



Implicaciones sobre la salud humana del consumo de leche de vaca

Implications on human health of the consumption of cow milk

Mario Montoya Jaramillo,¹ Pedro Luis Imbett Acosta,² Sebastián Camilo Duque Palacios,³
Maria de los Angeles Araque Coronado⁴

Resumen

El objetivo del artículo es realizar una revisión narrativa sobre las implicaciones en la salud gastrointestinal del consumo de la leche de vaca y derivados lácteos, por lo cual se realizó una búsqueda avanzada y posterior revisión de la literatura en la base de datos de PubMed. Se encontró que existen implicaciones favorables para la salud humana debido a las propiedades nutricionales y biológicas, además de algunas enfermedades crónicas y síntomas gastrointestinales que se han asociado a los componentes de la leche, los cuales pueden depender de la variabilidad genética del ganado. Se ha evidenciado que la leche libre de beta-caseína A1, que contiene beta-caseína A2, es una posible alternativa para pacientes

Abstract

The objective of this paper is to make a narrative review on the implications on gastrointestinal health of the consumption of cow milk and dairy products. Therefore, a search of the literature in the PubMed database was done. It was found that there are favorable indications of the consumption of cow milk for human health due to the nutritional and biological properties, as well as associations with some chronic diseases and gastrointestinal symptoms that are related to the components of milk, which depends on the genetics of the cattle. It has been shown that A1 beta-casein-free milk, which contains A2 beta-casein, is a possible alternative for patients with intolerance

Historial del artículo

Fecha de recepción: 08/09/2022

Fecha de aprobación: 14/04/2023

- 1 Universidad del Sinú, médico internista, coordinador posgrado Medicina Interna, Colombia
- 2 Universidad del Sinú, médico gastroenterólogo, profesor posgrado Medicina interna, Colombia
- 3 Universidad del Sinú, médico internista, Universidad de Caldas, Colombia
- 4 Universidad de Caldas, médica, Facultad de Ciencias para la Salud, Colombia

Autor de correspondencia: Sebastián Camilo Duque Palacios, dirección de Posgrados Tv. 54 #41-117 CP: 130011, Universidad del Sinú, Cartagena de Indias, Colombia. Correo electrónico: sebastianduque8@gmail.com

Cómo citar este artículo: Montoya M, Imbett PL, Duque SC, Araque MA. Implicaciones sobre la salud humana del consumo de leche de vaca. Revista de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad del Cauca. 2023;25(2):e2225. <https://doi.org/10.47373/rfcs.2023.v25.2225>

con intolerancia a este alimento, inclusive siendo superior a la leche deslactosada, por lo tanto, es un tema que el personal de salud debe conocer para realizar indicaciones precisas en cuanto a su consumo.

Palabras clave: Leche de vaca, hipersensibilidad a la leche, beta-caseína, lactosa, intolerancia a la lactosa (DeCS)

to cow milk, even being superior to lactose-free milk. Therefore, it is a subject that health personnel must know to make precise indications regarding its consumption.

Keywords: Cow milk, milk hypersensitivity, beta-casein, lactose, lactose intolerance (MeSH)

INTRODUCCIÓN

Uno de los principales motivos de consulta en gastroenterología está relacionado con síntomas que los pacientes asocian con alimentos que hacen parte de su dieta. Una de las recomendaciones más frecuentes en la práctica clínica es restringir el consumo de leche (1) por la asociación posible que se encuentra establecida entre los síntomas del aparato digestivo y el consumo de productos lácteos. Estos síntomas se han asociado principalmente a la lactosa. Sin embargo, de manera llamativa, se ha documentado que otros componentes de la leche pueden ser responsables de la mayoría de estas manifestaciones, encontrando que las características de la leche y sus componentes dependen de la diversidad genética y la ancestría del ganado (2). Se han descrito alteraciones en la fisiología gastrointestinal, efectos proinflamatorios y trastornos en el sistema inmunológico. Por otra parte, una ingesta adecuada de derivados lácteos tiene una función nutricional importante a lo largo de la vida (2) y se ha descrito que la leche de vaca y derivados contienen propiedades biológicas que contribuyen a proteger de algunas enfermedades (3). El objetivo del artículo es realizar una revisión sobre las implicaciones en la salud gastrointestinal del consumo de la leche de vaca y derivados lácteos.

MÉTODOS

Las búsquedas bibliográficas se llevaron a cabo utilizando Medline/PubMed el día 14 de enero de 2021 utilizando los siguientes términos de búsqueda: Milk, milk hypersensitivity, beta-casein, lactose, lactose intolerance. La biblioteca de software de gestión de referencias ZOTERO 5.0 también se utilizó para identificar cualquier artículo adicional no identificado por las búsquedas de literatura previamente mencionadas. Se incluyeron estudios publicados hasta diciembre de 2021, los cuales se agregaron con ayuda del mencionado gestor bibliográfico. Los datos se extrajeron manualmente. Posteriormente, nos centramos en estudios relevantes para el objetivo ya enunciado.

Generalidades de la leche

Los productos lácteos son la fuente principal de calcio y proteína de valor biológico. En promedio, la composición de la leche bovina es agua (87 %), lactosa (4-5 %), grasas (3-4 %), proteínas (3 %, alrededor de 32 g/L), minerales (0.8 %) y vitaminas (0.1 %) (4). La clasificación de la leche para consumo considera cuatro características: el tipo de grasa que contiene (entera, parcialmente descremada, descremada), el proceso primario aplicado (rehidratada, reconstituida, deslactosada), el proceso secundario realizado (pasteurizada, ultrapasteurizada, microfiltrada ultra, evaporada, condensada azucarada, deshidratada o en polvo, concentrada) y la modificación del sabor original (2). En Colombia, según el Reglamento Técnico sobre los requisitos que debe cumplir la leche para el consumo humano (Decreto 616 de 2006), se deben tener en cuenta otras definiciones como la leche adulterada, leche alterada, leche contaminada, leche cruda, leche falsificada, leche higienizada.

- Leche pasteurizada: Producto obtenido al someter la leche a una temperatura por determinado tiempo (72 °C-76 °C por 15 segundos o 61 °C - 63 °C por 15 segundos) seguido de enfriamiento inmediato hasta temperatura de refrigeración, para destruir su flora patógena y casi la totalidad de la flora banal, sin alterar su valor nutritivo ni sus características fisicoquímicas y organolépticas.
- Leche ultrapasteurizada: Producto del proceso térmico a una temperatura entre 135 °C a 150 °C durante 2 a 4 segundos, seguido inmediatamente de enfriamiento, envasada en recipientes previamente higienizados y cerrados herméticamente.
- Leche microfiltrada: Leche que se obtiene de la fase de leche descremada separada, microfiltrada y pasteurizada.

