

DISACÁRIDOS FUNCIONALES: LACTULOSA, LACTITOL Y LACTOSA

FUNCTIONAL DISACCHARIDES: LACTULOSE, LACTITOL AND LACTOSE

UGARTE M., SCOLLO D., GIRAUDO M., MENÉNDEZ J., SÁNCHEZ TUERO H.

Universidad Nacional de Lanús, Departamento de Desarrollo Productivo y Tecnológico,
Carrera de Ciencia y Tecnología de los Alimentos,
29 de septiembre 3901, Lanús, Provincia de Buenos Aires, República Argentina
mgiraud@unla.edu.ar

INTRODUCCIÓN

De los tres disacáridos lactulosa, lactitol y lactosa, los dos primeros derivan de la lactosa y se muestran en la figura 1.

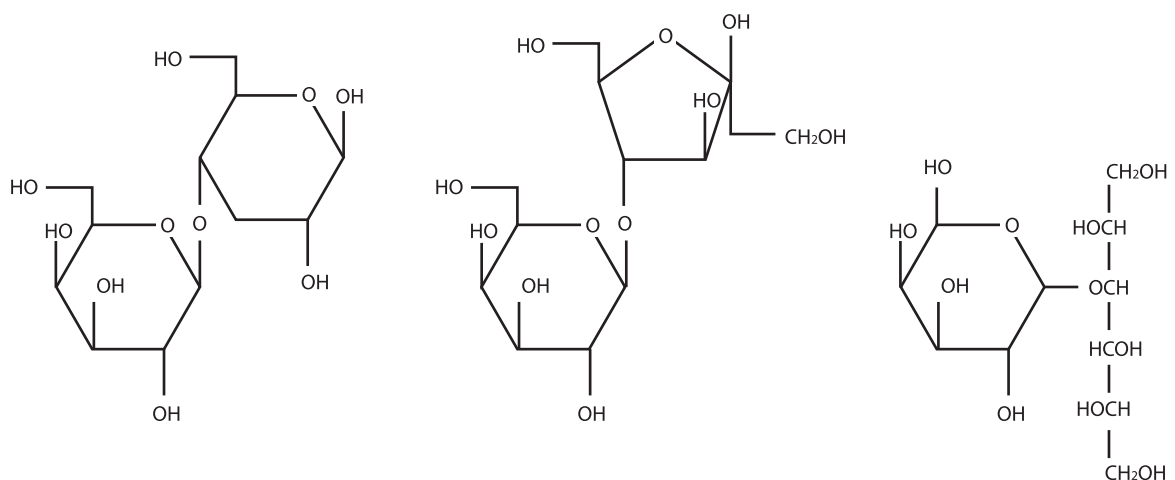
En líneas generales se puede afirmar que todos ellos tienen propiedades prebióticas, pero sus efectos *in vivo* deben ser probados fisiológica y microbiológicamente de modo que lleguen sin alterarse a la parte más alejada del colon (Gibson *et al.*, 2004; Roberfroid, 2007). Actualmente, la lactulosa es el único que es aceptado en la práctica como prebiótico probable.

Existe un Índice Prebiótico (PI) de la eficiencia relativa de ciertas moléculas que aumentan los números absolutos de bifidobacterias y lactobacilos y además neutralizan los efectos expansivos sobre ciertas bacterias y

clostridios. Siempre es deseable que se aumenten las bacterias acidolácticas, pero la magnitud del cambio bacteriano depende del número inicial presente en el colon huésped antes de la introducción de estos compuestos. Es decir que la lactulosa, comparada con el control, tiene un PI de 4,66 (el control es 1,23) y la lactosa 5,75 (control 1,02) (Luz Sanz *et al.*, 2005). Comparativamente, el oligosacárido de la fructuosa tiene un PI de 7,64. Se conoce que el lactitol y cualquiera de los azúcares alcoholes no están en la lista citada. De todos modos, el tiempo en el que un prebiótico particular es ingerido y puede actuar no queda aún suficientemente claro. Por ejemplo, si hay alguna diferencia entre la ingestión de un prebiótico particular

FIGURA 1

Similitudes estructurales y diferencias entre lactosa (a la izquierda), lactulosa (al centro) y lactitol a la derecha) en conformaciones bidimensionales



para 1,6, 12 meses o la mitad de su tiempo de vida. Adicionalmente, los ácidos grasos de cadena corta producidos por los disacáridos pueden tener efectos antiinflamatorios independientes. Se conoce que el butirato es el nutriente preferido de los colonocitos y que este ejerce un efecto antiinflamatorio y posiblemente antineoplásico. En forma reciente, propiedades similares de inhibición de citoquinas y efectos antiinflamatorios del acetato y del propionato fueron informados en un modelo *in vitro* (Tedellin *et al.*, 2007).

