

## **Persistencia de actividad lactasa en población residente en el País Vasco**

*Lactase persistence in residing population of the Basque Country*

Jose A. Peña, Miguel A. Alfonso-Sánchez, Susana García-Obregón, Ana Pérez-Miranda

Dpto. de Genética, Antropología física y Fisiología Animal. Universidad del País Vasco. Aptdo. 644. 48080 Bilbao. SPAIN. E-mail: [ggppegaj@lg.ehu.es](mailto:ggppegaj@lg.ehu.es)

**Palabras clave:** Hipolactasia, España, cline

**Key words:** Hypolactasia, Spain, cline

### **Resumen**

La enzima lactasa (lactasa-florizina hidrolasa) permite la descomposición de la lactosa en sus dos monosacáridos, galactosa y glucosa. La persistencia de actividad lactasa es un carácter heredable, por el cual la actividad de la enzima se mantiene en la edad adulta. Su frecuencia varía en las poblaciones humanas, siendo alta sobre todo en el Norte de Europa y en algunas tribus nómadas del Norte de África y Próximo Oriente. La frecuencia observada de persistencia en una muestra de españoles residentes en el País Vasco es de 0,45, un valor que se encuentra dentro del rango de variación descrito para otras poblaciones del Sur de Europa. Se ha observado un significativo declive de las frecuencias de persistencia desde el Norte hacia el Sur de Europa, lo que podría deberse a la recolonización de Europa durante el Mesolítico desde los refugios del Sur, después de la última glaciación.

### **Abstract**

Lactase (Lactase-phlorizin hydrolase) allows the digestion of lactose as its components sugars, galactose and glucose. Lactase persistence, the genetic trait in which intestinal lactase activity persists at childhood levels into adulthood, varies in frequency in different human populations, being most frequent in northern Europeans and certain African and Arabian nomadic tribes. The observed frequency of persistence in a Spanish sample residing of the Basque Country is 0.45, which falls within the range reported for other southern European populations. A clear north to south decline in persistence frequency was found in Europe. This could be an outcome of a Mesolithic reexpansion from glacial refugia in the south after the Last Glacial Maximum.

## Introducción

La lactosa es un disacárido compuesto por glucosa y galactosa que se encuentra fundamentalmente en la leche. Para que pueda ser asimilada por los mamíferos se precisa de su hidrólisis por la enzima lactasa (lactasa-florizin hidrolasa), que separa ambos monosacáridos. Este proceso se realiza en el borde ciliar de las células epiteliales del intestino.

En una parte de los seres humanos (y en prácticamente todos los mamíferos no humanos), la actividad lactasa intestinal decrece durante la infancia y adolescencia, hasta situarse entre un 5-10% de la actividad observada al nacimiento. Cuando esto ocurre, se dice que estas personas presentan hipolactasia (lactasa negativos). En otros individuos, la actividad de la enzima continúa a niveles altos durante la etapa adulta; estas personas muestran persistencia de actividad lactasa (lactasa positivos). La edad a la que comienza a decrecer la actividad lactasa es variable, pero nunca antes de los 2 años (Wang *et al.*, 1998).

Los efectos de la ingestión de leche entre los individuos con baja actividad lactasa incluyen náuseas, flatulencias, diarreas y dolores abdominales. Estos síntomas se originan por la actividad de las bacterias del colon sobre la lactosa acumulada y no digerida. El hidrógeno que producen por su propia digestión, junto con la acidificación del contenido del colon por los ácidos grasos de cadena corta derivados, producen estas molestias. Su intensidad depende de la dosis, con un amplio rango de variabilidad individual. La dosis convencional utilizada en el test de tolerancia (50 g. de lactosa, equivalente al contenido de 1 litro de leche) produce síntomas en un 70 a 90% de los individuos con baja actividad lactasa, mientras que un vaso de leche los produce en tan sólo un 30 a 60% de los casos (Bayless *et al.*, 1975; Bedine y Bayless, 1973; Jones *et al.*, 1976). La hipolactasia puede también afectar la asimilación de otros componentes de la leche importantes en la dieta, como el calcio. Así, se ha observado una elevada proporción de lactasa negativos entre sujetos con osteoporosis (Birge *et al.*, 1967; Newcomer *et al.*, 1978), lo que se ha atribuido bien a una evitación del consumo de leche motivada por los síntomas descritos, o bien a un efecto deletéreo de la no absorción de la lactosa sobre la absorción del calcio (Condon *et al.*, 1970; Kocian *et al.*, 1973; Cochet *et al.*, 1983).