- Leche evaporada: Producto de la eliminación parcial del agua de la leche.
- Leche condensada azucarada: Leche que se obtiene mediante la evaporación del agua a través de presión reducida, a la que se ha agregado sacarosa y/o dextrosa y otro edulcorante natural.
- Leche deshidratada o en polvo: Producto que se obtiene por la eliminación del agua de constitución de la leche higienizada.
- Leche adulterada: Leche a la que le han sustraído parte de los elementos constituyentes, reemplazándolos o no por otras sustancias no autorizadas.
- Leche alterada: Leche que ha sufrido deterioro en sus características o valor nutritivo por causa de agentes físico-químicos, biológicos, naturales o artificiales.
- Leche contaminada: Leche que contiene agentes o sustancias extrañas en cualquier naturaleza en cantidades superiores a las permitidas en las normas.
- Leche cruda: Leche que no ha sido sometida a ningún tipo de proceso térmico ni higienización.
- Leche falsificada: Leche que se expende con nombre distinto al que le corresponde, su rótulo contiene declaración ambigua, falsa o que puede producir engaño o confusión respecto a su composición intrínseca y uso.
- Leche higienizada: Producto obtenido al someter la leche a tratamientos que garanticen productos inocuos microbiológicamente, como a procesos de pasteurización, ultra-alta-temperatura, ultrapasteurización, esterilización para reducir la cantidad de microorganismos.

En cuanto a los aportes nutricionales, la leche constituye una fuente de energía, ácidos grasos esenciales, proteínas y micronutrientes de alta calidad para todas las edades (5), además del papel en la nutrición, las proteínas también cumplen acciones biológicas como mejorar la absorción de otros nutrientes (6,7), también sus propiedades biológicas contribuyen a proteger de algunas enfermedades como cáncer, hipertensión e hipercolesterolemia (3). Sin embargo, el consumo de leche bovina se ha asociado a la presentación de enfermedades crónicas (8), y a la presencia de otros trastornos digestivos asociados a la intolerancia a la lactosa o alergias de tipo alimentario (9).

Es importante tener en cuenta que la leche debe tener unos parámetros que la hagan apta para el consumo, debe ser un producto de calidad en su composición, que esté libre de patógenos y que no contenga contaminantes, lo que se traduce en que además de aportar un alto contenido nutricional debe ser inocua para el consumidor (10). Los 10 países principales productores de leche en el 2019 generan alrededor del 62 % de la producción a nivel mundial (India: 21 %, Estados Unidos 11 %, Pakistán 6 %, Federación de Rusia 4 %, China 4 %, Brasil 4 %, Alemania 4 %, Francia 3 %, Turquía 3 %, Nueva Zelanda 2 %). Según la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura, Colombia está entre los cinco principales productores de leche en América Latina, con un volumen aproximado de 6.900 millones de litros anuales, que aporta cerca del 0.83 % del PIB nacional. Se estima que en Colombia hay cerca de 380 000 unidades productoras de leche y el consumo per cápita ha venido en aumento, en los últimos años se reporta que ha superado los 150 lts/per cápita/año, debido a que es un alimento disponible, con precios asequibles y que se puede consumir de diferentes formas. Según la Federación Colombiana de Ganaderos, el consumo de leche líquida incrementó un 30 % en los últimos ocho meses de 2020 (11).

Proteínas de la leche de vaca

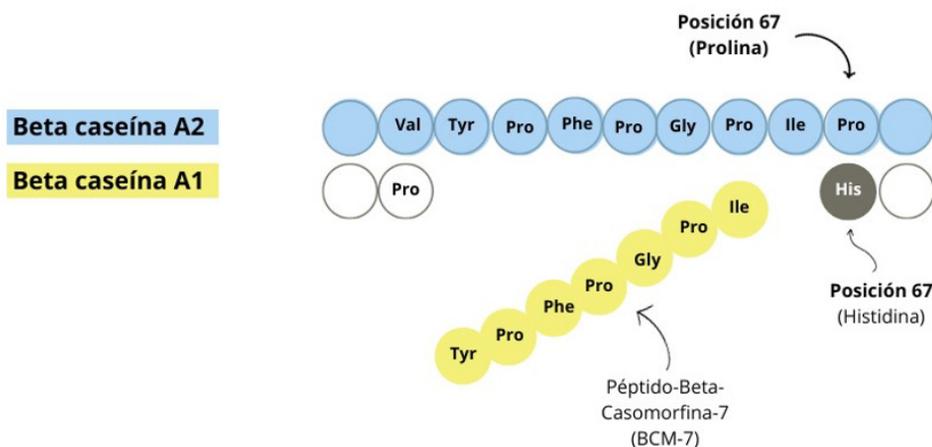
La fracción proteica de la leche bovina está conformada por dos grupos de proteínas: proteínas del suero (20 %) y las caseínas (80 %) (12). Dentro de las proteínas diferentes a las caseínas se encuentran la albúmina, inmunoglobulinas, la lactoferrina, alfa-lactoalbúmina, beta-lactoglobulina, proteasa-peptona, lisozima, lactoferrina y transferrina (12). Se ha documentado acciones biológicas trascendentales en algunas proteínas, específicamente acciones supresoras de tumores en el caso de la lactoferrina y la lactoalbúmina, además están involucradas en la sensibilidad al dolor y la analgesia como lo son los péptidos similares a la beta-casomorfina, otros efectos descritos son inmunomoduladores, antitrombóticos e inclusive antioxidantes y antihipertensivos.

Dentro del grupo de las caseínas, se han descrito cuatro tipos distintos: la alfa-caseína S1, alfa-caseína S2, la beta-caseína y la kappa-caseína. La beta-caseína representa aproximadamente el 30-35 % de la caseína total (13), y pueden estar presentes como una de las dos principales variantes: la beta-caseína A1 y la beta-caseína A2. Para ellas, se ha descrito polimorfismo genético que generan cambios en las características y afectan la producción de leche, sus componentes y sus características para uso industrial

(14). Estas variantes difieren en un solo aminoácido en la posición 67, siendo una histidina en la beta-caseína A1 y una prolina en la beta-caseína A2 (15) (Figura 1). Debido a esta sustitución, una vez que se consume la leche, la acción de las enzimas digestivas en el intestino sobre la beta-caseína A1 libera el péptido beta-casomorfinina 7, que se ha asociado a síntomas gastrointestinales, por el contrario, la beta-caseína A2 libera cantidades mucho menores del péptido (16,17).

