

NUTRICIÓN

IMPORTANCIA DE LA LECHE Y SUS POTENCIALES EFECTOS EN LA SALUD HUMANA

IMPORTANCE OF MILK AND ITS POTENTIAL EFFECTS ON HUMAN HEALTH

Grupo de Trabajo Alimentos de la Sociedad Argentina de Nutrición

Marta Alicia Sánchez¹, Raúl Sandro Murray², Julio Montero³, Mariano Marchini⁴, Rocío Iglesias⁵, Gabriela Saad⁶

¹ Médica especialista Universitaria en Nutrición, Universidad Barceló, Posgrado en Obesidad y Trastornos Alimentarios, Miembro Titular y Coordinadora del Grupo de Trabajo Alimentos de la Sociedad Argentina de Nutrición, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

² Médico especialista Universitario en Nutrición, Universidad Barceló, Miembro Titular y Primer Secretario del Grupo de Trabajo Alimentos de la Sociedad Argentina de Nutrición, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

³ Médico especialista Universitario en Nutrición, Universidad de Buenos Aires (UBA), Miembro Titular e Integrante del Grupo de Trabajo Alimentos de la Sociedad Argentina de Nutrición, Presidente de la Sociedad Argentina de Obesidad y Trastornos Alimentarios (SAOTA), Miembro del Comité Ejecutivo de la Federación Latinoamericana de Sociedades de Obesidad (FLASO), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

⁴ Ingeniero en Alimentos, Profesor Adjunto del Departamento de Tecnología y Jefe de la División Tecnología de Alimentos, Universidad Nacional de Luján, Miembro e integrante del Grupo de Trabajo Alimentos de la Sociedad Argentina de Nutrición, Provincia de Buenos Aires, Argentina

⁵ Lic. en Nutrición, Miembro y Segunda Secretaria del Grupo de Trabajo Alimentos de la Sociedad Argentina de Nutrición, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

⁶ Lic. en Nutrición, Miembro e Integrante del Grupo de Trabajo Alimentos de la Sociedad Argentina de Nutrición, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Correspondencia: Marta Alicia Sánchez

E-mail: martaaliciasanchez@hotmail.com.ar

Presentado: 31/03/20. Aceptado: 07/05/20

Conflictos de interés: los autores declaran no tener conflictos de interés

RESUMEN

El Código Alimentario Argentino establece: "Con la denominación de leche sin calificativo alguno, se entiende el producto obtenido por el ordeño total e ininterrumpido, en condiciones de higiene, de la vaca lechera en buen estado de salud y alimentación, proveniente de ambos inscriptos y habilitados por la Autoridad Sanitaria Bromatológica Jurisdiccional y sin aditivos de ninguna especie"¹.

La leche de vaca es un componente cuantitativamente útil en la alimentación humana en gran parte debido al acceso generalizado a partir de su industrialización y comercialización. Su composición la hace de interés para adaptar su uso y prescripción en distintos momentos de la vida y en la promoción de la salud.

Según estudios de investigación, los efectos no se limitarían exclusivamente a su valor nutricional, sino que sumarían otros potenciales en determinadas patologías como la enfermedad cardiovascular, algunos tipos de cáncer, hipertensión arterial, en patología ósea o dental y en la lucha frente al sobrepeso y la obesidad.

Por este motivo, el Grupo de Trabajo Alimentos de la Sociedad Argentina de Nutrición realizó esta revisión sobre los potenciales efectos de la leche: virtuosos o adversos.

ABSTRACT

The Argentine Food Code establishes: "With the denomination of milk without any qualification, it is understood the product obtained by the total and uninterrupted milking, in hygienic conditions, of the dairy cow in good state of health and feeding, coming from registered milking yards and enabled by the Jurisdictional Bromatological Health Authority and without additives of any kind"¹.

Cow's milk is a quantitatively useful component in human food largely due to widespread access from its industrialization and commercialization. Its composition makes it of interest to adapt its use and prescription at different times of life and in the promotion of health.

According to research studies, the effects would not be limited exclusively to their nutritional value, but would add other potentials in certain pathologies such as cardiovascular disease, some types of cancer, high blood pressure, bone or dental pathology and in the fight against Overweight and obesity.

For this reason, the Food Working Group of the Argentine Nutrition Society conducted this review on the potential effects of milk: virtuous or adverse.

Palabras clave: leche; efectos potenciales.

Key words: milk; potential effects.

Actualización en Nutrición 2020; Vol. 21 (50-64)

Actualización en Nutrición 2020; Vol. 21 (50-64)

INTRODUCCIÓN

Hablar de la leche es referirnos a un tema largamente discutido en la nutrición. Bastante se han comentado sus propiedades como alimento, sus beneficios y desventajas en relación a su consumo pero, sin embargo, persisten grandes debates referidos a la importancia de su ingesta, y existen grupos que la promueven como también aquellos que la desaconsejan.

Es conocida la frase: "El ser humano es el único mamífero que consume leche después de la lactancia", aunque esto es una frase trivial dado que es indudable que los humanos hemos alcanzado un nivel de complejidad en la escala evolutiva que hace que tengamos determinadas costumbres que están alejadas de lo específicamente biológico.

OBJETIVOS

El objetivo del presente trabajo fue recopilar información objetiva referente a los pro y los contra del consumo de leche, a su relación con diferentes enfermedades como cáncer, diabetes, sobrepeso, salud ósea, enfermedades cardiovasculares y alergias con el fin de sostener una postura objetiva y sin tomar posicionamiento por ninguna en particular.

Asimismo nos referiremos a los valores nutricionales de la leche, así como también a los péptidos bioactivos con el intento de brindar una visión lo más completa posible de este alimento.

MATERIALES Y METODOS

Trabajo de Revisión. Se utilizaron como fuentes de información: Pub Med, Google Académico, Lilacs. Los criterios de búsqueda empleados fueron: componentes de la leche, su relación con la salud humana y con la enfermedad. Se seleccionaron artículos completos relacionados con el tema. La recopilación de la información se efectuó a través de la revisión bibliográfica de los artículos seleccionados, ajustados a los criterios de búsqueda.

DESARROLLO

Componentes nutricionales y funcionales de la leche

Tradicionalmente la leche ha sido considerada un alimento que proporciona un elevado contenido de nutrientes en relación al contenido calórico: aporta proteínas de alto valor biológico, hidratos de carbono (principalmente lactosa), grasas, vitaminas liposolubles e hidrosolubles, y minerales (especialmente calcio y fósforo). El agua es cuantitativamente su principal componente y representa casi el 90%.

La leche proporciona proteínas fácilmente digeribles y de alto valor biológico dado que aporta los aminoácidos para cubrir los requerimientos. La fracción proteica se divide en proteínas del suero y las caseínas. Las proteínas séricas son la α -lactoalbúmina, β -lactoglobulina, otras albúminas, inmunoglobulinas, lactoferrina, lactoperoxidasa, proteasa-peptona, lisozima y transferrina². A su vez las caseínas contienen en su estructura calcio y fósforo.

Se han descrito fragmentos de proteínas formados a partir de la digestión parcial de las mismas; son los llamados péptidos bioactivos que parecen tener una actividad específica a nivel gastrointestinal y sistémico como inmunomoduladores y mediante propiedades antimicrobianas, antihipertensivas y antitrombóticas³.

La lactosa es el hidrato de carbono mayoritario de la leche que participa, además, en la síntesis de glucolípidos cerebrósidos (esenciales en el desarrollo neurológico temprano) y de glicoproteínas. También actúa al facilitar la absorción del calcio.

La leche contiene oligosacáridos que promueven la existencia de una flora bifidógena en el intestino⁴.

La fracción lipídica de la leche se compone en su mayoría de triglicéridos (cerca de 98%), entre los cuales predominan los ácidos grasos saturados (70%) frente a los insaturados (30%). El ácido linoleico conjugado es un isómero derivado del ácido linoleico presente naturalmente a partir de reacciones de biohidrogenación por parte de la microbiota del rumen; se le adjudican efectos cardiovasculares, inmunomoduladores, anticancerígenos e hipolipemiantes⁵ los cuales hasta el momento no han sido evidenciados en el ser humano.

La leche es fuente de calcio, fósforo, magnesio, zinc y selenio; contiene vitaminas liposolubles A, D, e hidrosolubles como el complejo B (riboflavina B2, cobalamina B12, niacina B3, tiamina B1) y la vitamina C en escasa cantidad.

La concentración de vitaminas liposolubles depende de la concentración de grasa de la leche, por lo cual la descremada y parcialmente descremada pueden contener menores cantidades de las mismas si no se adiciona posteriormente⁶.

Péptidos bioactivos de la leche

Las investigaciones más recientes sobre la fracción nitrogenada de la leche se centran en fragmentos de las proteínas que pueden ser absorbidos a través de la mucosa intestinal del ser humano. Si bien no se ha encontrado bibliografía referida a los mecanismos de absorción para estas fracciones nitro-

genadas, sí hay cuantiosa evidencia de que ejercen una actividad específica tanto a nivel gastrointestinal como sistémica, con funciones antimicrobiana, antioxidante, antitrombótica, antihipertensiva e inmunomoduladora, entre otras, como se mencionó anteriormente^{3,7}. A continuación presentamos información ampliada sobre dichas funciones de los péptidos bioactivos de origen lácteo.

- **Péptidos antimicrobianos.** El efecto antibacteriano total en la leche es mayor que la suma de las contribuciones individuales de las proteínas de defensa que contiene naturalmente. Esto se debe fundamentalmente a que los péptidos poseen una carga neta positiva que contribuye a aumentar la permeabilidad de la membrana celular en microorganismos susceptibles y así inducir su eliminación⁸. La caseidina, obtenida por digestión con quimosina de caseína a pH neutro, fue uno de los primeros péptidos de defensa purificada y estudiada *in vitro*⁹. Algunos estudios reportaron la generación de un potente péptido bactericida generado por degradación de la lactoferrina con pepsina, denominado lactoferricina B, efectivo contra bacterias gram positivas y gram negativas¹⁰. Por otra parte, la digestión con tripsina de la β -lactoglobulina (BLG) y de la α -lactoalbúmina (ALA) genera respectivamente cuatro y dos péptidos con efecto antimicrobiano contra bacterias gram positivas¹¹.

