



HIGEIA@
ISSN - 2525-5827

REVISTA CIENTÍFICA DAS FACULDADES
DE MEDICINA, ENFERMAGEM, ODONTOLOGIA,
VETERINÁRIA E EDUCAÇÃO FÍSICA.



INTOLERÂNCIA À LACTOSE: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.

Diogo Galindo Decker¹

Giulia Francis Delgado dos Santos¹

Gustavo Garcia Rett¹

Marcela Lourenço Alves¹

Maria Eduarda Oliveira Onuki¹

Tatiana de Sousa Lima¹

Christiane Nicolau Coimbra²

Eliane Marta Quinones²

Ricardo Diniz²

Nayara Cavalcanti Ares²

Paulo Maccagnan²

1 Acadêmico do curso de Medicina, Universidade Metropolitana de Santos (UNIMES).

2 Docente do curso de medicina, Universidade Metropolitana de Santos (UNIMES).

Resumo

Introdução: A intolerância à lactose (IL) é definida como incapacidade de hidrolisar a lactose, principal carboidrato encontrado no leite e derivados, por ação reduzida ou ausente da enzima lactase. Tal condição tem alta prevalência na população geral e resulta em diferentes manifestações gastrointestinais como diarreia e dores abdominais. O diagnóstico varia desde testes simples até testes genéticos específicos. O tratamento tem por finalidade a redução desses sintomas e a melhora da qualidade de vida do paciente por meio de alternativas dietéticas. **Objetivo:** O estudo teve como objetivo revisar fontes de evidências sobre intolerância à lactose, suas repercussões clínicas e tratamento. **Metodologia:** Foi realizada uma revisão de literatura sobre o tema através da base de dados do PubMed e selecionado artigos mais relevantes de acordo com os objetivos do estudo. **Considerações finais:** A intolerância à lactose é uma condição altamente prevalente e a tendência é que os números aumentem cada vez mais, reduzindo a qualidade de vida dos indivíduos intolerantes. Felizmente, atualmente existem diversas formas de manejo terapêutico dessa condição, através de medidas alimentares.

Palavras-chave: intolerância à lactose, lactase, manifestações gastrointestinais.



LACTOSE INTOLERANCE: A LITERATURE REVIEW

Abstract:

Introduction: Lactose intolerance (LI) is defined as the inability to hydrolyze lactose, the main carbohydrate found in milk and dairy products, due to the reduced or absent activity of the enzyme lactase. Such a condition has a high prevalence in the general population and results in different gastrointestinal manifestations such as diarrhea and abdominal pain. Diagnosis ranges from simple tests to specific genetic tests. Treatment aims to reduce these symptoms and improve the patient's quality of life through dietary alternatives. **Objective:** The study aimed to review sources of evidence on lactose intolerance, its clinical repercussions and treatment. **Methodology:** A literature review on the subject was performed using the PubMed database and the most relevant articles were selected according to the study objectives. **Final Considerations:** Lactose intolerance is a highly prevalent condition and the trend is for the numbers to increase more and more, reducing the quality of life of intolerant individuals. Fortunately, there are currently several ways of therapeutic management of this condition, through dietary measures.

Keywords: lactose intolerance, lactase, gastrointestinal manifestations.

INTRODUÇÃO

A intolerância à lactose (IL) é uma condição causada pela falha em expressar adequadamente a enzima que hidrolisa a lactose, que é a principal fonte de carboidratos do leite, em galactose e glicose no intestino delgado, causando sintomas mal absorptivos, como dor abdominal, inchaço e diarreia. A gravidade dos sintomas depende de fatores, como a concentração de lactase intestinal e a sensibilidade individual aos sintomas.^{1,2}

