (por causa de onze) após uma semana, foi feito um teste de sobrecarga com monossacarídeos. Em 47, foram utilizados 25g de glicose e 25g de galactose (TTGG) (JUSSILA *et al.*, 1970). Nos outros 22 casos, por dificuldades em se conseguir galactose, no segundo teste foi utilizada somente glicose (TTG) na dose de 50g (DUARTE & OLIVEIRA, 1978).

Foram colhidos 3ml de sangue venoso, em oxalato de cálcio e fluoreto de sódio * (LIMA ET AL., 1977), em jejum, aos 20,40 e 60 minutos após a ingestão do hidrato de carbono, para dosagem da glicemia.

As fezes evacuadas até 24 horas após a ingestão do açúcar foram colhidas para pesquisa do pH, presença de glicose e de substâncias redutoras.

Foram também anotados os sintomas e sinais durante 24 horas após a ingestão do hidrato de carbono.

4.3.1.1. Dosagem da glicemia

A glicemia foi dosada, no plasma, pelo método da ortotoluidina (COOPER & McDANIAL, 1970; TORO & ACKERMANN, 1975), logo após a colheita. Por 40 vezes, durante o estudo, a glicemia foi dupla e cegamente dosada em uma amostra de sangue.

O aumento máximo da glicemia, em relação ao jejum, foi considerado como o pico da glicemia (Delta G).

4.3.1.2. Tolerância aos hidratos de carbono

Foram anotados os sintomas apresentados pelos indivíduos nos dois testes de sobrecarga com hidratos de carbono: diarreia, cólica ou dor abdominal e meteorismo.

A presença de diarreia e/ou outro sintoma sugeriu intolerância ao hidrato de carbono ingerido (PROTEIN ADVISORY GROUP OF THE UNITED NATIONS, 1972; WEHBA, 1976).

O diagnóstico de intolerância à lactose foi feito quando houve sintomas somente com a ingestão de lactose, mas não após a ingestão de glicose e/ou galactose.

4.3.1.3. Análise bioquímica das fezes

Após sobrecarga com os hidratos de carbono, as fezes recentemente evacuadas foram analisadas para:

pH: foi obtido com papel indicador nas fezes líquidas ou liquefeitas com água. Um pH fecal menor ou igual a cinco foi considerado alterado (LIFSHITZ *et al.*, 1971a; SOEPARTO *et al.*, 1972; *inter allia*).

Glicose: foi dosada semiquantitativamente com glicofita. Aceitou-se qualquer valor positivo (LIFSHITZ *et al.*, 1971a).

Substâncias redutoras: foram dosadas semiquantitativamente com comprimidos de Clinitest da Ames Company. A presença de substâncias redutoras em porcentagem maior ou igual a 0,5 foi considerada positiva (KERRY & ANDERSON, 1964).

4.3.2. Diagnóstico de malabsorção de lactose.

O diagnóstico de malabsorção de lactose foi feito quando o pico da glicemia após a ingestão desse açúcar (Delta G-TTL) foi menor que 20mg% (SAHI *et al.*, 1972b, 1973).

4.3.3. Comparação entre os testes de sobrecarga com monossacarídeos (TTGG E TTG).

Com o intuito de se verificar se o aumento da glicemia era igual nos dois testes de sobrecarga com monossacarídeos -- TTGG (25g de glicose e 25g de galactose) e TTG (50g de glicose) -- foram estudados oito indivíduos sem diabetes (dois do grupo inicial e seis outros) com as mesmas características dos 80 iniciais.*

Nestes, foram realizados os dois testes com intervalos de dois dias e o aumento máximo da glicemia, entre os dois, foi comparado (Delta G-TTGG e Delta G-TTG).

4.3.4 porcentagem entre o aumento da glicemia no teste de sobrecarga com lactose (Delta G-TTL) e o mesmo aumento no teste de sobrecarga com monossacarídeos (Delta G-TTGG).

Nos 69 casos em que se realizaram os testes de sobrecarga com lactose e com monossacarídeos foi calculada a porcentagem entre os aumentos da glicemia nos dois testes (% Delta G-TTG / Delta.G-TTGG) (CUATRECASAS *et al.*, 1965; COOK & DAHLQVIST, 1968; GUDMAND-HOYER & JARNUM, 1968; GUDMAND-HOYER *et al.*, 1978).

4.3.5. Correlação entre o aumento da glicemia no teste de sobrecarga com lactose (Delta G -TTL) e a porcentagem entre o aumento da glicemia nos testes de sobrecarga com lactose e com monossacarídeos (% Delta G - TTL / Delta G - TTGG).

Foi estudada a correlação entre o aumento da glicemia no teste de sobrecarga com lactose (DELTA G-TTL) e a porcentagem entre o aumento da glicemia nos testes de sobrecarga com lactose e com

monossacarídeos (% Delta G- TTL / Delta G- TTGG) (DAHLQVIST & BORGSTROM, 1961; GUDMAND-HOYER & JARNUM, 1968; GUDMAND-HOYER *et al.*, 1978).

4.3.6. Associação entre os dados pesquisados

Foram feitas as associações entre todos os dados pesquisados:

4.4. Métodos estatísticos

Para investigar a existência de associação entre os diversos itens pesquisados foi feito o cálculo do X^2 em tabelas 2x2.

Para verificar se dados emparelhados eram ou não iguais entre si foi utilizado o teste t a fim de verificar se a média das diferenças entre os dados emparelhados diferia ou não significativamente de zero.

Para investigar a correlação de pares ordenados foi estimado o coeficiente de correlação. *

Em todos os testes estatísticos o nível de significância (alfa) adotado foi sempre de 5% (alfa = 0,05).

5. RESULTADOS

As [tabelas 5.1](#), [5.2](#), e [5.3](#) apresentam os resultados da anamnese e dos testes de sobrecarga com lactose e com monossacarídeos realizados em 80 indivíduos sadios: 40 caucasóides ([tabela 5.1](#)), 20 mongolóides ([tabela 5.2](#)) e 20 negróides ([tabela 5.3](#)).

5.1. Prevalência da malabsorção de lactose do adulto.

Pelo teste de sobrecarga com lactose, foi verificado que:

- 100% (20 de 20) dos mongolóides,
- 85% (17 de 20) dos negróides
- e 50% (20 de 40) dos caucasóides

apresentaram malabsorção de lactose do adulto, diagnosticada pela curva glicêmica plana no teste de sobrecarga com lactose ($\Delta G - TTL < 20 \text{ mg\%}$) ([Tabela 5.4](#)).

5.2. Questionário sobre ingestão de leite e intolerância ao leite.

5.2.1. Consumo de leite

Quanto ao consumo de leite,

- 30% (12 de 40) dos caucasóides,
- 70% (14 de 20) dos mongolóides
- e 50% (10 de 20) dos negróides

costumavam beber um copo ou menos de leite por dia, ou seja, tinham baixo consumo de leite ([Tabela 5.4](#)).

5.2.2. Intolerância ao leite

No concernente à história de intolerância ao leite,

- 12% (4 de 34) dos caucasóides,
- 50% (7 de 14) dos mongolóides
- e 37,5% (6 de 16) dos negróides

informaram ter notado uma associação entre a ingestão de leite e algum sintoma gastrointestinal ([Tabela 5.4](#)).

5.3. Testes de sobrecarga com hidratos de carbono

5.3.1. Técnica do exame

Nos 92 testes de sobrecarga com hidratos de carbono em que houve aumento da glicemia, o pico se deu aos 20 minutos em 69 vezes (75%) e aos 40 minutos em 23 (25%).

Em nenhum teste houve pico da glicemia aos 60 minutos.

5.3.1.1. Dosagem da glicemia

Os resultados da dosagem duplamente cega da glicemia em 40 amostras de sangue, estão na [tabela 5.5.](#), onde foi aplicado teste t para os dados emparelhados.

A média das diferenças intrapares não pôde ser considerada significativamente diferente de zero.

5.3.1.2. Intolerância aos hidratos de carbono

No teste de sobrecarga com 50g de lactose,

47,5% (19 de 40) dos caucasóides,

100% (20 de 20) dos mongolóides

e 75% (15 de 20) dos negróides

apresentaram diarreia e/ou cólica e/ou meteorismo ([Tabela 5.4.](#)).

Com exceção de um indivíduo (nº 29 - [Tabela 5.1.](#)), que não apresentava malabsorção de lactose todos os outros com intolerância à lactose eram portadores da condição.

No teste de sobrecarga com monossacarídeos nenhum indivíduo referiu sintomas ou diarreia.

5.3.1.3. Análise bioquímica das fezes

Após a ingestão de 50g de lactose, somente os 57 indivíduos com curva glicêmica plana apresentaram dados bioquímicos positivos nas fezes, os quais estão resumidos na [tabela 5.6.](#) e no [gráfico 5.1.](#)

Nesses indivíduos, o pH fecal foi menor ou igual a cinco, entre uma e doze horas após a ingestão do dissacarídeo, em

29% (5 de 17) dos caucasóides

32% (6 de 19) dos mongolóides

e nenhum negróide.

As substâncias redutoras pesquisadas nas fezes apresentaram-se em concentração maior ou igual a 0,5%, entre 40 minutos e 13 horas após a ingestão do dissacarídeo, em

29% (5 de 17) dos caucasóides,

74% (14 de 19) dos mongolóides

e 44% (7 de 16) dos negróides.

A glicose nas fezes foi detectável com glicofita, entre 40 minutos e 13 horas após a ingestão do dissacarídeo, em

6% (1 de 17) dos caucasóides,

53% (10 de 19) dos mongolóides

e 25% (4 de 16) dos negróides.

Em nenhum teste de sobrecarga com monossacarídeos a análise bioquímica das fezes apresentou dados positivos.

5.3.2. Diagnóstico de malabsorção de lactose

Os aumentos da glicemia no teste de sobrecarga com lactose (delta G-TTL), nos 80 indivíduos estudados, foram distribuídos em classes na [tabela 5.7](#).

Os dados da [tabela 5.7](#), foram colocados num polígono de frequência representados graficamente no [gráfico 5.2](#), cuja distribuição foi aproximadamente bimodal com antimoda em 19 mg%. Esta separou 71% dos indivíduos com malabsorção de lactose e 29% sem a condição.

5.3.3. Teste de sobrecarga com monossacarídeos

5.3.3.1. Comparação entre os aumentos da glicemia no teste de sobrecarga com monossacarídeos.

Os aumentos máximos da glicemia nos dois testes de sobrecarga com monossacarídeos realizados em oito indivíduos sem diabetes se apresentam na [tabela 5.8](#).

O teste t aplicado para as diferenças intrapares mostrou que a média dessas diferenças não diferiu estatisticamente de zero.

A partir daqui, delta G-TTGG e delta G-TTG foram utilizados indiferentemente.

5.3.3.2. Aumento da glicemia no teste de sobrecarga com monossacarídeos.

Os aumentos da glicemia no teste de sobrecarga com monossacarídeos (delta G-TTGG) foram sempre maiores que 20 mg% e foram importantes distribuídos em classes na [tabela 5.9](#).

Os dados da [tabela 5.9](#), foram colocados em um polígono de frequência ([Gráfico 5.3](#)) onde a distribuição não foi bimodal e os valores mínimo e máximo foram, respectivamente, 20 e 100 mg%.

5.3.4. Porcentagem entre os aumentos da glicemia nos testes de sobrecarga com lactose e com monossacarídeos (% Delta G-TTL/Delta G-TTGG).

Os dados da porcentagem entre o aumento da glicemia no teste de sobrecarga com lactose (DELTA G-TTL) e o mesmo no teste de sobrecarga com monossacarídeos (DELTA G-TTGG) foram distribuídos em classes na [tabela 5.10](#).

Os dados da [tabela 5.10](#), foram colocados em um polígono de frequência ([Gráfico 5.4](#)) e a distribuição sugeriu uma antimoda em 65% DELTA G-TTL/DELTA G-TTGG.

5.3.5. Relação entre o aumento da glicemia no teste de sobrecarga com lactose (Delta G-TTL) e a porcentagem entre os aumentos da glicemia nos testes de sobrecarga com lactose e com monossacarídeos (% Delta G-TTL/Delta G-TTGG).

Os aumentos da glicemia no teste de sobrecarga com lactose (delta G-TTL) e a porcentagem entre os aumentos de glicemia nos testes de sobrecarga com lactose e com monossacarídeos (%delta G-TTL/delta G-TTGG) de 69 indivíduos saudáveis (46 com malabsorção de lactose do adulto = M e 23 sem a condição = A) foram colocados no [gráfico 5.5](#).

Foram calculados: média de delta G-TTL = 14,32

média de % delta G-TTL/delta G-TTGG = 48,87

$r = 0,91$ ($t = 17,83$; 67 G.L.; $p < 0,001$)

$X^2_{(1)} = 56,32$ ($p < 0,01$)

O coeficiente de correlação pôde ser considerado significativamente diferente de zero.

O X^2 da associação testada foi alto.

5.4. Associação entre malabsorção de lactose do adulto e os dados colhidos.

Os resultados dos testes de associação entre todos os dados testados foram resumidos na [tabela 5.11](#).

Verificou-se que em todas as associações testadas o X^2 foi alto com probabilidade menor que 5%.

6. DISCUSSÃO

6.1. Seleção dos indivíduos participantes.

O objetivo é selecionar criteriosamente os indivíduos foi o de se excluir causas de deficiências secundárias de lactase e de resultados falsos no teste de sobrecarga com lactose.

Foram utilizados alunos e funcionários da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, por serem indivíduos que teriam maior probabilidade de participar voluntariamente da pesquisa, além do que, entre eles, encontramos representantes dos três grandes grupos raciais humanos (caucasóides, negróides e mongolóides) em boas condições de higiene.

O estado nutricional destes indivíduos foi avaliado pela anamnese, exame físico, nível de hemoglobina e de albumina sérica. Estes critérios foram semelhantes aos utilizados por WEHBA (1976).

Para a exclusão de possíveis causas de malabsorção secundária de lactose foi feito questionário a respeito da ingestão de drogas. Nenhum dos indivíduos ingeria drogas citadas como possíveis causadoras de deficiência secundária de lactase. Somente foram incluídas nas amostras algumas mulheres que já haviam tomado pílulas anticoncepcionais, mas não o faziam há pelo menos um ano, critério este mais rígido que o de WATSON & MURRAY (1966), que sugeriram cinco meses de abstinência das mesmas.

Das parasitoses intestinais, foram excluídos somente os portadores daquelas que poderiam causar deficiência secundária de lactase (HOSKINS *et al.*, 1967; HALSTED *et al.*, 1969; BERLINGERIO *et al.*, 1977; HARTONG *et al.*, 1979; GAON *et al.*, 1980a). Oito indivíduos portadores de *Endolimax nana* e/ou *Trichuris trichiura* foram incluídos.

6.2. Validade e confiabilidade no diagnóstico pelo teste de sobrecarga com hidratos de carbono.

Foi escolhido o aumento da glicemia no teste de sobrecarga com lactose para o diagnóstico de malabsorção de lactose por ser método simples e útil em pesquisas epidemiológicas (WEHBA, 1976; DAHLQVIST, 1977; LISKER, 1977; LEBENTHAL, 1979), e também por haver alta correlação entre este teste e a atividade lactase (GUDMAND-HOYER & JARNUM, 1968; COOK *et al.*, 1973).

6.2.1. Técnica do exame

6.2.1.1. Dose e diluição do hidrato de carbono

No teste de sobrecarga com hidratos de carbono utilizou-se dose fixa tendo em vista que TREVES (apud GRAY, 1942) afirmou que o comprimento do intestino não depende do peso, tamanho ou idade. Mesmo em crianças, o tamanho do intestino é mais ou menos constante dentro de uma faixa de estatura (SIEBERT, 1980).

A dose de 50g de lactose utilizada neste trabalho foi a mesma sugerida por NEWCOMER & MCGILL (1966a), que verificaram que ela é suficiente para separar os indivíduos com e sem deficiência de lactase, o que foi confirmado quando se verificou que a população aqui estudada se

distribui bimodalmente quanto ao aumento máximo da glicemia no teste de sobrecarga com 50g de lactose ([Gráfico 5.2.](#)).

No teste de tolerância com monossacarídeos foi utilizada dose de 25g de glicose e 25g de galactose (TTGG) por ser esta a composição de monossacarídeos de 50g de lactose. Nos 22 casos em que, por falta de galactose não foi possível realizar esta prova, foi utilizada a dose de 50g de glicose (TTG) por manter o mesmo volume e a mesma osmolaridade. Com isso, a velocidade do esvaziamento gástrico seria a mesma (WELSH & HALL, 1977) * evitando diminuindo, portanto, uma possível causa de erro.

A diluição do hidrato de carbono a 10% foi utilizada por ser a mais perto da isotônica que é 9,6% (HAEMMERLI *et al.*, 1965).

6.2.1.2. Colheita de sangue nos testes de sobrecarga

No teste de sobrecarga com lactose, vários autores preconizam colheita de sangue, para verificação do aumento da glicemia, somente em jejum e aos 30 (WEHBA *et al.*, 1977c), ou 40 (ISOKOSKI *et al.*, 1972) ou 45 (STEPHENSON & LATHAN, 1975b) minutos após a ingestão do dissacarídeo.

Apesar disto, nos testes de sobrecarga com hidratos de carbono deste trabalho, foram feitas colheitas de sangue em jejum, aos 20, aos 40 e aos 60 minutos após a ingestão do açúcar. Verificou-se que, nos 92 testes em que houve aumento da glicemia, o pico se deu aos 20 minutos em 69 deles e aos 40 minutos em 23. Aos 60 minutos todos já haviam baixado a glicemia.

Ficou claro que as colheitas aos 20 e aos 40 minutos após a sobrecarga com hidratos de carbono são necessárias para a verificação do aumento da glicemia, enquanto a colheita aos 60 minutos pode ser dispensada.

6.2.1.3. Método da dosagem da glicemia

Como a dosagem da glicemia era importante no diagnóstico da malabsorção de lactose, a mesma foi dosada dupla e cegamente por 40 vezes ([Tabela 5.5.](#)) pelo método da ortotoluidina (COOPER & McDANIEL, 1970; TORO & ACKERMAN, 1975). Ao se aplicar o teste t para dados emparelhados, concluiu-se que as duas dosagens realizadas em cada amostra não diferiram significativamente, pois a média das diferenças intrapares não pôde ser considerada significativamente de zero.

Pôde, portanto, ser excluída alguma causa de erro na técnica de dosagem da glicemia.

6.2.1.4. Intolerância aos hidratos de carbono

Os indivíduos foram considerados intolerantes à lactose quando apresentavam algum sintoma e/ou diarreia após o teste de sobrecarga com lactose, mas não no teste de sobrecarga com monossacarídeos (GUDMAND-HOYER & JARNUM, 1968). Nenhum indivíduo apresentou intolerância aos monossacarídeos.

Como pode ser verificado à [tabela 5.4.](#), 54 indivíduos apresentaram intolerância à lactose. A [tabela 5.6.](#) mostra que, de 57 indivíduos com malabsorção de lactose, 53 apresentaram intolerância à lactose. Estes dados conferem especificidade de 0,96 e sensibilidade de 0,93 à intolerância à lactose no diagnóstico de malabsorção de lactose, permitindo que se utilizem os sintomas e/ou diarreia após sobrecarga com lactose, no diagnóstico de malabsorção de lactose, como já sugeria GRAY, em 1967.

Vários autores (HAEMMERLI *et al.*, 1965; GUDMAND-HOYER & JARNUM, 1968) faziam o diagnóstico de malabsorção de lactose quando o indivíduo apresentava somente diarreia após sobrecarga com lactose. E, realmente, os dados apresentados permitiram concluir que no teste de

sobrecarga com lactose a presença de diarreia foi específica (especificidade = 1) para o diagnóstico de malabsorção de lactose apesar de ter sensibilidade de 0,84.

Pode-se concluir que, após sobrecarga com lactose, a presença de diarreia, apesar de não ser totalmente sensível, fornece o diagnóstico de malabsorção de lactose. A sensibilidade pode ser aumentada quando se utiliza a presença de cólicas e/ou meteorismo.

6.2.1.5. Análise bioquímica das fezes no teste de sobrecarga com hidratos de carbono.

Com relação aos monossacarídeos, nenhum indivíduo apresentou alguma análise bioquímica positiva nas fezes.

Nenhum indivíduo sem malabsorção de lactose apresentou qualquer análise bioquímica positiva nas fezes.

Somente os indivíduos com curva glicêmica plana tiveram algum dado bioquímico positivo nas fezes. Isto é, não houve resultados falsamente positivos, o que conferiu a estas análises a especificidade de um no diagnóstico de malabsorção de lactose.

Como pode ser verificado à [tabela 5.6](#), a sensibilidade do diagnóstico de malabsorção de lactose, através da análise bioquímica das fezes, variou de 0,21 (pH ácido) a 0,50 (presença de substâncias redutoras). Ao se utilizarem as três análises, a sensibilidade aumentou para 0,62.

É possível, portanto afirmar que no teste de sobrecarga com lactose, a presença nas fezes de pH ácido e/ou de glicose e/ou de substâncias redutoras sempre coincidiu com o diagnóstico de malabsorção de lactose sendo este mais provável quando se utilizam as três dosagens.

6.2.2. Diagnóstico da malabsorção de lactose.

O aumento da glicemia menor que 20 mg %, no teste de sobrecarga com lactose, foi utilizado para diagnóstico de malabsorção de lactose, porque a maioria dos autores (BETERNEL, 1965; WELSH, 1967; ISOKOSKI *et al.*, 1972; OLSEN, 1972; SAHI *et al.*, 1972b, 1973; SAHI, 1974a; BARBIERI & RAMOS, 1979) utilizou esse nível crítico. ISOKOSKI *et al.*, (1972) mostraram que a especificidade e a sensibilidade desse diagnóstico são altas, e GUDMAND-HOYER & JARNUM (1968) verificaram alta reprodutibilidade do aumento da glicemia no teste de sobrecarga com lactose tanto em indivíduos com malabsorção de lactose quanto em indivíduos sem esta condição.

Os aumentos da glicemia no teste de sobrecarga com lactose, nos 80 indivíduos estudados, foram colocados na [tabela 5.7](#) e no [gráfico 5.2](#), onde se verificou distribuição aproximadamente bimodal com antimoda em 19 mg %. Isso confirmou, pois, que a população pode ser dividida entre portadores de malabsorção de lactose e sem a mesma, pelo nível da glicemia respectivamente menor e maior que 19 mg %.

6.2.3. Comparação entre os aumentos d glicemia nos dois testes de sobrecarga com monossacarídeos (TTG e TTGG).

Foi criada uma dúvida: o aumento da glicemia após a ingestão de 50g de glicose (DELTA G-TTG) seria igual ao aumento após 25g de glicose e 25g de galactose (DELTA G-TTGG)? Foram, então, realizados estes dois testes em oito indivíduos sem diabetes, com intervalo de dois dias. O tamanho da amostra pôde ser pequeno porque o teste t para diferenças intrapares, que foi aplicado, é de grande sensibilidade (BEIGUELMAN, 1977).**

Os aumentos da glicemia foram comparados ([Tabela 5.8](#)), concluindo-se que não diferiam significativamente, pois a média das diferenças intrapares não pôde ser considerada

significativamente diferente de zero. Isso permitiu utilizar o aumento da glicemia após glicose (DELTA G-TTG) e após glicose e galactose (DELTA G-TTGG) indiferentemente.

A partir daqui o teste de sobrecarga com monossacarídeos foi sempre abreviado como TTGG.

*Para dados emparelhados a variabilidade deve ser próxima de zero. Quanto menos variável o tamanho da amostra pode ser menor (a sensibilidade do teste realmente depende da distribuição das variáveis).

6.2.4. Utilidade do teste de sobrecarga com monossacarídeo.

O teste de sobrecarga com monossacarídeos possibilitou a exclusão de resultados falsos ** no teste de sobrecarga com lactose.

Indivíduos diabéticos e com malabsorção de lactose poderiam ter aumento da glicemia no teste de sobrecarga com lactose, levando a resultados falsamente negativos. Eles poderiam ser excluídos, pelo teste de sobrecarga com monossacarídeos, no qual o aumento máximo da glicemia foi sempre menor que 100 mg %.

Resultados falsamente positivos no teste de sobrecarga com lactose poderiam ser dados pelos indivíduos que tivessem curva glicêmica plana por esvaziamento gástrico demorado (SHEEHY & ANDERSON, 1965; BAYLESS *et al.*, 1968) ou por malabsorção de monossacarídeos (JUSSILA *et al.*, 1970). Essas causas de erro foram excluídas porque no teste de sobrecarga com monossacarídeos ninguém apresentou curva glicêmica plana ([Tabela 5.9.](#)).

6.2.5. Porcentagem entre os aumentos da glicemia nos testes de sobrecarga com lactose e com monossacarídeos.

O aumento da glicemia nos testes de sobrecarga com monossacarídeos foi utilizado para estudo da porcentagem de absorção da lactose em relação à absorção de glicose. Alguns autores propuseram, para o diagnóstico da malabsorção de lactose, a verificação da porcentagem de absorção de lactose em relação à glicose abaixo de 40% (GUDMAND-HOYER & JARNUM, 1965; GUDMAND-HOYER *et al.*, 1978) ou de 50% (CUATRECASAS *et al.*, 1965; COOK & DAHLQVIST, 1968).

Por isto, neste trabalho, foram calculadas as porcentagens entre os aumentos da glicemia nos testes de sobrecarga com lactose e com monossacarídeos. Esta distribui a população de modo a sugerir uma antimoda em 65% ([Gráfico 5.4.](#)). Desse modo podem-se separar os indivíduos com malabsorção de lactose se essa porcentagem está abaixo de 65%.

6.2.6. Relação entre o aumento da glicemia no teste de sobrecarga com lactose e a porcentagem entre os aumentos da glicemia nos testes de sobrecarga com lactose e com monossacarídeos.

DAHLQVIST & BORGSTROM (1961), GUDMAND-HOYER & JARNUM (1968) e GUDMAND-HOYER *et al.* (1969, 1978) verificaram que há alta correlação entre o aumento da glicemia no teste de sobrecarga com lactose (DELTA G-TTL) e a porcentagem entre os aumentos da glicemia nos testes de sobrecarga com lactose e com monossacarídeos (% DELTA G-TTL / DELTA G-TTGG).

Neste trabalho houve alta correlação positiva entre o aumento da glicemia no teste de sobrecarga com lactose (DELTA G-TTL) e a porcentagem entre os aumentos da glicemia nos testes de sobrecarga com lactose e com monossacarídeos (% DELTA G-TTL / DELTA G-TTGG), pois o

coeficiente de correlação diferiu significativamente de zero (pág. 101). O teste de associação entre os dois dados resultou em χ^2 alto (pág. 101) mostrando alta associação entre eles.

