

La Métabolomique pour l'évaluation de la consommation, de la traçabilité et des effets métaboliques des produits laitiers : où en est-on ?

Jean-Louis Sébédio, INRA-Université d'Auvergne, UMR 1019, Laboratoire de Nutrition Humaine, Clermont-Ferrand

Les produits laitiers tiennent une place importante dans l'alimentation humaine¹ car ils contribuent aux apports en nombreux nutriments (protéines, calcium, vitamines, etc.). Les études épidémiologiques et d'interventions nutritionnelles menées à ce jour ont permis de montrer dans de nombreux cas, en particulier à partir de méta-analyses récentes, une relation inverse entre la consommation de produits laitiers et la prévalence du syndrome métabolique et des pathologies associées comme le diabète de type 2. Cependant, la majorité des études ont évalué la consommation de produits laitiers à partir d'enquêtes alimentaires, mais des études récentes ont montré que l'outil métabolomique pouvait être une approche alternative. Cette approche qui commence à se développer pour la recherche de biomarqueurs de consommation est aussi en développement pour évaluer la qualité des produits laitiers mais également leurs effets métaboliques.

La métabolomique et ses applications pour l'étude des produits laitiers

La métabolomique est définie comme « la mesure quantitative de la réponse multiparamétrique liée au temps d'un système multicellulaire à des stimuli physiopathologiques² ». Pour une introduction sur la métabolomique et les principales approches, le lecteur pourra se reporter à la revue publiée dans le numéro 114 de Cholé-Doc en 2009³. Les techniques utilisées sont la résonance magnétique nucléaire (RMN), la chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (GC-MS) et la chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse (LC-MS). Depuis cette date, la métabolomique appliquée à la nutrition et aux sciences des aliments a beaucoup progressé, de par l'amélioration des outils, de la robustesse des méthodes développées, des techniques de bioinformatique, statistiques et de modélisation. De plus, des avancées ont été réalisées pour l'identification des métabolites, étape qui malgré tout reste cruciale pour l'interpréta-

tion biologique des données. Elle permet d'étudier les effets des nutriments dans leurs matrices et ainsi de passer à une approche qui n'est plus réductionniste. Nous assistons également à l'intégration des différentes données en « omiques », ce qui permet pour certaines études d'obtenir une vue plus globale des modifications métaboliques observées. Ces progrès sont discutés dans un ouvrage publié fin 2015⁴. Nous avons assisté ces 5-8 dernières années à la création de nombreuses plateformes financées par des fonds privés, des fonds publics ou bien issues d'initiatives entre public et privé, comme c'est le cas aux Pays-Bas par exemple. L'activité de ces plateformes est multiple et concerne la pharmacologie, le domaine végétal, la nutrition et la santé.

Il ne s'agit pas ici de faire une revue exhaustive de la littérature mais de montrer quelques applications de la métabolomique dans le domaine concerné et de discuter les orientations les plus pertinentes pour améliorer les connaissances sur les produits laitiers, leur devenir et leurs effets métaboliques.

numéro
150
MARS - AVRIL
2016

(1) Auestad N, Hurley JS, Fulgoni VL, Schweitzer CM.

Contribution of food groups to energy and nutrient intakes in five developed countries.

Nutrients 2015; 7: 4593-4618.

(2) Nicholson JK, Lindon JC, Holmes E. Metabonomics: understanding the metabolic responses of living systems to pathophysiological stimuli via multivariate statistical analysis of biological NMR spectroscopic data.

Xenobiotica 1999; 1181-1189.

(3) Sébédio JL.

Nutrition et métabolisme.

Cholé-Doc, Cerin (ed), 2009 ; N°114.

(4) Sébédio JL, Brennan L. (eds).

Metabonomics as a tool in Nutrition Research,

Woodhead Publishing, Kidlington, UK, 2015, 242p.

(5) Scano P, Murgia A, Pirisi FM, Caboni P.

A gas chromatography-mass spectrometry-based metabolomic approach for the characterization of goat milk compared with cow milk.

J. Dairy Sci. 2014; 97: 6057-6066.

(6) Pisano MB, Scano P, Murgia A, et al. Metabonomics and microbiological profile of Italian mozzarella cheese produced with buffalo and cow milk.

Food Chem. 2016; 192: 618-624.

(7) Piras C, Marincola FC, Savorani F, et al. A NMR metabolomics study of the ripening process of the Fiore Sardo cheese produced with autochthonous adjunct cultures.

Food Chem. 2013; 141: 2137-2147.

(8) Mazzei P, Piccolo A.

HRMAS-NMR metabolomics to assess quality and traceability of mozzarella cheese from Campania buffalo milk.

Food Chem. 2012; 132: 1620-1627.

(9) Aune D, Norat T, Romundstad P,

Vatten LJ.

Dairy products and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and dose-response meta-analysis of cohort studies.

Am. J. Clin. Nutr. 2013; 98: 1066-1083.