También la persistencia de actividad lactasa puede implicar consecuencias negativas. Se ha observado que la incidencia de cáncer de ovario muestra una correlación positiva significativa con el consumo de leche promedio por individuo y con la frecuencia de persistencia de actividad lactasa entre un amplio grupo de países. La causa podría encontrarse en la toxicidad de la galactosa (Cramer, 1989). Se ha encontrado asimismo una correlación significativa de la intensidad de la disminución de la fertilidad con la edad tanto con el consumo de leche como con la persistencia de actividad lactasa (Cramer *et al.*, 1994). También parece existir un aumento del riesgo de manifestar cataratas entre los individuos lactasa positivos (Couet *et al.*, 1991), puesto que se ha detectado una alta incidencia de cataratas seniles entre individuos con persistencia de actividad lactasa y elevados consumos de leche (Simoons, 1982; Rinaldi *et al.*, 1984).

La hipolactasia puede ser primaria (es decir, heredable), o secundaria. La hipolactasia secundaria generalmente se debe a un decremento reversible de la actividad de la enzima asociado con problemas gastrointestinales, como pequeñas resecciones intestinales, gastrectomías, enfermedad celíaca no tratada o inflamación intestinal (Vesa *et al.*, 2000).

La base molecular de la hipolactasia heredable todavía no ha sido desentrañada. Según algunos resultados, la herencia parece ajustarse a un modelo autosómico recesivo (Sahi y Launiala, 1977). Sin embargo, no se han observado diferencias apreciables en la secuencia de la enzima lactasa-florizin hidrolasa codificada por personas con persistencia y sin persistencia de actividad lactasa en edad adulta (Boll *et al.*, 1991) e incluso se ha secuenciado el gen, no encontrándose diferencias asociadas a la cualidad de no persistencia (Enattah *et al.*, 2002). De acuerdo con los resultados obtenidos por Rossi *et al.* (1997), el declive de la lactasa intestinal lo determinarían tanto factores transcripcionales como postrcripcionales. Wang *et al.*, (1995) han observado que en individuos lactasa positivos, presumiblemente heterocigotos, un gen de la lactasa se expresa a niveles mucho más bajos que el otro, debido a un mecanismo regulador que actuará en forma cis. En concordancia con estos resultados, Enattah *et al.* (2002) han encontrado dos variantes (C/T-13910 y G/A-22018) dentro de un intervalo de 47 Kb en 2q21 asociadas con la no persistencia en un grupo de familias finesas.

Los individuos lactasa negativos son mayoritarios en nuestra especie, pero hay algunas poblaciones, como las que pueblan el Centro y Norte de Europa, y algunos grupos nómadas del Norte de África y Próximo Oriente en las que predominan los individuos con persistencia de actividad lactasa (Flatz, 1987). En una parte importante de los casos, las frecuencias altas de lactasa positivos se asocian con poblaciones que a lo largo de su historia han mantenido unas tasas elevadas de producción y consumo de leche. Para numerosos investigadores, el alelo responsable de la persistencia habrá alcanzado altas frecuencias por selección natural desde el Neolítico en aquellas poblaciones que han mantenido prácticas continuadas de pastoreo (Flatz, 1989). Según esta hipótesis, en el Paleolítico la actividad lactasa disminuiría en todos los individuos después del destete; con la aparición de animales domésticos productores de leche el alelo mutante que codifica para la persistencia de actividad lactasa produciría una ventaja selectiva, aumentando la disponibilidad de acceso a calorías y nutrientes, particularmente calcio, a través de la leche. Esta ventaja se manifestaría especialmente en poblaciones con pastoreo en condiciones nutritivas límite. También se ha propuesto una hipótesis neutralista; para Nei y Saitou (1986), el alelo de la persistencia apareció en el hombre antes de que se diferenciase las principales poblaciones humanas continentales y fue la deriva la que permitió que en algunos lugares alcanzase frecuencias altas. Según estos autores, la selección pudo haber actuado, pero de forma posterior a este proceso.

En todo caso, la acción de la selección puede explicar de un modo sencillo las elevadas frecuencias de persistencia observadas en poblaciones nómadas del Norte de África y Próximo Oriente. Más difíciles de aclarar son las causas por las que se observan también altas frecuencias en poblaciones del Centro y Norte de Europa. En Escandinavia, donde se observan los valores más altos, la agricultura y la ganadería se introdujeron relativamente tarde, no antes de hace 4.000 años y su economía no ha sido particularmente dependiente de prácticas de pastoreo y producción de leche.

En este trabajo se ha analizado la persistencia de actividad lactasa en una muestra de población española residente en el País Vasco, comparándose la frecuencia obtenida con las observadas en otras poblaciones europeas, con el fin de aportar alguna luz a la distribución de dichas frecuencias en este continente.