No [gráfico 5.5](#), pode-se também verificar que a separação dos indivíduos com malabsorção de lactose, feita com base no aumento da glicemia menor que 20 mg % no teste de sobrecarga com lactose (DELTA G-TTL), corresponde à porcentagem de 61,5% entre os aumentos de glicemia nos testes de tolerância com lactose e com monossacarídeos. Esse nível corresponde aproximadamente** ao ponto de mínimo de inflexão da curva bimodal do [gráfico 5.4](#).

Estes resultados permitem concluir que, no diagnóstico de malabsorção de lactose, não é necessária a utilização da porcentagem de absorção de lactose em relação à de glicose, pelos aumentos da glicemia nos respectivos testes. Só o aumento da glicemia no teste de sobrecarga com lactose foi** é suficiente para o diagnóstico. ** em indivíduos sadios.

6.3. Discussão dos resultados

6.3.1. Prevalência da malabsorção de lactose do adulto na população estudada.

Como ainda não havia sido estudada a prevalência da malabsorção de lactose do adulto na população brasileira, ela o foi em 80 indivíduos neste trabalho.

Sabe-se que a afecção estudada é diferente nos diversos grupos populacionais. Como a população brasileira é formada pela grande miscigenação da população autóctone, isto é, os índios, com imigrantes dos três grandes grupos raciais, incluindo os negros que vieram como escravos (FIGUEIREDO, 1979), os indivíduos estudados foram então distribuídos nos três grandes grupos raciais que a compõem. Verificou-se que a prevalência da malabsorção de lactose do adulto variou entre 50 e 100%.

Os caucasóides, que apresentaram 50% de prevalência da afecção, estão num grupo de populações miscigenadas entre malabsorvedores e absorvedores de lactose como foi visto no [quadro 2.5](#). De fato, a população caucasóide brasileira é composta de imigrantes portugueses, os quais já são de várias origens, italianos, espanhóis, alemães, russos, austríacos, poloneses, sírios, gregos, etc., os quais têm diversas prevalências de malabsorção de lactose.

Os mongolóides estudados, que são japoneses ou brasileiros filhos de japoneses e uma chinesa, apresentaram 100% de prevalência de malabsorção de lactose, enquadrando-se no [quadro 2.4](#), de alta prevalência da condição, onde se encontram os japoneses e chineses nos países de origem e em outros países.

Os negróides estudados mostraram 85% de prevalência de malabsorção de lactose, enquadrando-se também no [quadro 2.4](#), onde estão os bantos e sudaneses. E, realmente, os negros que vieram como escravos da África foram principalmente os bantos e sudaneses (FIGUEIREDO, 1979).

6.3.2. Associação entre malabsorção de lactose e outros dados.

Como não existem referências na literatura brasileira a respeito das associações entre malabsorção de lactose, consumo de leite, história de intolerância ao leite e intolerância à lactose, nos 80 indivíduos estudados foram verificadas estas associações ([Tabela 5.11](#)).

6.3.2.1. Malabsorção de lactose X baixo consumo de leite.

O consumo de leite foi baixo em 70% do total dos mongolóides, em 50% dos negróides e em 30% dos caucasoídes ([Tabela 5.4.](#)).

Vários autores (FLATZ & ROTTHAUWE, 1971; GARZA & SCRIMSHAW, 1976; LISKER & MEZA-CALIX, 1976; NEWCOMER *et al.*, 1977a; SAHI & LAUNIALA, 1978) verificaram existir associação entre malabsorção de lactose e baixo consumo de leite. Por outro lado, alguns estudos (FLATZ & SAENGUDOM, 1969; KRETCHMER *et al.*, 1971; JOHNSON *et al.*, 1977, 1978) mostraram não haver associação entre baixo consumo de leite e casos individuais de malabsorção de lactose.

No presente trabalho houve alta associação entre malabsorção de lactose e baixo consumo de leite ([Tabela 5.11.](#)).

Isso pode ser interpretado sob o aspecto genético. Algum fator seletivo associado à alta ingestão de leite propiciou indivíduos com persistência da atividade da lactase na vida adulta (BAYLESS & ROSENSWEIG, 1966; SIMOONS, 1970; McCracken, 1971; ROSENSWEIG, 1971; NEALE, 1973) e reflete, além de cultura de cada povo, a condição biológica que incapacita os indivíduos a consumirem livremente o leite.

6.3.2.2. Malabsorção de lactose X história de intolerância ao leite.

Na população estudada, 12% dos caucasoídes, 50% dos mongolóides e 37,5% dos negróides contavam história de intolerância ao leite ([Tabela 5.4.](#)).

Vários autores (GUDMAND-HOYER & JARNUM, 1968; BAYLESS *et al.*, 1975a; NEWCOMER *et al.*, 1977a; SAHI & LAUNIALA, 1978) verificaram a existência de associação entre malabsorção de lactose e história de intolerância ao leite. Neste trabalho também, esta associação foi alta ([Tabela 5.11.](#)).

BRYANT *et al.*, (1970) deram valor à história de intolerância ao leite no diagnóstico de malabsorção de lactose. Alguns autores (BAYLESS *et al.*, 1975a) mostraram que nenhum indivíduo sem malabsorção de lactose apresenta história de intolerância ao leite, enquanto outros (NEWCOMER *et al.*, 1977a) verificaram que alguns indivíduos sem malabsorção de lactose apresentam sintomas com leite.

Neste trabalho, a especificidade da história de intolerância ao leite no diagnóstico da malabsorção de lactose foi alta, (0,95), embora a sensibilidade tenha sido de somente 0,38.

Isso permite concluir que a história de intolerância ao leite pode sugerir malabsorção de lactose, embora sua ausência não seja suficiente para excluir a condição citada.

6.3.2.3. Malabsorção de lactose X intolerância à lactose.

A [tabela 5.6.](#) e o [gráfico 5.1.](#) mostram que no total dos indivíduos com malabsorção de lactose, a diarreia foi mais frequente (84%) que a sintomatologia gastrointestinal (75%) após a sobrecarga com lactose, sendo que a consideração de um ou outro dado aumentou a porcentagem para 93%.

Grande parte dos autores (FRIELDLAND, 1965; PETERNEL, 1965; HUANG & BAYLESS, 1968; BRYANT *et al.*, 1970; FLATZ & ROTTHAUWE, 1971; LEICHTER, 1971; BEDINE & BAYLESS, 1973; NEWCOMER *et al.*, 1977a; LACASSIE *et al.*, 1978; LISKER & AGUILAR, 1978) mostraram que há alta associação entre malabsorção de lactose e intolerância à lactose, sendo que a maioria dos indivíduos com malabsorção de lactose apresenta sintomas após a ingestão desse dissacarídeo.

Também está demonstrado que os indivíduos sem malabsorção de lactose não apresentam intolerância à lactose (PETERNEL, 1965). Entretanto, alguns trabalhos (PROTEIN ADVISORY

GROUP OF THE UNITED NATIONS, 1972) mostraram que a maioria dos indivíduos com malabsorção de lactose não apresenta intolerância à lactose.

Neste trabalho constatou-se alta associação entre malabsorção de lactose e intolerância à lactose ([Tabela 5.11.](#)), permitindo até que se faça o diagnóstico de malabsorção de lactose pela intolerância à lactose como foi discutido à página 107.

6.3.2.4. Malabsorção de lactose x análise bioquímica das fezes no teste de sobrecarga com lactose.

Houve alta associação entre malabsorção de lactose e as três análises bioquímicas testadas nas fezes ([Tabela 5.11.](#)), fato já verificado por vários autores (NEWCOMER & MCGILL, 1966b; AXTON, 1974; NEWCOMER *et al.*, 1975; ANDERSON, 1977). Os dados permitem que se faça o diagnóstico de malabsorção de lactose quando essas análises estão positivas, como foi discutido previamente.

6.4. Perspectivas para futuros estudos.

Após a discussão verifica-se que existem ainda várias perguntas a serem respondidas:

- 1) Em que idade ocorre a queda da atividade da lactase na população brasileira?
- 2) Qual a quantidade de leite que é tolerada por indivíduos com malabsorção de lactose? Há rejeição ao leite por estes indivíduos?
- 3) Quais as parasitoses que alteram a atividade da lactase? E após a cura da parasitose, a atividade da lactase retorna a níveis altos?
- 4) A desnutrição altera a atividade da lactase? E após a recuperação nutricional a atividade da lactase retorna a níveis altos?
- 5) A ingestão de leite por indivíduos com malabsorção de lactose pode piorar a diarreia e/ou a desnutrição?
- 6) Existe associação entre osteoporose e malabsorção de lactose na população brasileira?

7. CONCLUSÕES

7.1. A prevalência da malabsorção de lactose do adulto na população brasileira estudada atingiu:

50% dos caucasóides

85% dos negróides

100% dos mongolóides

7.2. Para o diagnóstico de malabsorção de lactose, os dados importantes do teste de sobrecarga com lactose foram:

sobrecarga de 50g de lactose

colheita de sangue para dosagem de glicemia:

em jejum, aos 20 e aos 40 minutos

o diagnóstico de malabsorção de lactose foi feito quando o aumento máximo da glicemia foi menor que 20 mg % em relação ao jejum.

a intolerância à lactose, principalmente quando houve diarreia, auxiliou no diagnóstico.

a análise bioquímica das fezes (pH, glicose e substâncias redutoras) apesar de ser pouco sensível, foi específica para o diagnóstico de malabsorção de lactose. ** dosagem 1 a 13 horas após.

a porcentagem de absorção de lactose em relação à glicose, pelos aumentos da glicemia nos respectivos testes de sobrecarga, pode ser utilizada no diagnóstico de malabsorção de lactose e está altamente correlacionada com o aumento da glicemia no teste de sobrecarga com lactose.

7.3. Houve alta associação entre malabsorção de lactose do adulto e

- consumo baixo de leite
- história de intolerância ao leite
- intolerância à lactose.

8. RESUMO

A deficiência de hidrólise da lactose no intestino do adulto é uma situação normal dos mamíferos (malabsorção de lactose do adulto), e resulta de uma redução da atividade da lactase intestinal após o desmame. Existem populações humanas que têm alta prevalência de indivíduos capazes de digerir a lactose na vida adulta, os quais herdaram essa característica por transmissão autossômica dominante monogênica. Esses povos têm uma longa tradição de ingerir leite e devem ser resultados de alguns milênios de seleção a favor de um gene mutante do referido gene que determinaria a capacidade de digerir a lactose na vida adulta.

Em uma amostra da população brasileira (80 indivíduos saudáveis sem outra causa de deficiência secundária de lactase) foram pesquisados o consumo de leite, a história de intolerância ao leite e o teste de sobrecarga com lactose. O diagnóstico de malabsorção de lactose foi feito quando o aumento da glicemia após 50g de lactose a 10% foi menor que 20 mg %. Em 69 deles foi realizado teste de sobrecarga com monossacarídeos (50g de glicose ou 25g de glicose e 25g de galactose).

A prevalência de malabsorção de lactose do adulto foi 50% nos 40 caucasóides, 100% nos 20 mongolóides e 85% nos 20 negróides, sendo 71% no total dos 80 indivíduos estudados. E houve associação entre a afecção e os seguintes dados: história de intolerância ao leite, pequeno consumo de leite, intolerância à lactose (cólicas e/ou meteorismo e/ou diarreia), pH fecal ácido, presença de glicose e substâncias redutoras nas fezes.

Esses resultados sugerem várias implicações diagnósticas e clínicas que foram discutidas no texto.

9. SUMMARY

Adult type lactose malabsorption is the normal state among mammals, and is due to a decrease of jejunal lactase activity after weaning. However, there are some populations with high prevalence of adults who exhibit persistence of lactase activity, and are, therefore, able to digest lactose.

These people inherited this trait by autosomal dominant monogenic transmission. There are great differences in the frequency of the gene responsible for this trait around the world, which could be explained on the basis of evolutionary selection factors associated with high milk consumption, which must have exerted some influence for thousands of years.

Milk consumption, history of milk intolerance and lactose tolerance tests were investigated in a Brazilian population sample. This sample was composed of 80 healthy individuals without any secondary lactase deficiency (40 Caucasoids, 20 Negroids and 20 Mongoloids), 69 of whom were submitted to a monosaccharide loading test (50g of glucose or 25 g of glucose plus 25 g of galactose). Lactose malabsorption was diagnosed when glycemia increased less than 20mg% after the ingestion of 50 g of lactose at 10%.

If allowance is made to the small sample studied, the prevalence of lactose malabsorption of the adult type may be estimated as 50% among Caucasoids, 85% among Negroids and 100% among Mongoloids.

Lactose malabsorption was significantly associated with milk intolerance, small milk consumption, lactose intolerance (cramps, meteorism or diarrhea), fecal acid pH, and glucose and reducing substances in the feces.

The diagnostic and clinical implications of the data have been discussed in the present work.

10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABDO-BASSOLS,F.; LIFSHITZ,F.; CASTILHO,E.D. DEL & MARTINEZ-GARZA,V. Transient lactose intolerance in premature infants. *Pediatrics*, 48: 816-821, 1971.
- ADAMS,T.H. & NORMAN,A.W. Studies on the mechanism of action of calciferol. I. Basic parameters of vitamin D-mediated calcium transport. *J.Biol.Chem.*, 245: 4421-4431, 1970.
- AHMED,H.F. Irritable-bowel syndrome with lactose intolerance. *Lancet*, 2: 319-320, 1975.
- ALFORD,S.C. Lactose intolerance in Asians. *Nature*, 221: 562-563, 1969.
- ALHAVA,E.M.; JUSSILA,J.; KARJALAINEN,P. & VUOJOLAHTI,P. Lactose malabsorption and bone mineral content. *Acta.Med.Scand.*, 201: 281-283, 1977.
- ALMY,T.P. Evolution, lactase levels, and global hunger (editorial). *N.Engl.J.Med.*, 292: 1183-1184, 1975.
- ALPERS,D.H. Separation and isolation of rat and human intestinal beta -galactosidases. *J.Biol.Chem.*, 224: 1238-1969.
- ALZATE,H.; GONZÁLEZ,H. & GUSMÁN,J. Lactose intolerance in South American Indians. *Am.J.Clin.Nutr.*, 22: 122-123, 1969.
- AMENT,M.E.; SHIMODA,S.S.; SAUNDERS,D.R. & RUBIN,C.E. Pathogenesis of steatorrhea in three cases of small intestinal stasis syndrome. *Gastroenterology*, 63: 728-747, 1972.
- AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, Committee on Nutrition. The practical significance of lactose intolerance in children. *Pediatrics*, 62: 240-245, 1978.
- AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, Committee on Nutrition. Should milk drinking by children be discouraged? *Pediatrics*, 53: 576-582, 1974.
- ANDERSON,C.M. Weight-gain inhibition by lactose (letter). *Lancet*, 1: 954-955, 1977.
- ANH, N.T.; THUC, T.K. & WELSH,J.D. Lactose malabsorption in adult Vietnamese. *Am.J.Clin.Nutr.*, 30: 468-469, 1977.
- ANTONOWICZ,I.; LEBENTHAL,E. & SHWACHMAN,H. Disaccharidase activities in small intestinal mucosa in patients with cystic fibrosis. *J.Pediatr.*, 92: 214-219, 1978.
- ANTONOWICZ,I.; & LEBENTHAL,E. Developmental pattern of small intestinal enterokinase and disaccharidase activities in the human fetus. *Gastroenterology*, 72: 1299-1303, 1977.
- ANTONOWICZ,I.; ISHIDA,S.; KHAW,K.-T. & SHWACHMAN,H. Effect of tissue preparation on determinations of disaccharidase activities in intestinal mucosa. *Pediatrics*, 45: 104-106, 1970.
- ANTTONEN,V.-M.; ISOKOSKI,M.; JUSSILA,J.; PENTTILA,I. & SAHL,T. Serum lipids in lactose malabsorption (abstract). *Scand.J.Clin.Lab.Invest.* 27(Suppl.116): 40, 1971.
- ARMBRECHT,H.J. & WASSERMAN,R.H. Enhancement of Ca uptake by lactose in the rat small intestine. *J.Nutr.*, 106: 1265-1271, 1976.
- AROLA,H. & TAMM,A. Metabolism of lactose in the human body. *Scand..J.Gastroenterol*, 29: (Suppl.202), 21-25, 1994.
- AROLA,H. Diagnosis of hypolactasia and lactose malabsorption. *Scand.J.Gastroenterol*, 29: (Suppl.202), 26-35, 1994.
- ARVANITAKIS,C.; CHEN,G.-H.; FOLCROFT,J. & KLOTZ,A.P. Lactase -deficiency - a comparative study of diagnostic methods. *Am.J.Clin.Nutr.*, 30: 1597-1602, 1977.
- ASP,N.-G. Human small-intestinal beta-galactosidases; separation and characterization of three forms of an acid beta-galactosidase. *Biochem.J.*, 121: 299-308, 1971.
- ASP,N.-G. & DAHLQVIST,A. Intestinal beta-galactosidases in adult low activity and in congenital lactase deficiency. *Enzyme*, 18: 84-102, 1974.
- ASP,N.-G.; GUDMAND-HOYER,E. & ANDERSEN,B. Mucosal enzyme activities in the functioning intestine one and six months after jejunio-ileal by-pass; operation for obesity. *Scand.J.Gastroenterol.*, 14: 469-473, 1979(a).
- ASP,N.-G.; BERG,N.-O.; DAHLQVIST,A.; GUDMAND-HOYER,E.; JARNUM,S. & McNAIR,A. Intestinal disaccharidases in Greenland Eskimos. *Scand.J.Gastroenterol.*, 10: 513-519, 1975(a).
- ASP,N.-G.; DAHLQVIST,A. & KOLDOUSKY,O. Human small-intestinal beta-galactosidases; separation and characterization of one lactase and one hetero-beta-galactosidases. *Biochem.J.*, 114: 351-359, 1969.

- ASP,N.-G.; GUDMAND-HOYER,E.; ANDERSEN,B. & BERG,N.-O. Enzymes activities and morphological appearance in functioning and excluded segments of the small intestine after shunt operation for obesity. *Gut*, 20: 553-558, 1979(b).
- ASP,N.-G.; GUDMAND-HOYER,E.; ANDERSEN,B.; BERG,N.-O. & DAHLQVIST,A. Distribution of disaccharidases, alkaline phosphatase, and some intracellular enzymes along the human small intestine. *Scand.J.Gastroenterol*, 10: 647-651, 1975(b).
- AURICCHIO,S.; RUBINO,A. & MURSET,G. Intestinal glycosidases activities in the human embryo, fetus and newborn. *Pediatrics*, 35: 944-954, 1965.
- AURICCHIO,S.; RUBINO,A.; LANDOLT,M.; SEMENZA,G. & PRADER,A. Isolated intestinal lactase deficiency in the adult. *Lancet*, 2: 324-326, 1963(b).
- AURICCHIO,S.; RUBINO,A.; TOSI,R.; SEMENZA,G.; LANDOLT,M.; KISTLER,H. & PRADER,A. Disaccharidases activities in human intestinal mucosa. *Enzymol.Biol.Clin.*, 3: 193-208, 1963(a).
- AXON,A.T.R. & CREAMER,B. The excretion characteristics of various sugars. *Gut*, 16: 99-104, 1975.
- AXTON, J.H.M. A intolerância intestinal aos glicídios na criança (resumo). *An. Nestlé*, 93:22-23, 1974.
- BAIN,H.W. Chronic vague abdominal pain in children. *Pediatr.Clin.North.Am.*, 21: 991-1000, 1974.
- BAMPOE,V.; LOBLEY,R.W.; SAPSFORD,R.J.; SHINER,M. & HOLMES,R. Human brush-border enzymes and non-pathogenic enteric bacteria (abstract). *Gastroenterology*, 78: 1135, 1980.
- BAMPOE,V.; SAPSFORD,R.; AVIGAD,S. & SHINER,M. Human small intestinal bacteria can destroy Lactase (abstract). *Gastroenterology*, 76: 1093, 1979.
- BARBIERI,D. & RAMOS,I.G. O tubo digestivo da criança desnutrida. *Clin.Pediatr.*(São Paulo), 3: 10-17, 1979.
- BARBIERI,D.; LIBERATORE,R. del R. & DUARTE,C.C. Atividade dissacaridásica no diabete infanto-juvenil. *Pediatrics* (São Paulo), 1: 159-163, 1979.
- BARNES,G.L. & TOWNLEY,R.R.W. Duodenal mucosa damage in 31 infants with gastroenteritis. *Arch.Dis.Child.*, 48: 343-349, 1973.
- BARR,R.G.; LEVINE,M.D. & WATKINS,J.B. Recurrent abdominal pain of childhood due to lactose intolerance; a prospective study. *N.Engl.J.Med.*, 300: 1449-1452, 1979.
- BARRIE,H. Lactose malabsorption. *Dev.Med.Child.Neurol.*, 19: 402-403, 1977.
- BARTHOLOMEW,C. & PONG,O.Y. Lactose intolerance in East Indians of Trinidad. *Trop.Geogr.Med.*, 28: 336-338,1976.
- BAYLESS,T.M. & CHRISTOPHER,N.L. Disaccharidase deficiency. *Am.J.Clin.Nutr.*, 22: 181-190, 1969.
- BAYLESS,T.M. & HUANG,S.S. Recurrent abdominal pain due to milk and lactose intolerance in school-aged children. *Pediatrics*, 47: 1029-1032, 1971.
- BAYLESS,T.M. & PAIGE,D.M. Lactose tolerance by lactose-malabsorbing Indians (editorial). *Gastroenterology*, 74: 153, 1978.
- BAYLESS,T.M. & PAIGE,D.M. Consequences of lactose malabsorption: breath hydrogen excretion after milk ingestion (abstract). *Gastroenterology*, 76: 1097, 1979
- BAYLESS,T.M. Disaccharidase deficiency. *J.Am.Diet.Assoc.*, 60: 478-482, 1972.
- BAYLESS,T.M. Junior, why didn't you drink your milk? *Gastroenterology*, 60: 479-480, 1971.
- BAYLESS,T.M. & ROSENSWEIG,N.S. A racial difference in incidence of lactose deficiency; a survey of milk intolerance and lactase deficiency in healthy adult males. *J.A.M.A.*, 197: 968-972, 1966.
- BAYLESS,T.M. & ROSENSWEIG,N.S. A racial difference in incidence of lactose deficiency; a survey of milk intolerance and lactase deficiency in healthy adult males. *J.A.M.A.*, 197: 968-972, 1966.
- BAYLESS,T.M.; CHRISTOPHER,N.L. & BOYER,S.H. Autosomal recessive inheritance of intestinal lactase deficiency: evidence from ethnic differences (abstract). *J.Clin.Invest.*, 48: 6a, 1969.
- BAYLESS,T.M.; ROSENSWEIG,N.S.; CHRISTOPHER,N.L. & HUANG,S.-S. Milk intolerance and lactose tolerance tests. *Gastroenterology*, 54: 475-477, 1968.
- BAYLESS,T.M.; ROSENSWEIG,N.S.; CHRISTOPHER,N.L. & HUANG,S.-S. Milk intolerance and lactose tolerance tests. *Gastroenterology*, 54: 475-477, 1968.
- BAYLESS,T.M.; ROTHFELD,B.; MASSA,C.; WISE,L.; PAIGE,D.M. & BEDINE,M.S. Lactose and milk intolerance: clinical implications. *N.Engl.J.Med.*, 292: 1156-1159, 1975(a).
- BAYLESS,T.M.; ROTHFELD,B.; MASSA,C.; WISE,L.; PAIGE,D.M. & BEDINE,M.S. Lactose and milk intolerance: clinical implications. *N.Engl.J.Med.*, 292: 1156-1159, 1975(a).

- BAYLESS,T.M.; PAIGE,D.M. & FERRY,G.D. Lactose intolerance and milk drinking habits (editorial). Gastroenterology, 60: 605-608, 1971.
- BAYLESS,T.M.; PAIGE,D.M.; ROTHFELD,B. & HUANG,S.-S. Lactose tolerance in children (reply). N.Engl.J.Med., 293: 306, 1975(b).
- BECK,I.T. & DINDA,P.K. Effect of ethanol (eth) on glucose uptake by purified brush border membrane of hamster jejunum (abstract). Gastroenterology, 76: 1097, 1979.
- BEDINE,M.S. & BAYLESS,T.M. Intolerance of small amounts of lactose by individuals with low lactase levels. Gastroenterology, 65: 735-743, 1973.
- BEDINE,M.S. & BAYLESS,T.M. Symptomatic and pathophysiologic responses to lactose in subjects with low lactase levels (abstract). Gastroenterology, 62: 721, 1972.
- BEIGUELMAN,B. Genética médica. Dinâmica dos genes nas famílias e nas populações. São Paulo, EDART, Ed. da Universidade de São Paulo, 1977. v.2., p.1-387.
- BENNETT,A. & ELEY,K.G. Intestinal pH and propulsion: an explanation of diarrhoea in lactase deficiency and laxation by lactulose. J.Pharm.Pharmacol., 28: 192-195, 1976.
- BERLINGERIO,M.R.; LICASTRO,R.; CERVETTO,J.L.; GALLARDO,F. & TOCCALINO,H. Disaccharidase activity in children with acute and chronic diarrhea (abstract). Arq.Gastroenterol. (São Paulo), 14: 232-233, 1977.
- BINDER,H.J.; GRYBOSKI,J.D.; THAYER,W.R.Jr. & SPIRO,H.M. Intolerance to milk in ulcerative colitis: a preliminary report. Am.J.Dig.Dis., 11: 858-864, 1966.
- BIRGE,S.J.,Jr.; KEUTMANN,H.T.; CUATRECASAS,P. & WHEDON,G.D. Osteoporosis, intestinal lactase deficiency and low dietary calcium intake. N.Engl.J.Med., 276: 445-448, 1967.
- BOLIN,T.D. & DAVIS,A.E. Primary lactase deficiency: genetic or acquired? Am.J.Dig.Dis., 15: 679-692, 1970.
- BOLIN,T.D. & DAVIS,A.E. Primary lactase deficiency: genetic or acquired? (letter) Gastroenterology, 62: 355-356, 1972.
- BOLIN,T.D.; McKERN,A. & DAVIS,A.E. The effect of diet on lactase activity in the rat. Gastroenterology, 60: 432-437, 1971.
- BOLIN,T.D.; MORRISON,R.M.; STEEL,J.E. & DAVIS,A.E. Lactose intolerance in Australia. Med.J.Aust., 1: 1289-1292, 1970(a).
- BOLIN,T.D.; PIROLA,R.C. & DAVIS,A.E. Adaptation of intestinal lactase in the rat. Gastroenterology, 57: 406-409, 1969.
- BOLIN,T.D.; DAVIS,A.E.; SEAH,C.S.; CHUA,K.L.; YONG,V.; KHO,K.M.; SIAK,C.L. & JACOB,E. Lactose intolerance in Singapore. Gastroenterology, 59: 76-84, 1970(b).
- BOND,J.H. & LEVITT,M.D. Quantitative measurement of lactose absorption. Gastroenterology, 70: 1058-1062, 1976.
- BOND,J.H. & LEVITT,M.D. Use of breath hydrogen (H₂) in the study of carbohydrate absorption (progress report). Am.J.Dig.Dis., 22: 379-382, 1977.
- BOND,J.H.,Jr & LEVITT,M.D. Use of pulmonary hydrogen (H₂) measurements to quantitative carbohydrate absorption. study of partially gastrectomized patients. J.Clin.Invest., 51: 1219-1225, 1972.
- BOND,J.H.; CURRIER,B.E.; BUCHWALD,H. & LEVITT,M.D. Colonic conservation on malabsorbed carbohydrate. Gastroenterology, 78: 444-447, 1980.
- BOOK,L.S.; HERBST,J.J. & JUNG,A.L. Carbohydrate malabsorption in necrotizing enterocolitis. Pediatrics, 57: 201-204, 1976.
- BOOK,L.S.; HERBST,J.J.; JUNG,A.L. & ATHERTON,S. Increased fecal reducing substances as a predictor of necrotizing enterocolitis (abstract). Clin.Res., 22: 238A, 1974.
- BORGSTROM,B.; DAHLQVIST,A.; LUNDH,G. & SJOVALL,J. Studies of intestinal digestion and absorption in the human. J.Clin.Invest., 36: 1521-1536, 1957.
- BOSE,D.P. & WELSH,J.D. Lactose malabsorption in Oklahoma in Indians. Am.J.Clin.Nutr., 26: 1320-1322, 1973.
- BOWIE,M.D. Effect of lactose-induced diarrhea on absorption of nitrogen and fat. Arch.Dis.Child., 50: 363-366, 1975.
- BOWIE,M.D.; BRINKMAN,G.L. & HANSEN,J.D.L. Diarrhea in protein-calorie malnutrition. Lancet, 2: 550-551, 1963.