(10) Chen G-C, Szeto IMY, Chen L-H, et al. Dairy products consumption and metabolic syndrome in adults: systematic review and meta-analysis of observational studies.

Scientific reports, DOI: 10.38/srep14606.

(11) Kim Y, Je Y.

Systematic review or meta-analysis. Dairy consumption and risk of metabolic syndrome: a meta-analysis.

DiabeticMedicine DOI: 10.1111/dme.12970.

(12) Manach C, Brennan L, Dragsted LO. Using metabolomics to evaluate food intake: applications in nutritional epidemiology.

Metabonomics as a tool in Nutrition Research, Sébédio JL, Brennan L. (Eds), Woodhead Publishing, Kidlington, UK, 2015; pp. 167-202.

(13) Wolk A, Furuheim M, Vessby B.

Fatty acid composition of adipose tissue and serum lipids are valid biological markers of dairy fat intake in men.

J. Nutr. 2001; 131: 828-833.

(14) Biong AS, Berstad P, Pedersen JI.

Biomarkers for intake of dairy fat and dairy products.

Eur. J. Lipid Sci. Technol. 2006 ; 108 : 827-834.

(15) Sun Q, Ma J, Campos H, Hu FB.

Plasma and erythrocyte biomarkers of dairy fat intake and risk of ischemic heart disease.

Am. J. Clin. Nutr. 2007; 86: 929-937.

(16) Santaren ID, Watkins SM, Liese AD, et al. Serum pentadecanoic acid, a short term marker of dairy food intake, is inversely associated with incident type 2 diabetes and its underlying disorders.

Am. J. Clin. Nutr. 2014; 100: 1532-1540.

Qualité et traçabilité des produits laitiers

Parmi les techniques développées en métabolomique, la RMN (méthode HRMAS) qui permet l'analyse d'échantillons sans extraction préalable et la GC-MS sont actuellement les plus utilisées pour l'étude de la traçabilité des produits laitiers.

Par exemple, il a été montré par GC-MS et analyses statistiques multivariées que la valine et la glycine étaient spécifiques du lait de chèvre, l'acide malique et le talose du lait de vache et l'acide hydroxyglutarique des laits pasteurisés⁵. De plus, la méthode développée permet de déterminer une contamination du lait de chèvre par du lait de vache à hauteur de 5%. La même technique en GC-MS a été utilisée pour caractériser la mozzarella fabriquée avec du lait de bufflonne (BM) et des ferments naturels prélevés sur la production précédente et la mozzarella préparée avec du lait de vache (CM) et des cultures bactériennes commerciales afin de déterminer la relation entre les métabolites du produit fini et la diversité microbienne⁶. La mozzarella fabriquée à partir du lait de bufflonne a une diversité microbienne plus importante comparée au CM et est plus riche en thréonine, sérine, valine et contient de plus faibles quantités d'acide orotique et d'urée. Par contre, la mozzarella CM est plus riche en *Streptococcus thermophilus* et contient des quantités plus importantes de galactose et de phénylalanine.

La RMN du proton couplée à des tests statistiques multivariés est également employée pour suivre l'affinage des fromages et ainsi caractériser les métabolites formés en fonction du type de ferments utilisés au cours de sa fabrication, afin de trouver des profils métaboliques caractéristiques des produits d'appellation d'origine certifiée⁷. Il a ainsi été montré la possibilité d'utiliser cette technique pour l'authentification de produits alimentaires. De plus, l'utilisation de la technique ¹H HRMAS-RMN⁸, qui permet l'analyse du fromage a montré qu'il était possible de caractériser le profil métabolique de la mozzarella –en fonction de l'origine géographique du lait utilisé pour sa production– sans extraction préalable de la matière grasse laitière du produit.

Ces différentes méthodes constituent donc des approches novatrices pour l'authentification et la traçabilité du produit et ainsi la protection des consommateurs.

Biomarqueurs de consommation

De nombreuses études épidémiologiques prospectives et d'interventions nutritionnelles ont été réalisées sur les produits laitiers. Celles-ci ont permis d'étudier en particulier la relation entre la consommation de produits laitiers et la prévalence du syndrome métabolique et des pathologies associées comme le diabète de type 2, et de réaliser des méta-analyses à partir des données obtenues⁹⁻¹¹. Cependant la grande majorité des études réalisées ont évalué la consommation de produits laitiers à partir d'enquêtes alimentaires dont on connaît bien les limites¹². Aussi, il a été envisagé d'utiliser des techniques de métabolomique en particulier une approche ciblée en lipidomique par chromatographie en phase gazeuse pour envisager de trouver des biomarqueurs potentiels de consommation des produits laitiers.

