



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA
Dipartimento di medicina animale, produzione e salute
Dipartimento di medicina comparata e alimentazione

Corso di Laurea Magistrale a Ciclo Unico in
MEDICINA VETERINARIA

TESI DI LAUREA

Gli effetti del consumo di latte vaccino sulla salute umana. Analisi, confronto e contestualizzazione delle nozioni comunemente riportate dai mass media con la letteratura scientifica.

Relatore

Prof. Gianfranco Gabai

Laureando: Samuele Precoma

Matricola n. 613964

ANNO ACCADEMICO 2017/2018

INDICE

RIASSUNTO	- 1 -
ABSTRACT	- 2 -
INTRODUZIONE	- 3 -
1.IL LATTE DEL “QUOTIDIANO”	- 5 -
1.1 Got milk? or Got the Fact on Milk?	- 8 -
1.2 Il consumo di latte, cenni storici	- 10 -
1.3 “Consumare latte è innaturale!”	- 11 -
1.4 Le linee guida inerenti il consumo di latte	- 11 -
1.5 Il latte come fonte di calcio, potassio e vitamina D	- 12 -
1.6 Latte e infanzia	- 13 -
1.7 Intolleranze e Allergie	- 13 -
1.8 I potenziali effetti sulle malattie a carattere neoplastico	- 14 -
1.9 Latte, controllo del peso e obesità	- 16 -
1.10 Diabete	- 17 -
1.11 Acne	- 18 -
1.12 Patologie riguardanti il sistema cardiocircolatorio	- 18 -
1.13 Gli effetti sull’apparato muscolo-scheletrico	- 19 -
1.14 Artriti	- 21 -
1.15 Ipofertilità	- 21 -
1.16 Possibili effetti neurologici	- 21 -
1.17 Contaminanti	- 22 -
2. I COMPONENTI DEL LATTE	- 23 -
2.1 Introduzione	- 23 -
2.2 Il Profilo energetico	- 24 -
2.3 Carboidrati	- 25 -

2.4 Vitamine e Minerali	- 27 -
2.5 Le proteine e i peptidi bioattivi	- 30 -
2.5.1 Le Caseine	- 33 -
2.5.2 Le Proteine del siero	- 33 -
2.5.3 I peptidi bioattivi	- 34 -
2.5.3.1 Peptidi ad azione antiipertensiva	- 36 -
2.5.3.2 Peptidi ad azione antitrombotica	- 37 -
2.5.3.3 Analoghi degli oppioidi	- 38 -
2.5.3.4 Fosfopeptidi	- 39 -
2.5.3.5 Peptidi ad azione antimicrobica	- 40 -
2.5.3.6 Peptidi ad azione immunomodulatoria	- 41 -
2.5.3.7 Peptidi ad azione citomodulatoria	- 41 -
2.5.3.8 Fattori di crescita	- 42 -
2.5.3.9 Peptidi derivanti dalle proteine del siero	- 42 -
2.5.3.10 Assorbimento dei peptidi bioattivi	- 43 -
2.6 I lipidi e i coniugati dell'acido linoleico (CLA)	- 44 -
2.6.1 CLA – Acido linoleico coniugato	- 46 -
2.6.1.1 CLA - Potenziali effetti nei confronti delle patologie neoplastiche	- 47 -
2.6.1.2 CLA – Effetto antisclerotico	- 47 -
2.6.1.3 CLA – Insulino-resistenza	- 49 -
2.6.1.4 CLA – Effetti immunomodulatori	- 50 -
3. IL CONSUMO DI LATTE E L'ACNE	- 51 -
3.1 Introduzione	- 51 -
3.2 Fisiopatologia	- 52 -
3.3 Il ruolo degli ormoni	- 53 -
3.4 Il latte come con-causa dell'insorgenza dell'acne	- 56 -
3.5 IGF-1 nel latte e Acne.	- 57 -
3.6 Stimolazione mTORC da parte di IGF-1 e delle proteine del siero	- 58 -
3.7 Il ruolo del microRNA	- 61 -
3.8 Indice glicemico e Carico glicemico	- 63 -
CONCLUSIONI	- 65 -
SITOGRAFIA	- 67 -
BIBLIOGRAFIA	- 69 -

RIASSUNTO

Lo scopo di questo lavoro è quello di cercare di fare chiarezza in merito alla recente diffusione di informazioni, per lo più negative, che riguardano il latte bovino.

Siti internet, giornali, libri, servizi TV, documentari, molto spesso presentano questo alimento basandosi su pochi studi, per lo più osservazionali. Nel presunto tentativo di arricchire il bagaglio di conoscenze del consumatore, i mass media forniscono, in realtà, degli strumenti parziali di valutazione; il consumatore medio infatti, non possedendo una formazione scientifica, non ha la capacità, né spesso la volontà, di verificare quanto affermato dai suddetti canali di diffusione.

In questa tesi, vengono inizialmente presentate la maggior parte delle affermazioni, in merito alla salubrità o dannosità del latte, che sono facilmente reperibili da una semplice ricerca online, o da libri, riviste o documentari. In seguito, vengono approfonditi quelli che sono i costituenti del latte, e i loro potenziali effetti sulla salute. Una breve analisi è stata fatta riguardo ai macronutrienti mentre particolare attenzione è stata data alle componenti di più recente interesse come CLA e IGF-1. Infine è stata fatta una revisione della bibliografia che correla il consumo di latte all'acne, con lo scopo di verificare se quanto affermato inizialmente dai mass media trovi supporto in una bibliografia scientifica approvata.

Le informazioni prodotte dai mass media, già di per sé contraddittorie, trovano le loro fondamenta in una letteratura ancor più intricata. Le evidenze esistenti fanno riferimento principalmente a studi osservazionali, *in vitro*, e su modelli animali, mentre ben poco deriva da studi condotti sull'uomo. Inoltre raramente si fa riferimento al latte nella sua totalità, ma vengono spesso prese in esame le sue singole componenti.

Perciò quello che ho notato è l'assenza di una correlazione univoca tra l'assunzione di latte, come alimento in toto, e il potenziale coinvolgimento nell'eziopatogenesi delle patologie prese in esame.

ABSTRACT

The purpose of this work is to clarify the recent dissemination of information, mostly negative, regarding cow's milk.

The media often proposes statements concerning cow's milk based on mostly observational studies. This proposes a problem due to the lack of interest or knowledge from the consumer to further investigate what has been stated by the media.

Initially, this study presents most of the statements regarding the harmfulness of cow's milk that are readily available through an online search, books, magazines or TV documentaries.

The second part of this study explains the constituents of cow's milk and their potential effects on human health. A brief analysis was made regarding macronutrients with particular attention towards Conjugated Linoleic Acid (CLA) and IGF-1.

Finally, the study reviews the bibliography that correlates the consumption of cow's milk with and acne, with the aim of verifying if what it is initially asserted by the mass media finds support in an approved scientific bibliography.

The information produced by mass media is found to be in contradiction. Also, existent evidence refers to observational studies, in vitro studies, and animal model studies, while only very little data comes from investigations conducted on humans.

Moreover, cow's milk rarely is considered in its integrity in these studies, in fact, the individual components are often the only ones examined alone.

Finally, what has been noticed is the absence of a univocal correlation between the intake of cow's milk, as a whole food, and the potential involvement in the etiopathogenesis of the diseases examined.

INTRODUZIONE

Questo progetto nasce dalla curiosità di rispondere alla domanda “Il latte fa bene o fa male?” che da diversi anni interroga il mondo della nutrizione. Non esiste ancora una risposta definitiva e spesso le notizie da cui siamo bombardati sono solo gli esiti parafrasati di studi di coorte, epidemiologici e di esperimenti su cavie di laboratorio. È molto difficile indagare l’effetto di questo alimento nella sua completezza, i costituenti sono numerosi e anche facendo esperimenti su ogni singolo elemento o molecola presente si potrebbero ottenere risultati tra loro contraddittori. La difficoltà sta nel riuscire a riconoscere le informazioni veramente attendibili. Ogni sostanza, se in concentrazione e quantità eccessive può risultare dannosa per l’organismo.

<< Omnia venenum sunt: nec sine veneno quicquam existit. Dosis sola Fificit, ut venenum non fit. >> Paracelso, Responsio ad quasdam accusationes & calumnias suorum aemulorum et obtrektorum. Defensio III. Descriptionis & designationis nouorum Receptorum.

<< Tutto è veleno: nulla esiste di non velenoso. Solo la dose fa in modo che il veleno non faccia effetto.>>

Quando si parla di salute la figura del medico veterinario è spesso sottovalutata, relegata nell’immagine del clinico che si occupa di piccoli e grandi animali. Il veterinario invece svolge la propria attività professionale al servizio della collettività e a tutela della salute pubblica innanzitutto.

Nel campo dell’alimentazione dobbiamo ricordare che al veterinario non spetta solo il ruolo dell’ispezione degli alimenti, ma è responsabile e garante di tutti i processi della filiera di produzione, a partire dal benessere dell’animale e dalla gestione dell’allevamento, dall’alimentazione, al trasporto di animali, o dei prodotti di origine animale, alla lavorazione, fino alla messa in commercio.

Nella nuova politica globale “*One World One Medicine One Health*” il veterinario assume un ruolo di primaria importanza nella tutela contro i rischi derivanti dall’interazione tra uomo, animali e ambiente.

Pertanto nell’istante in cui un alimento di origine animale iniziasse ad essere ritenuto dannoso per la salute umana, la questione dovrebbe interessare innanzitutto il medico veterinario, in quanto tutore della salute dell’essere umano dalla produzione al consumo di tale alimento.

1.IL LATTE DEL “QUOTIDIANO”

Il latte e i suoi derivati, da sempre considerati un costituente fondamentale della dieta dell'uomo, si trovano oggi al centro di numerose dispute che ne mettono in dubbio la salubrità. Gli effetti dell'assunzione di latte vaccino sulla salute umana sono molto discussi e le opinioni molto diverse; tuttavia si possono identificare due gruppi principali: un primo costituito da coloro che consumano il latte e ne difendono le proprietà nutritive, e un secondo composto da chi non lo consuma e lo ritiene più o meno dannoso per la salute.

Una corretta informazione da parte del consumatore è fondamentale per prendere una posizione vista l'esponentiale moltiplicazione delle fonti e dei sistemi di divulgazione, ne andrebbe però valutata l'attendibilità scientifica.

Svariati canali e mezzi di diffusione contribuiscono a quella che, Andrea Ghiselli, attualmente dirigente di ricerca del CREA (Centro di ricerca per gli alimenti e la nutrizione), ha definito nel 2013 una “preoccupante campagna di disinformazione che sta creando allarme nei consumatori italiani”, “nei media e in rete si legge di tutto, senza però alcun fondamento scientifico”.

http://www.repubblica.it/salute/alimentazione/2013/12/06/news/latte_allarme_disinformazione_e_la_ricerca_fa_bene_alla_salute-72860842/

Importante è inoltre notare che anche le esigenze del consumatore sono cambiate.

“Il consumatore non è più quello di una volta: incapace di valutare le componenti dell'offerta come tecnologia, cultura, estetica e innovazione. Oggi è un consumatore consapevole, scaltro, informato, esigente, ma soprattutto è un soggetto attivo all'interno del paradigma produzione-consumo”.

<https://www.marketingcolcuore.com/consumatore-protagonista-informato-consapevole/>

“Il nuovo consumatore non si basa più solamente sulle caratteristiche funzionali e sul rapporto prezzo/qualità del prodotto, ma attua le sue decisioni sospinto da caratteristiche sempre meno concrete e più iperrazionali.”

<http://www.psicolab.net/2009/consumatore-postmoderno/>

Per questi motivi gli esiti non possono che riflettersi sui consumi. Dalle indagini del CLAL, organo informativo di punta dell'industria lattiero-casearia, emerge come il consumo di latte fresco pro-capite sia andato riducendosi negli ultimi anni, soprattutto nei paesi più industrializzati. Gli altri prodotti derivati come yogurt e formaggi sembrano invece risentirne meno (https://www.clal.it/?section=tabs_consumi_procapite#A). In figura 1.1 è riportato il grafico del *trend* decrescente dei consumi in alcuni paesi.

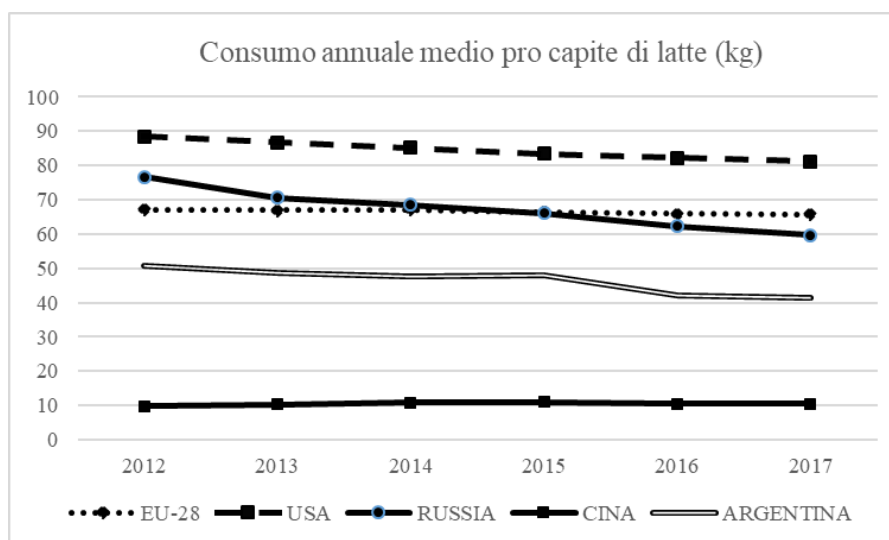


Figura 1.1 Consumo annuale medio pro capite di latticini in 5 paesi
(https://www.clal.it/?section=tabs_consumi_procapite)

Ma cosa rende il latte un alimento così spaventoso per il consumatore? Perché molte persone non ne consumano o smettono di consumarne?

La risposta non è unitaria né definitiva, le ipotesi sono molteplici e spesso anche contraddittorie; tra le motivazioni che invitano a non consumare il latte vaccino spesso non c'è un'unica linea guida.

Un articolo pubblicato sulla rivista Focus nel 2007 correla il consumo di latticini ad una maggiore probabilità di contrarre cancro alla prostata e al seno. Inoltre presenta i risultati di uno studio finlandese, secondo il quale, in 29133 uomini testati, coloro che avevano un consumo di calcio superiore ai 2 grammi al giorno, avevano il 63% di probabilità in più di ammalarsi di cancro alla prostata, rispetto a chi ne consumava meno di 1 grammo, in quanto un elevato quantitativo di calcio sembrerebbe ridurre l'attivazione della vitamina D, che è un fattore protettivo prostatico.

<https://www.focus.it/scienza/salute/quando-il-latte-puo-fare-male>

Un articolo pubblicato su "Il fatto quotidiano" del 28 marzo 2014 intitolato "Nutrizione: il latte fa bene o male alla salute?" riporta l'intervento di Antonio de Lorenzo (direttore della Scuola di specializzazione in scienza dell'alimentazione all'Università di Roma Tor Vergata) il quale evidenzia che il consumo eccessivo di proteine di origine animale, soprattutto in persone con

età tra i 50 e i 65 anni, è associato ad un aumento della mortalità per cancro, mediata da livelli elevati di IGF-1.

<https://www.ilfattoquotidiano.it/2014/03/28/nutrizione-e-salute-consumo-di-latte-negli-adulti-pro-e-contro/929700/>

Il consumatore medio, come è noto, non svolge ricerche approfondite sull'argomento latte e non può svolgere autonomamente gli esperimenti o le indagini; il consumatore medio fa delle notizie che riesce facilmente a reperire il suo bagaglio di conoscenza e di divulgazione, diventando così anche informatore.

Samantha Biale, nutrizionista e giornalista, scrive: Il latte fa male? Sì, ma solo a chi si informa sui social!", titolo un po' brusco ma sicuramente d'effetto.

<http://www.lattendibile.it/il-latte-fa-male-si-ma-solo-a-chi-si-informa-sui-social/>

Le informazioni, in maggior misura quelle negative, tendono a diffondersi molto velocemente. Senza tener conto della campagna di sensibilizzazione operata dei gruppi animalisti, vegetariani e vegani, diventa interessante il punto di vista di Massimo Polidoro (noto divulgatore scientifico italiano) in un'intervista del 2015, in merito alla "teoria del complotto":

“In genere una teoria del complotto nasce come tentativo di trovare motivazioni nascoste per un evento straordinario o complesso. Tali teorie sfruttano l'ignoranza e la carenza di senso critico di parte del pubblico, approfittando del fatto che lo svolgersi di certi eventi non è sempre chiaro e accessibile, costruendo dietrologie che si basano spesso sull'impossibilità di verificare come sono andate veramente le cose. Gli argomenti degli autori delle varie teorie cospirazioniste danno l'impressione di essere precisi, anche se in genere non si basano su fonti neutrali o su prove scientifiche dall'indubbia validità.”

http://www.assolatte.it/it/home/news_detail/attualita/intervista_mondo_latte_gennaio_massim_o_polidoro_scrittore

1.1 Got milk? or Got the Fact on Milk?

Il 30 agosto 2011 usciva un documentario intitolato “*got the fact on milk?*” scritto e prodotto da Shira Lane in risposta alla campagna “*got milk?*” (figura 1.2) iniziata nel 1993 con l’intento di incoraggiare gli americani al consumo di latte vaccino (Lane, 2011).

Nel documentario viene preso in esame il mondo della produzione e del consumo di latte, con l’intento di mostrare ciò che il consumatore “non vede e non sa”. Una parte è anche dedicata all’allevamento e al benessere degli animali in allevamento; vengono intervistate numerose persone, invitate a esprimere le loro opinioni in merito al consumo di latticini e inoltre vengono espressi i pareri di scienziati e nutrizionisti. Le conclusioni si possono trarre dal titolo. Vengono presentate accuse contro la *lobby* del latte americana, presunta colpevole di aver manipolato e comprato risultati scientifici che inviterebbero al consumo del suddetto prodotto e derivati:

“...from 1988 to 1993, there were over 2700 articles dealing with milk in the medicine archives. Discarding articles that dealt exclusively with animals, esoteric research & inconclusive studies, shockingly none of the researchers spoke of milk as an excellent food, as the dairy industry portrays it to be... instead... intestinal bleeding, bovine leukemia (AIDS-like virus), asthma, childhood diabetes, heart disease, anemia, arthritis, allergic reaction & cancer were the focus...”

Questo documentario rappresenta solo una delle tante fonti di informazione reperibili. Esistono moltissimi libri che trattano di nutrizione mettendo alla gogna i latticini, e spesso si trovano consigli di nutrizione anche nei ricettari di cucina. Le trattazioni spaziano da semplici consigli e indicazioni alimentari, ad argomentazioni ben più complesse che attingono dalla biochimica e dalla microbiologia. Nei quotidiani e nelle riviste il quadro è simile, mentre nel web, data l’ampia possibilità di ricerca e soprattutto di pubblicazione, i risultati sono infiniti. Online esistono articoli, video, interviste a nutrizionisti, medici, sportivi, produttori e siti interamente dedicati al latte e agli effetti che questo produce sulla salute. *Notmilk.com* ne è un esempio a dir poco perfetto: non solo raccoglie un database con tutte le possibili implicazioni patologiche del consumo di latte, ma si scaglia anche contro allevamenti, industrie lattiero casearie, pubblicità ingannevoli e molto altro. Tuttavia, nella divulgazione scientifica, può accadere che la tesi presentata si basi su una bibliografia ricca e certificata, ma troppo limitata per poter essere seriamente presa in considerazione.

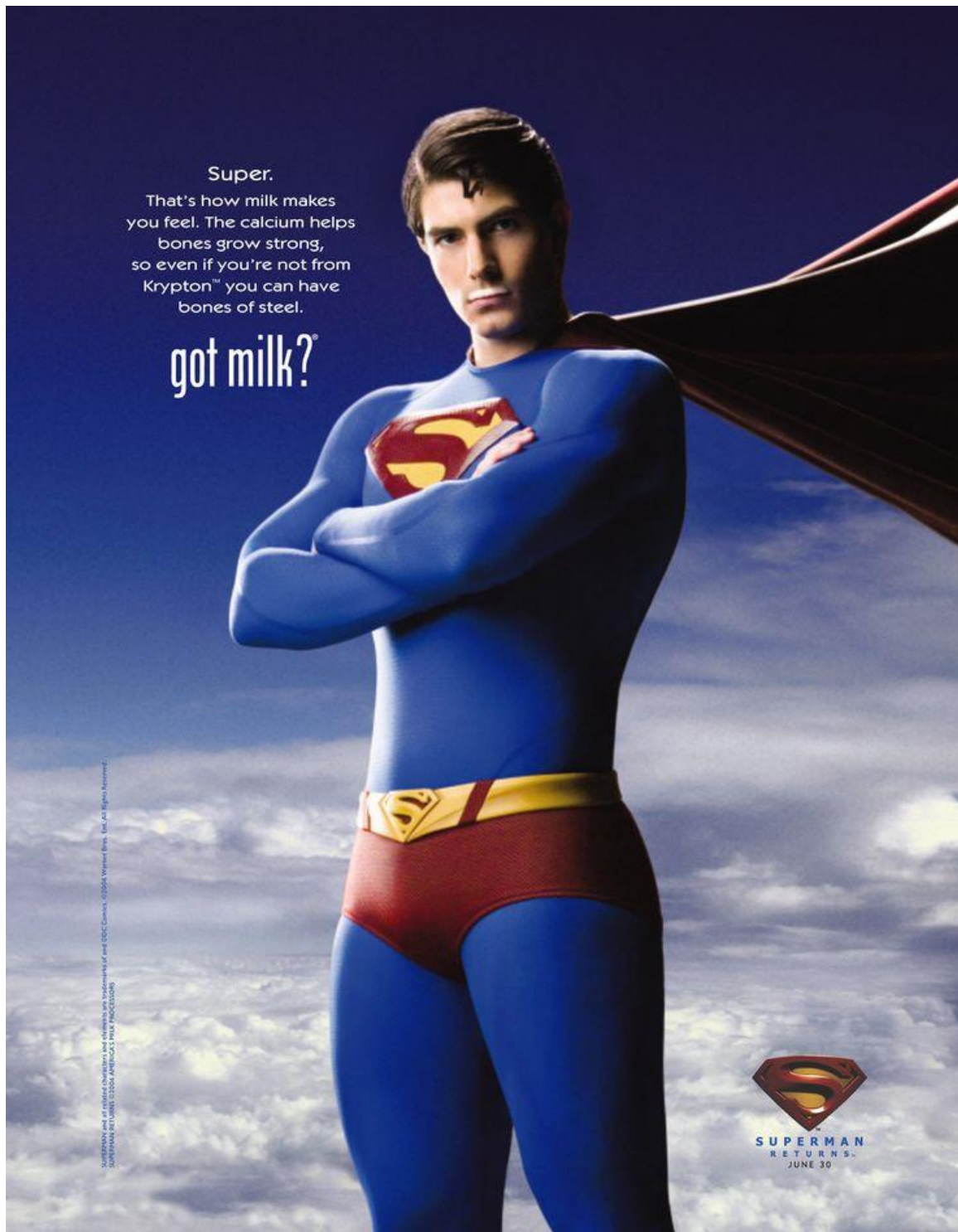


Figura 1.2 Un esempio della campagna di promozione del consumo di latte “Got milk?” messa in atto negli USA (fonte: http://inventorspot.com/articles/got_milkinventive_marketing_5569)

Di seguito sono riportati i risultati di una semplice ricerca online, eseguita da chi scrive, con lo scopo di far prendere coscienza al lettore di quelle che sono le informazioni in cui, un qualunque consumatore medio o un aspirante divulgatore, può incappare.

È stato dato maggior peso a quelle che sono le informazioni negative inerenti il consumo di latte, e latticini quando menzionati.

I diversi effetti sulla salute sono stati poi organizzati in paragrafi in modo da rendere più comoda la consultazione; quando trovati, sono stati menzionati anche i corrispettivi effetti benefici inerenti la medesima patologia o alterazione, per enfatizzare la contraddizione presente.

Dopo ogni capoverso è stato inserito l'URL della pagina da cui l'informazione è stata reperita.

Infine si tenga presente che quanto riportato di seguito non proviene da pubblicazioni scientifiche approvate, e anche se alcune pagine, poche a dire il vero, riportano qualche citazione, molte altre sembrano invece semplici parafrasi di una o poche pubblicazioni di cui è stata data una libera interpretazione, con lo scopo di attirare lettori più che di fare divulgazione.

1.2 Il consumo di latte, cenni storici

I ritrovamenti archeologici sembrano collocare le prime testimonianze del consumo di latte di altri animali già a partire dal 6000 a.C. (Bazzoni & Bianchi, 2000); passando poi per le epoche dei Greci, dei Romani, al Medioevo, fino ai giorni nostri. Era considerato un alimento ricco di nutrienti e di sostanze fondamentali; inoltre la possibilità di trasformarlo in formaggio e altri derivati fermentati o stagionati offriva una grande varietà di prodotti da consumare a tavola.

In epoche dove la limitata tecnologia non permetteva grandi capacità di adattamento, l'allevamento del bestiame era condizionato dalle caratteristiche ambientali. In luoghi molto caldi o molto freddi la presenza di animali da latte era scarsa, così in territori particolarmente impervi come potevano essere i paesi dell'estremo oriente. In occidente invece, l'allevamento del bestiame, per la produzione di latte e carne, prese facilmente piede alle latitudini più favorevoli data la notevole disponibilità di pianure.

Con la rivoluzione industriale, l'introduzione di sistemi di allevamento intensivo, e la produzione di massa, si è avuto un notevole incremento della disponibilità di prodotti lattiero caseari che ora sono alla facile portata di tutti.

1.3 “Consumare latte è innaturale!”

“Consumare latte non è naturale per l’uomo!”, questa è una delle affermazioni che più si ritrova quando si sente parlare di latte. Di fatto ad una prima lettura chiunque non può che fermarsi a riflettere, cattura l’attenzione, ma di fatto non offre una motivazione concreta, e la sua argomentazione non porta una conclusione giustificata.

“L’essere umano è l’unico mammifero a consumare il latte di altri mammiferi, oltre il periodo dello svezzamento. Il latte contiene i nutrienti e i messaggeri chimici necessari per lo sviluppo e l’accrescimento della specie da, e per la quale è prodotto. Il consumo di un prodotto destinato ad un’altra specie non può che risultare dannoso per la salute. La presenza delle intolleranze e delle allergie non è altro che la dimostrazione che l’essere umano non è geneticamente codificato per consumare il latte di altri mammiferi” (Corvino, 2005).