De todos modos, a cada uno de estos disacáridos se le atribuye diversos efectos benéficos sobre la salud. Pero, excepto en el caso de la lactulosa que es un prebiótico reconocido, se necesitan nuevos ensayos para definir las capacidades prebióticas de lactitol y de lactosa. Todos estos compuestos debieran ser considerados como componentes funcionales de los alimentos.

LACTULOSA

Este disacárido fue preparado a partir de la lactosa en 1930 no siendo un compuesto natural. Se forma en pequeñas cantidades cuando la leche es tratada con calor. El producto tiene igual fórmula empírica que la lactosa ($C_{12}H_{22}O_{11}$) y es 4-O- β -D-galactopiranosil-D-fructosa. La producción industrial de este azúcar requiere hidróxido de sodio y ácido bórico, pero se puede preparar por tragalactosilación a partir de lactosa y β -galactosidasa a partir de *Aspergillus oryzae* y *Pyrococcus furiosus* (Mayer *et al.*, 2004).

Efectos fisiológicos y prebióticos de la lactulosa

Este compuesto no es digerido por las enzimas del intestino humano y por lo tanto llega a la parte inferior del intestino estando disponible para el metabolismo bacteriano. Una muy pequeña cantidad es absorbido en los sujetos sanos (0,4 a 2%) (Huchzermeyer *et al.*, 1997). Como la permeabilidad de la membrana cambia, más disacárido puede ser absorbido por esta ruta y excretado intacto por la orina.

En el colon, las bacterias lo metabolizan dando hidrógeno, metano, anhídrido carbónico y preponderantemente ácidos láctico y acético que, a su vez, bajan el pH especialmente en el cecum. Experiencias *in vitro* han demostrado que producen también una cierta cantidad de propionato y butirato.

En un sujeto normal, grandes cantidades de lactulosa sin digerir producen síntomas tales como calambre, gases, hinchazón y diarrea. Ello se debe al aumento de las fuerzas osmóticas en el pequeño volumen intestinal. Se ha visto también que pequeñas cantidades (10 a 15 g dos veces por día) pueden inducir contracciones del colon llevando a un efecto "anticonstipante" (Jouet *et al.*, 2006; Jouet *et al.*, 2007).

La lactulosa participa conjuntamente con lactosa en la auto-adaptación en el caso de ingestiones continua-

das. La definición de adaptación colónica se refiere a la reducción del hidrógeno exhalado en la respiración, al aumento de los síntomas descritos y al crecimiento significativo de la β -galactosidasa fecal. En estudios realizados con voluntarios, la adaptación a este compuesto se logra consumiendo 20g de lactulosa dos veces al día durante 8 días.

La lactulosa es un prebiótico inusual que ha sido indicado por los médicos desde 1950. De todos modos, se ha reconocido desde siempre que muchos de sus efectos pueden cambiar en especial sobre la microflora, especialmente las bifidobacterias. En general se requiere, en la mayoría de los países, una receta médica para su compra.

Este compuesto es el primer prebiótico verdadero reconocido por sus efectos sobre la flora intestinal. Su efecto se puede dividir entre lo fisiológico y aquellos relacionados con la promoción selectiva de bacterias intestinales específicas, siendo muy difícil separarlos.

Un efecto marcado sobre las bifidobacterias es el hecho de que esta sustancia ha sido usada en numerosos experimentos con humanos (Schumann, 2002). El agregado a las mamaderas incrementa los niveles de bifidobacterias en los bebés (Mac Gillivray *et al.*, 1959). Grandes dosis (20 a 60 g) o pequeñas cantidades (5 g dos veces al día por 6 semanas) inducen el crecimiento de bifidobacterias (Ballonge *et al.*, 1997; Terada *et al.*, 1992) y esto depende del conteo inicial de las mismas: a menores niveles en el recuento inicial, mayor será la expansión posterior al consumo.

Adicionalmente, las bifidobacterias totales aumentan específicamente después de 18 semanas de ingestión de este compuesto (Vanhoutte *et al.*, 2006).

Por efecto de la lactulosa se obtiene una disminución del número de enzimas, incluida β -glucuronidasa, enzima considerada patogénica en la carcinogénesis rectal. Además, este compuesto reduce la fermentación colónica de los aminoácidos (De Preter *et al.*, 2006).

Usos médicos de lactulosa

Los usos actuales y potenciales ya han sido descritos hace 50 años. La Tabla 1 muestra una breve síntesis.

Como droga, este disacárido fue inicialmente prescrito para constipaciones siendo usado actualmente en especial para la tercera edad. La explicación más común es su efecto en la inducción de la diarrea osmótica.

