

## **Le caratteristiche dietetico-nutrizionali dei prodotti lattiero-caseari**

*Federico Infascelli, Raffaella Tudisco, Piera Iommelli*

*Dipartimento di Medicina Veterinaria e Produzioni Animali*

*Università di Napoli Federico II*

Notevole interesse desta la relazione tra consumo del latte e derivati, e quindi l'assunzione di calcio e vitamina D, e salute delle ossa, con particolare riferimento all'osteoporosi. In condizioni normali, la biodisponibilità del calcio presente nel latte e nei formaggi è pari al 40%, valore sovrapponibile a quello dei comuni integratori di calcio nella dieta. A differenza di questi ultimi, tuttavia, i prodotti lattiero-caseari forniscono anche proteine, magnesio, potassio, zinco e fosforo, un complesso di elementi che può rendere più efficiente l'assorbimento del calcio e la sua deposizione nell'osso (Heaney, 1996, 2000, 2009; United States Department of Agriculture, 2005; Weaver, 2009; Tucker, 2009). Inoltre, al contrario di quanto avviene in molti alimenti di origine vegetale, latte e derivati non contengono fattori inibenti l'assorbimento intestinale di calcio, come fitati, ossalati e polifenoli. Va infine ricordato che il calcio presente nel latte, grazie al ruolo svolto in merito dal lattosio, è assorbito anche in assenza di vitamina D (Gueguen e Pontillard, 2000).

Diversi studi (Lindsay e Nieves, 1994; Murray, 1996; Heaney, 2000a; Huth et al., 2006; Straub, 2007; Rizzoli et al., 2010), hanno dimostrato che l'apporto nutrizionale di calcio condiziona l'accrescimento dell'apparato scheletrico e previene la perdita di osso e le conseguenti fratture negli anziani. Francis et al. (2006) individuano in 700 mg/die e 1000-1500 mg/die, rispettivamente i fabbisogni di calcio dell'adulto e dei soggetti a rischio di osteoporosi mentre la SINU (Società Italiana di Nutrizione Umana) raccomanda ingestioni di 800-1000 mg/die per i bambini e gli adulti, e di 1200-1300 mg/die per gli adolescenti e gli anziani (LARN, 2014). In ogni caso, vengono riconosciuti i prodotti lattiero-caseari come una fonte ottimale di calcio a tutte le età.

Correlazioni significative tra consumo di latte nell'adulto e densità minerale ossea (BMD) dello scheletro assiale e appendicolare sono state riportate da Soroko et al. (1994) e da Nguyen et al. (2000). Questi ultimi autori, inoltre, trovarono anche correlazioni significative tra BMD, indice di massa corporea (BMI), forza dei quadricipiti e consumo di calcio. Kalkwarf et al. (2003) rilevarono ridotta massa ossea in età adulta in funzione di un limitato consumo di latte nell'infanzia (5-12 anni) e nell'adolescenza (13-17 anni). Quest'ultimo fattore, inoltre, risultò correlato all'11% delle fratture osteoporotiche riscontrate in età avanzata. Bonjour et al. (2008) misero in evidenza

l'inibizione del riassorbimento osseo in donne sane in post-menopausa, in seguito alla somministrazione di latte parzialmente scremato (500 ml/die, corrispondenti a 1200 mg di Ca).

Anche particolari componenti bioattive delle lattoproteine possono influenzare la salute delle ossa. Le proteine del siero di latte, in particolare la frazione basica (MBP) possono inibire il riassorbimento osseo e di prevenire la perdita di osso causata dall'ovariectomia in ratti di 51 settimane di età (Toba et al., 2000). Inoltre, gli stessi autori hanno evidenziato *in vitro* effetti inibitori diretti di MBP sugli osteoclasti di coniglio. Secondo Du et al. (2010) anche le proteine del colostro (2-50 mg/d) prevengono la perdita d'osso, probabilmente per la presenza tra queste di alcune molecole in grado di stimolare la mineralizzazione e crescita ossea (osteopontina, *epidermal growth factor*, *insulin-like growth factor-2*). I caseinofosfopeptidi (CFP) trasportano numerosi minerali, in particolare il calcio (FitzGerald, 1998). Reeves and Latour (1958) hanno evidenziato che CFP ottenuti mediante idrolisi enzimatica *in vitro* delle caseine, aumentano la solubilità del calcio. Una maggior calcificazione della diafisi ossea di embrioni di ratto è stata dimostrata da Gerber e Jost (1996). Donida et al. (2009) hanno osservato che un idrolisato caseinico contenente CFP era in grado di modulare l'assorbimento di calcio e la differenziazione in cellule umane di tipo osteoblastico. Tulipano et al. (2010) hanno dimostrato che i CFP possono direttamente influenzare la crescita di osteoblasti-simili, l'assorbimento di calcio e, in definitiva, la deposizione di calcio nella matrice ossea extracellulare, sia con effetti stimolatori o inibitori.