Se ha relacionado el consumo de leche que contiene beta-caseína A1 con enfermedades crónicas como la diabetes mellitus tipo 1, enfermedad cardíaca isquémica y alergias alimentarias (9). Estudios in vitro y en animales sugieren que la digestión de la beta-caseína A1 afecta la motilidad gastrointestinal y genera inflamación (16).

Figura 1. Beta-caseína A2 libera cantidades mucho menores de beta-casomorfinina-7



Fuente: elaboración propia.

Se ha descrito que las características de la leche dependen de la variabilidad genética del ganado. Las vacas pueden ser homocigotas para un tipo o heterocigotas con dominancia alélica, lo que da como resultado la expresión de ambos tipos de proteína (10). La leche bovina que está libre de A1 ahora está disponible comercialmente en una variedad de países como Australia, el Reino Unido, Estados Unidos, Nueva Zelanda y Países Bajos, y se promociona ampliamente como beneficiosa para las personas que sufren intolerancias a la leche.

Tabla 1. Funciones biológicas asociadas a las proteínas de la leche de vaca

Tipo de proteína	Función Biológica
Proteínas del suero	-Actividad anticarcinogénica al inhibir la incidencia y crecimiento de tumores -Actividad inmunomoduladora al incrementar células T ayudadoras
B-Lactoglobulina	-Actividad anticarcinogénica al aumentar la síntesis de glutatión -Actividad antiviral al inhibir de proteasas e integrasas de HIV-1
α-lactoferrina	-Actividad anticarcinogénica en adenocarcinoma de colon -Actividad bactericida al reducir UFC de E. Coli
Lactoferrina	-Actividad anticarcinogénica por actividad antiproliferativa, antiinflamatoria y antioxidante -Actividad inmonomodulora al mejorar respuesta de hipersensibilidad retardada -Actividad antibacteriana frente a H. Pylori , contra gram-negativos

Tipo de proteína	Función Biológica
Inmunoglobulina	-Actividad antibacteriana prevención de shigelosis, protección frente a E. Coli enterotoxigénica
Caseínas	-Actividad anticarcinogénica en tumores intestinales -Reducción en las concentraciones de colesterol total, LDL, HDL *k-caseína: Reducción de enzimas promotoras de placa, inhibición de adherencia de S.mutans a la superficie del diente *B-caseína: Reducción de los niveles de colesterol
Lactorfina	-Actividad antihipertensiva al disminuir la presión arterial en ratas
Caseicinas	-Actividad antibacteriana frente a Enterobacter sakasakii
Peptidos de casomorfina	-Actividad anticarcinogénica en cáncer de próstata, apoptosis en células de leucemia

Fuente: modificada de Davoodi *et al* (3).

Intolerancia a la leche de vaca

La lactosa es un disacárido formado por galactosa y glucosa. El disacárido tiene una importancia clave en la vida animal como principal fuente de calorías. Clásicamente, se ha asociado la intolerancia a la leche de vaca a la hipolactasia, sin embargo, es importante aclarar que después de los primeros meses de vida, la actividad de la lactasa va en descenso (17). La lactosa, al ser el principal disacárido de la leche de vaca, debe hidrolizarse por medio de la lactasa, la cual está presente en el borde en cepillo de los enterocitos. Cuando hay deficiencia de lactasa, la lactosa en el colon, al estar íntegra, sufre fermentación por bacterias allí presentes, con la consecuente formación de metabolitos como el metano, hidrógeno, dióxido de carbono y ácidos grasos de cadena corta que podrían ocasionar síntomas tales como dolor abdominal, distensión, y producción aumentada de flatos (56). Se ha documentado que las manifestaciones clínicas de intolerancia a la lactosa generalmente no ocurren hasta cuando existe 50 % menos de actividad de la lactasa y se ha sugerido que un fenómeno de tolerancia podría ser inducido por la adaptación de la flora intestinal (18).

Por otra parte, se ha descrito en algunos estudios que la prevalencia de intolerancia a la lactosa es cercana al 14.42% (Colombia) (17), sin embargo, muchas veces los estudios se han realizado con escalas o parámetros bastante subjetivos, esto en parte por la dificultad de no contar con una prueba específica para determinar la deficiencia de lactasa.

Hay que hacer énfasis en la malabsorción de lactosa, que implica una relación con la deficiencia de lactasa, congénita o secundaria a enfermedades que afectan las vellosidades intestinales y se puede determinar mediante un test de hidrógeno exhalado (19).

Beta casomorfina

Como se mencionó anteriormente, varios efectos perjudiciales para la salud se han relacionado con un grupo de péptidos presentes en la leche y derivados de la beta-caseína A1 principalmente el péptido beta-casomorfina 7 (9) que se ha asociado con diferentes efectos como la proliferación de linfocitos (20), mayor expresión de marcadores inflamatorios como la proteína quimiotáctica de monocitos-1 e interleucina-4, niveles elevados de inmunoglobulina, mayor infiltración de leucocitos en las vellosidades intestinales y mayor expresión de receptores tipo toll en el intestino (21). También se han expuesto efectos inflamatorios al aumentarse la actividad de la MPO (mieloperoxidasa) y la proliferación de células Th-2 (22).

La inflamación intestinal está asociada con mayor sensibilidad a los opiáceos a través de la regulación al alza de la actividad epitelial y a la expresión del receptor opioide (23). Se ha evidenciado que la inflamación intestinal altera la composición de la microbiota del colon, lo que puede

afectar la composición y la producción de heces (24), observándose una asociación entre el dolor abdominal y la consistencia de las heces, donde las personas que consumen leche que contiene beta-caseína A1 presentan valores en la escala Bristol más altos (21). A su vez, la inflamación intestinal puede conducir a la supresión de enzimas de las células de la mucosa intestinal que puede afectar la absorción de nutrientes (15).