Dès 2001, il a été proposé que deux acides gras, l'acide pentadécanoïque (15:0) et/ou l'acide heptadécanoïque (17:0) du tissu adipeux ou du plasma puissent être considérés comme biomarqueurs potentiels de la consommation de produits laitiers¹³. Ces données ont ensuite été confirmées par quelques auteurs¹⁴⁻¹⁶. Un autre acide gras, le *trans* 16:1n-7 présent dans les produits laitiers a également été utilisé par différentes équipes pour appréhender leur consommation^{15,17}. Des études récentes ont montré une relation positive entre consommation de produits laitiers et taux de *trans* 16:1n-7 dans le plasma^{17,18}. Enfin, une analyse lipidomique utilisant un couplage chromatographie liquide-spectrométrie de masse a permis de montrer que la quantité de certains phospholipides comme les lysophospholipides plasmatiques (LPC 15:0, LPC 17:0, LPC(O) 20:0, et LPC(O) 22:1) était liée au nombre de portions de produits laitiers consommés¹⁹.

Cependant, certains auteurs émettent des réserves quant à l'utilisation en particulier du 15:0, 17:0 et *trans* 16:1n-7 comme potentiels biomarqueurs de produits laitiers²⁰. En effet, les 15:0, 17:0 ne sont

pas uniquement présents en faibles quantités dans les produits laitiers, mais on les retrouve également dans la majorité des matières grasses²¹. De plus, d'après Lankinen et Schwab²², l'utilisation de ces acides gras saturés comme biomarqueurs potentiels ne serait possible que chez les forts consommateurs de produits laitiers ingérant peu d'huile de poisson. De plus, il faut souligner que le rapport 15:0 / 17:0 est de 1:2 dans le plasma alors que celui-ci est de 2:1 dans les produits laitiers, ce qui pourrait suggérer une transformation métabolique²³. Enfin, il semble que le *trans* 16:1n-7 puisse être produit par β oxydation de l'acide vaccénique ou *trans*-18:1n-7 alimentaire²⁴. Il serait donc important de vérifier cette hypothèse en quantifiant la transformation de l'acide vaccénique à l'aide d'un isotope stable.

Pour l'instant, seule l'étude réalisée en lipidomique par LC-MS¹⁹ n'a pas suscité de commentaires. En effet, celle-ci permet d'étudier un plus grand nombre de métabolites par rapport aux études ciblées sur les acides gras. Il me semble qu'il serait maintenant nécessaire d'élargir ces recherches sur les biomarqueurs en utilisant une méthode LC-MS comme celle que nous avons récemment publiée²⁵ ce qui permettrait d'élargir le champ d'investigation à d'autres familles de composés que les lipides.

Effets métaboliques de la consommation de produits laitiers

Pour l'instant, même si la métabolomique appliquée à la nutrition a fait l'objet d'un développement technologique et bioinformatique important, ce qui a entraîné son utilisation pour l'identification de biomarqueurs de prédiction du développement de pathologies, cet outil a été peu utilisé pour évaluer les effets métaboliques de la consommation des lipides et des protéines des produits laitiers²⁰. L'étude par RMN et l'analyse statistique des profils métaboliques des urines et des fèces de 15 volontaires nourris avec 3 régimes iso caloriques (lait demi-écrémé à 1,5% de matière grasse, fromage au lait de vache contenant la même quantité de calcium et un régime témoin) a montré une bonne séparation entre les différents régimes (Fig.1). L'examen des profils RMN indique qu'une consommation de

lait ou de fromage entraîne une diminution de choline et de triméthylamine-N-oxide (TMAO) urinaire, un biomarqueur potentiel de maladie cardiovasculaire, et augmente l'excrétion fécale d'acétate, propionate et de lipides²⁶. La consommation de fromage comparée à celle de lait entraîne une diminution des taux de citrate, créatine et créatinine et une augmentation des métabolites de la microflore (butyrate, hippurate et malonate). Les effets métaboliques observés semblent dépendre du type de produits laitiers consommés. De même, un effet métabolique différent a été observé après consommation de fromage et de beurre, avec des profils métaboliques qui semblent liés à la présence de protéines dans le fromage²⁷. Une étude récemment publiée²⁸ faisant appel à une analyse multiplateforme (métabolomique, transcriptomique) a révélé l'impact des technologies de transformation des matières grasses laitières sur la relation entre composition du produit transformé et l'effet protecteur de l'athérosclérose chez le modèle hamster.

De même, de récentes investigations ont fait l'objet de publications sur les effets métaboliques de la consommation de différentes protéines ou de fractions de protéines de lait²⁹⁻³¹. Par exemple, une étude d'intervention chez des adolescents en surpoids (192 sujets pendant 12 semaines) couplée à une étude du métabolome urinaire et plasmatique par RMN a montré que la caséine augmentait l'excrétion urinaire d'urée alors que les protéines du lactosérum n'avaient pas d'effet³¹. Par contre, les interventions nutritionnelles n'ont pas montré de changement du métabolome plasmatique. Par ailleurs, une approche métabolomique par LC-MS a montré que l'étude du métabolome plasmatique permettait de différencier la consommation de différentes fractions de protéines (mélange de protéines du lactosérum, hydrolysats de protéines du lactosérum, fraction enrichie en α -lactalbumine) chez des sujets obèses mais non diabétiques. En effet, les compositions plasmatiques de 10 acides aminés et leurs dérivés étaient différentes suivant les protéines administrées. De plus, une quantité plus importante de dipeptides cycliques était observée après consommation du régime contenant de l'hydrolysats de protéines du lactosérum, ce qui d'après les auteurs est à mettre en relation avec l'effet insulinothéropique supérieur de ces hydrolysats³⁰.