Otra indicación de mucha data es su uso para mejorar la encefalopatía hepática producida por la presencia de amonio en el intestino. Estudios fisiológicos han revelado que este compuesto inhibe los ácidos de cadena corta producidos por las proteínas cuando el pH desciende, las concentraciones de amonio se reducen y aumenta la excreción de nitrógeno. Adicionalmente, los ácidos acético y láctico reducen el

TABLA 1
Lípidos Plasmáticos e Índice de Castelli.

| Indicación establecida | Comentario | Referencias |
|---|---|--|
| Constipación | Efecto osmótico, motilidad directa | Schumann, 2002; Jouet, 2006; Jouet, 2007 |
| Encefalopatía hepática | Efecto osmótico, acomplejamiento del amonio por el pH obtenido; producción reducida de amonio; metabolismo bacteriano alterado | Schumann, 2002; Huchzermeyer, 1997; Clausen, 1997; Katayama, 2004; Bongaerts, 2005 |
| Usos en diagnóstico | Medida de la permeabilidad intestinal; estimación del tránsito oral cecal; evaluación del crecimiento bacteriano intestinal | Hirakawa, 1988; Fujii, 2001 |
| Indicaciones potenciales | | |
| Transporte bacteriano reducido | Mostrado en <i>Shigella</i> ; algunas controversias para <i>Salmonella</i> | Schumann, 2002; Levine, 1975; Bovee, 2003. |
| Efectos metabólicos | Estudios en humanos problemáticos en dislipidemias y diabetes; algunos estudios en humanos muestran un aumento de la absorción de minerales | Conte, 1977; Bianchi, 1997; Seki, 2007; Van den Heuvel, 1999; Szilagyi, 2001 |
| Translocación bacteriana reducida | Se han realizado estudios en infecciones del tracto urinario en ictericias obstructivas | Mc Cutcheon, 1989; Battle, 2001; Wiest, 2005 |
| Efecto anti-endotoxina | In vitro y en animales hay evidencias de disminución de necrosis de tumores | Pain, 1986; Liehr, 1980; van Vugt, 1983 |
| Cáncer colorectal | Estudios en humanos han determinado disminución enzimática de carcinógenos | Van Berge, 1987; Ingram, 1980 |
| Terapia en infecciones inflamatorias intestinales | Prevención en estudios con animales pero muy poco en humanos | Madsen, 1999; Hafer, 2007 |

TABLA 2
Seguridad y lactulosa

| Efecto colateral | Comentarios | Referencias |
|---|--|-----------------------------|
| Sobredosis | Puede provocar hipernatremia | Nelson, 1983; Nanji, 1984 |
| Aumento de la anticoagulación | Reducción de la población microbiana productora de vitamina K | Visser, 2003 |
| Posibles problemas | | |
| Agravamiento de la dislipidemia | Metabolismo rápido, el acetato induce la síntesis lipídica | Jenkins, 1991 |
| Agravamiento de la diabetes | Variación de otros contaminantes azucarados; puede afectar el control glucémico | Kirkman, 1995 |
| Agravamiento del reflujo gastrointestinal | Liberación del péptido YY y retraso del vaciado gástrico | Ropert, 1996; Chauhan, 2008 |
| Neumatosis intestinal | Atrapamiento de aire en las paredes intestinales mediante gases retenidos con insuficientes bacterias que metabolizan el hidrógeno | Goodman 2001 |

pH atrapando amonio soluble no lipídico en el colon (Bongaerst *et al.*, 2005). La lactulosa ha sido también usada para tratar *Salmonella* y *Shigella*.

Otra situación clínica interesante se da en el tratamiento oral con lactulosa en pacientes con síndrome postcolecistectomía. Se ha indicado que lactulosa afecta muchos procesos

metabólicos: se ha informado que después de una semana de tratamiento en pacientes con dislipidemia, se produce una caída del 17 % del colesterol (Conte *et al.*, 1977). La lactulosa puede tener efectos hipoglucemiantes en pacientes con diabetes ya que reduce la absorción de glucosa (Schumann *et al.*, 2002).

Se ha demostrado que la ingestión de lactulosa incrementa la absorción de minerales, en especial de calcio y de magnesio (Van den Heubel *et al.*, 1999).

Seguridad de la ingestión de Lactulosa

Este compuesto es considerado en general seguro y de esto dan testimonio los muchos años de su uso clínico. En la tabla 2 se indican algunos problemas que presenta.

