



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Agronomia Animali Alimenti Risorse Naturali e
Ambiente

Corso di laurea in Scienze e Tecnologie Alimentari

Ipersensibilità al latte: processi e prodotti a base di
latte per individui intolleranti al lattosio o allergici alle
proteine del latte

Relatore
Dott.ssa Angiolella Lombardi

Laureanda
Marina Sgarbossa
Matricola n. 1009049

ANNO ACCADEMICO 2013/2014

RIASSUNTO

In questo elaborato vengono analizzate, come primo aspetto, alcune problematiche relative all'ingestione di latte vaccino, problematiche che rendono tale alimento non adatto alla totalità della popolazione: si parla cioè d'intolleranza al lattosio, di allergia alle proteine del latte vaccino e di galattosemia.

Come secondo aspetto sono stati considerati i prodotti e i processi di produzione che l'industria alimentare ha creato e messo in commercio per garantire, anche ai soggetti affetti da queste patologie, l'utilizzo del latte e dei prodotti caseari come alimento d'uso comune.

Il latte, una fonte ricchissima di tutti i nutrienti necessari allo sviluppo e al sostenimento dell'organismo, è stato utilizzato come fonte di nutrimento fin dall'antichità.

Non essendo però l'uomo, per natura, destinato ad essere nutrito con il latte anche dopo lo svezzamento, l'enzima necessario per il suo metabolismo viene perso gradualmente nell'organismo adulto. L'assenza o la parziale presenza in età adulta della lattasi, l'enzima che idrolizza il lattosio, causa l'intolleranza al lattosio, una sintomatologia presente fino al 70% della popolazione a livello mondiale (Heyman, 2006).

Per rendere possibile l'utilizzo del latte anche ai soggetti intolleranti, l'industria lattiero-casearia ha sviluppato, già negli anni '70, una tecnologia di produzione che prevedeva l'aggiunta di β -galattosidasi microbica, con successivo trattamento termico in modo da bloccare l'idrolisi e avere una percentuale di lattosio residuo molto bassa. Questi latte delattosati avevano, però, alcuni difetti, quali un sapore troppo dolce, un colore più giallo, ma nuove tecnologie alternative hanno successivamente premesso di eliminarli. La tecnologia di produzione del latte delattosato si avvale attualmente di processi molto efficienti che permettono di ottenere un latte organoletticamente uguale al latte comune, e con un valore di lattosio residuo che può arrivare ad essere inferiore allo 0,01% del lattosio totale.

Questo bassissimo valore di lattosio residuo ne permette il consumo anche per i soggetti affetti da galattosemia, una rara malattia caratterizzata dal deficit degli enzimi che convertono il galattosio in glucosio, con il conseguente accumulo di galattosio nel sangue che può portare alla morte per insufficienza epatica e renale.

Essendo l'essere umano l'unico mammifero che utilizza il latte come alimento anche in età adulta, l'utilizzo di latte di specie diversa dalla propria può causare fenomeni allergici alle proteine presenti: il latte vaccino è composto da delle proteine che il latte umano non

possiede, ovvero le β -lattoglobuline; e le caseine, in particolare la α S1-caseina. Queste proteine, fungendo da antigeni, causano una risposta immunitaria nell'organismo portando a una sintomatologia molto varia definita come allergia alle proteine del latte vaccino, la quale ha incidenza del 2-6% a livello mondiale (Fiocchi et al, 2010), insorgendo alla nascita, o pochi mesi dopo, per poi regredire spontaneamente dal compimento del terzo anno di età.

I bambini affetti da questa allergia devono essere nutriti con una dieta priva di latte vaccino, mediante l'utilizzo di latti alternativi, come gli idrolisati proteici (latte ipoallergenico e latte ad idrolisi spinta), i latti vegetali (latte di soia, di riso, di avena, di mandorle), il latte di specie diverse da quella vaccina (latte di capra, latte di pecora, latte di asina, latte di cavalla), e come ultima soluzione, solo in presenza di forti allergie, le formule elementari.

ABSTRACT

This paper will analyze, as first aspect, some problems related to the ingestion of cow's milk. The use of this food can not be addressed to the whole population, because of lactose intolerance, of allergy to cow's milk protein and galactosemia.

As a second aspect we will analyze the products and production processes that food industry has created and marketed to ensure even the subjects of these diseases, the common use of milk in daily life.

Milk is a rich source of all the nutrients needed for the development and sustenance of the body, it has been used as a food source since ancient times. But, the human being is not designed to be fed with milk after weaning. Our organism gradually lose the enzyme necessary for its metabolism, which is called lactase the enzyme that hydrolyzes lactose. The absence or partial presence of this enzyme in adulthood, causes the lactose intolerance, symptoms present in up to 70% of the population worldwide (Heyman, 2006).