- **Péptidos antioxidantes.** Los péptidos que presentan actividad antioxidante son aquellos de 4 a 20 kDa, que tienen capacidad de inhibir los daños causados por la oxidación lipídica. Esta propiedad parece relacionarse con la presencia de ciertos residuos de aminoácidos como tirosina, metionina, histidina, lisina y triptófano, los cuales pueden quelar iones metálicos prooxidantes¹², capturar radicales libres y/o extinguir el oxígeno reactivo¹³. Estos autores mencionaron que la actividad antioxidante de los péptidos derivados del lactosuero se relaciona con la presencia de cisteína la cual promueve la síntesis de glutatiónato, un potente antioxidante intracelular. Estudios recientes demostraron que ciertos péptidos pueden actuar como antioxidantes en sistemas modelo y emplearse como antioxidantes naturales en productos alimenticios.

- **Péptidos antitrombóticos.** Los mecanismos involucrados en la coagulación de la leche -interacción k-caseína/quimosina- y la coagulación de la sangre -interacción fibrinógeno/trombina- son comparables¹³. El dodecapéptido C-terminal de la cadena γ de fibrinógeno humano (residuos 400 a 411) y el

undecapéptido (residuos 106 a 116) de la k-caseína bovina son estructural y funcionalmente similares¹³. De esta forma el péptido inhibe la unión del fibrinógeno con su receptor plaquetario, lo cual de otra forma estimularía la agregación plaquetaria dando origen así a la fibrina responsable de la formación de trombos¹⁴. Se ha reportado sobre péptidos antitrombóticos, a partir del glicomacropéptido, que presentaron actividad de inhibición de la agregación plaquetaria¹⁰. Thomä-Worringer et al. también informaron que los péptidos derivados del glicomacropéptido (GMP), producidos por hidrólisis triptica, inhiben la agregación plaquetaria *in vitro*. Un estudio demostró que esta secuencia peptídica formada por los residuos 106-116 de la k-caseína bovina (casoplatelina) inhiben la agregación plaquetaria inducida por adenosín difosfato (ADP) y la unión de fibrinógeno por un mecanismo dependiente de la concentración¹⁵. Este péptido afectó la función plaquetaria e inhibió tanto la agregación de plaquetas activadas por ADP como la unión de la cadena λ de fibrinógeno humano a su región receptora en la superficie de las plaquetas¹⁶. En ése y otros estudios se obtuvo un fragmento de k-caseína más pequeño (residuos 106 a 110), casoplastrina, a partir de hidrolizados de tripsina, que inhibe la actividad trombótica al impedir la unión del fibrinógeno¹⁶⁻¹⁸. Un segundo segmento del fragmento de la k-caseína, los residuos 103 a 111, inhibió la agregación de plaquetas pero no se unió al fibrinógeno que se unía al receptor de plaquetas^{15,19}. Los péptidos antitrombóticos también derivan de k-caseinoglucopeptidos que se aislaron de varias especies animales. El k-caseinoglucopeptido bovino, el extremo C-terminal de k-caseína (residuos 106 a 169), inhibió la agregación plaquetaria dependiente del factor von Willebrand²⁰. Se identificaron dos péptidos antitrombóticos, derivados de k-caseinoglucopeptidos humanos y bovinos, en el plasma de recién nacidos de cinco días después de la lactancia materna y la ingestión de fórmula a base de leche de vaca, respectivamente^{20,21}.

- **Péptidos reguladores de la tensión arterial.** Desde principios de la década de 1970 se estudia la asociación inversa entre el consumo de lácteos y el riesgo de hipertensión en la adolescencia y la edad adulta²². La enzima conocida como enzima convertidora de la angiotensina (*angiotensin converting enzyme*, ACE) juega un papel importante en la regulación de la presión sanguínea en mamíferos, catalizando la conversión de la angiotensina I (un decapéptido) en el potente vasoconstrictor angio-

tensina II (un octapéptido) y, al mismo tiempo, inactivando al vasodilatador bradiquinina⁸. Los péptidos antihipertensivos inhiben la conversión de ACE²³⁻²⁵. Se identificaron inhibidores de ACE derivados de la caseína que se generan por digestión de las fracciones α 1- y β -²⁶⁻²⁸. De acuerdo a la evidencia acumulada hasta el momento, los péptidos que muestran actividad inhibidora de la ACE poseen residuos hidrofóbicos como triptófano (Trp), tirosina (Tyr) o fenilalanina (Phe), en por lo menos una de las tres posiciones C-terminales con los cuales se unen a los sitios activos de la ACE y bloquean su actividad²⁹⁻³². Se observó que secuencias de péptidos de cadena corta que portan residuos de prolina (Pro), en combinación o no con residuos hidrofóbicos, también tienen actividad inhibidora de la ACE^{29,33}. Adicionalmente, la potencia inhibidora puede incrementarse con la presencia, en esta posición terminal, de las cargas positivas de Lys y Arg³⁴. En general, se reconoce que, con respecto al peso molecular, los péptidos cortos (<3 kDa) ofrecen una mayor actividad inhibidora³⁵. Otra clase, las β -lactorfinas, se encuentra dentro de la secuencia de aminoácidos primaria de la β -lactoglobulina bovina y es liberada por la tripsina³⁶. En cuanto a futuras investigaciones, se señala que resulta necesario demostrar si el consumo de una mayor cantidad de las tres porciones recomendadas de leche, queso o yogur se asocia a mejores resultados, así como el hecho de comprobar si influye que sean o no desnatados o si se trata de distintos tipos de productos lácteos³⁷.

- **Péptidos inmunomoduladores.** Algunos péptidos lácteos pueden ejercer un papel importante en la modulación de la respuesta inmunológica al estimular la fagocitosis en macrófagos y la proliferación de linfocitos. Sin embargo, el mecanismo por el cual estos péptidos ejercen su efecto inmunopotenciador no se conoce en la actualidad¹⁰; en principio se ha propuesto que estos péptidos podrían interactuar con el tejido linfoide asociado a la mucosa intestinal (*gut-associated lymphoid tissue*, GALT). Se plantearon diversas hipótesis para explicar la acción de estos péptidos; una de ellas propone la estimulación de la proliferación y maduración de células T y otras células fagocíticas para la defensa contra infecciones^{38,39}. Mercier et al. (2004) encontraron evidencia de que algunos péptidos de cadena corta (<5kDa) obtenidos a partir de la hidrólisis enzimática de las proteínas del suero estimulan la proliferación de las células del sistema inmunológico⁴⁰. Posteriormente, Saint-Sauveur et al. (2008) sugirieron que tales pép-

tidos pueden estimular significativamente la secreción de citoquina Th1 y cumplir así un importante papel en la lucha contra las infecciones⁴¹. También la lactoferrina B promueve la actividad fagocítica de los neutrófilos humanos; pequeños péptidos derivados del extremo N-terminal de la α -lactoalbúmina bovina aumentan significativamente la proliferación de linfocitos sanguíneos periféricos humanos.

El estado actual del conocimiento permite afirmar que la leche contiene numerosas secuencias de aminoácidos en las estructuras nativas de las proteínas lácteas. Cuando éstas son digeridas o aún en procesos fermentativos, dichas secuencias originan péptidos con actividad biológica que interfieren en ciertas funciones fisiológicas del organismo humano. Algunas de las actividades están actualmente más estudiadas y consecuentemente presentan mayor nivel de evidencia científica. Sin embargo, no es sencillo sistematizar y clasificar esta información. Con este objetivo Nielsen et al. (2017) realizaron búsquedas sistemáticas en la literatura para todos los casos de péptidos bioactivos derivados de proteínas de la leche de cualquier fuente de mamíferos⁴¹. Los datos se compilaron en una base de datos completa que puede utilizarse para buscar funciones específicas de péptidos o proteínas⁴², una poderosa herramienta que permitirá dar impulso a nuevas investigaciones en la temática. Este campo de investigación sobre los péptidos bioactivos de la leche tiene potencialmente un alto impacto en la salud de la población y ya existen aplicaciones concretas de su uso en alimentos funcionales. Sin dudas, hay un panorama muy promisorio respecto de la posibilidad de descubrir nuevos péptidos, con nuevas actividades y aplicaciones. Sin embargo, una dificultad sería la realización de estudios clínicos que confirmen mucha de la información existente sobre la base del trabajo en modelos *in vitro* o en animales.

Leche: salud ósea y dental

El calcio es el mineral más abundante en nuestro organismo y cumple un papel fundamental en la constitución de los huesos y dientes. La leche y los lácteos son la principal fuente de calcio alimentario; su cantidad presente en 100 mililitros de leche es de 110 miligramos.

El calcio en la leche tiene una alta biodisponibilidad, aproximadamente del 30%⁴³ debido a la ausencia de factores inhibidores y a la presencia de otros componentes como la lactosa y caseína (fosfopéptidos) que evitan su precipitación.

Las opiniones respecto de la importancia de su consumo están divididas. Algunos autores consideran que es fundamental su ingesta, mientras que otros manifiestan que no es conveniente aumentar su consumo y, por el contrario, sería conveniente disminuirlo. En relación a los eventuales beneficios del consumo de leche y la osteoporosis, las opiniones también son controvertidas.

En el primer grupo encontramos a Thorning et al. que sugieren un efecto beneficioso de la ingesta de leche y lácteos sobre la densidad mineral ósea, pero este grupo no encontró asociación con una disminución del riesgo de fractura ósea^{44,45}.