Negli ultimi anni l'attenzione dei ricercatori è stata volta ad indagare su alcuni composti presenti nel latte che, svolgendo funzioni il cui significato fisiologico si spinge oltre il semplice aspetto nutrizionale, vengono definiti "bioattivi". In merito, alle proteine del latte sono attribuite la modulazione delle funzioni gastrointestinali, la regolazione emodinamica, il miglioramento della funzionalità immunitaria e la modulazione della microflora intestinale (Rosetta & Baldi, 2008; Chien et al., 2001). Tale attività viene esplicitata sia dalle proteine native che, in seguito a proteolisi, dai peptidi derivati che agirebbero con azione ormono-simile sui sistemi cardiovascolare, digestivo, endocrino, immunitario e nervoso (Meisel, 1997; Korhonen, 2009). Le proteine possono andare incontro a idrolisi in seguito ai processi digestivi ed all'azione della microflora intestinale (Baldi et al., 2005). Inoltre, nel latte, così come nei prodotti lattiero-caseari, alcune proteasi, sia native quali la plasmina, sia di origine microbica, possono determinare rilascio di peptidi bioattivi (Baldi et al., 1996; Politis et al., 1996; Fantuz et al., 2001). Oltre alle proteine e ai peptidi bioattivi da esse derivati, il latte contiene altri composti, quali i lipidi, gli oligosaccaridi e le vitamine che svolgono attività funzionale. Tali componenti agiscono in modo sinergico per favorire il benessere del neonato (Lönnerdal, 2000).

I peptidi del latte possono svolgere anche un'azione anti-ipertensiva a anti-trombotica. L'ACE (Angiotensin-Converting-Enzyme) è un enzima polifunzionale, localizzato in vari tessuti e associato al sistema renina-angiotensina, che presiede al controllo della pressione sanguigna periferica: l'inibizione dell'ACE esita in un effetto antiipertensivo. In particolare l'ACE è una zinco-metallopeptidasi presente nei polmoni, nel plasma ed in numerosi altri tessuti, è coinvolta nella regolazione della pressione sanguigna attraverso la formazione dell'octapeptide angiotensina II, un potente vasocostrittore, a partire dall'angiotensina I per rimozione del dipeptide C-terminale. Parallelamente l'enzima è coinvolto nella degradazione della bradichinina, che è invece un potente vasodilatatore, per cui il risultato finale di tale attività enzimatica è un deciso innalzamento della pressione sanguigna. L'angiotensina II in parte regola anche la lipogenesi, quindi gli ACE inibitori hanno effetto positivo anche su prevenzione e trattamento dell'obesità.

I peptidi ACE inibenti sono solitamente composti da un piccolo numero di amminoacidi (da due a nove) e sono generalmente resistenti alla degradazione operata dagli enzimi digestivi. Questo fatto è molto importante in quanto l'attività ACE inibitrice si esplica nel caso in cui il peptide venga assorbito intatto nell'intestino, raggiungendo il sistema cardiocircolatorio nella sua forma attiva. Inoltre si è scoperto che la presenza di arginina, prolina o lisina come terminali carboniosi contribuisce a facilitare l'attacco dei peptidi all'ACE, potenziando così l'attività inibitrice.