Incredibile: Professoressa sconfigge il Cancro eliminando i Latticini

Figura 1.3 <http://www.respiriamoverde.com/blog/2014/01/26/incredibile-professoressa-sconfigge-il-cancro-eliminando-latticini/>

1.4 Le linee guida inerenti il consumo di latte

Le linee guida sul consumo di latte sono molto varie, soprattutto in relazione all’area geografica di riferimento. Negli USA, per esempio, 2 sono le maggiori piattaforme su cui basarsi: *MyPlate* (<https://www.choosemyplate.gov/dairy>) e *Eating Healthy Plate*. In tabella 1.1 sono riportate le linee guida per il consumo di latticini secondo *MyPlate*, mentre per quanto riguarda EHP il consiglio è di limitare il più possibile i latticini, al massimo 2-3 porzioni al giorno; simili a queste ultime sono le indicazioni in Italia prodotte dal Ministero della Salute.

<https://www.hsph.harvard.edu/nutritionsource/healthy-eating-plate/>

DOSI GIORNALIERE RACCOMANDATE (1 cup = 236.5 ml)					
Bambini	2-3 anni	2 cups	Donne	19-30 anni	3 cups
	4-8 anni	2 1/2 cups		31-50 anni	3 cups
Ragazze	9-13 anni	3 cups		51 + anni	3 cups
	14-18 anni	3 cups	Uomini	19-30 anni	3 cups
Ragazzi	9-13 anni	3 cups		31-50 anni	3 cups
	14-18 anni	3 cups		51 + anni	3 cups

Tabella 1.1 Dosi giornaliere di latte raccomandate da MyPlate

<https://www.choosemyplate.gov/dairy>

1.5 Il latte come fonte di calcio, potassio e vitamina D

Nel documentario “Got the Facts on Milk?”, Shira Lane intervista casualmente alcuni passanti, chiedendo cosa pensassero del latte. Quasi tutte le persone che ritenevano il latte un alimento salutare affermavano: “è ricco di calcio e fa bene ai denti e alle ossa!” (Lane, 2011).

Nel sito della *Harvard School of Public Health*, sotto riportato, viene fatto notare che, le persone spesso ignorano che altri alimenti di origine vegetale possano essere fonti di calcio altrettanto valide, come ad esempio il latte di soia fortificato, tofu, cicoria, rucola, broccoli, tarassaco. Gli alti livelli di calcio, riducono il rischio di osteoporosi e cancro al colon. Il latte però contiene retinolo (vitamina A) che ad alte concentrazioni può paradossalmente indebolire le ossa. Non viene però fornita nessuna bibliografia di riferimento.

<https://www.hsph.harvard.edu/nutritionsource/what-should-you-eat/calcium-and-milk/>

Rachel Meltzer Warren, scrittrice e consulente nutrizionale, scrive “Un bicchiere di latte fortificato contiene circa il 30% del fabbisogno giornaliero di vitamina D, e aiuta a prevenire le malattie cardiovascolari come l’ipertensione” riferendosi però al latte organico fortificato, ossia latte proveniente da allevamenti biologici e addizionato con vitamina D. In questo caso viene citato il *Journal of Human Hypertension* ma non lo studio a cui fanno riferimento queste affermazioni.

<https://www.rodalorganiclife.com/food/4-reasons-to-drink-more-organic-milk>

Nessuna citazione o riferimento bibliografico accompagna invece il seguente paragrafo preso dal libro *Latte, un alimento da evitare* (2007) a cura di Anne Laroche de Rosa:

“Il calcio contenuto nel latte è in eccesso per l’organismo umano, le proteine nel latte animale contengono le istruzioni per la sintesi dell’ossea, ed essendo tali proteine codificate per il vitello, rendono il calcio contenuto nel latte inutilizzabile dall’essere umano. L’organismo dunque si libera in parte dei sali minerali in eccesso in circolo, mentre la frazione rimanente dà origine a calcoli, calcificazioni e cisti. In eccesso si trova anche il fosforo che può determinare iperparatiroidismo e successivamente tetania e spasmofilia” (Anne Laroche de Rosa, 2007).

1.6 Latte e infanzia

Per gli infanti, le linee guida della WHO (*World Health Organization*) sconsigliano il consumo di latte animale prima dei 12 mesi di età, soprattutto se in sostituzione del latte materno (Scott, 2001). Tali precauzioni sono giustificate, la SIP (Società Italiana di Pediatria) sconsiglia la somministrazione ai lattanti di latte bovino in quanto contiene troppa proteina che potrebbe sovraccaricare i reni non ancora sviluppati del bambino, e per lo scarso contenuto (rispetto al latte materno) di acidi grassi essenziali, di ferro e di vitamina D.

<https://www.sip.it/2017/09/25/divezzamento-ecco-le-corrette-regole/>

“Il rischio di una anemia ferropriva, in quanto il Fe contenuto nel latte bovino non è sufficiente a soddisfare le necessità di accrescimento. Il latte inoltre è associato all’insorgenza di coliche (con anche sanguinamento del tratto intestinale, che andrebbe ad aggravare quadri di anemia già presenti), sia se direttamente consumato, sia se consumato dalla madre. È anche stato associato a costipazione, sempre nei bambini”.

<http://www.pcrm.org/health/diets/vegdiets/health-concerns-about-dairy-products>

1.7 Intolleranze e Allergie

L’intolleranza al latte è naturale, infatti, dopo lo svezzamento, la produzione dell’enzima lattasi generalmente si inattiva. La comparsa dei primi “tolleranti” si fa risalire al circa 7500 anni fa, scheletri rinvenuti, e datati tra il 5840 e il 5000 a.C., non possedevano infatti il gene per la produzione di questo enzima nel loro Dna. Il latte, grazie al suo apporto di vitamina D, anche se inferiore a quello materno, sembra si sia rivelato un integratore fondamentale per le popolazioni del nord Europa, dove le ore di luce sono scarse; ad oggi in queste popolazioni la percentuale di intolleranti è quasi nulla. In Italia invece gli intolleranti sarebbero circa il 50% secondo le dichiarazioni riportate nel sito dell’AILI (Associazione Italiana Latto Intolleranti), ma sempre secondo AILI non tutti manifestano sintomi.

http://www.repubblica.it/salute/alimentazione/2010/03/18/news/latte_fresco_1_intolleranza_e_naturale_ma_7_000_anni_lo_hanno_reso_piu_digeribile-5584493/

<http://www.associazioneaili.it/cosa-e-lintolleranza-al-lattosio/>

Per quanto riguarda le allergie, “solo il 2% degli adulti e il 3 – 7 % dei bambini sarebbero realmente allergici a questo alimento, tale informazione però non è sufficiente a scongiurare le messe al bando e i falsi allarmismi, anche da parte di medici e nutrizionisti” scrive Elvira Naselli, giornalista di Repubblica. Il punto però - denuncia Alberto Villani, responsabile di Pediatria generale all'ospedale Bambino Gesù di Roma - è che sono in costante aumento i bambini a cui è stata diagnosticata un'allergia alle proteine del latte, spesso impropriamente. E che ancora oggi, in particolare sotto i 12 mesi, molti genitori e purtroppo anche alcuni pediatri, attribuiscono all'allergia al latte ogni sorta di manifestazione, dalle coliche gassose, a qualunque tipo di manifestazione cutanea, persino l'irrequietezza notturna.

http://www.repubblica.it/salute/alimentazione/2011/10/18/news/latte_e_falsi_allergici_ecco_q_uando_davvero_fa_male-23435372/

1.8 I potenziali effetti sulle malattie a carattere neoplastico

L'attività che il latte, o alcune sue componenti, potrebbe avere nello sviluppo o nella promozione di alcuni tipi di tumore, è oggetto di studio da molto tempo. Tale interesse nasce soprattutto dalla presenza di IGF-1 (*insulin growth factor*) e altre sostanze ad attività ormonale e ormono-simile, che sono ritenute capaci di aumentare la proliferazione cellulare. Anche il contenuto di calcio e di proteina vengono chiamati in causa quando si parla di tumori. Tuttavia, come vedremo nei capitoli successivi, i risultati degli studi scientifici svolti finora si discostano dalle affermazioni, molto sintetiche, che si trovano a disposizione del consumatore.

“Il latte risulta protettivo nei confronti di alcuni tipi di cancro, ma l'elevato contenuto di calcio può favorire l'insorgenza del cancro alla prostata; non solo il calcio, ma anche gli amminoacidi ramificati potrebbero favorire suddetta patologia”.

<https://www.ilfattoquotidiano.it/2014/03/28/nutrizione-e-salute-consumo-di-latte-negli-adulti-pro-e-contro/929700/>



Figura 1.4 <http://erbeofficinali.altervista.org/latte-favorisce-lo-sviluppo-del-cancro-alla-prostata-al-seno/>

“Uno studio condotto negli USA che ha preso in esame 20855 medici attesta che il consumo di latticini è correlato con un maggiore rischio di contrarre il cancro alla prostata e al seno”.

<https://www.focus.it/scienza/salute/quando-il-latte-puo-fare-male>

“Il cancro al seno è anche correlato alla quantità di grassi animali ingeriti con la dieta, inoltre le caseine si sono rivelate sostanze acceleratrici e favorevoli l’insorgenza del tumore negli animali da laboratorio” (T. Colin Campbell, 2005).

Altri campi di indagine, riguardanti alcune componenti del latte, si stanno orientando nel senso opposto, verso gli effetti potenzialmente protettivi del consumo di latticini nei confronti di alcuni tipi di cancro. Nei capitoli successivi verranno presentati alcuni studi in merito agli effetti dei CLA, isomeri dell’acido linoleico coniugato; tali sostanze potrebbero possedere una parziale azione anti-carcinogenica.

Nel frattempo, si riporta l’intervento di Samantha Biale ne L’Attendibile, giornale di nutrizione e informazione: “Un consumo regolare di latticini con un apporto di almeno 900mg/dl di calcio sembra ridurre il rischio di cancro al colon e al retto, per l’effetto protettivo sulla mucosa. Un’altra correlazione inversamente proporzionale, si ha nei confronti del cancro allo stomaco mentre i tumori a pancreas ovaie e polmoni non sono correlati con i latticini, e i dati su quello alla prostata sono inconsistenti”.

http://www.lattendibile.it/latte-e-tumori-conferme-rassicuranti/?gclid=Cj0KCQiA38jRBRCQARIsACEqIeufA_RpH5CBW7o0s852D0jabKH4E-Zunk2X996EVbz4_FNx_4h1JEaAgqSEALw_wcB

Sembra dunque mancare un filo conduttore comune che colleghi il latte come alimento *in toto* all'insorgenza di una o più tipologie di cancro; si nota però la presenza di due campane distinte, una a favore e una contro la colpevolezza dei latticini, che vanno entrambe attentamente ascoltate.

“Il latte, come tutti i suoi derivati, contiene micronutrienti e composti bioattivi che possono influenzare il rischio di insorgenza (e di progressione) di un tumore. Ma quando si parla delle proprietà benefiche degli alimenti, le semplificazioni vanno evitate. Dimostrare l'effetto di un solo elemento, e non della qualità complessiva della dieta, sullo sviluppo dei tumori, è oggi quasi impossibile. Però si pone particolare attenzione ai composti come IGF-1 e alla presenza di ormoni o sostanze ormono-simili”.

<https://www.fondazioneveronesi.it/magazine/articoli/alimentazione/latte-e-cancro-cosa-sappiamo>

1.9 Latte, controllo del peso e obesità

In un articolo intitolato “*Is Milk Really Healthy for You? Learn the Facts*” scritto da Alan Aragon per la rivista *Men's Health*, noto mensile pubblicato negli USA ma diffuso anche in molti altri Paesi del mondo, il latte viene presentato come un potenziale *fat burning food*. Sebbene non venga espressamente affermato, tali conclusioni si possono trarre dai dati di due studi presentati nell'articolo ma di cui non sono presenti i riferimenti bibliografici.

“In uno studio di 6 mesi, condotto dall'Università del Tennessee si è evinto che chi consuma 3 porzioni di latticini al giorno, perde più adipe a livello di addome di chi non ne consuma, o ne consuma meno di 2 porzioni. Un altro studio ha dimostrato che altri prodotti arricchiti di calcio non hanno lo stesso effetto del latte, probabilmente per azione sinergica delle proteine del siero. Ovviamente, il tutto deve essere associato ad una dieta bilanciata. Inoltre uno studio danese ha visto che una dieta ricca di latte intero dava un leggero incremento delle LDL (*low density lipoprotein*) ma una diminuzione dei trigliceridi del 22%”.

<https://www.menshealth.com/nutrition/is-milk-healthy>

Secondo il CRA-NUT (attuale CREA) il calcio favorisce la lipolisi, la degradazione dei lipidi nella cellula, e aumenta l'escrezione dei grassi; altri studi di coorte di Harvard attestano invece

che né il calcio totale, né il calcio da latticini, né il calcio da supplementi sono correlabili al cambiamento di peso.

<https://www.ilfattoquotidiano.it/2014/03/28/nutrizione-e-salute-consumo-di-latte-negli-adulti-pro-e-contro/929700/>

In un articolo del TGCOM24 latte e formaggi, spesso accusati di aumentare il rischio di obesità, vengono invece promossi ad alimenti “in grado di contrastare l'accumulo di grassi e aiutare a dimagrire”. L'affermazione deriva dalla pubblicazione di uno studio condotto in Cina presso l'Università di Scienze e Tecnologie di Qingdao e pubblicato dalla rivista *Annals of Epidemiology*. Secondo i ricercatori, per ogni 200 grammi di latte consumati al giorno (circa una tazza) il rischio di obesità si riduce del 16% in bambini e adulti. Non vengono però riportati dati bibliografici. http://www.tgcom24.mediaset.it/salute/obesita-scagionati-latte-e-formaggi-contrastano-l-accumulo-di-grassi-e-aiutano-a-dimagrire_3038622-201602a.shtml

1.10 Diabete

In un articolo scritto da David Spero (2012), e pubblicato nel sito *DIABETES Self Management*, l'insorgenza del diabete tipo 1 (insulino-dipendente) viene correlata all'ingestione di alcune proteine del latte. Le affermazioni si basano principalmente su due pubblicazioni: Harrison et al. (1999) e Laugesen et al. (2003), entrambe le pubblicazioni riportano il potenziale ruolo che le proteine del latte bovino hanno nello scatenare la risposta immunitaria e la reazione autoimmune caratteristica della malattia. La frazione proteica del latte contiene: le proteine del siero (20%), e 4 tipi di caseine (80%), le α -S1, le α -S2, le β - e le κ -. Una variante della β -caseina, conosciuta come A1- β caseina, sembra essere tra le cause di insorgenza del diabete tipo 1 nei bambini geneticamente vulnerabili. Questa proteina può scatenare una risposta immunitaria che successivamente può essere rediretta contro le cellule beta del pancreas, responsabili della produzione di insulina.

<https://www.diabetesselfmanagement.com/blog/is-milk-bad-for-you-diabetes-and-milk/>

Per quanto riguarda gli adulti invece, Hannah Nichols presenta su *Medical News Today* una ricerca svedese che evidenzia che, coloro che consumano latticini, hanno il 23% in meno di probabilità di contrarre il diabete di tipo 2 rispetto a chi non ne consuma. Uno studio dell'Università di *Harvard* fa scendere questa probabilità del 43%.

<https://www.medicalnewstoday.com/articles/317993.php?sr>

1.11 Acne

Nei capitoli a seguire tratteremo più nel dettaglio questa patologia, per adesso ci limitiamo a introdurre l'argomento riportando quello che è stato trovato nella ricerca online.

“Le statistiche mostrano che chi consuma più latticini, e latte in particolare, è più soggetto ad acne. Due studi condotti uno sulle ragazze e uno sui ragazzi, portano come risultato un'incidenza del 20% maggiore dell'acne nei giovani che tendevano a consumare più di due porzioni di latticini al giorno. La causa è probabilmente da ricercarsi nell'aumento dell'IGF-1 indotta dal maggiore consumo di tale alimento; l'IGF-1 aumenterebbe la produzione di sebo, terreno ideale di sviluppo del *Propionibacterium acnes*, con conseguente infiammazione, e promuoverebbe la proliferazione cellulare dei pori della pelle”.

<https://www.acneinstein.com/does-milk-cause-acne/>

“Il latte e lo yogurt causano invece il rilascio di una elevata quantità di insulina, questa avrebbe azione simile al IGF-1 e inoltre ne aumenta la biodisponibilità, facendone produrre ulteriormente a livello epatico”.

<http://www.clearskinfover.net/milk-acne-does-milk-cause-acne/#note020ac00cd00f1489d1e3278c2b479316>

“Inserire tutti i latticini nella categoria dei prodotti favorevoli l'acne potrebbe però essere un errore: il latte e il gelato sono stati associati con l'acne, ma lo yogurt e il formaggio non sembrano avere lo stesso tipo di effetto”. Alisa Hrustic (2017)

<https://www.menshealth.com/health/does-dairy-cause-acne>

1.12 Patologie riguardanti il sistema cardiocircolatorio

Il consumo di grassi saturi aumenta l'LDL (*low density lipoprotein*) nel sangue, questo poi si deposita nelle arterie e dà origine a arteriosclerosi e patologie cardiache correlate.

Uno studio pubblicato negli “*Annals of internal medicine*” e una meta-analisi pubblicata nel “*The american journal of clinical nutrition*” non hanno evidenziato correlazione tra i grassi saturi della dieta e un aumento del rischio di malattie cardiache o cardiovascolari.

Al contrario un lungo studio epidemiologico negli USA ha evidenziato che l'assunzione dei grassi derivati dai latticini aumenta il rischio di patologie coronariche. Altri studi invece hanno individuato un ruolo protettivo dei latticini contro malattie cardiache e ictus.

<https://www.medicalnewstoday.com/articles/317993.php?sr>

Il latte inoltre è ricco di proteine, fosforo e vitamina K-2 nel latte di vacche alimentate al pascolo, che aiuta a regolare il metabolismo del calcio e a prevenire le malattie cardiache.

<https://www.medicalnewstoday.com/articles/317993.php?sr>

1.13 Gli effetti sull'apparato muscolo-scheletrico

In questo caso, gli argomenti principali riguardano: l'alimentazione del neonato, dove il latte e i sostitutivi hanno sempre avuto un ruolo molto importante grazie all'elevato contenuto di calcio (fondamentale per lo sviluppo del sistema muscolo scheletrico); la terapia o la prevenzione dell'osteoporosi, patologia nella quale si ha una progressiva diminuzione della densità ossea (l'apporto di calcio e vitamina D da parte dei latticini dovrebbe prevenire o rallentare la progressione della patologia).



Figura 1.4 <https://frasideilibri.com/franco-berrino-osteoporosi-evitate-latte-e-formaggi-video/>

È stato evidenziato che il rischio di fratture all'anca è ridotto nelle popolazioni che non consumano latticini. Vari studi, tra i quali l'*Harvard Nurses' Health Study*, che ha seguito clinicamente 121701 donne per dodici anni, mostrano che l'aumentato consumo di latticini è associato con un rischio di fratture più elevato (Feskanich, Willett, Stampfer, & Colditz, 1997).

Il latte è uno degli alimenti più ricchi di calcio, per cui è sempre stato consigliato per il mantenimento della salute delle ossa. Il consumo di latticini aumenta la densità ossea e protegge dagli effetti dell'età, secondo le linee guida dell'USDA (*U.S. Department of Agriculture*). Molti ricercatori però non condividono questa posizione.

Tuttavia, bisogna tener conto che gli studi osservazionali retrospettivi, di cui sopra si fa menzione, sono stati condotti sottoponendo ai candidati un questionario, inerente le abitudini alimentari e non solo, riferito ad un lasso di tempo anche di diversi anni.

Secondo un'altra fonte, sebbene il latte sia ricco di calcio, le proteine contenute ne impediscono la deposizione a livello di osso; inoltre, l'effetto acidificante delle proteine animali stimola la mobilizzazione del calcio dalle ossa per bilanciare il pH ematico, con un risultato diametralmente opposto.

<https://www.medicalnewstoday.com/articles/273451.php>

Il latte di vacca contiene due tipologie di caseina, la A2 prodotta dalle razze più antiche, e la A1 prodotta dalle razze più moderne e più diffuse. L'80% delle proteine del latte è costituito da caseina. Quando la caseina è sottoposta alle temperature di pastorizzazione coagula e decade, originando una sostanza colloidale insolubile. A livello intestinale la caseina degradata dà problemi di assorbimento e permeabilità. L'alterata permeabilità intestinale predispone a patologie atopiche, infiammatorie e autoimmuni come dermatite, orticaria, eczema, raffreddore da fieno, asma, otite e tonsillite.

<http://www.alimentazioneinequilibrio.com/punti-di-vista-sul-latte-i-problemi-della-caseina/>

Il tipo A2 di β -caseina, contenuta nel latte bovino, sembra avere effetti protettivi contro le malattie neurodegenerative, pancreatite e cancro grazie all'aumento di sostanze antiossidanti endogene.

<https://www.medicalnewstoday.com/articles/317993.php?sr>

“Il latte contiene proteine di alta qualità, e amminoacidi essenziali per la crescita e il mantenimento della massa muscolare. Inoltre il contenuto in grassi saturi fornisce energia, che previene l'innesco della degradazione delle proteine come fonte di ATP. Un recente studio mostra come un aumento del consumo di latte aumenti la resistenza all'esercizio e favorisca lo sviluppo della massa muscolare”.

<https://www.medicalnewstoday.com/articles/273451.php>

Le proteine del siero, essendo rapidamente degradate ad aminoacidi, sono utili immediatamente dopo l'esercizio fisico, le caseine invece sono metabolizzate più lentamente e forniscono un substrato proteico a lungo termine.

<https://www.menshealth.com/nutrition/is-milk-healthy>

1.14 Artriti

Secondo Sara Farnetti, specialista in medicina interna ed esperta in nutrizione funzionale medica, un consumo eccessivo di latte sarebbe da sconsigliarsi in caso di artrite reumatoide, in quanto l'eccessiva presenza di proteine animali estranee andrebbe a sovrastimolare il sistema immunitario, peggiorando la sintomatologia.

<http://www.sarafarnetti.it/food/alimenti-utili-e-da-evitare-nell-artrite-reumatoide/>

Nel 2014 invece, in un articolo comparso sul *New York Times*, veniva presentato uno studio osservazionale che collegava il consumo abbondante di latte, 7 o più bicchieri a settimana, con una riduzione della progressione dell'artrite al ginocchio.

<https://well.blogs.nytimes.com/2014/04/10/drinking-milk-may-ease-arthritis/?rref=collection%2Ftimestopic%2FMilk&r=0>

1.15 Ipofertilità

Un gruppo di ricercatori negli Stati Uniti e in Finlandia riferisce che, laddove il consumo pro-capite di latte è più elevato, le donne tendono a incontrare la maggiore riduzione di fertilità legata all'età. Il galattosio è uno zucchero apparentemente tossico per gli ovociti umani. Studi osservazionali hanno inoltre correlato l'eccesso di galattosio con una maggiore insorgenza del cancro ovarico.

<https://ivu.org/italian/trans/arrs-milk.html>

1.16 Possibili effetti neurologici

Secondo una ricerca giapponese del Prof. Ryoichi Nagatomi dell'università di Tohoku, il consumo di latte scremato, al posto di quello intero, ridurrebbe la comparsa di crisi depressive. Inoltre una ricerca dell'Istituto di Neuroscienze nella Corea del Sud svela che la bevanda, se munta di notte, avrebbe effetti tranquillanti paragonabili a quelli delle benzodiazepine, grazie agli alti livelli di melatonina e triptofano e per questo favorirebbe il sonno.

<https://www.medicalnewstoday.com/articles/317993.php?sr>

http://www.repubblica.it/salute/alimentazione/2015/12/16/news/latte_insonnia_notte-129628619/

Uno studio di Katherine Huges dell'università di Harvard MA, recentemente pubblicato sulla rivista *Neurology*, afferma che il consumo eccessivo di latte scremato o con pochi grassi

umenterebbe il rischio di Parkinson. Lo studio ha coinvolto 80736 donne, che facevano parte del *Nurses' Health Study*, e 48610 uomini coinvolti nel *Health Professionals' Follow-up Study*. Ogni due anni i partecipanti dovevano compilare un questionario sulle loro condizioni di salute, e ogni 4 anni un questionario sulle loro abitudini alimentari. Basandosi sui dati raccolti in questi ultimi, i ricercatori hanno stabilito quali prodotti lattiero caseari fossero maggiormente consumati dai soggetti e con che frequenza. Nei 25 anni di studio, 1036 partecipanti si sono ammalati di Parkinson.

<https://www.medicalnewstoday.com/articles/317834.php>

1.17 Contaminanti

Caso ben diverso è invece la presenza di contaminanti, sostanze che, come dice la parola stessa, non sono presenti nella secrezione fisiologica, ma si possono ritrovare in seguito a terapie farmacologiche, contaminazioni esogene della lettiera, della razione, o del latte stesso dopo mungitura. L'importante è avere coscienza del fatto che la presenza di queste sostanze non è di *routine*.

Il latte contiene naturalmente ormoni e fattori di crescita prodotti dall'organismo della vacca. Si possono trovare anche tracce del rBGH (*recombinant bovine growth hormone*), usato per stimolare la produzione di latte delle bovine in lattazione (impiegato negli USA, non consentito in Italia). Ci possono essere tracce di antibiotici, pesticidi, policlorobifenili e diossine; a concentrazioni elevate queste sostanze possono mettere a rischio il corretto funzionamento dei sistemi immunitario, riproduttore, e nervoso centrale. Un'altra molecola molto pericolosa è l'aflatossina, rinvenibile nel latte di bovine che si alimentano con mais contaminato, questa molecola è termostabile e cancerogena; anche la melamina, contenuta nelle materie plastiche, è stata trovata come contaminante in alcuni casi, essa è correlata con patologie del rene e dell'apparato urinario per il suo grande contenuto in nitrogeno.

<http://www.pcrm.org/health/diets/vegdiets/health-concerns-about-dairy-products>

2. I COMPONENTI DEL LATTE

2.1 Introduzione

In questa sezione verranno analizzati i componenti del latte. Per comodità si farà riferimento al latte vaccino intero pastorizzato in quanto è il prodotto più simile alla secrezione mammaria “naturale” della bovina, salvo processi di omogeneizzazione; inoltre una trattazione riguardante anche i prodotti arricchiti, piuttosto che delattosati o a diverso contenuto di grasso, risulterebbe inutilmente ridondante. Dopo un breve sguardo alla composizione chimica e ai principali valori nutrizionali, messi anche in relazione al fabbisogno, secondo le recenti linee guida, ci concentreremo su quelle che sono le componenti bioattive presenti, come i composti del CLA (acido linoleico coniugato), i peptidi bioattivi e gli effetti benefici che questi potrebbero avere sulla salute umana. Sarà dedicata anche qualche riga alla presenza di ormoni che fa sempre molto discutere.