Otros como Fardellone et al. relacionan a la leche con un mayor riesgo de fracturas. Sin embargo, estos autores también refieren que los estudios experimentales con marcadores, como por ejemplo los de recambio óseo y densidad mineral ósea, generalmente indican beneficios del consumo de leche de vaca. Por otro lado, los hallazgos de los estudios epidemiológicos son contradictorios y desconcertantes. Éstos incluyen grupos de diferentes edades y estados hormonales como mujeres postmenopáusicas. Se observa que aquellos que consumen leche de vaca, suplementos o proteína de suero presentan un recambio óseo más lento y valores de densidad mineral ósea sin cambios o más altos. Estos beneficios son particularmente marcados en poblaciones donde la deficiencia de calcio es prevalente, por ejemplo, en países asiáticos⁴⁶.

Si se toma en cuenta la distribución mundial de la osteoporosis, se encuentra que los países con mayor consumo de leche, pero con menor exposición solar como Estados Unidos, Canadá o Australia, son los que presentan mayor cantidad de personas con osteoporosis, mientras que aquellos con un bajo consumo y mayor exposición solar como África o Asia presentan menor prevalencia de esta patología⁴⁷, lo cual marca la existencia de otros factores determinantes de la enfermedad además del alimentario.

Se discute también que la leche sea un factor de protección de enfermedades dentales como las caries o la enfermedad periodontal. Uno de los factores relacionados con la prevención de las caries es el consumo de calcio, principalmente en niños y adolescentes quienes están más expuestos al desarrollo de las mismas.

La explicación de los efectos cariostáticos se relacionaría con los componentes y propiedades bioquímicas dado que la presencia de calcio y fósforo en la leche aumenta la concentración de éstos en

la placa y refuerza su acción protectora. Además, las proteínas y las grasas presentes en la leche son adsorbidas en la superficie del esmalte, evitan la desmineralización de los dientes y los protegen del ataque bacteriano^{48,49}.

El efecto cariostático también lo afirma el trabajo de Telgi et al., quienes concluyen que el queso tiene la mayor propiedad anticariogénica de los lácteos, y que la leche y el yogur pueden considerarse no cariogénicos⁵⁰.

Peso saludable y leche

Uno de los recientes hallazgos es la relación entre la ingesta de calcio (Ca) y el peso corporal. Diversos estudios demuestran una relación inversa entre la ingesta de Ca y el índice de masa corporal (IMC). Esta relación entre el catión y el peso corporal se corresponde con el papel que tiene el calcio en la regulación de la adiposidad corporal a través de la disminución de la lipogénesis y el aumento de la lipólisis en tejido adiposo^{43,51}. Junto con esto se ha descrito un papel del Ca en el balance de energía corporal al disminuir el apetito e incrementar la termogénesis. Además, el calcio en la luz intestinal puede formar jabones con la grasa de la dieta, favorecer su precipitación y su excreción fecal, y en consecuencia, disminuir su absorción. En estos mecanismos parece intervenir el receptor sensible al calcio del adipocito. Su estimulación por bajas ingestas de Ca disminuye la lipólisis y aumenta la lipogénesis^{43,51}.

Un metaanálisis de Dror (2014) mostró que entre los niños en edad preescolar y escolar no hubo asociación entre el consumo de lácteos y la adiposidad, por el contrario, hubo un modesto efecto protector en la adolescencia^{44,51,52}.

Un metaanálisis reciente de Lu et al. (2016) concluyó que los niños en el grupo de mayor consumo de lácteos tenían un 38% menos de probabilidades de tener sobrepeso u obesidad, en comparación con los del grupo de menor consumo de lácteos⁵².

Un aumento en la ingesta de lácteos de una porción por día se asoció con un 0,65% menos de grasa corporal y un 13% menos de riesgo de sobrepeso u obesidad⁴⁴.

Resultados de estudios y ensayos aleatorios de cohorte prospectivos no muestran claros efectos de la ingesta de leche sobre el peso corporal en niños o adultos⁴⁵.

Leche y diabetes mellitus tipo 2

El número de personas con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) creció exponencialmente en los últimos

años y afecta aproximadamente a 422 millones de adultos en todo el mundo⁵³. En este mismo período las tasas de obesidad (factor importante en el desarrollo de la DM2) se acrecentaron aún más debido al aumento en el aporte energético de la dieta y a la inactividad física principalmente. De acuerdo a la Organización Mundial de Salud (OMS), más de 6 mil millones de personas consumen leche de vaca y sus derivados, cifra que excede ampliamente el número de personas que hay actualmente con DM2.

Los aminoácidos de cadena ramificada (AACR) son aminoácidos indispensables, abundantes en las proteínas de la dieta, ya que conforman entre el 15 y 20% del aporte de éstas. De todas las proteínas animales, las proteínas del suero de la leche de vaca contienen la mayor cantidad de AACR, por ejemplo la leucina representa el 14% del total de aminoácidos de la leche de vaca. Existen controversias sobre la asociación entre una dieta rica en AACR y la salud metabólica, incluyendo la regulación del peso corporal, la síntesis de proteínas musculares y la homeostasis de la glucosa⁵⁴.

Está establecido que las proteínas de los alimentos, específicamente los aminoácidos, estimulan de forma aguda la secreción de insulina (efecto insulino-trópico), aumentan la sensibilidad a la insulina al mejorar la composición corporal por estimular la síntesis de proteínas musculares (*muscle protein synthesis*, MPS), y aceleran la oxidación de las grasas^{53,54}. Tanto la treonina como los AACR, siendo el de mayor efecto la leucina, son secretagogos de insulina, además los AACR y en particular la leucina incrementan la síntesis de hormonas tipo incretina (GLP-1 y GIP) por medio de la activación de la vía mTOR-C1 mecanismo intestinal de tipo incretina (efecto anti-diabético)⁵⁴.

En la actualidad se investiga el papel de los AACR como moléculas de señalización que afectan el metabolismo⁵⁴. La explicación de estos efectos metabólicos estaría dada por la interacción entre los AACR, el gen FTO⁵⁵ (*fat mass and obesity-associated gene*) y el complejo de la proteína mTOR-C1 (*mammalian target of rapamycin*, una serina/treonina)⁵⁶.

Existe una estrecha relación entre el gen FTO y los AACR provenientes del consumo de leche. Sin embargo, parece que una ingestión o concentración excesiva de AACR puede inclinar la balanza hacia el otro lado, es decir, correlaciona con un aumento de riesgo de resistencia a la insulina (RI) y DM2 (↑↑AACR→sobreexpresión del gen FTO [relacionado con aumento de peso, obesidad, diabetes]→ activa

el complejo mTOR-C1 [éste favorece la síntesis de proteínas que promueven fosforilación de IRS-1 en residuos de serina]→desencadenando IR y DM2)⁵⁴.

Los efectos de los AACR se modifican sustancialmente en pacientes con obesidad y DM2. En el tejido adiposo de estos pacientes la expresión de genes que codifica para la síntesis de enzimas que participa en el metabolismo de los AACR se encuentra reducida significativamente, lo que conlleva a un aumento en la concentración plasmática de AACR. Por lo tanto, en el caso de pacientes obesos y con diabetes, la mayor concentración de AACR se debe interpretar como un desencadenante de estas condiciones, o bien como un reflejo de una alteración de su metabolismo en tejido adiposo⁵⁴.

En siete estudios desde 2010 a 2011 (revisión de la investigación publicada en el Informe del Comité Asesor de Directrices Dietéticas, DGAC) se informó que la ingestión de leche es inversamente proporcional al desarrollo de DM y enfermedad cardiovascular (ECV)⁵⁷.

Otra revisión sistemática de estudios de cohortes prospectivas demostró que existe una relación inversa entre el consumo de lácteos y la incidencia, y la prevalencia del síndrome metabólico mostrando un riesgo relativo (RR) 0.85 (IC95% 0.73, 0.98)⁵⁸.

Un análisis transversal de 420 adultos coreanos de entre 40 y 60 años de edad informó que el consumo de leche considerado elevado para esa población (promedio de consumo de 77,9 g/día) se asoció con una baja prevalencia de síndrome metabólico e hipertrigliceridemia⁵⁹.

Los resultados de los estudios epidemiológicos indican que el consumo de al menos tres porciones de lácteos bajos en grasa como parte de una dieta saludable es crucial para reducir el riesgo de desarrollar DM2^{57,60}. Existen pocos estudios de intervención que exploren los efectos de los productos lácteos o sus componentes (calcio o vitamina D) en el desarrollo de DM2. La mayoría de los estudios de intervención analizados informó que el consumo de calcio y vitamina D puede ser beneficioso para prevenir la DM2. De todos modos, este tema requiere más investigación⁶⁰.

Leche y cáncer

La evidencia experimental, epidemiológica y clínica indica que muchos cánceres son prevenibles, especialmente porque la dieta y el estado de nutrición son factores clave en la modulación del riesgo de cáncer⁶¹.

En el largo plazo, el consumo sostenido de leche de vaca puede tener, sobre la salud, efectos positi-

vos y también adversos. Estos efectos beneficiosos podrían tornarse adversos en etapas posteriores de la vida. El cáncer de próstata (CaP) es una enfermedad de la edad avanzada de la cual no puede descartarse que su fase de iniciación pudiera situarse tan tempranamente como en la vida fetal⁶².

La leche dejó de ser vista sólo como un simple alimento y se la considera un sistema de señalización endocrina especie-específica. Formando parte de este mecanismo señalizador, se identifica a la quinasa nutriente sensitiva denominada mTORC1 que regula el crecimiento y la proliferación celular, la autofagia y la programación metabólica⁶².

Los estudios que relacionan nutrición humana con cáncer son costosos y extensos debido a la duración necesaria para la producción de resultados y al elevado número de participantes requeridos. Aún bajo estas premisas, muchas investigaciones no resultan óptimas para alcanzar los fines previstos ya sea porque en el largo período de seguimiento de los estudios se producen nuevas observaciones e hipótesis y/o cambios en las costumbres y en los factores ambientales que pueden proponer mejores y diferentes estrategias⁶¹.