A prevalência de IL estimada mundialmente é de 65%, porém é variada, sendo de 70% em asiáticos, e de quase 100% em africanos. Nos Estados Unidos, ela ocorre em 15% dos brancos e em 80% dos afro-americanos.² Há três genótipos, devido a diferentes polimorfismos, para a atividade da enzima lactase: homocigoto para lactase persistente (LP), homocigoto para lactase não-persistente (LNP), que é o mais comum, e heterocigotos.³

A lactose não digerida no intestino delgado sofre fermentação, o que leva ao aumento da carga osmótica intestinal, excedendo a capacidade de reabsorção. O aparecimento dos sintomas é multifatorial, ou seja, depende de fatores extrínsecos, como a quantidade de lactose ingerida, e intrínsecos, tais como a expressão da lactase na borda em escova do



intestino, e histórico de distúrbios gastrointestinais.¹ A má absorção de lactose (LM), ocorre quando a lactose não digerida passa sem ser absorvida pelo intestino. Assim, quando há sintomas relacionados, chama-se intolerância à lactose.⁴

A IL pode ser classificada em quatro diferentes fenótipos: deficiência primária de lactose (hipolactasia), que aparece em adultos; deficiência congênita de lactose, em crianças; deficiência secundária de lactose, ou adquirida; e deficiência de lactase no desenvolvimento, que ocorre em recém-nascidos pré-termo.⁵

Atualmente, há diversos métodos diagnósticos para a IL, como os testes genéticos, que procuram identificar os polimorfismos LCT-13910C>T e LCT-22018G>A, o de tolerância a lactose, onde é administrada 50 gramas de lactose, e analisa-se a elevação da glicemia, e o teste respiratório de hidrogênio expirado, que é o mais utilizado.²

O tratamento para a intolerância à lactose consiste na prevenção dos sintomas gastrointestinais, ao reduzir ou eliminar a lactose da dieta, ou a repor através de medicamentos. Recomenda-se, que os pacientes com IL consumam alimentos naturalmente livres de lactose, como os provenientes de soja, ou produtos com pouca lactose.⁶

OBJETIVOS

A revisão de literatura presente teve por objetivo reunir os artigos mais relevantes sobre intolerância à lactose, suas repercussões clínicas e manejo terapêutico.

MÉTODOS

O estudo é uma revisão de literatura, utilizando métodos livres de busca através da base de dados PubMed desde o ano de 2013 até os dias atuais. Foram encontrados 386 artigos científicos a partir das palavras-chave determinadas e selecionados os mais relevantes de acordo com a leitura de títulos e resumos. Os artigos elegíveis foram avaliados em texto completo e classificados como incluídos e excluídos da pesquisa.

DESENVOLVIMENTO

Atualmente, o leite é um dos alimentos mais presentes na dieta do ser humano, seja direta ou indiretamente, através de queijos, iogurtes, manteiga e entre. Em sua composição estão presentes os principais macronutrientes: proteínas, gorduras e carboidratos, além de ser fontes de cálcio, potássio, fósforo, riboflavina, magnésio, zinco e vitaminas lipo e



hidrossolúveis, sendo importante para crianças, adolescentes e adultos.⁷ Entretanto, apenas 35% da população mundial acima de 7 ou 8 anos pode digerir lactose sem repercussões indesejáveis e, há aproximadamente 7.500 anos, essa porcentagem era ainda menor.⁸

Acredita-se que os produtos lácteos foram incorporados à dieta humana por volta de 10.000-5.000 a.C., a partir da domesticação de animais produtores de leite, como vacas, ovelhas e cabras, além de iaques, cavalos, búfalos e camelos.⁹ No entanto, no início da atividade pecuária, apenas as crianças produziam a lactase - pois tal enzima atinge atividade máxima durante o período perinatal que é seguida por uma notável depressão ou mesmo desaparecimento na vida adulta.^{7,8} Nesse sentido, iniciou-se o desenvolvimento de técnicas de fermentação do leite para tornar os níveis de lactose inferiores e mais toleráveis para os adultos, surgindo assim os queijos e os iogurtes.^{8,9}

