

ORIGEN DEL CONSUMO DE LECHE EN HUMANOS: UNA VISIÓN EVOLUTIVA SOBRE LA DIGESTIÓN DE LA LACTOSA

Gabriela Aguilera O¹, Emmanuelle Gotteland S¹, y Martin Gotteland^{1,2}

¹Departamento de Nutrición, Facultad de Medicina,
Universidad de Chile, Santiago, Chile.

²Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos (INTA),
Universidad de Chile, Santiago, Chile.

Resumen

Análisis de restos zooarqueológicos en asentamientos humanos del Neolítico indican que en este periodo comenzó la domesticación de animales y el consumo de leche. Estos eventos nacieron en Anatolia para luego expandirse a Europa, África y Asia. El ser humano se adaptó a la presencia de lactosa en este nuevo alimento. Este disacárido es digerido por la lactasa intestinal, una enzima mayormente expresada en el recién nacido y que, a partir del destete, disminuye hasta alcanzar niveles residuales en el adulto. Este descenso genéticamente programado se debe a eventos epigenéticos que inhiben progresivamente su síntesis. La “deficiencia primaria de lactasa” está presente en alrededor del 70% de la población mundial, mientras que el 30% restante es “lactasa-persistente” (LP). El fenotipo LP se debe a mutaciones puntuales en zonas del ADN cercanas al gen de la lactasa, que previenen el descenso de la enzima. Estas mutaciones aparecieron simultáneamente en poblaciones que vivían en zonas geográficas alejadas entre sí, pero practicaban el pastoreo y consumían leche, y condujeron al mismo cambio fenotípico, constituyendo un ejemplo de convergencia evolutiva. Los individuos LP portadores de mutación habrían presentado una fuerte ventaja selectiva frente a los demás, lo cual explica por qué la frecuencia de LP se estuvo expandiendo tan rápidamente en el mundo. Estos hallazgos apoyan el consumo de leche como alimento saludable.

Palabras claves:

Neolítico, convergencia evolutiva, lactosa, lactasa-persistente, evolución gen-cultura.

1. Introducción

La leche y los productos lácteos fermentados constituyen un grupo importante de alimentos cuyo consumo está asociado con múltiples beneficios para salud, particularmente en los niños.

Este capítulo describe cómo se desarrolló el consumo de leche durante el Neolítico y cómo el ser humano se ha ido adaptando genéticamente a este alimento para poder aprovechar mejor los macro y micronutrientes que aporta sin sufrir efectos adversos.

2. El origen del ganado lechero y del consumo de leche

El Neolítico es una época de la prehistoria que se extiende entre 9.000 y 4.000 años antes de Cristo (AC) aproximadamente, que es considerada como un período crucial en la evolución del ser humano [1]. Durante este periodo nuestros ancestros, que habían vivido como cazadores recolectores durante todo el Paleolítico y el Mesolítico, se sedentarizan poco a poco mientras inician la domesticación de los cereales y otros vegetales, y la de varios animales incluyendo mamíferos rumiantes [2]. Se trata, por lo tanto, de cambios profundos que entrenan una verdadera mutación técnica, económica y social en estas poblaciones. Se ha propuesto que la domesticación de los animales, en un primer tiempo, se realizó para facilitar el acceso a carne, huesos y pieles. Más tardíamente, probablemente en el periodo Chalcolítico que corresponde a la Edad de Bronce, ocurrió la “revolución de los productos secundarios” correspondiente al uso de estos animales para la producción de leche y lana y su capacidad de tracción y transporte de carga [3]. Se estima que la domesticación de animales lecheros debuta en Anatolia (la parte asiática de Turquía), región donde se encontraron numerosos restos de cabras, ovejas y vacas en asentamientos humanos de alrededor de 8.500 años AC. Luego se expande a Europa (7.000 AC) y más tardíamente a África (5.000 AC). En el valle del Indo, la domesticación del cebú data de 6.000 AC, mientras la del búfalo de agua en esta misma región y del yak en el Tíbet, es más reciente (2.500 AC) [2]. Además de estos rumiantes, otros animales inicialmente utilizados para el transporte de carga también fueron empleados para producir leche, en forma esporádica o regular. Es el caso del burro en Arabia y África Oriental (domesticado en 4.000 AC), el camello en Asia Central (3.000 AC), el dromedario en Arabia (1.000 AC), el caballo en Kazajstán (3.500 AC) y el reno en Escandinavia (500 AC) (**Figura 1**). Aunque la domesticación