### **Material y métodos**

Los individuos analizados han sido 170 voluntarios sanos, no emparentados y residentes en el País Vasco. La muestra se ha compuesto de 67 varones y 103 mujeres, de entre 20 y 35 años.

La persistencia de actividad lactasa se ha analizado tradicionalmente mediante tres métodos indirectos: i) biopsias yeyunales en pacientes hospitalizados, ii) determinaciones en serie de glucosa o galactosa en sangre después de una ingesta de lactosa y iii) cuantificaciones del hidrógeno producido en las tres horas siguientes a una ingesta de lactosa. Si bien la medida del hidrógeno es menos sensible (69% de los casos identificados), los tres métodos ofrecen una buena especificidad (96-98%) (Arola *et al.*, 1988).

En este trabajo se ha adoptado el método de las determinaciones en serie de glucosa en sangre, después de una ingesta de 50 g de lactosa disuelta en 500 ml de agua. Se realizaron tres determinaciones de la concentración de glucosa en sangre: inmediatamente antes de la ingesta y 30 y 60 minutos después de realizada. Las mediciones se realizaron con glucómetros Accutrend Alpha de Roche Diagnostics con sus correspondientes tiras reactivas. Se han considerado lactasa positivos aquellos que han mostrado un incremento de la concentración en sangre igual o superior a 20 mg/dl (equivalente a 1,11 mmol/l).

Paralelamente, los voluntarios analizados fueron encuestados acerca del volumen medio diario de leche que acostumbran a tomar.

Con el objetivo de comparar la frecuencia obtenida en la muestra analizada con las de otras poblaciones del entorno, se seleccionaron de la bibliografía una serie de frecuencias fenotípicas obtenidas de poblaciones europeas en las que el tamaño muestral no fuera excesivamente pequeño. Con esta base de datos se realizó un análisis de autocorrelación espacial (Sokal y Oden, 1978). El estadístico que se obtiene por este método es el índice I de Moran. Su significación se

analizó por contraste con la hipótesis nula "no existe diferenciación geográfica" mediante un test basado en permutaciones (Simoni *et al.*, 1999).

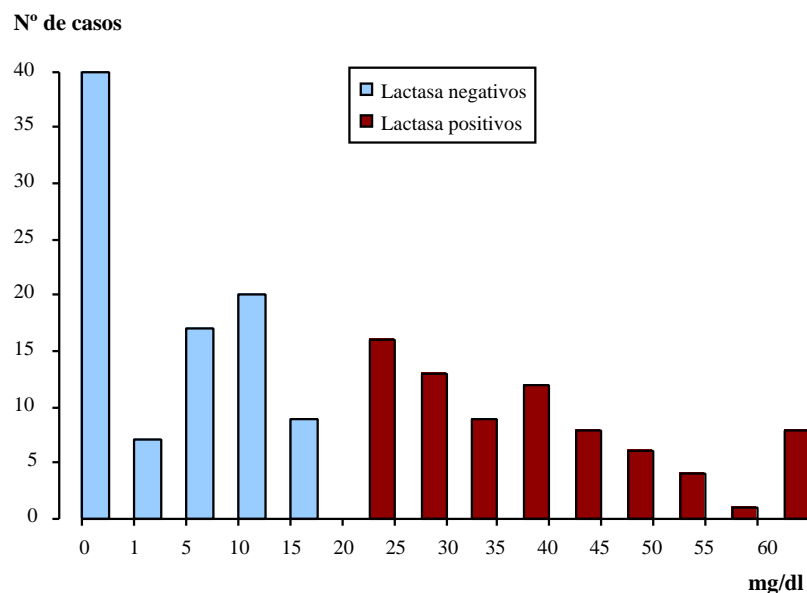
Finalmente, se analizó la posible existencia de una clina mediante correlaciones producto-momento de las frecuencias con respecto a las coordenadas geográficas de las poblaciones consideradas. Para una mejor descripción, se rotaron los ejes de coordenadas hasta obtener una correlación máxima.

## Resultados

Se identificaron 77 individuos lactasa positivos y 93 lactasa negativos, por lo que la frecuencia observada de persistencia de actividad lactasa es de 0,45. Entre los varones, la frecuencia es de 0,49 y entre las mujeres de 0,43. De acuerdo con estos resultados, no se observaron diferencias significativas entre ambos sexos (G: 0,46; g.l: 1; p: n.s.).

El incremento medio de glucosa en sangre ha sido de 36,78 mg/dl (desviación típica: 14,73) entre los individuos lactasa positivos y de 5,56 mg/dl (desviación típica: 5,97) entre los lactasa negativos. Estos valores son muy similares a los obtenidos por Gilat *et al.* (1970) en varias poblaciones judías.