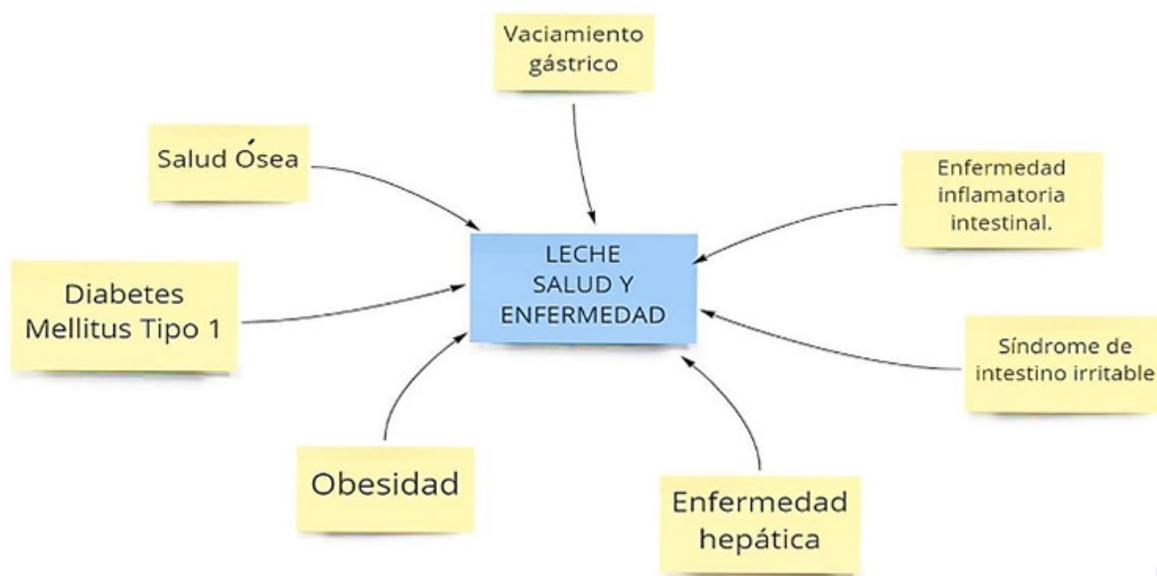
En cuanto al efecto que tiene sobre la motilidad intestinal, se ha descrito que la caseína la disminuye al reducir la frecuencia y amplitud de las contracciones intestinales (25), lo que ralentiza el tránsito gastrointestinal y

aumenta el tiempo del tránsito gastrointestinal total (26). Se ha identificado que la caseína hidrolizada reduce el tiempo de tránsito gastrointestinal total al disminuir la liberación de antagonistas opioides durante la digestión (25).

Por otra parte, se ha encontrado que la beta-casomorfinina induce la secreción de moco intestinal a través del sistema nervioso entérico y los receptores opioides (27). Al aumentar la producción de mucina se genera una barrera protectora entre el epitelio y la luz, sin embargo, al producirse de manera excesiva se altera la función gastrointestinal y de la microbiota.

Consumo de leche y asociaciones con la salud y enfermedades

Figura 2. Diferentes espectros de las relaciones entre consumo de leche entre la salud y la enfermedad



Fuente: elaboración propia.

En el ámbito de las enfermedades asociadas al consumo de leche, la intolerancia a la lactosa y la alergia a la leche ocupan un lugar prominente. Además, se ha especulado sobre la relación entre el consumo de leche y ciertas enfermedades como la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa (28). Aunque la evidencia es mixta y aún no se comprende completamente la interacción entre estos trastornos y los componentes lácteos, se ha observado que algunas personas experimentan mejoras al reducir o eliminar la leche de sus dietas.

Un enfoque emergente en la investigación se dirige hacia la variabilidad genética de la beta-caseína, una de las proteínas predominantes en la leche. Existen dos variantes principales de la beta-caseína: A1 y A2. Se ha sugerido que la digestión de la beta-caseína A1 podría generar un péptido llamado beta-casomorfinina-7 (BCM-7) (32), relacionado con efectos adversos como intolerancia a la lactosa y problemas gastrointestinales. En contraste, la beta-caseína A2 no produce BCM-7 en la misma medida, lo que ha generado interés en su potencial para una digestión más suave y menos reactividad.

Se han descrito otras asociaciones con otras enfermedades gastrointestinales, e incluso endocrinas, que describimos a continuación (8,26,31-33).

Vaciamiento gástrico

El vaciamiento gástrico está mediado por factores neurohormonales que constituyen mecanismos de retroalimentación negativa entre el estómago y el duodeno. En este proceso influyen varios factores como el contenido calórico, la osmolaridad y la temperatura del alimento ingerido (33). Se ha expuesto que el vaciamiento gástrico después del consumo de un derivado lácteo se puede ver afectado por su alto contenido de grasa y proteínas (34), contribuyendo en algunas ocasiones la combinación con otros compuestos que pueden impactar en el tiempo del vaciamiento gástrico (2).

Enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE)

El alto contenido de calcio y proteína de los derivados lácteos genera un aumento en la producción de ácido, principalmente en personas con úlcera péptica (35). Se ha descrito que consumir un vaso de 250 ml de leche aumenta la producción de ácido en un 30 %. En la ERGE no hay evidencia para recomendar que los derivados lácteos no sean consumidos (2); sin embargo, si consumir leche genera síntomas relacionados con reflujo se debe evitar su consumo.

Enfermedad inflamatoria intestinal

Los productos lácteos tienen algunos componentes (ácidos grasos poliinsaturados, principalmente el ácido linoleico) que modulan la producción de ácido araquidónico, prostacilinas, tromboxanos, citoquinas y acetilcolina que generan beneficios para la enfermedad inflamatoria intestinal. El ácido linoleico conjugado interactúa con la microbiota y favorece el crecimiento de lactobacillus que generan la producción de ácidos grasos de cadena corta que están involucrados en la prevención de trastornos metabólicos y tolerancia inmune, además se le ha atribuido propiedades que mejoran la motilidad intestinal y propiedades antiinflamatorias (36,37).

Síndrome de intestino irritable

Se ha explicado la intolerancia a los lácteos como una de las causas de los síntomas en el síndrome de intestino irritable.

Una publicación expuso que la deficiencia de lactosa en 51 pacientes con prueba de excreción de hidrógeno, pruebas para alergia y estudios psicológicos, el 47 % de los individuos tenían pruebas del hidrógeno positivas y 1 paciente tuvo datos de hipersensibilidad a la leche de vaca mediada por IgE. Los pacientes que mostraron digestión deficiente de lactosa tuvieron síntomas más intensos, más producción de hidrógeno y una calificación más elevada de angustia, depresión y fatiga (38). No hay evidencia clara para determinar si los pacientes que digieren mal la lactosa producen más gas cuando padecen de síndrome de intestino irritable (39).

El impacto de la leche de vaca en el síndrome de intestino irritable ha sido objeto de análisis, ya que la leche contiene lactosa, que al ser un disacárido puede experimentar fermentación durante la digestión, lo que conlleva la producción de gas en el intestino. Esta fermentación puede agravar los síntomas típicos del SII, como la hinchazón y el malestar abdominal. Como parte de las estrategias para tratar el SII, la dieta FODMAP se ha destacado. Esta dieta involucra limitar la ingesta de alimentos fermentables, incluyendo productos lácteos, como la leche. Al reducir la cantidad de lactosa y otros carbohidratos que pueden fermentarse en el intestino, la dieta FODMAP busca aliviar los síntomas del SII al minimizar la fermentación excesiva y sus posibles consecuencias negativas en el sistema digestivo(21,38).