Planteadas estas cuestiones no sorprenden las dificultades para arribar a conclusiones aplicables tanto a la prevención como al tratamiento de las enfermedades neoplásicas. Así lo plantean Jeyamaram et al. al estudiar las investigaciones sobre la relación entre el consumo de lácteos/leches con la incidencia, mortalidad general y particular debida a CaP. Estos autores afirman que la calidad de los diseños de las investigaciones es de baja a moderada y que, por lo tanto, no es posible arribar a afirmaciones concluyentes⁶³.

Ellos hallaron 13 metaanálisis con asociación, aunque no significativa, entre productos lácteos y riesgo de CaP: dos con riesgo disminuido y 13 con riesgo incrementado.

Dado que los productos lácteos representan un gran porcentaje de la alimentación -porque su consumo está impulsado por recomendaciones alimentarias masivas- es importante tanto la consideración de sus efectos beneficiosos como los observados en el cáncer de colon, como para aquellos en los cuales la asociación es inversa como en el CaP y de ovario.

Finalmente, *the World Cancer Research Foundation*, en su apartado sobre "Dieta, nutrición, actividad física y CaP", considera que la ingesta de productos lácteos y la de los elevados en calcio tiene asociación limitada con CaP⁶⁴.

CaP: incidencia y factores de riesgo

En países con economías altamente desarrolladas e industriales de Europa y América del Norte la incidencia de CaP es de 80 a 100 casos por 100.000 h/año, mientras que en el sur y este asiático, y en el este y norte de África, oscila entre un 10 a un 20 por 100.000 h/año, guardando relación con el consumo de leche y de productos lácteos⁶⁵⁻⁶⁸.

Ya en 2005 el metaanálisis de 12 publicaciones había revelado un pequeño incremento del riesgo de CaP para la elevada ingesta de lácteos (RR=1.11) y de calcio (RR=1.39) respecto de una ingesta más baja. En ese momento Estados Unidos tenía la mayor incidencia mundial de CaP que ocupaba el primer lugar en los varones (177 casos/100.000) y, según los análisis estadísticos, era de esperar que la ingesta de tres porciones/d de productos lácteos se asociara con un 9% de mayor riesgo de CaP comparados con los que consumían 1,8 porciones/d⁶⁹.

En 2007, el estudio de Qin et al. consideró el consumo de leche factor de riesgo (RR=1.13) para CaP en países occidentalizados⁷⁰.

El *The Health Professionals Follow-up Study Cohort* -sobre 51.529 profesionales de la salud de 40 a 75 años, tras 16 años de seguimiento- documentó en 3.544 casos de CaP de bajo grado de malignidad cuya incidencia, promoción y progresión se relacionaron con la elevación del factor de crecimiento insulínico 1 (IGF-1, sus siglas en inglés)^{45,71}.

Una revisión sistemática y metaanálisis de Aune et al. demostró riesgo aumentado de CaP luego de una elevada ingesta de productos lácteos en general, leche tanto baja en grasa como descremada, calcio total dietario, pero no con calcio suplementado; éste en cambio se asoció con un mayor riesgo de cáncer de próstata mortal. La asociación positiva fue no lineal y el riesgo se incrementó rápidamente cuando la ingesta de leche pasó de 0 a 100-200 g/d con escaso aumento luego de la ingesta adicional⁷².

Mientras en Europa, en 2018, se estimaron 450.000 nuevos casos⁷³, en Japón la mortalidad por CaP aumentó linealmente 25 veces desde la Segunda Guerra en asociación con 20 veces de incremento de la ingesta de leche. *The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition* examinó el riesgo de CaP en 142.521 varones durante 8,7 años y confirmó fuerte asociación con alta ingesta de proteínas de lácteos, mientras *The Health Professionals Study* la demostró para la ingesta de calcio⁷⁴.

Al estudiar prospectivamente la supervivencia entre 2.806 casos de CaP, Song et al., en *The Physicians*

Health Study (n=21.660), informaron que la ingesta de productos lácteos se asoció con mayor incidencia (RR=1.12) para más de 2,5 porciones/d vs 0,5 porciones/d. La leche descremada y baja en grasa se asoció con riesgo de bajo grado, con cánceres en estadio temprano y con los detectados por cribado. La leche entera se asoció solamente con cánceres fatales (RR=1.49) y con mayor mortalidad (para un consumo de 237 ml/d -una porción- vs raramente consumida) siendo el riesgo relativo para progresión de 2.27 luego del diagnóstico.

Según los autores del estudio estos hallazgos señalan la posibilidad potencial de los lácteos en el desarrollo de CaP, por lo cual minimizar la ingesta de lácteos enteros podría ser beneficioso en sujetos añosos, particularmente en los sobrevivientes a CaP⁷⁵.

En coincidencia, una revisión de Vasconcelos et al. estimó la posible relación entre el consumo de lácteos y la progresión de CaP, y quizás también con su iniciación, por lo cual el consumo debería reducirse o minimizarse en esta población⁷⁶.

Recurrencia y pronóstico del CaP en relación con la ingesta de lácteos

En 2015, Yang et al. evaluaron la ingesta de lácteos totales, enteros y descremados después del diagnóstico de cáncer de próstata no metastásico en relación con la mortalidad específica y total de la enfermedad. Se incluyeron 926 hombres del estudio de salud de médicos seguidos durante 8,9 años, y se comprobaron 333 muertes totales, 56 debidas a CaP, y se encontró que los hombres que consumieron ≥ 3 porciones/día de productos lácteos totales tuvieron un riesgo 76% mayor de mortalidad total y un riesgo 141% mayor de mortalidad específica por cáncer de próstata en comparación con aquellos que consumieron menos de un producto lácteo/día, lo que determinó un riesgo relativo (RR) de 1.76 para la mortalidad total y 2.41 para la mortalidad por CaP⁷⁷.

Tat et al. estudiaron prospectivamente 1.334 varones con CaP no metastásico enrolados en *The Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavor* (CaPSURE). Luego del diagnóstico determinaron que el consumo de leche entera se asoció con mayor recurrencia, en particular en pacientes con sobrepeso elevado y obesidad. Por lo tanto recomendaron que estos grupos, diagnosticados con CaP no metastásico, deberían seleccionar la variedad de leche para consumo⁷⁸.

Mecanismos y factores que relacionan el consumo de lácteos con CaP

La exageración de señalización de tipo proliferativo a lo largo de la vida es importante en la biología del cáncer. La leche vacuna y los lácteos exceden sustancialmente a la leche materna en su efecto sobre la concentración circulante de insulina, IGF-1 y leucina. El aumento de la señalización también es superior al de las proteínas estructurales como las de carnes y pescados.

El aumento del consumo de leche y de proteínas lácteas desde la vida fetal hasta la vejez puede promover y mantener una anormalmente elevada actividad de mTORC1, modificar la señalización fisiológica para morfogénesis y programación tisular, y actuar en ventanas de especial sensibilidad de activación de mTORC1⁶².

Siendo la adolescencia el período más crítico para la diferenciación prostática dependiente de mTORC1 (en su relación con CaP), los profesionales de la salud deberían tener consideraciones especiales sobre esta etapa⁷⁹ si existieran antecedentes familiares.

El calcio de los lácteos se propuso como factor de riesgo para CaP⁸⁰ por reducir la concentración circulante de la anti-tumorigénica vitamina D⁸¹. Sin embargo, investigaciones posteriores parecen descartarlo debido a que no pudo comprobarse dicha asociación con el calcio no lácteo⁸²⁻⁸⁴.

- *Factores de crecimiento.* El consumo de leche vacuna aumenta el crecimiento en largo y el índice de masa corporal en niños, y adelanta la menarca. El estímulo del crecimiento se debe a: 1) aumento de la actividad de mTORC1, a través de la secreción de insulina y del IGF-1; 2) aporte excesivo de aminoácidos ramificados, en particular leucina⁶².

Luego de examinar 172 estudios en humanos y 10 en animales, 31 sobre la relación entre leche e IGF y 132 entre IGF y CaP, Harrison et al. propusieron la intervención de IGF-1 en la iniciación y en la progresión del CaP⁸⁵.

En la casi totalidad de casos de CaP en estadio avanzado se comprobaron aberraciones de la vía de la fosfoinositol 3 kinasa-Akt-mTORC1 debidas a su estimulación continuada. El consumo sostenido de leche provee una elevada cantidad de los aminoácidos ramificados, altamente insulino-trópicos (leucina, valina, isoleucina) que elevan el nivel plasmático de insulina postprandial y de IGF-1. Estos aminoácidos, insulina e IGF-1, activan la señalización dependiente de mTORC1, que es estimulante de la transcripción genética, traslación, biogénesis ribosomal, síntesis

proteica, crecimiento y proliferación celular, y que es supresora de la autofagia⁶².

- **Exosomas.** Son vesículas extracelulares liberadas por el epitelio glandular mamario que sirven para la interacción materno-neonatal, sea por transferencia de ácidos micro-ribonucleicos como de proteínas regulatorias (factor transformador de crecimiento beta, TGFβ). Los exosomas miR-148a, miR-29b y miR-21 suprimen la actividad DNA metiltransferasa 1 (DNMT1). La supresión de DNMT1 aumenta la expresión del gen FTO (*fat mass and obesity-associated gene*) que a su vez incrementa la actividad de factores de transcripción emparentados con el desarrollo tumoral, al igual que el exosoma miR-155 y el TGFβ⁸⁶.

- **Estrógenos.** La leche contiene naturalmente estrógenos porque es producida por vacas gestantes. Las células tumorales de la próstata expresan receptor estrogénico que promueve su crecimiento. Los estrógenos y la progesterona de la leche, al trabajar sinérgicamente, pueden aumentar la señalización mTORC1, y al actuar sobre el ADN, pueden generar mutaciones tumorigénicas cuya expresión puede ser alejada⁸⁷.