Secondo la normativa europea, con il termine “latte” si intende solo ed esclusivamente il secreto della ghiandola mammaria dei mammiferi; generalmente il termine si riferisce solo a quello vaccino prodotto durante la lattazione da animali in salute, esclusa la secrezione compresa tra le 2 settimane pre-parto e il 5° giorno post-parto, che va sotto il nome di colostro. Per altre tipologie di latte bisogna specificare la specie di provenienza (latte di capra, latte di asina ecc.). I prodotti di derivazione vegetale sono definiti invece come “bevande” (Council of the European Union, 2007).

Il latte poi, si presta molto bene anche ai processi di trasformazione come la caseificazione. Tale procedimento, diffusosi inizialmente come metodo per la conservazione dell'alimento stesso, ha dato origine col tempo ad una grande varietà di prodotti anche di notevole pregio. L'Italia ad oggi conta la bellezza di 48 formaggi a Denominazione di Origine Protetta tutelati dall'Unione Europea. Dati dell'AFIDOP Associazione formaggi italiano D.O.P. e I.G.P. (<http://www.afidop.it/>).

2.2 Il Profilo energetico

Il latte è un alimento più nutriente che calorico, il suo apporto energetico è di circa 64 kcal/100g per il tipo intero, e 36kcal/100g per quello scremato [tabella 2.1]. Per tali caratteristiche si può definire un alimento a **bassa densità energetica**, basti pensare che la stessa quantità di pasta di semola apporta circa 353 kcal. Con densità energetica (o calorica) si intende il rapporto tra l'energia totale metabolizzabile, fornita dai nutrienti (proteine, carboidrati, grassi e alcool), e il peso totale dell'alimento, acqua inclusa. In figura 2.1 è rappresentata la ripartizione dell'energia del latte in base alle componenti (Commissione Europea, 2012).

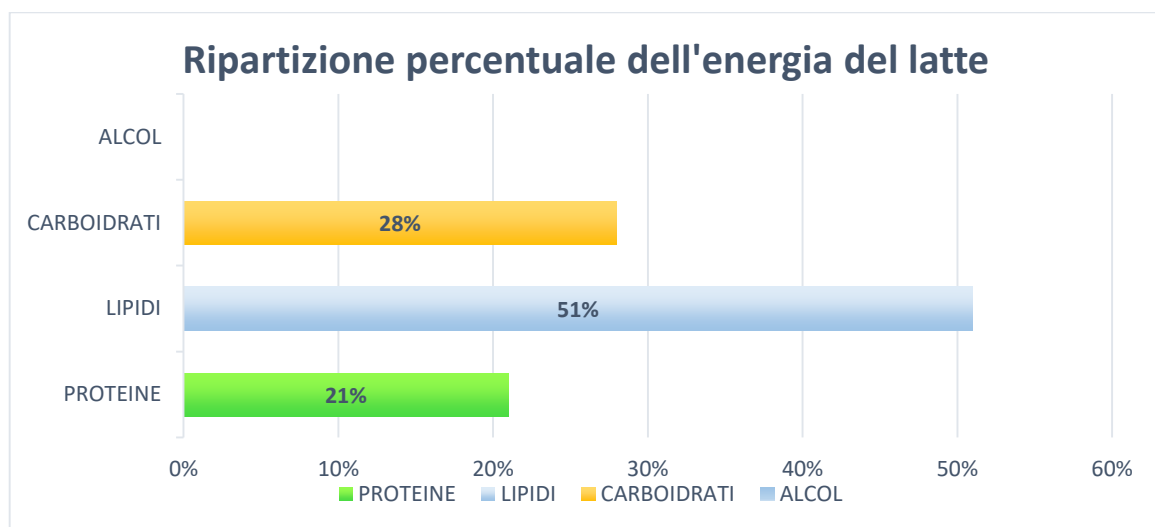


Figura 2.1 Ripartizione percentuale dell'energia del latte

(http://nut.entecra.it/646/tabelle_di_composizione_degli_alimenti.html?idalimento=135010&quant=100)

Secondo le linee guida Americane della piattaforma MyPlate, un essere umano dovrebbe consumare circa 3 *cups* di latte al giorno. Una tazza Americana corrisponde a circa 236ml quindi si parla di circa 708 ml di latte per un apporto energetico complessivo pari a 453kcal, un quinto del fabbisogno medio giornaliero secondo le stime della SINU (Società Italiana di nutrizione umana).

Al contrario invece, si può definire un alimento a **elevata densità nutrizionale**, ossia il rapporto tra il contenuto in nutrienti e la quantità di energia dell'alimento; maggiore è la quantità di nutrienti per unità di kcal, maggiore è la densità nutrizionale (Commissione Europea, 2012).

Per quanto riguarda la composizione chimica ricordiamo che il latte è costituito per l'87% da acqua, 3.3% da proteine, 3.6% da lipidi e 4.9% da carboidrati e il rimanente 0,2% da vitamine e minerali.

Di seguito viene riportata la composizione del latte, per quel che riguarda i macronutrienti, i dati sono stati reperiti dal sito del CRA-NUT Centro di Ricerca Alimenti e Nutrizione ed integrati con quelli presenti nel Libro Bianco (Commissione Europea, 2012).

http://nut.entecra.it/646/tabelle_di_composizione_degli_alimenti.html?idalimento=135010&quant=100

COMPOSIZIONE CHIMICA E VALORE ENERGETICO PER 100g DI PARTE EDIBILE	
Composizione chimica	valore per 100g
Parte edibile (%):	100
Acqua (g):	87
Proteine (g):	3.3
Lipidi(g):	3.6
Colesterolo (mg):	11
Carboidrati disponibili (g):	4.9
Amido (g):	0
Zuccheri solubili (g):	4.9 (per la maggior parte lattosio)
Fibra totale (g):	0
Fibra solubile (g):	0
Fibra insolubile (g):	0
Alcol (g):	0
Energia (kcal):	64
Energia (kJ):	268

Tabella 2.1 Composizione e valore energetico

(http://nut.entecra.it/646/tabelle_di_composizione_degli_alimenti.html?idalimento=135010&quant=100)

2.3 Carboidrati

I carboidrati sono rappresentati per la maggior parte da lattosio, circa il 90%, mentre il resto è costituito da oligosaccaridi liberi o complessati in glicoproteine.

Il lattosio è un disaccaride composto da glucosio e galattosio ed è contenuto in quantità variabile nel latte di mammifero, 4.7-4.9% nel latte bovino, circa al 7% nel latte materno. Nell'intestino tenue la scissione del disaccaride è operata dall'enzima lattasi (o β -galattosidasi) che lo rende disponibile all'assorbimento e alla successiva utilizzazione (Commissione Europea, 2012). Una carenza di produzione dell'enzima esita in una mancata idrolisi del lattosio e quindi del suo assorbimento, quadro che porta il nome di intolleranza al lattosio e si manifesta con gonfiore, flatulenza e diarrea (Wilt et al., 2010).

Gli HMOs (*human milk oligosaccharides*) sono invece una famiglia di glicani, non-coniugati, presenti in concentrazione elevata nel latte materno; originariamente classificati dal punto di vista funzionale come prebiotici, svolgono un ruolo fondamentale nello sviluppo della flora microbica dell'infante, soprattutto di quella anaerobica dei bifidobatteri (non vengono assorbiti dall'intestino e fungono da substrato per il metabolismo batterico). Ad oggi gli HMOs sono riconosciuti anche per la loro azione antiadesiva, prevengono l'attecchimento dei patogeni sulla mucosa intestinale del neonato (Bode, 2012) e riducono il rischio di infezioni batteriche, virali e protozoarie (Morozov, Hansman, Hanisch, Schrotten, & Kunz, 2018). Considerando ciò potrebbe rivelarsi molto utile la produzione di tali sostanze da impiegare nei prodotti sostitutivi in polvere o come integrazione.

Nel latte vaccino, le concentrazioni di oligosaccaridi sono 20 volte inferiori rispetto al latte materno (Gopal & Gill, 2000), e sono stati isolati in concentrazioni elevate solo nel periodo parto e successivamente nel colostro (Nakamura et al., 2003). Tuttavia, la presenza di oligosaccaridi nel siero di latte permeato e ultrafiltrato derivato dalla produzione del formaggio è stata indagata da Barile et al. (2009), in questo studio sono stati individuati 15 oligosaccaridi, di cui 7 con la stessa composizione chimica dei corrispettivi del latte materno; da questo studio emerge che il siero di latte opportunamente processato può rappresentare una fonte molto valida di tali composti.

Un altro esperimento condotto da Mehra et al. (2014) ha confermato la possibilità di estrazione di BMOs (*bovine milk oligosaccharides*) da un prodotto intermedio della lavorazione del siero di latte. Attraverso una serie di procedimenti di ultrafiltrazione è possibile infatti ottenere un composto ricco di oligosaccaridi complessi e povero di lattosio. L'estrazione e l'isolamento di queste molecole può portare non solo alla produzione di prodotti per l'alimentazione latte sostitutiva sempre più completi, ma anche ad una rivalutazione e un riutilizzo del siero di latte derivato dal settore caseario.

2.4 Vitamine e Minerali

VITAMINE per 100g di PARTE EDIBILE		
Vitamine Idrosolubili	valore per 100g	% del fabbisogno giornaliero in 1 <i>cup</i>
Vitamina B1 - Tiamina (mg):	0.04	11
Vitamina B2 - Riboflavina (mg):	0.18	0.41
Vitamina B3 - Niacina (mg):	0.1	1.9
Vitamina B5 - Acido pantotenico (mg)	0.35	
Vitamina B6 - Piridossina (mg)	0.06	9.5
Vitamina B8 - Biotina (μ g)	1.9	
Vitamina B9 - Folati totali (μ g)	6	4.0
Vitamina B12 - Cobalamina (μ g)	0.4	61.0
Vitamina C (mg):	1	
Vitamine Liposolubili		
Vitamina A retinolo (μ g)	40	
Vitamina D (μ g)	0.03	
Vitamina E (mg)	0.07	

Tabella 2.2 Concentrazione delle Vitamine e fabbisogno

(http://nut.entecra.it/646/tabelle_di_composizione_degli_alimenti.html?idalimento=135010&quant=100)

(Pereira, 2014)

Il profilo vitaminico del latte vaccino è composto sia da vitamine idrosolubili come quelle del complesso B e la vitamina C, sia liposolubili come le vitamine A, D ed E. La concentrazione delle vitamine liposolubili è direttamente proporzionale al contenuto di grassi, quindi prodotti a basso titolo di grasso o scremati ne contengono in minore quantità. Sul mercato sono stati introdotti prodotti fortificati con vitamina D e vitamina A; tra le due particolare attenzione viene data al contenuto di vitamina D, il latte bovino infatti ne contiene in bassa quantità rispetto a quello materno, la cui concentrazione si aggira in media attorno ai $0.07\mu\text{g}/100\text{gr}$.

L'assunzione di vitamina D raccomandata dai LARN (<http://www.sinu.it/html/pag/09-VITAMINE.asp>) è di $15\mu\text{g}$ al giorno, e il latte ne contiene in media $0.03\mu\text{g}/100\text{g}$.

Di recente si è iniziato a porre molta attenzione alla concentrazione di suddetta vitamina. La sua forma attiva, il calcitriolo, ha la funzione di favorire l'assorbimento del calcio e del fosfato

dall'apparato gastrointestinale e dai reni inibendo, nel contempo, il rilascio di calcitonina, svolge una serie di funzioni pro-apoptotiche, stimola la differenziazione cellulare e ritarda la proliferazione di numerose linee cellulari tumorali nei modelli animali. Inoltre, Schwartz et al. (1990) sono stati i primi a portare l'ipotesi del ruolo protettivo della vitamina D nei confronti del cancro alla prostata, basandosi su studi che correlavano l'elevata incidenza di questa patologia in quelle popolazioni che avevano un deficit di questa vitamina. Blutt et al. (2000) ne hanno poi verificato *in vitro* gli effetti pro-apoptotici e inibenti il ciclo cellulare in cellule della linea LNCaP.

Possiede anche proprietà antinfiammatorie, sopprime l'azione delle prostaglandine, inibisce il *pathway* di segnalazione della MAPK p38 (*mitogen-activated protein kinase* - che partecipa nella cascata di segnali indotta dalle citochine) e quindi la successiva produzione di citochine pro-infiammatorie, il tutto si traduce in una riduzione della risposta infiammatoria (Swami, Krishnan, & Feldman, 2011).

Gli alti livelli sierici di 25-idrossivitamina D (che deriva dal metabolismo del colecalciferolo) sono stati correlati con la riduzione dell'incidenza di alcune tipologie di cancro; è stato infatti ipotizzato che la conversione locale della 25-idrossivitamina D in 1,25 idrossivitamina D nelle cellule sane di colon, seno, e prostata possa indurre la maturazione cellulare, favorire l'apoptosi e inibire l'angiogenesi aumentando l'espressione dei geni delle proteine P21 e P27 che controllano la proliferazione cellulare. In un'indagine prospettica condotta da Shui et al. (2012) che ha indagato 1260 casi di cancro letale alla prostata e 1331 casi di controllo, è emerso che i pazienti con un valore sierico di 25-idrossivitamina D maggiore, rientranti nel quarto quartile, avevano metà del rischio di contrarre un cancro letale alla prostata rispetto a quelli appartenenti al primo quartile, con valori più bassi (Shui et al., 2012).

Il latte bovino, come la maggior parte degli alimenti di origine animale, è però ricco di vitamine del gruppo B che svolgono importanti funzioni come cofattori in diverse reazioni enzimatiche, sono inoltre implicate in numerosi processi metabolici come la produzione di energia o la sintesi di ormoni e sono fondamentali per il metabolismo di tutti i macronutrienti (carboidrati, lipidi e proteine) (Michael Gibney, Susan Lanham-New, Aedin Cassidy, 2009).

MINERALI per 100g di PARTE EDIBILE		
Minerale	valore per 100g	% fabbisogno giornaliero in 1 <i>cup</i>
Sodio (mg):	50	-
Potassio (mg):	150	8-9%
Ferro (mg):	0.1	-
Calcio (mg):	119	37-40%
Fosforo (mg):	93	16-32%
Magnesio (mg):	12	8-10%
Zinco (mg):	0.38	9-14%
Rame (mg):	0.02	-
Selenio (µg):	1.6	-
Cloro (mg)	100	-
Iodio (µg)	15	-
Manganese (mg)	tracce	-
Zolfo (mg)	30	-

Tabella 2.3 Concentrazione minerali e fabbisogno

(http://nut.entecra.it/646/tabelle_di_composizione_degli_alimenti.html?idalimento=135010&quant=100)

(Pereira, 2014)

Il calcio è sicuramente l'elemento di maggior interesse, è l'elemento minerale più presente nel corpo umano nonché uno dei più importanti sia dal punto di vista strutturale che metabolico. Costituisce lo scheletro, è responsabile della contrazione muscolare, è coinvolto nella trasmissione degli impulsi e nel rilascio degli ormoni e non solo. La sua concentrazione nel latte bovino si aggira intorno ai 119mg/100g ed è distribuito sia in fase acquosa (40% a T° e pH normali) che in fase colloidale, legato alle caseine (60% a T° e pH normali). Similmente anche il fosforo si trova in elevate concentrazioni ed è distribuito tra la fase acquosa (fosforo inorganico) e quella colloidale (fosforo organico) legato alle proteine, agli acidi organici e ai nucleotidi. In entrambi i casi le fasi sono in equilibrio termodinamico (Little & Holt, 2004). Le variazioni di temperatura e di pH alterano l'equilibrio termodinamico e la stabilità delle micelle di caseina, fattori che insieme all'impiego del presame sono alla base del meccanismo di produzione dei formaggi (Germano Mucchetti, 2006).

Nei latticini il calcio è presente in forme differenti: libero, associato a citrato, associato a fosfati organici e inorganici o ad acidi grassi liberi (Gaucheron, 2011); studi in vitro hanno portato alla conclusione che l'assorbimento e la biodisponibilità variano principalmente in base alla forma ingerita e al pH; a livello gastrico, grazie al pH acido dell'ambiente, la solubilità dei composti contenenti il calcio è massima, mentre si riduce notevolmente una volta transitati nel tratto intestinale. Questo accade principalmente per il calcio fosfato, presente nei prodotti lattiero caseari, per la sua forte interazione col fosforo a pH vicini a 7. La biodisponibilità non sembra invece essere influenzata dalla presenza delle proteine del siero. Bisogna tenere a mente che i modelli in vitro non possono rappresentare la complessità dell'intero apparato digerente (Lorieau et al., 2018). Il latte rappresenta anche una valida fonte di zinco, magnesio e selenio; la concentrazione dei singoli elementi è riportata nella tabella 2.3.

2.5 Le proteine e i peptidi bioattivi

Le proteine del latte si possono distinguere in proteine del siero e caseine. La componente maggiore, detta anche frazione insolubile, circa il 78-80% della proteina totale, è rappresentata dalle caseine (α 1-caseina, α 2-caseina, β -caseina e κ -caseina), mentre il 17-19% è rappresentato dalle proteine del siero, ovvero la frazione solubile; queste ultime si suddividono in β -lattoglobulina, α -lattoalbumina, albumina sierica e immunoglobuline. Il rimanente è costituito da altre proteine funzionali, quali enzimi e fattori di crescita.

Il sistema della lattoperossidasi è un insieme di tre componenti naturalmente presente nel latte bovino in grado di inibire la crescita dei microorganismi, esso è costituito da H_2O_2 , lattoperossidasi e tiocianato, e affinché ci sia l'effetto antimicrobico queste componenti devono essere presenti tutte. I gram- psicrotrofi, come le pseudomonadacee sono particolarmente sensibili all'azione di questo sistema (Jay, James M., Loessner, Martin J., Golden, 2009).

La componente proteica del latte bovina è diversa da quella umana, il rapporto caseine/proteine del siero è più alto nel latte umano (60:40) rispetto a quello bovino (80:20). Tuttavia è considerato un eccellente fonte di amminoacidi, che contribuiscono non solo alla nutrizione ma anche al corretto sviluppo dell'essere umano (Kanwar, Kanwar, & Sun, 2009) (tabella 2.4).

Il latte ha un coefficiente PDCAAS -punteggio della digeribilità delle proteine corretto dall'amminoacido limitante- elevato (il PDCAAS è un metodo per valutare la qualità delle proteine, basato sia sul fabbisogno umano di amminoacidi, che sulla capacità umana di digerire le proteine alimentari - Schaafsma, 2000).

È difficile tuttavia avere un quadro complessivo su quelli che possono essere gli effetti sia benefici che venefici che l'apporto delle proteine del latte può avere sulla salute, e probabilmente non si riuscirà mai ad avere un quadro generale e complessivo.

L'allergia al latte bovino è probabilmente la patologia maggiormente diffusa che vede come responsabili le proteine. Anche se il 66% delle allergie è imputato alla β -lattoglobulina e il 57% alla caseina, bisogna tenere presente che la formazione degli anticorpi si ha verso particolari strutture dette epitopi, piccole porzioni della proteina, e non nei confronti della molecola in toto. I trattamenti d'elezione, per ridurre l'allergenicità delle proteine, sono la pastorizzazione e la sterilizzazione, di recente sono stati introdotti anche processi enzimatici che portano all'idrolizzazione delle proteine, con riduzione della successiva risposta allergica e aumento della digeribilità (Micinskia et al., 2013).

COMPOSIZIONE IN AMMINOACIDI		
Composizione	mg/100g di parte edibile	g/100g Proteine
Proteine(%):	3.3	
Lisina:	272	7.77
Istidina:	93	2.66
Arginina:	105	3
Acido aspartico:	269	7.69
Treonina:	164	4.69
Serina:	203	5.8
Acido glutammico:	771	22.03
Prolina:	371	10.6
Glicina:	70	2
Alanina:	119	3.4
Cistina:	37	1.06
Valina:	233	6.66
Metionina:	81	2.31
Isoleucina:	192	5.49
Leucina:	355	10.14
Tirosina:	142	4.06
Fenilalanina:	176	5.03
Triptofano:	50	1.43
Indice Chimico:	100	
Aminoacido limitante:	Triptofano	

Tabella 2.4 (http://nut.entecra.it/646/tabelle_di_composizione_degli_alimenti.html?idalimento=135010&quant=100)

INDICE CHIMICO: è dato dal rapporto tra la quantità di un dato aminoacido essenziale in un grammo della proteina in esame e la quantità dello stesso aminoacido in un grammo della proteina di riferimento biologica (dell'uovo). Più è alto questo indice e maggiore sarà la percentuale di aminoacidi essenziali.

2.5.1 Le Caseine

Le caseine sono la frazione proteica predominante nel latte bovino, in concentrazione al 2.6-2.8% (g/dl), rappresentato il 79% circa della proteina totale quindi forniscono il maggior apporto di amminoacidi. Le caseine differiscono tra loro per concentrazione, contenuto di fosforo, composizione amminoacidica, peso molecolare e punto isoelettrico. Sono proteine leganti i minerali quindi fungono da *carrier* soprattutto per il calcio e il fosforo con i quali formano un coagulo, aumentandone l'assorbimento a livello gastrico. A differenza delle proteine del siero, ricche in BCAA (*branched chain amino acids* – amminoacidi ramificati quali valina, leucina e isoleucina), le caseine contengono elevate quantità di istidina, metionina e fenilalanina.

Le caseine possono essere divise in 5 frazioni (Micinskia et al., 2013):

- **α S1-caseina** → 30% delle caseine totali, non hanno omologi nel latte materno e sono la principale causa di allergia;
- **α S2-caseina** → 9% delle caseine totali, se ne conoscono 4 isomeri che differiscono per il contenuto di gruppi fosforile;
- **β -caseina** → 28%, è una fosfoproteina, ne esiste un omologo nel latte materno.
- **κ -caseina** → 10%, è l'unica caseina fosforilata e glicosilata nel latte di mammifero; nel bovino contiene galattosio, n-acetilgalattosamina e acido n-acetilneuraminico (o acido sialico). Questa proteina manifesta proprietà anticoagulanti, previene l'aggregazione piastrinica e favorisce il rilascio di serotonina (Pereira, 2014); l'idrolisi della k-caseina rilascia glicomacropetide che riduce la secrezione di gastrina e acido cloridrico.
- **γ -caseina** → 2% delle totali.

2.5.2 Le Proteine del siero

Le proteine del siero, in concentrazione minore, sono sempre state considerate come un sottoprodotto dell'industria lattiero casearia, uno scarto della produzione dei formaggi, solo di recente si è iniziato a dare importanza anche a questa frazione. Negli ultimi decenni infatti, tramite l'applicazione di processi di ultrafiltrazione e osmosi inversa, sono comparsi sul mercato una serie di prodotti concentrati (Sharma & Shah, 2010). Si possono trovare in commercio e consumare come barrette energetiche, integratori in polvere solubili o pre-diluiti. Oltre all'apporto di amminoacidi, queste proteine sembrano coinvolte nella protezione contro le infezioni, nell'aumento della risposta immunitaria e sviluppo dell'intestino (Kanwar et al., 2009). Inoltre sono una fonte importante di peptidi bioattivi (Pihlanto-Leppälä, 2000).

Le proteine del siero si possono suddividere in (Micinskia et al., 2013):

- **β -lattoglobulina:** 51% delle proteine del siero, composta da 162 amminoacidi inclusa la metionina, contiene un elevato numero di residui solforati, è una proteina multifunzionale, lega rame e ferro e inibisce l'auto-ossidazione dei grassi;
- **α -lattoalbumina:** 22% delle proteine del siero, composta da 123 amminoacidi compresi cisteina, lisina e triptofano; lega i metalli come lo zinco il magnesio e il cobalto;
- **lattoferrina:** sintetizzata dalle cellule epiteliali della mammella, ha come prima funzione quella di legare il ferro e trasportarlo a livello intestinale;
- **lattoperossidasi e lisozima:** sono proteine con attività antimicrobica, il lisozima è particolarmente efficace contro i Gram+, di cui causa la lisi;
- **BSA** (*bovine serum albumin*)
- **Immunoglobuline:** anticorpi presenti nel latte, hanno la funzione di caratterizzare l'immunità del neonato, sono facilmente inattivati dal trattamento termico;
- **transferrina:** simile alla lattoferrina, ha la capacità di legare il ferro.
- Altri peptidi: presenti in minore quantità, derivati da idrolisi delle caseine.

2.5.3 I peptidi bioattivi

I peptidi bioattivi sono peptidi (cioè composti proteici di dimensioni limitate a pochi amminoacidi) ottenuti dalla digestione parziale delle proteine alimentari che, oltre ad avere un valore meramente nutrizionale, esercitano anche un'attività biologica sull'organismo. Possono infatti legarsi a recettori appartenenti a cellule implicate in specifici processi metabolici.

L'interesse per queste molecole è cresciuto notevolmente negli ultimi due decenni; non solo vengono studiate la loro biodisponibilità e gli effetti che possono avere sull'organismo, bensì anche la loro applicabilità e produzione su larga scala a livello di industria alimentare.

L'integrazione di questi componenti all'interno degli alimenti porterebbe a notevoli passi avanti nel campo della produzione dei cosiddetti *functional foods*, ossia quegli alimenti che hanno un'influenza benefica su una o più funzioni del corpo oltre ad adeguati valori nutrizionali, intendendo con influenza benefica sia il mantenimento dello stato di salute che l'eventuale riduzione di uno stato patologico (Korhonen & Pihlanto, 2003).

Le proprietà bioattive delle proteine del latte sono state estensivamente studiate, in particolare sono state riportate le capacità di legare i minerali, l'agonismo dei recettori degli oppioidi, l'azione antiipertensiva, antimicrobica, antidiabetica e anticarcinogenica (Anusha & Bindhu, 2016). Tuttavia alcuni autori mettono in chiaro che, sebbene i risultati *in vitro* stiano dando

risultati promettenti, sono notevoli le difficoltà nel produrre dei quantitativi sufficienti per effettuare delle indagini approfondite nell'uomo. Le tecnologie per la produzione industriale sono ancora in via di sviluppo. Inoltre, devono ancora essere identificati nel dettaglio i meccanismi di interazione con le diverse cellule e la capacità di assorbimento da parte del tratto gastroenterico (Pihlanto-Leppälä, 2000) (Park & Nam, 2015).