Salud ósea y riesgo de fracturas

Comúnmente se cree que el consumo de leche influye en la salud ósea de manera benéfica, sin embargo, paradójicamente se ha documentado que regiones que tienen el consumo más alto de leche de vaca y sus derivados son las que tienen mayores tasas de fractura de cadera. Por otra parte, diversos estudios han documentado de forma controversial los efectos de dicho consumo en la infancia, y no respaldan una ingesta incrementada en estos grupos etarios, que usualmente se cree sirve como un “banco” de calcio que perdura a través de la vida (40). En efecto, se documentó que los hombres que consumen leche en la adolescencia tienen un 9 % de riesgo adicional para fractura de cadera por cada vaso adicional de leche consumido (41).

Diabetes tipo 1

En modelos animales, la introducción al esquema dietario de trigo y leche de vaca produce insulinitis y diabetes. En humanos actualmente existe controversia ante la relación entre el consumo de leche y la diabetes

tipo 1. Estudios prospectivos no han encontrado relación entre el tiempo de duración de lactancia materna, o la introducción temprana a proteínas de leche de vaca con el desarrollo de inmunidad de los islotes pancreáticos en pacientes pediátricos con alto riesgo de desarrollar diabetes tipo 1 (42).

Según un informe, la exposición temprana a beta-caseína podría estar relacionada con la génesis de la diabetes tipo 1, al observarse la proliferación en sangre periférica de células T en el 51 % de los pacientes con diabetes tipo 1 versus un 3 % en el grupo control, comparando 36 pacientes enfermos con 36 pacientes sanos (30). De esto, los autores interpretaron que el consumo temprano de leche de vaca podría desencadenar una respuesta inmune celular y humoral anti-beta caseína que puede reaccionar de forma cruzada con un antígeno de células beta pancreáticas.

En 2005, el grupo Trial to Reduce IDDM in the Genetically at Risk (TRIGR) inició un ensayo colaborativo clínico aleatorizado que incluyó a 2519 infantes con predisposición a enfermedades relacionadas con antígenos leucocitarios humanos y parentesco en primer grado con personas con diabetes tipo 1, y fueron reclutados entre mayo de 2002 y enero de 2007 en 78 centros de estudios en 15 países. 1081 fueron asignados al azar para lactancia con fórmula de caseína hidrolizada y 1078 para lactancia con una fórmula convencional, de los cuales el 80.8 % completó el ensayo. El seguimiento de los participantes finalizó el 28 de febrero de 2017. Se concluyó que la lactancia con una fórmula hidrolizada en comparación con una fórmula convencional no redujo la incidencia acumulada de diabetes tipo 1 después de una mediana de seguimiento de 11.5 años (43).

Obesidad

Se ha sugerido previamente que los aminoácidos de cadena ramificada, el ácido linoleico conjugado, el calcio biodisponible, las proteínas y la vitamina D presentes en la leche pueden relacionarse a un riesgo menor de obesidad (44). Las proteínas lácteas parecen estar ligadas a reducción de grasa visceral, y con el incremento de la pérdida grasa por vía fecal (45). La caseína puede estar relacionada con el aumento de la sensación de saciedad. El papel de la colestistoquinina en reducción de secreción gástrica, el aumento del péptido similar al glucagón, leucina y el polipéptido insulíntrópico dependiente de glucosa parecieran trabajar de manera concomitante para contribuir en el control del peso corporal (46).

En un metaanálisis de 29 ensayos clínicos (47), no se encontró relación entre el consumo de productos lácteos y el peso corporal, con tres grandes cohortes de consumidores de leche entera, leche baja en grasa y queso, mientras que el consumo de yogur se asoció con una menor ganancia de peso corporal, esto sin obviar el hecho de que personas que habitualmente consumen yogur, según lo reportado por este estudio, generalmente tienen estilos de vida más saludable (40). Una revisión sistemática y metaanálisis de 37 artículos publicados, con total de 2334 individuos, concluyó que la alimentación con suero de leche redujo de manera significativa la presión arterial sistólica, la presión arterial diastólica, los niveles de colesterol de alta densidad, la circunferencia de la cintura y los niveles de triglicéridos en los grupos de intervención con respecto a los grupos de control (48).

Pese a esto, la evidencia proporcionada por estudios epidemiológicos es insuficiente para determinar ese supuesto papel protector del consumo de leche en la obesidad: esto probablemente sea debido a la falta de homogeneidad en diseños experimentales utilizados, los diferentes parámetros evaluados y el volumen de raciones de leche consideradas en cada investigación (29). Con respecto a eso, una revisión sistemática que evaluó 29 ensayos clínicos concluyó que los lácteos tienen un efecto hipocalórico cuando se incorporan a contenido calórico bajo, lo cual no se observó en dietas sin restricción calórica (47).

Leche con enfermedad hepática

El consumo de productos lácteos cuenta con pocas restricciones para pacientes con enfermedad hepática, sin embargo, la evidencia que lo soporta no es sólida, es sustentada por estudios metodológicamente débiles (2). La dieta mediterránea incluye alimentos de origen vegetal, y productos lácteos tales como leche de vaca, quesos, yogur. Este tipo de dieta se recomienda en enfermedades por hígado graso no alcohólico (49).

La fructosa puede ser añadida a ciertos productos saborizados lácteos. Su consumo ha llegado a ser ligado con el desarrollo de esteatosis hepática, aunque no se ha logrado establecer una causalidad directa, por lo que la evidencia al respecto aún no es suficiente para emitir un juicio claro (28).

Es posible que el consumo de la proteína de suero de leche mejore la esteatosis hepática y los perfiles de lípidos plasmáticos en pacientes obesos no diabéticos, sin efectos adversos sobre la tolerancia a la glucosa o la depuración

de creatinina (48). El modelo dietario en pacientes con hepatitis aguda cuenta con pocas limitaciones, se centra en que la alimentación debe ser completa y equilibrada. No se cuenta con pruebas concluyentes sobre modificaciones en la ingesta de leche o productos lácteos.

Pacientes cirróticos, especialmente aquellos en condición de desnutrición, pueden cursar a su vez con encefalopatía hepática. Esta condición se debe al pobre aclaramiento en sangre de sustancias neurotóxicas, de estas sustancias, la más implicada es el amoníaco, el cual es producido por la flora intestinal a partir de las proteínas de la dieta y por la mucosa intestinal a partir de la glutamina que, a través de la circulación portal, se metaboliza en el hígado mediante el ciclo de la urea eliminada por el riñón. Los niveles de amoníaco en sangre son inversamente proporcionales a la masa muscular (50).