- BRADFIELD,R.B.; JELLIFFE,D.B. & IFEKWUNIGWE,A. Milk intolerance and nutrition (letter). Lancet, 2: 325, 1975.
- BRANSKI,D.; LEBENTHAL,E.; FADEN,H.; HATCH,T.F. & KRASNER,J. Small intestinal epithelial brush border enzymatic changes in suckling mice infected with reovirus type 3. Pediatr.Res., 14: 803-805, 1980.
- BREVIGLIERI,J.C. Rotavírus humanos. Morfologia e patogenia. Pediatrics (São Paulo), 1: 314-318, 1979.
- BRODBECK,U. & EBNER,K.E. The sub cellular distribution of the A and B proteins of lactose synthetase in bovine and rat mammary tissue. J.Biol.Chem., 241: 5526-5532, 1966.
- BROWN,K.H.; BLACK,R.E. & PARRY,L. The effect of diarrhea on incidence of lactose malabsorption among Bangladeshi children (letter). Am.J.Clin.Nutr., 33: 2226-2227, 1980.
- BROWN,K.H.; PARRY,L.; KHATUN,M. & AHMED,Md.G. Lactose malabsorption in Bangladeshi village children: relation with age, history of recent diarrhea, nutritional status, and breast-feeding. Am.J.Clin.Nutr., 32: 1962-1069, 1979.
- BRUETON,M.J.; REGUSCIA,A. & ANDERSON,C.M. Nutritional deprivation during protracted diarrhoea after acute gastroenteritis (letter). Arch.Dis.Child., 51: 989-990, 1976.
- BRYANT,G.D.; CHU,Y.K. & LOVITT,R. Incidence and etiology of lactose intolerance. Med.J.Aust., 1: 1285-1888, 1970.
- BURBIGE,E.J. & CHIN,C.K. Effect of methotrexate on rat jejunal morphology and disaccharidases (abstract). Gastroenterology, 76: 1108, 1979.
- BUSK,H.E.; DAHLERUP,B.; LYTZEN,T.; BLINDER,V. & GUDMAND-HOYER,E. The incidence of lactose malabsorption in ulcerative colitis. Scand.J.Gastroenterol., 10: 263-265, 1975.
- CADY,A.B.; RHODES,J.B.; LITTMAN,A. & CRANE,R.K. Significance of lactase deficit in ulcerative colitis. J.Lab.Clin.Med., 70: 279-286, 1967.
- CAIN,G.D.; MOORE,P.O.,Jr.; PATTERSON,M. & McELVEEN,M.A. The stimulation of lactase by feeding lactose. Scand.J.Gastroenterol., 4: 545-550, 1969.
- CAIN,G.D.; REINER,E.B.; & PATTERSON,M. Effects of neomycin on disaccharidase activity of the small bowel. Arch.Intern.Med., 122: 311-314, 1968.
- CALDERON-VIACAVAL,L.; CAZORLA-TALLERIA,A. & LEON-BARÚA,R. Incidence de malabsorption de lactosa en jóvenes peruanos sanos. Acta.Gastroenterol.Lactinoam., 3: 11-16, 1971.
- CALLOWAY,D.H. & CHENOWETH,W.L. Utilization of nutrients in milk-and wheat-based diets by men with adequate and reduced abilities to absorb lactose. I. Energy and nitrogen. Am.J.Clin.Nutr., 26: 939-951, 1973.
- CALLOWAY,D.H.; MURPHY,E.L. & BAUER,D. Determination of lactose intolerance by breath analysis. Am.J.Dig.Dis., 14: 811-815, 1969.
- CALLOWAY,D.H.; COLASITO,D.J. & MATHEWS,R.D. Gases produced by human intestinal microflora. Nature, 212: 1238-1239, 1966.
- CAMPOS,J.V.M. Diagnóstico da intolerância a açúcares na infância. Associação da medida do tempo de trânsito intestinal pelo carmim aos testes de tolerância à lactose e a glicose-galactose (editorial). Arq.Gastroenterol., 17: 31-32, 1980.
- CAMPOS,J.V.M.; FAGUNDES Neto,U.; PATRICIO,F.R.S.; WEHBA,J.; CARVALHO,A.A. & SHINER,M. Jejunal mucosa in marasmic children. Clinical, pathological, and fine structural evaluation of the effect of protein-energy malnutrition and environmental contamination. Am.J.Clin.Nutr., 32: 1575-1591, 1979.
- CAMPOS,J.V.M.; FRARE,A.C. & FAGUNDES Neto,U. Digestão e absorção de carboidratos; bases morfológicas da digestão-absorção a nível de membrana (Cadernos de pós-graduação-IBEPEGE). São Paulo, Moreira Jr. Editora Médica, 1976. vol.1, p.6-32.
- CARTER,E.; ISSELBACHER,K.J. & WALKER,W.A. Non-invasive evaluation of malabsorption in an experimental model for celiac disease: an expanding use of H2 breath testing (abstract). Pediatr.Res., 14: 497, 1980.
- CASKEY,D.A.; PAYNE-BOSE,D.; WELSH,J.D.; GEARHAT,H.L.; NANCE,M.K. & MORRISON,R.D. Effects of age on lactose malabsorption in Oklahoma native Americans as determined by breath H2 analysis. Am.J.Dig.Dis., 22: 113-116, 1977.
- CASTRO,G.A.; COPELAND,E.M.; DUDRICK,S.J. & JOHNSON,L.R. Intestinal disaccharidase and peroxidase activities in parenterally nourished rats. J.Nutr., 105: 776-781, 1975.

- CAVALI-SFORZA, L.L. Some current problems of human population genetics (analysis review). Am.J.Hum.Genet., 25: 82-104, 1973.
- CHALFIND, D. & HOLT, P.R. Lactase deficiency in ulcerative colitis, regional enteritis, and viral hepatitis. Am.J.Dig.Dis., 12: 81-87, 1967.
- CHANDRA, R.K.; PAWA, R.R. & GHAI, O.P. Sugar intolerance in malnourished infants and children. Br.Med.J., 4: 611-613, 1968.
- CHANDRASEKARAN, R.; KUMAR, V. & MOOTHY, B. Combined lactose-D-xylose tolerance test in infancy. Digestion, 14: 281-284, 1976.
- CHANDRASEKARAN, R.; KUMAR, V.; WALIA, B.N.S. & MOORTHY, B. Carbohydrate intolerance in infants with acute diarrhoea and its complications. Acta Paediatr.Scand., 64: 483-488, 1975.
- CHENG, A.H.R.; BRUNSER, O.; ESPINOZA, J.; FONES, H.L.; MONCKBERG, F.; CHICHESTER, C.O.; RAND, G. & HORIGAN, A.G. Long-term acceptance of low-lactose milk. Am.J.Clin.Nutr., 32: 1989-1993, 1979.
- CHRISTENSEN, M.F. Prevalence of lactose intolerance in children with recurrent abdominal pain (letter). Arch.Dis.Child., 53: 693, 1978.
- CHRISTOPHER, N.L. & BAYLESS, T.M. Role of the small bowel and colon in lactose-induced diarrhea. Gastroenterology, 60: 845-852, 1971.
- CHUNG, M.H. & MCGILL, D.B. Lactase deficiency in Orientals. Gastroenterology, 54: 225-228, 1968.
- CLARK, P.A. & HARLAND, W.A. Experimental malabsorption with jejunal atrophy induced by colchicine. Br.J.Exper.Pathol., 44: 520-523, 1963.
- COELLO-RAMÍREZ, P.; GUTIÉRREZ-TOPETE, G. & LIFSHITZ, F. Pneumatose intestinal e intolerância aos açúcares em lactentes diarréicos (resumo). An.Nestlé, 83: 56, 1968.
- COICM & OMS. Investigación biomédica: revisión de las normas éticas. Cron.O.M.S., 30: 393-395, 1976.
- COMMITTEE ON INTERNATIONAL NUTRITION PROGRAMS. Background information on lactose and milk intolerance. Nutr.Rev., 30: 175-176, 1972.
- CONDON, J.R.; NASSIM, J.R.; MILLARD, F.J.C.; HILBE, A. & STAINTHORPE, E.M. Calcium and phosphorus metabolism in relation to lactose tolerance. Lancet, 1: 1027-1029, 1970.
- COOK, G.C. Lactase activity in newborn and infant Baganda. Br.Med.J., 1: 527-530, 1967.
- COOK, G.C. & DAHLQVIST, A. Jejunal hetero-beta-galactosidase activities in Ugandans with lactase deficiency. Gastroenterology, 55: 328-332, 1968.
- COOK, G.C. Incidence and clinical feature of specific hypolactasia in adult man. In: BORGSTROM, B.; DAHLQVIST, A. & HAMBRAEUS, L. (eds.). Intestinal enzyme deficiencies and their nutritional implications (Symposia of the Swedish Nutrition Foundation). Uppsala, Almqvist & Wiksell, 1973. p.52-73.
- COOK, G.C. Some observations on racial lactase deficiency. Proc.R.Soc.Med., 61: 1102-1104, 1968.
- COOK, G.C. & AL-TORKI, M.T. High intestinal lactase concentrations in adult Arabs in Saudi Arabia. Br.Med.J., 3: 135-136, 1975.
- COOK, G.C. & HOWELLS, G.R. Lactosuria in the African with lactase deficiency. Am.J.Dig.Dis., 13: 634-637, 1968.
- COOK, G.C. & KAJUBI, S.K. Tribal incidence of lactase deficiency in Uganda. Lancet, 1: 725-729, 1966.
- COOK, G.C.; ASP, N.-G. & DAHLQVIST, A. Activities of brush border lactase, acid-beta-galactosidase, and hetero-beta-galactosidase in the jejunum of the Zambian African. Gastroenterology, 64: 405-410, 1973.
- COOK, G.C.; LANKIN, A. & WHITEHEAD, R.G. Absorption of lactose and its digestion products in the normal and malnourished Ugandan. Gut, 8: 622-627, 1967.
- COOPER, G.R. & McDANIEL, V. The determination of glucose by the ortho-toluidine method (filtrate and direct procedure). In: MacDONALD, R.P. (ed.). Standard methods of clinical chemistry. Detroit, Clinical Chemistry Laboratories, 1970. vol.6, p.159-170.
- COX, J.A. & ELLIOTT, T.F.G. Primary adult lactose intolerance in the Kivu Lake area: Kwanda and the Bushi. Am.J.Dig.Dis., 19: 714-724, 1974.
- CRANE, R.K. Enzymes and malabsorption: a concept of brush border membrane disease. Gastroenterology, 50: 254-262, 1966.
- CUATRECASAS, P.; LOCKWOOD, D.H. & CALDWELL, J.R. Lactase deficiency in the adult; a common occurrence. Lancet, 1: 14-18, 1965.

- DAHLQVIST,A. & BORGSTROM,B. Digestion and absorption of disaccharides in man. Biochem.J., 81: 411-419, 1961.
- DAHLQVIST,A. Assay of intestinal disaccharidases. Enzym.Biol.Clin. (Basel), 11: 52-66, 1970.
- DAHLQVIST,A. Disaccharide intolerance. J.A.M.A., 195: 225-227, 1966.
- DAHLQVIST,A. Localization of the small-intestinal disaccharidases. Am.J.Clin.Nutr., 20: 81-88, 1967.
- DAHLQVIST,A. The intestinal disaccharidases and disaccharide intolerance (editorial). Gastroenterology, 3: 694-696, 1962.
- DAHLQVIST,A. & NORDSTROM,C. The distribution of disaccharidase activities in the villi and crypts of the small-intestinal mucosa (preliminary notes). Biochim.Biopsy.Acta., 113: 624-626, 1966.
- DAHLQVIST,A. & LINDQUIST,B. Lactose intolerance and protein malnutrition (review). Acta Paediatr.Scand., 60: 488-494, 1971.
- DAHLQVIST,A. The basic aspects of the chemical background of lactase deficiency. Postgrad.Med.J., 53: (Suppl 2): 57-64, 1977.
- DAHLQVIST,A.; HAMMOND,J.B.; CRANE,R.K.; DUNPHY,J.V. & LITTMAN,A. Intestinal lactase deficiency and lactose intolerance in adults. Gastroenterology, 45: 488-491, 1963.
- DAHLQVIST,A.; LINDBERG,T.; MEEUWISSE,G. & AKERMAN,M. Intestinal dipeptidases and disaccharidases in children with malabsorption. Acta Paediatr.Scand., 59: 621-630, 1970.
- DANUS,O.; URBINA,A.M.; SORIANO,H.; GUERREIRO,P.; MACAYA,J.; CAMPOS,C. & FERNANDEZ,M.E. A intolerância à lactose na diarreia aguda do lactente. An. Nestlé, 93: 49-50, 1974.
- DAVIDSON,A.G.F. & MULLINGER,M. Reducing substances in neonatal stools detected by Clinitest. Pediatrics, 46: 632-635, 1970.
- DAVIDSON,M. Disaccharide intolerance. Pediatr.Clin.North.Am., 14: 93-107, 1967.
- DAVIS,A.E. & BOLIN,T. Lactose intolerance in Asians. Nature, 216: 1244-1245, 1967.
- DELMONT,J.; SUDAKA,P.; LOUBIERE,M.; CAMOUS,J.-P. & RAMPAL,P. Étude comparative de l'activité lactasique de la muqueuse intestinale avec le test de charge en lactose chez 119 patients. Biol.Gastroenterol. (Paris), 9: 121-128, 1976.
- DEREN,J.J.; BROITMAN,S.A. & ZANCHEK,N. Effect of diet upon intestinal disaccharidases and disaccharide absorption. J.Clin.Invest., 46: 186-195, 1967.
- DESAI,H.G. & ANTIA,F.P. Lactose load and abdominal symptoms: should milk be withdrawn from healthy subjects with low lactase levels? (letter). Gastroenterology, 64: 136-137, 1973.
- DESAI,H.G.; CHITRE,A.V. & JEEJEEBHOY,K.N. Lactose loading; a simple test for detecting intestinal lactase evaluation of different methods. Gastroenterology, 108: 177-188, 1967.
- DILL,J.E.; LEVY,M.; WELLS,R.F. & WESER,E. Lactase deficiency in Mexican-American males. Am.J.Clin.Nutr., 25: 869-870, 1972(b).
- DOBBINS,W.O., III; HERRERO,B.A. & MANSBACH,C.M. Morphologic alterations associated with neomycin-induced malabsorption. Am.J.Med.Sci., 255: 63-77, 1968.
- DONALDSON,S.S.; JUNDT,S.; RICOUR,C.; SARRAZIN,D.; LEMERLE,J. & SCHWEISGUTH,O. Radiation enteritis in children; a retrospective review, clinicopathologic correlation, and dietary management. CA., 35: 1167-1178, 1975.
- DOUWES,A.C.; COSTERKAMP,R.F.; FERNANDES,J.; LOS,T. & JONGBLOED,A.A. Sugar malabsorption in healthy neonates estimated by breath hydrogen. Arch.Dis.Child., 55: 512-515, 1980.
- DOUWES,A.C.; FERNANDES,J. & DEGENHART,H.J. Improved accuracy of lactose tolerance test in children, using expired H₂ measurement. Arch.Dis.Child., 53: 939-942, 1978.
- DUARTE,E. & OLIVEIRA,J.E.D. de. Intolerância à lactose em adultos. Rev.Bras.Pesqui.Méd.Biol., 11: 105-109, 1978.
- DUBOIS,R.S.; ROY,C.C.; FULGINITI,V.A.; MERRILL,D.A. & MURRAY,R.L. Disaccharidase deficiency in children with immunologic deficits. J.Pediatr., 76: 377-385, 1970.
- DUCHIER,J. Intolérance au lactose par déficit en lactase (revue générale). Arch.Fr.Mal.App.Dig., 63: 513-531, 1974.
- DUNCAN,I.W. & SCOTT,E.M. Lactose intolerance in Alaskan Indians and Eskimos. Am.J.Clin.Nutr., 25: 867-868, 1972.

- DUNPHY, J.V.; LITTMAN, A.; HAMMOND, J.B.; FORSTNER, G.; DAHQVIST, A. & CRANE, R.K. Intestinal lactase deficit in adults. Gastroenterology, 49: 12-21, 1965.
- DUQUE, A.F.; OSHIRO, R. & PONTES, J.F. Disaccharidase activity in the small intestine in normal adults. Contribution to methodology. Arq.Gastroenterol. (São Paulo), 14: 7-15, 1977.
- DURAND, P.; MARTINO, A.M. & LAMEDICA, G.M. Diagnosis of carbohydrate-intolerance diarrhoeas by stool chromatography (letter). Lancet, 2: 374, 1961.
- EASTHAM, E.J. & WALKER, W.A. Adverse effects of milk formula ingestion on the gastrointestinal tract; an update. Gastroenterology, 76: 365-374, 1979.
- EBBSEN, F.; EDELSTEN, D. & HERTEL, J. Gut transit time and lactose malabsorption during phototherapy. I. A study using lactose-free human nature milk. Acta Paediatr.Scand., 69: 65-68, 1980(a).
- EBBSEN, F.; EDELSTEN, D. & HERTEL, J. Gut transit time and lactose malabsorption during phototherapy. II. A study using raw milk from mothers of the infants. Acta Paediatr.Scand, 69: 69-71, 1980(b).
- EKSTROM, K.E.; BENEVENGA, N.J. & GRUMMER, R.H. Effects of diets containing dried whey on the lactase activity of the small intestinal mucosa and the contents of the small intestine and cecum of the pig. J.Nutr., 105: 851-860, 1975.
- ELLESTAD-SAYED, J.J. & HAWORTH, J.C. Disaccharide consumption and malabsorption in Canadian Indians. Am.J.Clin.Nutr., 30: 698-703, 1977.
- ELLESTAD-SAYED, J.J.; HAWORTH, J.C. & HILDES, J.A. Disaccharide malabsorption and dietary patterns in two Canadian Eskimo communities. Am.J.Clin.Nutr., 31: 1473-1478, 1978.
- ELLESTAD-SAYED, J.J.; HAWORTH, J.C. & HILDES, J.A. Disaccharide malabsorption and dietary patterns in two Canadian Eskimo communities. Am.J.Clin.Nutr., 31: 1473-1478, 1978.
- ELLESTAD-SAYED, J.J.; LEVITT, M.D. & BOND, J.H. Milk intolerance in Manitoba Indian school children. Am.J.Clin.Nutr., 33: 2198-2201, 1980.
- ELLIOTT, F.G.; COX, J. & NYOMBA, B.L. Intolerance au lactose chez l'adulte en Afrique Centrale. Ann.Soc.BelgeMéd.Trop., 53: 113-132, 1973.
- ELLIOTT, R.B.; MAXWELL, G.M. & VAWSER, N. Lactose maldigestion in Australian aboriginal children. Med.J.Aust., 1: 46-49, 1967.
- ELLIOTT, R.B.; MAXWELL, G.M.; KNEEBONE, G.M. & KIRKE, D.K. Digestão de lactose e alimentação ao seio: um estudo sobre a nutrição dos aborígenes australianos (resumo). An.Nestlé., 93: 33-34, 1974.
- FAGUNDES Neto, U. Doença celíaca: aspectos práticos de importâncias. Pediatr.Prát. (S.Paulo), 47: (11-12): 23-26, 1976.
- FAGUNDES Neto, U. Fisiologia da digestão e absorção dos carboidratos. Pediatr.Prát. (São Paulo), 50: 95-106, 1979.
- FAGUNDES Neto, U.; SILVESTRINI, W.S. & WEHBA, J. Intolerance to monosaccharides as a cause of severe diarrhea in infancy (abstract). Arq.Gastroenterol. (São Paulo), 14: 233, 1977(a).
- FAGUNDES Neto, U.; WEHBA, J.; PATRICIO, F.R.S. & MACHADO, N. Morphologic and functional study of the small intestine in marasmic patients. Arq.Gastroenterol. (São Paulo), 14: 241-248, 1977(b).
- FAGUNDES Neto, U.; WEHBA, J.; SILVESTRINI, W.S. & STUMP, M.V. Intolerância aos carboidratos em crianças com diarréia aguda e crônica. J.Pediatr. (Rio de Janeiro), 49: 422-427, 1980.
- FEIGENBERG, M. & SOTMAN, J.W. A toddler with a malabsorption syndrome. Am.J.Nurs., 75: 978-979, 1975.
- FERGUSON, A. & MAXWELL, J.D. Genetic aetiology of lactose intolerance. Lancet, 2: 188-191, 1967.
- FERGUSON, A.; GERSKOWITCH, V.P. & RUSSELL, R.I. Pre - and post weaning disaccharidase patterns in isographs of fetal mouse intestine. Gastroenterology, 64: 292-297, 1973.
- FERNANDES, J. & KAMER, J.H. van de. The combined xylose-disaccharide tolerance test: its application for diagnosing disaccharidases deficiency. Acta Paediatr.Scand., 60: 187-191, 1971.
- FERRARI, N.P. & BETTARELLO, A. Tratamento da prisão de ventre crônica com lactulose. Estudo de 20 casos. Arq.Gastroenterol. (S.Paulo), 13: 29-32, 1976.
- FIGUEIREDO, O.S. de. A nação brasileira e seus elementos básicos. In: Brasil: Passado e Presente. São Paulo, E.U.P., 1979. 1a. parte, p.3-141.
- FIGUEIROA, R.B.; MELGAR, E.; JÔ, N. & GARCIA, O.L. Intestinal lactase deficiency in an apparently normal Peruvian population. Am.J.Dig.Dis., 16: 881-889, 1971.

- FINE,A.; WILLOUGHBY,E.; McDONALD,G.S.A.; WEIR,D.G. & GATENBY,P.B.B. A family with intolerance to lactose and cold milk. Irish.J.Med.Sci., 1: 321-326, 1968.
- FISCHER,J.E. Effects of feeding a diet containing lactose upon beta-D-galactosidase activity and organ development in the rat digestive tract. Am.J.Physiol., 188: 49-53, 1957.
- FLATZ & ROTTHAUWE,H.W. Evidence against nutritional adaptation of tolerance to lactose. Humangenetik, 13: 118-125, 1971.
- FLATZ & ROTTHAUWE,H.W. Geography and lactose malabsorption (letter). Dig.Dis.Sci., 24: 492, 1979.
- FLATZ & ROTTHAUWE,H.W. The human lactase polymorphism: physiology and genetics of lactose absorption and malabsorption. Prog.Med.Genet., 2: 205-249, 1977.
- FLATZ,G. & ROTTHAUWE,H.W. Lactose nutrition and natural selection. Lancet, 2: 76-77, 1973.
- FLATZ,G. & SAENGUDON,Ch. Lactose tolerance in Asians: a family study. Nature, 224: 915-916, 1969.
- FLATZ,G. Lactose intolerance: genetics, anthropology and natural selection (abstract). Exc.Med.(Hum.Genet.), 19.7.: 373, 1977.
- FLATZ,G.; SAENGUDON,Ch. & SANGUANBHOKHAI,T. Lactose intolerance in Thailand. Nature, 221:758-759, 1969.
- FORTIN-MAGANA,R.; HURWITZ,R.; HERBST,J.J. & KRETCHMER,N. Intestinal enzyme: indicators of proliferation and differentiation in the jejunum. Science, 167: 1627-1628, 1970.
- FOURNIER,P.; DUPUIS,Y. & FOURNIER,A. Effect of lactose on the absorption of alkaline earth metals and intestinal lactase activity. Israel.J.Med.Sci., 7: 389-391, 1971.
- FRAZER,A.C.; HOOD,C.; MONTGOMERY,R.D.; DAVIES,A.G.; SHNEIDER,R.; CARTER,P.A. & GOODHART,J. Carbohydrate intolerance in ulcerative colitis. Lancet, 1: 503-505, 1966.
- FREIBURGHHAUS,A.U.; SCHMITZ,J.; SCHINDLER,M.; ROTTHAUWE,H.W.; KUITUNEN,P.; LAUNIALA,K. & HADORN,B. Protein patterns of brush-border fragments in congenital lactose malabsorption and in specific hypolactasia of the adult. N.Engl.J.Med., 294: 1030-1032, 1976.
- FRIEDLAND,N. "Normal" lactose tolerance test. Arch.Intern.Med., 116: 886-888, 1965.
- GALL,D.G. & HAMILTON,J.R. Chronic diarrhea in childhood: a new look at an old problem. Pediatr.Clin.North.Am., 21: 1001-1017, 1974.
- GALLAGHER,C.R.; MOLLESON,A.L. & CALDWELL,J.H. Lactose intolerance and fermented dairy products. J.Am.Diet.Assoc., 65: 418-419, 1974.
- GALLAGHER,J.C. & RIGGS,B.L. Nutrition and bone disease. N.Engl.J.Med., 298: 193-195, 1978.
- GALVÃO,L.C.; COLLARES,E.F. & BRASIL,M. do R.L. Diagnóstico de intolerância à lactose na infância. Associação da medida do tempo de trânsito intestinal pelo carmim aos testes de tolerância lactose e à glicose-galactose. Arq.Gastroenterol. (São Paulo), 17: 33-39, 1980.
- GAON,D.; CHECKERDEMIAN,M. & MEEROFF,J.C. Comparative effects of metronidazole upon low jejunal lactase activity in patients with normal and low gastric acidity (abstract). Gastroenterology, 78: 1170, 1980(b).
- GAON,D.; CHECKERDEMIAN,M. & MEEROFF,J.C. Lincomycin & metronidazole normalizes low jejunal lactase activity secondary to giardiasis (abstract). Gastroenterology, 78: 1170, 1980(a).
- GAON,D.; CHECKERDEMIAN,M. & MEEROFF,J.C. Metronidazole normalizes low jejunal lactase activity in patients with achlorhydria (abstract). Gastroenterology, 76: 1136, 1979.
- GARRIDO Jr.,A.B.; MELLO,J.B.de; MOREIRA,A.A. & MATSUDA,M. Dissacaridases jejunais em 30 adultos brancos com úlcera duodenal. Arq.Gastroenterol. (São Paulo), 13: 5-12, 1976(a).
- GARRIDO Jr.,A.B.; MELLO,J.B.de; MOREIRA,A.A. & MATSUDA,M. A influência de cirurgias para tratamento de úlcera duodenal na atividade de dissacaridases. A.M.B., 22: 409-414, 1976(C).
- GARRIDO Jr.,A.B.; MELLO,J.B.de; MOREIRA,A.A. & MATSUDA,M. & LOPASSO,F.P. Manifestações clínicas após cirurgias por úlcera duodenal e suas relações com a atividade de dissacaridases. Rev.Hosp.Clin.Fac.Med.São Paulo, 31: 372-378, 1976(b).
- GARZA,G. & SCRIMSHAW,N.S. Relations hip of lactose intolerance to milk intolerance in young children. Am.J.Clin.Nutr., 29: 192-196, 1976.
- GEARHART,H.L.; BOSE,D.P.; SMITH,C.A.; MORRISON,R.D.; WELSH,J.D. & SMALLEY,T.K. Determination of lactose malabsorption by breath analysis with gas chromatography. Anal.Chem., 48: 393-398, 1976.
- GILAT,T.; BENAROYA,Y.; GELMAN-MALACHI,E. & ADAM,A. Genetics of primary adult lactase deficiency. Gastroenterology, 64: 562-568, 1973.