Il latte contiene un insieme di sostanze bioattive secrete in forma attiva direttamente dall'epitelio mammario (p.e.: immunoglobuline, lattoferrina, IGF), e una serie di altri composti che si trovano "intrappolati" all'interno delle sequenze amminoacidiche delle proteine maggiori.

I peptidi bioattivi sono frammenti proteici composti da 2 a 20 amminoacidi che inizialmente sono inattivi all'interno della catena amminoacidica "madre" e possono venire rilasciati in seguito a: idrolisi da parte degli enzimi digestivi; idrolisi da parte di microorganismi proteolitici; idrolisi da parte di enzimi proteolitici prodotti di microorganismi o piante (Korhonen & Pihlanto, 2007). Possono derivare sia dalle caseine che dalle proteine del siero. In tabella 2.5 sono riportati i composti fino ad oggi individuati e le loro funzioni principali.

Milk precursors or components	Bioactive compounds	Bioactivities observed
α -, β -caseins	Casomorphins	Opioid agonist (Decrease gut mobility, gastric emptying rate; increase amino acids and electrolytes uptake)
α -, β -caseins	Casokinins	ACE inhibitory (Increase blood flow to intestinal epithelium)
α -, β -caseins	Phosphopeptides	Mineral binding (Ca binding; increase mineral absorption, i.e., Ca, P, Zn)
α -, β -caseins	Immuno-peptides Casomorphins Casokinins	Immunomodulatory (Increase immune response and phagocytic activity)
α ₁ -casein	Isracidin	Antimicrobial
α ₂ -casein	Casocidin	Antimicrobial
κ -casein	Casoxins	Opioid antagonist
κ -casein	Casoplatelins	Antithrombotic
κ -casein	δ -caseinglyco-	Probiotic (Growth of Bifidobacteria in GI tract) macropeptide
α -lactalbumin (α -La)	Lactorphins	Opioid agonist
β -lactoglobulin (β -La)		
Serum albumin	Serorphin	Opioid agonist
α -La, β -La and Serum albumin	Lactokinins	ACE inhibitory
Immunoglobulins	IgG, IgA	Immunomodulatory (Passive immunity)
		Immunomodulatory (Increase natural killer cell activity, humoral immune response, thymocyte trafficking immunological development, and interleukins-6; decrease tumor necrosis factor- α)
Lactoferrin	Lactoferrin	Antimicrobial (Increase bacteriostatic inhibition of Fe-dependent bacteria; decrease viral attachment to and infections of cells) Probiotic activity (Increase growth of Bifidobacteria in GI tract)
Lactoferrin	Lactoferrinoxins	Opioid antagonist
Oligosaccharides	Oligosaccharides	Probiotic (Increase growth of Bifidobacteria in GI tract)
Glycolipids	Glycolipids	Antimicrobial (Decrease bacterial & viral attachment to intestinal epithelial cells)
Oligosaccharides	Oligosaccharides	
Prolactin	Prolactin	Immunomodulatory (Increase lymphocyte and thymocyte trafficking, and immune development)
	Interleukins-1,2,6, & 10 Tumor necrosis factor- α	
Cytokines	Interferon- γ Transforming growth Factors- α , β ; leukotriene B ₄ Prostaglandin E ₂ , Fn	Immunomodulatory (Lymphocyte trafficking, immune development)
Growth factors	IGF-1, TGF- α , EGF, TGF- β	Organ development and functions
Parathormone-P	PTHrP	Increase Ca ²⁺ metabolism and uptake

Tabella 2.5 Principali peptidi bioattivi ricavabili dalle proteine del latte (Park & Nam, 2015)

I peptidi bioattivi derivati dal latte possono essere suddivisi in categorie in base all'effetto che esercitano sull'organismo o in base alla proteina da cui sono stati derivati; si differenziano principalmente in peptidi ad azione antiipertensiva, antitrombotica, analoghi degli oppioidi, fosfopeptidi derivati dalle caseine (CPPs), peptidi ad azione antimicrobica, cito-modulatoria, immuno-modulatoria e miscelanei (Hayes, Ross, Fitzgerald, & Stanton, 2007).

A seguire sono riportate le categorie a mio avviso più interessanti.

2.5.3.1 Peptidi ad azione antiipertensiva

L'ipertensione arteriosa è uno stato, costante e non occasionale, in cui la pressione arteriosa a riposo risulta più alta rispetto agli standard fisiologici considerati normali.

L'ipertensione è una tra le malattie più diffuse nei Paesi industrializzati; colpisce, infatti, circa il 20% della popolazione adulta e rappresenta uno dei maggiori problemi clinici dei tempi moderni.

I peptidi ad azione anti-ipertensiva sono delle proteine con funzione di ACE-inibitori (*angiotensin converting enzyme*) che vanno a bloccare la conversione di angiotensina I in angiotensina II operata dall'enzima ACE. L'angiotensina II è un potente vasocostrittore che interviene nella regolazione della pressione sanguigna stimolando la contrazione delle cellule muscolari lisce delle arteriole, nonché promuovendo il riassorbimento di sodio e cloro a livello renale e la ritenzione di acqua (Cain & Khalil, 2002). ACE agisce anche inattivando la bradichinina, un altro vasodilatatore (Petrillo & Ondetti, 1982).

Come mostrato nella tabella 2.5 due sono le categorie di peptidi ad azione ACE-inibitoria che possono essere ricavati dalla digestione enzimatica delle proteine del latte: le casochinine, derivanti da diversi segmenti delle caseine, e le lattochinine che derivano dalle proteine del siero (FitzGerald & Meisel, 1999).

2.5.3.2 Peptidi ad azione antitrombotica

La trombosi è un processo patologico che consiste nella formazione di trombi all'interno dei vasi sanguigni, che ostacolano o impediscono la normale circolazione del sangue. Le cause sono molteplici e comprendono danni all'endotelio, stasi venosa o turbolenza del flusso ematico e ipercoagulabilità.

I peptidi ad azione antitrombotica agiscono inibendo la formazione di trombi all'interno dei vasi. Il responsabile è il caseinomacropetide (CMP) che deriva dalla κ -caseina quando questa è metabolizzata dalla chimosina (peptidasi prodotta dalle ghiandole gastriche p.d.). Il caseinomacropetide inibisce l'aggregazione piastrinica e impedisce il legame tra il fibrinogeno e la superficie delle piastrine stesse (Meddeb et al., 1994). Tali peptidi hanno una sequenza caratterizzata dalla presenza di alcuni residui amminoacidici (Ile 108, Lys 112, Asp 115) analoga a quella della catena del fibrinogeno, l'azione anticoagulante è data dalla competizione con il fibrinogeno stesso nel legame con le piastrine.

I polipeptidi ad azione antitrombotica derivanti dal κ -caseinoglicopeptide sia umano che bovino sono analoghi e sono stati riscontrati in concentrazione fisiologicamente attiva nel plasma di neonati di 5 giorni alimentati sia con latte materno sia con sostitutivi derivanti da latte vaccino, indice del fatto che queste molecole possono essere assorbite e passare in circolo (Chabance et al., 1995)

2.5.3.3 Analoghi degli oppioidi

I peptidi che rientrano in questa categoria possiedono affinità per il recettore degli oppioidi, hanno una azione simile a quella degli analoghi narcotici.

Gli oppioidi endogeni tipici, come endorfine, encefaline e dinorfine, presentano tutti la stessa sequenza amminoacidica N-terminale Tyr-Gly-Gly-Phe che consente il legame specifico con le diverse tipologie di recettori (Garzón, Sánchez-Blázquez, Höllt, Lee, & Loh, 1983):

- μ - genera analgesia, euforia, depressione respiratoria, riduzione della motilità gastro-intestinale
- κ - genera analgesia, depressione respiratoria, disforia (a differenza dei recettori μ), riduzione motilità GI;
- σ - non genera analgesia, ma diminuisce il transito intestinale e deprime il sistema immunitario.

I composti derivati invece vengono definiti oppioidi atipici e presentano sequenze diverse nella porzione N-terminale, generalmente Tyr-X-Phe o Tyr-X1-X2-Phe; la presenza della tirosina e di un amminoacido aromatico in posizione tre o quattro consente a questi composti di legare i suddetti recettori (Teschemacher, Koch, & Brantl, 1997).

Il primo ad essere scoperto fu la β -casomorfina, derivato dalla β -caseina (Henschen, Lottspeich, Brantl, & Teschemacher, 1979), altri derivano da α s1-caseina, α s2-caseina e k-caseina. La maggior parte dei peptidi identificati si comporta da agonista e ha particolare affinità per il recettore μ , mentre altri possono fungere da antagonisti, come ad esempio le casoxine (Teschemacher et al., 1997) (FitzGerald & Meisel, 2000).

Altri peptidi con azione oppioide-simile sono stati trovati nelle sequenze amminoacidiche di proteine del siero quali lattoferrina, β -lattoglobulina e albumina sierica BSA (Meisel, 2004).

Peptidi che si comportano da agonisti

La β -casomorfina corrisponde alla sequenza compresa tra il 60 e il 70 amminoacido della β -caseina ed è considerato un effettore del recettore μ .

Dalla α s1-caseina derivano invece tre esorfine che dimostrano spiccata affinità per il recettore σ (Clare & Swaisgood, 2000).

La β -casomorfina-7 è resistente agli enzimi del tratto gastro-intestinale ed è stata individuata *in vivo* nel chimo prelevato a livello di tenue nell'essere umano in seguito all'ingestione di un litro di latte vaccino (Svedberg, de Haas, Leimenstoll, Paul, & Teschemacher, 1985). Uno studio condotto su alcuni agnelli, che conferma i risultati ottenuti sui suinetti, si evidenzia come il

composto sia rapidamente assorbito nei neonati ma la bassa emivita ne faccia precipitare il titolo in pochi minuti (Read, Lord, Brantl, & Koch, 1990). L'assorbimento e il passaggio in circolo della β -caseomorfinina nei bambini neonati è stato dimostrato (Sun et al., 2003).

Wasilewska et al. (2011) hanno invece classificato la β -caseomorfinina come possibile responsabile o coadiuvante in alcuni casi di "morte bianca" o *sudden infant death syndrome* (SIDS). I bambini presi in esame, 17 soggetti tra i 2 e i 7 mesi, che erano stati ricoverati in seguito a crisi respiratoria, presentavano in circolo livelli più elevati di β -caseomorfinina rispetto a bambini sani della stessa età. Sempre gli stessi bambini presentavano una alterazione dell'enzima DPP-IV che è stata associata ad un possibile potenziamento degli effetti depressanti il respiro tipico degli oppioidi (Wasilewska et al., 2011); ad oggi non ci sono altre pubblicazioni in merito.

Sempre in seguito all'interazione con i recettori degli oppioidi si possono presentare altri effetti come il prolungamento del tempo di transito intestinale attraverso l'inibizione della motilità e della peristalsi, e un effetto antisecretorio e di conseguenza antidiarroico (Clare & Swaisgood, 2000).

Peptidi che si comportano da antagonisti

Yoshikawa et al. (1986) riportano di un peptide ottenuto dalla digestione della *k*-caseina in grado di legarsi ai recettori degli oppioidi dell'encefalo di ratto. L'effetto riscontrato era di tipo inibitorio e selettivo per i recettori μ e σ . La casoxina, come anche la maggior parte degli altri peptidi ottenuti dalle caseine, è codificata in base al meccanismo impiegato per la sua sintesi (tipo A, B, C, D). Essa si comporta prevalentemente da antagonista. La casoxina C possiede, *in vitro*, un effetto procinetico sulle cellule muscolari dell'ileo di cavia (Takahashi et al., 1997).

La lattoferroxina è un antagonista isolato dalla lattoferrina umana che si è dimostrata avere attività molto simile al naloxone quando ottenuta da digestione con pepsina ed estrazione con cloroformio ed etanolo. Tuttavia i peptidi estratti solo tramite digestione con pepsina si sono dimostrati molto meno potenti (Yoshikawa et al., 1986).

2.5.3.4 Fosfopeptidi

La caseina fosfopeptide (CCP) include una serie di peptidi rilasciati per idrolisi (dimostrata sia in vivo che in vitro) dalla α 1-, α 2-, β -, e κ -caseina, contenenti uno o più residui fosforilati (Clare & Swaisgood, 2000). Questi peptidi, grazie alla presenza di numerose cariche negative, hanno la capacità di legare i cationi bivalenti come ferro, manganese, rame e selenio e fungere

potenzialmente da *carriers*. Diversi studi hanno esaminato il ruolo della CPP nella dieta, e un interesse particolare è stato rivolto all'effetto sull'assorbimento del calcio.

Tsuchita et al. (2001) hanno notato un più rapido assorbimento del calcio in ratti in seguito a somministrazione di 2.0 ml di latte fortificato addizionato e non con 1.0 mg CCP; la somministrazione è stata eseguita tramite sondino gastrico e così anche il successivo prelievo. È stato anche dimostrato che CPP aumenta l'afflusso di calcio nella linea cellulare HT-29 in maniera dose dipendente *in vitro*; si ipotizza che il meccanismo implicato sia indipendente dalle proteine di membrana o dai canali ionici, e che sia CPP stessa a fungere da *carrier* trans-membrana; successive somministrazioni di calcio non hanno portato a desensibilizzazione del meccanismo (Ferraretto, Signorile, Gravaghi, Fiorilli, & Tettamanti, 2001).

Un altro studio ha messo in evidenza che CPP addizionata con calcio fosfato amorfo è in grado di riparare le lesioni superficiali dello smalto dentale. Il peptide è stato veicolato usando un chewing-gum contenente 20 mg di acido citrico e 18.8 mg di CPP-CFA, e testato su 10 soggetti che indossavano un apparecchio removibile con degli inserti di smalto precedentemente demineralizzati (Cai et al., 2007).

Gli studi condotti sull'uomo riguardano per lo più gli effetti contro la demineralizzazione dello smalto dentale. Per il momento la CPP viene impiegata nell'industria per la produzione di bevande arricchite con minerali, integratori per l'infanzia e prodotti per la cura dentale (Cross, Huq, & Reynolds, 2007).

2.5.3.5 Peptidi ad azione antimicrobica

I composti appartenenti a questa categoria possiedono la capacità di danneggiare, tramite lisi, la membrana batterica, causando una alterazione della permeabilità e di conseguenza la morte del batterio.

I peptidi con azione antimicrobica sono stati isolati sia da idrolisati proteici di proteine di latte bovino che da piante, uova e pesce. Tra le proteine derivanti dal latte bovino ritroviamo la lattoferrina, le immunoglobuline, il lisozima e la lattoperossidasi che svolgono di per sé una azione antimicrobica nel tratto digerente del neonato, e agiscono da regolatori di crescita della flora intestinale (Clare, Catignani, & Swaisgood, 2003).

Quelle di sintesi più studiate sono le lattoferricine, che derivano dalla lattoferrina, sia umana che bovina (Kitts & Weiler, 2003); queste si sono dimostrate efficaci contro vari Gram+ e Gram-, ma anche nei confronti di lieviti e funghi. Un altro derivato della lattoferrina è la lattoferrampina, attiva contro *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, e *Pseudomonas aeruginosa*,

ma non nei confronti di batteri fermentanti quali *Actinomyces naeslundii*, *Porphyromonas gingivalis*, *Streptococcus mutans* e *Streptococcus sanguis* (van der Kraan et al., 2004).

Un altro composto, di elevato peso molecolare, è la casocidina derivata da digestione enzimatica con chimosina dell' α 2-caseina e in grado di inibire *in vitro* la crescita di *Escherichia coli* e *Staphylococcus carnosus* (Zucht, Raida, Adermann, Mägert, & Forssmann, 1995).

Infine, dalla α 1-caseina si ottiene l'isracidina, sempre in seguito a digestione con chimosina. Questo peptide era già stato testato in campo per le sue proprietà antimicrobiche sia nella terapia che nella profilassi della mastite della bovina. Inoltre si è dimostrato efficace contro le infezioni da *Candida albicans* in alcuni studi *in vivo* sui ratti. Tuttavia se ne è perso l'interesse commerciale in quanto nell'impiego terapeutico si presentavano dei casi di resistenza non specifica (Lahov & Regelson, 1996).

2.5.3.6 Peptidi ad azione immunomodulatoria

I peptide ad azione immunomodulatoria sono sostanze potenzialmente in grado di modulare la proliferazione dei linfociti umani, stimolare l'attività fagocitaria dei macrofagi e ridurre o limitare la produzione di alcune citochine (Korhonen & Pihlanto, 2003). Tra i peptidi immunomodulatori troviamo la casochinina (dalla α 1-CN f194-199) e gli immunopeptidi (derivati dalla β -CN f193-202, f63-68, f191-193) entrambi prodotti dall'idrolisi con pepsina e chimosina.

L'azione immunomodulatoria delle casomorfine invece, è stata valutata *in vitro*, dopo aver osservato l'aumento della proliferazione delle cellule linfocitarie umane, in seguito a esposizione a concentrazioni uguali o superiori a 10^{-7} mol/l di β -casomorphin-7 e β -casomorphin-10 (Kayser & Meisel, 1996). L'effetto inibente la proliferazione a dosi micromolari è stato invece antagonizzato con successo dal naloxone (Elitsur & Luk, 1991).

2.5.3.7 Peptidi ad azione citomodulatoria

A questa categoria appartengono peptidi derivati dalle caseine che possono modulare la proliferazione cellulare e l'apoptosi, inibire la crescita delle cellule cancerogene o stimolare l'attività delle cellule immunitarie (Givens, 2012).

Roy et al. (1999) hanno dimostrato *in vitro* l'attività antiproliferativa del latte scremato, in seguito alla digestione da parte di *Saccaromyces cerevisiae*, nei confronti delle cellule HL-60 della leucemia umana.

LeBlanc et al. (2002) ne hanno studiato gli effetti sul fibrosarcoma e sul sistema umorale; i peptidi erano ricavati dalla fermentazione del latte da parte di *Lactobacillus helveticus*, e somministrati per via orale ai topi. La stimolazione immunitaria veniva valutata in base al numero delle cellule produttrici di IgA mentre l'attività antitumorale monitorando le dimensioni di un fibrosarcoma impiantato a livello sottocutaneo e notando una parziale regressione del fibrosarcoma.

Anche le proteine del siero hanno una potenziale azione antitumorale, esse infatti sono ricche di cisteina che viene donata al *gluthatione antioxidant system* (GSH-AS) uno dei principali sistemi di protezione cellulare; l'inattivazione di questo sistema può essere seguita dall'eccessiva produzione di ROS e la cisteina è l'amminoacido limitante nella sintesi intracellulare del GSH (Bounous, 2000).

2.5.3.8 Fattori di crescita

Nel latte sono stati individuati diversi fattori di crescita come il *milk growth factor* MGF, *insulin-like growth factor* IGF-1, *platelet-derived growth factor* PDGF, *epidermal growth factor* EGF, e *transforming growth factor* TGF (Schams, 1994).

Il MGF ha possiede una sequenza omologa al TGF- β 2 bovino e si è mostrato in grado di sopprimere, con meccanismo concentrazione dipendente, *in vitro*, la proliferazione delle cellule T umane indotta da agenti mitogeni (Stoek et al., 1989).

L'EGF è invece fondamentale per il corretto sviluppo della mucosa dell'apparato digerente del neonato (Tepperman & Soper, 1989).

Il colostro dei mammiferi è indubbiamente ricco di fattori di crescita e altri composti bioattivi, che sono fondamentali per la crescita e per lo sviluppo della prole; si deve però sempre tenere presente che le concentrazioni di queste sostanze precipitano dopo le prime 2 – 3 settimane post-partum (Brown & Blakeley, 1984).

2.5.3.9 Peptidi derivanti dalle proteine del siero

Ci sono diversi peptidi bioattivi che derivano dalle proteine del siero come a-lactorfina, b-lactorfina, serorfina, albutensina A e lattoferrina (tabella 2.5). Alcune hanno lievi effetti come analoghi degli oppioidi. Proteine minori invece, come lattoferrina, lisozima, lattoperossidasi e immunoglobuline, possiedono delle proprietà antimicrobiche note (Levay & Viljoen, 1995). La lattoferrina bovina è omologa a quella umana. In un recente studio la lattoferrina bovina si è

dimostrata in grado di inibire la proliferazione di *Vibrio cholerae* e altre specie di *Vibrio in vitro* (Acosta-Smith et al., 2017).

2.5.3.10 Assorbimento dei peptidi bioattivi

In merito alla biodisponibilità dei peptidi bioattivi, non ho trovato in letteratura studi *in vivo*, che ne confermino di fatto un assorbimento a livello intestinale in quantità tale da poter esercitare un effetto biologico significativo. Sultan et al. (2016) dichiarano che c'è la possibilità che i peptidi bioattivi passino inalterati attraverso la mucosa intestinale per poi entrare nel circolo sistemico; essi potrebbero essere assorbiti tramite diffusione paracellulare o tramite *carries*. Anche il trasporto tramite vescicole è un'opzione che viene presa in considerazione, tuttavia il metodo di trasporto e la capacità di assorbimento dipendono fortemente dalla dimensione delle proteine (Sultan et al., 2018). Tuttavia non vengono citati studi che dimostrino l'effettivo assorbimento di sostanze bioattive.

2.6 I lipidi e i coniugati dell'acido linoleico (CLA)

COMPOSIZIONE IN ACIDI GRASSI	
Composizione	g/100g di parte edibile
Lipidi totali(%):	3.6
Saturi totali (%):	2.11%
C4:0 > C10:0 Acido butirrico, A. caproico, A. caprilico, A. caprico	0.32
C12:0 Acido laurico	0.11
C14:0 Acido miristico	0.37
C16:0 Acido palmitico	0.92
C18:0 Acido stearico	0.39
C20:0 Acido arachidico	0
C22:0 Acido beenico	0
Monoinsaturi totali (%):	1.1%
C14:1 Acido miristoleico	0.07
C16:1 Acido palmitoleico	0.1
C18:1 Acido oleico	0.93
C20:1 Acido eicosanoico	0
C22:1 Acido eurocico	0
Polinsaturi totali (%):	0.12%
C18:2 Acido linoleico	0.07
C18:3 Acido linolenico	0.05
C20:4 Acido arachidonico	0
C20:5 A. eicosapentaenoico (EPA)	0
C22:6 A. decosaesaenoico (DHA)	0
Rapporto Polinsaturi/Saturi:	0.1

Tabella 2.6

(http://nut.entecra.it/646/tabelle_di_composizione_degli_alimenti.html?idalimento=135010&quant=100)

Il latte è un'importante fonte di acidi grassi essenziali. Il consumo di latte è stato associato alla maggiore incidenza di patologie cardiovascolari, diabete di tipo 2 e obesità a causa del suo

contenuto in acidi grassi saturi. I grassi animali, soprattutto quelli saturi, sono alla gogna da molto tempo, infatti sono ritenuti responsabili dell'aumento del colesterolo ematico, soprattutto LDL, e quindi dell'aumento del rischio di patologie dell'apparato cardiocircolatorio (Shrapnel, Calvert, Nestel, & Truswell, 1992).

Strutturalmente i grassi del latte si presentano come gocce microscopiche circondate da membrana MFGM (*milk fat globule membrane*) e contenenti soprattutto triacilglicerolo, esteri ed esteri del retinolo nel *core*, e colesterolo e fosfolipidi esternamente (Argov, Lemay, & German, 2008).

Le moderne linee guida incentivano dunque il consumo di prodotti scremati o a basso titolo di grassi, questo però si riflette in una riduzione della quantità di acidi grassi che potrebbero tornare utili all'organismo, e perdita parziale della componente vitaminica liposolubile. Solo di recente si è iniziato a rivalutare la componente lipidica e gli effetti biologici positivi che questa ha sull'organismo, come vedremo di seguito. Nella frazione grassa sono contenuti acidi grassi a corta catena SCFA, Omega-3, acidi grassi polinsaturi PUFA e acido oleico, che limitano la sintesi di colesterolo e di trigliceridi e ne aumentano il metabolismo (Küllenberg, Taylor, Schneider, & Massing, 2012); i CLA invece vengono studiati per la loro potenziale azione anticarcinogenica (Rodríguez-Alcalá, Castro-Gómez, Pimentel, & Fontecha, 2017).

Acidi grassi saturi

La maggior parte degli acidi grassi presenti nel latte sono saturi e in termini quantitativi essi rappresentano circa il 2.11% del prodotto intero [tabella 2.6]. Gli effetti delle singole molecole sulla salute dell'essere umano sono stati estensivamente studiati. L'acido butirrico è un modulatore dell'espressione genica, ed ha azione protettiva nei confronti della proliferazione neoplastica, così come i CLA e gli sfingolipidi e i fosfolipidi che compongono i globuli di grasso presenti nel latte; una *review* redatta da Rodríguez-Alcalá et al. (2017) afferma che l'azione protettiva nei confronti dell'insorgenza del cancro è stata dimostrata sia in vitro che in vivo, tuttavia il meccanismo specifico di azione non è ancora stato delineato.

Gli acidi caprilico e caprico hanno attività antivirale, mentre l'acido laurico funge anche da antibatterico; queste capacità sarebbero imputabili all'azione antiadesiva nei confronti dei microorganismi patogeni a livello intestinale (Morozov et al., 2018). *Helicobacter pylori* è risultato sensibile all'azione antibatterica di suddetti acidi.

Acidi grassi insaturi e polinsaturi

Il latte bovino, come anche quello umano, apporta acidi grassi polinsaturi, PUFAs, tra cui anche alcuni composti essenziali appartenenti agli $\omega 6$ e $\omega 3$, come ad esempio l'acido linoleico (18:2n-6) e l'acido α -linolenico (18:3n-3) con concentrazioni rispettivamente di 0.07% il primo e 0.05% il secondo. Questi due composti non possono essere sintetizzati dall'organismo, sono perciò introducibili solo con la dieta. L'acido linoleico viene incorporato ai fosfolipidi ed è un importante componente strutturale di membrana delle LDL, è quindi coinvolto nel trasporto dei lipidi (Wijendran & Hayes, 2004). Entrambi i suddetti acidi possono essere convertiti, tramite reazioni di desaturazione ed elongazione, ad acido arachidonico ed eicosapentaenoico, precursori delle prostaglandine e leucotrieni (Mills, Ross, Hill, Fitzgerald, & Stanton, 2011). Sia gli acidi grassi n-3 che n-6 si sono dimostrati efficaci in vivo e in vitro nel ridurre l'incidenza di patologie cardiovascolari, diabete tipo 2, ipertensione, cancro e alcune patologie neurologiche (Connor, 2000).