de la llama y del guanaco en la zona andina sea bastante antigua (4.000 AC), curiosamente no se han encontrado trazas de consumo regular de leche o productos fermentados por parte de los habitantes de esta región. Las razones de esta ausencia de consumo, sin embargo, no están claramente establecidas [4].

La presencia de animales lecheros en los asentamientos humanos del Neolítico no es, *per se*, una prueba del consumo de leche por parte de estas poblaciones, dado que estos animales podrían haber sido domesticados solo para el abastecimiento de carne y/o de fibra textil. Es, por lo tanto, importante demostrar la existencia de una producción de leche en este periodo y/o su eventual transformación a través de la fermentación. Los datos arqueológicos y antropológicos que apoyan tales hechos se basan principalmente en el análisis de vasijas de cerámicas encontradas en sitios prehistóricos y que, en un momento determinado, contuvieron estos productos. En efecto, durante el almacenamiento, transformación o cocción de la leche, parte de la grasa y eventualmente de las proteínas, penetra las paredes porosas de estos recipientes donde puede permanecer almacenada durante miles de años [5-7]. Una vez limpiados y molidos los restos de cerámicas, los arqueólogos pueden extraer los residuos de grasa presentes con solventes orgánicos y analizarlos mediante métodos cromatográficos, espectro-fotométricos e/o isotópicos. Aún si estos análisis son dificultados por el hecho que los triglicéridos pueden haberse degradado y los ácidos grasos insaturados pueden haberse oxidado con el tiempo, han aportado información sobre la composición de estas grasas y su origen animal o vegetal. En particular, los ácidos grasos saturados como el palmítico y el esteárico son más resistentes a la degradación y están apareciendo como marcadores del origen lácteo o cárnico de la grasa. Esto se debe a que las vías de biosíntesis de estos ácidos grasos privilegian en forma diferencial la incorporación de ^{13}C , un isótopo estable del carbono, dependiendo del tejido donde ocurre este proceso de síntesis.

Por lo tanto, el enriquecimiento en ¹³C respecto al ¹²C de la molécula de ácido palmítico o esteárico indica si proviene de leche o de carne, o de leche de rumiante o no-rumiante. Por otra parte, otra evidencia más directa del consumo de leche o de productos lácteos en estas épocas remotas se basa en la detección de proteínas de leche (caseína, β-lactoglobulina) en cálculos dentales [8]. En este caso, la presencia de β-lactoglobulina parece ser un buen reflejo del consumo de leche ya que, en caso de la elaboración de queso, esta proteína es eliminada con el lactosuero.

En término general, tanto los análisis de residuos de grasas presentes en vasijas de cerámicas como aquellos de proteínas en cálculos dentales confirman la producción y consumo de leche durante el Neolítico, tanto por poblaciones de Europa como de África y Asia. Más específicamente, residuos de leche en vasijas, junto con restos de ganado, fueron encontrados en sitios arqueológicos del noroeste de Turquía a partir de 6.500 años AC, y también en Rumania y Hungría (5.900 AC), Libia (5.200 AC), Inglaterra (4.100

AC) y Escandinavia (3.100 AC) [5] (**Figura 1**). El descubrimiento en Polonia de asentamientos humanos del Neolítico inferior (entre 5.200 y 4.800 AC) con restos de tamices o vasijas perforadas similares a aquellos utilizados en la actualidad para separar la cuajada del suero durante la fabricación de queso, sugiere que los procesos de fermentación de la leche aparecieron rápidamente después del inicio de la ganadería lechera [9].

