

## TRABAJOS ORIGINALES

# Test de tolerancia a la lactosa reducido a 30 minutos: un estudio exploratorio de su factibilidad e impacto

José Luis Domínguez Jiménez<sup>1</sup>, Antonio Fernández Suárez<sup>2</sup>, Sara Ruiz Tajuelos<sup>1</sup>,  
Juan Jesús Puente Gutiérrez<sup>1</sup> y Antonio Cerezo Ruiz<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Aparato Digestivo y <sup>2</sup>Área de Biotecnología. Hospital Alto Guadalquivir de Andújar. Jaén.

<sup>3</sup>Hospital Alta Resolución Sierra Segura, Alcaudete y Puente Genil. Jaén

### RESUMEN

**Introducción:** la malabsorción a la lactosa (ML) es una patología muy frecuente con alta prevalencia en nuestro medio. El test de tolerancia a la lactosa (TTL) es una prueba básica y económica que permite su diagnóstico sin precisar tecnología compleja. Recientemente se ha demostrado que este test puede reducirse a 3 determinaciones (basal, 30 y 60 min) sin afectar al resultado final. El propósito de nuestro estudio fue el valorar la factibilidad y ventajas de poder acortar y simplificar el TTL a 30 min, así como el impacto económico que conllevaría.

**Material y métodos:** estudio multicéntrico y observacional de pacientes consecutivos a los que se les realiza un TTL ante la sospecha de ML. Los enfermos reciben 50 g de lactosa tras 12 h de ayuno y se les realiza extracción de sangre venosa en los 3 tiempos para la medición de la glucemia (mg/dl). La diferencia entre el test reducido y el completo se analizaron con el test de McNemar. La comparación de los niveles de glucemia entre los pacientes con test normal y patológico fue realizada usando el test t-Student para comparación de medias independientes. La concordancia fue evaluada con el índice Kappa. Se consideró  $p < 0,05$  como estadísticamente significativo.

**Resultados:** se incluyeron 270 pacientes (69,6 % mujeres) con edad media de  $39,9 \pm 16$  años. El TTL fue patológico en 151 casos (55,9 %). No observamos diferencias estadísticamente significativas entre las glucemias basales de los pacientes con TTL normal o patológico ( $p = 0,13$ ), sin embargo, como cabía esperar, estas diferencias fueron evidentes en los demás tiempos ( $p < 0,01$ ). La eliminación de la determinación de glucemia a los 60 min tan solo sobrevaloró el diagnóstico de ML (falsos positivos) en 6 enfermos (2,22 %), con índice kappa de 0,95 (IC 95 %: 0,92-0,99) ( $p < 0,001$ ) respecto al test completo. Si se hubiera suprimido la determinación de los 60 min, se podría haber ahorrado al menos 7.726 euros.

**Conclusión:** el reducir el TTL a 2 determinaciones (basal y 30 min) no implica apenas cambios en el resultado final del test, sin embargo conllevaría un ahorro de tiempo, material y personal.

**Palabras clave:** Síndromes de malabsorción. Lactosa. Prueba de tolerancia a la lactosa. Intolerancia a la lactosa.

### ABSTRACT

**Introduction:** Lactose malabsorption (LM) is a very common condition with a high prevalence in our setting. Lactose tolerance test (LTT) is a basic, affordable test for diagnosis that requires no complex technology. It has been recently shown that this test can be shortened to 3 measurements (baseline, 30 min, 60 min) with no impact on final results. The purpose of our study was to assess the feasibility and benefits of LTT simplification and shortening to 30 min, as well as the financial impact entailed.

**Material and methods:** A multicenter, observational study of consecutive patients undergoing LTT for LM suspicion. Patients received 50 g of lactose following a fasting period of 12 h, and had blood collected from a vein at all 3 time points for the measurement of blood glucose (mg/dl). Differences between the shortened and complete test forms were analyzed using McNemar's test. A comparison of blood glucose levels between patients with normal and abnormal results was performed using Student's T-test for independent mean values. Consistency was assessed using the kappa index. A  $p < 0.05$  was considered to be statistically significant.