(17) Mozaffarian D, de Oliveira Otto MC, Lemaitre RN, et al.

Trans-palmitoleic acid, other dairy fat biomarkers and incident diabetes: the multiethnic study of atherosclerosis (MESA). *Am. J. Clin. Nutr.* 2013; 97: 854-861.

(18) Da Silva MS, Julien P, Couture P, et al. Associations between dairy intake and metabolic risk parameters in a healthy French-Canadian population.

Appl. Physiol. Nutr. Metab. 2014; 39: 1323-1331.

(19) Nestel PJ, Straznicki N, Mellet NA, et al. Specific plasma lipid classes and phospholipid fatty acids indicative of dairy food consumption associate with insulin sensitivity.

Am. J. Clin. Nutr. 2014; 99: 46-53.

(20) Zheng H, Clausen MR, Dalsgaard TK, Bertram HC.

Metabolomics to explore impact of dairy intake.

Nutrients 2015; 7: 4875-4896.

(21) Ratnayake WN.

Concerns about the use of 15:0, 17:0, and *trans*-16:1n-7 as biomarkers of dairy fat intake in recent observational studies that suggest beneficial effects of dairy food on incidence of diabetes and strokes.

Am. J. Clin. Nutr. 2015; 101: 1102-1103.

(22) Lankinen M, Schwab U.

Biomarkers of dairy fat.

Am. J. Clin. Nutr. 2015; 101: 1101-1102.

(23) Jenkins B, West JA, Koulman A.

A review of odd-chain fatty acid metabolism and the role of pentadecanoic acid and heptadecanoic acid in health and disease.

Molecules 2015; 20: 2425-2444.

(24) Jaudszus A, Kramer R, Pleuffer M, et al. *Trans* palmitoleic acid arises endogenously from dietary vaccenic acid.

Am. J. Clin. Nutr. 2014; 99: 431-435.

(25) Pereira H, Martin JF, Joly C, et al.

Development and validation of a UPLC/MS method for a nutritional metabolomic study of human plasma.

Metabolomics 2010; 6: 207-218.

(26) Zheng H, Yde CC, Clausen MR, et al. Metabolomics investigation to shed light on cheese as a possible piece in the french paradox puzzle.

J. Agric. Food Chem., 2015; 63: 2830-2839.

(27) Hjerpstved J, Ritz C, Schou ST, et al.

Effect of cheese and butter intake on metabolites in urine using an untargeted metabolomics approach.

Metabolomics 2014; 10: 1176-1185.

(28) Martin JC, Berton A, Gines C, et al.

Multilevel systems biology modeling characterized the atheroprotective efficiencies of modified dairy fats in a hamster model.

Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol 2015; 309: H935-H945.

(29) Stanstrup J, Schou SS, Holmer-

Jensen J., et al. Whey proteins delay gastric emptying and suppresses plasma fatty acids and their metabolites compared to casein, gluten, and fish protein.

J. Proteome Res. 2014; 13: 2396-2408.

(30) Stanstrup J, Rasmussen JE, Ritz C, et al. Intakes of whey protein hydrolysate and whole whey proteins are discriminated by LC-MS metabolomics.

Metabolomics 2014; 10: 719-736.

(31) Zheng H, Yde CC, Dalsgaard TK, et al. Nuclear magnetic resonance-based metabolomics reveals that dairy protein fractions affect urinary urea excretion differently in overweight adolescents.

Eur. Food Res. Technol. 2015; 240: 489-497.