Porém, milhares de anos depois, na Europa, surgiu uma das mutações mais importantes para a história do homem moderno, que afetou o gene autossômico dominante localizado no cromossoma 2⁷, levando ao aparecimento do alelo *lactase persistence* (LP ou LACP) resultando na produção da enzima lactase durante toda a vida e, conseqüentemente, na maior utilização do leite como fonte de nutrientes após a infância.^{7,8}

Dessa maneira, os povos lactase resistente conseguiram ter melhor saúde, adquirir maior vigor físico, maior capacidade de multiplicação e maior disposição para defender suas famílias contra outros agressores, além de conquistar outras regiões, espalhando sua genética através da Europa e do globo.⁷

Entretanto é importante ter em mente que grande parte das pessoas não é capaz de digerir lactose (prevalência de 65% mundialmente, sendo de 70% em asiáticos, e de quase 100% em africanos²), uma vez que a persistência da lactase está diretamente relacionada com a disseminação da população europeia em suas antigas colônias, sendo prevalente nas Américas e Austrália.⁷

Sendo assim, fica evidente que a incapacidade de ingerir alimentos lácteos é um assunto de extrema importância, uma vez que apenas grupos étnicos descendentes dos antigos povos europeus com mutação no alelo LP tem a capacidade de ingerir leite e seus derivados sem sofrer qualquer manifestação desfavorável no organismo.^{7,8}

Lactose

A lactose é um dissacarídeo composto pela união da molécula de glicose e galactose. É o principal carboidrato encontrado no leite, que tem um papel importante no fornecimento de energia, sendo a única fonte alimentar de galactose. Ademais, além de ser essencial para



a síntese de diversas moléculas, a lactose favorece a absorção de cálcio, magnésio, além de atuar na absorção e retenção de zinco.¹⁰

O processo digestivo da lactose se dá por meio da ação da enzima lactase-florizina hidrolase (LPH), sendo absorvido na borda em escova do intestino delgado.¹¹ Essa enzima é uma β -D-galactosidase encontrada na superfície dos enterócitos, principalmente na região do jejuno. Após a hidrólise, seus monossacarídeos são transportados para a geração de energia e formação de outros componentes¹² como exemplificado na Figura 1.