A pesar de estas múltiples evidencias, no se puede descartar que haya existido un consumo esporádico de leche en periodos anteriores al Neolítico. Así lo sugiere el descubrimiento reciente de pigmentos elaborados en base a ocre y leche en un asentamiento humano de Sur-África viejo de 51.000 años, es decir del Paleolítico medio [10]. Es probable que la leche utilizada haya sido obtenida de bóvidos (búfalos, impalas) hembras que fueron cazadas mientras estaban amamantando. Además de su uso para la elaboración de pigmentos, es probable que esta leche también haya sido consumida por estos cazadores/recolectores de la edad de piedra.

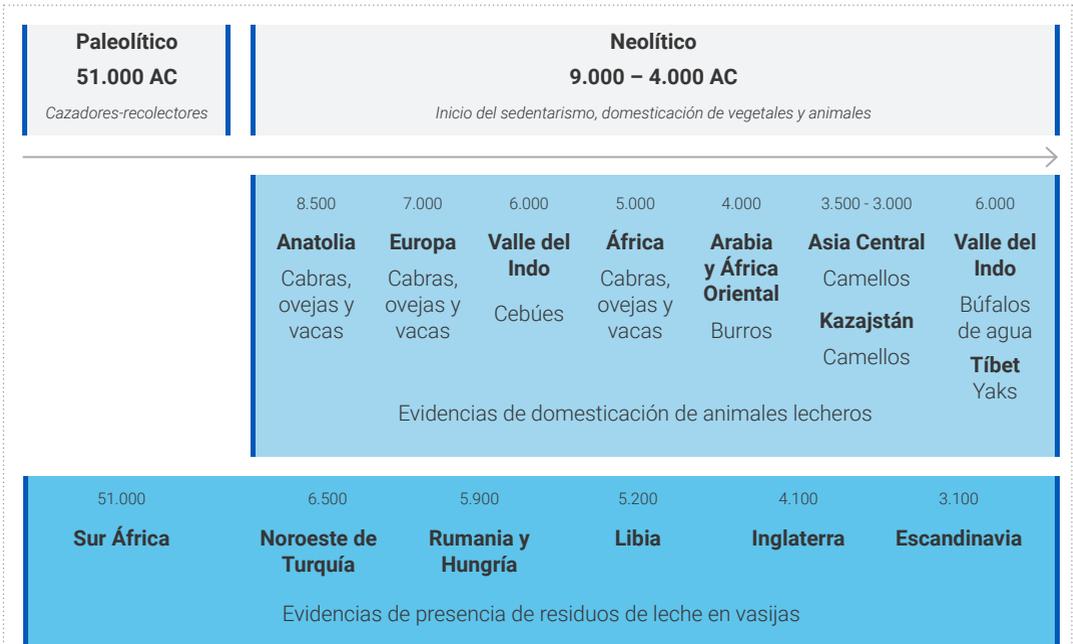


Figura 1. Evidencias arqueológicas de domesticación de animales y de presencia de residuos de leche en vasijas, sugerentes de los orígenes del consumo de leche en el ser humano.

3. La lactosa como determinante del consumo de leche

Si bien el estudio de los sitios arqueológicos atestiguan de la producción y consumo de leche y/o de productos lácteos fermentados por las poblaciones del Neolítico, no nos informa sobre su capacidad de digerir la leche y, más particularmente, la lactosa, el azúcar de la leche. La lactosa es un disacárido formado por una unidad de galactosa unida a otra de glucosa por una unión

glicosídica β 1-4 [11]. La concentración de lactosa en la leche varía entre 2,8 y 6,2 g/100ml en los diferentes mamíferos (**Tabla 1**) y, en general, correlaciona con el contenido de agua: a mayor contenido de lactosa, más acuosa es la leche. Contrariamente a la leche, la gran mayoría de los quesos tienen solo trazas de lactosa debido a que esta se elimina con el lactosuero durante el proceso de fabricación (cuajada y filtración) y que la lactosa remanente es fermentada por las bacterias lácticas.