**Results:** A total of 270 patients (69.6 % females) were included, with a mean age of  $39.9 \pm 16$  years. LTT was abnormal for 151 patients (55.9 %). We observed no statistically significant differences in baseline blood glucose levels between patients with normal and abnormal LTT results ( $p = 0.13$ ); however, as was to

Recibido: 28-03-2014  
Aceptado: 07-07-2014

Correspondencia: José Luis Domínguez Jiménez. Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Alto Guadalquivir. Avda. Blas Infante, s/n. 23740 Andújar, Jaén  
e-mail: jldominguezjim@hotmail.com

Domínguez Jiménez JL, Fernández Suárez A, Ruiz Tajuelos S, Puente Gutiérrez JJ, Cerezo Ruiz A. Test de tolerancia a la lactosa reducido a 30 minutos: un estudio exploratorio de su factibilidad e impacto. *Rev Esp Enferm Dig* 2014;106:381-385.

be expected, such differences were obvious for the remaining time points ( $p < 0.01$ ). Deleting blood glucose measurements at 60 minutes only led to overdiagnose LM (false positive results) in 6 patients (2.22%), with a kappa index of 0.95 (95% CI: 0.92-0.99) ( $p < 0.001$ ) versus the complete test. Suppressing measurements at 60 min would have saved at least € 7,726.

**Conclusion:** The shortening of LTT to only 2 measurements (baseline and 30-min) hardly leads to any differences in final results, and would entail savings in time, materials, and personnel.

**Key words:** Malabsorption syndromes. Lactose. Lactose tolerant test. Lactose intolerance.

## INTRODUCCIÓN

La malabsorción a la lactosa (ML) es un problema muy común, cuya frecuencia varía según la etnia de la población, con baja prevalencia en los países del Norte de Europa (< 5%), comparado con los del Sur de Europa (70-80%) y Sudeste Asiático (cerca del 100%) (1,2).

Los síntomas clínicos más frecuentes son dolor abdominal, diarrea, hinchazón, flatulencia y vómitos tras la ingestión de leche o productos que contengan leche (3). Sin embargo, la malabsorción de este azúcar, no se traduce siempre en el desarrollo de síntomas de intolerancia (IL); de hecho tan sólo entre un tercio y la mitad de los pacientes que tienen malabsorción de lactosa (ML) son también intolerantes (1).

Existen diferentes métodos para el diagnóstico de ML, desde la determinación de la actividad de la lactasa mediante biopsia yeyunal, al test de absorción (sobrecarga de lactosa), de malabsorción (test del hidrógeno espirado con lactosa, THEL), hasta análisis de heces (pH fecal) (4). Recientemente se ha desarrollado un nuevo método para el diagnóstico de malabsorción a la lactosa, test de gaxilosa, con resultados prometedores (5,6).

El test de tolerancia a la lactosa (TTL) es una prueba básica, que se encuentra extendida en los hospitales comarcales, en los centros hospitalarios de alta resolución y en los centros de salud, debido a que no precisa una infraestructura compleja y es barata. Consiste en la medición de la glucemia en diferentes periodos tras la ingesta de 50 g de lactosa (basal, 30, 60 y 120 minutos). Entre los inconvenientes están los síntomas que puede experimentar el paciente (dolor, diarrea, flatulencia, vómitos), su carácter relativamente invasivo (extracción de múltiples pruebas de sangre), así como lo prolongado del examen (120 minutos) (7).

Durante los últimos años, en todos los países industrializados se ha puesto de relieve un problema ya existente desde tiempo atrás, la progresiva y creciente limitación de los recursos que pueden ser derivados al cuidado sanitario. Es importante el poder conocer qué opciones, entre todas las existentes, van a ser las más eficientes (aquellas que consigan mejores resultados clínicos con los menores costes asociados derivados de su consecución), lo que se traducirá en un mayor beneficio terapéutico con un menor coste asociado (8).