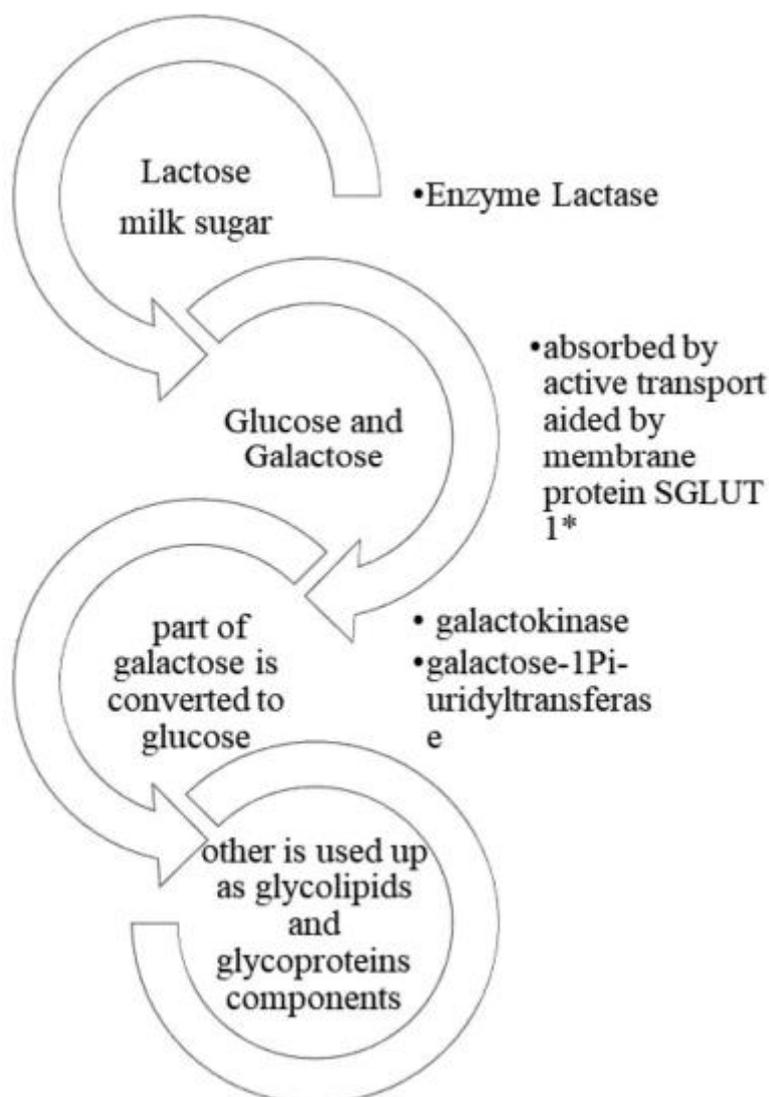


Figura 1 - Processo digestivo da lactose.¹²

Além disso, a lactose tem efeito modelador no intestino já que a hidrólise causa reidratação devido à absorção de água e sódio.¹⁰

Alguns estudos apontam que a lactase intestinal faz picos de atividade durante o nascimento, sendo esses picos, reduzidos progressivamente após o desmame. Entretanto, esses picos podem persistir em alguns indivíduos. Por fim, a deficiência da lactase resulta em intolerância à lactose, podendo ser classificada em: IL congênita e IL primária ou secundária de início tardio, sendo a IL primária do tipo tardio ou “tipo adulto” a mais prevalente na população.¹³

Intolerância à lactose

A má absorção da lactose pode ser considerada uma pré-condição necessária para desenvolver IL, mesmo que o indivíduo com má absorção não apresente sintomas característicos. Entretanto, a má absorção vem sendo relacionada a diversas condições gastrointestinais como: doença celíaca, doença inflamatória intestinal, síndrome do intestino irritável, hipotireoidismo e redução de massa óssea.¹¹

O termo “intolerância à lactose” foi, então, definido, pelo surgimento de sintomas gastrointestinais após a ingestão de produtos compostos por lactose. Dentre os sintomas, observa-se: diarreia, plenitude pós-prandial, eructação, náuseas, distensão, dor e desconforto abdominal.¹⁴

Esses sintomas são decorrentes da falta de hidrólise da lactose, geralmente quando há atividade enzimática menor que 50%, o que resulta em uma ação osmótica intraluminal (dependente da rapidez da digestão e da quantidade do dissacarídeo não digerido) e atrai água para dentro do lúmen, provocando as fezes líquidas.^{11,15} Ao atingir o intestino grosso, sem absorção adequada, a lactose ainda é fermentada pela flora colônica, tanto por bactérias simbiotes benéficas quanto por bactérias produtoras de gases, no qual gera exacerbação dos sintomas gastrointestinais^{10,14}, como apresentado na Figura 2 ¹⁰.