Origen de la leche	Lactosa (g/100ml)
<i>H. sapiens</i>	6,4
<i>B. primigenius</i>	4,9
<i>C. aegagrus</i>	4,6
<i>O. orientalis</i>	4,2
<i>B. bubalis</i>	4,8
<i>C. ferus</i>	5,4
<i>L. glama</i>	5,6
<i>E. africanus</i>	6,2
<i>E. ferus</i>	5,9
<i>R. tarandus</i>	2,8
<i>B. mutus</i>	4,6

Tabla 1. Concentración de lactosa en la leche de diversas especies de mamíferos.

La lactosa es digerida en el intestino por la lactasa, una enzima del ribete estriado de los enterocitos, generando glucosa y galactosa que luego son absorbidos gracias al transportador activo SGLT-1 y/o el transportador facilitado GLUT2 [11] (**Figura 2**). La actividad lactasa es elevada en el intestino del recién nacido y es genéticamente programada para disminuir a partir del destete. Este fenotipo, llamado "hipolactasia primaria del adulto" corresponde a un fenómeno natural en los mamíferos. Sin embargo, aproximadamente un tercio de los individuos adultos en el mundo son "lactasa-persistente" (LP), es decir, que mantienen una actividad lactasa elevada a lo largo de su vida [11,12]. La determinación de la actividad de la lactasa en biopsias intestinales de sujetos adultos *post-mortem* [13] indica una distribución trimodal atribuible a los tres genotipos: homocigoto persistente, heterocigoto, y homocigoto

no persistente, correspondiente a la presencia de un alelo de persistencia y/o otro de no persistencia, con una frecuencia alélica estimada de 0,747 para el alelo persistente. La hipolactasia se transmite como un rasgo recesivo, mientras que la persistencia de la enzima es una característica dominante [14]. La distribución geográfica del fenotipo LP correlaciona generalmente con la práctica ancestral del pastoreo y ordeño. Una proporción elevada (>70%) de sujetos LP se encuentra en Europa del norte y en países de migraciones europeas como América del Norte y Australia, así como en zonas de África donde el pastoreo es frecuente. Esta proporción es menor, 30 a 70%, en países de la región Mediterránea, Medio Oriente y Asia Central y Meridional, mientras es inferior al 30% en el resto de África, el Este y Sureste Asiático y los pueblos originarios de América y Oceanía.

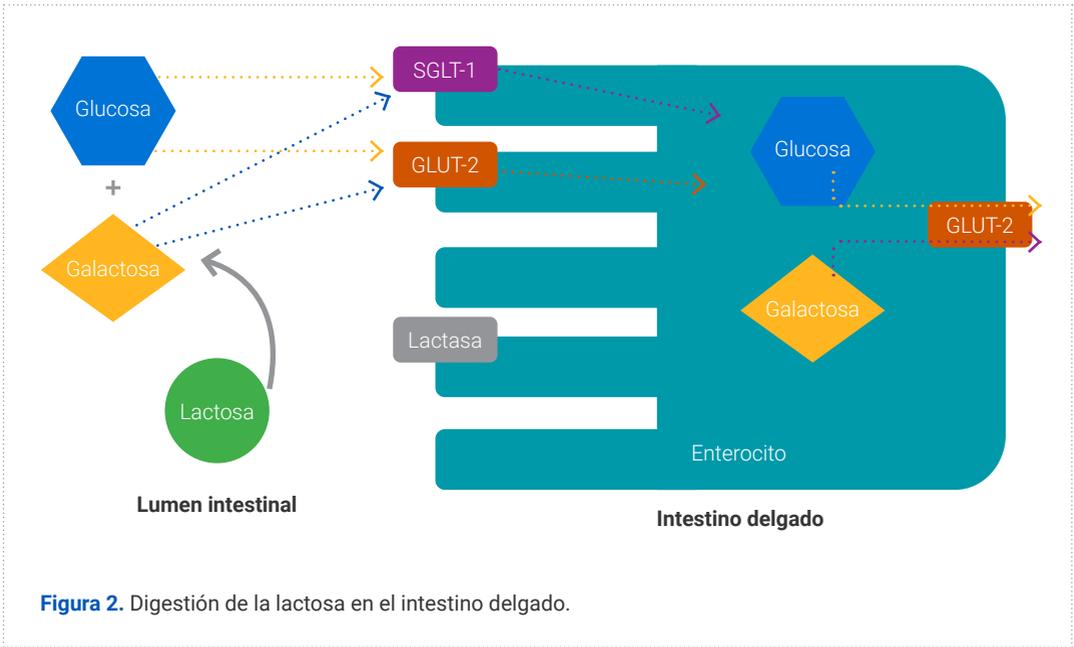


Figura 2. Digestión de la lactosa en el intestino delgado.