En la figura 1 se muestra la distribución de frecuencias del pico de incremento de glucosa en sangre entre los individuos lactasa positivos y lactasa negativos. Se observa un importante número de casos (40) en los que no se ha dado ningún incremento. Además aparecen dos modas, una en el rango 11-14 mg/dl y otra en el rango 21-25 mg/dl, correspondiendo la primera a individuos lactasa negativos y la segunda a lactasa positivos.



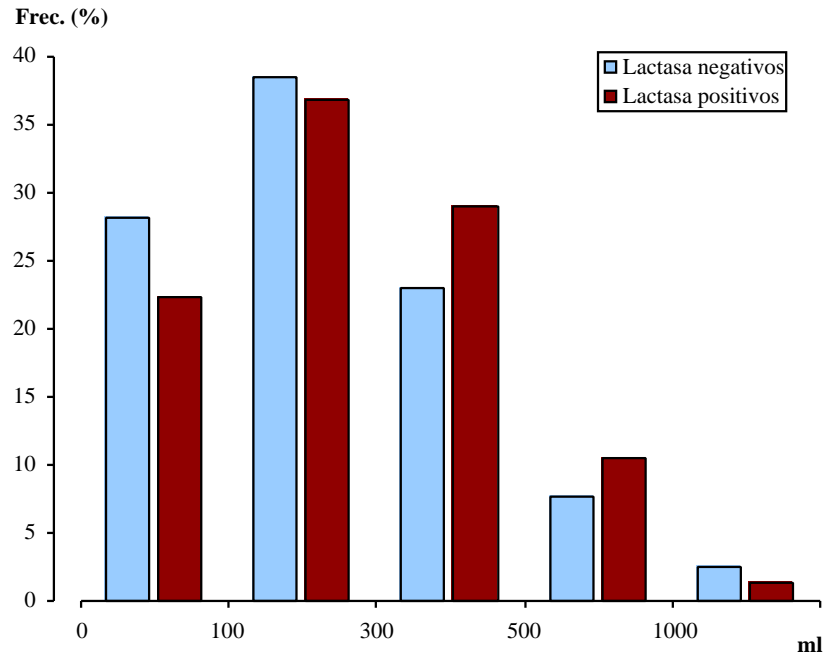
**Figura 1.** Distribución de frecuencias del pico de incremento de glucosa en sangre entre individuos lactasa positivos y lactasas negativos.

**Figure 1.** Frequency distribution of the peak glucose rise between lactase positive and lactase negative subjects.

No se han observado diferencias en cuanto a la ingesta promedio de leche entre los grupos de individuos lactasa positivos (319,3 cm<sup>3</sup>, equivalente a unos 348,0 g) y lactasa negativos (318,5 cm<sup>3</sup>, equivalente a unos 347,2 g). Entre la bibliografía consultada se encontraron casos tanto de poblaciones en las que este mismo hecho es observado (Gilat *et al.*, 1970) como de poblaciones en las que la ingesta es significativamente menor entre los individuos con hipolactasia o maldigestión (Bayless *et al.*, 1975; Fowkes y Ferguson, 1980).

En la figura 2 se representan las distribuciones de frecuencias (en porcentaje) del consumo diario de leche entre los portadores de ambos fenotipos. Si bien se observan valores ligeramente superiores entre los individuos lactasa negativos en las primeras clases y valores ligeramente

superiores entre los individuos lactasa positivos en las últimas clases (excepto para volúmenes superiores a 1.000 cl.), no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre ambas distribuciones (U de Mann-Whitney; p: 0,72; n. s.).



**Figura 2.** Distribución de frecuencias del consumo diario de leche entre individuos lactasa positivos y lactasa negativos.

**Figure 2.** Frequency distribution of milk consumption between lactase positive and lactase negative subjects.

Con el objetivo de conocer la distribución de frecuencias de la persistencia de actividad lactasa en Europa, se recopilaban referencias sobre 30 poblaciones, configurando la base de datos que se muestra en la tabla 1.

El valor obtenido para la población residente en el País Vasco se encuadra perfectamente dentro del contexto del Sur de Europa, donde los valores de persistencia son notablemente más bajos que en el Centro y Norte. Así, se encuentran los valores mínimos en el Centro de Italia (0,25), Turquía (0,29) y Sicilia (0,29). Por el contrario, los valores más altos aparecen en Suecia (0,99), Dinamarca (0,97) e Irlanda (0,96).