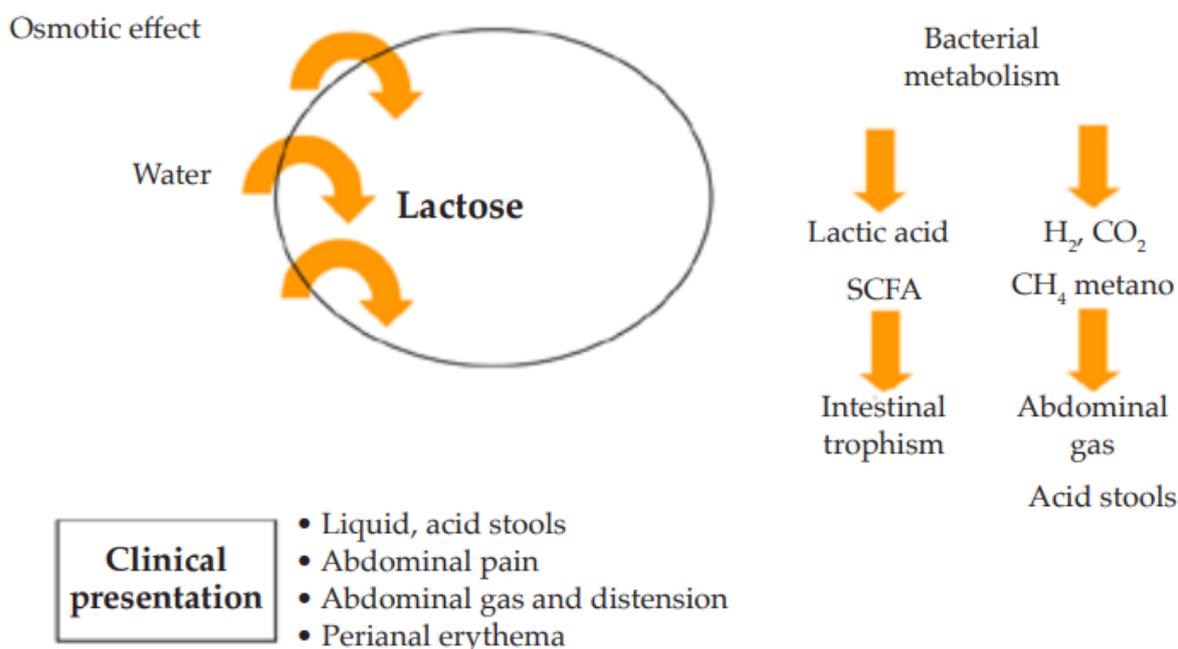


Figura 2 - Fisiopatologia da sintomatologia da intolerância à lactose.¹⁰

Papel da microbiota intestinal

É sabido que a intolerância à lactose está relacionada ao genótipo do hospedeiro, se há ou não a presença do alelo LP.⁸ Entretanto, estudos recentes colocam em pauta uma possível nova relação entre a intolerância e a microbiota do indivíduo.¹⁷

É fato que os animais convivem em simbiose com muitas bactérias que desempenham funções benéficas ao hospedeiro, desde melhorar a digestão, como nas cabras, que podem se alimentar de leucena, uma espécie leguminosa, quando abrigam bactérias capazes de degradar 3,4-DHP, e até a proteção contra diversos patógenos. Já nos seres humanos, foi observada forte presença de *bifidobacterium* em indivíduos sem persistência de lactase, mas que consumiam lactose. Como esse gênero de bactérias utiliza esse dissacarídeo como fonte nutricional, acredita-se que ocorra uma seleção natural que leva a abundância dessas bactérias no hospedeiro, gerando no mesmo um certo grau de tolerância, ainda que genotipicamente, seja lactase não persistente. Porém, a natureza exata entre essa associação ainda requer confirmação experimental.¹⁶

Além disso, um estudo coorte decidiu observar a presença de sintomas gastrointestinais nesse grupo de indivíduos. No estudo, o grupo precisou classificar (de 1 a 5) seu nível diário de sintomas, entre eles: “desconforto abdominal”, “inchaço”, “eructações”, “dor abdominal”, “flatulência” e “náusea” e, ao final, foi identificado uma relação positiva entre



a abundância de *bifidobacterium* e o escore total de queixas gastrointestinais. Dentre as queixas, houve predominância de dor abdominal, desconforto e inchaço. Esses resultados podem fornecer evidências de que a presença elevada de bactérias fermentadoras de lactose deve estar relacionada com sintomas gastrointestinais.¹⁷