Recientemente, se han publicado estudios donde se ha demostrado que la determinación a los 120 min en el TTL convencional no aporta nada al resultado final de la misma, pudiendo ser reducido a 60 min (9,10). Los autores hemos observado que el TTL podría acortarse aún más sin modificar significativamente el resultado. Este hecho redundaría en una reducción de coste y tiempo. El objetivo principal de nuestro estudio es valorar la factibilidad y ventajas de poder acortar y simplificar el TTL a 30 min, así como el impacto económico que conllevaría.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Sujetos

Estudio multicéntrico, observacional y transversal sobre un grupo de pacientes consecutivos, desde noviembre de 2011 hasta septiembre de 2012,  $\geq 16$  años, a los que se les realizó un test de sobrecarga oral de lactosa ante la sospecha clínica de intolerancia a la lactosa (síntomas abdominales tras exposición a lácteos o bien, si se desconoce esa asociación, clínica de dismotilidad, diarrea o vómitos). Se incluyeron enfermos de los Hospitales de la Agencia Sanitaria Alto Guadalquivir de Andújar (ASAG), Montilla, Sierra de Segura, Alcaudete, Alcalá la Real y Puente Genil (Andalucía). En total la Agencia Sanitaria atiende a una población de influencia de 253.000 habitantes. Se consideró como criterio de exclusión el presentar entre los antecedentes personales: celiacía, hiper/hipotiroidismo y enfermedad inflamatoria intestinal en brote, ingesta reciente de antibióticos/probióticos (< 30 días), consumo reciente de inhibidores de la bomba de protones/procinéticos (< 7 días), cirugía mayor abdominal, etilismo > 60 g de alcohol al día y diabetes mellitus (DM). Si a lo largo del estudio a los pacientes se les diagnosticó *de novo* alguna enfermedad contempladas en los criterios de exclusión salieron del estudio.

Todos los pacientes dieron su consentimiento para su participación en los exámenes.

### Diseño

Los pacientes realizaron una dieta sin lactosa (DSL) predefinida durante 7 días. Posteriormente se les sometió a un TTL, mediante la administración en ayunas de 50 g/250 mL de lactosa (Lactonaranja®, Bioanalítica SL, España) y extracción de sangre venosa en los tiempos: basal, 30 y 60 min respectivamente, determinándoles los niveles de glucemia (mg/dL) en un analizador cobas® 8000 (Roche Diagnostics, Mannheim, Alemania). Se consideró como TTL 60 al que incluía los tres puntos de la curva, y TTL 30 aquel al que se le excluye la determinación de los 60 min. Se consideró test patológico (malabsorción) el presentar un aumento de los niveles de glucosa, en las

diferentes determinaciones, menores o iguales a 20 mg/dL respecto al basal, siendo este valor el punto de corte más ampliamente aceptado. La reproducibilidad de la prueba no se ve afectada al acortar el test, pues no se modifica el protocolo de determinación.

En la analítica se determinó además un hemograma, niveles de inmunoglobulina (Ig) A, anticuerpos anti-transglutaminasa IgA y la hormona estimulante de la tiroides (TSH) para detectar posibles criterios de exclusión.

### Análisis económico

Se calcularon los costes directos correspondientes de una extracción adicional, tanto de materiales fungibles (agujas, sistemas de vacío, tubos de bioquímica, algodón, esparadrapo), así como del personal (enfermería y técnicos especialistas de laboratorio). No se incluyen los costes indirectos derivados del tiempo perdido por el enfermo, ni los atribuibles a los falsos negativos y positivos que conllevarían la realización de pruebas adicionales de forma innecesaria (falsos positivos) o la repetición de las mismas ante la persistencia de los síntomas si no se han tomado acciones preventivas (falsos negativos).