Leche, presión arterial y enfermedad cardiometabólica

Las proteínas lácteas pueden tener un papel importante y favorable en la salud humana, como la presión arterial (PA), el control de los lípidos y la glucosa en sangre.

La evidencia de estudios clínicos a corto plazo que evalúan las respuestas postprandiales a la ingestión de proteínas de la leche sugiere beneficios en la función vascular independiente de la PA, así como una mejora en la homeostasis glucémica⁸⁸.

Hasta el año 2013 sólo dos estudios evaluaron los efectos agudos (a corto plazo) de las proteínas de la leche sobre la presión arterial⁸⁸:

- Pal y Ellis compararon 45 g de aislado de proteína de suero, 45 g de caseinato de sodio con 45 g de glucosa junto con un desayuno en mujeres normotensas con sobrepeso y obesas, pero no encontraron ningún efecto del tratamiento⁸⁸.

- Un estudio más reciente comparó los efectos postprandiales de varias proteínas de la dieta (proteína de la leche, proteína de cereales/legumbres y clara de huevo) y comidas ricas en carbohidratos en las respuestas relacionadas con la PA. Aunque los autores no pudieron identificar el tipo específico de aislado de proteína de leche utilizado, su efecto reductor de la PA no fue significativamente diferente

de la proteína de cereales y legumbres, aunque tanto la leche como la proteína de cereales y legumbres fueron significativamente más bajas que la clara de huevo ($P \leq 0.01$). La falta de evidencia de efectos agudos sobre la PA que ejercen las proteínas de la leche justifica una mayor investigación⁸⁸.

Las intervenciones a largo plazo han sido menos concluyentes, y algunas muestran beneficios y otras indican una falta de mejora en la función vascular⁸⁸.

A pesar del contenido de grasa de la leche entera, un metaanálisis de estudios prospectivos publicado en 2011 (Soedamah-Muthu et al.)^{89,90} encontró que el consumo de 200 ml/día de leche se asoció con una reducción estadísticamente significativa del 6% en el riesgo de enfermedad cardiovascular (riesgo relativo resumido [SRR] 0.94; IC 95%: 0,89-0,99)^{89,91}.

Por el contrario, un gran estudio prospectivo sueco publicado en 2014 encontró que 200 ml/día de ingesta de leche se asoció con un riesgo relativo de mortalidad cardiovascular de 1.15 (IC del 95%: 1,12-1,19) en mujeres y 1.05 (IC del 95%: 1,03 -1,07) en hombres⁹².

En el metaanálisis de 21 estudios con 19 cohortes -de los cuales cinco fueron excluidos debido a la falta de datos específicos sobre el consumo de leche o datos sobre lácteos en general realizado en el año 2016, que incluyó los estudios mencionados en los dos párrafos anteriores- se concluyó no encontrar evidencia de una disminución o un aumento en el riesgo de mortalidad por todas las causas, enfermedad coronaria y accidente cerebrovascular asociado con el consumo de leche en adultos. Sin embargo, no puede descartarse la posibilidad de que los riesgos asociados con el consumo de leche puedan subestimarse debido al sesgo de publicación (heterogeneidad en los resultados obtenidos por los estudios, como la selección de los sujetos incluidos en las cohortes, la forma en que se evaluó el consumo de leche, los tipos de leche consumidos y los ajustes realizados; la leche no es el único alimento consumido, es parte de un comportamiento global nutricional y del estilo de vida, etc.)⁸⁹.

Con un número creciente de estudios de cohorte prospectivos, se realizó un metaanálisis de dosis-respuesta actualizado de leche y productos lácteos altos y bajos en grasa, con mortalidad por todas las causas, enfermedad coronaria o enfermedad cardiovascular (ECV). Usaron como fuente de información artículos publicados en PubMed, Embase y Scopus hasta septiembre de 2016. En total 29 estudios de cohortes, con 938.465 participantes

y 93.158 de mortalidad, 28.419 de enfermedad coronaria y 25.416 casos de ECV. No se encontraron asociaciones para la totalidad de productos lácteos (altos o bajos en grasa) y la leche en particular con los resultados de salud, mortalidad, enfermedad coronaria y cardiovascular⁹².

Las influencias genéticas y ambientales, la dieta y el estilo de vida desadaptativos son fundamentales para el desarrollo de ECV y son un factor de riesgo modificable clave para su prevención. A pesar de las preocupaciones sobre el consumo de productos lácteos debido al contenido de grasas saturadas, se demostró que no todos los ácidos grasos saturados se originan de la misma manera y que la presencia de ácidos grasos específicos (C14:0, C15:0, C17:0, CLA y trans-palmitoleico) en circulación se asocian con una menor incidencia de varias enfermedades cardiometabólicas⁹³.

Investigaciones posteriores indican que la matriz de alimentos lácteos también juega un papel importante en la investigación nutricional. En consecuencia, los beneficios para la salud pronosticados de algunos alimentos basados en su composición nutricional individual no siempre exhiben el efecto predicho en la investigación clínica. Varios metaanálisis apuntan a la rotunda conclusión que, aunque los productos lácteos contienen un alto contenido de ácidos grasos saturados, su consumo induce un efecto positivo o neutral en la salud cardiovascular humana⁹⁴.

Además, el consumo de productos lácteos ricos en grasa contribuye a una mayor ingesta de nutrientes significativos, en particular la vitamina D y la K. Considerando la evidencia científica actual, después de años de controversia, la imagen negativa de la grasa de la leche se está debilitando. Por lo tanto, las personas pueden consumir moderadamente productos lácteos enteros como parte de un estilo de vida saludable y equilibrado, sin embargo, los productos lácteos fermentados serían preferibles para una ingesta óptima de nutrientes y posibles beneficios para la salud cardiovascular⁹³.

Intolerancia a la lactosa

La lactosa es el principal carbohidrato de la leche (tanto de la humana, de vaca, como la de casi todos los mamíferos). Es un disacárido compuesto de glucosa y galactosa, y para su absorción se requiere de la actividad de la enzima lactasa que se encuentra en la superficie apical de las microvellosidades intestinales. Cuando existe una baja expresión o ausencia de lactasa en el intestino delgado, se habla de deficiencia de lactasa. Esta deficiencia enzimática,

primaria o secundaria a otras patologías del intestino delgado, puede provocar malabsorción de lactosa (definida como cualquier causa de falla para digerir y absorber lactosa en el intestino delgado). En algunos casos dicha malabsorción de lactosa puede conducir a intolerancia a la lactosa, que se define como un síndrome clínico caracterizado por dolor, distensión abdominal, flatulencia o diarrea que ocurre después del consumo de lactosa^{95,96}.

El término intolerancia a la lactosa engloba los síntomas resultantes del azúcar no absorbido en el intestino delgado y su fermentación en el colon. La lactosa no absorbida alcanza la parte distal del intestino delgado y del colon, y genera una carga osmótica que provoca secreción de líquidos y electrolitos hacia la luz intestinal, y ocasiona aumento del peristaltismo con el riesgo de provocar deposiciones líquidas. Asimismo, la lactosa no absorbida es fermentada por la flora colónica, lo que origina ácidos grasos de cadena corta y gases como el CO₂, H₂ y CH₄, responsables del dolor y de la distensión abdominal, las náuseas, los borborrigmos, el aumento de la motilidad y/o la flatulencia. El grado de deficiencia de la enzima lactasa no se correlaciona con la expresión clínica de la intolerancia a la lactosa. Se demostraron diversos factores responsables de la presencia o no de síntomas, como la cantidad de lactosa ingerida, la tasa y la velocidad de vaciamiento gástrico, la dilución de la carga de lactosa en las secreciones gástricas e intestinales, la tasa y el tiempo de contacto con la superficie de la mucosa, la sensibilidad del intestino delgado y del colon a la distensión causada por la secreción de fluidos en respuesta a la carga osmótica de lactosa no absorbida, la capacidad de la flora colónica para fermentar dicha lactosa y/o utilizar los productos de esta y la sensibilidad individual a la distensión gaseosa⁹⁷.

Salvo en los raros casos de deficiencia congénita de lactasa, al nacimiento los bebés presentan altos niveles de lactasa intestinal que disminuyen aproximadamente a partir de los 3 años de edad. Cerca del 70% de la población mundial adulta es intolerante a la lactosa debido a niveles bajos de lactasa intestinal, con grandes diferencias entre países, y se reportaron prevalencias de 4% en Dinamarca, casi 100% en China y entre nativos americanos⁹⁷. La pérdida de lactasa intestinal en la edad adulta es una condición normal del ser humano y se transmite por un gen autosómico recesivo. Según la hipótesis histórico-cultural, la mutación del gen que permite la persistencia de lactasa en la edad adulta apareció

hace unos 10.000 años en los habitantes del norte de Europa, donde la leche de mamíferos continuó en la dieta después del destete, y las poblaciones persistentes a lactasa se seleccionaron genéticamente en algunas áreas^{98,99}.

La tolerancia a la lactosa en pacientes con deficiencia de lactasa es muy variable; varios pueden tolerar la cantidad de lactosa contenida en un vaso de leche, sobre todo si se ingiere con otros alimentos⁹⁵. Dentro de los lácteos, el menor contenido de lactosa se encuentra en los quesos, principalmente los quesos duros, mientras que la leche contiene cerca de 10 g de lactosa en un vaso de 200 ml. En el mercado existen leches con lactosa parcialmente hidrolizada (que aseguran como mínimo un 70% de reducción del disacárido) y sin lactosa. El yogur es habitualmente mejor tolerado que la leche en los pacientes con deficiencia de lactasa debido al menor contenido de lactosa por el proceso de fermentación de las bacterias lácticas que pueden continuar digiriendo la lactosa en el intestino¹⁰⁰.