- GILAT,T.; DOLIZKY,F.; GELMAN-MALACHI,E. & TAMIR,I. Lactase in childhood - a nonadaptatle enzyme. *Scand.J.Gastroenterol.*, 9: 395-398, 1974.
- GILAT,T.; HUR,H.B.; GELMAN-MALACHI,E.; TERDIMAN,R. & PELED,Y. Alterations of the colonic flora and their effect on the hydrogen breath test. *Gut.*, 19: 602-605, 1978.
- GILAT,T.; KUHN,R.; GELMAN,E. & MIZRAHY,O. Lactase deficiency in Jewish communities in Israel. *Am.J.Dig.Dis.*, 15: 895-904, 1970.
- GILAT,T.; MALACHI,E.G. & SHOCHET,S.B. Lactose tolerance in an Arab population. *Am.J.Dig. Dis.*, 16: 203-206, 1971.
- GILAT,T.; RUSSO,S.; GELMAN-MALACHI,E. & ALDOR,T.A.M. Lactase in man; a nonadaptable enzyme. *Gastroenterology*, 62: 1125-1127, 1972.
- GOEL,K.; LIFSHITZ,F.; KAHN,E. & TEICHBERG,S. Monosaccharide intolerance and soy-protein hypersensitivity in an infant with diarrhea. *J.Pediatr.*, 93: 617-619, 1978.
- GRACEY,M. & BURKE,V. Sugar-induced diarrhoea in children (review article). *Arch.Dis.Child.*, 48: 331-336, 1973.
- GRAHAM,G.C. Protein Advisory Group's recommendation deplored (letter). *Pediatrics*, 55: 295-296, 1975.
- GRAY,G.M. & SANTIAGO,N.A. Disaccharide absorption in normal and diseased human intestine. *Gastroenterology*, 51: 489-498, 1966.
- GRAY,G.M. & SANTIAGO,N.A. Intestinal beta-galactosidases; I. Separation and characterization of three enzymes in normal human intestine. *J.Clin.Invest.*, 48: 716-718, 1969.
- GRAY,G.M. Carbohydrate digestion and absorption *Gastroenterology*, 58: 96-107, 1970.
- GRAY,G.M. Carbohydrate digestion and absorption *N.Engl.J.Med.*, 292: 1225-1230, 1975.
- GRAY,G.M. Congenital and adult intestinal lactase deficiency (editorial). *N.Engl.J.Med.*, 294: 1057-1058, 1976.
- GRAY,G.M. Intestinal digestion and maldigestion of dietary carbohydrates. *Annu.Rev.Med.*, 22: 391-404, 1971.
- GRAY,G.M. Problems with lactose tolerance tests (comments). *Gastroenterology*, 53: 496-497, 1967.
- GRAY,G.M.; SANTIAGO,N.A.; COLVER,E.H. & GENEL,M. Intestinal beta-galactosidases. II. Biochemical alteration in human lactase deficiency. *J.Clin.Invest.*, 48: 729-735, 1969.
- GRAY,G.M.; WALTER,W.M.,Jr. & COLVER,E.H. Persistent deficiency of intestinal lactase in apparently cured tropical sprue. *Gastroenterology*, 54: 552-558, 1968.
- GRAY,H. *Anatomy of the human body*. 24a.ed. Philadelphia, Lea & Febiger, 1942. p.1188.
- GREENBERGER,N.J. Inhibition of protein synthesis in rat intestinal slices by tetracycline. *Nature*, 214: 702-703, 1967.
- GREENBERGER,N.J. The intestinal brush border as a digestive and absorptive surface (editorial). *Am.J.Med.Sci.*, 258: 144-149, 1969.
- GUDMAN-HOYER,E. & FOLKE,K. Radiological detection of lactose malabsorption. *Scand.J.Gastroenterol.*, 5: 565-571, 1970.
- GUDMAN-HOYER,E.; ASP,N.G.; SKOVBERG,H. & ANDERSEN,B. Lactose malabsorption after bypass operation for obesity. *Scand.J.Gastroenterology*, 13: 641-647, 1978.
- GUDMAN-HOYER,E.; DAHLQVIST,A. & JARNUN,S. Specific small-intestinal lactase deficiency in adults. *Scand.J.Gastroenterology*, 4: 377-386, 1969.
- GUDMAND-HOYER,E. & JARNUM,S. Lactose malabsorption in Greenland Eskimos. *Acta.Med.Scand.*, 186: 235-237, 1969.
- GUDMAND-HOYER,E. & JARNUM,S. The diagnosis of lactose malabsorption. *Scand.J.Gastroenterol.*, 3: 129-139, 1968.
- GUDMAND-HOYER,E. & SIMONY,K. Individual sensitivity to lactose in lactose malabsorption. *Am.J.Dig.Dis.*, 22: 177-181, 1977.
- GUPTA,P.S.; MISRA,R.C.; RAMACHANDRAN,K.A. & CHUTTANI,H.K. Lactose intolerance in adults. *J.Assoc.Phys.India*, 18: 765-768, 1970.
- GUPTA,P.S.; MISRA,R.C.; RAMACHANDRAN,K.A.; SARIN,G.S. & CHUTTANI,H.K.. Intestinal disaccharidases activity in normal adult populations in the tropics. *J.Trop.Med.Hyq.*, 74: 225-229, 1971.

- HABTE,D.; STERKY,G. & HJALMARSSON,B. Lactose malabsorption in Ethiopian children. Acta Paediatr.Scand., 62: 649-654, 1973.
- HAEMMERLI,U.P.; KISTLER,H.; AMMANN,R.; MARTHALER,T.; SEMENZA,G.; AURICCHIO,S. & PRADER,A. Acquired milk intolerance in the adult caused by lactose malabsorption due to a selective deficiency of intestinal lactase activity. Am.J.Med., 38: 7-30, 1965.
- HALLORAN,B.P. & DELUCA,H.F. Effect of vitamin D deficiency on fertility and reproductive capacity in the female rat. J.Nutr., 110: 1573-1580, 1980.
- HALSTED,C.H.; SHEIR,S.; SOURIAL,N. & PATWARDHAN,V.N. Small intestinal structure and absorption in Egypt; influence of parasitism and pellagra. Am.J.Nutr., 22: 744-754, 1969.
- HARRISON,G.C. Primary adult lactase deficiency: a problem in anthropological genetics. Am.Anthropol., 77: 812-835, 1975.
- HARRISON,M. & WALKER-SMITH,S.A. Reinvestigation of lactose intolerant children: lack of correlation between continuing lactose intolerance and small intestinal morphology, disaccharidase activity, and lactose tolerance tests. Gut., 18: 48-52, 1977.
- HARRISON,M. Sugar malabsorption in cow's milk protein intolerance (letter). Lancet, 1: 360-361, 1974.
- HARRISON,M.; KILBY,A.; WALKER-SMITH,J.A.; FRANCE,N.E. & WOOD,C.B.S. Cows' milk protein intolerance: a possible association with gastroenteritis, lactose intolerance, and IgA deficiency. Br.Med.J., 1: 1501-1504, 1976.
- HARTONG,W.A.; GOURLEY,W.K. & ARVANITAKIS,C. Giardiasis: clinical spectrum and functional-structural abnormalities of the small intestinal mucosa. Gastroenterology, 77: 61-69, 1979.
- HATCHER,G. Diarrhoea (Problems of childhood). Br.Med.J., 1: 571-573, 1976.
- HAVERBERG,L.; KWON,P.H. & SCRIMSHAW,N.S. Comparative tolerance of adolescents of differing ethnic backgrounds to lactose-containing and lactose-free dairy drinks. I. Initial experience with a double-blind procedure. Am.J.Clin.Nutr., 33: 17-21, 1980.
- HEINE,W.; ZUNFT,H.-J.; MULLER-BEUTHOW,W. & GRUTTE,F.-K. Lactose and protein absorption from breast milk and cow's milk preparations and its influence on the intestinal flora; investigations on two infants with an artificial anus. Acta.Paediatr.Scand., 66: 699-703, 1977.
- HENDRICKSE,R.G.; WOLDRIDGE,M.A.W. & RUSSEL,A. Lactulose in baby milks causing diarrhoea simulating lactose intolerance. Br.Med.J., 1: 1194-1195, 1977.
- HERBST,J.J.; HURWITZ,R.; SUNSHINE,P. & KRETCHMER,N. Effect of colchicine on intestinal disaccharidases: correlation with biochemical aspects of cellular renewal. J.Clin.Invest., 49: 530-536, 1970.
- HERBST,J.J.; SUNSHINE,P. & KRETCHMER,N. Intestinal malabsorption in infancy and childhood. Adv.Pediatr., 16: 11-64, 1969.
- HERMIER,M. Les tests respiratoires au breath tests (BT); applications pédiatriques récentes (mise au point). Pédiatrie, 35: 271-276, 1980.
- HIRSCHHORN,N. & MOLLA,A. Reversible jejunal disaccharidase deficiency in cholera and other acute diarrheal diseases. Johns.Hopkins.Med.J., 125: 291-300, 1969.
- HOFFMAN,W.A.; PONS,J.A. & JANER,J.L. The sedimentation-concentration method in Schistosomiasis manzoni. Puerto Rico J.Publ.Health Trop.Med., 9: 283-291, 1934.
- HOLZEL,A. Sugar malabsorption due to deficiencies of disaccharidase activities and of monosaccharide transport (review article). Arch.Dis.Child., 42: 341-352, 1967.
- HOLZEL,A.; SCHWARZ,V. & SUTCLIFFE,K.W. Defective lactose absorption causing malnutrition in infancy. Lancet, 1: 1126-1128, 1959.
- HOSKINS,L.C.; WINAWER,S.J.; BROITMAN,S.A.; GOTTLIEB,L.S. & ZAMCHECK,N. Clinical giardiasis and intestinal malabsorption. Gastroenterology, 53: 265-279, 1967.
- HUANG,S.-S. & BAYLESS,T.M. Lactose intolerance in healthy children. N.Engl.J.Med., 276: 1283-1287, 1967.
- HUANG,S.-S. & BAYLESS,T.M. Milk and lactose intolerance in healthy Orientals. Science, 160: 83-84, 1968.
- HYLANDER,E. & JARNUM,S. 1 alfa-hidroxyvitamin D3 in intestinal calcium malabsorption: a pilot study. Scand.J.Gastroenterol., 15: 443-448, 1980.
- IFEKWUNIGWE,A.E. Emergency treatment of large numbers of children with severe protein-calorie malnutrition. Am.J.Clin.Nutr., 28: 79-83, 1975.

- ISOKOSKI,M. & JUSSILA,J. Lactose load and abdominal symptoms: should milk be withdrawn from healthy subjects with low lactase levels? Gastroenterology, 64: 137-138, 1973.
- ISOKOSKI,M., JUSSILA,J. & SARNA,S. A simple screening method for lactose malabsorption. Gastroenterology, 62: 28-32, 1972.
- IYNGKARAN,N.; ABDIN,Z.; DAVIS,K.; BOEY,C.G.; PRATHAP,K.; YADAV,M.; LAM,S.K. & PUTHUCHEARY,S.D. Acquired carbohydrate intolerance and cow milk protein-sensitive enteropathy in young infants. J.Pediatr., 95: 373-378, 1979(b).
- IYNGKARAN,N.; DAVIS,K.; ROBINSON,M.J.; BOEY,C.G.; SUMITHRAN,E.; LAM,S.K. & PUTHUCHEARY,S.D. Cows' milk protein-sensitive enteropathy; an important contributing cause of secondary sugar intolerance in young infants with acute infective enteritis. Arch.Dis.Child., 54: 39-43, 1979(a).
- JACKSON,R.T. & LATHAM,M.C. Lactose and milk intolerance in Tanzania. East.Afr.Med.J., 55: 298-302, 1978.
- JACKSON,R.T. & LATHAM,M.C. Lactose malabsorption among Masai children of east Africa. Am.J.Clin.Nutr., 32: 779-782, 1979.
- JAMES,W.P.T. Comparison of three methods used in assessment of carbohydrate absorption in malnourished children. Arch.Dis.Child., 47: 531-536, 1972.
- JAMES,W.P.T. Intestinal absorption in protein-calorie malnutrition. Lancet, 1: 333-335, 1968.
- JAMES,W.P.T. Jejunal disaccharidase activities in children with marasmus and with kwashiorkor; response to treatment. Arch.Dis.Child., 46: 218-220, 1971.
- JENKINS,T.; LEHMANN,H. & NURSE,G.T. Public health and genetic constitution of the San (*Bushmen*): carbohydrate metabolism and acetylase status of the kung* of tsumkwe in the North-western Kalahari. Br.Med.J., 2: 23-26, 1974.
- JOHNSON,A.O.K. The effects of dietary protein quality and carbohydrate quantity on the activity of intestinal disaccharidase in Wistar rats. Scand.J.Gastroenterol., 15: 219-223, 1980.
- JOHNSON,J.D. Neutral hetero-Beta-galactosidase from rabbit small intestine. Biochim.Biophys.Acta., 302: 382-392, 1973.
- JOHNSON,J.D.; KRETCHMER,N. & SIMOONS,F.G. Lactose malabsorption: its biology and history. Adv.Pediatr., 21: 197-237, 1974.
- JOHNSON,J.D.; SIMOONS,F.J.; HURWITZ,R.; GRANGE,A.; MITCHELL,C.H.; SINATRA,F.R.; SUNSHINE,P.; ROBERTSON,W.V.; BENNETT,P.H. & KRETCHMER,N. Lactose malabsorption among the Pima Indians of Arizona. Gastroenterology, 73: 1299-1304, 1977.
- JOHNSON,J.D.; SIMOONS,F.J.; HURWITZ,R.; GRANGE,A.; SINATRA,F.R.; SUNSHINE,P.; ROBERTSON,W.V.; BENNETT,P.H. & KRETCHMER,N. Lactose malabsorption among adult Indians of the Great Basin and American Southwest. Am.J.Clin.Nutr., 31: 381-387, 1978.
- JONES,D.V. & LATHAM,M.C. The implications of lactose intolerance in children. J.Trop.Pediatr., 20: 261-271, 1974(b).
- JONES,D.V.; LATHAM,M.C.; KOSIKOWSKI,F.V. & WOODWARD,G. Lactose intolerance in young children and their parents Am.J.Clin.Nutr., 27: 547-549, 1974(a).
- JONES,D.V.; LATHAM,M.C.; KOSIKOWSKI,F.V. & WOODWARD,G. Symptom response to lactose-reduced milk in lactose intolerant adults. Am.J.Clin.Nutr., 29: 633-638, 1976.
- JUSSILA,J. The lactose tolerance test with intravenous administration of ethanol. Ann.Clin.Res., 1: 50-56, 1969.
- JUSSILA,J.; ISOKOSKI,M. & LAUNIALA,K. Prevalence of lactose malabsorption in a Finnish rural population. Scand.J.Gastroenterol., 5: 49-56, 1970.
- KANAGHINIS,T.; HATZIOANNOU,J.; DELIARGYRIS,N.; DANOS,N.; ZOGRAFOS,N.; KATSAS,A. & GARDIKAS,C. Primary lactase deficiency in Greek adults. Am.J.Dig.Dis., 19: 1021-1027, 1974.
- KAUFMAN,M.A.; KORSMO,H.A. & OLSEN,W.A. Regulation of intestinal disaccharidase activity: studies of circadian rhythms(abstract). Gastroenterology, 76: 1166, 1979.
- KERN,F.,Jr. & STRUTHERS,J.E.,Jr. Intestinal lactase deficiency and lactose intolerance in adults. JAMA, 195: 927-930, 1966.
- KERRY,K.R. & ANDERSEN,C.M. A ward test for sugar in faeces (letter). Lancet, 1: 981-982, 1964.
- KEUSCH,G.T.; PLAUT,A.G. & TRONCALE,F.J. Subclinical malabsorption in Thailand; II. Intestinal absorption in American military and Peace Corps personnel. Am.J.Clin.Nutr., 25: 1067-1073, 1972.

- KEUSCH,G.T.; TRONCALE,F.J.; MILLER,L.H.; PROMADHAT,V. & ANDERSEN,P.R. Acquired lactose malabsorption in Thai children. *Pediatrics*, **43**: 540-545, 1969(a).
- KEUSCH,G.T.; TRONCALE,F.J.; THAVARAMARA,B.; PRINYANONT,P.; ANDERSEN,P.R. & BHAMARAPRAVATHI,N. Lactase deficiency in Thailand: effect of prolonged lactose feeding. *Am.J.Clin.Nutr.*, **22**: 638-641, 1969(b).
- KING,F. Intolerance to lactose in mother's milk? (letter). *Lancet*, **2**: 335, 1972.
- KIRSCHNER,B.S.; FAVARO,M. & JENSEN,W. Lactose malabsorption in children and adolescents with chronic inflammatory bowel disease (IBD) (abstract). *Gastroenterology*, **78**: 1195, 1980.
- KLISH,W.J.; UDALL,J.N.; RODRIGUEZ,J.T.; SINGER,D.B. & NICHOLS,B.L. Intestinal surface area in infants with acquired monosaccharide intolerance. *J.Pediatr.*, **92**: 566-571, 1978.
- KLOTZ,A.P. & LUBOS,M.C. Gastrointestinal symptoms and intestinal lactase deficiencies -- a word of caution (point of view). *Am.J.Dig.Dis.*, **12**: 421-423, 1967.
- KNUDSE,K.B.; WELSH,J.D.; KRONENBERG,R.S.; VANDERVEEN,J.E. & HEIDELBAUGH,N.D. Effect of nonlactose diet on human intestinal disaccharidase activity. *Am.J.Dig.Dis.*, **13**: 593-597, 1968(a).
- KNUDSEN,K.B.; BRADLEY,E.M.; LECOQ,F.R.; COLONEL,L; BELLAMY,H.M. & WELSH,J.D. Effect of fasting and refeeding on the histology and disaccharidase activity of the human intestine. *Gastroenterology*, **55**: 46-51, 1968(b).
- KOBAYASHI,A.; KAWAI,S.; OHBE,Y. & NAGASHIMA,Y. Effects of dietary lactose and lactase preparation on the intestinal absorption of calcium and magnesium in normal infants. *Am.J.Clin.Nutr.*, **28**: 681-683, 1975.
- KOCIÁN,J.; SKÁLA,I. & BAKOS,K. Calcium absorption from milk and lactose-free milk in healthy subjects and patients with lactose intolerance. *Digestion*, **9**: 317-324, 1973.
- KOJECKY,Z. & MATLOCHA,Z. Intestinal disaccharidase activities, isoenzymes of lactic, malic acid dehydrogenases, alkaline phosphatase and unspecific esterase in ulcerative colitis. *Am.J.Proctol.*, **19**: 204-209, 1968.
- KOSIKOWSKI,F.V. & WIERZBICKI,L.E. Lactose hydrolysis of raw and pasteurized milks by *Saccharomyces lactis* lactase. *J.Dairy.Sci.*, **56**: 146-150, 1973.
- KRASILNIKOFF,P.A.; GUDMAND-HOYER,E. & MOLTKE,H.H. Diagnostic value of disaccharide tolerance tests in children. *Acta.Paediatr.Scand.*, **64**: 693-698, 1975.
- KRETCHMER,N. Memorial lectures: lactose and lactase - a historical perspective. *Gastroenterology*, **61**: 805-813, 1971.
- KRETCHMER,N. The geography and biology of lactose digestion and malabsorption. *Postgrad. Med.J.*, **53** (Supl.2): 65-72, 1977.
- KRETCHMER,N.; RANSOME-KUTI,O; HURWITZ,R.; DUNGY,C. & ALAKIJA,W. Intestinal absorption of lactose in Nigerian ethnic groups. *Lancet*, **2**: 392-395, 1971.
- KUMAR,V.; CHANDRASEKARAN,R. & DAMLE,V. Influence of severity of diarrhoea on carbohydrate intolerance in well-nourished infants. *Indian.Pediatr.*, **13**: 897-899, 1976.
- KUMAR,V; CHANDRASEKARAN,R. & BHASKAR,R. Carbohydrate intolerance associated with acute gastroenteritis; a prospective study of 90 well-nourished Indian infants. *Clin.Pediatr.(Phila)*, **16**: 1123-1127, 1977.
- KWON,P.H.Jr.; RODRICK,M.H. & SCRIMSHAW,N.S. Comparative tolerance of adolescents of differing ethnic backgrounds to lactose-containing and lactose-free dairy drinks. II. Improvement of a double-blind test. *Am.J.Clin.Nutr.*, **33**: 22-26, 1980.
- LACASSIE,Y.; WEINBERG,R. & MONCKEBERG,F. Poor predictability of lactose malabsorption from clinical symptoms for Chilean populations. *Am.J.Clin.Nutr.*, **31**: 799-804, 1978.
- Lactose malabsorption and lactose intolerance (editorial). *Lancet*, **2**: 831-832, 1979.
- LAUNIALA,K.; SAHL,T.; ISOKOSKI,M.; JUSSILA,J. & NIEMI,T. Lactose malabsorption in school children. *Acta.Paediatr.Scand.*, **60**: 365-366, 1971.
- LAWRENCE,R.A.; STEINHOFF,M.C.; KLISH,W.J. & DOUGLAS,R.G. Jejunal water and electrolyte flux in Norwalk virus gastroenteritis in man (abstract). *Pediatr.Res.*, **14**: 504, 1980.
- LAWS,J.W. & NEALE,G. Radiological diagnosis of disaccharidase deficiency. *Lancet*, **2**: 139-143, 1966.
- LEAKE,R.D.; SCHROEDER, K.C; BENTON,D.A. & OH,W. Soy-based formula in the treatment of infantile diarrhea. *Am.J.Dis.Child.*, **127**: 374-376, 1975.

- LEBENTHAL,E. & LEE,P.-C. Possible alternate pathway for starch digestion in infants and mucosal glucoamylase activity in small intestinal atrophy (abstract). *Pediatr.Res.*, 14: 504, 1980.
- LEBENTHAL,E. Lactose malabsorption and milk consumption in infants and children. *Am.j.Dis.Child.*, 133: 21-23, 1979.
- LEBENTHAL,E. Small intestinal disaccharidase deficiencies. *Pediatr.Clin.North.Am.*, 22: 757-766, 1975.
- LEBENTHAL,E.; ANTONOWICZ,I. & SHWACHMAN,H. Correlation of lactose activity, lactose tolerance and milk consumption in different age groups. *Am.J.Clin.Nutr.*, 28: 595-600, 1975.
- LEBENTHAL,E.; SUNSHINE,P. & KRETCHMER,N. Effect of prolonged nursing on the activity of intestinal lactase in rats. *Gastroenterology*, 64: 1136-1141, 1973.
- LEBENTHAL,E.; TSUBOI,K. & KRETCHMER,N. Characterization of human intestinal lactase and hetero-beta-galactosidases of infants and adults. *Gastroenterology*, 67: 1107-1113, 1974.
- LEE,D.E. & LILLIBRIDGE,C.B. A method for qualitative identification of sugars and semi quantitative determination of lactose content suitable for a variety of foods. *Am.J.Clin.Nutr.*, 29: 428-440, 1976.
- LEICHTER,J. Comparison of whole milk and skins milk with aqueous lactose solution in lactose tolerance testing. *Am.J.Clin.Nutr.*, 26: 393-396, 1973(b).
- LEICHTER,J. & LEE,M. Lactose intolerance in Canadian West Coast Indians. *Am.J.Dig.Dis.*, 16: 809-813, 1971.
- LEICHTER,J. & TOLENSKY,A.F. Effect of dietary lactose on the absorption of protein, fat, and calcium in the post weaning rat. *Am.J.Clin.Nutr.*, 28: 238-241, 1975.
- LEICHTER,J. Effect of dietary lactose on intestinal lactase activity in young rats. *J.Nutr.*, 103: 392-396, 1973(a).
- LEICHTER,J. Lactose tolerance in a Jewish population. *Am.J.Dig.Dis.*, 16: 1123-1126, 1971.
- LEICHTER,J. Lactose tolerance in a Slavic population. *Am.J.Dig.Dis.*, 17: 73-76, 1976.
- LEVIN,B.; ABRAHAM,J.M; BURGESS,E.A. & WALLIS,P.G. Congenital lactose malabsorption. *Arch.Dis.Child.*, 45: 173-177, 1970.
- LEVITT,M.D. & DONALDSON,R.M. Use of respiratory hydrogen (H₂) excretion to detect carbohydrate malabsorption. *J.Lab.Clin.Med.*, 75: 937-945, 1970.
- LEVITT,M.D. Intestinal gas production -- recent advance in flatology (editorial). *N.Engl.J.Med.*, 302: 1474-1475, 1980.
- LEVITT,M.D. Production and excretion of hydrogen gas in man. *N.Engl.J.Med.*, 281: 122-127, 1969.
- LEVITT,M.D.; LASSER,R.B.; SCHWARTZ,J.S. & BOND,J.H. Studies of a flatulent patient. *N.Engl.J.Med.*, 295: 260-262, 1976.
- LEWIS,H.; ROJAS,S.; URIBE,M.; GALVAN,E. & GIL,S. Similar effect of lactose and lactulose on in vitro fecal ammonia generation and bacterial flora (abstract). *Gastroenterology*, 78: 1206, 1980.
- LICASTRO,R.; TOCCALINO,H. & Ó'DONNELL, J.C. Chromatographic investigation of stool carbohydrates in infants, normal and with acute diarrhea. *Acta.Gastroenterol.Latinoam.*, 4: 9-13, 1972.
- LIEBMAN,W.M. Recurrent abdominal pain in children: lactose and sucrose intolerance; a prospective study. *Pediatrics*, 64: 43-45, 1979.
- LIFSHITZ,F.; COELLO-RAMIREZ,P. & CONTRERAS-GUTIERREZ,M.L. The response of infants to carbohydrate oral loads after recovery from diarrhea. *J.Pediatr.*, 79: 612-617, 1971(a).
- LIFSHITZ,F.; COELLO-RAMIREZ,P.; GUTIERREZ-TOPETE,G. & CORNADO-CORNET,M.C. Carbohydrate intolerance in infants with diarrhea. *J.Pediatr.*, 79: 760-767, 1971(b).
- LIMA,A.O.; SOARES,J.B.; GRECO,J.B.; GALIZZI,J. & CANÇADO,J.R. Química do sangue. In:_____. *Métodos de Laboratório Aplicados à Clínica*. 5a.ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1977. p.42.
- LISKER,R. & AGUILAR,L. Double blind study of milk lactose intolerance. *Gastroenterology*, 74: 1283-1285, 1978.
- LISKER,R. & MEZA-CALIX,A.A. Intestinal lactase deficiency and milk drinking habits. *Rev.Invest.Clin.*, 28: 109-112, 1976.
- LISKER,R. & MORENO-TERRAZAS,O. Estudio doble ciego sobre la tolerancia a la lactosa de la leche en un grupo de niños rurales. *Rev.Invest.Clin.* (México), 32: 363-368, 1980.