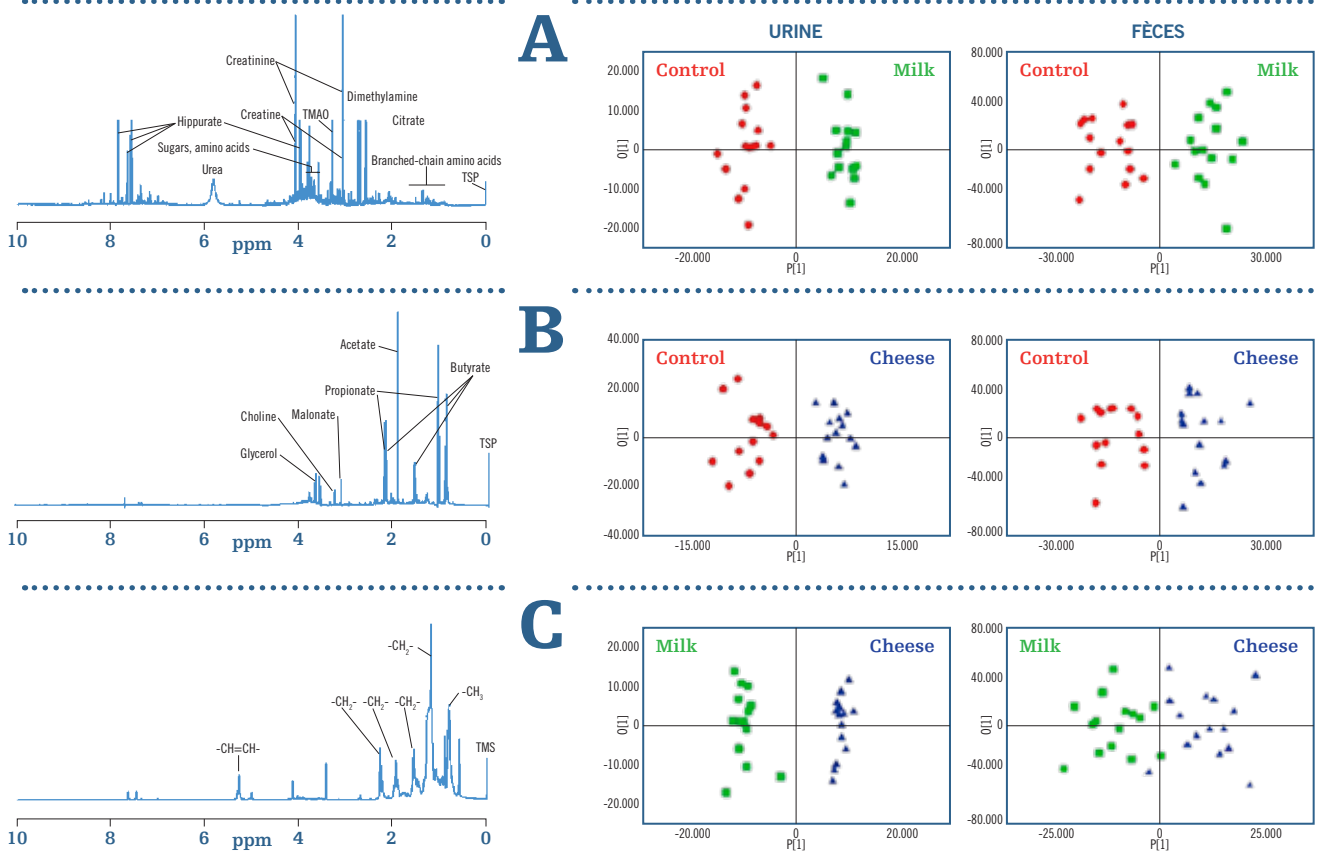
Conclusion

La métabolomique appliquée à la nutrition qui était à son balbutiement il y a une dizaine d'années a fait l'objet de développements technologiques et bioinformatiques importants, ce qui a entraîné la publication de nombreux articles ces dernières années. Cependant, cet outil est encore peu utilisé pour évaluer les effets métaboliques de la consommation de produits laitiers. De nombreuses études épidémiologiques et des méta-analyses suggèrent une relation inverse entre la consommation de produits laitiers et la prévalence du syndrome métabolique, même si la question de savoir si tous les produits laitiers ont les mêmes effets est toujours d'actualité. Toutefois, pour ces études, l'évaluation de la consommation de produits laitiers a en général été réalisée en utilisant des questionnaires alimentaires, ou des rappels de 24 heures. Cependant, certains biomarqueurs potentiels (15:0, 17:0, *trans*-16:1n-7) ont été proposés pour évaluer la consommation de produits laitiers à partir d'un faible nombre d'études, grâce aux progrès récents de la métabolomique, à partir d'approches ciblées. Toutefois, des articles récem-

ment publiés s'interrogent sur la validité de ces acides gras comme biomarqueurs potentiels pour des raisons différentes détaillées plus haut. La possibilité d'identifier et de valider certains biomarqueurs de consommation de produits laitiers pourrait être de procéder à une approche ouverte de type LC-MS sur des échantillons de plasma à partir d'une large cohorte de sujets dont les différences de consommation de ces produits serait contrastée. La validation de ces biomarqueurs devrait être réalisée par la même approche métabolomique en utilisant une autre cohorte. Une intervention nutritionnelle complémentaire permettrait également de valider les biomarqueurs. Cela permettrait aussi d'étudier la relation entre la consommation de produits laitiers et la prévalence du syndrome métabolique et les pathologies associées, mais aussi de détecter d'éventuelles différences d'effets métaboliques en fonction du type de produits laitiers. Il est certain que de telles études seront réalisées compte tenu de la maturité de l'outil métabolomique et des autres techniques de « foodomics ».