Uno de los cuidados más importantes a tener en cuenta en este sentido es el de suspender el uso del azúcar cuando haya pérdida del movimiento intestinal debido a la hipernatremia que se puede desarrollar (Nelson *et al.*, 1983; Nanji *et al.*, 1984). En forma reciente, se ha emitido un alerta importante sobre la seguridad de este compuesto en relación a las personas que toman medicación anticoagulante, dado que la lactulosa puede aumentar el efecto de estas drogas por reducción de la población bacteriana productora de la vitamina K (Visser *et al.*, 2003). Algunos problemas potenciales se han encontrado en pacientes con diabetes y dislipidemias que usan este compuesto. Además, la lactulosa puede agravar el reflujo gastroesofágico como fuera descrito previamente.

En síntesis, la lactulosa es uno de los primeros prebióticos en ser producido y utilizado preponderadamente como medicamento, básicamente en constipaciones y encefalopatías hepáticas. Este trabajo demuestra que no son las únicas.

LACTITOL

Deriva de lactosa por hidrogenación. Es un azúcar alcohol, designado como 4-β-d-galactopiranosil-d-glucitol o 1:4 β-galactósido sorbitol. Tiene el 35 % del dulzor de la sacarosa (2-3 kcal/g) y tiene mejor sabor que la lactulosa. No es hidrolizado o absorbido en el intestino, pero ingresa al intestino grueso cuando es metabolizado por las bacterias (Patil *et al.*, 1987; Patil *et al.*, 1985; Dills *et al.*, 1989).

Efectos fisiológicos y bacteriológicos

La reacción del lactitol en los humanos es similar a la reacción que produce la lactulosa y el efecto diarreico puede ser descrito como influencia osmótica igual que en el caso de la lactulosa. Una dosis de 0,36g/kg de esta sustancia puede inducir la aparición de diarrea. El lactitol en el colon conduce a la inducción y la liberación de los péptidos YY que regulan el apetito. No existen datos sobre motilidad en el colon.

Los efectos sobre la microflora son similares a los de la

lactulosa: incrementan las bifidobacterias y los lactobacilos y disminuyen las especies de clostridios. El pH fecal es reducido al igual que en el caso de la lactulosa. Estudios *in vitro* encontraron que algunos mono-sacáridos y disacáridos incrementaron los ácidos grasos de cadena corta (Mortensen *et al.*, 1988); mientras las bacterias totales permanecen constantes, un mayor ingreso de lactitol hace aumentar las bifidobacterias.

Usos médicos del Lactitol

En la tabla 3 se indican las principales aplicaciones.

Como el lactitol es menos dulce que la lactulosa parecería que es mejor tolerado por los pacientes. Los efectos sobre la motilidad del intestino no han sido tan estudiados como en el caso de la lactulosa. En comparación con la lactulosa, que afecta fuertemente la motilidad colónica, el lactitol no incrementa más dicha motilidad. En un estudio clínico en niños con constipación crónica, ambos disacáridos tuvieron la misma acción ya que aumentaron el número de movimientos del intestino (Pitzalis *et al.*, 1995).

Otra área importante desde el punto de vista medicinal para este producto es la encefalopatía hepática en la que la lactulosa y el lactitol tienen el mismo efecto, pero los pacientes prefieren el mejor sabor del lactitol. Otro uso de lactitol fue descrito ya en la lactulosa y tiene que ver con la absorción de minerales como el calcio, ya que incrementa su absorción en el colon (Ammann *et al.*, 1988).

Una acción secundaria se presenta para este compuesto como posible agente terapéutico contra el *Trypanosoma cruzi*, parásito que afecta el esófago y el corazón. Pareciera que el lactitol actúa como protector de estos órganos mediante lisis de la unión del parásito con la mucina (Buscaglia *et al.*, 2006).

La habilidad del lactitol para prevenir caries dentales ya ha sido demostrada (Grenby *et al.*, 1989), pero el xilitol posee un efecto superior en este sentido.

Cuestiones de seguridad

En general el lactitol se puede considerar seguro y no se han registrado hasta la fecha informes negativos.

En resumen, el lactitol tiene propiedades similares a la lactulosa y presenta mayor tolerancia. De todos modos no hay pruebas suficientes para que se lo pueda presentar como un prebiótico.

LACTOSA

Está compuesta por galactosa y glucosa siendo 4-O-β-d-galactopiranosil-d-glucosa. Este disacárido es único entre los posibles prebióticos y su origen es animal. Debido a que es un componente natural de la leche, los efectos específicos de este compuesto en la naturaleza son difíciles de separar de los otros componentes de la leche (Holt *et al.*, 1999; Norat *et al.*, 2003).