- LISKER,R. Intestinal lactase deficiency. In: DRETZ,M.E.; BRUM-ZORRILLA,N. & FOLE,G.A. Joint seminar and workshop aspects of the chromosome organization and function. Montevideo, National Science Foundation-UNESCO, 1977. p.150-152.
- LISKER,R.; AGUILAR,L. & ZAVALA,C. Intestinal lactase deficiency and milk drinking capacity in the adult. Am.J.Clin.Nutr., 31: 1499-1503, 1978.
- LISKER,R.; AGUILAR,L.; LARES,I. & CRAVIOTO,J. Double blind study of milk lactose intolerance in a group of rural and urban children. Am.J.Clin.Nutr., 33: 1049-1053, 1980.
- LISKER,R.; GONZALES,B. & DALTABUIT,M. Recessive inheritance of the adult type of intestinal lactase deficiency. Am.J.Hum.Genet., 27: 662-664, 1975.
- LISKER,R.; LÓPEZ-HABIB,G.; DALTABUIT,M.; ROSTENBERG,I. & ARROYO,P. Lactose deficiency in a rural area of Mexico. Am.J.Clin.Nutr., 27: 756-759, 1974.
- LITTMAN,A. Isolated lactase deficit in the adult: a present view (editorial). JAMA, 195: 954-955, 1966.
- LLOYD-STILL,J. Gastroenteritis with secondary disaccharide intolerance; an outbreak in a premature unit. Acta.Paediatr.Scand., 58: 147-150, 1969.
- LOOMIS,W.F. Skin-pigment regulation of vitamin-D biosynthesis in man; variation in solar ultraviolet at different latitudes may have caused racial differentiation in man. Science, 157: 501-506, 1967.
- LUGO-de-RIVERA,C.; RODRIGUEZ,H. & TORRES-PINEDO,R. Studies on the mechanism of sugar malabsorption in infantile infectious diarrhea. Am.J.Clin.Nutr., 25: 1248-1253, 1972.
- LUKETIC,G.C.; MYREN,J.; SACHS,G. & HIRSCHOWITZ, B.I. Effect of therapeutic doses of colchicine on oxidative enzymes in the intestine. Nature, 202: 608-609, 1964.
- LUYKEN,R.; LUYKEN-KONING,F.W.M. & IMMIKHUIZEN,M.J.T. Lactose intolerance in Surinam. Trop.Geogr.Med., 23: 54-59, 1971.
- MACLEAN,W.C.,Jr.; LOPEZ de ROMANA,G.; MASSA,E. & GRAHAM,G.C. Nutritional management of chronic diarrhea and malnutrition: primary reliance on oral feeding. J.Pediatr., 97: 316-323, 1980.
- MAFFEI,H.V.L.; METZ,G.; BAMPOE,V.; SHINER,M.; HERMAN,S. & BROOK,C.G.D. Lactose intolerance, detected by hydrogen breath test, in children with chronic diarrhoea. Arch.Dis.Child., 52: 766-771, 1977(b).
- MAFFEI,H.V.L.; METZ,G.L. & JENKINS,D.J.A. Hydrogen breath test: adaptation of a simple technique to infants and children. Lancet, 1: 1110-1111, 1976.
- MAFFEI,H.V.L.; SHINER,M.; BAMPOE,V. & MATZ,G. Lactose intolerance, detected by the hydrogen breath test (HBT), in infants and children with chronic diarrhea (abstract). Arq.Gastroenterol. (S.Paulo), 14: 232, 1977(a).
- MARCONDES,E.; BARBIERI,D.; CAMPOS,J.V.M.; QUARENTEI,G.; BRITO,T.de & SETIAN,N. Enzimas intestinais na desnutrição. Arq.Gastroenterol. (São Paulo), 7: 151-159, 1970.
- MARENCO,G.; CHIBAUDI,D. & MERAVIDGLIA,A. Intolleranza al lattosio nell'adulto. Minerva.Pediatr., 22: 505-512, 1970.
- MAX,V.; ARISTOFF,H.; GLOWINSKI,M.J. & GRIMBERT,T. Un cas d'ostéomalacie par intolérance au lactose avec ostéonécrose des têtes fémorales. Rev.Rhum.Mal.Osteoartic., 40: 439-442, 1973.
- McCLUNG,J.H.; BECK,R.D. & POWERS,P. The effect of a Kaolin-pectin adsorbent on stool losses of sodium, potassium, and fat during a lactose-intolerance diarrhea in rats. J.Pediatr., 96: 769-771, 1980.
- McCRACKEN,R.D. Lactase deficiency: an example of dietary evolution. Curr.Anthropol., 12: 479-517, 1971.
- McGILL,D.B. & NEWCOMER,A.D. Comparison of venous and capillary blood samples in lactose tolerance testing. Gastroenterology, 53: 371-377, 1967.
- McMICHAEL,H.B.; WEBB,J. & DAWSON,A.M. Jejunal disaccharidases and some observations on the cause of lactase deficiency. Br.Med.J., 2: 1037-1041, 1966.
- McMICHAEL,H.B.; WEBB,J. & DAWSON,A.M. Lactase deficiency in adults; a cause of functional" diarrhoea. Lancet, 1: 717-720, 1965.
- MENDONZA,G.L. O tubo digestivo do recém-nascido. Clin.Pediatr. (S.Paulo), 3: 6-8, 1979.
- METZ,G.; BLENDIS,L.M. & JENKINS,D.J.A. Hydrogen breath test for lactase deficiency (letter). N.Engl.J.Med., 294: 730, 1976(b).
- METZ,G.; GASSUL,M.A.; DRASAR,B.S.; JENKINS,D.J.A. & BLENDIS,L.M. Breath-hydrogen test for small-intestinal bacterial colonization. Lancet, 1: 668-669, 1976(a).

- METZ,G.; JENKINS,D.J.A.; PETERS,T.J.; NEWMAN,A. & BLENDIS,L.M. Breath hydrogen as a diagnostic method for hipolactasia. Lancet, 1: 1155-1157, 1975(b).
- METZ,G.L.; BLENDIS,L.M. & JENKINS,J.A.J. Alveolar H₂ in the diagnosis of carbohydrate malabsorption (abstract) Gut, 16: 398, 1975(a).
- MISZPUTEN,S.J. Atividade dissacaridásica jejunal em normais e esquistossomóticos. São Paulo, 1973. (Tese, Escola Paulista de Medicina).
- MITCHELL,J.D.; BRAND,J. & HALBISCH,J. Weight-gain inhibition by lactose in Australian aboriginal children; a controlled trial of normal and lactose hydrolyzed milk. Lancet, 1: 500-502, 1977.
- MITCHELL,K.L.; BAYLESS,T.M.; PAIGE,D.M.; GOODGAME,R.W. & HUANG,S.-S. Intolerance of eight ounces of milk in healthy lactose intolerant teen-agers. Pediatrics, 56: 718-721, 1975.
- MONTGOMERY,R.K.; FORCIER,A.; SYBICKI,M.; HYAMS,J.S. & GRAND,R.J. Mechanism of colchicine inhibition on intestinal disaccharidase activity (abstract). Gastroenterology, 78: 1225, 1980.
- MURTHY,M.S. & HAWORTH,J.C. Intestinal lactase deficiency among East Indians; and adaptative rather than a genetically inherited phenomenon? Am.J.Gastroenterol., 53: 246-251, 1970.
- NASRALLAH,S.M. Lactose intolerance in the Lebanese population and in "Mediterranean lymphoma". Am.J.Clin.Nutr., 32: 1994-1996, 1979.
- NATHAN,L.R.J. & YOUNOSZAI,M.K. Intestinal disaccharidase activity in growth retarded infant rats (abstract). Gastroenterology, 76: 1208, 1979.
- NEALE,G. The diagnosis, incidence and significance of dissacaridase deficiency in adults. Proc.R.Soc.Med., 61: 1099-1102, 1968.
- NEALE,G. The geographical incidence of lactase deficiency. Pathol.Microbiol. (Basel), 39: 238-247, 1973.
- NEDKOVA-BRATANOVA,N.; IVANOV,E.; SAVOV,G.; MICHAILOVA,Z.; KRUSTEVA,A. & PETROVA,S. Effect of the pesticides Phosalone and Lindane on the activity of some dipeptidases and disaccharidase in rat intestinal mucosa. Enzyme, 24: 281-284, 1979.
- NEWCOMER,A.D. & MCGILL,D.B. Breath H₂ test for lactase deficiency (letter). Am.J.Dig.Dis., 22: 745, 1977.
- NEWCOMER,A.D. & MCGILL,D.B. Disaccharidase activity in the small intestine: prevalence of lactase deficiency in 100 healthy subjects. Gastroenterology, 53: 881-889, 1967.
- NEWCOMER,A.D. & MCGILL,D.B. Distribution of disaccharidase activity in the small bowel of normal and lactase-deficient subjects. Gastroenterology, 51: 481-488, 1966(b).
- NEWCOMER,A.D. & MCGILL,D.B. Lactose tolerance test in adult with normal lactase activity. Gastroenterology, 50: 340-346, 1966(a).
- NEWCOMER,A.D. Disaccharidase deficiencies. Mayo.Clin.Proc., 48: 648-652, 1973.
- NEWCOMER,A.D. Milk, lactase, and gene distribution (editorial). Am.J.Dig.dis., 23: 961-962, 1978.
- NEWCOMER,A.D.; GORDON,H.; THOMAS,P.J. & MCGILL,D.B. Family studies of lactase deficiency in the American Indian. Gastroenterology, 73: 985-988, 1977(b).
- NEWCOMER,A.D.; HODGSON,S.F.; MCGILL,D.B. & THOMAS,P.J. Lactase deficiency; prevalence in osteoporosis. Ann.Intern.Med., 89: 218-220, 1978(b).
- NEWCOMER,A.D.; MCGILL,D.B.; THOMAS,P.J. & HOFMANN,A.F. Tolerance to lactose among lactase-deficient American Indians. Gastroenterology, 74: 44-46, 1978(a).
- NEWCOMER,A.D.; THOMAS,P.J.; MCGILL,D.B. & HOFMANN,A.F. Lactase deficiency: a common genetic trait of the American Indian. Gastroenterology, 72: 234-237, 1977(a).
- NEWCOMER,A.D.; MCGILL,D.B.; TOMAS,P.J & HOFMANN,A.F. Prospective comparison of indirect methods for detecting lactase deficiency. N.Engl.J.Med., 293: 1232-1236, 1975.
- NICHOLS,B.L. & NICHOLS,V.N. Lactation. Adv.Pediatr., 26: 137-161, 1979.
- NIESSEN,K.H.; SCHMIDT,K. & BRUGMANN,G. Déficit de lactase nas crianças que sofrem de mucoviscidose. An.Nestlé, 93: 57: 1974.
- NORDSTROM,C. & DAHLQVIST,A. Quantitative distribution of some enzymes along the villi and crypts of human small intestine. Scand.J.Gastroenterology, 8: 407-416, 1973.
- NORDSTROM,C.; DAHLQVIST,A. & JOSEFSSON,L. Quantitative determination of enzymes in different parts of the villi and crypts of rat small intestinal; comparison of alkaline phosphatase, disaccharidases and dipeptidases. J.Histochem.Cytochem., 15: 713-721, 1967.

- NOSE,O.; IIDA,Y.; KAI,H.; HARADA,T.; OGAWA,W. & YABUUCHI,H. Breath hydrogen test for detecting lactose malabsorption in infants and children; prevalence of lactose malabsorption in Japanese children and adults. Arch.Dis.Child., 54: 436-440, 1979.
- O.M.S. Adenda. An.Nestlé, 93: 59, 1974.
- O.M.S. Declaración de Helsinki: Recomendaciones para orientar a los médicos en la investigación clínica. Cron.O.M.S., 19: 30-32, 1965.
- OLATUNBOSUN,D.A. & ADADEVOH,B.K. Lactase deficiency in Nigerian. Am.J.Dig.Dis., 16: 909-914, 1971.
- OLATUNBOSUN,D.A. & ADADEVOH,B.K. Lactose intolerance in Nigerian children. Acta.Paediatr.Scand., 61: 715-719, 1972.
- OLSEN,W.A. A pathophysiologic approach to diagnosis of malabsorption. Am.J.Med., 67: 1007-1013, 1979.
- OLSEN,W.A. Carbohydrate digestion and absorption; clinically significant abnormalities. Postgrad.Med., 51: 149-152, 1972.
- OYESIKU,J.; MULLER,D.P.R. & HARRIES,J.T. Characteristics of intact lactose transport in the jejunum (abstract). Arch.Dis.Child., 50: 333, 1975.
- PAIGE,D.M. & GRAHAM,G.G. Etiology of lactase deficiency: another perspective (letter). Gastroenterology, 61: 798-799, 1971.
- PAIGE,D.M.; BAYLESS,T.M. & DELLINGER,W.S.,Jr. Relationship of milk consumption to blood glucose rise in lactose intolerant individuals. Am.J.Clin.Nutr., 28: 677-680, 1975(a).
- PAIGE,D.M.; BAYLESS,T.M. & GRAHAM,G.G. Milk programs (reply). Am.J.Public.Health, 63: 670-671, 1973.
- PAIGE,D.M.; BAYLESS,T.M. & GRAHAM,G.G. Milk programs: helpful or harmful to Negro children? Am. J. Public Health, 62: 1486-1488, 1972(b).
- PAIGE,D.M.; BAYLESS,T.M.; FERRY,G.D. & GRAHAM,G.G. Lactose malabsorption and milk rejection in Negro children. Johns Hopking Med. J., 129: 163-169, 1971.
- PAIGE,D.M.; BAYLESS,T.M.; HUANG,S. WEXLER,R. Lactose hydrolyzed milk. Am.J.Clin.Nutr., 28: 818-822, 1975(b)
- PAIGE,D.M.; BAYLESS,T.M.; MELLITS,E.D. & DAVIS,L. Lactose malabsorption in preschool black children. Am.J.Clin.Nutr., 30: 1018-1022, 1977.
- PAIGE,D.M.; LEONARDO,E.; CORDANO,A.; NAKASHIMA,J.; ADRIANZEN,B. & GRAHAM,G.G. Lactose intolerance in Peruvian children: effect of age and early nutrition. Am.J.Clin.Nutr., 25: 297-301, 1972(a).
- PAIGE,D.M.; MELLITS,E.D.; CHIU,F.-Y.; DAVIS,L.; BAYLESS,T.M. & CORDANO,A. Blood glucose rise after lactose tolerance testing in infants. Am.J.Clin.Nutr., 31: 222-225, 1978.
- PAYNE-BOSE,D. & WELSH,J.D. Breath H₂ test for lactase deficiency (response). Am.J.Dig.Dis., 22: 745-746, 1977.
- PAYNE-BOSE,D.; TSEGAYE,A.; MORRISON,R.D. & WALLER,G.R. An improved method for determining breath H₂ as an indicator of carbohydrate malabsorption. Anal.Biochem., 88: 659-667, 1978.
- PAYNE-BOSE,D.; WELSH,J.D.; GEARHART,H.L. & MORRISON,R.D. Milk and lactose -hydrolyzed milk. Am.J.Clin.Nutr., 30: 695-697, 1977.
- PEDERSEN,E.R., JENSEN,B.H., JENSEN,H.J., KELDSBO, I.L., MOLLER, H.E., RASMUSSEN, S.N., Lactose Malabsorption and Tolerance of Lactose-Hydrolyzed Milk. A double blind controlled crossover study. Scand J Gastroenterol., 17:, 861-864, 1982.
- PENA ANGULO,J. Procedieres diagnósticos en una hipolactasia intestinal. Rev.Esp.Enferm.Apar.Dig., 33: 329-342, 1971.
- PEREIRA,A.S. Malabsorção de lactose do adulto em uma população brasileira. Tese de doutoramento. Unicamp, 1981.
- PEREIRA,A.S.; MAGALHÃES,A.F.N. & QUEIROZ,L.de S. Pneumatose intestinal (atualização). Arq.Gastroenterol., (S.Paulo), 11: 167-172, 1974(b).
- PEREIRA,A.S.; QUEIROZ,L. de S. & MAGALHÃES,A.F.N. Pneumatose intestinal; estudo clínico-patológico de 11 casos. Arq.Gastroenterol. (S.Paulo), 11: 157-165, 1974(a).
- PERMAN,J.A.; MODLER,S. & OLSON,A.C. Effects of pH on carbohydrate consumption and hydrogen production by bacteria (abstract). Pediatr.Res., 14: 508, 1980(a).

- PERMAN,J.A.; MODLER,S. & OLSON,A.C. Lactulose in the diet reduces intestinal gas (H₂) formation (abstract). *Gastroenterology*, **78**: 1235, 1980(b).
- PERMAN,J.A.; WATER,L.A.; HELDT,G.P. & ROSENTHAL,E. Carbohydrate absorption in premature infants (abstract). *Gastroenterology*, **76**: 1216, 1979.
- PETERNEL,W.W. Lactose tolerance in relation to intestinal lactase activity. *Gastroenterology*, **48**: 299-306, 1965.
- PETTIFOR,J.M. & HANSEN,J.D. Lactose intolerance in San population (letter). *Br.Med.J.*, **3**: 173, 1974.
- PHILLIPS,A.D.; AVIGAD,S.; SACKS,J.; RICE,S.J.; FRANCE,N.E. & WALKER-SMITH,J.A. Microvillous surface area in secondary disaccharidase deficiency. *Gut*, **21**: 44-48, 1980.
- PIMPARKAR,B.D.; DONDE,U.M.; AMBEGAONKAR,S.D. & BHARUCHA,P.E. Malnutrition and malabsorption: effect of nutritional rehabilitation on gastrointestinal function in Kwashiorkor and marasmus longitudinal study. *Am.J.Gastroenterol.*, **67**: 580-588, 1977.
- PLOTKIN,G.R. & ISSELBACHER,K.J. Secondary disaccharidase deficiency in adult celiac disease (nontropical sprue) and other malabsorption states. *N.Engl.J.Med.*, **271**: 1033-1037, 1964.
- POLEY,J.R.; BHATIA,M. & WELSH,J.D. Disaccharidase deficiency in infants with cow's milk protein intolerance; response to treatment. *Digestion*, **17**: 97-107, 1978.
- POLEY,J.R.; WELSH,J.D.; MacADAM,A.M. & LEUPOLD,D. Oral lactose tolerance test (LLT) in children with chronic diarrhea (abstract). *Gastroenterology*, **76**: 1220, 1979.
- PONTES,J.F. Enzimopatias entéricas: deficiência de dissacarídes (atualizações). *Arq.Gastroenterol.* (São Paulo), **4**: 251-273, 1967.
- PRINSLOO,J.G.; WITTMANN,W.; KRUGER,H. & FREIER,E. Lactose absorption and mucosal disaccharidases in convalescent pellagra and kwashiorkor children. *Arch.Dis.Child.*, **46**: 474-478, 1971.
- PROTEIN ADVISORY GROUP OF THE UNITED NATIONS. PAG. and hoc working group on milk intolerance-nutritional implications. *P.A.G. Bull.*, **2**(2): 7-II, 1972.
- QUASTLER,H. & HAMPTON,J.C. Effects of ionizing radiation on the fine structure and function of the intestinal epithelium of the mouse. I. Villous epithelium. *Radiat.Res.*, **17**: 914-931, 1962.
- RAB,S.M. & BASEER,A. High intestinal lactase concentration in adult Pakistanis. *Br.Med.J.*, **1**: 436, 1976.
- RACE,T.F.; PAES,I.C. & FALOON,W.W. Intestinal malabsorption induced by oral colchicine (abstract). *Clin.Res.*, **15**: 241, 1967.
- RACE,T.F.; PAES,I.C. & FALOON,W.W. Intestinal malabsorption induced by oral colchicine. Comparison with neomycin and cathartic agents. *Am.J.Med.Sci.*, **259**: 32-41, 1970.
- RAHIMI,A.G.; DELBRUCK,H.; HAECKEL,R.; GOEDDE,H.W. & FLATZ,G. Persistence of high intestinal lactase activity (lactose tolerance) in Afghanistan. *Hum.Genet.*, **34**: 57-62, 1976.
- RANSOHOFF,D.F. Lactose intolerance and recurrent abdominal pain in childhood (summary). *Gastroenterology*, **78**: 182, 1980.
- RANSOME-KUTI,O Lactose deficiency - a review. *Postgrad.Med.J.*, **53** (suppl.2): 73-87, 1977(b).
- RANSOME-KUTI,O Lactose deficiency. Introduction. *Postgrad.Med.J.*, **53** (suppl.2): 55, 1977(a).
- RANSOME-KUTI,O.; KRETCHMER,N.; JOHNSON,J.D. & GRIBBLE,J.J. A genetic study of lactose digestion in Nigerian families. *Gastroenterology*, **68**: 431-436, 1975.
- REDDY,V. & PERSHAD,J. Lactase deficiency in Indians. *Am.J.Clin.Nutr.*, **25**: 114-119, 1972.
- RINGROSE,R.E; THOMPSON,J.B. & WELSH,J.D. Lactose malabsorption and steatorrhea. *Am.J.Dig.Dis.*, **17**: 533-538, 1972.
- RITIS,F.De; BALESTRIERI,G.G.; RUGGIERO,G.; FILOSA,A. & AURICCHIO,S. High frequency of lactase activity deficiency in small bowel of adults in the Neapolitan area. *Enzym.Biol.Clin.*(Basel), **11**: 263-267, 1970.
- ROBERTS,D.M. & PRESTON,F.E. Atividades das dissacarídes intestinais na enteropatia psoriática (resumo). *An.Nestlé*, **93**: 53, 1974.
- RODRIGUEZ-DE-CURET,H.; LUGO-DE-RIVERA,C. & TORRES-PINEDO,R. Studies on infant diarrhea; IV. Sugar transit and absorption in small intestine after a feeding. *Gastroenterology*, **59**: 396-403, 1970.
- ROSENBERG,I.H.; SOLOMONS,N.W. & SCHNEIDER,R.E. Malabsorption associated with diarrhea and intestinal infections. *Am.J.Clin.Nutr.*, **30**: 1248-1253, 1977.