Alergia a las proteínas de la leche de vaca

La alergia a las proteínas de leche de vaca (APLV) es una reacción de hipersensibilidad iniciada por un mecanismo inmunitario específico contra estas proteínas, acompañada de signos y síntomas clínicos. Estas reacciones pueden ser mediadas por anticuerpos IgE (mecanismo de hipersensibilidad inmediata), no mediadas por IgE (mecanismo celular) y mecanismos mixtos; generalmente ocurre en lactantes y niños pequeños, con una frecuencia de aproximadamente del 2 al 7,5%^{51,101-103}.

El tracto gastrointestinal, además de su función nutritiva, también es un órgano inmunológico que actúa por medio del tejido linfóide, y posee una amplia red de células y productos celulares que interactúan con el ambiente externo, y protege de la entrada de sustancias externas. En la etapa temprana de la vida, en especial los primeros seis meses, los niños son más susceptibles al ingreso de alérgenos por la inmadurez del sistema inmunológico, la escasa barrera intestinal y anomalías de la estructura intestinal. Existen mecanismos inmunitarios de "tolerancia oral" que permiten el ingreso de antígenos alimentarios sin desencadenar respuestas inmunológicas. La tolerancia oral se logra bajo la acción de mecanismos no inmunológicos como las barreras de defensa gastrointestinal (acidez gástrica, moco, peristaltismo, enzimas digestivas) y sistemas específicos inmunológicos como IgA e IgM y células T

inmunosupresoras. Un factor determinante en el desarrollo de la tolerancia oral es la microbiota intestinal¹⁰⁴ como estímulo para permitir la maduración del sistema inmunitario adaptativo y, en especial, del sistema de defensa IgA. Por ello, la leche materna es fundamental en el proceso de la tolerancia oral, no sólo porque determina el desarrollo y la formación de una adecuada microbiota intestinal¹⁰⁴, sino también porque aporta una mínima carga de alérgenos¹⁰¹. La leche de vaca contiene más de 40 proteínas, todas pueden actuar como antígenos. Las principales son: caseína, β -lactoglobulina (BLG), α -lactoalbúmina (ALA) y seroalbúmina^{101,103}.

Los síntomas pueden empezar en las primeras semanas de vida y manifestarse como cutáneos, respiratorios o gastrointestinales, o incluso aparecer en más de un órgano o sistema. La mayoría (entre un 60 y un 75%) de los lactantes afectados es tolerante a los dos años^{51,102,103,105} y la cifra de tolerantes aumenta más lentamente a partir de esa edad. El tratamiento consiste en eliminar la leche de vaca y los derivados lácteos de la dieta y sustituirlos por preparados específicos como fórmulas hidrolizadas, fórmulas de soja y preparados elementales^{51,105}. La reintroducción debe realizarse de forma escalonada y bajo supervisión médica⁵¹.

CONCLUSIONES

La leche, por su contenido en nutrientes y la relación entre la calidad nutricional y el aporte energético, es un alimento importante en todas las etapas de la vida del ser humano.

Su valor nutricional total es superior al de la suma de todos sus componentes, lo que se explica por su particular equilibrio o balance nutritivo.

Es una fuente de proteínas de elevado valor biológico que, además, aporta péptidos bioactivos, los que parecen tener una actividad específica a nivel gastrointestinal y sistémica como inmunomoduladores y mediante propiedades antimicrobianas, antihipertensivas y antitrombóticas.

Es fuente de calcio por el contenido elevado de este mineral, su alta biodisponibilidad (30%), así como otros componentes presentes en la leche de forma natural: vitamina D, proteínas, fósforo y magnesio que contribuyen a reforzar la salud ósea y dental.

En relación a los eventuales beneficios del consumo de leche y la prevención de osteoporosis, las opiniones son controvertidas. Algunos sugieren un efecto beneficioso de la ingesta de leche y lácteos sobre la densidad mineral ósea, pero este mismo

grupo no encontró asociación con una disminución del riesgo de fractura ósea.

Diversos estudios muestran una relación inversa entre la ingesta de Ca y el índice de masa corporal a través de la disminución de la lipogénesis y el aumento de la lipólisis en tejido adiposo, pero otros resultados de estudios y ensayos aleatorios de cohorte prospectivos no muestran claros efectos de la ingesta de leche sobre el peso corporal en niños o adultos.

Recientes estudios señalan que la grasa de la leche, que se ha considerado no beneficiosa por su alto contenido de ácidos grasos saturados, no sólo no es perjudicial para la salud cardiovascular, sino que incluso podría tener un efecto protector por la presencia de ácidos grasos específicos (C14:0, C15:0, C17:0, CLA y trans-palmitoleico).

En DM2 no se demostró hasta el momento relación causa-efecto entre el consumo de leche y cualquier efecto benéfico o adverso para la salud, pero los resultados de los estudios epidemiológicos indican que el consumo de al menos tres porciones de lácteos bajos en grasa como parte de una dieta saludable serían claves para reducir el riesgo de desarrollar DM2.

En cuanto a la asociación de leche y cáncer es importante tanto la consideración de sus efectos protectores, como los observados en el cáncer de colon, como para aquellos en los cuales la asociación es inversa como en el de ovario y fundamentalmente en el de próstata.

Los estudios que relacionan nutrición humana con cáncer son costosos y extensos debido a la duración necesaria para la producción de resultados y al elevado número de participantes requeridos. Aún bajo estas premisas, muchas investigaciones no resultan óptimas para alcanzar los fines previstos. Jeyamaran et al., al estudiar las investigaciones sobre la relación entre el consumo de lácteos/leches con la incidencia, mortalidad general y particular debida a CaP, afirman que la calidad de los diseños de las investigaciones es de baja a moderada y que por lo tanto no es posible arribar a afirmaciones concluyentes.

En cuanto a la probabilidad de intolerancia a la lactosa, se sabe que depende de su dosis, de la expresión de lactasa y el microbioma intestinal, e independientemente de su digestión, los pacientes con hipersensibilidad visceral asociada con ansiedad o el síndrome del intestino irritable (SII) tienen un mayor riesgo de la afección, demostrando incidencia de otros factores. Por este motivo la intolerancia a la lactosa y la alergia a las proteínas de la leche, asociada a fenómenos de autoinmunidad, la cual

revierte en un 60 a un 75% de los lactantes afectados pasando a ser tolerantes a los dos años, no deberían usarse como argumentos para excluir definitivamente su consumo ya que ambas entidades, además de presentar baja incidencia, pueden ser perfectamente controlables y tratables.

Dada la actual situación controversial con respecto a las patologías mencionadas de extrema importancia, sobre todo cáncer y diabetes, los profesionales de la salud deberíamos tener en cuenta estos datos al momento de prescribir las recomendaciones nutricionales a la población con riesgo aumentado hasta que se arribe a una conclusión definitiva.

REFERENCIAS

1. Código Alimentario Argentino. Artículo 554, Resolución 22, 30/01/95. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/amat/codigoalimentario>.
2. Severin S, Wenshui X. Milk biologically active components as nutraceuticals: review. *Crit Rev Food Sci Nut* 2005; 45:645-646.
3. Torres-Llanez MJ, Vallejo-Cordoba B, González-Córdova AF. Péptidos bioactivos derivados de las proteínas de la leche. *ALAN* 2005; Vol 55, N° 2.
4. Zivkovic AM, Barile D. Bovine milk as a source of functional oligosaccharides for improving human health. *Adv Nutr* 2011; 2:284-289.
5. Benjamin S, Spencer F. Conjugated linoleic acids as functional food: an insight into their health benefits. *Nutr Metab (Lond)* 2009; 6:36.
6. Uscanga-Domínguez LF, Orosco-García JJ, Vázquez-Frías R, et al. Posición técnica sobre la leche y derivados lácteos en la salud y en la enfermedad del adulto de la Asociación Mexicana de Gastroenterología y la Asociación Mexicana de Gerontología y Geriátrica. *Revista de Gastroenterología de México* 2019; 84(3): 357-371.
7. Rice BH, Quann EE, Miller GD. Meeting and exceeding dairy recommendations: effects of dairy consumption on nutrient intakes and risk of chronic disease. *Nutr Rev* 2013; 71: 209-23.
8. Shin K, Yamauchi K, Teraguchi S, Hayasawa H, Tomita M, Otsuka Y, Yamazaki S. Antibacterial activity of bovine lactoferrin and its peptides against enterohaemorrhagic *Escherichia coli* O157:H7. *Lett Appl Microbiol* 1998; 6:407-411.
9. Lahov E, Regelson W. Antibacterial and immunostimulating casein-derived substances from milk: caseicidin, isracidin peptides. *Food Chem Toxicol* 1996; 34:131-145
10. Clare A, Swaisgood H. Bioactive milk peptides: a prospectus. *Journal of Dairy Science* 2000; Vol 83, Issue 6: 1187-1195.
11. Chatterton D, Smithers G, Roupas P, Brodtkorb A. Bioactivity of β -lactoglobulin and α -lactalbumin technological implications for processing. *Int Dairy J* 2006; 16: 1229-40.
12. Virtanen T, Pihlanto A, Akkanen S, Korhonen H. Development of antioxidant activity in milk whey during fermentation with lactic acid bacteria. *J Appl Microbiol* 2007; 102: 106-15.