4. Hipótesis que explican el fenotipo lactasa-persistente

Varias hipótesis explican la persistencia de la lactasa y la capacidad de digerir la lactosa en la edad adulta en ciertas poblaciones. La primera, conocida como teoría histórico-cultural, propone que la persistencia de la lactasa se debería a una adaptación a miles de años de pastoreo y consumo de leche [15,16]. Como corolario de esta teoría, aquellos individuos provenientes de regiones donde no se consumía leche tienen, en su mayoría, una baja capacidad de digerir lactosa. Esta teoría se basa en el hecho que la selección de un rasgo genético está influenciada por el entorno cultural, en este caso, el pastoreo y el consumo de leche. La capacidad de digerir la lactosa representaría una ventaja selectiva para estos individuos ya que obtendrían un beneficio nutricional del consumo de leche (proteínas de buena calidad nutricional, calcio altamente bio-disponible, vitaminas, energía), comparado con aquellos con baja capacidad de digestión que tienden a evitar la leche por los síntomas digestivos (diarrea, distensión y dolor abdominal)

que esta puede inducir. De acuerdo con esta hipótesis, poblaciones que crían ganado, pero no lo ordeñan, como ciertas poblaciones de China, del sudeste asiático, África subsahariana y de los Andes, no evolucionaron con un alto nivel de lactasa en adultos [16,17]. Por otra parte, el carácter LP se relaciona probablemente más con el consumo de leche fresca que de quesos que, como se vio anteriormente, casi no contienen lactosa. La fermentación de la leche y la elaboración de queso responden a la necesidad de conservar este alimento sin que se deteriore, esto más particularmente en los países calurosos, y/o a la mayor facilidad de transporte del queso comparado con la leche líquida. Esto explica que poblaciones nómadas de Asia (mongoles) que consumían queso o leche fermentada espesa como el Koumys (en base a leche de yegua o de camella) y no leche, no hayan tenido una capacidad elevada de digerirla lactosa en la edad adulta [12]. Al contrario, las poblaciones norteeuropeas que consumían más leche que queso (tal vez porque el clima es más frío y no se necesitaba fermentar la leche para conservarla) son principalmente lactasa persistente. Existen, sin embargo, excepciones como los lapones del nor-

te de Escandinavia que crían renos y consumen su leche, pero que tienen una baja prevalencia de LP. Es posible que este hallazgo se deba al hecho que la leche de este animal es pobre en lactosa (2,9 g/100ml).

Otra hipótesis sugiere que, en los individuos que viven en latitudes donde la radiación solar es limitada gran parte del año (como Escandinavia) y tienen mayor riesgo de deficiencia de vitamina D y raquitismo, la lactosa y la vitamina D de la leche promueven la absorción de calcio [18], reduciendo el riesgo de esta patología.

Finalmente, la tercera hipótesis afirma que, en ambientes calurosos y áridos como el Medio-Oriente y África, los individuos capaces de digerir la lactosa tienen mayor capacidad de rehidratación cuando toman leche [19]. Esto se debería a que la glucosa y galactosa liberados por la lactasa desde la lactosa, estimulan la re-

absorción intestinal de sodio y de agua mediante el co-transportador glucosa sodio, SGLT-1. Los grupos de pastores LP que habitan estas zonas como los beduinos y los tuaregs tendrían por lo tanto un menor riesgo de deshidratación respecto a los individuos hipolactásicos.