- ROSENQUIST,C.J.; HEATON,J.W.,Jr.; GRAY,G.M. & ZBORALSKE,F.F. Intestinal lactase deficiency; diagnosis by routine upper gastrointestinal radiography. Radiology, 102: 275-277, 1972.
- ROSENSWEIG,N. Primary lactase deficiency: genetic or acquired? (reply). Gastroenterology, 62: 356-357, 1972(a).
- ROSENSWEIG,N.S. & BAYLESS,T.M. Racial difference in the incidence of lactose deficiency (abstract). J.Clin.Invest., 45: 1064, 1966.
- ROSENSWEIG,N.S. & HERMAN,R.H. Control of jejunal sucrase and maltase activity by dietary sucrose on fructose in man; a model for the study of enzyme regulation in man. J.Clin.Invest., 47: 2253-2262, 1968.
- ROSENSWEIG,N.S. Adult lactase deficiency: genetic control or adaptative response? (editorial). Gastroenterology, 60: 464-467, 1971.
- ROSENSWEIG,N.S. Diet and intestinal enzyme adaptation: implications for gastrointestinal disorders. Am.J.Clin.Nutr., 28: 648-655, 1975.
- ROSENSWEIG,N.S. Dietary sugars and intestinal enzymes. J.Am.Diet.Assoc., 60: 483-486, 1972(b).
- ROSENSWEIG,N.S. On lactose-hydrolyzed milk (editorial). Am.J.Clin.Nutr., 32: 1979, 1979.
- ROSENSWEIG,N.S. The regulation of human jejunal sucrase and maltase activities by dietary sugars; intestinal cell absorption. Arch.Fr.Mal.App.Dig., 61: 154c, 1972(c)
- ROSENSWEIG,N.S.; DAWKINS,A.T. & BAYLESS,T.M. Lactase activity before and after acute febrile bacterial illness. Gastroenterology, 52: 50-53, 1967.
- ROSENSWEIG,N.S.; STIFFEL,F.B.; HERMAN,R.H. & ZAKIM,D. The dietary regulation of the glycolytic enzymes. II. adaptative changes in human jejunum. Biochim.Biophys.Acta, 170: 228-234, 1968.
- ROSSI,T.; LEBENTHAL,E.; NORD,K. & FAZILI,R. Intractable diarrhea of infancy -- new markers for diagnosis and treatment (abstract). Am.J.Gastroenterol., 74: 90, 1980.
- ROTTHAUWE,H.W.; EL-SCHALLAH,M.D. & FLATZ,G. Lactose intolerance in Arabs. Humangenetik, 13: 344-346, 1971.
- ROTTHAUWE,H.W.; EMONS,D. & FLATZ,G. Die häufigkeit der lactose-intoleranz bei gesunder erwachsenen in Deutschland. Dtsch.Med.Wochenschr., 97: 376-380, 1972.
- RUSSO,G.; MOLLICA,F.; MAZZONE,D. & SANTONOCITO,B. Congenital lactose intolerance of gastrogen origin associated with cataracts. Acta.Paediatr.Scand., 63: 457-460, 1974.
- SABRÁ,A.; AMORIN,N.M.de.; TERRA,P.; GUERRA,S.; GRACIA,J.; OLIVEIRA,N.; BERNHOEFT,M.; COSTA,C.; CALÇADO,A. & SANTALUCIA,G. Comparação de métodos indiretos para detecção de deficiência de lactase. Pediatr.Prát. (São Paulo), 47: 28-29, 1976.
- SABRÁ,A.; SANTALUCIA,G.; PÉRCOPE,S.; GRACIA,J.; OLIVEIRA,N.; BERNHOEFT,M.; COSTA,C. & CALÇADO,A. Participação dos hidratos de carbono na etiologia da diarreia osmolar. J.Pediatr. (Rio de Janeiro), 46: 215-217, 1979.
- SADRE,M. & KARBASI,K. Lactose intolerance in Iran. Am.J.Clin.Nutr., 32: 1948-1954, 1979.
- SAHI,T. & LAUNIALA,K. Manifestation and occurrence of selective adult-type lactose malabsorption in Finnish teenagers; a follow-up study. Am.J.Dig.Dis., 23: 699-704, 1978.
- SAHI,T. & LAUNIALA,K. More evidence for the recessive inheritance of selective adult type lactose malabsorption. Gastroenterology, 73: 231-232, 1977.
- SAHI,T. Dietary lactose and the etiology of human small-intestinal hypolactasia. Gut, 19: 1074-1086, 1978.
- SAHI,T. Lactose malabsorption in Finish-speaking and Swedish-speaking populations in Finland. Scand.J.Gastroenterology, 9: 303-308, 1974(a).
- SAHI,T. The inheritance of selective adult-type lactose malabsorption. Scand.J.Gastroenterol., 9(Suppl.30): 1-73, 1974(b).
- SAHI,T.; ISOKOSKI,M.; JUSSILA,J. & LAUNIALA,K. Lactose malabsorption in Finnish children of school age. Acta Paediatr.Scand., 61: 11-16, 1972(a).
- SAHI,T.; ISOKOSKI,M.; JUSSILA,J.; LAUNIALA,K. & PYORALA,K. Genetic control of lactose malabsorption. Arch.Fr.Mal.App.Dig., 61: 41c, 1972(b).
- SAHI,T.; ISOKOSKI,M.; JUSSILA,J.; LAUNIALA,K. & PYORALA,K. Recessive inheritance of adult-type lactose malabsorption. Lancet, 2: 823-826, 1973.
- SAHI,T.; JUSSILA,J.; PENTTILA,I.M.; SARNA,S. & ISOKOSKI,M. Serum lipid and protein in lactose malabsorption. Am.J.Clin.Nutr., 30: 476-481, 1977.

- SAITO,Y.; SHIBUYA,T. & SEKINO,T. Déficit de lactose (diarréia devida ao leite) (resumo). *An.Nestlé*, 93: 34-35, 1974.
- SANTOS-OCAMPO,P.D.; LUDAN,A.A.; LARA,C.C. & ILARDE,D.M. A intolerância à lactose e a má nutrição nas crianças filipinas (resumo). *An. Nestlé*, 93: 54, 1974.
- SASAKI,Y.; IIO,M; KAMEDA,H.; UEDA,H.; AOYAGI,T.; CHRISTOPHER,N.L.; BAYLESS,T.M. & WAGNER,H.N.Jr. Measurement of 14 C-Lactose absorption in the diagnosis of lactase deficiency. *J.Lab.Clin.Med.*, 76: 824-835, 1970.
- SCHAAFSMA,G. & VISSER,R. Nutritional interrelationship between calcium, phosphorus and lactose in rats. *J.Nutr.*, 110: 1101-1111, 1980.
- SCHAAFSMA,G. & WAARD,H.de. Nutritional interrelationships among Ca, P, and lactose (letter). *Am.J.Clin.Nutr.*, 31: 4-5, 1978.
- SCOTT,B.B.; FAIRMAN,M.J.; TOOTHILL,C. & LOSOWSKY,M.S. The expression of enzyme activity of biopsy tissue from the small intestine. *Digestion*, 15: 182-187, 1977.
- SCRIMSHAW,N.S. & YOUNG,V.R. The requirements of human nutrition. Environmental, dietary physiological factors all interact to set nutritional needs of individuals and populations. Recommended energy and nutrient allowances are thus statistical approximations. *Scient.Am.*, 235: 51-64, 1976.
- SENEWIRATNE,B.; THAMBIPILLAI,S. & PEREIRA,H. Intestinal lactase deficiency in Ceylon (Sri Lanka). *Gastroenterology*, 72: 1257-1259, 1977.
- SHATIN,R Lactase deficiency in Uganda (letter). *Lancet*, 2: 498, 1966.
- SHATIN,R. Evolution and lactase deficiency. *Gastroenterology*, 54: 992-993, 1968.
- SHEEHY,T.W. & ANDERSON,P.R. Disaccharidase activity in normal and diseased small bowel. *Lancet*, 2: 1-5, 1965.
- SHEEHY,T.W. & ANDERSON,P.R. Fetal disaccharidases. *Am.J.Dis.Child.*, 121: 464-468, 1971.
- SHILLAM,K.W.G.; DAWSON,D.A. & ROY,J.H.B. The effect of heat treatment on the nutritive value of milk for the young calf; the effect of ultra-high-temperature treatment and of pasteurization. *Br.J.Nutr.*, 14: 403-412, 1960.
- SHNEERSON,J.M. & GAZZARD,B.G. Reversible malabsorption caused by methyl dopa. *Br.Med.J.*, 2: 1456-1457, 1977.
- SHWACHMAN,H. & LEBENTHAL,E. Lactose tolerance in children (letter). *N.Engl.J.Med.*, 293: 305, 1975.
- SHWACHMAN,H.; ANTONOWICZ,I. & KHAW,K.T. Estudo longitudinal da doença celíaca: persistência de deficiências em dissacarídeos (resumo). *An. Nestlé*, 83: 56, 1968.
- SIEBERT,J.R. Small-intestine length in infants and children. *Am.J.Dis.Child.*, 134: 593-595, 1980.
- SIMMONS,F.J.; JOHNSON,J.D. & KRETCHMER,N. Perspective on milk drinking and malabsorption of lactose. *Pediatrics*, 59: 98-109, 1977.
- SIMOONS,F.J. Dairying, milk use and lactose malabsorption in Eurasia: a problem in culture history. *Anthropos*, 74: 61-80, 1979(a).
- SIMOONS,F.J. Geography and lactose malabsorption (reply). *Dig.Dis.Sci.*, 24: 493-494, 1979(b).
- SIMOONS,F.J. New light on ethnic differences in adult lactose intolerance. *Am.J.Dig.Dis.*, 18: 595-611, 1973(b).
- SIMOONS,F.J. Primary adult lactose intolerance and the milking habit: a problem in biologic and cultural interrelations; II. A culture historical hypothesis. *Am.J.Dig.Dis.*, 15: 695-710, 1970.
- SIMOONS,F.J. Snails, yogurt and lactose intolerance (reply). *Ecol.Food.Nutr.*, 3: 160-164, 1974.
- SIMOONS,F.J. The antiquity of dairying in Asia and Africa. *Geogr.Rev.*, 61: 431-439, 1971.
- SIMOONS,F.J. The determinants of dairying and milk use in the old World: ecological, physiological and cultural. *Ecol.Food Nutr.*, 2: 83-90, 1973(a).
- SIMOONS,F.J. The geographic hypothesis and lactose malabsorption; a weighing of the evidence. *Am.J.Dig.Dis.*, 23: 963-980, 1978.
- SIMOONS,F.J. Primary adult lactose intolerance and the milking habit: a problem in biologic and cultural interrelations; I. Review of the medical research. *Am.J.Dig.Dis.*, 14: 819-836, 1969.
- SKOVBJERG,H.; GUDMAND-HOYER,E. & FENGER,H.J. Immunoelectrophoretic studies on human small intestinal brush border proteins -- amount of lactase protein in adult-type hypolactasia. *Gut*, 21: 360-364, 1980.

- SOENARTO,Y.; SUPRAPTO; SUTRISNO,D.S.; SEBODO,T.; RADJIMAN & LAHMUDDIN. Milk lactose: the amount tolerated in post-diarrheal children. Trop.Pediatr.Environ.Child.Health., 25: 104-106, 1979.
- SOEPARTO,P.; STOBO,E.A. & WALKER-SMITH,J.A. Role of chemical examination of the stool in diagnosis of sugar malabsorption in children. Arch.Dis.Child., 47: 56-61, 1972.
- SOLOMONS,N.W. & VITERI,F.E. Breath hydrogen during sleep (letter). Lancet, 2: 636, 1976.
- SOLOMONS,N.W.; GARCIA-IBANEZ,R. & VITERI,F.E. Reduced rate of breath hydrogen excretion with lactose tolerance tests in young children using whole milk. Am.J.Clin.Nutr., 32: 783-786, 1979.
- SOLOMONS,N.W.; VITERI,F.E. & ROSENBERG,I.H. Development of an interval sampling hydrogen (H₂) breath test for carbohydrate malabsorption in children: evidence for a circadian pattern of breath H₂ concentration. Pediatr.Res., 12: 816-823, 1978.
- SORIANO,H.; MACAYA,J.G. & DUFFAU,G. *et al.* Acute diarrheal syndrome in infancy. Use of Feeling's test in the diagnosis of intolerance to disaccharidases (abstract). Exc.Med.(Pediatrics Pediatr.Surg.), 31: 600, 1974.
- SOWERS,M.F. & WINTERFELDT,E. Lactose intolerance among Mexican Americans. Am.J.Clin.Nutr., 28: 704-705, 1975.
- SPANIDOU,E.P. & PETRAKIS,N.L. Lactose intolerance in Greeks (letter). Lancet, 2: 872-873, 1972.
- SPENCER,H.; KRAMER,L. & NORRIS,C. Studies of calcium metabolism in lactase deficiency in man (abstract). Am.J.Clin.Nutr., 28: 431, 1975.
- SRIRATANABAN,A.; SYMYNKYWICZ,L.A. & THAYER,W.R.Jr. Effect of physiologic concentration of lactose on prevention of post weaning decline of intestinal lactase. Am.J.Dig.Dis., 16: 839-844, 1971.
- STANFIELD,J.P.; HUTT,M.S.R. & TUNNICLIFFE,R. Intestinal biopsy in kwashiorkor. Lancet, 2: 1967.
- STAUFFER,M. & RICH,C. The direct action of vitamin D and lactose on bone in osteomalacia. J.Clin.Invest., 46: 1119, 1967.
- STEINHOFF,M.C. Rotavirus: the first five years (Medical progress). J.Pediatr., 96: 611-622, 1980.
- STEPHENSON,L.S. & LATHAM,M.C. Lactose intolerance and milk consumption: the relation of tolerance to symptoms. Am.J.Clin.Nutr., 27: 296-303, 1974.
- STEPHENSON,L.S. & LATHAM,M.C. Lactose intolerance tests as a predictor of milk tolerance (letter). Am.J.Clin.Nutr., 28: 86-88, 1975(a).
- STEPHENSON,L.S. & LATHAM,M.C. Rapid and portable methods of lactose tolerance test administration. Am.J.Clin.Nutr., 28: 86-88, 1975(a)
- STOOPLER,M.; FRAYER,W. & ALDERMAN,M.H. Prevalence and persistence of lactose malabsorption among young Jamaican children. Am.J.Clin.Nutr., 27: 728-732, 1974.
- STROCCHI,A.; ELLIS,C.J.; FURNE,J.K. & LEVITT,M.D. Study of Constancy of Hydrogen-Consuming Flora of Human Colon. Dig.Dis.Sci., 39(3), 494-497, 1994.
- SUNG,J.-L. & SHIH,P.L. The jejunal disaccharidases activity and lactose intolerance of Chinese adults. Asian.J.Med., 8: 149-151, 1972.
- SUNSHINE,P. & KRETCHMER,N. Intestinal disaccharidase: absence in two species of sea lions. Science, 144: 850-851, 1964(b).
- SUNSHINE,P. & KRETCHMER,N. Studies of small intestine during development; III. Infantile diarrhea associated with intolerance to disaccharidases. Pediatrics, 34: 38-50, 1964(a).
- SUTER,C.B. Lactose malabsorption (letter). Am.J.Clin.Nutr., 28: 308, 1975.
- SUTTON,R.E. & HAMILTON,J.R. Tolerance of young children with severe gastroenteritis to dietary lactose: a controlled study. Can.Med.Assoc.J., 99: 980-982, 1968.
- TAMIR,I.; LEVTOW,O.; DOLIZKI,F. & WERBIN,B. Changes in plasma free fatty acid concentration following oral lactose tolerance tests as a test for lactose absorption in infants and children. Am.J.Dig.Dis., 19: 745-750, 1974.
- TANDON,R.; MANDELL,H.; SPIRO,H.M. & THAYER,W.R.,Jr. Lactose intolerance in Jewish patients with ulcerative colitis. Am.J.Dig.Dis., 16: 845-848, 1971.
- TANDON,R.K.; SRIVASTAVA,L.M. & PANDEY,S.C. Increased disaccharidase activity in human diabetics. Am.J.Clin.Nutr., 28: 621-625, 1975.
- TEICHBERG,S.; LIFSHITZ,F.; FAGUNDES-NETO,U. & BAYNE,M.A. Increased jejunal macromolecular absorption induced by "low-dose" lactose feeding in rats (abstract). Gastroenterology, 76: 1260, 1979.

- THOMPSON,D.G. & WINGATE,D.L. Variation in the oral glucose tolerance test (GTT) is a function of gastric emptying (abstract). Gastroenterology, 78: 1278, 1980.
- TOCCALINO,H.N. II. Diarréias fermentativas. Pediatr.Prát.(São Paulo), 41: 409-416, 1970.
- TORO,G. & ACKERMANN,P.G. Practical Clinical Chemistry. 1a ed. Boston, Little, Brown and Company, 1975. p.115.
- TRONCALE,F.J.; KEUSCH,G.T.; MILLER,L.H.; OLSSON,R.A. & BUCHANAN,R.D. Normal absorption in Thai subjects with non-specific jejunal abnormalities. Br.Med.J., 4: 578-580, 1967.
- TURNER,S.J.; DALY,T.; HOURRIGAN,J.A.; RAND,A.G. & THAYER,W.R. Utilization of a low-lactose milk. Am.J.Clin.Nutr., 29: 739-744, 1976.
- TYGSTRUP,N. & LUNDQUIST,F. The effect of ethanol on galactose elimination in man. J.Lab.Clin.Med., 59: 102-109, 1962.
- URBAN,E. & PENA,M. Failure of lactose and glucose to influence in vivo intestinal calcium transport in normal rats. Digestion, 15: 18-27, 1977.
- URBAN,E. & PENA,M. The effect of lactose on in vivo calcium transport in the rat (abstract). Am.J.Clin.Nutr., 28: 431, 1975.
- VARAVITHYA,W.; VALYSEVI,A. & CHARUCHINDA,S. Má absorção da lactose em crianças tailandesas pequenas (resumo). An. Nestlé, 93: 31-32, 1974.
- VARAVITHYA,W.; VALYSEVI,A.; MANUP,P. & KITTIKOOL,J. Lactose malabsorption in Thai infants and children: effect of prolonged milk feeding. Southeast Asian J.Trop.Med.Public.Health., 7: 591-595, 1976.
- VASCONCENLLOS,D. & GONÇALVES,A. Deficiência de lactase em adultos; valorização da curva de absorção de lactose. Arq.Gastroenterol., (São Paulo), 5: 159-164, 1968.
- VIARO,T. & FAGUNDES Neto,U. O laboratório em gastroenterologia pediátrica. Clin.Pediatr.(São Paulo), 3: 34-42, 1980.
- VILLAKO,K. & MAAROOS,H. Clinical picture of hypolactasia and lactose intolerance. Scand.J.Gastroenterol. 29: (Suppl.202), 36-54, 1994.
- WAARD,H.de. Lactose in yogurt (letter). Lancet, 1: 605, 1980.
- WAICKMAN,F.J. Food hypersensitivity allergy of malabsorption. Laryngoscope, 87: 661-664, 1977.
- WALIKE,B.C. & WALIKE,J.W. Relative lactose intolerance; a clinical study of tube-fed patients. JAMA., 238: 948-951, 1977.
- WALKER-SMITH,J. Má absorção dos açúcares. In:_____. Doenças do intestino delgado na infância. 2a ed. São Paulo, Manole, 1980(b). cap.7. p.247-275.
- WALKER-SMITH,J. Má absorção dos açúcares. In:_____. Doenças do intestino delgado na infância. 2a ed. São Paulo, Manole, 1980(a). cap.3. p.34-89.
- WALKER-SMITH,J.; HARRISON,M.; KILBY,A.; PHILLIPS,A.D. & FRANCE,M.E. Cow's milk sensitive enteropathy. Arch.Dis.Child., 53: 375-380, 1978.
- WATSON,W.C. & MURRAY,E. Lactase deficiency and jejunal atrophy associated with administration of conovid. Lancet, 1: 65-67, 1966.
- WEHBA,J. Avaliação da capacidade de absorção de lactose; estudo em população de Índios do Alto Xingu. São Paulo, 1976 (Tese, Escola Paulista de Medicina).
- WEHBA,J.; FAGUNDES Neto,U. & MACHADO,N. Test of lactose absorption. Comparative study between two techniques of blood sugar evaluation (abstract). Arq.Gastroenterol.(São Paulo), 14: 233, 1977(b).
- WEHBA,J.; FAGUNDES Neto,U. & SILVESTRINI,W. Evaluation of the capacity to absorb lactose. Study carried out in a population of Indians at "Alto Xingu", Brasil (abstract). Arq.Gastroenterol. (São Paulo), 14: 232, 1977(a).
- WEHBA,J.; FAGUNDES Neto,U.; MACHADO,N. & SILVESTRINI,W. Test of carbohydrates absorption. Comparative study of blood sample collected at different time intervals (abstract). Arq.Gastroenterol.(São Paulo), 44: 233, 1977(c).
- WEIJERS,H.A. & KAMER,J.H. van de. Aetiology and diagnosis of fermentative diarrhoeas. Acta.Paediatr. (Stockholm), 52: 329-337, 1963.
- WEIJERS,H.A. & KAMER,J.H. van de. Diarrhoea caused by deficiency of sugar-splitting enzymes. II. Acta Paediatr. (Stockholm), 51: 371-374, 1962.
- WEIJERS,H.A.; KAMER,J.H. van de; DICKE,W.K. & ISSELING,J. Diarrhoea caused by deficiency of sugar splitting enzymes. I. Acta.Paediatr. (Stockholm), 50: 55-71, 1961.

- WELLWOOD,J.M. & JACKSON,B.T. The intestinal complications of radiotherapy. Br.J.Surg., 60: 814-818, 1973.
- WELSH,J.D. & HALL,W.H. Gastric emptying of lactose and milk in subjects with lactose malabsorption. Am.J.Dig.Dis., 22: 1060-1063, 1977.
- WELSH,J.D. Diet therapy in adult lactose malabsorption: present practices. Am.J.Clin.Nutr.,31: 592-596, 1978.
- WELSH,J.D. Diet therapy of peptic ulcer disease. Gastroenterology, 72: 740-745, 1977.
- WELSH,J.D. Gastrointestinal symptoms and intestinal lactase deficiencies — a word of caution (commentary). Am.J.Dig.Dis., 12: 424-425, 1967.
- WELSH,J.D. Isolated lactase deficiency in humans: report on 100 patients. Medicine (Baltimore), 49: 257-277, 1970.
- WELSH,J.D. On the lactose tolerance test (comments). Gastroenterology, 51: 445-446, 1966.
- WELSH,J.D.; POLEY,J.R.; BHATIA,M. & STEVENSON,D.E. Intestinal disaccharidase activities in relation to age, race, and mucosal damage. Gastroenterology, 75: 847-855, 1978.
- WELSH,J.D.; ROHRER,G.V. & WALKER,A. Human intestinal disaccharidase activity; I. Normal individuals. Arch.Intern.Med., 117: 488-494, 1966.
- WELSH,J.D.; ROHRER,V.; KNUDSEN,K.B. & PAUSTIAN,F.F. Isolated lactase deficiency; correlation of laboratory studies and clinical data. Arch.Intern.Med.,120: 261-266, 1967.
- WELSH,J.D.; ZSCHIESCHE,O.M.; WILLITZ,V.L.,Jr. & RUSSELL,L. Studies of lactose intolerance in families. Arch.Intern.Med., 122: 315-317, 1968.
- WEN,C.-P. Milk programs (letter). Am.J.Public Health, 63: 669-670, 1973.
- WEN,C.-P.; ANTONOWICZ,I.; TOVAR,E.; MCGANDY,R.B. & GERSHOFF,S.N. Lactose feeding in lactose-intolerant monkeys. Am.J.Clin.Nutr., 26: 1224-1228, 1973.
- WESER,E.; RUBIN,W.; ROSS,L. & SLEISENGER,M.H. Lactose deficiency in patients with the “irritable-colon syndrome”. N.Engl.J.Med., 273: 1070-1075, 1966.
- WHARTON,B.; HOWELLS,G. & PHILLIPS,I. Diarrhoea in kwashiorkor. Br.Med.J., 4: 608-611, 1968.
- WILLIAMS,H.H. Differences between cow’s and human milk. JAMA., 175: 104-107, 1961.
- WILSON,J.A.P. Effect of chronic ethanol administration on small bowel brush border enzymes (abstract). Gastroenterology, 78: 1292, 1980.
- WOTEKI,C.E.; WESER,E. & YOUNG;E.A. Lactose malabsorption in Mexican-American adults. Am.J.Clin.Nutr., 30: 470-475,1977.
- WOTEKI,C.E.; WESER,E. & YOUNG;E.A. Lactose malabsorption in Mexican-American children. Am.J.Clin.Nutr., 29: 19-24, 1976.
- YET,K.-Y. & MOOG,F. Intestinal lactase activity in the suckling rat: influence of hypophysectomy and thyroidectomy. Sciences, 183: 77-79, 1974.
- YOUNOSZAI,M.K.; SWANSON,J.D.,Jr. & RANSHAW,H. Intestinal disaccharidases in newborn and mother rats: effect of dietary protein deficiency during pregnancy. Am.J.Clin.Nutr., 31: 931-937, 1978.
- ZIEGLER,E.E. & FOMON,S.J. Lactose and mineral absorption in infancy (abstract). Pediatr.Res., 14: 513, 1980.

11. QUADROS

Quadro 2.1. Conteúdo de lactose de alimentos lácteos

(Dados colhidos em Simmons, 1970, 1974; Lee & Lilibridge, 1976; Welsh, 1978; Mendoza, 1979 e Waard, 1980)

Produto	Porcentagem de lactose
Leite humano	7
Leite de vaca	5
Leite condensado	13-15
Leite em pó integral	36-38
Crema de leite seco	1,5
Nata do leite	0,1
Soro do leite	5
Iogurte	2-3
Manteiga	0,4
Queijo	0,1
Leite fermentado	0,2
Leite de camela	1,3-3,3
Leite de búfala	5,5
Leite de égua	6,4
Adoçantes artificiais	75,2
Sorvetes (que contêm leite)	32,-8,4

Quadro 2.2. Características das β -galactosidases intestinais

(Dados colhidos em ASP et al., 1969; GRAY & SANTIAGO, 1969; GRAY et al., 1969; ASP, 1971; NORDSTROM & DAHLQVIST, 1973; ASP & DAHLQVIST, 1974; DAHLQVIST, 1977)

	Lactase neutra	Hetero- β -galactosidase	Galactosidase ácida
Peso molecular	280 000	80 000	156 000 e 600 000
pH ótimo	5,5 – 6,0	5,5 – 6,0	3,5 – 4,5
Localização			
Enterócito	Borda estriada	Citoplasma	Lisossomo
Órgãos	Só no intestino	Só no intestino	Intestino, rim, fígado, cérebro
Atividade no intestino			
Alta	Jejuno	Jejuno	Íleo
Baixa	Duodeno, íleo	Duodeno, íleo	-
Atividade cripta/vilosidade			
Alta	Células diferenciadas das vilosidades		Atividade igual nas células das criptas e vilosidades
Nula	Células em mitose das criptas		
Animais	Todos os mamíferos	Homem, macaco, coelho	Todos os mamíferos
Ação principal:			
Hidrólise de	lactose	β -galactosídeos sintéticos β -glicosídeos	β -galactosídeos sintéticos
Outras hidrólises	β -galactosídeos sintéticos celobiose	Não hidrolisa lactose	Lactose (ação pequena) Mucopolissacarídeos glicopeptídeos
Inibidores	TRIS	PCMB, TRIS	PCMB, TRIS (pouco)

Quadro 2.3. Populações nas quais a prevalência da malabsorção de lactose do adulto variou de 0 a 30%

POPULAÇÃO ESTUDADA		1	2	3	REFERÊNCIA
Africanos	Hamitas de Uganda adultos	23		17	COOK & KAJUBI, 1966
		6		0	COOK & DAHLQVIST, 1968
	de Uganda e Ruanda adultos	10	10 (L)		COOK & HOWELLS, 1968
	de Ruanda adultos	12		25	COOK & KAJUBI, 1966
	da Nigéria adultos	27		8	COX & ELLIOTT, 1974
	Fulani da Nigéria adultos	15		7	ELLIOT et al., 1973
		9		22	KRETCHMER et al., 1971
Povos do Oriente Médio	Árabes da Arábia Saudita adultos	30		17	COOK & AL-TORKI, 1975
Povos do Sul da Ásia	Indianos adultos	70		11	GUPTA et al., 1971
		18		22	DESAI et al., 1967
	Paquistaneses adultos	55		6	RAB & BASEER, 1976
Europeus	Finlandeses de 7 a 15 anos	130	8	8 (15)	LAUNIALA et al., 1971
		129		6	SAHI et al., 1972a
	de 12 a 20 anos	118		9	SAHI & LAUNIALA, 1978
	adultos	159		17	JUSSILA et al., 1970
		156		17	SAHI, 1974a
	Suecos na Finlândia adultos	91		8	SAHI, 1974a
	Suíços adultos	25	8		AURICCHIO et al., 1963a
		18	20	20	AURICCHIO et al., 1963b
	Dinamarqueses na Dinamarca adultos	700	2		GUDMAND-HOYER et al., 1969
		52	0		GUDMAND-HOYER et al., 1978
	na Groenlândia adultos	7		14	GUDMAND-HOYER & JARNUM, 1969
	Anglosaxões na Nigéria adultos	8		12	KRETCHMER et al., 1971
	Polacos no Canadá adultos	21		29	
	Tchecos no Canadá adultos	17		18	LEICHTER, 1976
	Alemães na Alemanha	55		16	ROTHAUWE et al., 1972
	Italianos adultos	40		30	MARENCO et al., 1970
	Europeus na Inglaterra adultos	67	30		McMICHAEL et al., 1966
		90		12	NEALE, 1968
	na Nigéria > 3 anos	9		22	RANSOME-KUTI et al., 1975
	no Canadá adultos	16		6	LEICHTER & LEE, 1971
	no Alasca adultos	16		25	DUNCAN & SCOTT, 1972
	na África adultos	11	9 (L)		
Caucasóides americanos	nos E.U.A. > 3 anos	145		19	WELSH et al., 1967
	> 5 anos	65		25	LEBENTHAL et al., 1975
	4 a 9 anos	26		8	GARZA & SCRIMSHAW, 1976
	10 a 14 anos	17		12	WOTEKI et al., 1976
	> 5 anos	222	28		WELSH et al., 1978
	14 a 19 anos	56		36	KWON et al., 1980
	adultos	19		16	CUATRECASAS et al., 1965
		18	17		KNUDSEN et al., 1968b
		20	5	10	BAYLESS & ROSENSWEIG, 1966
					ROSENSWEIG & BAYLESS, 1966
		100	6	6	NEWCOMER & MCGILL, 1967
		20		10	HUANG & BAYLESS, 1968
		38	10		BAYLESS et al., 1969
		209	32		WELSH, 1970
		53		21	TANDON et al., 1971
		8	13		DILL et al., 1972
		59		12	BAYLESS et al., 1975a
		44		32	HAVERBER et al., 1980
	no México adultos	142		15	WOTEKI et al., 1977
	na Grécia adultos	13		0	SPANIDOU & PETRAKIS, 1972
Caucasóides	Na Austrália adultos	12		16	DAVIS & BOLIN, 1967
		10		20	BRYANT et al., 1970
		100		6	BOLIN et al., 1970a
		65	4		
	Na Tailândia adultos	9		0	FLATZ et al., 1969
	Na Etiópia de 1 a 10 anos	28		25	HABTE et al., 1973
	No Líbano adultos	13		8	NASRALLAH, 1979

Coluna 1: número de indivíduos estudados

Coluna 2: porcentagem de indivíduos portadores de deficiência pura de lactase dosada pela atividade enzimática na mucosa intestinal.