Classificação da intolerância à lactose

A hipolactasia congênita é uma condição mais rara, decorrendo de um único distúrbio autossômico recessivo, podendo ser caracterizada pela dificuldade de crescimento associada a diarreia grave, meteorismo intestinal e desnutrição desde o primeiro contato com o leite.^{11,18} Nestes casos, não há ou há atividade muito reduzida da enzima desde o nascimento.¹² É importante diferenciar essa doença da intolerância à lactose do desenvolvimento, observada em bebês prematuros. Nesses casos, o recém-nascido apresenta atraso no desenvolvimento dos enterócitos que produzem lactase no intestino delgado durante o terceiro trimestre.¹⁸

A hipolactasia primária ou “tipo adulto”, por sua vez, está presente em 70% da população adulta global com distribuição variada devido a etnia. É resultado direto do declínio fisiológico e progressivo da atividade da lactase na borda da escova intestinal, à medida que a criança começa a introduzir outros alimentos na dieta e substituir o leite.^{11,18} O aparecimento da doença se dá, comumente, entre os 5 e 7 anos de idade, tendo seu efeito máximo aos 30 anos.¹²

Já a hipolactasia secundária é definida como deficiência transitória da lactase devido a outras condições que acometem, principalmente, as vilosidades intestinais como: doença de Crohn, gastroenterite aguda, doença celíaca e entre outras. Ou seja, qualquer condição que cause agressão ao intestino delgado, pode diminuir a atividade da enzima. A abordagem terapêutica é baseada no tratamento da causa primária do problema, porém, a restauração dos níveis normais de lactase e a melhora do quadro clínico podem demorar a aparecer.¹⁸

A alergia ao leite de vaca causa uma enteropatia grave e por consequência, reduz os níveis de lactase, levando ao desenvolvimento da IL. Enquanto a intolerância à lactose é uma reação metabólica, a alergia à lactose é uma reação imunomediada vista nos primeiros anos de vida do paciente. Devido ao quadro clínico muito semelhante, muitas vezes, o diagnóstico pode ser errôneo.¹⁸

Testes diagnósticos de má absorção e intolerância à lactose



Existem diferentes testes disponíveis para investigar má absorção e intolerância à lactose. Dentre eles se destacam: teste de respiração de hidrogênio, teste de tolerância à lactose, atividade da lactose duodenal, teste de gaxilose, e os testes genéticos.¹

Atualmente, a metodologia padrão-ouro para determinação da IL é o teste respiratório de hidrogênio associado ao teste genético que avalia o polimorfismo no gene que codifica a lactase.⁴

O teste mais utilizado é o respiratório do hidrogênio, com especificidade variando de 69 a 100% e sensibilidade de 70 a 100%.¹³ É realizado através da ingestão lactose em doses que variam de 20 a 50 mg e a cada 15 ou 30 minutos, coleta-se o ar expirado para iniciar a medição de gás hidrogênio e metano por um sensor eletroquímico ou um cromatógrafo a gás. Valores acima de 20 partes por milhão denotam que carboidratos não absorvidos foram fermentados por bactérias intestinais.¹²

O método se mostra confirmatório, uma vez que a única fonte de H₂ e CH₄ é pelo metabolismo bacteriano de carboidratos mal digeridos, visto que esses gases, quando acumulados no intestino, correm pela corrente sanguínea e são transportados para os pulmões, onde serão excretados.¹³

Outro teste utilizado é o teste oral de tolerância à glicose, em que é administrado solução de lactose via oral e colhido amostras de sangue ao longo do tempo. A falha em elevar a glicemia de 1,1 a 1,4 mmol/L sugere má digestão da lactose.¹²

Os testes genéticos aplicam PCR em tempo real ou sequenciamento de DNA extraído de sangue venoso ou amostra de swab bucal e são mais apropriados em estudos epidemiológicos.¹ Entretanto, caso o paciente tenha algum polimorfismo predisponente para a condição, não é um determinante para o desenvolvimento da intolerância à lactose.¹⁵ Pode ser baseado no polimorfismo C/T-13910, para complementar um teste respiratório.¹²