La encefalopatía hepática puede hacer que los pacientes toleren menos la proteína animal que la proteína vegetal y las proteínas lácteas. La Guía de Práctica Clínica de la Asociación Europea para el Estudio del Hígado dentro de sus recomendaciones incluye aumentar el consumo de vegetales y proteína láctea en los pacientes con esta patología (31). Pese a esto, los resultados de estudios clínicos, concerniente a esto, siguen teniendo controversias y son poco convincentes (51).

Leche con beta-caseína A2, una posible solución

La alergia a la leche de vaca no es un problema infrecuente. Se ha descrito que la leche de vaca es uno de los alimentos más comunes que provocan reacciones anafilácticas inducidas por alimentos, bien sean fatales o no fatales, ocupando el tercer lugar, después del maní y las nueces (52). Un estudio paneuropeo de cohortes de nacimiento Euro-Prevall confirmó la alergia a la leche de vaca en niños de hasta dos años de edad utilizando el procedimiento de diagnóstico estándar para alergias alimentarias, con incidencia de hasta del 1 % en lugares como el Reino Unido (53).

Las variantes de caseína-beta A1 y A2 se diferencian en una mutación en la posición 67, por lo que solo difieren en un aminoácido. La cadena de aminoácidos de la β -caseína A1 es susceptible de romperse durante el proceso normal de digestión enzimática, el péptido en el que se descompone es un opioide bioactivo, beta-casomorfina, uno de los cuales, betacasomorfina 7 (BCM7), se encuentra relacionado con efectos gastrointestinales del

consumo de leche de vaca (54). La digestión con beta-caseína A1 es capaz de desarrollar este péptido, mientras que la digestión de la leche, con beta-caseína A2, no lo produce (9). Algunos estudios han indicado que BCM7 podría estar implicado en la etiología de una variedad de enfermedades crónicas, entre ellas la diabetes tipo 1, cardiopatía isquémica, el autismo y la esquizofrenia (55).

Se está incentivando a los ganaderos en todo el mundo, para la producción de leche con beta-caseína A2, y de esta manera abarcar la demanda en crecimiento de productos lácteos con menor riesgo de alergias alimentarias (32), siendo esta una posible solución a largo plazo de los problemas en relación con alergias al consumo de leche de vaca en todo el mundo.

CONCLUSIONES

La leche, un alimento consumido en todo el mundo y un componente fundamental en la nutrición de los mamíferos, destaca por su riqueza nutricional y valor biológico innegables. Aunque biológicamente es el primer alimento consumido por muchas especies, incluidos los humanos, el debate en torno al consumo de leche de vaca ha suscitado controversias. Esta revisión ha puesto de manifiesto la amplia gama de roles que la leche desempeña en el espectro de la salud y la enfermedad.

Dentro de esta discusión, es crucial que los profesionales clínicos adquieran un profundo conocimiento de los aspectos que rodean el consumo de leche y sus efectos. La evidencia presentada destaca la necesidad de una mayor investigación para evaluar con mayor precisión el impacto tanto negativo como beneficioso asociado con el consumo de leche en distintas poblaciones. Además, es imperativo considerar otras variables influyentes en los resultados, como los hábitos alimentarios, comorbilidades y estilos de vida individuales, al diseñar y analizar estudios.

En respuesta a estos hallazgos, la cría selectiva de ganado para producir leche con una mayor proporción de beta-caseína A2 ha surgido como una potencial solución. Sin embargo, es importante destacar que la investigación en esta área se encuentra en una fase de desarrollo continuo, y las implicaciones específicas para la salud humana todavía están en proceso de estudio y discusión. En última instancia, la compleja relación entre el consumo de leche, las enfermedades asociadas y la variabilidad genética del ganado exige un enfoque cuidadoso y personalizado.

En conclusión, mientras que la leche sigue siendo un alimento con un valor nutricional innegable, su relación con la salud y la enfermedad es intrincada y diversa. La investigación en curso y la comprensión más profunda de la variabilidad genética y los efectos de la leche en distintos contextos son esenciales para tomar decisiones informadas en cuanto a su inclusión en la dieta. Cada individuo es único, y las consideraciones sobre el consumo de leche deben basarse en una comprensión completa de la evidencia disponible, el asesoramiento médico y las necesidades individuales.

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

SCDP. Interpretación de los resultados y redacción final del manuscrito

MMJ. Planificación del estudio, obtención de datos

PLIA. Planificación del estudio, obtención de datos

MAAC. interpretación de los resultados y redacción final del manuscrito

FINANCIAMIENTO Y CONFLICTOS DE INTERESES

Sin fuentes de financiación

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

REFERENCIAS

1. Byers KG, Savaiano DA. The Myth of Increased Lactose Intolerance in African-Americans. *J Am Coll Nutr.* 2005;24:569S-573S. DOI: <https://doi.org/10.1080/07315724.2005.10719505>
2. Uscanga-Domínguez LF, Orozco-García IJ, Vázquez-Frias R, Aceves-Tavares GR, Albrecht-Junghans RE, Amieva-Balmori M, 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 Geriatria. *Rev Gastroenterol Mex.* 2019;84(3):357-71. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2019.03.002>
3. Davoodi SH, Shahbazi R, Esmaeili S, Sohrabvandi S, Mortazavian A, Jazayeri S, et al. Health-Related Aspects of Milk Proteins. *Iran J Pharm Res.* 2016;15(3):573-91. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5149046/>
4. Pereira PC. Milk nutritional composition and its role in human health. *Nutrition.* 2014;30(6):619-27. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nut.2013.10.011>
5. Hernández Cabria M. Documento de consenso: importancia nutricional y metabólica de la. *Nutr Hosp.* 201;(1):92-101. DOI: <https://doi.org/10.3305/nh.2015.31.1.8253>
6. Mills S, Ross RP, Hill C, Fitzgerald GF, Stanton C. Milk intelligence: Mining milk for bioactive substances associated with human health. *Int Dairy J.* 2011;21(6):377-401. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.idairyj.2010.12.011>
7. Schaafsma G. The Protein Digestibility-Corrected Amino Acid Score. *J Nutr.* 2000;130(7):1865S-1867S. DOI: <https://doi.org/10.1093/jn/130.7.1865s>
8. McLachlan CNS. β -casein A1, ischaemic heart disease mortality, and other illnesses. *Med Hypotheses.* 2001;56(2):262-72. DOI: <https://doi.org/10.1054/mehy.2000.1265>
9. Jianqin S, Leiming X, Lu X, Yelland GW, Ni J, Clarke AJ. Effects of milk containing only A2 beta casein versus milk containing both A1 and A2 beta casein proteins on gastrointestinal physiology, symptoms of discomfort, and cognitive behavior of people with self-reported intolerance to traditional cows' milk. *Nutr J.* 2015;15(1):35. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12937-016-0147-z>
10. Oliver SP, Jayarao BM, Almeida RA. Foodborne Pathogens in Milk and the Dairy Farm Environment: Food Safety and Public Health Implications. *Foodborne Pathog Dis.* 2005;2(2):115-29. DOI: <https://doi.org/10.1089/fpd.2005.2.115>
11. El Nuevo Siglo. Los 4 alimentos que aumentan su demanda en pandemia. 16 de abril de 2021 [citado 19 de agosto de 2023]. Disponible en: <https://www.elnuevosiglo.com.co/articulos/04-16-2021-los-4-alimentos-que-aumentaron-su-demanda-en-pandemia>
12. Gatica C, Alomar D. Variantes genéticas de beta caseína bovina: implicancia en la producción, características tecnológicas de la leche y la salud humana. *Agro Sur.* 2017;45(3):29-35. DOI: <https://doi.org/10.4206/agrosur.2017.v45n3-05>
13. Farrell HM, Jimenez-Flores R, Bleck GT, Brown EM, Butler JE, Creamer LK, et al. Nomenclature of the Proteins of Cows' Milk-Sixth Revision. *J Dairy Sci.* 2004;87(6):1641-74. DOI: [https://doi.org/10.3168/jds.s0022-0302\(04\)73319-6](https://doi.org/10.3168/jds.s0022-0302(04)73319-6)
14. Hallén E, Wedholm A, Andrén A, Lundén A. Effect of β -casein, κ -casein and β -lactoglobulin genotypes on concentration of milk protein variants. *J Anim Breed Genet.* 2008;125(2):119-29. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1439-0388.2007.00706.x>