### Método estadístico

El tamaño muestral fue obtenido mediante el uso del programa GRANMO versión 7.12 (IMIM Hospital del Mar, España), aceptando un riesgo alfa de 0,05 y un riesgo beta de 0,2 en un contraste bilateral, se precisan 205 sujetos para detectar una diferencia igual o superior a

0,1 unidades, asumiendo que la proporción en el grupo de referencia es del 0,45. Se ha estimado una tasa de pérdidas de seguimiento del 5 %. Las diferencias entre los *TTL 60* y el *TTL 30*, fueron analizadas con la prueba de McNemar para proporciones de 2 grupos apareados. El grado de acuerdo entre el *TTL 60* y *TTL 30* se ha medido con el índice kappa con sus intervalos de confianza al 95 %. Las diferencias entre los niveles de glucemias entre los pacientes con test patológico y normal se determinaron con la prueba *t* de Student para comparación de medias independientes. Se consideró como significación estadística un valor de  $p < 0,05$ . Se utilizó para el análisis estadístico el programa SPSS 16.0® (SPSS, Inc., USA).

### RESULTADOS

Participaron en el estudio un total de 277 pacientes, excluyéndose siete de ellos al demostrarse la presencia de criterios de exclusión (5 DM tipo 2, 1 hipotiroidismo y 1 enfermedad celiaca del adulto). Todos los enfermos eran de raza blanca, con edad media de  $39 \pm 16$  años, siendo un 69,6 % mujeres.

En 151 pacientes (55,9 %) el *TTL* fue patológico. Los síntomas que motivaron el estudio fueron dolor abdominal (65,6 %), meteorismo (50,4 %), diarrea (50,4 %), vómitos (10,4 %) y borborismos (21,5 %). No existieron diferencias estadísticamente significativas entre las glucemias basales de los pacientes con *TTL* normal o patológico, aunque sí (como era esperable) en los diferentes tiempos (Tabla I).

La eliminación de la determinación de glucosa a los 60 minutos modificó la interpretación del test en 6 enfermos (2,22 %) (Test Mc Nemar:  $p = 0,03$ ). En la tabla II se

Tabla I. Comparación de niveles medios de glucemias en los diferentes tiempos entre el *TTL* normal y patológico

	<i>TTL normal</i>	<i>TTL patológico</i>	<i>p</i>
Glucemia basal (mg/dL)	92,6 (90,8-94,3)	90,1 (88,8-91,5)	0,134
Glucemia 30 min (mg/dL)	131,5 (128,1-134,9)	96,4 (94,2-98,6)	0,002
Glucemia 60 min (mg/dL)	113,8 (108,5-119,1)	90,4 (88-92,8)	0,0001

*TTL*: test de tolerancia a la lactosa clásico; glucemia (intervalo de confianza 95 %); *p*: significación estadística.

Tabla II. Diferencias diagnósticas del *TTL 30* minutos respecto al *TTL 60* minutos

<i>Test</i>	<i>TTL positivo*</i>	<i>TTL negativo*</i>	Falsos positivos (%)**
<i>TTL 60</i>	151	119	
<i>TTL 30</i>	151	113	6 (2,22 %)
Índice Kappa (IC 95 %)	$p^{***}$		
0,95 (0,92-0,99)	$p < 0,001$		

*TTL30*: test reducido eliminando la determinación a los 60 min; \*Test positivos y negativos respecto al *TTL* de referencia a 60 min; \*\*Un falso positivo se considera cuando el *TTL 30* es positivo, mientras el *TTL60* es negativo; \*\*\**p*: significación estadística.

muestran las diferencias diagnósticas entre el TTL 30 y el TTL 60, con el consiguiente grado de acuerdo.

En la tabla III se muestra una estimación de los costes directos de la realización de un único punto (60 minutos) en un TTL en los centros de la ASAG. Durante el año 2011, se realizaron 2.267 TTL en la ASAG, por lo que si se hubiera suprimido el punto de 60 minutos en los citados TTL se habría podido obtener un ahorro en costes directos aproximados de 7.726 euros.