Tratamento

O tratamento da intolerância à lactose é baseado na redução da lactose na dieta até que os sintomas desapareçam, entretanto, a eliminação completa desse carboidrato pode resultar em perda de nutrientes essenciais, principalmente o cálcio.⁴ Estudos indicam que os pacientes são capazes de tolerar de 12 a 15 gramas de lactose por dia, portanto, evitar todos os lácteos não é mais recomendado. Assim, o manejo principal se dá em restringir a lactose com a inclusão de alguns produtos lácteos na dieta, visando alcançar seus nutrientes.¹⁴

Uma opção para o consumo de produtos lácteos é o uso da enzima exógena antes ou durante as refeições. Essas enzimas são derivadas de fungos e leveduras e mostram-se

eficientes em reduzir os sintomas gastrointestinais, auxiliando no processo digestivo da lactose.¹⁴

Outra forma, muito disseminada nos dias atuais, é o uso de produtos substitutos não lácteos. Esses são derivados, principalmente de plantas como: soja, arroz, cânhamo, aveia, coco, amêndoas e outras nozes, podendo ser fortificado com vitaminas e minerais ou não.¹⁴ Tais bebidas à base de plantas, quando fortificadas, são capazes de fornecer nutrição necessária correspondente ao leite lácteo.¹²

Os prebióticos podem ser úteis para a melhora dos sintomas. São oligossacarídeos não digeríveis: frutanos e galactanas. Atuam no crescimento e na proliferação da flora bacteriana que fermenta a lactose, causando os sintomas.¹⁵ Alguns estudos relatam que a ingestão regular de prebióticos galacto-oligossacarídeos demonstram melhora dos sintomas e da resposta no teste do hidrogênio, pois acabam modificando a flora bacteriana intestinal.^{14,15}

Os probióticos são microrganismos vivos que, quando administrados, podem conferir efeitos benéficos à saúde do consumidor. Dentre eles, as bactérias compostas de β -D-galactosidase podem auxiliar na digestão do excesso de lactose intestinal, evitando os sintomas da IL. Ademais, agem na melhora do sistema imunológico e são capazes de reduzir o colesterol sérico, melhorando a qualidade de vida. Esses benefícios se devem ao fato dos probióticos terem diversos mecanismos de ação, como aumentar a capacidade hidrolítica da flora intestinal, agem como antagonistas das bactérias produtoras de gases, regulam a permeabilidade da mucosa intestinal e mantêm níveis baixos de ácidos graxos de cadeia curta no intestino, que são implicados na gênese da dor abdominal e diarreia.¹⁵ Estudos com *L. casei* Shirota e Bifidobactérias demonstram redução da sintomatologia já a curto prazo e mesmo após o uso ser interrompido. Por fim, apesar das evidências serem variadas, acredita-se que haja um benefício geral positivo no uso de probióticos em casos de IL.¹⁴

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A intolerância à lactose é uma condição muito prevalente na população geral e tende a aumentar cada vez mais com o decorrer do tempo. A não absorção da lactose às custas de uma reação enzimática inadequada, resulta em manifestações gastrointestinais indesejadas que reduzem a qualidade de vida do indivíduo intolerante. O tratamento se baseia na redução do consumo de produtos que contém lactose e estratégias dietéticas com uso de enzimas, substitutos não lácteos e administração de microrganismos vivos benéficos. Assim, torna-se