Jean-Louis Sébédio,
INRA-Université d'Auvergne, UMR 1019,
Laboratoire de Nutrition Humaine, Clermont-Ferrand

Figure 1 (d'après ²⁶)



Spectre ¹H RMN (600MHz) d'échantillons (A) urine, (B) extrait hydrosoluble des fèces, et (C) extrait lipidique des fèces.

Analyses statistiques (OPLS-DA) des données obtenues par RMN pour l'analyse des extraits hydrosolubles des fèces, (A) comparaison témoin-lait, (B) comparaison témoin-fromage, et (C) comparaison lait-fromage.

Corgneau M | Scher J | Ritte-Pertusa L et al.

Recent Advances on Lactose Intolerance: Tolerance Thresholds and Currently Available Solutions

Crit Rev Food Sci Nutr 2016 ; DOI: 10.1080/10408398.2015.1123671

Hassan HYI van Erp AJ Jaeger M et al.

Genetic diversity of lactase persistence in East African populations

BMC Res Notes 2016 ; 9(1) : 8.

W Lukito, SG Malik, IS Surono et al

From 'lactose intolerance' to 'lactose nutrition'

Asia Pac J Clin Nutr 2015;24(Suppl 1):S1-S8

Macholdt E | Slatkin M | Pakendorf B et al.

New insights into the history of the C-14010 lactase persistence variant in Eastern and Southern Africa

Am J Phys Anthropol 2015 ; 156(4):661-24

Lomer MC.

Review article: the aetiology, diagnosis, mechanisms and clinical evidence for food intolerance

Aliment Pharmacol Ther 2015 ; 41(3) : 262-75.

Diekmann LI Pfeiffer KI Naim HY.

Congenital lactose intolerance is triggered by severe mutations on both alleles of the lactase gene

BMC Gastroenterol 2015 ; 15(1) : 36.

O'Connor LEI Eaton TKI Savaiano DA.

Improving Milk Intake in Milk-Averse Lactose Digesters and Maldigesters

J Nutr Educ Behav 2015 ; 47(4):325-30

Jones BL | Oljira T | Liebert A et al.

Diversity of lactase persistence in African milk drinkers

Hum Genet 2015 ; 134(8) : 917-25.

Zheng X | Chu H | Cong Y et al.

Self-reported lactose intolerance in clinic patients with functional gastrointestinal symptoms: prevalence, risk factors, and impact on food choices

Neurogastroenterol Motil 2015 ; 27(8) : 1138-46.

De Fanti S | Sazzini M | Giuliani C et al.

Inferring the genetic history of lactase persistence along the Italian peninsula from a large genomic interval surrounding the LCT gene

Am J Phys Anthropol 2015 ; 158(4):708-18

Yang JFI Fox MI Chu H et al.

Four-sample lactose hydrogen breath test for diagnosis of lactose malabsorption in irritable bowel syndrome patients with diarrhea

World J Gastroenterol 2015 ; 21(24) : 7563-70.

Szilgyi A.

Adult lactose digestion status and effects on disease

Can J Gastroenterol Hepatol 2015 ; 29(3) : 149-56.

Szilgyi A.

Adaptation to Lactose in Lactase Non Persistent People: Effects on Intolerance and the Relationship between Dairy Food Consumption and Evaluation of Diseases

Nutrients 2015 ; 7(8) : 6751-79.

Deng Y | Misselwitz B | Dai N et al.

Lactose Intolerance in Adults: Biological Mechanism and Dietary Management

Nutrients 2015 ; 7(9) : 8020-8035.

Baffour-Awuah NYI Fleet SI Montgomery RK et al.

Functional significance of single nucleotide polymorphisms in the lactase gene in diverse US patients and evidence for a novel lactase persistence allele at -13909 in those of European ancestry

J Pediatr Gastroenterol Nutr 2015 ; 60(2) : 182-91.

Silanikove NI Leitner GI Merin U.

The Interrelationships between Lactose Intolerance and the Modern Dairy Industry: Global Perspectives in Evolutional and Historical Backgrounds

Nutrients 2015 ; 7(9) : 7312-31.

Fernandez CI | Montalva N | Arias M et al.

Lactase non-persistence and general patterns of dairy intake in indigenous and mestizo Chilean populations

Am J Hum Biol 2015 ; doi: 10.1002/ajhb.22775

Morin MC.

Prise en soin diététique de l'intolérant au lactose: quand et comment?

Information Diététique 2015 ; 3 : 20-30.

Bacchetta C.

Zoom sur les régimes d'exclusion: le «sans gluten» et le «sans lactose».

Prat Nutr 2015 ; 44 : 35-8.

Dzialanski Z | Barany M | Engfeldt P et al.

Lactase persistence versus lactose intolerance: Is there an intermediate phenotype?