## DISCUSIÓN

Existen diferentes métodos para el diagnóstico de malabsorción de la lactosa (ML). La medición de la *actividad de la lactasa en biopsias de yeyuno* ha sido propuesta como el "gold standard" (11). Sin embargo es una prueba demasiado agresiva para el estudio de una enfermedad leve y cuyos resultados pueden verse influenciados por una diseminación irregular de la actividad de la lactasa a lo largo de la mucosa del intestino delgado (1). *El test del hidrógeno espirado con lactosa (THEL)* representa el método indirecto más utilizado para el diagnóstico de ML, debido a que no es invasivo, es fiable y no es caro (12). Tiene una sensibilidad buena (77,5 % de media) y una especificidad excelente (97,6 % de media) (13). Sin embargo, además de requerir 240 minutos para su realización, es posible encontrar falsos negativos debido a la incapacidad de la flora intestinal de producir H<sub>2</sub> tras la ingestión de carbohidratos no absorbibles o después de

la administración reciente de antibióticos, y falsos positivos provocados por sobrecrecimiento bacteriano. Se han validado THEL más acortados (tan solo 180 min) para el cribado de malabsorción a la lactosa cuando se usan altas dosis de lactosa como sobrecarga (14). Recientemente existe un test genético basado en la determinación en el DNA del *polimorfismo C/T-13910*, cuya variante C/C presenta una fuerte correlación con una pobre actividad de la lactasa, pero tiene como inconveniente que es caro y que carece de la información clínica que desprende el realizar una exposición a la lactosa (15).

Aunque el THEL es el método más extendido y del que existe más bibliografía, en numerosos centros hospitalarios y ambulatorios se carece del equipo necesario para su determinación por lo que se sigue utilizando el TTL. Es un test mínimamente invasivo, que precisa 120 minutos para su realización, con una sensibilidad en adultos del 75 % y una especificidad del 96 % (17). Existen falsos negativos en pacientes con diabetes, sobrecrecimiento bacteriano y vaciamiento gástrico retardado. Recientemente se han publicado dos estudios que demuestran cómo la supresión de la determinación a los 120 min no altera, en absoluto, el resultado final del test (9,10), por ese motivo en nuestros centros se ha optado por implantar el TTL reducido a 60 min.

En nuestros resultados podemos apreciar que al excluir la determinación de la glucemia a los 60 minutos, se detecta prácticamente la misma proporción de casos que el test completo (tan solo 2,22 % de falsos positivos), con un grado de acuerdo y concordancia (índice kappa) muy

**Tabla III. Estimación de los costes directos imputables al punto de extracción de los 60 minutos en un test de tolerancia a la lactosa en la Agencia Sanitaria Alto Guadalquivir en 2011**

Costes directos	Tiempo	Coste por paciente en euros
I. Personal		
Enfermero <sup>1</sup>	4 minutos	1,1228
Técnico Especialista de Laboratorio (TEL) <sup>1</sup>	4 minutos	0,8116
<i>Subtotal</i>		<i>1,9344</i>
II. Materiales y fungibles		
Materiales para una extracción sanguínea <sup>2</sup>		0,6641
Algodón <sup>3</sup>		0,0022
Cinta de esparadrapo <sup>4</sup>		0,0091
1 tubo de bioquímica con gelosa de 9 mL <sup>5</sup>		0,1914
1 determinación bioquímica glucosa sérica <sup>6</sup>		0,6068
<i>Subtotal</i>		<i>1,4736</i>
<i>Total costes</i>		<i>3,408</i>
Total de pacientes sometidos a curvas de lactosa en los Centros de la Agencia Sanitaria Alto Guadalquivir	Año 2011	2.267
<i>Ahorro al suprimir el punto de 60 minutos en 2011</i>		<i>7.726</i>