indispensável a exigência de uma melhor rotulagem de produtos que deixem em evidência o teor original de lactose.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Misselwitz B, Butter M, Verbeke K, Fox MR. Update on lactose malabsorption and intolerance: pathogenesis, diagnosis and clinical management. *Gut*. 2019 Nov;68(11):2080-2091. doi: 10.1136/gutjnl-2019-318404.
2. American Association of Neurological Surgeons; American Society of Neuroradiology; Cardiovascular and Interventional Radiology Society of Europe, et al. Multisociety Consensus Quality Improvement Revised Consensus Statement for Endovascular Therapy of Acute Ischemic Stroke. *Int J Stroke*. 2018 Aug;13(6):612-632. doi: 10.1177/1747493018778713.
3. Bayless TM, Brown E, Paige DM. Lactase Non-persistence and Lactose Intolerance. *Curr Gastroenterol Rep*. 2017 May;19(5):23-34. doi: 10.1007/s11894-017-0558-9.
4. Facioni MS, Raspini B, Pivari F, Dogliotti E, Cena H. Nutritional management of lactose intolerance: the importance of diet and food labelling. *J Transl Med*. 2020 Jun 26;18(1):260-9. doi: 10.1186/s12967-020-02429-2.
5. Amiri M, Diekmann L, von Köckritz-Blickwede M, Naim HY. The Diverse Forms of Lactose Intolerance and the Putative Linkage to Several Cancers. *Nutrients*. 2015 Aug 28;7(9):7209-30. doi: 10.3390/nu7095332.
6. Porzi M, Burton-Pimentel KJ, Walther B, Vergères G. Development of Personalized Nutrition: Applications in Lactose Intolerance Diagnosis and Management. *Nutrients*. 2021 Apr 29;13(5):1503-25. doi: 10.3390/nu13051503.
7. Instituto de Gastroenterologia de São Paulo. *Intolerância à Lactose: História, Genética, Ciência e Prática Clínica*. 2014.
8. Curry A. Archaeology: The milk revolution. *Nature*. 2013;500(7460):20-2.
9. Fisberg M, Machado R. History of yogurt and current patterns of consumption. *Nutr Rev*. 2015;73 Suppl 1:4-7.
10. Toca MDC, Fernández A, Orsi M, Tabacco O, Vinderola G. Lactose intolerance: myths and facts. An update. *Arch Argent Pediatr*. 2022;120(1):59-66.
11. Usai-Satta P, Lai M, Oppia F. Lactose Malabsorption and Presumed Related Disorders: A Review of Current Evidence. *Nutrients*. 2022;14(3):584-91.
12. Katoch GK, Nain N, Kaur S, Rasane P. Lactose Intolerance and Its Dietary Management: An Update. *J Am Nutr Assoc*. 2022;41(4):424-34.



HIGEIA@
ISSN - 2525-5827

REVISTA CIENTÍFICA DAS FACULDADES
DE MEDICINA, ENFERMAGEM, ODONTOLOGIA,
VETERINÁRIA E EDUCAÇÃO FÍSICA.



13. De Geyter C, Van de Maele K, Hauser B, Vandenplas Y. Hydrogen and Methane Breath Test in the Diagnosis of Lactose Intolerance. *Nutrients*. 2021;13(9):3261-9.
14. Szilagyi A, Ishayek N. Lactose Intolerance, Dairy Avoidance, and Treatment Options. *Nutrients*. 2018;10(12):1994-24.
15. Catanzaro R, Sciuto M, Marotta F. Lactose intolerance: An update on its pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Nutr Res*. 2021;89:23-34.
16. Goodrich JK, Davenport ER, Clark AG, Ley RE. The Relationship Between the Human Genome and Microbiome Comes into View. *Annu Rev Genet*. 2017;51:413-33.
17. Brandao Gois MF, Sinha T, Spreckels JE, Vich Vila A, Bolte LA, Weersma RK, et al. Role of the gut microbiome in mediating lactose intolerance symptoms. *Gut*. 2022;71(1):215-7.
18. Di Costanzo M, Berni Canani R. Lactose Intolerance: Common Misunderstandings. *Ann Nutr Metab*. 2018;73 Suppl 4:30-7.