15. Barnett MPG, McNabb WC, Roy NC, Woodford KB, Clarke AJ. Dietary A1 β -casein affects gastrointestinal transit time, dipeptidyl peptidase-4 activity, and inflammatory status relative to A2 β -casein in Wistar rats. *Int J Food Sci Nutr*. 2014;65(6):720-7. DOI: <https://doi.org/10.3109/09637486.2014.898260>
16. Ho S, Woodford K, Kukuljan S, Pal S. Comparative effects of A1 versus A2 beta-casein on gastrointestinal measures: a blinded randomised cross-over pilot study. *Eur J Clin Nutr*. 201;68(9):994-1000. DOI: <https://doi.org/10.1038/ejcn.2014.127>
17. Ángel LA, Calvo E, Muñoz Y. Prevalencia de hipolactasia tipo adulto e intolerancia a la lactosa en adultos jóvenes. *Rev Colomb Gastroenterol*. 2005;20(4):35-47. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-99572005000400005
18. Shaukat A, Levitt MD, Taylor BC, MacDonald R, Shamliyan TA, Kane RL, et al. Systematic Review: Effective Management Strategies for Lactose Intolerance. *Ann Intern Med*. 2010;152(12):797. DOI: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-152-12-201006150-00241>
19. Rezaie A, Buresi M, Lembo A, Lin H, McCallum R, Rao S, et al. Hydrogen and Methane-Based Breath Testing in Gastrointestinal Disorders: The North American Consensus. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(5):775-84. DOI: <https://doi.org/10.1038/ajg.2017.46>
20. Elitsur Y, Luk GD. Beta-casomorphin (BCM) and human colonic lamina propria lymphocyte proliferation. *Clin Exp Immunol*. 1991;85(3):493-7. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.1991.tb05755.x>
21. Pal S, Woodford K, Kukuljan S, Ho S. Milk Intolerance, Beta-Casein and Lactose. *Nutrients*. 2015;7(9):7285-97. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu7095339>
22. Haq MRU, Kapila R, Sharma R, Saliganti V, Kapila S. Comparative evaluation of cow β -casein variants (A1/A2) consumption on Th2-mediated inflammatory response in mouse gut. *Eur J Nutr*. 2014;53(4):1039-49. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00394-013-0606-7>
23. Puig MM, Pol O. Peripheral effects of opioids in a model of chronic intestinal inflammation in mice. *J Pharmacol Exp Ther*. 1998;287(3):1068-75. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9864294/>
24. Lupp C, Robertson ML, Wickham ME, Sekirov I, Champion OL, Gaynor EC, et al. Host-Mediated Inflammation Disrupts the Intestinal Microbiota and Promotes the Overgrowth of Enterobacteriaceae. *Cell Host Microbe*. 2007;2(2):119-29. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2007.06.010>
25. Mihatsch WA, Franz AR, Kuhnt B, Högel J, Pohlandt F. Hydrolysis of Casein Accelerates Gastrointestinal Transit via Reduction of Opioid Receptor Agonists Released from Casein in Rats. *Biol Neonate*. 2005;87(3):160-3. DOI: <https://doi.org/10.1159/000082367>
26. Daniel H, Vohwinkel M, Rehner G. Effect of Casein and β -Casomorphins on Gastrointestinal Motility in Rats. *J Nutr*. 1990;120(3):252-7. DOI: <https://doi.org/10.1093/jn/120.3.252>
27. Trompette A, Claustre J, Caillon F, Jourdan G, Chayvialle JA, Plaisancié P. Milk Bioactive Peptides and β -Casomorphins Induce Mucus Release in Rat Jejunum. *J Nutr*. 2003;133(11):3499-503. DOI: <https://doi.org/10.1093/jn/133.11.3499>
28. Riveros MJ, Parada A, Pettinelli P. Consumo de fructosa y sus implicaciones para la salud. *Nutr Hosp*. 2014;(3):491-9. DOI: <https://doi.org/10.3305/nh.2014.29.3.7178>
29. Bergholdt HK, Nordestgaard BG, Ellervik C. Milk intake is not associated with low risk of diabetes or overweight-obesity: a Mendelian randomization study in 97,811 Danish individuals. *Am J Clin Nutr*. 2015;102(2):487-96. DOI: <https://doi.org/10.3945/ajcn.114.105049>
30. Cavallo MG, Fava D, Monetini L, Barone F, Pozzilli P. Cell-mediated immune response to β casein in recent-onset insulin-dependent diabetes: implications for disease pathogenesis. *Lancet*. 1996;348(9032):926-8. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(95\)12065-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(95)12065-3)
31. Merli M, Berzigotti A, Zelber-Sagi S, Dasarathy S, Montagnese S, Genton L, et al. EASL Clinical Practice Guidelines on nutrition in chronic liver disease. *J Hepatol*. 2019;70(1):172-93. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.06.024>
32. Bodnár Á, Hajzsér A, Egerszegi I, Póti P, Kuchtik J, Pajor F. A2 milk and its importance in dairy production and global market. *Anim Welf Etológia És Tartástechnológia*. 2018;14(1):1-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.17205/SZIE.AWETH.2018.1.001>
33. Leiper JB. Fate of ingested fluids: factors affecting gastric emptying and intestinal absorption of beverages in humans. *Nutr Rev*. 2015;73(2):57-72. DOI: <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuv032>
34. Hillyard S, Cowman S, Ramasundaram R, Seed PT, O'Sullivan G. Does adding milk to tea delay gastric emptying? *Br J Anaesth*. 2014;112(1):66-71. DOI: <https://doi.org/10.1093/bja/aet261>
35. Marotta RB, Floch MH. Diet and Nutrition in Ulcer Disease. *Med Clin North Am*. 199;75(4):967-79. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0025-7125\(16\)30424-2](https://doi.org/10.1016/s0025-7125(16)30424-2)
36. Smith PM, Howitt MR, Panikov N, Michaud M, Gallini CA, Bohlooly-Y M, et al. The Microbial Metabolites, Short-Chain Fatty Acids, Regulate Colonic Treg Cell Homeostasis. *Science*. 2013;341(6145):569-73. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.1241165>