2.6.1 CLA – Acido linoleico coniugato

Con acido linoleico coniugato si intende un gruppo eterogeneo di isomeri dell'acido linoleico che sono stati riscontrati principalmente negli alimenti di origine animale come latte e carne (Steinhart, Rickert, & Winkler, 2003). Principalmente i CLA sono stati studiati in vitro. Essi hanno dimostrato di possedere una serie di attività biologiche che hanno suscitato notevolmente l'interesse nei loro confronti, soprattutto per l'impiego come nutraceutici (Rainer & Heiss, 2004). Tuttavia si deve far presente che parametri come il tipo di CLA, o le combinazioni di essi, o il dosaggio, l'*intake* giornaliero, i tempi di consumo (per quanto tempo, età) devono ancora essere definiti con chiarezza; ad ora si può solo affermare che secondo gli studi sperimentali, fino ad oggi condotti, i CLA rientrano nella categoria dei *functional food* e possiedono effetti benefici sulla salute del consumatore (Benjamin & Spener, 2009).

Il CLA deriva da conversione dell'acido linoleico assunto con la dieta. Questo processo che consiste in una bioidrogenazione è operato dai batteri presente nel ruminale in sinergia con l'epitelio stesso dell'organo. L'acido linoleico viene prima convertito in acido vaccenico da parte di una isomerasi batterica e in seguito convertito a CLA da parte dell'enzima D9-desaturasi a livello di ghiandola mammaria, ed escreto poi nel latte. CLA può anche formarsi in seguito a bioidrogenazione microbica direttamente dall'acido linoleico nella catena di produzione dell'acido vaccenico, questo processo però è operato solo da poche specie di batteri presenti a livello ruminale (Lock & Bauman, 2004).

Secondo molti studi gli isomeri dell'acido linoleico coniugato hanno dimostrato sia in vivo che in vitro di essere in grado di prevenire vari tipi di cancro, ipertensione, diabete, e aumentare la risposta del sistema immunitario.

2.6.1.1 CLA - Potenziali effetti nei confronti delle patologie neoplastiche

I CLA inibiscono la progressione tumorale bloccando la crescita e la diffusione del tumore, sia che sia benigno che maligno. L'isomero c9-t11 è coinvolto nel metabolismo dell'acido arachidonico, mentre il t10-c12 sembra essere un modulatore della risposta apoptotica, risultato di studi condotti su neoplasie cutanee, gastriche, mammarie e del colon chimicamente indotte in cavie e ratti (MacRedmond & Dorscheid, 2011). D'altro canto, alcuni autori sostengono che, basandosi sugli studi osservazionali, non ci sia abbastanza evidenza di correlazione tra consumo di CLA e variazione dell'incidenza del tumore mammario (Kolahdouz Mohammadi, Bagheri, Kolahdouz Mohammadi, & Shidfar, 2017) a riprova del fatto che le patologie a carattere neoplastico sono influenzate da una molteplicità di fattori.

Studi in vitro hanno riportato che il CLA riduce sensibilmente la trasformazione cancerosa nelle cellule cancerogene HT-29 del colon soggette a irradiazione (Grądzka et al., 2013) favorendone l'apoptosi (Cho, Kwon, & Park, 2009). Anche nel caso di adenocarcinoma gastrico l'isomero c9-t11 si è rivelato un efficace inibitore della proliferazione cellulare della linea SGC-7901, con inibizione dell'espressione delle cicline A, B e D e un aumento dell'espressione del CDKI (*cyclin-dependent kinase inhibitor protein*) (Liu et al., 2002).

Per quanto riguarda la cancerogenesi mammaria, il CLA sembra agire modulando l'azione del VEGF-A (*vascular endothelial growth factor-A*); i risultati ottenuti in vitro da Wang et al., (2005) mostrano che sia l'isomero c9-t11 che l'isomero t10-c12 si sono rivelati efficaci nell'inibizione della proliferazione cellulare con maggiore azione nelle linee cellulari cancerose estrogeno responsive MCF-7, rispetto a quelle non estrogeno responsive MDA-MB-231; nelle colture della linea MCF-7 la presenza dei due isomeri ha ridotto notevolmente l'espressione di VEGF-A e VEGF-A *Rna*.

2.6.1.2 CLA – Effetto antisclerotico

L'aterosclerosi è una forma di arteriosclerosi caratterizzata da infiammazione cronica dell'intima (lo strato più interno delle arterie, in diretto contatto con il sangue) delle arterie di grande e medio calibro; l'infiammazione è dovuta fondamentalmente, ma non solo, all'accumulo e alla ossidazione delle lipoproteine nella parete arteriosa (*chronic lipid-driven*

inflammatory disease); l'ossidazione delle LDL nel sub-endotelio da parte dei ROS (*reactive oxygen species*) scatena la risposta dei leucociti in particolare monociti e macrofagi. In seguito a fagocitosi delle LDL ossidate i monociti e i macrofagi vengono definiti *foam cells* (cellule tipiche delle placche aterosclerotiche) per l'aspetto che queste assumono al microscopio in seguito a colorazione (An et al., 2017).

L'accumulo e la migrazione dei leucociti è favorita da elevati livelli di MCP-1 (*monocyte chemoattractant protein-1*); in topi con deficienza di MCP-1 lo sviluppo della placca arterosclerotica è notevolmente ridotto, a riprova del fatto che l'azione svolta da monociti e macrofagi è fondamentale per la prosecuzione della patologia.

Il CLA si è rivelato in grado di inibire la migrazione dei monociti *in vitro* attraverso un meccanismo PPAR- γ dipendente (Bruen, Fitzsimons, & Belton, 2017). Il PPAR- γ (*peroxisome proliferator-activated receptor gamma*) è un recettore nucleare che regola il metabolismo degli acidi grassi e del glucosio di cui il CLA è ligando.

In figura 2 (de Gaetano, Alghamdi, Marcone, & Belton, 2015) sono presentati in maniera schematica quelli che sono i meccanismi attraverso i quali il CLA svolge azione protettiva nei confronti della formazione della placca aterosclerotica. In presenza di una elevata concentrazione di lipidi (d), il CLA induce un doppio meccanismo PPAR- γ /LXR α mediato che promuove l'*uptake* di lipidi e la fuoriuscita del colesterolo prevenendo così la formazione delle *foam cells* tipiche della patologia.

Ad oggi, la maggior parte degli studi in merito è stata svolta *in vitro* con l'impiego di colture di linee cellulari RAW-264 di ratto e THP-1 umane. Studi *in vivo* sui conigli o *ex vivo* non hanno invece mostrato lo stesso effetto inibente i macrofagi; i risultati appaiono perciò contrastanti (de Gaetano et al., 2015). Non sono state trovate pubblicazioni in merito a studi *in vivo* su esseri umani.

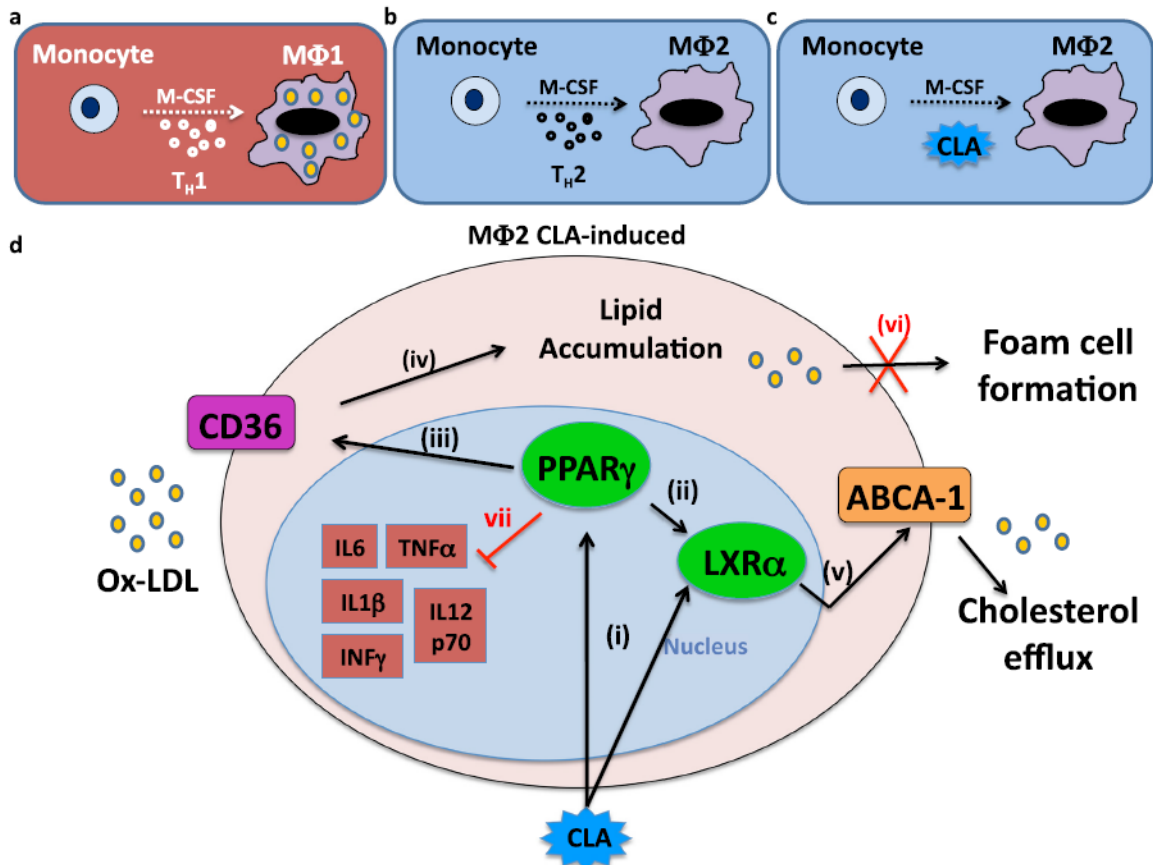


Figura 2.2 **Potential atheroprotective mechanism of CLA on the macrophage/foam cell axis.** (a) Th-1 cytokine environment primes M-CSF-triggered (macrophage colony stimulating factor) monocyte differentiation towards an MΦ1 macrophage pro-inflammatory phenotype. (b) Th-2 cytokine environment primes M-CSF-triggered monocyte differentiation towards an MΦ2 macrophage anti-inflammatory phenotype. (c) CLA action primes M-CSF-triggered monocyte differentiation towards an MΦ2-type macrophage. (d) In the presence of high levels of lipids in the extracellular matrix, CLA induces a dual mechanism PPAR γ /LXR α -mediated (i-ii), by increasing CD36 levels (iii), allowing lipids to enter the cell (iv), and secondly, promoting cholesterol efflux, by increasing ABCA-1 mRNA expression (v), thus preventing lipid engulfment of the cell (vi), and the consequent foam cell formation. Moreover, CLA inhibits the secretion of pro-inflammatory cytokines (vii). (de Gaetano et al., 2015)

2.6.1.3 CLA – Insulino-resistenza

Il diabete può essere causato da una scarsa produzione di insulina (tipo 1), da insulino-resistenza (tipo 2) o entrambe. Secondo alcuni autori, l'integrazione di CLA nella dieta può portare ad una migliore gestione della patologia, specialmente nei pazienti affetti dal diabete tipo 2 (Benjamin & Spener, 2009).

Diversi studi sono stati presi in esame da Bhattacharya et al. (2006). Il CLA riduce i livelli di glucosio e di insulina nel plasma e previene l'iperinsulinemia aumentando i livelli di adiponectina nel plasma. Solo i trattamenti a lungo termine possono stimolare la sensibilità

all'insulina e la tolleranza al glucosio mentre all'inizio del trattamento si possono verificare effetti negativi.

Il meccanismo d'azione prevede l'interazione del CLA con alcuni recettori intracellulari come PPAR α , PPAR γ , SREBP1c e LXR α . Tuttavia gli studi condotti sui roditori hanno portato a risultati contraddittori; è stato dimostrato che l'integrazione con una miscela di CLA (47% c9,t11; 47.9% c10,t12) aumenta la tolleranza al glucosio nei ratti ZDF (*Zucker diabetic fatty rats*) (Ryder et al., 2001), mentre l'isomero t10,c12 è stato associato con una riduzione della massa grassa e un migliore profilo lipidico, ma potrebbe essere un parziale promotore dell'insulino resistenza nei topi e nell'uomo (Taylor & Zahradka, 2004). Topi ob/ob la cui alimentazione era stata integrata con l'isomero c9,t11 hanno mostrato una riduzione dei lipidi ematici e una minore espressione del TNF- α (marker molecolare in caso di aumentata insulino resistenza) a livello di tessuto adiposo (Roche et al., 2002). Ad oggi sono necessari ancora numerosi accertamenti per capire quale è il meccanismo di azione specifico attraverso il quale il CLA interviene nella regolazione non solo della risposta insulinica ma anche del metabolismo degli acidi grassi.

2.6.1.4 CLA – Effetti immunomodulatori

Gli studi sui modelli animali hanno attribuito ai CLA la capacità di agire da immunomodulatore. Tuttavia la somministrazione di una miscela di CLA durante uno studio durato 93 giorni e condotto su 17 donne in giovane età non ha evidenziato significative modificazioni del profilo immunitario (Kelley et al., 2001).

Song et al. (2005) hanno invece condotto un esperimento coinvolgendo 28 candidati, uomini e donne sani, tra i 18 e i 45 anni; una volta divisi in 2 gruppi sono stati trattati con un placebo o una miscela di CLA (50:50 c9,t11 e t10,c12). Sono stati prelevati campioni di sangue all'inizio, a 6 e a 12 settimane e analizzati per citochine (IL-10, IFN- γ , TNF- α), e immunoglobuline (IgA, IgG, IgM, IgE). Alla dodicesima settimana sia il TNF- α che l'IFN- γ risultavano diminuiti del 20% e del 40% rispettivamente. I valori di IL-10 erano aumentati del 20% alla 6° settimana. Le IgA plasmatiche sono aumentate del 10%, così come le IgM. Le IgE invece, responsabili della risposta allergica, sono calate del 10% circa dopo 12 settimane. Questo studio evidenzia come una maggiore integrazione in CLA possa aiutare nella modulazione di alcune forme allergiche e alcune patologie a carattere infiammatorio. Anche in questo caso però le informazioni sui dosaggi e sulle modalità e i tempi di assunzione non sono stati ben definiti e sono ancora argomento di studio.

3. IL CONSUMO DI LATTE E L'ACNE

3.1 Introduzione

L'*acne vulgaris* è una patologia comune che può colpire sia gli adolescenti che gli adulti in diverse fasi della loro vita (G F Webster, 1995). È la malattia della pelle più diffusa negli USA e colpisce circa l'80% degli americani durante la loro vita. Si manifesta prevalentemente tra i 15 e i 17 anni di età, e nel 15-20% dei casi risulta da moderata a severa (Ghodsi, Orawa, & Zouboulis, 2009).



Figura 3.1 Acne giovanile

(<https://www.inran.it/acne-giovanile/11889/>)

L'acne è caratterizzata dalla formazione di comedoni, papule, pustole, noduli, e/o cisti in seguito all'ostruzione ed all'infiammazione delle unità pilosebacee (follicoli piliferi con annesse ghiandole sebacee). Le zone più colpite sono il viso e la parte superiore del tronco; la diagnosi si fonda sull'esame obiettivo e il trattamento varia in base alla gravità e può comprendere vari agenti, topici o sistemici, diretti a ridurre la produzione di sebo, la formazione di comedoni, l'infiammazione, la carica batterica e a normalizzare la cheratinizzazione.

Oltre alle lesioni visibili (figura 3.1) e alle cicatrici che possono permanere per tutta la durata della vita, l'acne crea anche uno stato di disagio e ansia nel soggetto affetto, che può riflettersi negativamente sulla sua vita sociale e lavorativa (Oztürk et al., 2013).

Il fattore scatenante per eccellenza è la pubertà, ma diverse condizioni come alterazioni ormonali (gravidanza o ciclo mestruale), cosmetici occlusivi e lozioni, o elevata umidità e sudorazione possono complicare e favorire la patologia. Sono state rilevate associazioni con il consumo di latticini e di cibi ad elevato indice glicemico. La patologia inoltre può ridursi in estate per una minor produzione di lipidi (Meyer et al., 2015).

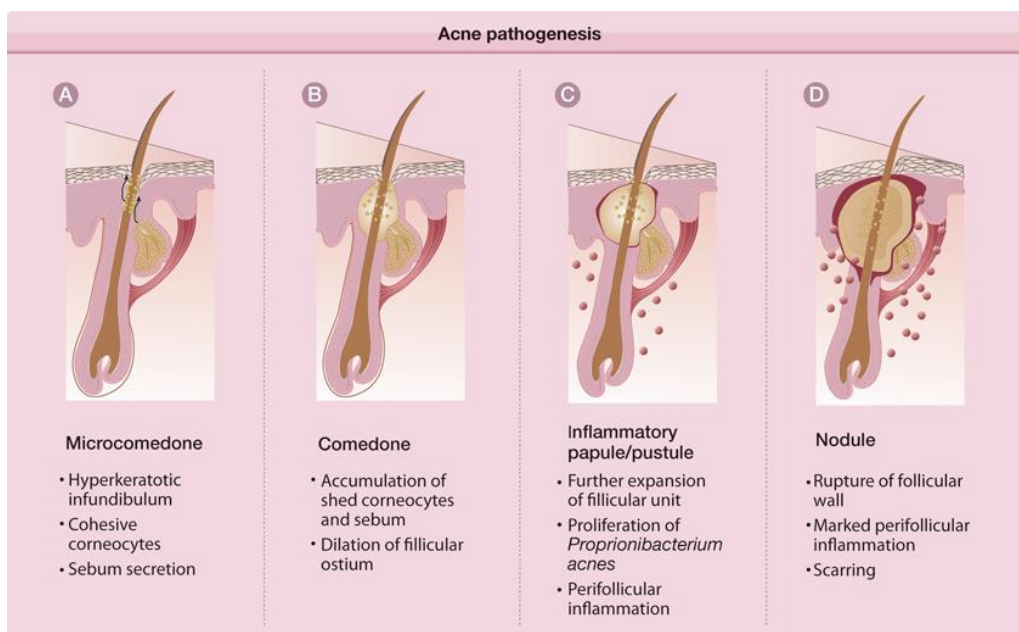
Nel capitolo iniziale abbiamo visto come il consumo di latticini venga fortemente associato dai mass media non solo all'insorgenza della patologia stessa, ma anche all'aggravamento di una condizione preesistente. Il consumo di latte in particolare, favorendo l'aumento dei livelli di IGF-1 sia esogeno che endogeno, dovrebbe promuovere la proliferazione dei cheratinociti e la produzione di lipidi da parte dei sebociti con conseguente ostruzione del poro. In letteratura però, le conclusioni non sono così semplicistiche (Seppo, 2012).

Risulta perciò di fondamentale importanza individuare quelli che sono i fattori scatenanti e favorenti questa patologia, in modo da ridurne il più possibile l'incidenza.

3.2 Fisiopatologia

L'acne è il risultato di 4 fattori principali (figura 3.2):

- una eccessiva produzione di sebo indotta dagli androgeni;
- ostruzione dei follicoli pilosebacei causata da una abnorme cheratinizzazione dell'epitelio infundibolare e dalla produzione di sebo;
- colonizzazione da parte di *Propionibacterium acnes* dei follicoli pilosebacei;
- infiammazione a livello perifollicolare.



Source: Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, Wolff K: *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine, 8th Edition*: www.accessmedicine.com

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Figura 3.2 Patogenesi dell'acne

(http://accessmedicine.mhmedical.com/data/books/gold8/gold8_c080f001.png)

La presentazione clinica può variare da una forma comedonica lieve a quella infiammatoria cistica più severa (Toyoda & Morohashi, 2001).

La lesione primaria è il micro-comedone (c.d. punto nero) che consiste nella dilatazione del follicolo dovuta al riempimento della cavità da parte di sebo e cellule cheratinizzate desquamate. La lesione spesso è limitata alla porzione superficiale del follicolo in quanto le ghiandole sebacee di questa regione sono particolarmente attive.

Durante la pubertà, e/o in seguito ad un aumento della produzione di androgeni, le ghiandole sebacee vengono oltremodo stimulate, l'epitelio infundibolare diventa ipercheratotico e questo esita nell'ostruzione dei follicoli pilosebacei. La risposta infiammatoria si ha in seguito all'infezione da parte di *Propionibacterium acnes* (Guy F Webster, 2002).

3.3 Il ruolo degli ormoni

L'acne è sempre stata considerata una patologia legata all'azione degli androgeni, ormoni fondamentali per lo sviluppo dei peli e delle ghiandole sebacee. Tuttavia lo sviluppo e la corretta differenziazione delle unità pilosebacee (PSU) richiede l'interazione degli androgeni con numerosi altri fattori biologici. Molti altri ormoni come GH (*Growth Hormone*), IGF (*Insulin Growth Factor - 1*), insulina, glucocorticoidi, estrogeni e ormoni tiroidei svolgono un ruolo fondamentale nello sviluppo delle PSU (Deplewski & Rosenfield, 2000).

La progressione della patologia sembra maggiormente correlata al GH e all'IGF-1; come dimostra uno studio condotto da Aizawa et al. (1995) i livelli sierici di IGF-1 sono maggiori nelle persone affette da acne rispetto alle sane (Aizawa, Nakada, & Niimura, 1995). Un altro studio mostra la correlazione tra il numero delle lesioni e i livelli di IGF-1, i livelli di diidrotestosterone (DHT) e di deidroepiandrosterone solfato (DHEAS) (Cappel, Mauger, & Thiboutot, 2005).

L'IGF-1 è stato localizzato a livello delle cellule periferiche delle ghiandole sebacee nei ratti, mentre nell'uomo la maggior espressione di IGF-1 (a livello cutaneo) è stata rinvenuta nelle cellule sopra-basali dei dotti sebacei e nei sebociti in maturazione (Rudman, Philpott, Thomas, & Kealey, 1997).

Insulina, IGF-1 e IGF-2 si possono dunque legare al proprio recettore specifico o cross-reagire con i recettori analoghi (figura 3.3), stimolando la risposta mitogenica e proliferativa (Denley et al., 2006).

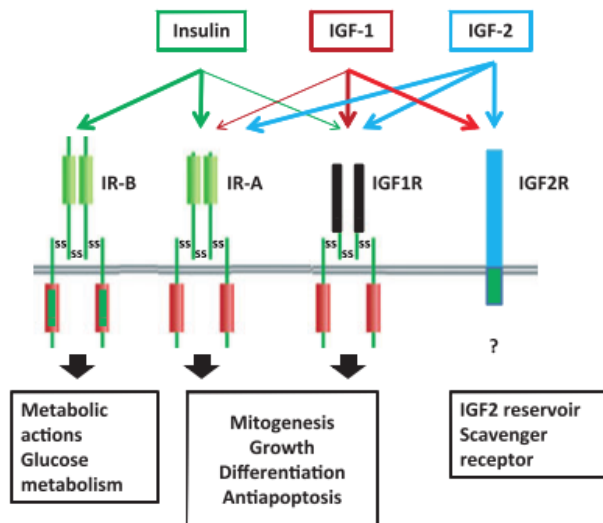


Figura 3.3. Cross reattività tra i recettori e Trasduzione del segnali di Insulina, IGF-1 e IGF-2.

I recettori possono cross-reagire con i tre ligandi, stimolando la risposta mitotigenica.

Insulina e IGF-1 stimolano la produzione di sebo da parte delle ghiandole sebacee. Nei sebociti tipo 1 (SEB-1) IGF-1 stimola, la produzione di lipidi attraverso l'induzione di SREBP-1 (*sterol response element-binding protein*) che regola i geni per la sintesi di acidi grassi (Smith, Gilliland, Clawson, & Thiboutot, 2008).

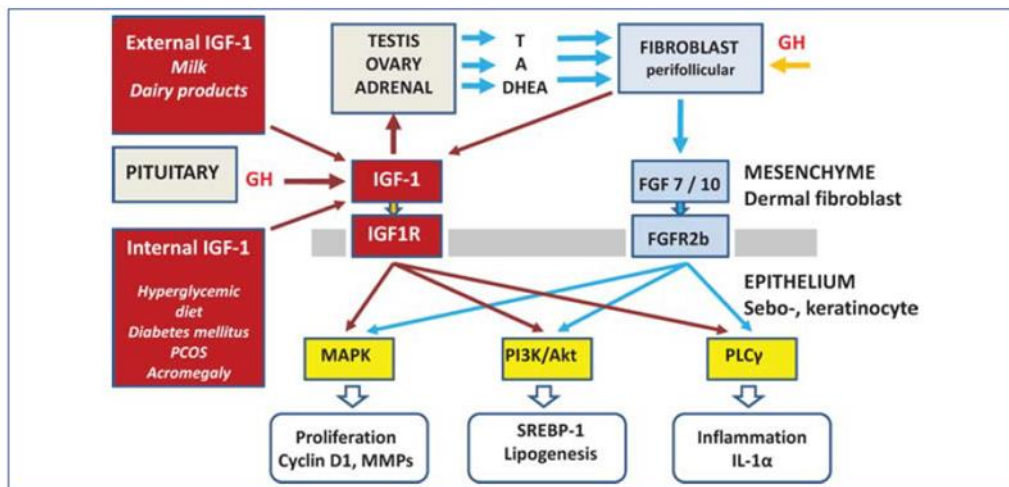
Inoltre, da uno studio fatto aggiungendo IGF-1 e DHT a colture di cellule fibroblastiche umane, è emerso che l'IGF-1 influenza direttamente l'attività degli androgeni agendo da amplificatore dell'azione androgenica; esso stimola infatti l'attività della 5α -reduttasi che converte il testosterone in DHT (Horton, Pasupuletti, & Antonipillai, 1993). L'IGF-1, così come l'insulina, sembra agire anche tramite l'induzione del recettore per gli androgeni (AR); in seguito al legame con IGF1R (*IGF1 receptor*) si attiva una PI3K (fosfoinositide 3-kinnasi) che porta alla fosforilazione, Akt-mediata, di Foxo1 (*forkhead box protein O1* – un fattore di trascrizione) che migra dal nucleo al citoplasma, viene così rimossa l'inibizione del AR (Fan et al., 2007).

Entrambi i meccanismi favoriscono la trasduzione dei segnali mediati dal recettore degli androgeni.

Un altro fattore importante per la differenziazione di cheratinociti e sebociti è il FGFR2b (*fibroblast growth factor receptor 2b*), mentre IGF1R è coinvolto primariamente nella proliferazione e in minor misura nella differenziazione (B. Melnik & Schmitz, 2008).