TABLA 3
Usos del lactitol y sus posibles beneficios

| Indicaciones | Comentarios | Referencias |
|---------------------------------------|--|-----------------------------|
| Efecto laxante | Puede incrementar la motilidad | Nelson, 1983; Nanji, 1984 |
| Encefalopatía hepática | Habría equivalencia, pero se debe observar eficacia sólo después de 40 años de uso regular | Visser, 2003 |
| Indicaciones posible | | |
| Efectos metabólicos | Estudios en animales lo demostrarían | Jenkins, 1991 |
| ¿Traslocación inhibitoria bacteriana? | Elevación leve de triglicéridos | Kirkman, 1995 |
| Terapia antiparasitaria posible | Estudios en humanos muestran descenso de endotoxinas en hepatitis viral crónica | Ropert, 1996; Chauhan, 2008 |
| Efecto sobre las caries dentarias | Habría interferencias con <i>Trypanosoma cruzi</i> Hay evidencias en animales | Goodman 2001 |

Desde el punto de vista de la industria de los alimentos, la lactosa es usada como un aditivo tanto en alimentos como en medicamentos y además como un posible prebiótico.

El segundo atributo importante de lactosa es la dificultad para su digestión ya que hay personas que la toleran y otras que no la toleran. Esto divide a los científicos y a los antropólogos ya que el origen de la tolerancia es genético y está ligado a la presencia o ausencia de lactasa en el intestino.

Efectos fisiológicos y bacteriológicos

Para los individuos que no toleran la lactosa habrá liberación de gases en el intestino delgado y calambres y, en los casos más severos, diarrea y vómitos. Se ha observado que la dosis límite para la digestión de lactosa en una sola toma está entre los 6 y 10g (Vesa *et al.*, 1996; Suárez *et al.*, 1995; Suárez *et al.*, 1997). Por encima de dicho valor, la lactosa se distribuye en el colon y entonces domina el metabolismo bac-

teriano (caso de los intolerantes a la lactosa). Los efectos de la lactosa sobre la microflora fecal son también poco claros (Hertzler *et al.*, 1997).

Usos potenciales médicos

En la tabla 4 se hace una síntesis.

Aspectos de seguridad

Se han escrito muchos artículos sobre los beneficios para la salud de la leche y de los productos lácteos. También sobre la mala absorción de lactosa, particularmente sobre su acción sobre la osteoporosis y, simultáneamente, se ha escrito muy poco sobre enfermedades específicas producidas por lactosa (por ejemplo el aumento de la enfermedad cardíaca coronaria). Gibson, G.R. *et al.* Dietary modulation of the human colonic microbiota: Updating the concept of prebiotics, *Nutr. Res. Rev.*, 17, 257, 2004. Roberfroid, M., Prebiotics: The concept revisited, *J. Nutr.*, 137, 830S, 2007.

TABLA 4

| Efectos establecidos | Comentarios | Referencias |
|--|--|--|
| Mejora en la tolerancia a lactosa | La ingestión continua mejora los síntomas ya sean psicológicos como fisiológicos | Habte <i>et al.</i> 1973; Villar <i>et al.</i> 1988; Szilagyi <i>et al.</i> 1996; Pribila <i>et al.</i> , 2000 |
| Encefalopatía hepática | Estudios en más de 25 años de consumo de lactosa muestran beneficios equivalentes a lactulosa | Wellsh <i>et al.</i> 1974; Vince <i>et al.</i> 1980; Uribe <i>et al.</i> 1981. |
| Absorción mineral | Pareciera que hay mayor absorción de calcio en el intestino y en el colon | Armbaresht <i>et al.</i> 1976; Hamalainen <i>et al.</i> 1990; Abrams <i>et al.</i> 2002 |
| Uso en diagnóstico de cáncer de mama | Se debe aún definir mejor a la población | Huang <i>et al.</i> , 2008 |
| Posible interacción genética alimenticia | Para los tolerantes y los intolerantes se deberían definir dosis diferenciales de lactosa y estudiar la microflora fecal | Shrief <i>et al.</i> 2008; Szilagyi <i>et al.</i> 2006; Park <i>et al.</i> 2007; Jemal <i>et al.</i> 2008 |