Coluna 3: porcentagem de indivíduos portadores de malabsorção de lactose do adulto diagnosticados pelo teste de tolerância à lactose (pico da glicemia <menor do que 20 mg%).

Quadro 2.4. Populações nas quais a prevalência da malabsorção de lactose do adulto variou de 60 a 100%

POPULAÇÃO ESTUDADA		1	2	3	REFERÊNCIA
Africanos	Bantos de Uganda crianças e adultos	68		88	COOK & KAJUBI, 1966
	crianças > 3 anos	14		79	COOK, 1967
	adultos	12	83 (L)		COOK & HOWLLS, 1968
		12		100	COOK & DAHLQVIST, 1968
	de Zâmbia adultos	26	100	96	COOK et al., 1973
	do Zaire adultos	52		94	ELLIOT ET AL., 1973
	da Tanzânia de 5 a 14 anos	127		92	JACKSON & LATHAM, 1978
	Pigmeus de Ruanda adultos	22		77	COX & ELLIOT, 1974
	Iorubas da Nigéria > 2 anos	38		79	OLATUNBOSUN & ADADEVOH, 1972
	> 4 anos	41		99	KRETCHMER et al., 1971
	> 3 anos	11		100	RANSOME-KUTI et al., 1975
	> 13 anos	48		84	OLATUNBOSUN & ADADEVOH, 1971
	Hausa da Nigéria > 4 anos	17		76	KRETCHMER et al., 1971
	Ibo da Nigéria > 13 anos	11		82	OLATUNBOSUN & ADADEVOH, 1971
	Fulani da Nigéria > 4 anos	24		70	KRETCHMER et al., 1971
	Massais da Tanzânia de 5 a 14 anos	21		62	JACKSON & LATHAM, 1978
	Etiopianos de 1 a 10 anos	183		80	HABTE et al., 1973
	Egípcios adultos	10	90		HALSTED et al., 1969
	Sudaneses no Zaire adultos	9		100	ELLIOT et al., 1973
	Bantos no Sudoeste Africano e Botswana adultos	40		100	JENKINS et al., 1974
Negróides americanos	dos E.U.A. > 3 anos	22	77		WELSH et al., 1967
	de 8 a 9 anos	29		72	GARZA & SCRIMSHAW, 1976
	de 13 a 15 anos	22		69	PAIGE et al., 1975B
	adultos	41		73	CUATRECASAS et al., 1965
		20	70	75	BAYLESS & ROSENSWIG, 1966
					ROSESWEIG & BAYLESS, 1966
		8	75		KNUDSEN et al., 1968b
		20	70		BAYLESS et al., 1969
		7		100	SASAKI et al., 1970
		39	82		WELSH, 1970
		59		81	BAYLESS et al., 1975a
		58		83	HAVERBERG et al., 1980
		26		81	KWON et al., 1980
	do Surinam adultos	60		93 (30)	LUYKEN et al., 1971
Povos do Oriente Médio	Árabes da Arábia Saudita adultos	26		80	ROTHAUWE et al., 1971
	de Israel	67		81	GILAT et al., 1971
	Africanos-Árabes da Arábia Saudita adultos	9		78	COOK & AL-TORKI, 1975
	Libaneses adultos	75		78	NASRALLAH, 1979
	Afeganeses adultos	270		83	RAHIMI et al., 1976
	Judeus de Israel adultos	217		71	GILAT et al., 1970
	do Canadá adultos	32		69	LEICHTER, 1971
	dos E.U.A. adultos	41		71	TANDON et al., 1971
Povos do Sul da Ásia	Indianos na Índia adultos	12	100		REDDY & PERSAD, 1972
		18		61	
	na Austrália adultos	5		80	DAVIS & BOLIN, 1967
	no Canadá adultos	15		93	MURTHY & HAWORTH, 1970
	em Trinidad adultos	30		67	BATYHOLOMEW & PONG, 1976
	Iranianos adultos	21		86	SADRE & KARBASI, 1979
	Ceiloneses adultos	200		73	SENEWIRATNE et al., 1977
	Indostanos no Surinam de 7 a 12 anos	27		96 (30)	LUYKEN et al., 1971
Europeus	Gregos na Grécia adultos	50		67	KANAGHINIS et al., 1974
	na Inglaterra adultos	17		88	McMICHAEL et al., 1966
	Italianos na Itália adultos	9	100	100	RITIS et al., 1970
Populações asiáticas	mongólicas	Tailandeses de 2 a 4 anos		100	VARAVITHYA et al., 1976
		crianças > 2 anos		89	KEUSH et al., 1969 a
		crianças > 3 anos		88	BROWN et al., 1979
		crianças > 4 anos		100	FLATZ et al., 1969
		adultos		74	KEUSCH et al., 1969 a
			92	97	KEUSCH et al., 1969 b
				75	FLATZ et al., 1969
				12	FLATZ & ROTHAUWE, 1971
		Asiáticos de Singapura de 15 a 41 anos		100	BOLIN et al., 1970 b
		Japoneses crianças > 7 anos	89(H ₂)		NOSE et al., 1979
		adultos		35	SASAKI et al., 1970
				100	SAITO et al., 1974
				18	NOSE et al., 1979
		Chineses na Austrália adultos		100	DAVIS & BOLIN, 1967
				10	BRYANT et al., 1970
		na Tailândia adultos	84		
				36	SUNG & SHIH, 1972
				50	
				88	

	nos E.U.A. adultos	5	100	CHUNG & MCGILL, 1968
		5	100(H ₂)	CALLOWAY et al, 1969
	Orientais nos E.U.A. adultos	20	95	HUANG & BAYLESS, 1968
	Vietnamitas nos E.U.A. adultos	31	100	ANH et al, 1977
	Asiático-americanos nos E.U.A. adultos	5	80	KWON et al, 1980
Aborígenes da América	Índios nos E.U.A. puros <7 anos	36	83	JOHNSON et al, 1977
	> 7 anos	34	100	
	Adultos	20	95	BOSE & WELSH, 1973
	Índios nos E.U.A. mestiços > 18 anos	103	92	JOHNSON et al, 1978
	87,5% índio > 16	16	76	JOHNSON et al, 1977
	4 anos			
	84% índio > 5	33	97	NEWCOMER et al, 1977 a
	anos			
	75% índio	10	71	BOSE & WELSH, 1973
	adultos			
	> 13 anos	40	82 (H ₂)	CASKEY et al, 1977
	Índios no Canadá adultos	30	63	LEICHTER & LEE, 1971
	de 4 a 20 anos	49	63	ELLESTAD-SAYED & HAWORTH, 1977
	Mestiços mexicanos adultos	401	74	LISKER et al, 1974
	Mexicanos adultos	200	66	LISKER et al, 1978
	Crianças na Jamaica de 2 a 4 anos	20	70	STOPLER et al, 1974
	Mestiços peruanos de 3 a 5 anos	17	82	PAIGE et al, 1972 a
	> 12 anos	20	100	PAIGE et al, 1972 b
	> 14 anos	50	80	FIGUEROA et al, 1971
	Peruanos adultos	44	63	CALDERON-VIAVAVA et al, 1971
	Esquimós no Canadá > 4 anos	50	82	ELLESTAD-SAYED et al, 1978
Aborígenes australianos	Índios e esquimós no Alasca puros adultos	36	92	DUNCAN & SCOTT, 1972
	Esquimós na Groelândia puros adultos	25	84 (25)	GUDMAND-HOYER & JARNUM, 1969
		19	79	ASP et al, 1975 a
	Aborígenes crianças	44	85	ELLIOT et al, 1967

Coluna 1: número de indivíduos estudados

Coluna 2: porcentagem de indivíduos portadores de deficiência pura de lactase dosada pela atividade enzimática na mucosa intestinal.

Coluna 3: porcentagem de indivíduos portadores de má absorção de lactose do adulto diagnosticados pelo teste de tolerância à lactose (pico da glicemia < menor do que 20 mg%).

Quadro 2.5. Populações nas quais a prevalência da malabsorção de lactose do adulto variou de 30 a 60%

POPULAÇÃO ESTUDADA		1	2	3	REFERÊNCIA
África	Nilóticos X hamitas de Uganda adultos	9		44	COOK & KAJUBI, 1966
	Bantos de Uganda adultos	13		38	COX & ELLIOTT, 1974
	de Ruanda adultos	36		58	COOK & KAJUBI, 1966
		15		33	COX & ELLIOTT, 1974
	Bantos X hamitas de Ruanda adultos	11		55	RANSOME-KUTI et al, 1975
	Iorubas X europeus na Nigéria > 3 anos	43		44	OLATUNBOSUN & ADADEVOH, 1971
	Hausa X Fulani > 17 anos	15		60	JACKSON & LATHAM, 1978, 1979
Ásia	Crianças na Tanzânia de 5 a 14 anos	21		62	FLATZ & ROTHHAUWE, 1971
	Europeus X orientais > 10 anos	9		33	BRYANT et al, 1970
Austrália	Chineses adultos	10		50	KANAGHINIS et al, 1974
Europa	Gregos adultos	50		56	SPANIDOU & PETRAKIS, 1972
		16		38	WOTEKI et al, 1977
América	México: mexicanos X americanos adultos	277		50	DILL et al, 1972
	E.U.A.: Mexicanos X americanos adultos	11	55		SOWERS & WINTERFELDT, 1975
		33		48	WOTEKI et al, 1976
	Mexicanos X americanos de 10 a 14 anos	75		56	HAVERBERG et al, 1980
	Latino-americanos adultos	8		62	NEWCOMER et al, 1977 A
	Índios X americanos > 5 anos	120		55	JOHNSON et al, 1977
	Índios X anglos > 4 anos	18		39	JOHNSON et al, 1978
	Índios X europeus adultos	6		50	BAYLESS et al, 1975 a
	Branços não europeus adultos	9		30	STEPHENSON & LATHAM, 1974
	Caucasianos adultos	25		32	SASAKI et al, 1970
		11		36	MITCHELL et al, 1975
	Pretos de 11 a 18 anos	32		59	ALZATE et al, 1969
	Colômbia: Índios adultos	24		58	

Coluna 1: número de indivíduos estudados

Coluna 2: porcentagem de indivíduos portadores de deficiência pura de lactase dosada pela atividade enzimática na mucosa intestinal.

Coluna 3: porcentagem de indivíduos portadores de malabsorção de lactose do adulto diagnosticados pelo teste de tolerância à lactose (pico da glicemia <menor do que 20 mg%).

Quadro 2.6. Estudos de malabsorção de lactose do adulto nos quais se fizeram análises familiares com exame dos dois genitores e de pelo menos um descendente

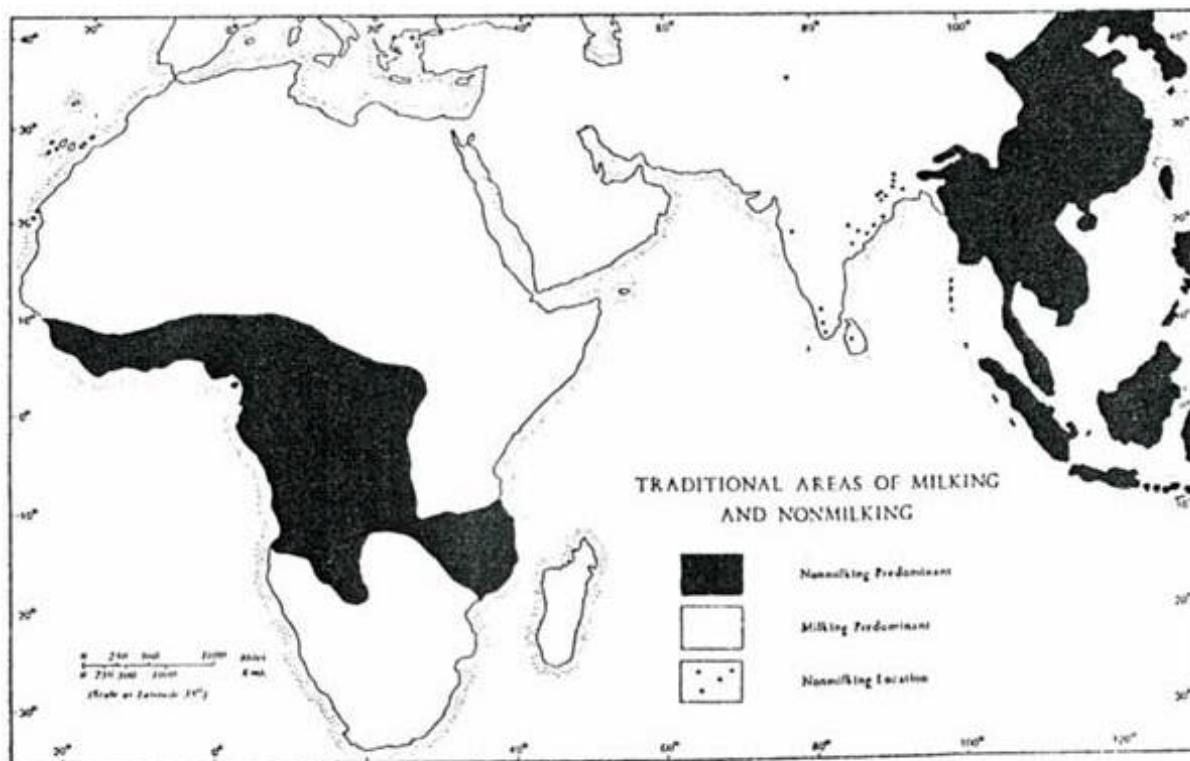
AUTORES	ano	País	No de famílias	Indivíduos estudados
FISHER & ZAPF (<i>apud</i> SAHI, 1974 a)	1965	Alemanha	01	06
FERGUSON & MAXWELL *	1967	Inglaterra	01	08
WELSH et al *	1968	E.U.A.	03	18
NEALE	1968	Inglaterra	02	03
FLATZ & SAENGUDOM	1969	Tailândia	02	13
GUDMAND-HOYER et al.	1969	Dinamarca	04	40
WELSH *	1970	E.U.A.	03	14
GUDMAND-HOYER et al. (<i>apud</i> SAHI, 1974 a)	1970	Groelândia		Várias
RANSOME-KUTI et al (<i>apud</i> SAHI, 1974 a)	1972	Nigéria	13	66
ROTTHAUWE et al *	1972	Alemanha	1	5
SAHI et al (b) *	1972	Finlândia	11	338
SAHI et al *	1973			
GILAT et al *	1973	Israel	30	156
LISKER et al. *	1975	México	61	238
RANSOME-KUTI et al	1975	Nigéria	19	69
SOWERS & WINTERFELDT *	1975	E.U.A.	4	23
JOHNSON et al *	1977	E.U.A.	18 (índios)	171
NEWCOMER et al (b) *	1977	E.U.A.	13 (índios)	104
SAHI & LAUNIALA *	1977	Finlândia	04	18

* incluíram causas de deficiência secundária de lactase nos seus trabalhos.

12. FIGURAS

Figura 2.1. Áreas tradicionais de bebedores e não bebedores de leite

(SIMOONS F.J. Am J Dig Dis, 15: 702, 1970)



Traditional areas of milking and nonmilking.

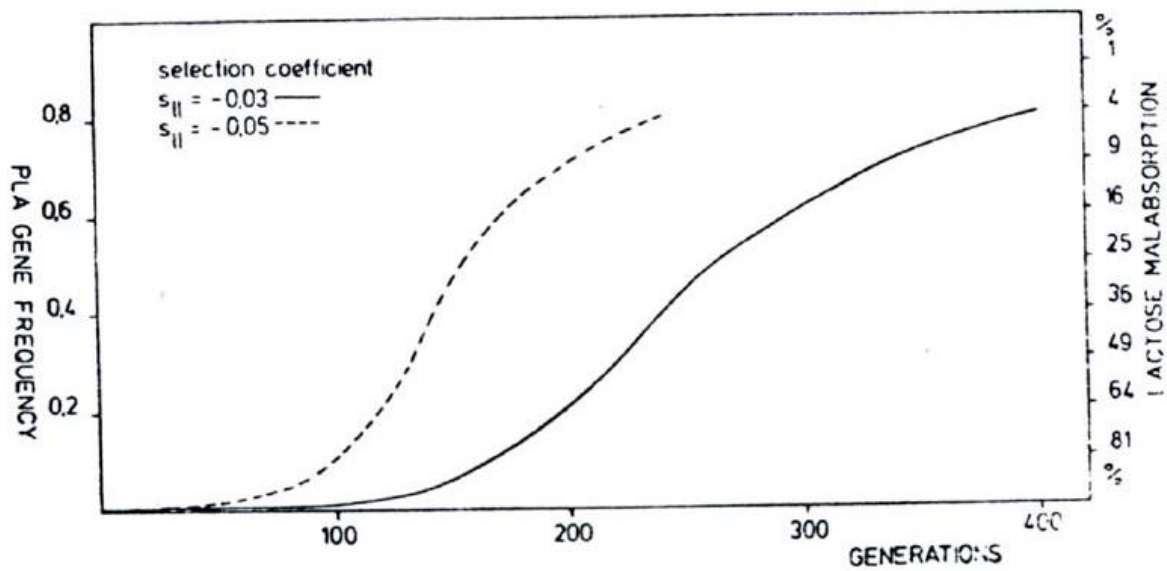
Figura 2.2. Populações com frequência do gene da “persistência de atividade de lactase” (PLA) maior que 0,5 (certo nas áreas pretas, provável nas áreas hachuradas).

Fora da Europa somente alguns grupos étnicos têm alta frequência de PLA. Com exceção dos hamitas no leste da África (HT), somente muitos poucos foram examinados nos grupos não europeus (F= Fulani, B= Beduínos). (FLATZ G. & ROTHHAUWE H. W. Prog Med Genet, 2: 205-49, 1977).



Figura 2.3. Simulação do aumento da frequência do gene PLA, assumindo vantagem seletiva do homozigoto e do heterozigoto em frequência 10^{-4} . s_{II} refere-se à desvantagem seletiva do homozigoto da malabsorção de lactose

(FLATZ G. & ROTTHAUWE H.W. Prog Méd Genet, 2: 205-49, 1977).



13. TABELAS

Tabela 4.1. Resumo dos dados referentes aos 80 indivíduos selecionados para o diagnóstico de malabsorção de lactose do adulto

		Caucasóides	Mongolóides	Negróides	Total
Número		40	20	20	80
Sexo	Masculino	25	9	6	40
	Feminino	15	11	14	40
Idade (anos)	Média	23,6	23,7	33,3	26,1
	d.p.	3,1	2,7	10,3	7,06
	limites	20-38	20-32	20-52	20-52
Hemoglobina (g%)	Média	14,51	13,76	13,23	14,00
	d.p.	3,29	4,43	4,28	3,84
	limites	11,9-16,9	11,2-15,8	11,9-15,1	11,2-16,9
Albumina sérica	Média	4,641	4,638	4,196	4,527
	d.p.	0,409	0,373	0,499	0,462
	limites	3,78-5,49	3,93-5,12	3,55-5,78	3,55-5,78

Tabela 5.1. Resultados da anamnese e dos testes de sobrecarga com lactose e com monossacarídeos realizados em 40 caucasóides sadios

Teste de sobrecarga com lactose																			D I A G N
Caso	Identificação	História		Sintomas		Diarréia		Fezes			ΔG (mg%)								
Número	Iniciais	Sexo	Idade	IL	CL	Início	Fim	Início	Fim	NE	pH≤ 5	SR≥0,5 %	G+	TTL	TTG	TTGG	% Δ		
01	PISC	M	27	-	G	-		-			-	-	-	50	34	...	147	A	
02	SPO	M	23	+	G	20	24	60	5	2	+	-	-	4	...	30	13	M	
03	SRMA	F	22	-	P	40	10	40	1	2	-	+	-	2	...	22	9	M	
04	RM	F	25	-	G	-		-			-	-	-	28	40	...	70	A	
10	FA	M	38	-	G	-		540	9	1	...	...	...	2	...	30	7	M	
12	LRL	M	24	-	G	-		-			-	-	-	22	20	...	110	A	
21	GALG	M	21	+	G	60	4	120	4	2		+	+	8	28	...	29	M	
22	OB	M	23	-	G	-		240	4	1	+	-	-	0	...	26	0	M	
24	GVC	M	21	-	G	60	9	240	4	1	...	...	...	6	42	...	14	M	
25	JLF	M	21	-	G	-		-			-	-	-	42	...	20	210	A	
29	ROL	M	22	+	P	60	48	-	-		-	-	-	24	32	...	75	A	
31	SLB	M	26	?	P	20	15	240	15	4	...	...	...	2	32	...	6	M	
35	AAN	M	22	-	P	20	6	-			-	-	-	2	28	...	7	M	
37	VLS	F	23	-	G	-		-			-	-	-	40	30	...	133	A	
38	LMF	M	23	-	G	-		-			-	-	-	36	38	...	95	A	
39	SMM	F	24	-	G	-		60	1	1	+	+	-	14	...	...	...	M	
40	PMP	F	20	-	G	40	8	120	8	4	-	+	-	16	30	...	53	M	
41	JLA	M	25	-	G	-		-			-	-	-	70	48	...	146	A	
45	ALV	M	25	-	G	240	12	-			-	-	-	0	30	...	0	M	
47	JHR	M	22	?	P	-		-			-	-	-	28	30	...	93	A	
49	VSM	M	24	-	G	-		-			-	-	-	28	20	...	140	A	
51	EMFJ	F	27	-	G	-		-			-	-	-	25	...	50	50	A	
52	LPDN	F	25	-	G	480	12	-			-	-	-	0	...	20	0	M	
53	MEF	F	21	-	P	-		-			-	-	-	31	...	32	97	A	
54	ACM	M	22	+	P	120	5	120	5	3	+	-	-	0	...	20	0	M	
55	LRG	F	23	-	G	60	12	-			-	-	-	16	...	46	35	M	
56	EAL	F	23	-	P	40	5	180	3	1	+	-	-	2	...	25	8	M	
57	AJDS	M	21	-	P	-		-			-	-	-	58	...	22	264	A	
61	CLB	F	21	?	P	240	4	240	4	1	-	-	-	5	...	20	20	M	
62	RC	M	22	-	G	-		-			-	-	-	40	...	46	87	A	
64	JFS	M	31	-	G	-		-			-	-	-	24	...	30	80	A	
68	MCG	F	23	?	P	-		540	24	6	-	-	-	4	...	36	11	M	
70	CP	M	24	-	G	-		-			-	-	-	26	...	26	100	A	
71	AJV	M	25	?	P	40	8	180	3	1		+	-	0	...	30	0	M	
72	CRQS	F	24	-	G	-		-			-	-	-	20	...	20	100	A	
74	EPB	F	23	-	G	-		-			-	-	-	9	...	21	43	M	
84	RAF	M	23	-	G	-		-			-	-	-	22	...	39	56	A	
85	LSA	F	22	-	G	-		-			-	-	-	26	...	26	100	A	
86	ECEB	M	21	-	G	-		-			-	-	-	20	...	32	63	A	
104	CALJ	M	23	?	G	-		-			-	-	-	3	32	...	9	M	

...: não foi pesquisado

DIAG= Diagnóstico: M: malabsorção de lactose A: sem a condição

Início (minutos)

Fim (horas)

IL= Intolerância ao leite: +: o indivíduo relacionava algum sintoma gastrointestinal com a ingestão de leite

-: o indivíduo não relacionava algum sintoma gastrointestinal com a ingestão de leite

?: o indivíduo não sabia se havia relação entre a ingestão de leite e sintomas gastrointestinais

CL= Consumo de leite: P (pequeno): o indivíduo costumava beber ≤ 1 copo de leite por dia G (grande): o indivíduo costumava beber > 1 copo de leite por dia.