37. Bassaganya-Riera J, Reynolds K, Martino-Catt S, Cui Y, Hennighausen L, Gonzalez F, et al. Activation of PPAR γ and δ by conjugated linoleic acid mediates protection from experimental inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2004;127(3):777-91. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2004.06.049>
38. Dainese R, Casellas F, Mariné-Barjoan E, Vivinus-Nébot M, Schneider SM, Hébuterne X, et al. Perception of lactose intolerance in irritable bowel syndrome patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2014;26(10):1167-75. DOI: <https://doi.org/10.1097/meg.000000000000089>
39. Malagelada JR, Accarino A, Azpiroz F. Bloating and Abdominal Distension: Old Misconceptions and Current Knowledge. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(8):1221-31. DOI: <https://doi.org/10.1038/ajg.2017.129>
40. Willett WC, Ludwig DS. Milk and Health. *Engl J Med*. 2020;382(7):644-54. DOI: <https://doi.org/10.1056/nejmra1903547>
41. Feskanich D, Bischoff-Ferrari HA, Frazier AL, Willett WC. Milk Consumption During Teenage Years and Risk of Hip Fractures in Older Adults. *JAMA Pediatr*. 2014;168(1):54-60. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2013.3821>
42. Hummel M, Fächtenbusch M, Schenker M, Ziegler AG. No major association of breast-feeding, vaccinations, and childhood viral diseases with early islet autoimmunity in the German BABYDIAB Study. *Diabetes Care*. 2000;23(7):969-74. DOI: <https://doi.org/10.2337/diacare.23.7.969>
43. Writing Group for the TRIGR Study Group, Knip M, Lkerblom HK, Al Taji E, Becker D, Bruining J, et al. Effect of Hydrolyzed Infant Formula vs Conventional Formula on Risk of Type 1 Diabetes: The TRIGR Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018;319(1):38. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2017.19826>
44. Dougkas A, Reynolds CK, Givens ID, Elwood PC, Minihane AM. Associations between dairy consumption and body weight: a review of the evidence and underlying mechanisms. *Nutr Res Rev*. 2011;24(1):72-95. DOI: <https://doi.org/10.1017/s095442241000034x>
45. Caan B, Neuhauser M, Aragaki A, Lewis CB, Jackson R, LeBoff MS, et al. Calcium Plus Vitamin D Supplementation and the Risk of Postmenopausal Weight Gain. *Arch Intern Med [Internet]*. 14 de mayo de 2007 [citado 6 de febrero de 2022];167(9):893-902. DOI: <https://doi.org/10.1001/archinte.167.9.893>
46. Tong X, Dong JY, Wu ZW, Li W, Qin LQ. Dairy consumption and risk of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of cohort studies. *Eur J Clin Nutr*. 2011;65(9):1027-31. DOI: <https://doi.org/10.1038/ejcn.2011.62>
47. Chen M, Pan A, Malik VS, Hu FB. Effects of dairy intake on body weight and fat: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr*. 2012;96(4):735-47. DOI: <https://doi.org/10.3945/ajcn.112.037119>
48. Badely M, Sepandi M, Samadi M, Parastouei K, Taghdir M. The effect of whey protein on the components of metabolic syndrome in overweight and obese individuals; a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr*. 2019;13(6):3121-31. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2019.11.001>
49. Aller R, Izaola O, De la Fuente B, De Luis D. La dieta mediterránea se asocia con la histología hepática en pacientes con enfermedad del hígado graso no alcohólico. *Nutr Hosp*. 2015;32(6):2518-24. DOI: <https://doi.org/10.3305/nh.2015.32.6.10074>
50. Merli M, Giusto M, Lucidi C, Giannelli V, Pentassuglio I, Di Gregorio V, et al. Muscle depletion increases the risk of overt and minimal hepatic encephalopathy: results of a prospective study. *Metab Brain Dis*. 2013;28(2):281-4. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11011-012-9365-z>
51. Amodio P, Caregaro L, Pattenñ E, Marcon M, Del Piccolo F, Gatta A. Dietas vegetarianas en la encefalopatía hepática: ¿realidades o fantasías? *Dig Liver Dis*. 2001;33:492-500. DOI: [https://doi.org/10.1016/s1590-8658\(01\)80028-1](https://doi.org/10.1016/s1590-8658(01)80028-1)
52. Järvinen KM, Sicherer SH, Sampson HA, Nowak-Wegrzyn A. Use of multiple doses of epinephrine in food-induced anaphylaxis in children. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122(1):133-8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2008.04.031>
53. Schoemaker AA, Sprinkelman AB, Grimshaw KE, Roberts G, Grabenhenrich L, Rosenfeld L, et al. Incidence and natural history of challenge-proven cow's milk allergy in European children - EuroPrevall birth cohort. *Allergy*. 2015;70(8):963-72. DOI: <https://doi.org/10.1111/all.12630>
54. He M, Sun J, Jiang ZQ, Yang YX. Effects of cow's milk beta-casein variants on symptoms of milk intolerance in Chinese adults: a multicentre, randomised controlled study. *Nutr J*. 2017;16(1):72. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12937-017-0275-0>
55. Nguyen DD, Johnson SK, Buseti F, Solah VA. Formation and Degradation of Beta-casomorphins in Dairy Processing. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2015;55(14):1955-67. DOI: <https://doi.org/10.1080/10408398.2012.740102>