Para determinar cuál de estas 3 hipótesis corresponde mejor a la realidad, se estudiaron 62 poblaciones para las cuales había datos disponibles sobre práctica de pastoreo, niveles de exposición a radiación solar y aridez del ambiente, y controlando además por factores contundentes como la existencia de relaciones filogenéticas entre dichas poblaciones [12]. De acuerdo con los resultados obtenidos, la hipótesis histórico-cultural sería la más adecuada para explicar la persistencia de la lactasa en la edad adulta. La persistencia de la lactasa es considerada como un ejemplo tipo de la co-evolución gen-cultura.

Hipótesis		Ventaja
Teoría histórico-cultural	→ Adaptación a miles de años de pastoreo y consumo de leche.	Individuos capaces de digerir la lactosa se ven beneficiados de la proteína de alta calidad, calcio altamente disponible, vitaminas y energía presente en la leche.
<i>Hipótesis más adecuada para explicar la persistencia de la lactasa</i>		
Teoría radiación solar limitada	→ En Escandinavia, por la limitada radiación solar, la población tiene mayor riesgo de sufrir déficit de vitamina D y raquitismo.	La lactosa y la vitamina D promueven la absorción de calcio. Los individuos capaces de digerir la lactosa tienen menor riesgo de raquitismo.
Teoría ambientes calurosos	→ La glucosa y galactosa estimulan la reabsorción intestinal de sodio y agua a través de SGLT-1	Los individuos capaces de digerir la lactosa tienen menor riesgo de deshidratación en lugares como Medio Oriente y África.

Figura 3. Hipótesis que explican la persistencia de la lactasa en la edad adulta.

5. La persistencia de la lactasa como un ejemplo de convergencia evolutiva

En 2002 fue identificada en una familia finlandesa la primera mutación asociada con el

fenotipo LP [20]. Esta mutación puntual (polimorfismo de base única) -13.910:C>T no afecta directamente el gen de la lactasa sino que está ubicada 14kb río arriba del gen de la lactasa, en el intrón 13 del gen MCM6. A esta zona se une

el factor de transcripción Oct-8 que determina la transcripción del gen de la lactasa. En los sujetos hipolactásicos ocurre una acumulación de cambios epigenéticos que resultan en la metilación de los residuos citosina de esta zona del ADN y en la inhibición progresiva de la unión de Oct-8 y la transcripción de la lactasa [21]. En los sujetos LP, la presencia de la mutación previene los cambios epigenéticos, permitiendo que la lactasa se siga produciendo en la edad adulta. Además de su predominancia en la población europea, esta mutación ha sido observada en poblaciones de Rusia, Pakistán, Irán, Asia Central, India y en ciertas poblaciones de África del Norte, Central y del Este. Cabe destacar que las mutaciones son más heterogéneas en África de Este (Sudán, Etiopía, Kenia, Tanzania) y Medio Oriente (-13.907:C>G; -13.915:T>G; -14.009:T>G; y -14.010:G>C), pero están todas presentes en la misma zona del ADN y resultando en la misma persistencia de la lactasa) [22]. La persistencia de la lactasa es, por lo tanto, un ejemplo de convergencia evolutiva: distintas variantes genéticas que producen el mismo cambio fenotípico surgen en forma concomitante en múltiples poblaciones que adoptaron prácticas de ordeño y de consumo de leche en distintas zonas geográficas del mundo. Algunas poblaciones de África como los Hazdas de Tanzania y los Wolofs de Senegal presentan una alta prevalencia de LP, aunque no se haya podido encontrar (aún) mutaciones asociadas.

6. Factores determinantes de presión selectiva

En genética de las poblaciones, se entiende como “adecuación biológica” o fitness (W) el éxito reproductivo relativo de un genotipo comparado con otros genotipos en una población determinada (W varía entre 0 a 1) y como “coeficiente de selección” (s) la intensidad relativa de selección contra un genotipo (con $s=1-W$). Basándose en la prevalencia del carácter LP en