La comedogenesi è data dall'eccessiva proliferazione e differenziazione dei cheratinociti. Il recettore IGF1R espresso dalle cellule basali e il recettore FGFR2b espresso dalle cellule soprabasali regolano la proliferazione delle cellule canalicolari (sebociti e cheratinociti) (figura

3.4); l'espressione di FGF7 e FGF10, ligandi di FGFR2b, è potenziata dall'azione di IGF1 sul AR (Kaushansky, Gordus, Chang, Rush, & MacBeath, 2008).



Mesenchymal-epithelial interaction between IGF-1- and FGF7/10-mediated signal transduction in the pilosebaceous follicle. FGF=fibroblast growth factor; FGFR=FGF-receptor; T=testosterone; A=androstenedione; DHEA=dihydroepiandrosterone; GH=growth hormone; IGF=insulin-like growth factor; IGF1R=IGF-1-receptor; PCOS=polycystic ovary syndrome; MAPK=mitogen-activated protein kinase; PI3K=phosphoinositide-3 kinase; PLCγ=phospholipase Cγ; MMPs=matrix metalloproteinases; SREBP-1=sterol response element-binding protein-1; IL-1α=interleukin-1α.

Figura 3.4. Interazione epiteliale di IGF-1 e FGF7/10 e rispettivi recettori a livello di follicoli pilosebacei (B. Melnik, 2009).

Secondo questi autori (Kaushansky et al., 2008), è ben evidente a questo punto come IGF-1 possa intervenire e prendere parte alla regolazione della proliferazione cellulare e produzione di sebo a livello di follicoli pilosebacei insieme agli altri fattori ormonali.

Da questo momento in poi l'attenzione va focalizzata sui fattori dietetici che possono contribuire allo sviluppo della patologia. Bisogna tener conto che nessun autore di quelli sopra citati indica la dieta e soprattutto il consumo di latticini come prima causa di insorgenza di acne. Inoltre in diversi casi si fa riferimento ad un certo grado di familiarità o predisposizione alla malattia. In due studi si è evidenziato che esiste un elevato polimorfismo di una regione satellite del gene di IGF-1, composta da ripetizioni (da 10 a 24) di adenina e citosina, situata nella sequenza del promotore; l'omozigosi 192bp/192bp di questo allele sembra essere direttamente collegato ad una *over*-espressione di IGF-1, con conseguente maggiore gravità della patologia. (Rahaman et al., 2016); (Tasli et al., 2013).

3.4 Il latte come con-causa dell'insorgenza dell'acne

Sebbene nella presente tesi si sia tentato di allargare il più possibile l'elenco delle fonti bibliografiche, è opportuno far notare al lettore che la maggioranza dei siti, che presentano argomentazioni a favore del latte quale causa di acne, fanno riferimento a lavori di un singolo autore (B. Melnik, 2009; B. C. Melnik, 2015, 2017a, 2017b; B. C. Melnik et al., 2016; B. C. Melnik, John, & Schmitz, 2011, 2015; B. C. Melnik, John, & Plewig, 2013; B. C. Melnik, John, & Schmitz, 2013, 2013; B. C. Melnik & Schmitz, 2009; B. Melnik & Schmitz, 2008, 2017).

Secondo Melnik ed altri autori, l'acne è una patologia tipica della civiltà occidentale e industrializzate.

Diversi studi prospettici mostrano l'esistenza di una correlazione tra il consumo di latticini e l'incidenza dell'acne, soprattutto tra gli adolescenti. Tuttavia la maggior parte sono studi condotti attraverso questionari, che non potevano tener conto delle caratteristiche complete delle diete, e che non avevano un controllo con diete isoenergetiche e isoproteiche completamente prive di latticini. Il rischio di questi studi è quello di valutare gli effetti di un eccesso di consumo di latticini.

Ad esempio l'indagine condotta da Adebamowo et al. (2005), svolta su un campione di 47355 donne a cui è stato sottoposto un questionario sulle abitudini alimentari che avevano a scuola nel 1998. Le candidate facevano parte delle 116671 donne che avevano preso parte al Nurses Health Study II (studio prospettico condotto per indagare i fattori di rischio delle maggiori patologie femminili) (Adebamowo et al., 2005).

Un altro studio, che ha preso in esame 225 partecipanti (dei quali 105, sani costituivano il gruppo di controllo) tra i 14 e i 19 anni, ha dimostrato che il consumo di latte a basso contenuto di grassi o parzialmente scremato aumenti maggiormente l'incidenza dell'acne tra gli adolescenti rispetto al latte intero. Una importante limitazione dello studio era che i candidati dovevano riportare autonomamente quantità degli alimenti e frequenza di consumo, ed era difficile quantificare le quantità in base alle stime fatte dai partecipanti (LaRosa et al., 2016).

Di Landro et al. (2012) invece, in seguito ad uno studio caso-controllo condotto in Italia, riportano anch'essi una correlazione positiva tra l'incidenza dell'acne e una dieta ricca di latticini (più di 3 porzioni al giorno) e povera di pesce. Anche in questo caso però, le limitazioni sono quelle della tipologia di indagine, la raccolta dati veniva fatta tramite un'intervista e gli stessi autori affermano che alcuni preconcetti in merito ad acne e alimentazione potrebbero aver influenzato le risposte inerenti la dieta (Di Landro et al., 2012).

Cordain et al. (2002) portano alla luce il fatto che nelle popolazioni che vivono in condizioni primitive, e seguono una dieta principalmente a base vegetale, come alcune popolazioni dell'isola di Papua in Nuova Guinea o del Paraguai, hanno un'incidenza di *acne vulgaris* pari allo 0% (Cordain et al., 2002).

3.5 IGF-1 nel latte e Acne.

Una delle principali componenti del latte imputata di favorire l'acne è l'ormone IGF-1.

Il latte contiene sia IGF-1 che IGF-2 nonché numerose altre sostanze bioattive che hanno la funzione di favorire e stimolare la crescita del vitello (Blum & Baumrucker, 2008). La pastorizzazione non ha effetto su IGF-1 (Collier et al., 1991) che arriva inalterato al consumatore, ed essendo la IGF-1 bovina simile a quella umana riesce a legarsi con la stessa affinità al recettore, per lo meno "in vitro" (Read et al., 1986).

Dunque, se il consumo di latticini aumenta i livelli di IGF-1 ematici, potrebbe essere plausibile che questi, a patto che raggiungano il sito target in concentrazione sufficiente, possano aumentare l'incidenza dell'*acne vulgaris* influenzando i *pathway* descritti precedentemente.

La concentrazione di IGF-1 nel latte bovino sembra aumentare (da 4 ng/ml → >6 ng/ml) in seguito a trattamento dell'animale con BGH (*bovine growth hormone*) o somatotropina bovina, sostanza impiegata negli USA per aumentare la produzione delle lattifere ma non consentita in Italia (Prosser, Fleet, & Corps, 1989).

In Mongolia è stata fatta un'indagine comparando i livelli plasmatici di suddetti ormoni prima e dopo l'introduzione di una dieta che prevedeva il consumo di 710 ml di latte intero al giorno in 46 bambini tra i 10 e gli 11 anni. Nel Massachusetts sono stati misurati i livelli di ormoni in 28 ragazze sottoposte ad una dieta che prevedeva l'introduzione di 710 ml di latte a basso contenuto di grassi. Dopo un mese di indagine i risultati hanno mostrato un aumento di IGF-1 e di GH nei soggetti sottoposti a test (Rich-Edwards et al., 2007).

Più di uno studio ha evidenziato come il consumo di latticini aumenti i livelli circolanti di GH, IGF-1 e aumenti il rapporto IGF-1 / IGF1PB (IGF-1 *binding protein*).

Ad oggi non c'è evidenza di come il consumo di latte possa aumentare i livelli di IGF-1. In uno studio, condotto sui ratti adulti, da Kimura et al (1997) si è riscontrato un aumento dell'IGF-1 ematico in seguito a somministrazione orale di una dose 50 volte superiore a quella riscontrabile nel latte intero, inoltre i risultati più significativi si sono ottenuti somministrando IGF-1 assieme

alla caseina; gli autori ipotizzano un ruolo protettivo di questa proteina nei confronti della digestione di IGF-1 da parte delle proteasi pancreatiche.

L'assorbimento intestinale di IGF-1 è stato dimostrato nei vitelli neonati Vacher et al. (1995) mentre nei suinetti è stata indagata da Jun et al. (1996).

Infine una recente *review* di Yan et al. (2018) raccoglie una serie di lavori che mettono in relazione la variazione ematica dei livelli di IGF-1 con il microbiota intestinale. L'ipotesi che sia il microbiota stesso a indurre la produzione di IGF-1 da parte del fegato non hanno ancora trovato una spiegazione; il trattamento di topi con antibiotici ad ampio spettro ha mostrato una riduzione dei livelli di IGF-1 ematici, anche la somministrazione orale di vancomicina (attivo nei confronti dei Gram +) ha avuto risultati omologhi, ma il meccanismo alla base è ancora oggetto di indagine.

3.6 Stimolazione mTORC da parte di IGF-1 e delle proteine del siero

Un'altra ipotesi fatta da Melnik, giustificata dicendo che, una così alta prevalenza della patologia non può essere associata solo a genetica, afferma che l'acne possa essere associata più probabilmente alla dieta, e in particolar modo al coinvolgimento della chinasi mTORC1 (*mammalian target of rapamycin complex 1*) attivata sia da numerosi fattori di crescita che da principi nutritivi, come gli amminoacidi ramificati.

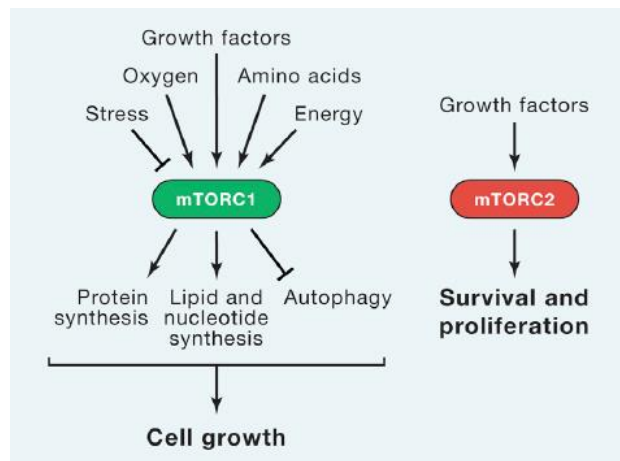
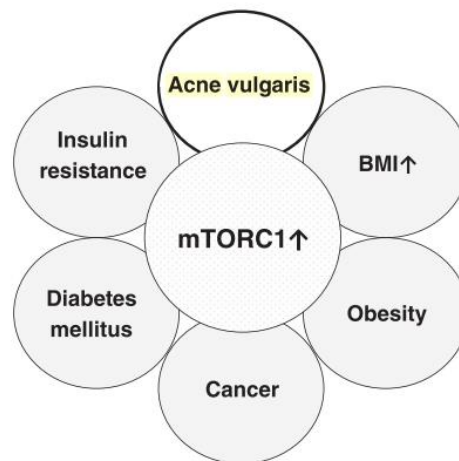


Figura 3.5 Pathway di segnale di mTORC (Saxton & Sabatini, 2017)

La rapamicina è un antibiotico macrolide immunosoppressore che ha come target una serina treonina chinasi (mTOR) (Sabers et al., 1995). mTOR si trova a livello intracellulare in due complessi, mTORC1 e mTORC2; dei due, solo il complesso 1 lega la rapamicina, è implicato

nei processi di sintesi proteica ed è attivato sia da fattori di crescita insulino simili che da amminoacidi, in base alle condizioni energetiche della cellula. Una riduzione dell'energia della cellula, ad esempio in assenza di glucosio, attiva AMPK -5' adenosine monophosphate-activated protein kinase- che inibisce mTORC1. Tuttavia mTORC1 è inibito dalla privazione di glucosio anche in cellule AMPK delete, a riprova della capacità di mTORC1 di percepire i livelli di glucosio tramite meccanismi diversi tramite quello che è definito un *nutrient sensing pathway* (Gibbons, Abraham, & Yu, 2009). mTOR è inoltre coinvolta sia in processi di anabolismo che di catabolismo (Saxton & Sabatini, 2017).

La trasduzione del segnale da parte di mTORC1 sarebbe connessa non solo all'acne, ma anche a diabete di tipo II, a obesità, cancro e resistenza all'insulina [figura 3.5] (B. C. Melnik, 2017a).



The mTORC1 family. Acne vulgaris and related mTORC1-driven diseases of civilization. *BMI*, body mass index; *mTORC1*, mechanistic target of rapamycin complex 1.

Figura 3.6 Patologie collegate a iper-attivazione di mTORC1 (B. C. Melnik, 2017a)

La cascata di segnale scatenata da mTORC1 è importante nella proliferazione cellulare in molti tipi di cancro (Choo & Blenis, 2009). Inoltre mTORC1 è accoppiata ad una proteina definita Raptor (*regulatory associated protein mTORC*) essenziale per il corretto *signaling* "in vivo" (Yonezawa, Tokunaga, Oshiro, & Yoshino, 2004).

L'acne è stata solo recentemente associata ad una serie di disordini metabolici definiti da Melnik come *Western Civilization Diseases* [figura 3.5], i quali hanno tutti in comune un'eccessiva attivazione della mTORC1: dimostrato per l'insulino resistenza (Emiroğlu, Cengiz, & Kemeriz, 2015) o per alcune forme di cancro (Sutcliffe, Giovannucci, Isaacs, Willett, & Platz, 2007).

Per via sperimentale, è stata evidenziata una maggiore attivazione del complesso mTORC1 nei pazienti affetti da acne (Monfrecola et al., 2016). Inoltre, nella medesima patologia, studi immunohistochimici hanno evidenziato una maggiore espressione di mTORC1 nelle ghiandole sebacee dei follicoli infiammati (Agamia, Abdallah, Sorour, Mourad, & Younan, 2016).

Come già sottolineato in precedenza, c'è una correlazione positiva tra il consumo di latticini e il livello di IGF-1 sierico. mTORC1 è attivata sia dal *pathway* insulina-IGF1/IR, che dagli BCAA (*branched chain amino acids*), amminoacidi ramificati contenuti nei latticini. Alti livelli sierici di BCAA sembrano promuovere anche l'infiammazione, lo stress ossidativo e la risposta infiammatoria via mTORC1 (Zhenyukh et al., 2017).

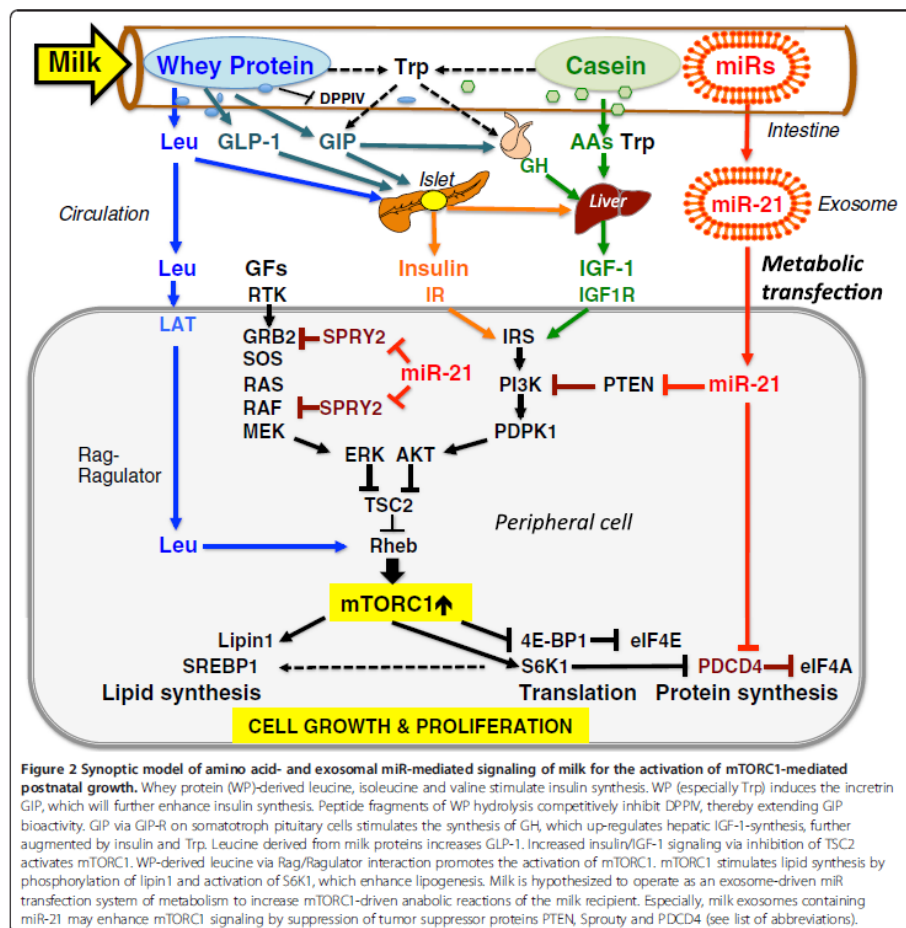


Figura 3.7. Attivazione mTORC1 da parte dei componenti del latte (B. C. Melnik, John, & Schmitz, 2013)

3.7 Il ruolo del microRNA

Un altro componente bioattivo del latte, ritrovato inizialmente nel secreto mammario umano, è costituito dai tralci di microRNA (Ballard & Morrow, 2013). Il microRNA è un frammento di RNA non codificante che però svolge azione regolatoria post-trascrizionale (Golan-Gerstl et al., 2017). Il microRNA è stato anche ritrovato nel tessuto della ghiandola mammaria dove si pensa svolga una funzione regolatrice la composizione del secreto stesso. Nel latte il miRNA può essere rinvenuto libero, associato alle micelle lipidiche o contenuto in trasportatori, cosiddetti esosomi, prodotti per esocitosi dall'epitelio mammario. Questo *packaging* fornirebbe protezione a livello gastrico e ne favorirebbe l'assorbimento a livello intestinale. Mentre secondo Melnik et al. (2017b), i miRNA sarebbero in grado di regolare l'espressione genica a livello intracellulare, recenti studi hanno messo in luce potenziali e molteplici funzioni di queste molecole, tuttavia, anche in questo caso, il meccanismo d'azione non è stato completamente delineato ed è ancora da indagare nello specifico (Alsaweed, Hartmann, Geddes, & Kakulas, 2015).

Secondo Melnik, il miRNA contenuto nel latte vaccino è potenzialmente in grado di interagire con i fattori di trascrizione p53 e DNA metiltransferasi 1 (DNMT1), queste ultime sono importanti per quanto riguarda l'espressione genetica, la sopravvivenza cellulare e l'apoptosi; sono anche definiti protettori tumorali (B. C. Melnik, 2017b). Recentemente è stato evidenziato come il miRNA umano, analogo a quello bovino, andrebbe a bloccare il gene TP53 responsabile dell'espressione della p53 (Golan-Gerstl et al., 2017) [figura 3.8].

Il miRNA presenti nel latte resistono alla pastorizzazione (Golan-Gerstl et al., 2017) e arrivano all'intestino; l'esosoma protegge il frammento di RNA dai processi digestivi, studi *in vitro* hanno dimostrato la resistenza di questa frammenti alla digestione da parte dei succhi gastrici e la capacità di penetrare all'interno di cellule Caco2, un modello di barriera intestinale (Shandilya, Rani, Onteru, & Singh, 2017).

Il collegamento con la patogenesi dell'acne non è però immediato. L'inibizione della p53 a livello cutaneo contribuirebbe alla over-proliferazione dei cheratinociti presenti nei follicoli pilosebacei, uno dei fattori che contribuiscono allo sviluppo dell'acne.

Tuttavia l'ipotesi che semplici sostanze introdotte con la dieta siano in grado di modificare l'espressione genica non è così facile da accettare, né da dimostrare, per la comunità scientifica; alcuni si chiedono se queste teorie non siano semplicemente unicorni (Witwer & Zhang, 2017).

Uno studio condotto *in vivo* su topi non ha evidenziato a livello di parte intestinale, fegato, milza e sangue alcuna traccia che indicasse l'assorbimento di mRNA introdotto per via orale, ne è stata invece rilevata la rapida degradabilità intestinale (Title, Denzler, & Stoffel, 2015). Lo stesso Melnik ammette che ad oggi non c'è sufficiente evidenza che il miRNA raggiunga concentrazioni intracellulari sufficientemente elevate da portare ad una modificazione della regolazione dell'espressione genica. Sebbene sia stata dimostrata la possibilità che il miRNA contenuto nel latte passi la barriera intestinale, non c'è altrettanta certezza di un *uptake* da parte delle cellule bersaglio di nostro interesse come cheratinociti o epitelio prostatico (B. C. Melnik, 2017b).

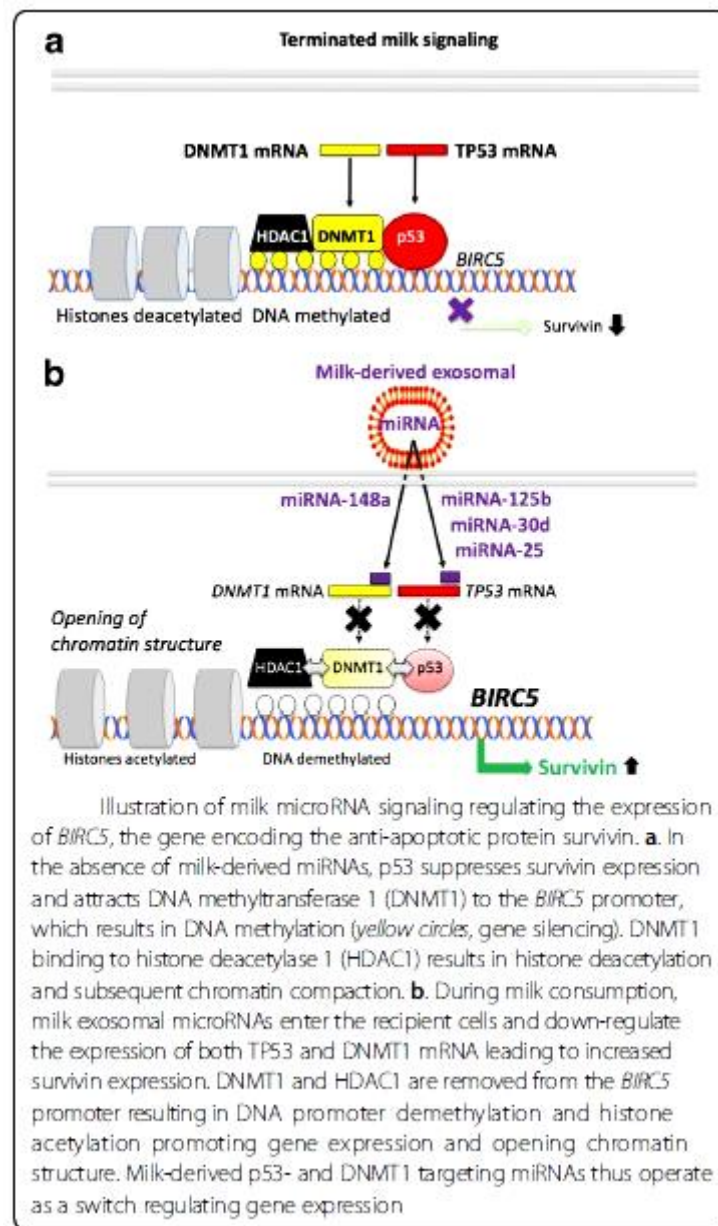


Figura 3.8 Interazione del miRNA introdotto con il consumo di latte e p53 e DNMT1 (B. C. Melnik, 2017b)

3.8 Indice glicemico e Carico glicemico

Gli studi che prendevano in esame il consumo di latticini rappresentano solo una parte delle indagini svolte al fine di individuare quali elementi della dieta fossero responsabili di una maggiore o minore incidenza dell'acne.

In uno studio di recente pubblicazione, condotto da Burris et al. (2017), una maggiore prevalenza dell'acne è stata associata ad una dieta ricca di carboidrati o ad alto carico glicemico. Il carico glicemico è un concetto relativo, che fa riferimento sia alla tipologia che alla quantità dei carboidrati ingeriti, ed è interpretato come una stima della domanda di insulina indotta dalla dieta. L'indice glicemico, invece, è un sistema di classificazione dei carboidrati in base allo stimolo a produrre insulina confrontato con il glucosio (Salmerón et al., 1997).

In un gruppo di 64 partecipanti, 32 con acne moderata o severa e 32 senza acne si è andati a misurare il carico glicemico e l'indice glicemico della dieta seguita [tabella 3.1].

Dietary characteristic	Overall (n=64)	No acne (n=32)	Moderate/severe acne (n=32)	P value
	← mean±SD ^a →			
Energy, kcal/d	1,813±415	1,723±328	1,929±479	0.05
Total carbohydrate, g/d	223±63	201±52	247±66	0.003*
Available carbohydrate, g/d ^b	198±66	171±59	228±62	<0.001*
Energy from carbohydrate, %	48±7	45±5	51±6	<0.001*
Glycemic index	61±18	61±25	59±5	0.772
Glycemic load	117±41	99±33	137±41	<0.001*

^aSD=standard deviation.

^bAvailable carbohydrate=total carbohydrate minus dietary fiber.

*Values are significant at P<0.05.

Tabella 3.3 : Analisi della tipologia di dieta (Burris et al., 2017)

Il carico glicemico potrebbe essere collegato all'eziologia dell'acne dato il suo effetto iperinsulinemizzante (Brand-Miller, Liu, Petocz, & Baxter, 2005), simultaneamente aumentano anche IGF-1 e diminuisce la frazione libera di IGF-1, come si può vedere anche dallo *screening* riportato in tabella 2 (Burris et al., 2017).

Characteristic	Overall (n = 64)	No acne (n = 32)	Moderate/severe acne (n = 32)	P value
	← median (IQR) ^a →			
Insulin, $\mu\text{IU/mL}$ ^b	4.0 (2.2-6.8)	3.0 (2.0-4.0)	5.0 (3.0-8.0)	0.002*
Sex hormone-binding globulin, nmol/L ^c	52.0 (30.0-93.0)	67.0 (37.0-118.0)	31.5 (25.0-72.3)	0.015*
HOMA-IR ^d	0.77 (0.45-1.21)	0.58 (0.37-0.79)	1.04 (0.59-1.65)	0.001*
	← mean \pm SD ^e →			
Glucose, mg/dL ^f	79.3 \pm 6.4	78.4 \pm 6.7	80.3 \pm 6.0	0.243
Insulin-like growth factor-1, ng/mL ^{gh}	236.0 \pm 67.1	214.1 \pm 50.7	259.0 \pm 74.9	0.009*
Insulin-like growth factor binding protein-3, mg/L ⁱ	4.9 \pm 0.7	4.9 \pm 0.8	5.0 \pm 0.7	0.569

Tabella 3.4 Valori ematici (Burris et al., 2017)

HOMA Index: indice utilizzato per valutare l'insulino resistenza

Range di normalità (cioè soggetti non insulino resistenti) : 0,23 – 2.5

Questi risultati suggeriscono solo un possibile collegamento tra una dieta ad alto carico glicemico e l'incidenza dell'acne.