Bibliografía

- Abrams, S.A., Griffin, I.J., and Davilla, P.M., Calcium and zinc absorption from lactose-containing and lactose free infant formulas, *Am. J.Clin. Nutr.*, 76, 442, 2002.
- Als-Nielsen, B., Gluud, L.L., and Gluud, C., Nonabsorbable disaccharides for hepatic encephalopathy, *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2, CD003044, 2004.
- Ammann, P., Rizzoli, R., and Fleisch, H., Influence of the disaccharides lactitol on intestinal absorption and body retention of calcium in rats, *J. Nutr.*, 118, 793, 1988.
- Armbrecht, H.J. and Wasserman, R.H., Enhancement of Ca⁺⁺uptake by lactose in the rat small intestine, *J. Nutr.*, 106, 1265, 1976.
- Augusti, R. et al., Lactose derivatives are inhibitors of *Trypanosoma cruzi* trans-sialidase activity toward conventional substrates in vitro and in vivo, *Glycobiology*, 14, 659, 2004.
- Ballongue, J., Schumann, C., and Quignon, P. Effects of lactulose and lactitol on colonic microflora and enzyme activity, *Scand. J. Gastroenterol. Suppl.*, 222, 41, 1997.
- Battle, M., Martin, T., and Fulton, J., Lactulose may help prevent urinary tract infections, *Br. Med. J.*, 323, 936, 2001.
- Bianchi, G., Ronchi, M., and Marchesini, G., Effect of lactulose on carbohydrate metabolism and diabetes mellitus, *Scand. J. Gastroenterol. Suppl.*, 222, 62, 1997.
- Bongaerts, G., Severijnen, R., and Timmerman, H., Effect of antibiotics, prebiotics and probiotics in treatment for hepatic encephalopathy, *Med. Hypotheses*, 64, 64, 2005.
- Bovee-Oudenhoven, I.M.J. et al., Dietary fructo-oligosaccharides and lactulose inhibit intestinal colonisation but stimulate translocation of salmonella in rats, *Gut*, 52, 1572, 2003.
- Buscaglia, C.A. et al., *Trypanosoma cruzi* surface mucins: Host-dependent coat Diversity, *Nat. Rev. Microbiol.*, 4, 229, 2006.
- Camma, C. et al., Lactitol in the treatment of chronic hepatic encephalopathy. A meta-analysis, *Dig. Dis. Sci.*, 38, 916, 1993.
- Chauhan, N., Kamath, M., and Armstrong, D., Lactulose-induced reduction in parasympathetic autonomic neural activity: A mechanism for gastro-esophageal reflux (GER), *Can. J. Gastroenterol.*, 22 (Suppl. A.), 80A, 2008.
- Clausen, M. R. and Mortensen, P. B., Lactulose, disaccharides and colonic flora, *Drugs*, 53, 930, 1997.
- Conte, D. et al., Hypocholesteremic effect of lactulose in man, *Panminerva Med.*, 19, 1, 1977.
- De Ptreter, V. et al., Influence of long-term administration of lactulose and *Saccharomyces boulardii* on the colonic generation of phenolic compounds in healthy human subjects, *J. Am. Coll. Nutr.*, 25, 541, 2006.
- Dills, W.L., Jr., Sugar alcohols as bulk sweeteners, *Annu. Rev. Nutr.*, 9, 161, 1989.
- Egger, B. et al., Effect of one month of lactitol treatment on calcium metabolism in man, *Eur. J. Pharmacol.*, 37, 205, 1989.
- Fuji, T. et al., Lactulose-L0-rhamnose intestinal permeability test in patients with liver cirrhosis, *Hepatol. Res.*, 19, 158, 2001.
- Goodman, R.A. and Riley, T.R., Lactulose induced pneumatosis intestinalis and pneumoperitoneum, *Dig. Dis. Sci.*, 46, 2549, 2001.
- Grenby, T.H. and Phillips, A., Dental and metabolic effects of lactitol in the diet of laboratory rats, *Br. J. Nutr.*, 61, 17, 1989.
- Grenby, T.H., Latest state of research on lactitol and dental carries, *Int. Dent. J.*, 39, 25, 1989.
- Hable, D., Sterky, G., and Hjalmarsson B. Lactose malabsorption in Ethiopian children, *Acta Paediatr. Scand.*, 62, 649, 1973.
- Hafer, A. et al., Effect of oral lactulose on clinical and immunohistochemical parameters in patients with inflammatory bowel disease: A pilot study. *B.M.C. Gastroenterol.*, 7, 36, 2007.
- Hamalainen, M.M. et al., Comparison of the effect of gluconate, lactose, and xylitol on bone recalcification in calcium-deficient rats, *Bone*, 11, 429, 1990.
- Hertzler, S.R., Savaiano, D.A., and Levitt, M.D., fecal hydrogen production and consumption measurements. Response to daily lactose ingestion by lactose maldigesters, *Dig. Dis. Sci.*, 42, 348, 1997.
- Hirakawa, M. et al., Hydrogen breath test assessment of orocecal transit time: Comparison with barium meal study, *Am. J. Gastroenterol.*, 83, 1361, 1988.
- Holt, P.R., Dairy foods and prevention of colon cancer: Human studies, *J. Am. Coll. Nutr.*, 18, 379S, 1999.
- Huang, Y. et al., Dietary intake of lactose as a strong predictor for secretor status of nipple aspirate fluid in healthy premenopausal nonlactating women, *Clin. Cancer Res.*, 14, 1386, 2008.
- Huchzermeyer, H. and Schumann, C., Lactulose-A multi-