Le caseine rappresentano una fonte molto importante di peptidi dotati di attività ACE-inibitrice; in particolare sono noti peptidi ad attività anti-ipertensiva, detti casochine, che derivano dall' $\alpha$ S1-caseina bovina (frammenti 23-24, 23-27 e 194-199), e dalla  $\beta$ -caseina bovina (frammenti 177-183 e 193-202) per idrolisi triptica. Tale inibizione può influenzare vari sistemi regolatori dell'organismo coinvolti nella modulazione della pressione arteriosa, nelle difese immunitarie e nell'attività del sistema nervoso centrale (Meisel, 1993). È stato mostrato che le caseine e alcune proteine del siero sono in grado di rilasciare peptidi bioattivi con azione anti-ipertensiva. Gli ACE-inibitori derivati da vari frammenti delle caseine prendono il nome di casochine o ACE-I ed esercitano un effetto antiipertensivo, riducendo la pressione sanguigna e aumentando il flusso di sangue locale nella mucosa intestinale (Schlimme & Meisel, 1995). Questi peptidi possono originare sia in seguito all'azione degli enzimi digestivi, pepsina, tripsina e chimo tripsina, sia essere rilasciati localmente dalla ghiandola mammaria per azione di enzimi proteolitici, come nel caso delle caseomorfine, e potrebbero modulare il flusso sanguigno e la funzionalità dell'organo stesso (Schanbacher et al., 1997; Boelsma et al., 2009; Madureira et al., 2010). E' stato trovato che il latte fermentato ad opera di *L. helveticus* e *Saccharomyces cerevisiae* e contenente idrolisati della  $\alpha$ S1- e  $\beta$ -caseina è in grado di ridurre la pressione arteriosa nei ratti e nell'uomo. Anche la  $\alpha$ -lattoalbumina e la  $\beta$ -lattoglobulina rilasciano peptidi ACE-inibitori dopo digestione con enzimi proteolitici (Moller et al. 2008).

Diversi peptidi con attività ACE-inibitrice sono stati riscontrati anche nei formaggi, nei quali si formano in seguito ai fenomeni proteolitici cui è sottoposta la frazione caseinica durante la produzione, in particolare nella fase di stagionatura. Da sottolineare che, malgrado tali molecole non siano da considerarsi in alcun modo concorrenziali in termini di efficacia con i farmaci usualmente impiegati nella terapia dell'ipertensione, sono di certo molto interessanti nell'ottica dello sviluppo di cibi funzionali, le risultanze di alcuni lavori scientifici che evidenziano nei derivati del latte peptidi con comprovata azione ipotensiva

Tra i diversi autori, si ricordano Sipola et al. (2002) che hanno riportato significativi effetti positivi sulla pressione arteriosa di topi derivanti dalla somministrazione prolungata di prodotti lattiero caseari. Seppo et al. (2003) e Jauhiainen et al. (2005), inoltre, hanno evidenziato che diete ricche di latti fermentati da *Lactobacillus helveticus* determinavano riduzione della pressione arteriosa sino a 21 mm Hg.

Cicero et al. (2009) hanno dimostrato un effetto evidente dei lattotripeptidi VPP (valina-prolina-prolina) e IPP (isoleucina, prolina, prolina) sulla pressione arteriosa, focalizzando però l'attenzione sul diverso effetto che hanno sulla razza caucasica ed asiatica. Tali autori, infatti, riscontrarono attività anti-ipertensiva nei soggetti asiatici, mentre i soggetti caucasici non diedero analoghi risultati. Nel 2010 Jauhiainen et al. confermano le potenzialità ACE inibenti dei peptidi bioattivi in uno studio su modelli animali e in accordo con i precedenti studi hanno riscontrato che i derivati del latte contenenti tali peptidi agiscono contro l'ipertensione anche in casi di patologia grave. Notevole interesse ha suscitato questo ultimo studio in quanto i risultati ottenuti hanno permesso di comprendere che i prodotti derivati dal latte sono nel loro complesso gli effettivi agenti di inibizione dell'ACE nei casi di patologia grave e di rapido sviluppo, in quanto la sola somministrazione di IPP e VPP con acqua ha mostrato un effetto debole di inibizione. L'azione anti-ipertensiva dei peptidi è quindi in stretta sinergia con i componenti del latte.

Il ruolo "salutistico" svolto dalle componenti bioattive del latte è stato oggetto di un crescente interesse anche per il possibile sfruttamento commerciale. In particolare, alcuni peptidi ACE inibenti e i calcio fosfopeptidi hanno già portato alla formulazione di prodotti commerciali. Va sottolineato che prodotti arricchiti con peptidi anti-ipertensivi sono commercializzati in Giappone già dalla fine degli anni '90 e il loro consumo si è progressivamente diffuso in numerosi paesi (Boelsma et al., 2009). Tuttavia, l'opinione scientifica dell'EFSA riguardo l'attività funzionale di alcuni tri-peptidi con azione anti-ipertensiva ha portato alla conclusione che non esistono ancora evidenze definitive su una relazione causa-effetto tra il consumo di tali peptidi e il mantenimento di valori normali di pressione arteriosa e dell'elasticità delle arterie (EFSA Journal, 2009).