el Neolítico ($\sim 0,001\%$), se ha estimado que un coeficiente de selección $>4\%$ podía explicar el aumento de esta prevalencia a su nivel actual en la población europea ($\sim 0,5$) en un periodo de 7 a 9.000 años correspondiente a ~ 290 generaciones [23]. La intensidad de la selección natural de los sujetos LP es una de las más elevadas conocidas en el genoma humano. Significa un aumento $>4\%$ de la progenie de los individuos portadores del rasgo genético de persistencia de la lactasa. Estos resultados están apoyados por un estudio reciente en criadores de cabras de la Región de Coquimbo en Chile, una zona de pastoreo reciente (400-500 años). Se reporta que 40% de estos criadores eran lactasa persistente, pero que todos consumían leche en cantidades similares, independiente de su estado LP/hipolactásico [24]. Sin embargo, el consumo de leche era significativamente asociado con el índice de masa corporal (IMC) solo en los individuos LP de sexo masculino, sugiriendo que estos obtendrían más beneficios nutricionales de la leche que aquellos hipolactásicos. Cabe destacar que, en este estudio, los individuos con mayor IMC eran más fértiles (es decir, con mayor progenie). Del punto de vista evolutivo, este efecto del consumo de leche sobre el IMC es considerado como protector, pues los individuos con mayor IMC son más resistentes al impacto de episodios de hambruna y tienen menor mortalidad.

7. La adaptación de la microbiota en los sujetos hipolactásicos

A pesar de que el consumo de leche puede inducir efectos digestivos adversos en el individuo hipolactásico, la mayoría de ellos tolera una cierta cantidad de leche diaria sin presentar síntomas. En estas personas, la lactosa puede ser considerada como una fibra dietaria que no es digestible en el intestino delgado y es fermentada por la microbiota en el colon. La microbiota de los hipolactásicos es diferente de la de los LP, en

particular por su mayor abundancia de *Bifidobacterium* spp., que son considerados como beneficiosas para la salud (efecto prebiótico). Se ha reportado, además, que la lactosa estimula la inmunidad innata en las células del colon. Como la lactasa intestinal no es inducible por su sustrato en el ser humano, se ha propuesto que la tolerancia que desarrollan los sujetos hipolactásicos frente a este azúcar se debe a la adaptación de la microbiota a la llegada de este disacárido, que se traduce en una menor producción de gases responsables del dolor y distensión abdominal [25].

8. El fenotipo LP como una adaptación al menor consumo de polifenoles dietarios

Se sabe que nuestros ancestros cazadores recolectores, antes del Neolítico, consumían una cantidad y variedad de vegetales 5 a 10 veces mayor a la consumida por el hombre moderno, con aportes también considerablemente mayores de fibras y polifenoles dietarios [26]. A partir del Neolítico, la sedentarización y la domesticación de las plantas se traduce en una reducción paulatina de la variedad y cantidad de plantas consumidas, así como de las fibras y polifenoles dietarios. Los polifenoles son metabolitos secundarios de las plantas que se encuentran principalmente en formas glicosiladas, lo cual disminuye su absorción intestinal. Considerando que la lactasa intestinal también tiene la capacidad de hidrolizar los polifenoles, las personas LP tienen por lo tanto mayor absorción intestinal de polifenoles. Este fenómeno podría traducir una adaptación de los individuos LP al menor consumo de polifenoles a partir del Neolítico. Los sujetos hipolactásicos, por lo tanto, podrían ser más sensibles al bajo consumo de frutas y verduras que actualmente prevalece en la población.

9. Conclusión

El origen del consumo humano de leche se remonta al Neolítico, con la domesticación de mamíferos y el desarrollo del pastoreo y prácticas de ordeño que nacieron en el Medio Oriente y luego se expandieron al resto del mundo. La aparición de mutaciones puntuales en el ADN de los individuos consumidores de leche en esta época les permitió mantener una alta capacidad de digestión de la lactosa en la edad adulta. Estas mutaciones dominantes se transmitieron en forma eficiente a través de las generaciones de tal forma que en la actualidad un tercio de la población mundial es lactasa persistente. La eficiencia en la transmisión de este fenotipo ilustra la presión selectiva positiva que ejerce el consumo de leche, mediante su excelente aporte de macro- y micronutrientes, que favorecieron a los consumidores (mayor IMC y resistencia a las hambrunas, mayor fertilidad), frente a los no consumidores.