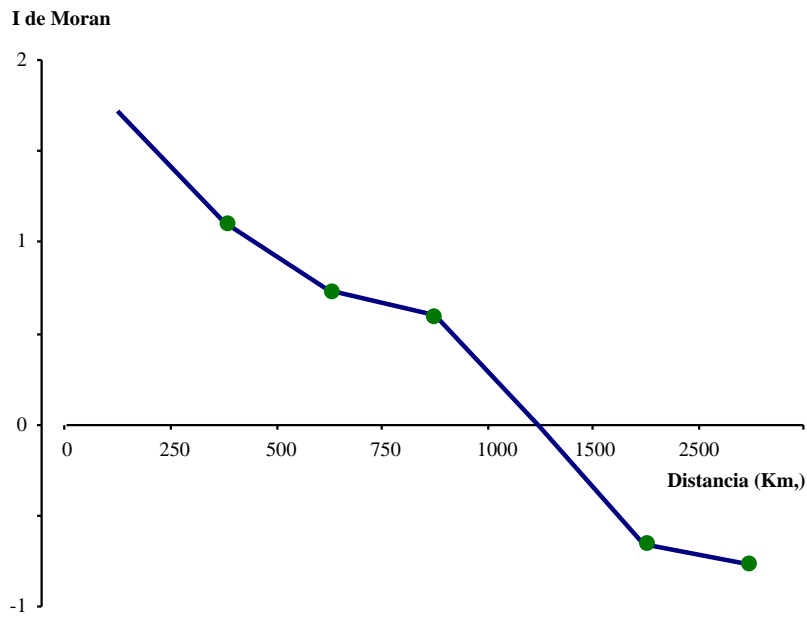
Las diferencias observadas en la tabla 1 pudieran deberse a procesos evolutivos comunes a todo el continente o bien a alteraciones ocurridas a escala regional. Para aclarar este extremo se ha realizado un análisis de autocorrelación espacial, cuyos resultados se muestran en el correlograma de la figura 3. Dado que se trata de un polimorfismo con dos únicos fenotipos, el volumen de datos no es muy grande; por ello el índice I de Moran llega a superar el valor de 1. Sin embargo, la tendencia descendente con la distancia es muy clara. La mayor parte de los valores del índice, correspondientes a las clases de distancia 250-499, 500-749, 750-999, 1.500-2.499 y 2.500 son significativos. Cabe pensar por tanto en algún tipo de proceso global a escala continental para este polimorfismo, que haya dado lugar a una clina en Europa.

Población	Frecuencia
Alemania Este	0,780
Alemania Oeste	0,852
Austria	0,799
Checoslovaquia	0,875
Chequia	0,870
Dinamarca	0,974
Escocia	0,950
Eslovenia	0,647
España País Vasco	0,453
Estonia	0,720
Finlandia	0,827
Finlandia Lapones	0,584
Francia Norte	0,774
Francia Sur	0,570
Grecia	0,470
Hungría	0,630
Inglaterra	0,947
Irlanda	0,960
Italia Norte	0,530
Italia Centro	0,250
Italia Sur	0,320
Sicilia	0,290
Lituania	0,680
Polonia	0,626
Rumanía	0,440
Rusia	0,847
Suecia	0,990
Suiza	0,840
Turquía	0,288
Yugoslavia	0,490

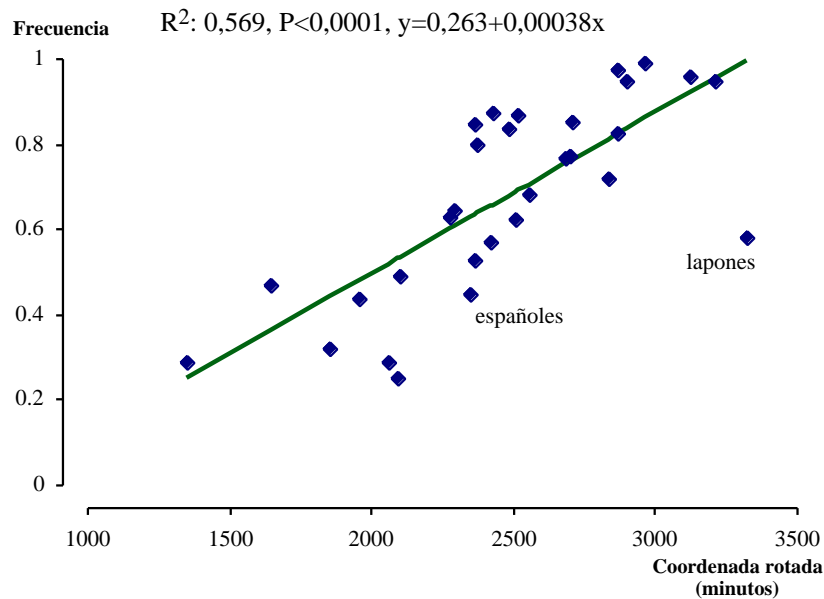
**Tabla 1.** Distribución de la persistencia de actividad lactasa en poblaciones europeas (Nei y Roychoudhury, 1974; Cramer, 1989; Flatz, 1989; Cramer *et al.*, 1994).