È, comunque, importante sottolineare che l'azione benefica delle diverse componenti bioattive del latte è legata alla sinergia fra le stesse, che fanno del latte nel suo complesso un vero e proprio alimento funzionale.

## Bibliografia

- Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Baron JA, Burckhardt P, Li R, Spiegelman D, Specker B, Orav JE, Wong JB, Staehelin HB, O'Reilly E, Kiel DP, Willett WC. Calcium intake and hip fracture risk in men and women: a meta-analysis of prospective cohort studies and randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2007;86:1780–90.
- Bonjour JP. Dietary protein: an essential nutrient for bone health. *J Am Coll Nutr* 2005;24:526S–36S.
- Bonjour JP, Brandolini-Bunlon M, Boirie Y, Morel-Laporte F, Braesco V, Bertière MC, Souberbielle JC. Inhibition of bone turnover by milk intake in postmenopausal women. *Br J Nutr* 2008;100:866–74.
- Bushinsky DA. Acid-base imbalance and the skeleton. *Eur J Nutr*. 2001;40:238–244.
- Cao JJ, Johnson LK, Hunt JR. A diet high in meat protein and potential renal acid load increases fractional calcium absorption and urinary calcium excretion without affecting markers of bone resorption or formation in postmenopausal women. *J Nutr*. 2011;141:391-7.
- Cumming RG, Klineberg RJ. Case-control study of risk factors for hip fractures in the elderly. *Am J Epidemiol* 1994;139:493–503.
- Donida BM, Mrak E, Gravaghi C, Villa I, Cosentino S, Zacchi E, Perego S, Rubinacci A, Fiorilli A, Tettamanti G, Ferraretto A. Casein phosphopeptides promote calcium uptake and modulate differentiation pathway in human primary osteoblast-like cells. *Peptides* 2009;30:2233–41.
- Du M, Xu W, Yi H, Han X, Wang C, Zhang L. Protective effects of bovine colostrum acid proteins on bone loss of ovariectomized rats and the ingredients identification. *Mol Nutr Food Res* 2010;54:1–9.
- Esterle L, Sabatier JP, Guillon-Metz F, Warrant-Debray O, Guaydier-Souquières G, Jehan F, Garabédian M. Milk, rather than other foods, is associated with vertebral bone mass and circulating IGF-1 in female adolescents. *Osteoporos Int* 2009;20:567–75.
- Feskanich D, Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA. Milk, dietary calcium, and bone fractures in women: a 12-year prospective study. *Am J Public Health* 1997;87:992–7.
- Feskanich D, Willett WC, Colditz GA. Calcium, vitamin D, milk consumption, and hip fractures: a prospective study among postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2003;77:504–11.
- FitzGerald RJ. Potential uses of caseinophosphopeptides. *Int Dairy J* 1998;8:451–7.
- Francis RM, Anderson FH, Patel S, Sahota O, Van Staa TP. Calcium and vitamin D in the prevention of osteoporotic fractures. *Q J Med* 2006;99:355–63.
- Gerber HW, Jost R. Casein phosphopeptides: their effect on calcification of in vitro cultured embryonic rat bone. *Calcif Tissue Int* 1996;38:350–7.
- Gueguen L, Pontillart A. The bioavailability of dietary calcium. *J Am Coll Nutr* 2000;19:119S-36S.
- Hawker GA, Forsmo S, Cadarette SM, Schei B, Jaglal SB, Forsén L, Langhammer A. Correlates of forearm bone mineral density in young Norwegian women the Nord-Trøndelag health study. *Am J Epidemiol* 2002;156:418–27. 85
- Kalkwarf HJ, Khoury JC, Lanphear BP. Milk intake during childhood and adolescence, adult bone density, and osteoporotic fractures in US women. *Am J Clin Nutr* 2003;77:257–65.
- Kanis JA, Johansson H, Oden A, De Laet C, Johnell O, Eisman JA, Mc Closkey E, Mellstrom D, Pols H, Reeve J, Silman A, Tenenhouseet A. A meta-analysis of milk intake and fracture risk: low utility for case finding. *Osteoporos Int* 2005;16:799–804.
- Lanou AJ, Berkow SE, Barnard ND. Calcium, dairy products, and bone health in children and young adults: a reevaluation of the evidence. *Pediatrics* 2005;115:736–43.
- LARN - Società Italiana di Nutrizione Umana. Livelli di assunzione raccomandati di energia e nutrienti per la popolazione italiana (LARN). Revision 2014.
- Larson NI, Neumark-Sztainer D, Harnack L, Wall M, Story M, Eisenberg ME. Calcium and dairy intake: longitudinal trends during the transition to young adulthood and correlates of calcium intake. *J Nutr Educ Behav*. 2009;41:254–260.
- Lindsay R, Nieves J. Milk and bones. *BMJ* 1994;308:930.