- faceted substance, *Z. Gastroenterol.*, 35, 945, 1997.
- Ingram, D.M. and Castleden, W.M., The effect of dietary lactulose on experimental large bowel cancer, *Carcinogenesis*, 1, 893, 1980.
- Jemal, A. et al., Cancer statistics, 2008, *C.A. Cancer J. Clin.*, 58, 71, 2008.
- Jenkins, D.J.A. et al., Specific types of colonic fermentation may raise low-density-lipoprotein-cholesterol concentrations, *Am. J. Clin. Nutr.*, 54, 141, 1991.
- Jouet, P. et al., Effects of therapeutic doses of lactulose vs polyethylene glycol on isotopic colonic transit, *Aliment. Pharmacol. Ther.*, ahead of print PMID 18284652. (2007)
- Jouet, P. et al., Low-dose lactulose produces a tonic contraction in the human colon, *Neurogastroenterol.*, 35, 945, 1997.
- Katayama, K., Ammonia metabolism and hepatic encephalopathy, *Hepatol. Res.*, 30S, 73, 2004.
- Kirkman, M.S., Zimmerman, D.R., and Filipini, S.A., Marked deterioration in glycemic control with change in brand of lactulose syrup, *South. Med. J.*, 88, 492, 1995.
- Lanthier, P.L. and Morgan, M.Y., Lactitol in the treatment of chronic hepatic encephalopathy: An open comparison with lactulose, *Gut*, 26, 415, 1985.
- Lengemann, F.W., The site of action of lactose in the enhancement of calcium utilization, *J. Nutr.*, 69, 23, 1959.
- Levine, M. and Hornick, R., Lactulose therapy in Shigella carrier state and acute dysentery, *Antimicrob. Agent. Chemother.*, 8, 581, 1975.
- Liehr, H., Englisch, G., and Rasenack, U., Lactulose-A drug with antiendotoxin effect, *Hepatogastroenterology*, 27, 356, 1980.
- Luz Sans, M., Gibson, G.R., and Rastall, R.A. Influence of disaccharide structure on prebiotic selectivity in vitro, *J. Agric. Food Chem.*, 53, 5192, 2005.
- MacGillivray, P. C., Findlay, H.V.L., and Binns, T.B. Use of lactulose to create a preponderance of lactobacilli in the intestine of bottle-fed infants, *Scot. Med. J.*, 4, 182, 1959.
- Madsen, K.L., et al., Lactobacillus species prevents colitis in interleukin-10 gene-deficient mice, *Gastroenterology*, 116, 1107, 1999.
- Mas, A. et al., Comparison of rifaximin and lactitol in the treatment of acute hepatic encephalopathy: Results of a randomized, double-blind, double dummy, controlled clinical trial, *J. Hepatol.*, 38, 51, 2003.
- Mayer, J., et al., Enzymatic production and complete nuclear magnetic resonance assignment of the sugar lactulose, *J. Agric. Food. Chem.*, 52, 6983, 2004.
- McCutcheon, J. and Fulton, J.D., Lowered prevalence of infection with lactulose therapy in patients in continuing hospital care, *J. Hosp. Infect.*, 13, 81, 1989.
- Mortensen, P.B., Holtug, K., and Rasmussen, H.S., Short chain fatty acid production from and disaccharides in a fecal incubation system: Implications for colonic fermentation of dietary fiber in humans, *J. Nutr.*, 118, 321, 1988.
- Nanji, A.A. and Lauener, R.W., Lactulose-induced hypernatremia, *Drug Intell. Clin. Pharm.*, 18, 70, 1984.
- Nelson, D.C., McGrew, W.R., Jr., and Hoyumpa, A.M., Jr., Hypernatremia and lactulose therapy, *J.A.M.A.*, 249, 1295, 1983.
- Oku, T., Nakamura, S., and Ichinose, M., Maximum permissible dose of lactose and lactitol for transitory diarrhea, and utilizable capacity for lactose in Japanese female adults, *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, 51, 51, 2005.
- Pain, J. and Bailey, M.E., Experimental and clinical study of lactulose in obstructive jaundice, *Br. J. Surg.*, 73, 775, 1986.
- Park, S-Y. et al., calcium and vitamin D intake and risk of colorectal cancer: The multiethnic cohort study, *Am. J. Epidemiol.*, 165, 784, 2007.
- Patil, D. H. et al., Comparative modes of action of lactitol and lactulose in the treatment of hepatic encephalopathy, *Gut*, 28, 255, 1987.
- Patil, D. H., Grimble, G. K., and Silk, D.B.A., Intestinal absorption and laxative threshold of lactitol -A new hydrogenated derivative of lactose, *Gut*, 26, A1114, 1985.
- Pitzalis, G. et al., Lactitol in chronic idiopathic constipation in children, *Pediatr. Med. Chir.*, 17, 223, 1995.
- Pontes, F.A., Silva, A.T., and Cruz, A.C., Colonic transit times and the effects of lactulose or lactitol in hospitalized patients, *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, 7, 441, 1995.
- Pribila, B.A. et al., Improved lactose digestions and intolerance among African-American adolescent girls fed a dairy-rich diet, *J. Am. Diet. Assoc.*, 100, 524, 2000.
- Ropert, A. et al., Colonic fermentation and proximal gastric tone in humans, *Gastroenterology*, 111, 289, 1996.
- Schumann, C., Medical, nutritional and technological properties of lactulose. Anupdate, *Eur. J. Nutr.*, 41 (Suppl.) I/17, 2002.
- Seki, N. et al., Effect of lactulose on calcium and magnesium absorption: A study using stable isotopes in adult men, *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, 53, 5, 2007.