Referencias

1. Lazaridis I. The evolutionary history of human populations in Europe. *Curr. Opin. Genet. Dev.* 2018;53:21-27.
2. MacHugh D.E. y cols. Taming the past: ancient DNA and the study of animal domestication. *Annu. Rev. Anim. Biosci.* 2017;5:329-51.
3. Greenfield H.J. The Secondary Products Revolution: the past, the present and the future. *World Archaeol.* 2010;42:29-54.
4. Gade DW. The Andes as a dairyless civilization: llamas and alpacas as un milked animals. In "Nature and culture in the Andes". The University of Wisconsin Press 1999 Ch. 5, p 102-117.
5. Gerbault P. y cols. How long have adult humans been consuming milk? *IUBMB Life* 2013;65:983-90.
6. Craig O. y cols. Detecting milk proteins in ancient pots. *Nature* 2000;408,312.
7. Dudd S.N. y Evershed R.P. Direct demonstration of milk as an element of archaeological economies. *Science.* 1998;282:1478-1481.

8. Warinner C. y cols. Direct evidence of milk consumption from ancient human dental calculus. *Sci. Rep.* 2014;4:7104.
9. Salque M. y cols. Earliest evidence for cheese making in the sixth millennium BC in northern Europe. *Nature.* 2013;493:522-5.
10. Villa P. y cols. A Milk and ochre paint mixture used 49,000 years ago at Sibudu, South Africa. *PLoS One.* 2015;10:e0131273.
11. Misselwitz B. y cols. Update on lactose malabsorption and intolerance: pathogenesis, diagnosis and clinical management. *Gut* 2019;68:2080-91.
12. Holden C. y Mace R. Phylogenetic analysis of the evolution of lactose digestion in adults. *Hum. Biol.* 1997;69:605-28.
13. Ho M.W. y cols. Lactase polymorphism in adult British natives: estimating allele frequencies by enzyme assays in autopsy samples. *Am. J. Hum. Genet.* 1982;34:650-7.
14. Flatz G. Genetics of lactose digestion in humans. *Adv. Hum. Genet.* 1987;16:1-77.
15. McCracken R.D. Lactase deficiency: An example of dietary evolution. *Curr. Anthropol.* 1971;12:479-500.
16. Simoons F.J. Primary adult lactose intolerance and the milking habit: A problem in biological and cultural interrelations. II. A culture historical hypothesis. *Am. J. Dig. Dis.* 1970;15:695-710.
17. Simoons F.J. The geographic hypothesis and lactose malabsorption. A weighing of the evidence. *Am. J. Dig. Dis.* 1978;23:963-80.
18. Flatz G. y Rotthauwe H.W. Lactose nutrition and natural selection. *Lancet* 1973;2:76-7.
19. Cook G.C. y Al-Torki M.T. High intestinal lactase concentrations in adult Arabs in Saudi Arabia. *Br. Med. J.* 1975;3:135-6.
20. Enattah N.S. y cols. Identification of a variant associated with adult-type hypolactasia. *Nat. Genet.* 2002;30:233-7
21. Labrie V. y cols. Lactase nonpersistence is directed by DNA-variation-dependent epigenetic aging. *Nat. Struct. Mol. Biol.* 2016;23:566-73.
22. Ségurel L. y Bon C. On the Evolution of Lactase Persistence in Humans. *Annu. Rev. Genomics Hum. Genet.* 2017;18:297-319.
23. Bodmer WF, Cavalli-Sforza LL. *Genetics, Evolution, and Man.* 1976. San Francisco, CA: WH Freeman.
24. Montalva N. y cols. Adaptation to milking agropastoralism in Chilean goat herders and nutritional benefit of lactase persistence. *Ann. Hum. Genet.* 2019;83:11-22.
25. Forsgård RA. Lactose digestion in humans: intestinal lactase appears to be constitutive whereas the colonic microbiome is adaptable. *Am. J. Clin. Nutr.* 2019;110:273-9.
26. Eaton SB. The ancestral human diet: what was it and should it be a paradigm for contemporary nutrition? *Proc. Nutr. Soc.* 2006;65:1-6.