13. Erdmann K, Cheung B, Schroder H. The possible roles of food-derived bioactive peptides in reducing the risk of cardiovascular disease. *J Nutr Biochem* 2008; 19: 643-54.
14. Thomä-Worringer C, Sorensen J, López-Fandiño R. Health effects and technological features of caseinomacropeptide. *Int Dairy J* 2006; 16:1324-33.
15. Fiat AM, Migliore-Samour D, Jolles P, Drouet L, Bal dit Sollier C, Caen J. Biologically active peptides from milk with emphasis on two examples concerning antithrombotic and immunomodulating activities. *J Dairy Sci* 1993; 76:301-310.
16. Jolles P, Levy-Toledano S, Fiat AM, Soria C, Gillesen D, Thomaidis A, Dunn FW, Caen JP. Analogy between fibrinogen and casein: effect of an undecapeptide isolated from k-casein on platelet function. *Eur J Biochem* 1986; 158:379-384.
17. Jolles P, Henschen A. Comparison between the clotting of blood and milk. *Trends Biochem Sci* 1982; 7:325-328.
18. Mazoyer E, Bal Dit Sollier C, Drouet L, Fiat AM, Jollet P, Caen J. Active peptides from human and cow's milk proteins effects on platelets function and vessel wall. En: *Foods Nutrition and Immunity. Vol 1, Dyn Nutr Res Basel Karger* 1992: 88-95.
19. Fiat AM, Jolles P. Caseins of various origins and biologically active casein peptides and oligosaccharides: structural and physiological aspects. *Mol Cell Biochem* 1989; 87:5-30.
20. Chabance B, Qian ZY, Migliore-Samour D, Jolles P, Fiat AM. Binding of the bovine caseinoglycopeptide to the platelet membrane glycoprotein GPIb alpha. *Biochem Mol Biol Int* 1997; 42:77-84.
21. Chabance B, Jolles P, Izquierdo C, Mazoyer E, Francoual C, Drouet L, Fiat AM. Characterization of an antithrombotic peptide from kappa-casein in newborn plasma after milk ingestion. *Br J Nutr* 1995; 73:583-590.
22. Adegboye AR, Christensen LB, Holm-Pedersen P, Avlund K, Boucher BJ, Heitmann BL. Intakes of calcium, vitamin D, and dairy serving and dental plaque in older Danish adults. *Nutr J* 2013; 16:61.
23. Nakamura Y, Yamamoto N, Sakai K, Okubo A, et al. Purification and characterization of angiotensin I-converting enzyme inhibitors from sour milk. *J Dairy Sci* 1995; 78: 777-783
24. Nakamura Y, Yamamoto N, Sakai K, Takno T. Antihypertensive effect of sour milk and peptides isolated from it are inhibitors to angiotensin-converting enzyme. *J Dairy Sci* 1995; 78:1253-1257.
25. Yamamoto N. Antihypertensive peptides derived from food proteins. *Biopolymers* 1997; 43:129-134.
26. Kohmura M, Nio N, Kubo K, Minoshima Y, Munekata E, Ariyoshi Y. Inhibition of angiotensin I-converting enzyme by synthetic peptides of human β -casein. *Agric Biol Chem* 1989; 53:2107-2114
27. Kohmura M, Nio N, Ariyoshi Y. Inhibition of angiotensin I-converting enzyme by synthetic peptides of human k-casein. *Agric Biol Chem* 1990; 54:835-836.
28. Meisel M, Schlimme E. Inhibitors of angiotensin I-converting enzyme derived from bovine casein (casokinins). Brantl V, Teschemacher H (Eds.), β -Casomorphins and related peptides: recent developments, VCH-Weinheim, Germany (1994), pp. 27-33
29. Murakami M, Tonouchi H, Takahashi R, Kitazawa H, Kawai Y, Negishi H, et al. Structural analysis of a new anti-hypertensive peptide (β -lactosin B) isolated from a commercial whey product. *J Dairy Sci* 2004; 87:1967-74.
30. Otte J, Shalaby S, Zakora M, Nielsen M. Fractionation and identification of ACE-inhibitory peptides from α -lactalbumin and β -casein produced by thermolysin-catalysed hydrolysis. *Int Dairy J* 2007; 17: 1460-72.
31. Vinderola G, de LeBlanc A, Perdigón, G, Matar C. Biologically active peptides released in fermented milk: role and functions. En: Farnworth E, editor. *Handbook of fermented functional foods*.
32. Abubakar A, Saito T, Kitazawa H, et al. Structural analysis of new antihypertensive peptides derived from cheese whey protein by proteinase k digestion. *J Dairy Sci* 1998; 81: 3131-38.
33. Hartmann R, Meisel H. Food-derived peptides with biological activity: from research to food applications. *Curr Opin Biotechnol* 2007; 18:163-69.
34. Hernández-Ledezma B, Recio I, Amigo L. β -lactoglobulin as source of bioactive peptides. *Amino Acids* 2008; 35: 257-65.
35. Lignitto L, Cavatorta V, Balzan S, Gabai G, Galaverna G, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitory activity of watersoluble extracts of asiago d'alvevo cheese. *Int Dairy J* 2010; 20:11-17.
36. Mullally M, Meisel MH, FitzGerald RJ. Identification of a novel angiotensin-I-converting enzyme inhibitory peptide corresponding to a tryptic fragment of bovine beta-lactoglobulin. *FEBS Lett.*, 402 1997; 99-101.
37. Ralston RA, Lee JH, Truby H, Palermo CE, Walker KZ. A systematic review and meta-analysis of elevated blood pressure and consumption of dairy foods. *J Hum Hypertens* 2012; 26: 3-13.
38. Kayser H, Meiser H. Stimulation of human peripheral blood lymphocytes by bioactive peptides derived from bovine milk proteins. *FEBS Letters* 1996; 383:18-20.
39. LeBlanc J, Matar C, Valdéz J, LeBlanc J, et al. Immunomodulating effects of peptidic fractions issued from milk fermented with *Lactobacillus helveticus*. *J Dairy Sci* 2002; 85: 2733-42.
40. Mercier A, et al. Immunomodulating effects of whey proteins and their enzymatic digests. *Int Dairy J* 2004; 14: 175-83.
41. Saint-Sauveur D, Gauthier S, Boutin Y, Montoni A. Immunomodulating properties of a whey protein isolate, its enzymatic digest and peptide fractions. *Int Dairy J* 2008; 18:260-70.
42. Nielsen, Søren Drud, Robert L. Beverly, Yunyao Qu, David C. Dallas. Milk bioactive peptide database: a comprehensive database of milk protein-derived bioactive peptides and novel visualization. *Food Chemistry* 2017 Oct; 232.
43. Martínez de Victoria E. El calcio, esencial para la salud. *Nutr Hosp* 2016; Vol 33 supl. 4, Madrid.
44. Thorning TK, Raben A, et al. Milk and dairy products: good or bad for human health? An assessment of the totality of scientific evidence. *Food Nutr Res* 2016; 22.
45. Willett WC, Ludwig DS. Milk and health. *N Engl J Med* 2020; 382: 644-54.

46. Fardellone P, Séjourné A, Blain H, Cortet B, Thomas T; GRIO Scientific Committee. Osteoporosis: Is milk a kindness or a curse? *Joint Bone Spine* 2017 May; 84(3) 275-281.
47. Kattah W. Epidemiología de la osteoporosis: algunos datos demográficos de la población mundial. *Revista Colombiana de Menopausia*. Menopausia 01 N° 2. Disponible en: <https://encolombia.com/medicina/revistas-medicas/menopausia/vm-12/meno1295-osteoporosis/epidemiologia/>.
48. González-Sanz AM, González-Nieto BA, González-Nieto E. Salud dental: relación entre la caries dental y el consumo de alimentos. *Nutr Hosp* 2013; 28 (Supl 4): 64-71.
49. Ravishankar TL, Yadav V, Tangade PS, Tirth A, Chaitra TR. Effect of consuming different dairy products on calcium, phosphorus and pH level of human dental plaque: a comparative study. *Eur Arch Paediatr Dent* 2012; Jun 13(3): 144-148.
50. Telgi RL, Yadav V, Telgi CR, Boppana N. In vivo dental plaque pH after consumption of dairy products. *Gen Dent* 2013 May-Jun; 61(3): 56-9.
51. Fernández-Fernández E, Martínez-Hernández JA, Martínez-Suárez V, Moreno-Villares JM, Collado-Yurrita LR, Hernández-Cabria M, Morán-Rey FJ. Revisión Documento de Consenso: importancia nutricional y metabólica de la leche. *Nutr Hosp* 2015; 31 (1):92-101.
52. Radilla-Vázquez CC, Gutiérrez-Tolentino R, Vega Y León S, Radilla-Vázquez M, Coronado-Herrera M, Del Muro Delgado R. Intervention for the promotion on the consumption of milk and dairy products as a strategy to reduce overweight in adolescents of México *Nutr Hosp* 2019 Jul 1; 36(3):526-537.
53. Beaudry KM, Devries MC. Nutritional strategies to combat type 2 diabetes in aging adults: the importance of protein. *Front Nutr* 2019; 6: 138.
54. Pérez-Díaz I. Diabetes mellitus. *Gac Med Mex* 2016; 152 Suppl 1:50-5. Disponible en PubMed: www.anmm.org.mx.
55. El FTO, un gen vinculado a la obesidad, inhibe la sensación de saciedad. *Sociedad Chilena de Obesidad*. Disponible en: <https://www.sochob.cl/web/el-fto-un-gen-vinculado-a-la-obesidad-inhibe-la-sensacion-de-saciedad/>.
56. Yoon MS. The emerging role of branched-chain amino acids in insulin-resistance and metabolism. *Nutrients* 2016 Jul 1; 8 (7).
57. Rice BH, Quann EE, Miller GD. Meeting and exceeding dairy recommendations: effects of dairy consumption on nutrient intakes and risk of chronic disease. *Nutr Rev* 2013; 71:209-223.
58. Kim Y, Je Y. Dairy consumption and risk of metabolic syndrome: a meta-analysis. *Diabet Med* 2016; 33.
59. Shin S, Lee HW, Kim CE, et al. Association between milk consumption and metabolic syndrome among Korean adults: results from the Health Examinees Study. *Nutrients* 2017; 9:1102
60. Galvão-Cândido F, Silva-Ton WT, Gonçalves-Alfenas RC. Dairy products consumption versus type 2 diabetes prevention and treatment; a review of recent findings from human studies. *Nutr Hosp* 2013; 28(5):1384-1395.
61. Forman MR, Hursting SD, Umar A, Barrett JC. Nutrition and cancer prevention. A multidisciplinary perspective on human trials. *Ann Rev Nutr* 2004; 24:223-54. Doi: 10.1146/annurev.nutr.24.012003.132315.
62. Melnik B, Malte John S, Carrera-Bastos P, et al. The impact of cow's milk-mediated mTORC1 signaling in the initiation and progression of prostate cancer. *Nutrition & Metabolism* 2012; 9; 74.
63. Jeyaraman MM, Abou-Setta AM, Grant L, et al. Dairy product consumption and development of cancer: an overview of reviews. *BMJ Open* 2019; 9: e023625. doi: 10.1136/bmjopen-2018-023625.
64. <https://www.wcrf.org/dietandcancer/prostate-cancer>. Acces: agosto de 2019.
65. Globocan. Prostate cancer incidence and mortality worldwide in 2008 summary. 2008. Disponible en: <http://globocan.oarc.fr/factsheets/cancers/prostate.asp>.
66. Bostwick DG, Burke HB, Djakiew D, Euling S, Ho SM, Landolph J, Morrison H, Sonawane B, Shifflett T, et al. Human prostate cancer risk factors. *Cancer* 2004; 101: S2371-S2490.
67. Ganmaa D, Li XM, Wang J, Qin LQ, Wang PY, Sato A. Incidence and mortality of testicular and prostatic cancers in relation to world dietary practices. *Int J Cancer* 2002; 98:262-267.
68. Colli JL, Colli A. International comparisons of prostate cancer mortality rates with dietary practices and sunlight levels. *Urol Oncol* 2006; 24:194-194.
69. Gao X, LaValley MP, Tucker KL. Prospective studies of dairy product and calcium intakes and prostate cancer risk: a meta-analysis. *Journal of the National Cancer Institute* 2005; 97(23):1768-1777.
70. Qin L-Q, Xu J-Y, Wang P-Y, et al. Milk consumption is a risk factor for prostate cancer in Western countries: evidence from cohort studies. *Asia Pac J Clin Nutr* 2007; 16 (3):467-476.
71. Giovannucci E, Liu Y, Platz E, Stampfer MJ, Willett WC. Risk factors for prostate cancer incidence and progression in the health professionals follow-up study. *Int J Cancer* 2007 October 1; 121(7): 1571-1578.
72. Aune D, Navarro-Rosenblat DA, Chan DSM, et al. Dairy products, calcium, and prostate cancer risk: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Am J Clin Nutr* 2015 Jan; 101(1):87-117. Doi: 10.3945/ajcn.113.067157.
73. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Dyba T, Randi G, Bettio M, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. *Eur J Cancer* 2018; 103:356-87.
74. Giovannucci E, Liu Y, Stampfer MJ, Willett WC. A prospective study of calcium intake and incident and fatal prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15:203-210.
75. Song Y, Chavarro JE, Cao Y, et al. Whole milk intake is associated with prostate cancer-specific mortality among U.S. Male physicians. *J Nutr* 2013; 143:189-196.
76. Vasconcelos A, Santos T, Ravasco P, Neves PM. Dairy products: Is there an impact on promotion of prostate cancer? A review of the literature. *Front Nutr* 2019; 6:62. Doi: 10.3389/fnut.2019.00062.
77. Yang M, Kenfield SA, Van Blarigan EL, et al. Dairy intake after prostate cancer diagnosis in relation to disease-specific and total mortality. *Int J Cancer* 2015; 137(10): 2462-2469. Doi:10.1002/ijc.29608.