Clin Biochem 2016;49(3):248-52

Yang J | Fox M | Cong Y et al.

Lactose intolerance in irritable bowel syndrome patients with diarrhoea: the roles of anxiety, activation of the innate mucosal immune system and visceral sensitivity

Aliment Pharmacol Ther 2014 ; 39(3):302-11

Sverrisdottir OO | Timpon A | Toombs J et al.

Direct estimates of natural selection in Iberia indicate calcium absorption was not the only driver of lactase persistence in Europe

Mol Biol Evol 2014 ; 31(4):975-83

Kempinska-Podhorodecka A | Knap O | Popadowska A et al.

An association between lactose intolerance and anthropometric variables in the Sudanese Shagia tribe (East Africa)

Ann Hum Biol 2014 ; 41(5):460-4

Mummah S | Oelrich B | Hope J et al.

Effect of Raw Milk on Lactose Intolerance: A Randomized Controlled Pilot Study

Ann Fam Med 2014 ; 12(2) : 134-41.

Dainese-Plichon R | Schneider S | Piche T et al.

Malabsorption et intolérance au lactose chez l'adulte

Nutr Clin Métabol 2014 ; 28(1) : 46-51.

Savaiano DA.

Lactose digestion from yogurt: mechanism and relevance

Am J Clin Nutr 2014 ; 99(5) : 1251S-1255S.

Dominguez Jimenez JL | Fernandez Suarez A.

Can we shorten the lactose tolerance test?

Eur J Clin Nutr 2014 ; 68(1) : 106-8.

Santonocito C | Scapatucci M | Guarino D et al.

Lactose intolerance genetic testing: is it useful as routine screening ? Results on 1426 South-Central Italy patients

Clin Chim Acta 2014 ; 439C : 14-17.

Fernandez CI | Flores SV.

Lactase persistence and dairy intake in Mapuche and Mestizo populations from southern Chile

Am J Phys Anthropol 2014 ; 155(3) : 482-7.

Caspermeyer J.

Got Milk? Exploring the Evolutionary Connection between Milk Drinking, Lactose Digestion, and Sunlight

Mol Biol Evol 2014 ; 31(4):1056

Schlebusch CM | Sjodin P | Skoglund P et al.

Stronger signal of recent selection for lactase persistence in Maasai than in Europeans

Eur J Hum Genet 2013 ; 21(5) : 550-3.

Travis R C | Appleby P N | Siddiqi A et al.

Genetic variation in the lactase gene, dairy product intake and risk for prostate cancer in the European prospective investigation into cancer and nutrition

Int J Cancer 2013 ; 132(8) : 1901-10.

Alexandre VI Even PC | Larue-Achagiotis C et al.

Lactose malabsorption and colonic fermentations alter host metabolism in rats

Br J Nutr 2013 ; 110(4) : 625-31.

Alexander DDI Bylsma LCI Vargas AJ et al.

Dairy consumption and CVD: a systematic review and meta-analysis

Br J Nutr 2016 ; 115(4) : 737-50.

Appleby PNI Crowe FLI Bradbury KE et al.

Mortality in vegetarians and comparable nonvegetarians in the United Kingdom

Am J Clin Nutr 2016 ; 103(1) : 218-30.

Appleby PNI Key TJ.

The long-term health of vegetarians and vegans

Proc Nutr Soc 2016 ; doi: 10.1017/S0029665115004334

Barone MI Della Valle NI Rosania R et al.

A comparison of the nutritional status between adult celiac patients on a long-term, strictly gluten-free diet and healthy subjects

Eur J Clin Nutr 2016 ; 70(1) : 23-7.

Barrea LI Di Somma CI Macchia PE et al.

Influence of nutrition on somatotrophic axis: Milk consumption in adult individuals with moderate-severe obesity

Clin Nutr 2016 ; doi:10.1016/j.clnu.2015.12.007

Bernard JYI Armand MI Forhan A et al.

Early life exposure to polyunsaturated fatty acids and psychomotor development in children from the EDEN mother-child cohort

OCL 2016 ; 23(1) : D106.

Besnard P.

Perception oro-sensorielle des lipides alimentaires et obésité

OCL 2016 ; doi: 10.1051/ocl/2015063

Bolhuis DPI Newman LPI Keast RS.

Effects of Salt and Fat Combinations on Taste Preference and Perception

Chemical Senses 2016 ; doi: 10.1093/chemse/bjv079

Bourre JMI Risse J.

Il faut consommer de la viande.

Revue de l'Académie d'agriculture 2016 ; (8) : 27-31.

Campmans-Kuijpers MJ I Singh-Povel C I Steijns J et al.

The association of dairy intake of children and adolescents with different food and nutrient intakes in the Netherlands

BMC Pediatr 2016 ; 16(1) : 2.

Cavaliere E I Beaudart C I Buckinx F et al.