**Table 1.** Distribution of the adult lactase persistence in European populations (Nei and Roychoudhury, 1974; Cramer, 1989; Flatz, 1989; Cramer *et al.*, 1994).

La orientación de la clina detectada se abordó inicialmente mediante sendos análisis de correlación entre las frecuencias fenotípicas y las coordenadas longitudinales y latitudinales. Se obtuvo una correlación significativa con la latitud ( $R: 0,67$ ;  $g.l: 28$ ;  $p < 0,0001$ ), pero no con la longitud. Analizada con más detalle, se observó una significación máxima del gradiente con una orientación desde el Sur Sudeste hacia el Nor Noroeste, concretamente con una inclinación de 20 grados respecto al eje latitudinal ( $R: 0,75$ ;  $g.l: 28$ ;  $p < 0,00001$ ). En la figura 4 se observa la recta de regresión correspondiente a esta clina. Se señalan la posición correspondiente a la muestra analizada en este trabajo y a la muestra de lapones, que a pesar de su ubicación en las regiones situadas más al Norte del continente europeo, presentan unas relativamente bajas frecuencias de actividad lactasa en adultos.



**Figura 3.** Correlograma espacial de la persistencia de actividad lactasa en Europa. Los círculos indican coeficientes significativos al nivel  $p < 0,001$ .  
**Figure 3.** Spatial correlograms of adult lactase persistence in Europe. Circles: Statistically significant coefficients at  $p < 0.001$ .



**Figura 4.** Distribución clinal de las frecuencias de persistencia de actividad lactasa en 30 poblaciones europeas. Las frecuencias fenotípicas aumentan desde el Sur Sudeste hacia el Nor Noroeste, siguiendo la tendencia mostrada por la línea de regresión.

**Figure 4.** Clinal distribution for adult lactase persistence frequencies in 30 populations from Europe. Phenotype frequencies increase from South-Southeast to North-Northwest, following the tendency shown by the regression line.

## Discusión

Según Nei y Saitou (1986), la distribución geográfica de las frecuencias del gen responsable de la persistencia de actividad lactasa sugiere que podría haber estado presente desde hace mucho tiempo en las poblaciones humanas, de modo que la deriva genética habría sido un importante factor en su diferenciación geográfica. Esta hipótesis permitiría explicar el gradiente observado en el continente europeo, como se verá más adelante. La existencia de una intensa presión selectiva asociada a la ingesta de leche es por el contrario difícil de admitir, ya que las frecuencias más altas de persistencia se dan en Escandinavia, donde la agricultura y la ganadería se introdujeron muy tarde, probablemente dentro de los últimos 4.000 años (Ammermann y Cavalli-Sforza, 1971). Es preciso tener en cuenta además que las poblaciones del Norte de Europa se han caracterizado tradicionalmente por una economía mixta de granja y pastoreo, lo que no implica una fuerte dependencia de la leche.

Para explicar el rápido origen de las altas frecuencias de persistencia en el Norte de Europa se ha propuesto una hipótesis relacionada con la absorción del calcio (Flatz y Rotthauwe, 1973), según la cual el raquitismo y la osteomalacia habrían supuesto una importante presión selectiva en las condiciones de baja radiación solar que son características de esa zona. Sin embargo, partiendo de frecuencias de un grupo de haplotipos de sitios de restricción localizados en la región del ADN responsable de la persistencia de la actividad lactasa, Hollox *et al.* (2001) concluyen que la deriva genética ha tenido un papel muy importante modelando la diversidad en las poblaciones no africanas, siendo la selección un proceso reciente en poblaciones del Norte de Europa.

Una posible explicación para la distribución de frecuencias de persistencia de actividad lactasa observada en Europa se basa en una hipótesis según la cual el patrimonio genético de las poblaciones europeas se habría estructurado en su mayor parte por la colonización de Europa desde los refugios del Sur al final de la última glaciación, hace unos 10.000 años (Richards *et al.*, 1996; Torroni *et al.*, 1998; Peña *et al.*, 2002). Un posible "efecto fundador" habría dado lugar a unas frecuencias notablemente diferentes entre el Norte y el Sur de Europa, lo que explicaría un gradiente como el descrito en este trabajo. La penetración posterior de la agricultura y la ganadería desde Oriente Próximo habría determinado una presión selectiva moderada y generalizada favorable al alelo responsable de la persistencia. La posición de los lapones en la figura 4 se explicaría por ser una población cuya penetración en Europa ha sido más reciente o en todo caso porque su origen ha sido diferente y por tanto su patrimonio ha sido ajeno al efecto fundador que experimentaron el resto de poblaciones europeas.