<sup>1</sup>Estos costes han sido calculados en base al salario bruto de enfermeros (28.059 euros) y TEL (20.283 euros) y sus 1.666 horas de trabajo anuales, utilizando la Memoria de 2011 de la Agencia Sanitaria Alto Guadalquivir (ASAG). <sup>2</sup>Sistema de extracción Vacutainer (Becton-Dickinson) compuesto por campana y Vacutainer Safety-Lok™. <sup>3</sup>Se estimó un consumo de 0,5 gramos de algodón para cada paciente. <sup>4</sup>Del mismo modo se estimó un gasto de 5 cm de esparadrapo por paciente. <sup>5</sup>Tubo de bioquímica de tapón amarillo con gelosa de 9 mL (Vacuette). <sup>6</sup>Cobas® 8000 (Roche Diagnostics, Mannheim, Alemania).

alto. Estos datos son comparables al estudio realizado por *van Rossum HH y cols.* (10), en población holandesa con una tasa de falsos positivos de 3 %. Además, en diferentes estudios realizados en la India, la eficacia diagnóstica del TTL 30, medido en muestra capilar, es muy alta cuando se utiliza el test genético como gold-estándar (S 96,6 %, E 88,6 %, VPP 96,6 % y VPN 94,8 %) (16,17), siendo mayor cuando se usa una dosis de 50 g de lactosa respecto a 25 g (18).

La evaluación económica en sanidad tiene como objetivo comparar el impacto de la intervención sobre el estado de salud de los individuos afectados con la repercusión del cambio sobre el consumo de recursos. Se ha demostrado un claro beneficio económico en la reducción del TTL clásico (120 min) respecto al reducido (60 min) (9). El suprimir otro punto del TTL apenas implica cambio alguno en cuanto a la salud de los pacientes ya que los resultados clínicos son similares a los obtenidos al realizar el TTL completo, pudiendo realizar pruebas más sensibles y específicas en caso de duda diagnóstica.

Entre las limitaciones del estudio cabe destacar que no se ha comparado el TTL 30 con el gold-estándar lo que implica que no se ha podido validar esta técnica para el diagnóstico de la malabsorción a la lactosa, con el correspondiente cálculo de eficacia diagnóstica. Respecto al análisis de los costes directos de la supresión de una determinación de glucemia son estimaciones muy simplificadas y no se han calculado los costes indirectos debidos a su complejidad. Por lo tanto, no se han tenido en cuenta otros factores que pueden intervenir como los derivados de la realización de pruebas adicionales de forma innecesaria (falsos positivos) o la repetición de las mismas ante la persistencia de los síntomas si no se han tomado acciones preventivas (falsos negativos), valor de tiempo perdido por el enfermo, etc.

Son necesarios estudios futuros, bien estructurados, comparando el TTL 30 min con el gold-estándar (biopsia yeyunal) o con otras técnicas validadas con alta sensibilidad y especificidad (p. ej. test gaxilosa) para validar su eficacia diagnóstica de malabsorción a la lactosa.

Es evidente que el lograr acortar el TTL beneficia a los enfermos ya que se evitan una toma de muestra y se reduce el tiempo de espera; del mismo modo se beneficia al Sistema Sanitario mediante el ahorro de tiempo, personal y material. Y aunque el objeto del presente estudio no es la comparación del TTL con otros métodos diagnósticos, es importante destacar que el tiempo necesario para su realización sería una octava parte del necesario para llevar a cabo el THEL (240 minutos). Además, y por lo que respecta al test genético y a la actividad de la lactasa en biopsias duodenales, el TTL somete al enfermo a una so-

brecarga de lactosa por lo que obtendríamos información clínica de valor. Por lo tanto, en base a los datos presentados, el TTL 30 presenta ventajas económicas sobre el TTL 60, con el que comparte una gran concordancia diagnóstica.