- Shrier, I., Szilagyi, A., and Correa, J.A., Impact of lactose containing foods and the genetics of lactase on diseases: An analytical review of population data, *Nutr. Cancer*, 60, 292, 2008.
- Suarez, F.L. et al., Tolerance to the daily ingestion of two cups of milk by individuals claiming lactose intolerance, *Am. J. Clin. Nutr.*, 65, 1502, 1997.
- Suarez, F.L., Savaiano, D.A., and Levitt, M.D., A comparison after the consumption of milk or lactose-hydrolyzed milk by people with self-reported severe lactose intolerance, *N. Engl. J. Med.*, 333, 1, 1995.
- Szilagyi, A. et al., Evaluation of relationships among national colorectal cancer mortality rates, genetic lactase non-persistence status and per capita yearly milk and milk product consumption, *Nutr. Cancer*, 55, 151, 2006.
- Szilagyi, A. et al., Lactose handling by women with lactose malabsorption is improved during pregnancy, *Clin. Invest. Med.*, 19, 416, 1996.
- Szilagyi, A., Rivard, J., and Fokeeff, K.K., Improved parameters of lactose maldigestion using lactulose, *Dig. Dis. Sci.*, 46, 1509, 2001.
- Tedelind, S. et al., Anti-inflammatory properties of the short-chain fatty acids acetate and propionate: A study with relevance to inflammatory bowel disease, *World J. Gastroenterol.*, 13, 2826, 2007.
- Terada, A. et al., Effect of lactulose on composition and metabolic activity of the human fecal flora, *Microb. Ecol. Health. Dis.*, 5, 43, 1992.
- Uribe, M. et al., Lactose enemas plus placebo tablets vs. neomycin tablets plus starch enemas in acute portal systemic encephalopathy; A double-blind randomized controlled study, *Gastroenterology*, 81, 101, 1981.
- Van Berge Henegouwen, G.P., van der Werf, S.D., and Ruben, A.T., Effect of long term lactulose ingestion on secondary bile salt metabolism in man: Potential protective effect of lactulose in colonic carcinogenesis, *Gut*, 28, 675, 1987.
- Van den Heuvel, E.G. et al., Lactulose stimulates calcium absorption in postmenopausal women, *J. Bone Miner. Res.*, 14, 1211, 1999.
- Van Vugt, H., van Gool, J., and Thomas, L.I., Galactosamine hepatitis, endotoxemia and lactulose, *Hepatology*, 3, 236, 1983.
- Vanhoutte, T. et al., Molecular monitoring of the fecal microbiota of healthy human subjects during administration of lactulose and *Saccharomyces boulardii*, *Appl. Environ. Microbiol.*, 72, 5990, 2006.
- Vesa, T.H., Korpela R.A., and Sahi, T., Tolerance to small amounts of lactose in lactose maldigesters, *Am. J. Clin. Nutr.*, 64, 197, 1996.
- Villar, J. et al., Improved lactose digestions during pregnancy: A case of physiologic adaptation? *Obstet. Gynecol.*, 71, 697, 1988.
- Vince, J. and Burrige, S.M., Ammonia production by intestinal bacteria: The effects of lactose, lactulose and glucose, *J. Med. Microbiol.*, 13, 177, 1980.
- Visser, L.E. et al., Overanticoagulation associated with combined use of lactulose and acenocoumarol or phenprocoumon, *Br. J. Clin. Pharm.*, 57, 522, 2003.
- Welsh, J.D. et al., Chronic hepatic encephalopathy treated with oral lactose in a patient with lactose malabsorption, *N. Engl. J. Med.*, 291, 240, 1974.
- Wiest, R. and Garcia-Tsao, G., Bacterial translocation in cirrhosis, *Hepatology*, 41, 422, 2005.
- Yanahira, S. et al., Effects of lactitol-oligosaccharides on calcium and magnesium absorption in rats, *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, 43, 123, 1997.