Los resultados aquí discutidos subrayan la necesidad de emprender futuras investigaciones que aborden la determinación de los haplotipos de restricción de ADN responsables de la persistencia de actividad lactasa. Estudios de este tipo podrían contribuir al esclarecimiento de la interesante distribución geográfica de este polimorfismo en poblaciones europeas.

**Agradecimientos.** Este trabajo ha sido financiado por el proyecto UPV 154.310-E-14873/2002 de la Universidad del País Vasco. M. Alfonso-Sánchez ha sido financiado por una beca postdoctoral del "Programa de Formación de Investigadores" del Departamento de Educación, Universidades e Investigación del Gobierno Vasco.

## Bibliografía

- Ammermann, A. J., Cavalli-Sforza, L. L., 1971, Measuring the rate of spread of early farming in Europe. *Man*, 6, 674.
- Arola, H., Koivula, T., Jokela, H., Jauhiainen, M., Keyrilainen, O., Ahola, T., Uusitalo, A., Isokoski, M., 1988, Comparison of indirect diagnostic methods for hypolactasia. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 23, 351-357.
- Bedine, M. S., Bayless, T. M., 1973, Intolerance of small amount of lactose by individuals with low lactase levels. *Gastroenterology*, 65, 735-743.
- Bayless, T. M., Rothfeld, B., Massa, C., Wise, L., Paige, D., Bedine, M. S., 1975, Lactose and milk intolerance: Clinical implications. *The New England Journal of Medicine*, 292, 1156-1159.



- Birge, S. J., Keutmann, H. T., Cuatrecasas, P., Wheaton, G. D., 1967, Osteoporosis, intestinal lactase deficiency and low dietary calcium intake. *The New England Journal of Medicine*, 276, 445.
- Boll, W., Wagner, P., Mantei, N., 1991, Structure of the chromosomal gene and cDNAs coding for lactase-phlorizin hydrolase in humans with adult-type hypolactasia or persistence of lactase. *American Journal of Human Genetics*, 48, 889-902.
- Cochet, B. A., Jung, M., Griessen, P., Schaller, P., Donath, A., 1983, Effects of lactose on intestinal calcium absorption in normal and lactase-deficient subjects. *Gastroenterology*, 84, 935-940.
- Condon, J. R., Nassim, J. R., Millard, J. C., Hilbe, A., Stainthorpe, E. M., 1970, Calcium and phosphorus metabolism in relation to lactose tolerance. *Lancet*, 1, 1027.
- Couet, C., Jan, P., Debry, G., 1991, Lactose and cataract in humans: a review. *Journal of the American College of Nutrition*, 10, 79-86.
- Cramer, D. W., 1989, Lactase persistence and milk consumption as determinants of ovarian cancer risk. *American Journal of Epidemiology*, 130, 904-910.
- Cramer, D. W., Xu, H., Sahi, T., 1994, Adult hypolactasia, milk consumption, and age-specific fertility. *American Journal of Epidemiology*, 139, 282-289.
- Enattah, N. S., Sahi, T., Savilahti, E., Terwilliger, J. D., Peltonen, L., Jarvela, I., 2002, Identification of a variant associated with adult-type hypolactasia. *Nature Genetics*, 30, 233-237.
- Flatz, G., 1987, The genetics of lactose digestion in humans. *Advances in Human Genetics*, 16, 1.
- Flatz, G., 1989, The genetic polymorphism of intestinal lactase activity in adult humans. En *The metabolic basis of inherited disease*, editado por C. R. Scriver, A. L. Beaudet, W. S. Sly y D. Valle (New York: McGraw-Hill) pp. 2999-3006.
- Flatz, G., Rotthauwe, H. W., 1973, Lactose nutrition and natural selection. *Lancet*, 2, 76-77.
- Fowkes, F. G. R., Ferguson, A., 1980, Prevalence of self-diagnosed irritable bowel syndrome and cows' milk intolerance in white and non white doctors. *Scottish Medical Journal*, 26, 41.
- Gilat, T., Kuhn, R., Gelman, E., Mizrahy, O., 1970, Lactase deficiency in Jewish communities in Israel. *Digestive diseases*, 15, 895-904.
- Hollox, E. J., Poulter, M., Zvarik, M., Ferak, V., Krause, A., Jenkins, T., Saha, N., Kozlov, A. I., Swallow, D. M., 2001, Lactase haplotype diversity in the Old World. *American Journal of Human Genetics*, 68, 160-172.
- Jones, D. W., Latham, M. C., Kosikowski, F. W., Woodward, G., 1976, Symptom response to lactose-reduced milk in lactose-intolerant adults. *American Journal of Clinical Nutrition*, 29, 633.
- Kocian, J., Skala, I., Bakos, K., 1973, Calcium absorption from milk and lactose free milk in healthy subjects and patients with lactose intolerance. *Digestion*, 9, 317.
- Nei, M., Roychoudhury, A., 1974, Genic variation within and between the three major races of Man, Caucasoids, Negroids and Mongoloids. *American Journal of Human Genetics*, 26, 421-443.
- Nei, M., Saitou, N., 1986, Genetic relationship of human populations and ethnic differences in relation to drugs and food. En *Ethnic differences in reactions to drugs and other xenobiotics*, editado por W. Kalow, H. W. Goedde y D. P. Agarwal (New York: AR Liss).
- Newcomer, A. D., Hodgson, S. F., McGill, D. B., Thomas, B. J., 1978, Lactase deficiency prevalence in osteoporosis. *Annals of Internal Medicine* 89, 218-220.
- Peña, J. A., Alfonso-Sánchez, M. A., García-Obregón, S., Pérez-Miranda, A., 2002. Aislamiento por distancia en poblaciones europeas sobre la base de polimorfismos genéticos séricos. *Antropo*, 2, 31-39. www.didac.ehu.es/antropo
- Richards, M., Côté-Real, H., Forster, P., Macaulay, V., Wilkinson-Herbots, H., Demaine, A., Papiha, S., Hedges, R., Bandelt, H. J., Sykes, B., 1996, Paleolithic and Neolithic lineages in the European mitochondrial gene pool. *American Journal Human Genetics*, 59, 185-203.