Riassumendo, si potrebbe affermare che una dieta ad alto carico glicemico associata ad un elevato consumo di latticini potrebbe portare ad una over-stimolazione di mTORC1 indotta dai conseguenti elevati livelli di insulina, di IGF-1 nonché di BCAA. Come conseguenza quindi, aumenterebbe sia la produzione di lipidi a livello intracellulare (e la produzione di sebo successivamente) sia la proliferazione e la crescita cellulare, che sono fattori fondamentali per l'insorgenza e l'aggravamento dell'acne (B. C. Melnik, John, & Schmitz, 2013).

Conclusioni

Negli ultimi tempi il latte è stato bersaglio di molte critiche che ne hanno messo in dubbio la salubrità. I mezzi di comunicazione di massa hanno contribuito alla diffusione esponenziale di notizie che, spesso, poco avevano di fondato o che traevano conclusioni affrettate e semplicistiche.

Quando si fa divulgazione scientifica bisogna sempre tenere a mente chi è il destinatario del messaggio; il consumatore medio spesso non ha una base di conoscenze e sufficiente senso critico per poter interpretare correttamente le informazioni che riceve. Inoltre chi fa divulgazione, soprattutto se si tratta di libri, giornali o riviste, dovrebbe fornire la bibliografia di riferimento, cosa che spesso non accade.

Il latte oggi si trova in mezzo ad una battaglia mediatica tra chi ne difende le proprietà nutritive e chi ne condanna gli effetti venefici.

Il latte è un alimento complesso formato da carboidrati, proteine, lipidi, sotto forma anche di enzimi, immunoglobuline, sostanze ad attività ormonale e ormono-simile. Perciò diventa molto difficile individuare l'effetto complessivo e sinergico che l'insieme di tutte queste sostanze esercita sull'organismo umano.

Anche volendo considerare componente per componente, come ad esempio IGF-1, piuttosto che gli isomeri del CLA o i peptidi bioattivi non si riuscirà mai ad avere un quadro completo e un effetto univoco. Infatti, per fare un esempio, abbiamo visto che alcune componenti godono di proprietà che inibiscono la proliferazione tumorale mentre altre sembrano favorirla.

La maggior parte degli studi presentati dai mass media sono studi epidemiologici o caso-controllo, retrospettivi. Il grosso limite di questo tipo di indagine è che non possono determinare un rapporto causa-effetto tra il latte e la patologia, ma solo evidenziare una correlazione, cosa che spesso, chi scrive per giornali o riviste, dimentica di riportare. Inoltre, il consumo abitudinario di latticini da parte dei candidati sottoposti a studi che prevedono l'assunzione di quantità fisse di prodotti derivati dal latte, potrebbero falsare i risultati sovrastimando gli effetti dei latticini.

Per quanto riguarda invece la letteratura scientifica, la maggior parte degli studi che abbiamo presentato, sia che facciano riferimento a effetti positivi, sia che presentino effetti negativi, riporta esperimenti condotti *in vitro*, *ex vivo*, o su modelli animali, inoltre sono state testate le singole componenti del latte, e non l'alimento in toto.

In conclusione, il latte è un alimento dall'alto valore nutritivo, contiene elementi come peptidi bioattivi e CLA, che di recente hanno suscitato l'interesse dei ricercatori in quanto potenziali elementi nutraceutici; tuttavia contiene anche elementi come IGF-1 e altri ormoni che sono ritenuti responsabili dell'insorgenza di diverse tipologie di tumore.

Ad oggi però, non esiste sufficiente evidenza per poter affermare che, il latte, come alimento *in toto*, se consumato nella misura consigliata dalle più recenti linee guida alimentari, possa di fatto rappresentare un rischio vero per la salute umana, salvo casi di allergia e di intolleranza.

Per quel che riguarda l'acne la conclusione è simile. Si tratta di una patologia multifattoriale ad eziologia ormonale largamente diffusa sia tra i giovani che tra gli adulti. Se un tempo era stata associata ad un certo grado di predisposizione genetica, adesso l'attenzione si è sempre più focalizzata sull'azione di altri fattori, quali alcuni ormoni come IGF-1 e GH.

I fattori scatenanti o aggravanti la malattia però sono molteplici. Dagli studi sull'apporto di carboidrati appare evidente come questi possano favorire o aggravare la patologia, con meccanismi ipotizzati sovrapponibili a che implicano anche il consumo di latticini.

Inoltre, la maggior parte degli studi che associano l'acne all'esclusivo consumo di latte, sia intero che a basso contenuto di grassi, sono di tipo caso-controllo e contengono solamente ipotesi sui meccanismi di azione delle componenti attive del latte, come ad esempio IGF-1 o i frammenti miRNA, senza presentare chiare relazioni causa-effetto, caratteristica peculiare di questo tipo di indagini. In egual modo non sono del tutto chiari gli effetti potenziali del consumo di latticini sul *pathway* di attivazione di TORC1.

Con ciò non se ne vuole negare l'attendibilità. Tuttavia non c'è ad oggi abbastanza evidenza per trovare nei latticini una causa di questa patologia.

Una dieta correttamente bilanciata, che moderi anche l'introduzione di carboidrati potrebbe risultare ben più efficace nel trattamento dell'*acne vulgaris* della sola eliminazione dei prodotti lattiero caseari.

SITOGRAFIA

<http://erbeofficinali.altervista.org/latte-favorisce-lo-sviluppo-del-cancro-alla-prostata-al-seno/>

http://inventorspot.com/articles/got_milkinventive_marketing_5569

<http://www.alimentazioneinequilibrio.com/punti-di-vista-sul-latte-i-problemi-della-caseina/>

http://www.assolatte.it/it/home/news_detail/attualita/intervista_mondo_latte_gennaio_massimo_polidoro_scrittore

http://www.bda-ieo.it/wordpress/?page_id=14

<http://www.clearskinfover.net/milk-acne-does-milk-cause-acne/#note020ac00cd00f1489d1e3278c2b479316>

http://www.lattendibile.it/latte-e-tumori-conferme-rassicuranti/?gclid=Cj0KCQiA38jRBRCQARIsACEqIeufA_RpH5CBW7o0s852D0jabKH4E-Zunk2X996EVbz4_FNx_4h1JEaAgqSEALw_wcB

<http://www.pcrm.org/health/diets/vegdiets/health-concerns-about-dairy-products>

<http://www.psicolab.net/2009/consumatore-postmoderno/>

http://www.repubblica.it/salute/alimentazione/2010/03/18/news/latte_fresco_1_intolleranza_e_naturale_ma_7_000_anni_lo_hanno_reso_piu_digeribile-5584493/

http://www.repubblica.it/salute/alimentazione/2011/10/18/news/latte_e_falsi_allergici_ecco_quando_davvero_fa_male-23435372/

http://www.repubblica.it/salute/alimentazione/2013/12/06/news/latte_allarme_disinformazione_e_la_ricerca_fa_bene_alla_salute-72860842/

http://www.repubblica.it/salute/alimentazione/2015/12/16/news/latte_insonnia_notte-129628619/

<http://www.respiriamoverde.com/blog/2014/01/26/incredibile-professoressa-sconfigge-il-cancro-eliminando-latticini/>

<http://www.sarafarnetti.it/food/alimenti-utili-e-da-evitare-nell-artrite-remautoide/>

http://www.sinu.it/html/pag//tabelle_larn_2014_rev.asp

<https://ivu.org/italian/trans/arrs-milk.html>

https://well.blogs.nytimes.com/2014/04/10/drinking-milk-may-ease-arthritis/?rref=collection%2Ftimestopic%2FMilk&_r=0

<https://www.acneinstein.com/does-milk-cause-acne/>

<https://www.choosemyplate.gov/dairy>

https://www.clal.it/?section=tabs_consumi_procapite#A

<https://www.diabetesselfmanagement.com/blog/is-milk-bad-for-you-diabetes-and-milk/>

<https://www.focus.it/scienza/salute/quando-il-latte-puo-fare-male>

<https://www.fondazioneveronesi.it/magazine/articoli/alimentazione/latte-e-cancro-cosa-sappiamo>

<https://www.hsph.harvard.edu/nutritionsource/healthy-eating-plate/>

<https://www.hsph.harvard.edu/nutritionsource/what-should-you-eat/calcium-and-milk/>

<https://www.ilfattoquotidiano.it/2014/03/28/nutrizione-e-salute-consumo-di-latte-negli-adulti-pro-e-contro/929700/>

<https://www.marketingcolcuore.com/consumatore-protagonista-informato-consapevole/>

<https://www.medicalnewstoday.com/articles/273451.php>

<https://www.medicalnewstoday.com/articles/317834.php>

<https://www.medicalnewstoday.com/articles/317993.php?sr>

<https://www.menshealth.com/health/does-dairy-cause-acne>

<https://www.menshealth.com/nutrition/is-milk-healthy>

<https://www.rodalorganiclife.com/food/4-reasons-to-drink-more-organic-milk>

<https://www.sip.it/2017/09/25/divezzamento-ecco-le-corrette-regole/>

http://www.tgcom24.mediaset.it/salute/obesita-scagionati-latte-e-formaggi-contrastano-l-accumulo-di-grassi-e-aiutano-a-dimagrire_3038622-201602a.shtml

<http://www.lattendibile.it/il-latte-fa-male-si-ma-solo-a-chi-si-informa-sui-social/>

<http://www.afidop.it/>

http://nut.entecra.it/646/tabelle_di_composizione_degli_alimenti.html?idalimento=135010&q_uant=100

BIBLIOGRAFIA

- Acosta-Smith, E., Viveros-Jiménez, K., Canizalez-Román, A., Reyes-Lopez, M., Bolscher, J. G. M., Nazmi, K., ... Leon-Sicairos, N. (2017). Bovine Lactoferrin and Lactoferrin-Derived Peptides Inhibit the Growth of *Vibrio cholerae* and Other *Vibrio* species. *Frontiers in Microbiology*, 8, 2633. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.02633>
- Adebamowo, C. A., Spiegelman, D., Danby, F. W., Frazier, A. L., Willett, W. C., & Holmes, M. D. (2005). High school dietary dairy intake and teenage acne. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 52(2), 207–214. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2004.08.007>
- Agamia, N. F., Abdallah, D. M., Sorour, O., Mourad, B., & Younan, D. N. (2016). Skin expression of mammalian target of rapamycin and forkhead box transcription factor O1, and serum insulin-like growth factor-1 in patients with acne vulgaris and their relationship with diet. *The British Journal of Dermatology*, 174(6), 1299–307. <https://doi.org/10.1111/bjd.14409>
- Aizawa, H., Nakada, Y., & Niimura, M. (1995). Androgen status in adolescent women with acne vulgaris. *The Journal of Dermatology*, 22(7), 530–2. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7560449>
- Alsaweed, M., Hartmann, P. E., Geddes, D. T., & Kakulas, F. (2015). MicroRNAs in Breastmilk and the Lactating Breast: Potential Immunoprotectors and Developmental Regulators for the Infant and the Mother. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 12(11), 13981–4020. <https://doi.org/10.3390/ijerph121113981>
- An, D., Hao, F., Hu, C., Kong, W., Xu, X., & Cui, M.-Z. (2017). JNK1 Mediates Lipopolysaccharide-Induced CD14 and SR-AI Expression and Macrophage Foam Cell Formation. *Frontiers in Physiology*, 8, 1075. <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.01075>
- Anne Laroche de Rosa. (2007). *Il Latte Un alimento da evitare*. Lindau s.r.l.
- Anusha, R., & Bindhu, O. S. (2016). Bioactive Peptides from Milk. In *Milk Proteins - From Structure to Biological Properties and Health Aspects*. InTech. <https://doi.org/10.5772/62993>

- Argov, N., Lemay, D. G., & German, J. B. (2008). Milk fat globule structure and function: nanoscience comes to milk production. *Trends in Food Science & Technology*, *19*(12), 617–623. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2008.07.006>
- Ballard, O., & Morrow, A. L. (2013). Human milk composition: nutrients and bioactive factors. *Pediatric Clinics of North America*, *60*(1), 49–74. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2012.10.002>
- Barile, D., Tao, N., Lebrilla, C. B., Coisson, J. D., Arlorio, M., & German, J. B. (2009). Permeate from cheese whey ultrafiltration is a source of milk oligosaccharides. *International Dairy Journal*, *19*(9), 524–530. <https://doi.org/10.1016/j.idairyj.2009.03.008>
- Bazzoni, E., & Bianchi, P. (2000). *Il Latte, Buono e naturale, L'alimento della crescita e della salute*. NARDINI EDITORE.
- Benjamin, S., & Spener, F. (2009). Conjugated linoleic acids as functional food: an insight into their health benefits. *Nutrition & Metabolism*, *6*(1), 36. <https://doi.org/10.1186/1743-7075-6-36>
- Bhattacharya, A., Banu, J., Rahman, M., Causey, J., & Fernandes, G. (2006). Biological effects of conjugated linoleic acids in health and disease. *Journal of Nutritional Biochemistry*, *17*(12), 789–810. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2006.02.009>
- Blum, J. W., & Baumrucker, C. R. (2008). Insulin-like growth factors (IGFs), IGF binding proteins, and other endocrine factors in milk: role in the newborn. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, *606*, 397–422. https://doi.org/10.1007/978-0-387-74087-4_16
- Blutt, S. E., McDonnell, T. J., Polek, T. C., & Weigel, N. L. (2000). Calcitriol-induced apoptosis in LNCaP cells is blocked by overexpression of Bcl-2. *Endocrinology*, *141*(1), 10–7. <https://doi.org/10.1210/endo.141.1.7289>
- Bode, L. (2012). Human milk oligosaccharides: Every baby needs a sugar mama. *Glycobiology*, *22*(9), 1147–1162. <https://doi.org/10.1093/glycob/cws074>
- Bounous, G. (2000). Whey protein concentrate (WPC) and glutathione modulation in cancer treatment. *Anticancer Research*, *20*(6C), 4785–92. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11205219>

- Brand-Miller, J. C., Liu, V., Petocz, P., & Baxter, R. C. (2005). The glycemic index of foods influences postprandial insulin-like growth factor-binding protein responses in lean young subjects. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 82(2), 350–4. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16087978>
- Brown, K. D., & Blakeley, D. M. (1984). Partial purification and characterization of a growth factor present in goat's colostrum. Similarities with platelet-derived growth factor. *The Biochemical Journal*, 219(2), 609–17. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6378177>
- Bruen, R., Fitzsimons, S., & Belton, O. (2017). Atheroprotective effects of conjugated linoleic acid. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 83(1), 46–53. <https://doi.org/10.1111/bcp.12948>
- Burris, J., Rietkerk, W., Shikany, J. M., & Woolf, K. (2017). Differences in Dietary Glycemic Load and Hormones in New York City Adults with No and Moderate/Severe Acne. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, 117(9), 1375–1383. <https://doi.org/10.1016/j.jand.2017.03.024>
- Cai, F., Manton, D. J., Shen, P., Walker, G. D., Cross, K. J., Yuan, Y., ... Reynolds, E. C. (2007). Effect of addition of citric acid and casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate to a sugar-free chewing gum on enamel remineralization in situ. *Caries Research*, 41(5), 377–83. <https://doi.org/10.1159/000104796>
- Cain, A. E., & Khalil, R. A. (2002). Pathophysiology of essential hypertension: role of the pump, the vessel, and the kidney. *Seminars in Nephrology*, 22(1), 3–16. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11785064>
- Cappel, M., Mauger, D., & Thiboutot, D. (2005). Correlation between serum levels of insulin-like growth factor 1, dehydroepiandrosterone sulfate, and dihydrotestosterone and acne lesion counts in adult women. *Archives of Dermatology*, 141(3), 333–8. <https://doi.org/10.1001/archderm.141.3.333>
- Chabance, B., Jollès, P., Izquierdo, C., Mazoyer, E., Francoual, C., Drouet, L., & Fiat, A. M. (1995). Characterization of an antithrombotic peptide from kappa-casein in newborn plasma after milk ingestion. *The British Journal of Nutrition*, 73(4), 583–90. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7794873>

- Cho, H. J., Kwon, G. T., & Park, J. H. Y. (2009). trans-10,cis-12 Conjugated linoleic acid induces depolarization of mitochondrial membranes in HT-29 human colon cancer cells: a possible mechanism for induction of apoptosis. *Journal of Medicinal Food*, 12(5), 952–8. <https://doi.org/10.1089/jmf.2009.0056>
- Choo, A. Y., & Blenis, J. (2009). Not all substrates are treated equally: implications for mTOR, rapamycin-resistance and cancer therapy. *Cell Cycle (Georgetown, Tex.)*, 8(4), 567–72. <https://doi.org/10.4161/cc.8.4.7659>
- Clare, D. A., Catignani, G. L., & Swaisgood, H. E. (2003). Biodefense properties of milk: the role of antimicrobial proteins and peptides. *Current Pharmaceutical Design*, 9(16), 1239–55. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12769734>
- Clare, D. A., & Swaisgood, H. E. (2000). Bioactive milk peptides: a prospectus. *Journal of Dairy Science*, 83(6), 1187–95. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(00\)74983-6](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(00)74983-6)
- Collier, R. J., Miller, M. A., Hildebrandt, J. R., Torkelson, A. R., White, T. C., Madsen, K. S., ... Lanza, G. M. (1991). Factors affecting insulin-like growth factor-I concentration in bovine milk. *Journal of Dairy Science*, 74(9), 2905–11. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(91\)78473-7](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(91)78473-7)
- Commissione Europea. (2012). Libro Bianco, XXXIII(2), 81–87. <https://doi.org/10.1007/s13398-014-0173-7.2>
- Connor, W. E. (2000). Importance of n-3 fatty acids in health and disease. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 71(1 Suppl), 171S–5S. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10617967>
- Cordain, L., Lindeberg, S., Hurtado, M., Hill, K., Eaton, S. B., & Brand-Miller, J. (2002). Acne vulgaris: a disease of Western civilization. *Archives of Dermatology*, 138(12), 1584–90. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12472346>
- Corvino, C. (2005). *Latte & Formaggio rischi e allergie per adulti e bambini*. MACRO EDIZIONI.
- Council of the European Union. (2007). COUNCIL REGULATION (EC) No 1234/2007 of 22 October 2007 establishing a common organisation of agricultural markets and on specific provisions for certain agricultural products (Single CMO Regulation). *Regulations*, 2007(October), 1–9.

- Cross, K. J., Huq, N. L., & Reynolds, E. C. (2007). Casein phosphopeptides in oral health--chemistry and clinical applications. *Current Pharmaceutical Design*, *13*(8), 793–800. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17430181>
- de Gaetano, M., Alghamdi, K., Marcone, S., & Belton, O. (2015). Conjugated linoleic acid induces an atheroprotective macrophage MΦ2 phenotype and limits foam cell formation. *Journal of Inflammation*, *12*(1), 15. <https://doi.org/10.1186/s12950-015-0060-9>
- Denley, A., Brierley, G. V, Carroll, J. M., Lindenberg, A., Booker, G. W., Cosgrove, L. J., ... Roberts, C. T. (2006). Differential activation of insulin receptor isoforms by insulin-like growth factors is determined by the C domain. *Endocrinology*, *147*(2), 1029–36. <https://doi.org/10.1210/en.2005-0736>
- Deplewski, D., & Rosenfield, R. L. (2000). Role of hormones in pilosebaceous unit development. *Endocrine Reviews*, *21*(4), 363–92. <https://doi.org/10.1210/edrv.21.4.0404>
- Di Landro, A., Cazzaniga, S., Parazzini, F., Ingordo, V., Cusano, F., Atzori, L., ... Naldi, L. (2012). Family history, body mass index, selected dietary factors, menstrual history, and risk of moderate to severe acne in adolescents and young adults. *Journal of the American Academy of Dermatology*, *67*(6), 1129–1135. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2012.02.018>
- Elitsur, Y., & Luk, G. D. (1991). Beta-casomorphin (BCM) and human colonic lamina propria lymphocyte proliferation. *Clinical and Experimental Immunology*, *85*(3), 493–7. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1893631>
- Emiroğlu, N., Cengiz, F. P., & Kemeriz, F. (2015). Insulin resistance in severe acne vulgaris. *Postepy Dermatologii I Alergologii*, *32*(4), 281–5. <https://doi.org/10.5114/pdia.2015.53047>
- Fan, W., Yanase, T., Morinaga, H., Okabe, T., Nomura, M., Daitoku, H., ... Nawata, H. (2007). Insulin-like growth factor 1/insulin signaling activates androgen signaling through direct interactions of Foxo1 with androgen receptor. *The Journal of Biological Chemistry*, *282*(10), 7329–38. <https://doi.org/10.1074/jbc.M610447200>
- Ferraretto, A., Signorile, A., Gravaghi, C., Fiorilli, A., & Tettamanti, G. (2001). Casein phosphopeptides influence calcium uptake by cultured human intestinal HT-29 tumor cells. *The Journal of Nutrition*, *131*(6), 1655–61. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11385049>

- Feskanich, D., Willett, W. C., Stampfer, M. J., & Colditz, G. A. (1997). Milk, dietary calcium, and bone fractures in women: A 12-year prospective study. *American Journal of Public Health*, 87(6), 992–997. <https://doi.org/10.2105/AJPH.87.6.992>
- FitzGerald, R. J., & Meisel, H. (1999). Lactokinins: whey protein-derived ACE inhibitory peptides. *Die Nahrung*, 43(3), 165–7. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1521-3803\(19990601\)43:3<165::AID-FOOD165>3.0.CO;2-2](https://doi.org/10.1002/(SICI)1521-3803(19990601)43:3<165::AID-FOOD165>3.0.CO;2-2)
- FitzGerald, R. J., & Meisel, H. (2000). Milk protein-derived peptide inhibitors of angiotensin-I-converting enzyme. *The British Journal of Nutrition*, 84 Suppl 1, S33-7. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11242444>
- Garzón, J., Sánchez-Blázquez, P., Höllt, V., Lee, N. M., & Loh, H. H. (1983). Endogenous opioid peptides: comparative evaluation of their receptor affinities in the mouse brain. *Life Sciences*, 33 Suppl 1, 291–4. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6319879>
- Gaucheron, F. (2011). Milk and dairy products: a unique micronutrient combination. *Journal of the American College of Nutrition*, 30(5 Suppl 1), 400S–9S.
- Germano Mucchetti, E. N. (2006). *Microbiologia e tecnologia lattiero-casearia. tecniche nuove.*
- Ghods, S. Z., Orawa, H., & Zouboulis, C. C. (2009). Prevalence, severity, and severity risk factors of acne in high school pupils: a community-based study. *The Journal of Investigative Dermatology*, 129(9), 2136–41. <https://doi.org/10.1038/jid.2009.47>
- Gibbons, J. J., Abraham, R. T., & Yu, K. (2009). Mammalian target of rapamycin: discovery of rapamycin reveals a signaling pathway important for normal and cancer cell growth. *Seminars in Oncology*, 36 Suppl 3, S3–S17. <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2009.10.011>
- Givens, D. I. (2012). Milk in the diet: Good or bad for vascular disease? *Proceedings of the Nutrition Society*, 71(1), 98–104. <https://doi.org/10.1017/S0029665111003223>
- Golan-Gerstl, R., Elbaum Shiff, Y., Moshayoff, V., Schechter, D., Leshkowitz, D., & Reif, S. (2017). Characterization and biological function of milk-derived miRNAs. *Molecular Nutrition & Food Research*, 61(10), 1700009. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201700009>

- Gopal, P. K., & Gill, H. S. (2000). Oligosaccharides and glycoconjugates in bovine milk and colostrum. *The British Journal of Nutrition*, 84 Suppl 1, S69-74.
- Grądzka, I., Sochanowicz, B., Brzóška, K., Wójciuk, G., Sommer, S., Wojewódzka, M., ... Szumiel, I. (2013). Cis-9,trans-11-conjugated linoleic acid affects lipid raft composition and sensitizes human colorectal adenocarcinoma HT-29 cells to X-radiation. *Biochimica et Biophysica Acta - General Subjects*, 1830(1), 2233–2242. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2012.10.015>
- Harrison, L. C., & Honeyman, M. C. (1999). Cow's milk and type 1 diabetes: the real debate is about mucosal immune function. *Diabetes*, 48(8), 1501–7. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10426365>
- Hayes, M., Ross, R. P., Fitzgerald, G. F., & Stanton, C. (2007). Putting microbes to work: dairy fermentation, cell factories and bioactive peptides. Part I: overview. *Biotechnology Journal*, 2(4), 426–34. <https://doi.org/10.1002/biot.200600246>
- Henschen, A., Lottspeich, F., Brantl, V., & Teschemacher, H. (1979). Novel opioid peptides derived from casein (beta-casomorphins). II. Structure of active components from bovine casein peptone. *Hoppe-Seyler's Zeitschrift Fur Physiologische Chemie*, 360(9), 1217–24. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/511111>
- Horton, R., Pasupuletti, V., & Antonipillai, I. (1993). Androgen induction of steroid 5 alpha-reductase may be mediated via insulin-like growth factor-I. *Endocrinology*, 133(2), 447–51. <https://doi.org/10.1210/endo.133.2.8344190>
- Jay, James M., Loessner, Martin J., Golden, D. A. (2009). *Microbiologia degli alimenti*. Springer US.
- Jun, X. R., & Tian, W. (1996). Gastrointestinal Absorption of Insulin-like Growth Factor-I in neonatal Pigs. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 23, 430–437.
- Kanwar, J., Kanwar, R., & Sun, X. (2009). Molecular and Biotechnological Advances in Milk Proteins in Relation to Human Health. *Current Protein and Peptide Science*, 10(4), 308–338. <https://doi.org/10.2174/138920309788922234>
- Kaushansky, A., Gordus, A., Chang, B., Rush, J., & MacBeath, G. (2008). A quantitative study of the recruitment potential of all intracellular tyrosine residues on EGFR, FGFR1 and IGF1R. *Molecular bioSystems*, 4(6), 643–53. <https://doi.org/10.1039/b801018h>

- Kayser, H., & Meisel, H. (1996). Stimulation of human peripheral blood lymphocytes by bioactive peptides derived from bovine milk proteins. *FEBS Letters*, 383(1–2), 18–20.
- Kelley, D. S., Simon, V. A., Taylor, P. C., Rudolph, I. L., Benito, P., Nelson, G. J., ... Erickson, K. L. (2001). Dietary supplementation with conjugated linoleic acid increased its concentration in human peripheral blood mononuclear cells, but did not alter their function. *Lipids*, 36(7), 669–674. <https://doi.org/10.1007/s11745-001-0771-z>
- Kitts, D. D., & Weiler, K. (2003). Bioactive proteins and peptides from food sources. Applications of bioprocesses used in isolation and recovery. *Current Pharmaceutical Design*, 9(16), 1309–23. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12769739>
- Kolahdouz Mohammadi, R., Bagheri, M., Kolahdouz Mohammadi, M., & Shidfar, F. (2017). Ruminant trans-fatty acids and risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Minerva Endocrinologica*, 42(4), 385–396. <https://doi.org/10.23736/S0391-1977.16.02514-1>
- Korhonen, H., & Pihlanto, A. (2003). Food-derived bioactive peptides--opportunities for designing future foods. *Current Pharmaceutical Design*, 9(16), 1297–308. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12769738>
- Korhonen, H., & Pihlanto, A. (2007). Technological options for the production of health-promoting proteins and peptides derived from milk and colostrum. *Current Pharmaceutical Design*, 13(8), 829–43. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17430184>
- Küllenberg, D., Taylor, L. A., Schneider, M., & Massing, U. (2012). Health effects of dietary phospholipids. *Lipids in Health and Disease*, 11, 3. <https://doi.org/10.1186/1476-511X-11-3>
- Lahov, E., & Regelson, W. (1996). Antibacterial and immunostimulating casein-derived substances from milk: casecidin, isracidin peptides. *Food and Chemical Toxicology : An International Journal Published for the British Industrial Biological Research Association*, 34(1), 131–45. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8603791>
- Lane, S. (2011). *Got the Facts on Milk? USA*.