Murray TM. Calcium nutrition and osteoporosis. *Can Med Assoc J* 1996;155:935-9.

Nguyen TV, Center JR., Eisman JA. Osteoporosis in elderly men and women: effects of dietary calcium, physical activity, and body mass index. *J Bone Miner Res* 2000;15:322-31.

Nicklas TA, O'Neil CE, Fulgoni VL 3rd. The role of dairy in meeting the recommendations for shortfall nutrients in the American diet. *J. Am Coll Nutr* 2009;28:73S-81S.

Peters BS, Martini LA. Nutritional aspects of the prevention and treatment of osteoporosis. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2010;54:179-85.

Rabenda V., Bruyère O, Reginster JY. Relationship between bone mineral density changes and risk of fractures among patients receiving calcium with or without vitamin D supplementation: a meta-regression. *Osteoporos Int* 2010;DOI 10.1007/s00198-010-1469-x.

Reeves RE, Latour NG. Calcium phosphate sequestering phosphopeptides from casein. *Science* 1958;128:472.

Rizzoli R, Bianchi ML, Garabédian M, McKay HA, Moreno LA. Maximizing bone mineral mass gain during growth for the prevention of fractures in the adolescents and the elderly. *Bone* 2010;46:294-305.

Roux C, Bischoff-Ferrari HA, Papapoulos SE, de Papp AE, West JA, Bouillon R. New insights into the role of vitamin D and calcium in osteoporosis management: an expert roundtable discussion. *Curr Med Res Opin* 2008; 24:1363-1370.

Ruffing JA, Cosman F, Zion M, Tendy S, Garrett P, Lindsay R, Nieves JW. Determinants of bone mass and bone size in a large cohort of physically active young adult men. *Nutr Metab* 2006, 3:14doi:10.1186/1743-7075-3-14.

Soroko S, Holbrook TL, Edelstein S, Barrett-Connor E. Lifetime milk consumption and bone mineral density in older women. *Am J Public Health* 1994;84:1319-22.

Straub DA. Calcium supplementation in clinical practice: a review of forms, doses, and indications. *Nutr Clin Pract* 2007;22:286-96.

Sunycz JA. The use of calcium and vitamin D in the management of osteoporosis. *Ther Clin Risk Manag* 2008;4:827-36.

Thorpe MP, Evans EM. Dietary protein and bone health: harmonizing conflicting theories. *Nutr Rev* 2011;69:215-30.

Toba Y, Takada Y, Yamamura J, Tanaka M, Matsuoka Y, Kawakami H, Itabashi A, Aoe S, Kumegawa M. Milk basic protein: a novel protective function of milk against osteoporosis. *Bone* 2000;27:403-8.

Tucker KL. Osteoporosis prevention and nutrition. *Curr Osteoporos Rep* 2009;7:111-7.

Tulipano G, Bulgari O, Chessa S, Nardone A, Cocchi D, Caroli A. Direct effects of casein phosphopeptides on growth and differentiation of in vitro cultured osteoblastic cells (MC3T3-E1). *Regul Pept* 2010;160:168-74. 87

United States Department of Agriculture. Dietary Guidelines for Americans. U.S. Department of Health and Human Services 2005. Available at: <http://health.gov/dietaryguidelines/> (accession 20/02/2011).

Varena M, Binelli L, Casari S, Zucchi F, Sinigaglia L. Effects of dietary calcium intake on body weight and prevalence of osteoporosis in early postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2007;86:639-44.

Weaver CM. Should dairy be recommended as part of a healthy vegetarian diet? Point. *Am J Clin Nutr* 2009;89:1634S-7S.

Weaver CM. The role of nutrition on optimizing peak bone mass. *Asia Pac J Clin Nutr* 2008;17: 135-7.