## BIBLIOGRAFÍA

- Usai-Satta P, Scarpa M, Oppia F, Cabras F. Lactose malabsorption and intolerance: what should be the best clinical management? *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2012;3:29-33.
- Rao DR, Bello H, Warren AP, Brown GE. Prevalence of lactose maldigestion. Influence and interaction of age, race and sex. *Dig Dis Sci* 1994;39:1519-24.
- Suarez FL, Savaiano DA, Levitt MD. A comparison of symptoms after the consumption of milk or lactose-hydrolyzed milk by people with self-reported severe lactose intolerance. *N Engl J Med* 1995;333:1-4.
- Johnson AO, Semanya JG, Buchowski MS, Enwonwu CO, Scrimshaw NS. Correlation of lactose maldigestion, lactose intolerance, and milk intolerance. *Am J Clin Nutr* 1993;57:399-401.
- Hermida C, Guerra P, Martínez-Costa OH, Sánchez V, Sánchez JJ, Solera J, et al. Phase I and phase IB clinical trials for the noninvasive evaluation of intestinal lactase with 4-galactosylxylose (Gaxilose). *J Clin Gastroenterol* 2013;47:501-8.
- Aragón JJ, Hermida C, Martínez-Costa OH, Sánchez V, Martín I, Sánchez JJ, et al. noninvasive diagnosis of hypolactasia with 4-galactosylxylose: a multicentre, open-label, phase iib-iii nonrandomized trial. *J Clin Gastroenterol* 2014;48:29-36.
- Shaw A, Davies G. Lactose intolerance: Problems in diagnosis and treatment. *J Clin Gastroenterol* 1999;28:208-16.
- Sacristán JA, Soto J, Reviriego J, Galende I. Pharmacoeconomics: The calculation of efficiency. *Med Clin* 1994;103:143-9.
- Domínguez-Jiménez JL, Fernández-Suárez A. Can we shorten the lactose tolerance test? *Eur J Clin Nutr* 2014;68:106-8.
- van Rossum HH, van Rossum AP, van Geenen EJ, Castel AD. The one hour lactose tolerance test. *Clin Chem Lab Med* 2013;51:201-3.
- Newcomer AD, McGill DB, Thomas PJ, Hofmann AF. Prospective comparison of indirect methods for detecting lactase deficiency. *N Engl J Med* 1975;293:1232-6.
- Hermans M, Brummer R, Ruijgers A, Stockbrügger R. The relationship between lactose tolerance test results and symptoms of lactose intolerance. *Am J Gastroenterol* 1997;92:981-4.
- Gasbarrini A, Corazza GR, Gasbarrini G, Montalto M, Di Stefano M, Basilisco G, et al. Methodology and indications of H2-breath testing in gastrointestinal diseases: the Rome Consensus Conference. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29(Suppl. 1):1-49.
- Casellas F, Malagelada JR. Applicability of short hydrogen breath test for screening of lactose malabsorption. *Dig Dis Sci* 2003;48:1333-8.
- Schirru E, Corona V, Usai-Satta P, Scarpa M, Oppia F, Loriga F, et al. Genetic testing improves the diagnosis of adult type hypolactasia in the Mediterranean population of Sardinia. *Eur J Clin Nutr* 2007;61:1220-5.
- Babu J, Kumar S, Babu P, Prasad JH, Ghoshal UC. Frequency of lactose malabsorption among healthy southern and northern Indian populations by genetic analysis and lactose hydrogen breath and tolerance tests. *An J Clin Nutr* 2010;91:140-6.
- Gupta D, Ghoshal UC, Misra A, Misra A, Choudhuri G, Singh K. Lactose intolerance in patients with irritable bowel syndrome from northern India: A case-control study. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22:2261-5.
- Ghoshal UC, Kumar S, Misra A, Mittal B. Lactose malabsorption diagnosed by 50g dose is inferior to assess clinical intolerance and to predict response to milk withdrawal than 25g dose in an endemic area. *J Gastroenterol Hepatol* 2013;28:1462-8.