Critical analytical evaluation of promising markers for sarcopenia

Eur Geriatr Med 2016 ; doi:10.1016/j.eurger.2015.11.002

Cooper LAMI Brown SLI Hocking E et al.

The role of exercise, milk, dairy foods and constituent proteins on the prevention and management of sarcopenia

Int J Dairy Technol 2016 ; 69(1) : 13-21.

Deschasaux MI Souberbielle JCI Latino-Martel P et al.

Aprospectivestudyofplasma25-hydroxyvitamin D concentration and prostate cancer risk

Br J Nutr 2016 ; 115(2) : 305-14.

Dias CBI Wood LGI Garg ML.

Effects of dietary saturated and n-6 polyunsaturated fatty acids on the incorporation of long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids into blood lipids

Eur J Clin Nutr 2016 ; doi: 10.1038/ejcn.2015.213

Granic AI Davies KI Adamson A et al.

Dietary Patterns High in Red Meat, Potato, Gravy, and Butter Are Associated with Poor Cognitive Functioning but Not with Rate of Cognitive Decline in Very Old Adults

J Nutr 2016 ; 146(2):265-74

Green RI Sutherland JI Dangour AD et al.

Global dietary quality, undernutrition and non-communicable disease: a longitudinal modelling study

BMJ Open 2016 ; 6(1) : e009331.

Haghighatdoost FI Azadbakht LI Keshteli AH et al.

Glycemic index, glycemic load, and common psychological disorders

Am J Clin Nutr 2016 ; 103(1) : 201-9.

Hammad S I Pu S I Jones PJ.

Current Evidence Supporting the Link Between Dietary Fatty Acids and Cardiovascular Disease

Lipids 2016 ; doi: 10.1007/s11745-015-4113-x

Hashemipour SI Esmailzadehha NI Mohammadzadeh M et al.

Association of meat and dairy consumption with normal weight metabolic obesity in men: the Qazvin Metabolic Diseases Study

Eat Weight Disord 2016 ; doi: 10.1007/s40519-015-0250-8

Joo NSI Yang SWI Park SJ et al.

Milk Consumption and Framingham Risk Score: Analysis of the Korea National Health and Nutrition Examination Survey Data (2008-2011)

Yonsei Med J 2016 ; 57(1) : 197-202.

Kahleova H I Tonstad S I Rosmus J et al.

The effect of a vegetarian vs. conventional hypocaloric diet on serum concentrations of persistent organic pollutants in patients with type 2 diabetes

Nutr Metabol Cardiovasc Dis 2016 ; doi:10.1016/j.numecd.2016.01.008

Karimpour M I Surowiec I I Wu J et al.

Postprandial metabolomics: A pilot mass spectrometry and NMR study of the human plasma metabolome in response to a challenge meal

Anal Chim Acta 2016 ; 908(1) : 121-131.

Laermans JI Depoortere I.

Chronobesity: role of the circadian system in the obesity epidemic

Obes Rev 2016 ; 17(2) : 108-25.

Madjd AI Taylor MAI Mousavi N et al.

Comparison of the effect of daily consumption of probiotic compared with low-fat conventional yogurt on weight loss in healthy obese women following an energy-restricted diet: a randomized controlled trial

Am J Clin Nutr 2016 ; 103(2):323-9

McLean RRI Mangano KMI Hannan MT et al.

Dietary Protein Intake Is Protective Against Loss of Grip Strength Among Older Adults in the Framingham Offspring Cohort

J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2016 ; 71(3):356-61

Mirmiran P I Golzarand M I Bahadoran Z et al.

Paradoxical association of dairy intake between men and women with the incidence of hypertension: A three-year follow up in Tehran Lipid and Glucose Study

Nutr Diet 2016 ; doi: 10.1111/1747-0080.12228

Ndanuko RN I Tapsell LC I Charlton KE et al.

Dietary Patterns and Blood Pressure in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials

Adv Nutr 2016 ; 7(1) : 76-89.

Newman LP I Bolhuis DP I Torres SJ et al.

Dietary fat restriction increases fat taste sensitivity in people with obesity

Obesity 2016 ; 24(2) : 328-334.

Nguyen PKI Lin SI Heidenreich P.

A systematic comparison of sugar content in low-fat vs regular versions of food

Nutr Diabetes 2016 ; 6 : e193.

Nyaradi A I Li J I Foster JK I Hickling S et al.

Good quality diet in the early years may have a positive effect on academic achievement

Acta Paediatr 2016 ; doi: 10.1111/apa.13324

Owczarek DI Rodacki TI Domagala-Rodacka R et al.

Diet and nutritional factors in inflammatory bowel diseases

World J Gastroenterol 2016 ; 22(3) : 895-905.

Richonnet C.

Caractéristiques nutritionnelles des fromages fondus

Cah Nutr Diet 2016 ; doi:10.1016/j.cnd.2015.12.001

Wu G.

Dietary protein intake and human health

Food Funct 2016 ; doi: 10.1039/C5FO01530H