NE: número de evacuações

SR: substâncias redutoras

G+: glicose positiva

%A: % $\frac{\Delta G-TTL}{\Delta G-TTG}$

ΔG: aumento máximo da glicemia

TTL: teste de sobrecarga com lactose (50g)

TTG: teste de sobrecarga com glicose (50g)

TTGG: teste de sobrecarga com glicose (25g) e galactose (25g)

Tabela 5.2. Resultados da anamnese e dos testes de sobrecarga com lactose e com monossacarídeos realizados em 20 mongolóides sadios

D I A G N																	
Caso		Identificação		História		Teste de sobrecarga com lactose											
						Sintomas		Diarréia			Fezes			ΔG (mg%)			
Número	Iniciais	Sexo	Idade	IL	CL	Início	Fim	Início	Fim	NE	pH≤ 5	SR≥0,5 %	G+	TTL	TTG	TTGG	% Δ
6	LSH	F	23	-	G	120	22	60	22	4	+	+	+	2	25	...	8
11	JYS	F	23	?	P	40	6	40	6	10	+	+	+	2	...	26	8
16	RND	F	22	-	G	40	1	720	12	1	-	-	-	6	34	...	18
18	DTH	F	22	?	P	20	8	60	8	4	-	+	-	14	...	38	37
19	MVTK	F	21	+	P	20	1	480	8	1	+	-	-	11	...	48	23
23	FHI	M	23	?	P	60	12	180	12	2	+	+	-	6	...	60	10
26	JTS	M	24	+	P	40	12	180	12	2	...	...	...	8	42	...	19
27	SAK	M	22	?	P	40	2	60	12	3	-	+	+	12	52	...	23
28	TO	M	22	?	G	20	6	240	4	1	+	-	-	8	38	...	21
34	JHK	F	23	-	P	60	12	60	12	4	-	+	-	8	48	...	17
65	WMM	F	23	-	G	60	10	60	10	4	-	+	+	15	...	74	20
66	SI	M	24	?	P	60	5	60	5	3	-	+	+	0	...	100	0
67	SK	M	26	+	P	60	4	60	8	4	-	+	+	4	...	61	7
69	RM	M	27	-	G	-	-	60	1	1	-	-	-	12	...	24	50
75	EYK	F	23	-	G	-	-	120	2	1	-	-	-	12	...	32	37
76	AY	M	22	+	P	40	3	40	3	4	-	+	-	2	...	27	7
101	MA	F	24	-	P	-	-	60	13	5	-	+	+	1	...	...	...
102	SN	M	20	+	P	40	10	40	10	4	+	+	+	4	...	...	...
109	IH	F	28	+	P	40	9	120	9	3	-	+	+	0	...	33	0
110	CMMM	F	32	+	P	180	4	180	4	2	-	+	+	4	...	36	11
...: não foi pesquisado DIAG = Diagnóstico: M: malabsorção de lactose A: sem a condição Início (minutos) Fim (horas)																	
IL = Intolerância ao leite: +: o indivíduo relacionava algum sintoma gastrointestinal com a ingestão de leite -: o indivíduo não relacionava algum sintoma gastrointestinal com a ingestão de leite ?: o indivíduo não sabia se havia relação entre a ingestão de leite e sintomas gastrointestinais																	
CL = Consumo de leite: P (pequeno): o indivíduo costumava beber ≤ 1 copo de leite por dia G (grande): o indivíduo costumava beber > 1 copo de leite por dia.																	
NE : número de evacuações SR : substâncias redutoras G+ : glicose positiva %A : % $\frac{AG-TTL}{AG-TTG}$ ΔG : aumento máximo da glicemia																	
TTL : teste de sobrecarga com lactose (50g) TTG : teste de sobrecarga com glicose (50g) TTGG : teste de sobrecarga com glicose (25g) e galactose (25g)																	

Tabela 5.3. Resultados da anamnese e dos testes de sobrecarga com lactose e com monossacarídeos realizados em 20 negróides sadios

Caso	Identificação	História	Teste de sobrecarga com lactose															D I A G N			
			Sintomas					Diarréia			Fezes			ΔG (mg%)							
			Número	Iniciais	Sexo	Idade	IL	CL	Início	Fim	Início	Fim	NE	pH≤ 5	SR≥0,5 %	G+	TTL		TTG	TTGG	% Δ
60	EFC	F	21	-	G	-	-	-	-	-	-	-	-	-	5	...	38	13	M		
78	EVC	F	49	-	G	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	...	...	...	M		
77	AVA	F	33	-	G	-	-	-	-	-	-	-	-	-	34	...	20	170	A		
80	EBC	F	33	?	P	40	7	40	6	4	-	+	+	4	...	25	16	M			
81	ARS	F	43	-	G	-	-	180	7	2	-	-	-	4	...	...	...	M			
83	JLA	M	24	?	P	240	12	240	12	2	...	...	...	0	...	44	0	M			
88	NXTO	F	50	-	G	60	5	60	5	3	-	+	+	8	...	...	...	M			
89	ARF	M	39	-	G	120	22	60	2	2	-	-	-	0	...	...	...	M			
90	CNS	F	46	-	P	-	-	-	-	-	-	-	-	42	...	22	190	A			
91	MRC	M	22	-	P	40	96	60	4	2	-	-	-	2	...	26	8	M			
93	AAM	M	25	-	P	-	-	-	-	-	-	-	-	22	...	20	110	A			
94	MAS	F	27	?	P	20	8	480	8	1	-	-	-	2	...	20	10	M			
95	EAR	F	34	+	P	40	20	40	10	2	-	+	+	8	...	...	...	M			
97	JOS	F	39	+	G	60	8	60	2	2	-	+	-	0	...	...	...	M			
98	AMO	M	20	?	P	-	-	240	4	1	-	-	-	0	...	22	0	M			
99	CCS	F	52	+	G	40	20	40	3	4	-	+	-	4	...	40	10	M			
100	MFFL	F	24	-	P	40	20	-	-	-	-	-	-	6	...	44	14	M			
105	JPS	M	27	+	P	-	-	60	1	1	-	-	-	0	...	...	...	M			
106	DAMC	F	28	+	G	60	8	60	8	5	-	+	+	2	...	...	...	M			
108	BCA	F	30	+	G	60	11	60	4	3	-	+	+	0	...	34	0	M			
...: não foi pesquisado			DIAG= Diagnóstico: M: malabsorção de lactose								A: sem a condição				Início (minutos)			Fim (horas)			
IL= Intolerância ao leite:			+: o indivíduo relacionava algum sintoma gastrointestinal com a ingestão de leite																		
			-: o indivíduo não relacionava algum sintoma gastrointestinal com a ingestão de leite																		
			?: o indivíduo não sabia se havia relação entre a ingestão de leite e sintomas gastrointestinais																		
CL= Consumo de leite: P (pequeno):			o indivíduo costumava beber ≤ 1 copo de leite por dia																		
G (grande):			o indivíduo costumava beber > 1 copo de leite por dia.																		
NE: número de evacuações			SR: substâncias redutoras			G+: glicose positiva			%A: % $\frac{AG-TTL}{AG-TTG}$										ΔG: aumento máximo da glicemia		
TTL: teste de sobrecarga com lactose (50g)			TTG: teste de sobrecarga com glicose (50g)			TTGG: teste de sobrecarga com glicose (25g) e galactose (25g)															

Tabela 5.4. Resumo de alguns resultados da anamnese e do teste de sobrecarga com lactose realizados em 80 indivíduos sadios

	Caucasóides	Mongolóides	Negróides	Total
Curva glicêmica plana	50% (20/40)	100% (20/20)	85% (17/20)	71% (57/80)
Consumo pequeno de leite	30% (12/40)	70% (14/20)	50% (10/20)	45% (36/80)
História de intolerância ao leite	12% (4/34)	50% (7/14)	37,5% (6/16)	27% (17/64)
Intolerância à lactose	47,5% (19/40)	100% (20/20)	75% (15/20)	67% (54/80)

Tabela 5.5.. Dosagem da glicemia, em mg %, realizada por duas vezes, em 40 amostras de sangue

Amostra	1ª	2ª
1	82	75
2	78	86
3	88	86
4	72	82
5	86	78
6	78	84
7	86	75
8	75	86
9	86	92
10	92	92
11	90	92
12	81	90
13	90	94
14	86	94
15	102	102
16	92	92
17	86	86
18	111	111
19	98	98
20	115	115
21	93	93
22	110	110
23	104	104
24	111	111
25	98	98
26	88	86
27	115	115
28	93	93
29	95	95
30	95	95
31	94	94
32	78	78
33	78	78
34	74	74
35	124	124
36	103	103
37	107	107
38	105	105
39	84	84
40	93	93

$\bar{d} = 5-0,2$ s ($\bar{d}$) = 0,792

t = -0,262 G.L. = 39

0,80 > p > 0,70 tc (α = 0,05) = 2,021

Tabela 5.6. Resumo dos resultados do teste de sobrecarga com lactose em 57 adultos portadores de malabsorção de lactose do adulto

	Caucasóides	Mongolóides	Negróides	Total
Cólica ou meteorismo	70% (14/20)	85% (17/20)	71% (12/17)	75% (43/57)
Diarréia	70% (14/20)	100% (20/)	82% (14/17)	84% (48/57)
Intolerância à lactose	90% (18/20)	100% (20/20)	82% (14/17)	93% (53/57)
Média do número de evacuações	1,5	3	2	2,2
pH ≤ 5	29% (5/17)	32% (6/19)	0% (0/16)	21% (11/52)
Substâncias redutoras $\geq 0,5\%$	29% (5/17)	74% (14/19)	44% (7/16)	50% (26/52)
Glicose + 1 ou 2 ou 3	6% (1/17)	53% (10/19)	25% (4/16)	29% (15/52)
Intolerância e/ou alteração das fezes	53% (9/17)	84% (16/19)	44% (7/16)	62% (32/52)
	90% (18/20)	100% (20/20)	88% (15/17)	93% (53/57)

Tabela 5.7. Distribuição de uma amostra de 80 indivíduos sadios segundo o pico da glicemia (ΔG) após a ingestão de 50 g de lactose (TTL)

Classe		Frequência	
Limites	Centro	Número	Porcentagem
0-2	1	14	17,50
2-4	3	13	16,25
4-6	5	10	12,50
6-8	7	4	5,00
8-10	9	7	8,75
10-12	11	1	1,25
12-14	13	3	3,75
14-16	15	3	3,75
16-18	17	2	2,50
18-20	19	0	0
20-22	21	2	2,50
22-24	23	3	3,75
24-26	25	3	3,75
26-28	27	2	2,50
28-30	29	3	3,75
30-32	31	1	1,25
32-34	33	0	0
34-36	35	1	1,25
36-38	37	1	1,25
38-40	39	0	0
40-42	41	2	2,50
42-44	43	2	2,50
50-52	51	1	1,25
58-60	59	1	1,25
70-72	71	1	1,25
Total		80	100

Tabela 5.8. Aumento máximo da glicemia (ΔG) em relação ao jejum, em mg%, após a ingestão de 50 g de glicose (TTG) e de 25 g de glicose e 25 g de galactose (TTGG) em uma amostra de oito indivíduos não diabéticos.

Indivíduo		ΔG -TTG	ΔG -TTGG
1	LISP	34	36
2	RPM	98	88
3	MV	52	30
4	IR	40	32
5	MFS	42	26
6	EBC	24	25
7	MGs	40	48
8	AMO	20	22
Total		350	307

$\bar{\delta} = 5,38$ $s(\bar{\delta}) = 3,65$ $t = 1,474$ $G.L. = 7$
 $0,20 > p > 0,10$ $t_c(\alpha = 0,05) = 2,365$

Tabela 5.9. Distribuição de uma amostra de 69 indivíduos sadios e sem diabetes segundo o pico da glicemia (ΔG) após a ingestão de 50 g de monossacarídeos (47 TTG e 22 TTGG)

Classe		Frequência	
Limites	Centro	Número	Porcentagem
20-24	22	15	21,7
24-28	26	10	14,5
28-32	30	10	14,5
32-36	34	10	14,5
36-40	38	7	10,1
40-44	42	4	5,8
44-48	46	4	5,8
48-52	50	4	5,8
52-56	54	1	1,4
56-60	58	0	0
60-64	62	2	2,9
72-76	74	1	1,4
100-104	102	1	1,4
Total		69	99,8

Tabela 5.10. Distribuição de uma amostra de 69 indivíduos sadios e sem diabetes segundo a porcentagem entre o pico máximo da glicemia após sobrecarga com lactose e o mesmo teste com monossacarídeos ($\% \frac{\Delta G-TTL}{\Delta G-TTGG}$)

Classe		Frequência	
Limites	Centro	Número	Porcentagem
0-10	5	21	30,4
10-20	15	13	18,8
20-30	25	6	8,7
30-40	35	3	4,3
40-50	45	2	2,9
50-60	55	3	4,3
60-70	65	1	1,4
70-80	75	2	2,9
80-90	85	2	2,9
90-100	95	3	4,3
100-110	105	3	4,3
110-120	115	1	1,4
120-130	125	1	1,4
130-140	135	1	1,4
140-150	145	3	4,3
170-180	175	1	1,4
190-200	195	1	1,4
230-240	235	1	1,4
260-270	265	1	1,4
Total		69	99,3

Tabela 5.11. Resultados dos testes de associação realizados com dados colhidos dos 80 indivíduos estudados quanto à história de intolerância ao leite, consumo de leite e teste de tolerância à lactose.

Associação testada	χ^2	P
História de intolerância ao leite X Pequeno consumo de leite	9,44	$< P < 0,01$
História de intolerância ao leite X Intolerância à lactose	27,86	$P < 0,001$
Pequeno consumo de leite X Intolerância à lactose	8,54	$P < 0,01$
Malabsorção de lactose X Intolerância ao leite	7,62	$P < 0,01$
Malabsorção de lactose X Pequeno consumo de leite	4,67	$0,02 < P < 0,05$
Malabsorção de lactose X Meteorismo ou cólica após a lactose	33,46	$P < 0,001$
Malabsorção de lactose X Diarréia após a lactose	48,42	$P < 0,001$
Malabsorção de lactose X Intolerância à lactose	58,69	$P < 0,001$
Malabsorção de lactose X pH fecal ≤ 5	5,70	$0,01 < P < 0,02$
Malabsorção de lactose X Substâncias reductoras $\geq 0,5\%$ nas fezes	17,60	$P < 0,001$
Malabsorção de lactose X Glicose nas fezes	8,29	$P < 0,01$
Total		

14. GRÁFICOS

Gráfico 5.1. Frequência dos dados obtidos durante o teste de sobrecarga com lactose em 57 indivíduos com malabsorção de lactose

(dados das tabelas 5.1., 5.2., 5.3. e 5.6.)

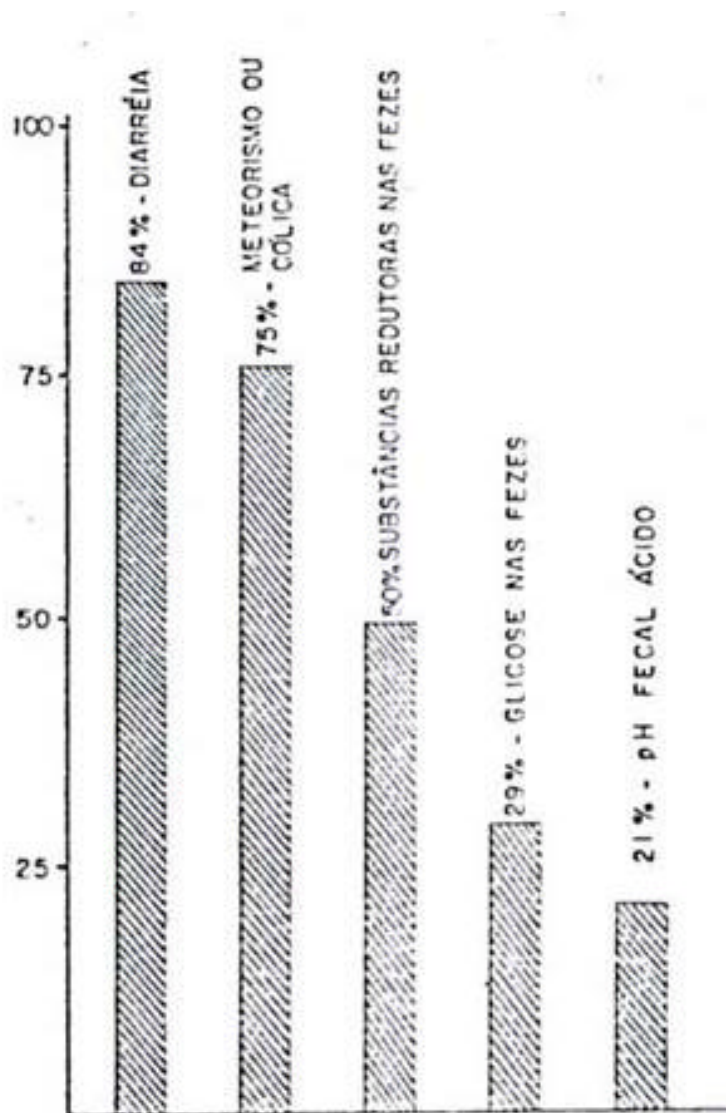


Gráfico 5.2. Polígono de frequência da distribuição dos aumentos da glicemia nos testes de sobrecarga com lactose (ΔG -TTL) em 80 adultos sadios (40 caucasóides, 20 mongolóides e 20 negróides)

(dados obtidos da tabela 5.7.).

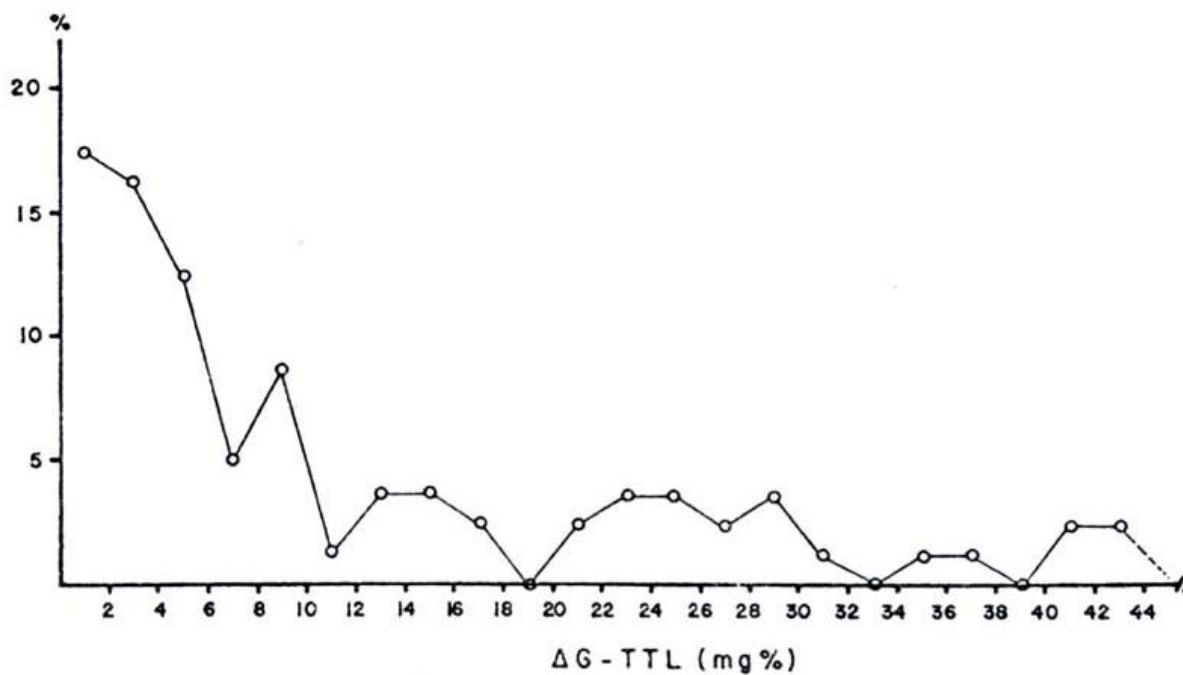


Gráfico 5.3. Polígono de frequência da distribuição dos aumentos da glicemia nos testes de sobrecarga com monossacarídeos (ΔG -TTGG) em 67 adultos sadios

(dados obtidos da tabela 5.9.).

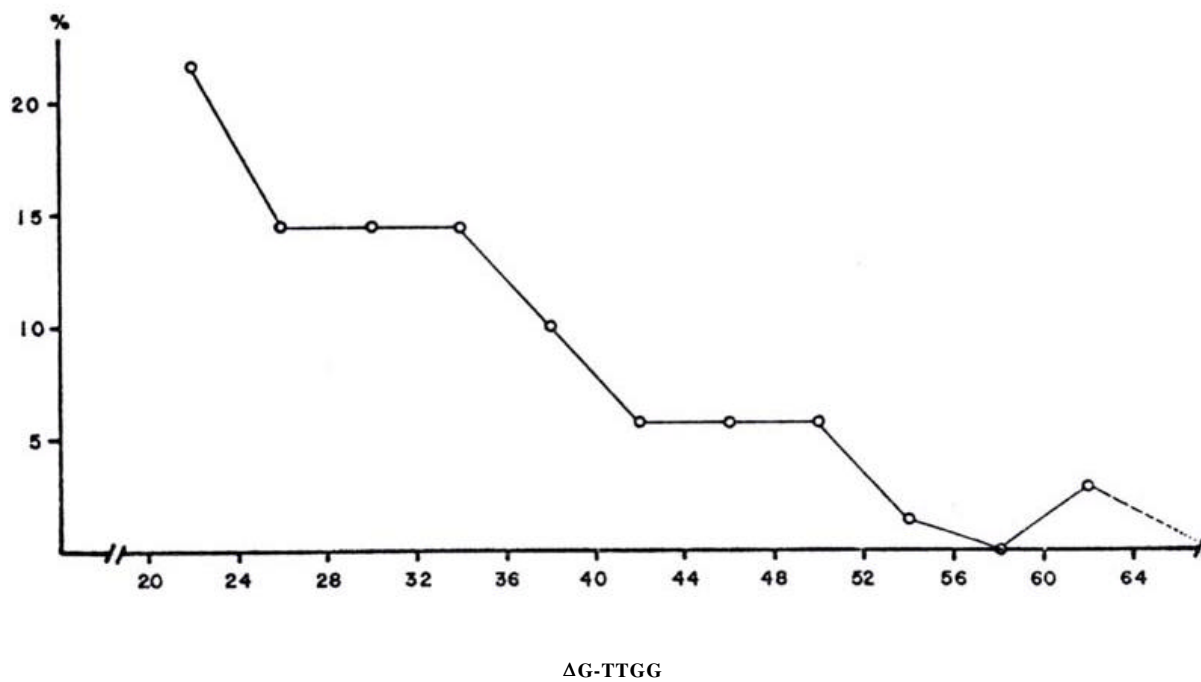


Gráfico 5.4. Polígono de frequência da distribuição da porcentagem entre o pico máximo da glicemia no teste de sobrecarga com lactose e o pico máximo da glicemia no teste de sobrecarga com monossacarídeos ($\% \frac{\Delta G-TTL}{\Delta G-TTGG}$) em 69 adultos sadios

(dados obtidos da tabela 5.10.).

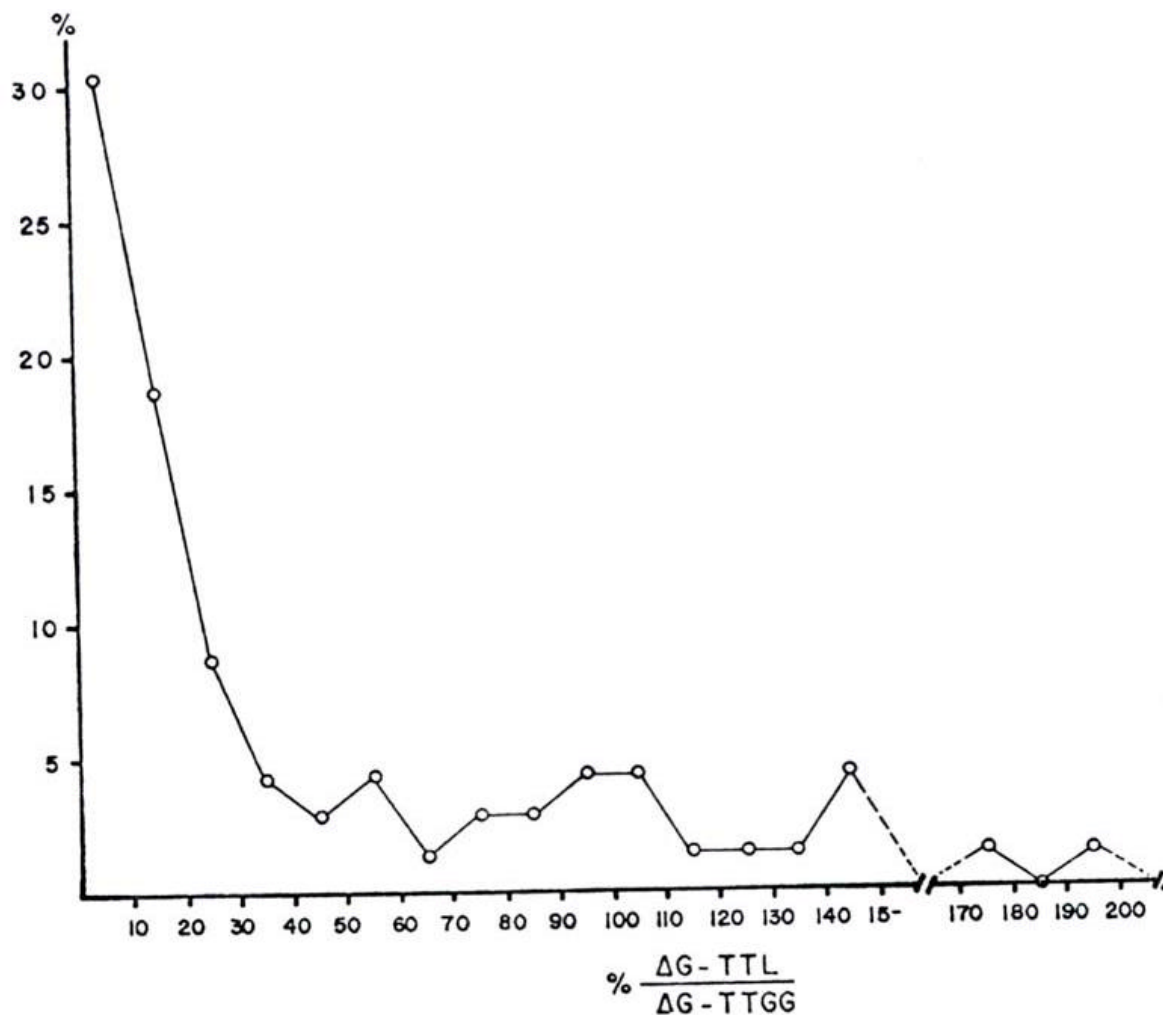


Gráfico 5.5. Representação gráfica da reta de regressão e dos dados de relação entre: o aumento da glicemia no teste de sobrecarga com lactose ($\Delta G-TTL$) e a porcentagem entre o mesmo ($\Delta G-TTL$) e o aumento máximo da glicemia no teste de sobrecarga com monossacarídeos ($\Delta G-TTGG$) em 69 indivíduos

(dados obtidos das tabelas 5.1. a 5.3.)