78. Tat D, Kenfield SA, Cowan JE, et al. Milk and other dairy foods in relation to prostate cancer recurrence: data from the Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavor (CaPSURE™). *Prostate* 2018 Jan; 78(1): 32-39. Doi:10.1002/pros.23441.
79. Torfadottir JE, Steingrimsdottir L, Mucci L, Aspelund T, Kasperzyk JL, Olafsson O, Fall K, Tryggvadottir L, Harris TB, Launer L, Jonsson E, Tulinius H, Stampfer M, Adami HO, Gudnason V, Valdimarsdottir UA. Milk intake in early life and risk of advanced prostate cancer. *Am J Epidemiol* 2012; 175:144-153.
80. Allen NE, Key TJ, Appleby PN, Travis RC, Roddam AW, Tjønneland A, Johnsen NF, Overvad K, Linseisen J, Rohrmann S, Boeing H, Pischon T, Bueno-de-Mesquita HB, Kiemeny L, Tagliabue G, Palli D, Vineis P, Tumino R, Trichopoulou A, Kassapa C, Trichopoulos D, Ardanaz E, Larrañaga N, Tormo MJ, González CA, Quirós JR, Sánchez MJ, Bingham S, Khaw KT, Manjer J, Berglund G, Stattin P, Hallmans G, Slimani N, Ferrari P, Rinaldi S, Riboli E. Animal foods, protein, calcium and prostate cancer risk: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Br J Cancer* 2008; 98:1574-1581.
81. Lu W, Chen H, Niu Y, et al. Dairy products intake and cancer mortality risk: a meta-analysis of 11 population-based cohort studies. *Nutrition Journal* 2016; 15:91. Doi 10.1186/s12937-016-0210-9.
82. Rodríguez C, McCullough ML, Mondul AM, Jacobs EJ, Fakhra-badi-Shokoohi D, Giovannucci EL, Thun MJ, Calle EE. Calcium, dairy products, and risk of prostate cancer in a prospective cohort of the United States men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003; 12:597-603.
83. Huncharek M, Muscat J, Kupelnick B. Dairy products, dietary calcium and vitamin D intake as risk factors for prostate cancer: a meta-analysis of 26,769 cases from 45 observational studies. *Nutr Cancer* 2008; 60:421-441.
84. Ahunm J, Albanes D, Peters U, et al. Dairy products, calcium intake, and risk of prostate cancer in the prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16(12):2623-30.
85. Harrison S, Lennon R, Holly J, et al. Does milk intake promote prostate cancer initiation or progression via effects on insulin-like growth factors (IGFs)? A systematic review and meta-analysis. *Cancer Causes Control* 2017; 28:497-528.
86. Melnik B, Schmitz G. Exosomes of pasteurized milk: potential pathogens of Western diseases. *Journal of Translational Medicine* 2019; 17:3.
87. Qin LQ, Wang PY, Kaneko T, Hoshi K, Sato A. Estrogen: one of the risk factors in milk for prostate cancer. *Med Hypotheses* 2004; 62:133-142.
88. Fekete AA, Givens DI, Lovegrove JA. Can milk proteins be a useful tool in the management of cardiometabolic health? An updated review of human intervention trials. *Proc Nutr Soc.* 2016 Aug; 75(3):328-41. Epub 2016 May 6.
89. Mullie P, Pizot C, Autier P. Daily milk consumption and all-cause mortality, coronary heart disease and stroke: a systematic review and meta-analysis of observational cohort studies. *BMC Public Health* 2016; 16:1236.
90. Sabita S, Soedamah-Muthu, Janette de Goede. Dairy consumption and cardiometabolic diseases: systematic review and updated meta-Analyses of prospective cohort studies. *Curr Nutr Rep* 2018 Dec; 7(4):171-182.
91. Siri-Tarino PW, Sun Q, Hu FB, Krauss RM. Meta-analysis of prospective cohort studies evaluating the association of saturated fat with cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2010 Mar; 91(3):535-46. Epub 2010 Jan 13.
92. Guo J, Astrup A, Lovegrove LA, Gijsbers L. Milk and dairy consumption and risk of cardiovascular diseases and all-cause mortality: dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *European Journal of Epidemiology* 2017; 32(4).
93. Lordan R, Tsoupras A, Mitra B, Zabetakis I. Dairy fats and cardiovascular disease: Do we really need to be concerned? *Foods* 2018 Mar; 1,7(3).
94. Alexander DD, Bylsma LC, Vargas A, Cohen SS, Doucette A, Mohamed M, Irvin SR, Miller PE, Watson H, Fryzek JP. Dairy consumption and CVD: a systematic review and meta-analysis. *Br J Nutr* 2016 Feb 28; 115(4):737-50. Epub 2016 Jan 20.
95. Misselwitz B, Butter M, Verbeke K, Fox MR. Update on lactose malabsorption and intolerance: pathogenesis, diagnosis and clinical management. *Gut* 2019 Nov; 68(11):2080-2091
96. Fassio F, Facioni MS, Guagnini F. Lactose maldigestion, malabsorption, and intolerance: a comprehensive review with a focus on current management and future perspectives. *Nutrients* 2018 Nov 1; 10(11).
97. Storhaug CL, Fosse SK, Fadnes LT. Country, regional, and global estimates for lactose malabsorption in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017 Oct; 2(10):738-746.
98. Saborido R, Leis R. Yogurt and dietary recommendations for lactose intolerance *Nutr Hosp* 2018 Sep 7; 35 (Spec N° 6):45-48.
99. Ugidos-Rodríguez S, Matallana-González MC, Sánchez-Mata MC. Lactose malabsorption and intolerance: a review. *Food Funct* 2018 Aug 15; 9(8):4056-4068.
100. Szilagyi A, Ishayek N. Lactose intolerance, dairy avoidance, and treatment options. *Nutrients* 2018 Dec; 15:10(12).
101. González-Hernández N, López-Robles GA. Parte 1: Alergia a la proteína de leche de vaca. *Acta Pediátrica Hondureña* 2016; Vol. 7, N° 1.
102. Agostoni C, Turck D. Is cow's milk harmful to a child's health? *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2011; 53(6):594-600,
103. Plaza-Martín AM. Alergia a proteínas de leche de vaca. *Protoc Diagn Pediatr* 2013; 1:51-61.
104. Marrs T, Flohr C. ¿Cómo influye la microbiota en el desarrollo del eczema y la alergia alimentaria? *The Pediatric Infectious Disease Journal* 2016; Vol 35, N° 11.
105. Lifschic C, Szajewska H. Cow's milk allergy: evidence-based diagnosis and management for the practitioner. *European Journal of Pediatric* Feb 2015; Vol 174, Issue 2:141-150.