- LaRosa, C. L., Quach, K. A., Koons, K., Kunselman, A. R., Zhu, J., Thiboutot, D. M., & Zaenglein, A. L. (2016). Consumption of dairy in teenagers with and without acne. *Journal of the American Academy of Dermatology*, *75*(2), 318–322.
<https://doi.org/10.1016/j.jaad.2016.04.030>
- Laugesen, M., & Elliott, R. (2003). Ischaemic heart disease, Type 1 diabetes, and cow milk A1 beta-casein. *The New Zealand Medical Journal*, *116*(1168), U295. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12601419>
- LeBlanc, J. G., Matar, C., Valdéz, J. C., LeBlanc, J., & Perdigon, G. (2002). Immunomodulating effects of peptidic fractions issued from milk fermented with *Lactobacillus helveticus*. *Journal of Dairy Science*, *85*(11), 2733–42.
[https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(02\)74360-9](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(02)74360-9)
- Levay, P. F., & Viljoen, M. (1995). Lactoferrin: a general review. *Haematologica*, *80*(3), 252–67. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7672721>
- Little, E., & Holt, C. (2004). An equilibrium thermodynamic model of the sequestration of calcium phosphate by casein phosphopeptides. *European Biophysics Journal*, *33*(5), 435–447. <https://doi.org/10.1007/s00249-003-0376-x>
- Liu, J.-R., Li, B.-X., Chen, B.-Q., Han, X.-H., Xue, Y.-B., Yang, Y.-M., ... Liu, R.-H. (2002). Effect of cis-9, trans-11-conjugated linoleic acid on cell cycle of gastric adenocarcinoma cell line (SGC-7901). *World Journal of Gastroenterology*, *8*(2), 224–9. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11925596>
- Lock, A. L., & Bauman, D. E. (2004). Modifying milk fat composition of dairy cows to enhance fatty acids beneficial to human health. *Lipids*, *39*(12), 1197–1206.
<https://doi.org/10.1007/s11745-004-1348-6>
- Lorieau, L., Le Roux, L., Gaucheron, F., Ligneul, A., Hazart, E., Dupont, D., & Floury, J. (2018). Bioaccessibility of four calcium sources in different whey-based dairy matrices assessed by in vitro digestion. *Food Chemistry*, *245*(June 2017), 454–462.
<https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2017.10.108>
- MacRedmond, R., & Dorscheid, D. R. (2011). Conjugated linoleic acid (CLA): Is it time to supplement asthma therapy? *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*, *24*(5), 540–548.
<https://doi.org/10.1016/j.pupt.2011.03.005>

- Meddeb, S., Demaret, J. P., Ballini, J. P., Fiat, A. M., Jollès, P., Ptak, M., & Vigny, P. (1994). A conformational study of Lys-Arg-Asp-Ser and analogs, a series of potent antithrombotic peptides. An approach based on simulated annealing and ¹H NMR. *Journal of Biomolecular Structure & Dynamics*, *11*(5), 959–81. <https://doi.org/10.1080/07391102.1994.10508046>
- Mehra, R., Barile, D., Marotta, M., Lebrilla, C. B., Chu, C., & German, J. B. (2014). Novel high-molecular weight fucosylated milk oligosaccharides identified in dairy streams. *PLoS ONE*, *9*(5), 1–7. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0096040>
- Meisel, H. (2004). Multifunctional peptides encrypted in milk proteins. *BioFactors (Oxford, England)*, *21*(1–4), 55–61. <https://doi.org/10.1002/biof.552210111>
- Melnik, B. (2009). Milk consumption: aggravating factor of acne and promoter of chronic diseases of Western societies. *Journal Der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, *7*(4), 364–370. <https://doi.org/10.1111/j.1610-0387.2009.07019.x>
- Melnik, B. C. (2015). Linking diet to acne metabolomics, inflammation, and comedogenesis: An update. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*, *8*, 371–388. <https://doi.org/10.2147/CCID.S69135>
- Melnik, B. C. (2017a). Acne vulgaris: the metabolic syndrome of the pilo-sebaceous follicle. *Clinics in Dermatology*, *36*(1), 29–40. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2017.09.006>
- Melnik, B. C. (2017b). Milk disrupts p53 and DNMT1, the guardians of the genome: Implications for acne vulgaris and prostate cancer. *Nutrition and Metabolism*, *14*(1), 1–12. <https://doi.org/10.1186/s12986-017-0212-4>
- Melnik, B. C., John, S. M., & Plewig, G. (2013). Acne: risk indicator for increased body mass index and insulin resistance. *Acta Dermato-Venereologica*, *93*(6), 644–9. <https://doi.org/10.2340/00015555-1677>
- Melnik, B. C., John, S. M., & Schmitz, G. (2011). Over-stimulation of Insulin / IGF-1 Signaling by Western Diet May Promote Diseases of Civilization. *Nutr Metab.*, *8*(41), 2–5. Retrieved from <http://www.medscape.com/viewarticle/747111>

- Melnik, B. C., John, S. M., & Schmitz, G. (2013). Milk is not just food but most likely a genetic transfection system activating mTORC1 signaling for postnatal growth. *Nutrition Journal*, *12*(1), 1. <https://doi.org/10.1186/1475-2891-12-103>
- Melnik, B. C., John, S. M., & Schmitz, G. (2015). Milk consumption during pregnancy increases birth weight, A risk factor for the development of diseases of civilization. *Journal of Translational Medicine*, *13*(1), 1–11. <https://doi.org/10.1186/s12967-014-0377-9>
- Melnik, B. C., Kakulas, F., Geddes, D. T., Hartmann, P. E., John, S. M., Carrera-Bastos, P., ... Schmitz, G. (2016). Milk miRNAs: Simple nutrients or systemic functional regulators? *Nutrition and Metabolism*, *13*(1), 1–5. <https://doi.org/10.1186/s12986-016-0101-2>
- Melnik, B. C., & Schmitz, G. (2009). Role of insulin, insulin-like growth factor-1, hyperglycaemic food and milk consumption in the pathogenesis of acne vulgaris. *Experimental Dermatology*, *18*(10), 833–841. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0625.2009.00924.x>
- Melnik, B., & Schmitz, G. (2008). FGFR2 signaling and the pathogenesis of acne. *Journal Der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG*, *6*(9), 721–8. <https://doi.org/10.1111/j.1610-0387.2008.06822.x>
- Melnik, B., & Schmitz, G. (2017). Milk's Role as an Epigenetic Regulator in Health and Disease. *Diseases*, *5*(1), 12. <https://doi.org/10.3390/diseases5010012>
- Meyer, K., Pappas, A., Dunn, K., Cula, G. O., Seo, I., Ruvolo, E., & Batchvarova, N. (2015). Evaluation of Seasonal Changes in Facial Skin With and Without Acne. *Journal of Drugs in Dermatology : JDD*, *14*(6), 593–601. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26091385>
- Michael Gibney, Susan Lanham-New, Aedin Cassidy, H. V. (2009). *Introduction to human nutrition*. (Winley-Blackwell, Ed.) (Second Edi).
- Micinskia, J., Kowalski, I. M., Zwierzchowska, G., Szarelt, J., Pieroyński, B., & Zablocka, E. (2013). Characteristics of cow's milk proteins including allergenic properties and methods for its reduction. *Polish Annals of Medicine*, *20*(1), 69–76. <https://doi.org/10.1016/j.poamed.2013.07.006>

- Mills, S., Ross, R. P., Hill, C., Fitzgerald, G. F., & Stanton, C. (2011). Milk intelligence: Mining milk for bioactive substances associated with human health. *International Dairy Journal*, 21(6), 377–401. <https://doi.org/10.1016/j.idairyj.2010.12.011>
- Monfrecola, G., Lembo, S., Caiazza, G., De Vita, V., Di Caprio, R., Balato, A., & Fabbrocini, G. (2016). Mechanistic target of rapamycin (mTOR) expression is increased in acne patients' skin. *Experimental Dermatology*, 25(2), 153–5. <https://doi.org/10.1111/exd.12885>
- Morozov, V., Hansman, G., Hanisch, F.-G., Schrotten, H., & Kunz, C. (2018). Human Milk Oligosaccharides as Promising Antivirals. *Molecular Nutrition & Food Research*, 1700679. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201700679>
- Nakamura, T., Kawase, H., Kimura, K., Watanabe, Y., Ohtani, M., Arai, I., & Urashima, T. (2003). Concentrations of sialyloligosaccharides in bovine colostrum and milk during the prepartum and early lactation. *Journal of Dairy Science*, 86(4), 1315–20. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(03\)73715-1](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(03)73715-1)
- Oztürk, P., Orhan, F. Ö., Ozer, A., Karakaş, T., Oksüz, A. N., & Yetişir, N. Y. (2013). Assessment of temperament and character profile with anxiety and depression in patients with acne. *Balkan Medical Journal*, 30(2), 161–6. <https://doi.org/10.5152/balkanmedj.2012.101>
- Park, Y. W., & Nam, M. S. (2015). Bioactive Peptides in Milk and Dairy Products: A Review. *Korean Journal for Food Science of Animal Resources*, 35(6), 831–840. <https://doi.org/10.5851/kosfa.2015.35.6.831>
- Pereira, P. C. (2014). Milk nutritional composition and its role in human health. *Nutrition*, 30(6), 619–627. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2013.10.011>
- Petrillo, E. W., & Ondetti, M. A. (1982). Angiotensin-converting enzyme inhibitors: medicinal chemistry and biological actions. *Medicinal Research Reviews*, 2(1), 1–41. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6287131>
- Pihlanto-Leppälä, A. (2000). Bioactive peptides derived from bovine whey proteins: Opioid and ace-inhibitory peptides. *Trends in Food Science and Technology*, 11(9–10), 347–356. [https://doi.org/10.1016/S0924-2244\(01\)00003-6](https://doi.org/10.1016/S0924-2244(01)00003-6)

- Rahaman, S. M. A., De, D., Handa, S., Pal, A., Sachdeva, N., Ghosh, T., & Kamboj, P. (2016). Association of insulin-like growth factor (IGF)-1 gene polymorphisms with plasma levels of IGF-1 and acne severity. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 75(4), 768–773. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2016.05.019>
- Rainer, L., & Heiss, C. J. (2004). Conjugated linoleic acid: health implications and effects on body composition. *Journal of the American Dietetic Association*, 104(6), 963–8, quiz 1032. <https://doi.org/10.1016/j.jada.2004.03.016>
- Read, L. C., Ballard, F. J., Francis, G. L., Baxter, R. C., Bagley, C. J., & Wallace, J. C. (1986). Comparative binding of bovine, human and rat insulin-like growth factors to membrane receptors and to antibodies against human insulin-like growth factor-1. *Biochemical Journal*, 233(1), 215–221. <https://doi.org/10.1042/bj2330215>
- Read, L. C., Lord, A. P., Brantl, V., & Koch, G. (1990). Absorption of beta-casomorphins from autoperfused lamb and piglet small intestine. *The American Journal of Physiology*, 259(3 Pt 1), G443-52. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.1990.259.3.G443>
- Rich-Edwards, J. W., Ganmaa, D., Pollak, M. N., Nakamoto, E. K., Kleinman, K., Tserendolgor, U., ... Frazier, A. L. (2007). Milk consumption and the prepubertal somatotrophic axis. *Nutrition Journal*, 6, 28. <https://doi.org/10.1186/1475-2891-6-28>
- Roche, H. M., Noone, E., Sewter, C., Mc Bennett, S., Savage, D., Gibney, M. J., ... Vidal-Puig, A. J. (2002). Isomer-dependent metabolic effects of conjugated linoleic acid: insights from molecular markers sterol regulatory element-binding protein-1c and LXRalpha. *Diabetes*, 51(7), 2037–44. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12086931>
- Rodríguez-Alcalá, L. M., Castro-Gómez, M. P., Pimentel, L. L., & Fontecha, J. (2017). Milk fat components with potential anticancer activity - A review. *Bioscience Reports*, 0(November), BSR20170705. <https://doi.org/10.1042/BSR20170705>
- Roy, M. K., Watanabe, Y., & Tamai, Y. (1999). Induction of apoptosis in HL-60 cells by skimmed milk digested with a proteolytic enzyme from the yeast *Saccharomyces cerevisiae*. *Journal of Bioscience and Bioengineering*, 88(4), 426–432. [https://doi.org/10.1016/S1389-1723\(99\)80221-7](https://doi.org/10.1016/S1389-1723(99)80221-7)

- Rudman, S. M., Philpott, M. P., Thomas, G. A., & Kealey, T. (1997). The role of IGF-I in human skin and its appendages: morphogen as well as mitogen? *The Journal of Investigative Dermatology*, *109*(6), 770–7. <https://doi.org/10.1111/1523-1747.ep12340934>
- Ryder, J. W., Portocarrero, C. P., Song, X. M., Cui, L., Yu, M., Combatsiaris, T., ... Houseknecht, K. L. (2001). Isomer-specific antidiabetic properties of conjugated linoleic acid. Improved glucose tolerance, skeletal muscle insulin action, and UCP-2 gene expression. *Diabetes*, *50*(5), 1149–57. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11334420>
- Sabers, C. J., Martin, M. M., Brunn, G. J., Williams, J. M., Dumont, F. J., Wiederrecht, G., & Abraham, R. T. (1995). Isolation of a protein target of the FKBP12-rapamycin complex in mammalian cells. *The Journal of Biological Chemistry*, *270*(2), 815–22. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7822316>
- Salmerón, J., Manson, J. E., Stampfer, M. J., Colditz, G. A., Wing, A. L., & Willett, W. C. (1997). Dietary fiber, glycemic load, and risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus in women. *JAMA*, *277*(6), 472–7. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9020271>
- Saxton, R. A., & Sabatini, D. M. (2017). mTOR Signaling in Growth, Metabolism, and Disease. *Cell*, *168*(6), 960–976. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.02.004>
- Schaafsma, G. (2000). The protein digestibility-corrected amino acid score. *The Journal of Nutrition*, *130*(7), 1865S–7S. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10867064>
- Schams, D. (1994). Growth factors in milk. *Endocrine Regulations*, *28*(1), 3–8. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7949010>
- Schwartz, G. G., & Hulka, B. S. (1990). Is vitamin D deficiency a risk factor for prostate cancer? (Hypothesis). *Anticancer Research*, *10*(5A), 1307–11. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2241107>
- Scott, M. I. (2001). Book Review: Feeding and Nutrition of Infants and Young Children: Guidelines for the WHO European Region, With Emphasis on the Former Soviet Countries. *Journal of Human Lactation*, *17*(3), 265–266. <https://doi.org/10.1177/089033440101700314>

- Seppo, P. (2012). Study Says Milk Is Nature's Perfect Food For Acne. Retrieved from <https://www.acneinstein.com/does-milk-cause-acne/>
- Shandilya, S., Rani, P., Onteru, S. K., & Singh, D. (2017). Small Interfering RNA in Milk Exosomes Is Resistant to Digestion and Crosses the Intestinal Barrier In Vitro. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 65(43), 9506–9513. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.7b03123>
- Sharma, R., & Shah, N. (2010). Health benefits of whey proteins. *Nutrafoods*, 9(4), 39–45. <https://doi.org/10.1007/BF03223347>
- Shrapnel, W. S., Calvert, G. D., Nestel, P. J., & Truswell, A. S. (1992). Diet and coronary heart disease. The National Heart Foundation of Australia. *The Medical Journal of Australia*, 156 Suppl, S9-16. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1630369>
- Shui, I. M., Mucci, L. A., Kraft, P., Tamimi, R. M., Lindstrom, S., Penney, K. L., ... Giovannucci, E. (2012). Vitamin D-related genetic variation, plasma vitamin D, and risk of lethal prostate cancer: A prospective nested case-control study. *Journal of the National Cancer Institute*, 104(9), 690–699. <https://doi.org/10.1093/jnci/djs189>
- Smith, T. M., Gilliland, K., Clawson, G. A., & Thiboutot, D. (2008). IGF-1 induces SREBP-1 expression and lipogenesis in SEB-1 sebocytes via activation of the phosphoinositide 3-kinase/Akt pathway. *The Journal of Investigative Dermatology*, 128(5), 1286–93. <https://doi.org/10.1038/sj.jid.5701155>
- Song, H.-J., Grant, I., Rotondo, D., Mohede, I., Sattar, N., Heys, S. D., & Wahle, K. W. J. (2005). Effect of CLA supplementation on immune function in young healthy volunteers. *European Journal of Clinical Nutrition*, 59(4), 508–17. <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1602102>
- Steinhart, H., Rickert, R., & Winkler, K. (2003). Identification and analysis of conjugated linoleic acid isomers (CLA). *European Journal of Medical Research*, 8(8), 370–2. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12915332>
- Stoeck, M., Ruegg, C., Miescher, S., Carrel, S., Cox, D., Von Fliedner, V., & Alkan, S. (1989). Comparison of the immunosuppressive properties of milk growth factor and transforming growth factors beta 1 and beta 2. *Journal of Immunology (Baltimore, Md. : 1950)*, 143(10), 3258–65. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2530275>

- Sultan, S., Huma, N., Butt, M. S., Aleem, M., & Abbas, M. (2018). Therapeutic potential of dairy bioactive peptides: A contemporary perspective. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, *58*(1), 105–115. <https://doi.org/10.1080/10408398.2015.1136590>
- Sun, Z., Zhang, Z., Wang, X., Cade, R., Elmir, Z., & Fregly, M. (2003). Relation of β -casomorphin to apnea in sudden infant death syndrome. *Peptides*, *24*(6), 937–943. [https://doi.org/10.1016/S0196-9781\(03\)00156-6](https://doi.org/10.1016/S0196-9781(03)00156-6)
- Sutcliffe, S., Giovannucci, E., Isaacs, W. B., Willett, W. C., & Platz, E. A. (2007). Acne and risk of prostate cancer. *International Journal of Cancer*, *121*(12), 2688–92. <https://doi.org/10.1002/ijc.23032>
- Svedberg, J., de Haas, J., Leimenstoll, G., Paul, F., & Teschemacher, H. (1985). Demonstration of beta-casomorphin immunoreactive materials in in vitro digests of bovine milk and in small intestine contents after bovine milk ingestion in adult humans. *Peptides*, *6*(5), 825–30. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4080604>
- Swami, S., Krishnan, A. V., & Feldman, D. (2011). Vitamin D metabolism and action in the prostate: Implications for health and disease. *Molecular and Cellular Endocrinology*, *347*(1–2), 61–69. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2011.05.010>
- T. Colin Campbell, T. M. C. (2005). *The China Study*. (BenBella Books, Ed.).
- Takahashi, M., Moriguchi, S., Suganuma, H., Shiota, A., Tani, F., Usui, H., ... Yoshikawa, M. (1997). Identification of casoxin C, an ileum-contracting peptide derived from bovine kappa-casein, as an agonist for C3a receptors. *Peptides*, *18*(3), 329–36. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9145417>
- Tasli, L., Turgut, S., Kacar, N., Ayada, C., Coban, M., Akcilar, R., & Ergin, S. (2013). Insulin-like growth factor-I gene polymorphism in acne vulgaris. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*, *27*(2), 254–7. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2011.04299.x>
- Taylor, C. G., & Zahradka, P. (2004). Dietary conjugated linoleic acid and insulin sensitivity and resistance in rodent models. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *79*(6 Suppl), 1164S–1168S. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15159252>

- Tepperman, B. L., & Soper, B. D. (1989). Effect of epidermal growth factor on the ontogenic response of rat gastric mucosa to H⁺. *The American Journal of Physiology*, 257(6 Pt 1), G851-9. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.1989.257.6.G851>
- Teschemacher, H., Koch, G., & Brantl, V. (1997). Milk protein-derived opioid receptor ligands. *Biopolymers - Peptide Science Section*, 43(2), 99–117. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0282\(1997\)43:2<99::AID-BIP3>3.0.CO;2-V](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0282(1997)43:2<99::AID-BIP3>3.0.CO;2-V)
- Title, A. C., Denzler, R., & Stoffel, M. (2015). Uptake and Function Studies of Maternal Milk-derived MicroRNAs. *The Journal of Biological Chemistry*, 290(39), 23680–91. <https://doi.org/10.1074/jbc.M115.676734>
- Toyoda, M., & Morohashi, M. (2001). Pathogenesis of acne. *Medical Electron Microscopy : Official Journal of the Clinical Electron Microscopy Society of Japan*, 34(1), 29–40. <https://doi.org/10.1007/s0079510340029>
- Tsuchita, H., Suzuki, T., & Kuwata, T. (2001). The effect of casein phosphopeptides on calcium absorption from calcium-fortified milk in growing rats. *The British Journal of Nutrition*, 85(1), 5–10. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11227028>
- Vacher, P. Y., Bestetti, G., & Blum, J. W. (1995). Insulin-like growth factor I absorption in the jejunum of neonatal calves. *Biology of the Neonate*, 68(5), 354–67. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8835090>
- van der Kraan, M. I. A., Groenink, J., Nazmi, K., Veerman, E. C. I., Bolscher, J. G. M., & Nieuw Amerongen, A. V. (2004). Lactoferrampin: a novel antimicrobial peptide in the N1-domain of bovine lactoferrin. *Peptides*, 25(2), 177–83. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2003.12.006>
- Wang, L.-S., Huang, Y.-W., Sugimoto, Y., Liu, S., Chang, H.-L., Ye, W., ... Lin, Y. C. (2005). Effects of human breast stromal cells on conjugated linoleic acid (CLA) modulated vascular endothelial growth factor-A (VEGF-A) expression in MCF-7 cells. *Anticancer Research*, 25(6B), 4061–8. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16312046>
- Wasilewska, J., Sienkiewicz-Szlapka, E., Kuźbida, E., Jarmołowska, B., Kaczmarek, M., & Kostyra, E. (2011). The exogenous opioid peptides and DPP-IV serum activity in infants with apnoea expressed as apparent life threatening events (ALTE). *Neuropeptides*, 45(3), 189–195. <https://doi.org/10.1016/j.npep.2011.01.005>

- Webster, G. F. (1995). Inflammation in acne vulgaris. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 33(2 Pt 1), 247–53. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7622652>
- Webster, G. F. (2002). Clinical review Acne vulgaris. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 325, 475–479.
- Wijendran, V., & Hayes, K. C. (2004). Dietary n-6 and n-3 fatty acid balance and cardiovascular health. *Annual Review of Nutrition*, 24, 597–615. <https://doi.org/10.1146/annurev.nutr.24.012003.132106>
- Wilt, T. J., Shaukat, A., Shamliyan, T., Taylor, B. C., MacDonald, R., Tacklind, J., ... Levitt, M. (2010). Lactose intolerance and health. *Evidence Report/technology Assessment*, (192), 1–410. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20629478>
- Witwer, K. W., & Zhang, C.-Y. (2017). Diet-derived microRNAs: unicorn or silver bullet? *Genes & Nutrition*, 12, 15. <https://doi.org/10.1186/s12263-017-0564-4>
- Yan, J., & Charles, J. F. (2018). Gut Microbiota and IGF-1. *Calcified Tissue International*, (123456789). <https://doi.org/10.1007/s00223-018-0395-3>
- Yonezawa, K., Tokunaga, C., Oshiro, N., & Yoshino, K. (2004). Raptor, a binding partner of target of rapamycin. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 313(2), 437–41. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14684181>
- Yoshikawa, M., Tani, F., Ashikaga, T., Yoshimura, T., & Chiba, H. (1986). Purification and Characterization of an Opioid Antagonist from a Peptic Digest of Bovine κ -Casein. *Agricultural and Biological Chemistry*, 50(11), 2951–2954. <https://doi.org/10.1080/00021369.1986.10867863>
- Zhenyukh, O., Civantos, E., Ruiz-Ortega, M., Sánchez, M. S., Vázquez, C., Peiró, C., ... Mas, S. (2017). High concentration of branched-chain amino acids promotes oxidative stress, inflammation and migration of human peripheral blood mononuclear cells via mTORC1 activation. *Free Radical Biology & Medicine*, 104, 165–177. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2017.01.009>
- Zucht, H. D., Raida, M., Adermann, K., Mägert, H. J., & Forssmann, W. G. (1995). Casocidin-I: a casein-alpha s2 derived peptide exhibits antibacterial activity. *FEBS Letters*, 372(2–3), 185–8. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7556666>

RINGRAZIAMENTI

Ringrazio la mia famiglia, che mi ha permesso di ottenere questo importante risultato, e tutte le persone che nel corso degli anni mi sono state vicine e soprattutto hanno creduto in me.