- Rinaldi, E., Albini, L., Costagliola, C., de Rosa, G., Auricchio, G., de Vizia, B., Auricchio, S., 1984, High frequency of lactose absorbers among adults with idiopathic senile and presenile cataract in a population with a high prevalence of primary adult lactose malabsorption. *Lancet*, 1, 357.
- Rossi, M., Maiuri, L., Fusco, M. I., Salvati, V. M., Fuccio, A., Auricchio, S., Mantei, N., Zecca, L., Gloor, S. M., Semenza, G., 1997, Lactase persistence versus decline in human adults: Multifactorial events are involved in down-regulation after weaning. *Gastroenterology*, 112, 1506-1514.
- Sahi, T., Launiala, K., 1977, More evidence for the recessive inheritance of selective adult type lactose malabsorption. *Gastroenterology*, 73, 231-232.
- Simoni, L., Guerresi, P., Pettener, D., Barbujani, G., 1999, Patterns of gene flow inferred from genetic distances in the Mediterranean region. *Human Biology*, 71, 399-415.
- Simoons, F. J., 1982, A geographic approach to senile cataracts: Possible links with milk consumption, lactase activity and galactose metabolism. *Digestive Diseases and Sciences*, 27, 257-264.
- Sokal, R. R., Oden, N. L., 1978, Spatial autocorrelation in biology. I. Methodology. *Biological Journal of the Linnean Society*, 10, 229-249.
- Torroni, A., Bandelt, H., Dúrbano, L., Lahermo, P., Moral, P., Sellito, D., Rengo, C., Forster, P., Savontaus, M., Bonn -Tamir, B., Scozzari, R., 1998, mtDNA analysis reveals a major Late Paleolithic population expansion from Southwestern to Northeastern Europe. *Am. J. Hum. Genet.*, 62:1137-1152.
- Vesa, T. H., Marteau, P., Korpela, R., 2000, Lactose intolerance. *Journal of the American College of Nutrition*, 19, 165-175.
- Wang, Y., Harvey, C. B., Hollox, E. J., Phillips, A. D., Poulter, M., Clay, P., Walker-Smith, J. A., Swallow, D. M., 1998, The genetically programmed down-regulation of lactase in children. *Gastroenterology*, 114, 1230-1236.
- Wang, Y., Harvey, C. B., Pratt, W. S., Sams, V. R., Sarner, M., Rossi, M., Auricchio, S., Swallow, D. M., 1995, The lactase persistence/non-persistence polymorphism is controlled by a cis-acting element. *Human Molecular Genetics*, 4, 657-662.