To make the use of milk possible also for intolerant people, the dairy industry in the 70s developed a technology that involved the addition of microbial β -galactosidase, with subsequent heat treatment in order to block hydrolysis and obtain a very low percentage of lactose residue. These lactose-free milks had, however, a few flaws, for instance it tasted too sweet and had a more yellow colour, but soon alternative technologies were created in order to eliminate these flaws.

The technology of production of lactose-free milk uses still today of very efficient processes. In this way we obtain a milk organoleptically equal to the common milk and with a value of residual lactose that can come to be less than 0.01% of the total lactose.

This very low level of residual lactose consumption is also allowed for individuals with galactosemia, a rare metabolic disorder characterized by the deficiency of enzymes that convert galactose to glucose, resulting in accumulation of galactose in the blood that can lead to death from liver failure and kidney.

Moreover the human being is the only mammal that uses the milk as a food even in adulthood, and the use of milk of a different species from its own can cause allergic phenomena to proteins present: the cow milk is composed of proteins that human milk does not possess, namely β -lactoglobulins; and caseins, in particular the α S1-casein. These proteins, acting as antigens, can cause an immune response in the body leading to symptoms

varied defined as allergy to cow's milk proteins. With an incidence of 2-6% worldwide (Fiocchi et al., 2010), it is widespread at an early age, rioting at birth or a few months later, and then regresses spontaneously to the end of the third year of age.

Children suffering from this allergy must be fed with a diet free of cow's milk, through the use of alternative milks such as protein hydrolysates (hypoallergenic milk and milk hydrolysis thrust), or plant milks (soy milk, rice, oats, almonds), or other kind of milks (for example goat's milk, sheep's milk, donkey's milk, mare's milk), and as last solution, just in presence of severe allergies, the use of elementary formulas.

INDICE

Riassunto.....	3
Abstract.....	5
INTRODUZIONE.....	11
1. COMPOSIZIONE DEL LATTE.....	13
1.1 Elementi nutritivi: la differenza tra le specie.....	13
1.2 Glucidi: il lattosio.....	16
1.2.1 Il metabolismo del lattosio: l'enzima lattasi.....	17
1.2.2 Il lattosio negli alimenti.....	18
1.3 La frazione azotata del latte.....	20
1.3.1 Caseine.....	21
1.3.2 Sieroproteine.....	22
1.3.3 Azoto non proteico.....	23
1.3.4 Altre proteine.....	24
2. IPERSENSIBILITA' AL LATTE VACCINO.....	25
2.1 Intolleranza al lattosio.....	26
2.1.1 Le cause e i sintomi.....	26
2.1.2 Origine genetica e distinzione tra il deficit di lattasi congenito, primario e secondario.....	28
2.1.3 Diagnosi.....	30
2.1.4 Diffusione del deficit di lattasi tra la popolazione.....	31
2.1.5 Terapia per l'intolleranza e problematiche rilevate da una dieta povera di latte.....	33
2.1.6 Soglia di tolleranza del lattosio.....	35
2.2 Allergia alle proteine del latte.....	37
2.3 Galattosemia.....	40
2.3.1 Trattamento dietetico.....	41
2.3.2 Soglia di lattosio per individui affetti da galattosemia.....	42

3. PRODOTTI ALTERNATIVI E TECNOLOGIE DI PRODUZIONE: IL LATTE DELATTOSATO.....	44
3.1 Processo tradizionale: l'idrolisi del lattosio con β -galattosidasi solubile.....	45
3.2 Processi alternativi per la produzione di latte delattosato.....	48
3.2.1 L'idrolisi acida.....	48
3.2.2 Idrolisi con β -galattosidasi immobilizzato.....	48
3.2.3 Estratti cellulari di lattobacilli.....	50
3.2.4 Metodi di separazione cromatografici.....	50
3.2.5 Filtrazione a membrana.....	51
3.3 I benefici tecnologici e nutrizionali dei prodotti idrolizzati.....	53
4. LATTI ALTERNATIVI PER INDIVIDUI ALLERGICI.....	56
4.1 Idrolisi parziale delle proteine del latte vaccino.....	56
4.2 Latti vegetali.....	57
4.2.1 Il latte di soia.....	59
4.3 Latte elementare.....	61
4.4 Latte di altre specie animali: latte di asina e di cavalla.....	61
5. NORMATIVA ED ETICHETTATURA.....	65
CONCLUSIONI.....	71
BIBLIOGRAFIA.....	74

INTRODUZIONE

Il latte, per definizione, è il liquido bianco secreto dalla ghiandola mammaria delle femmine dei mammiferi. Il suo scopo è dare nutrimento durante le prime fasi di vita degli animali.

Le femmine di ogni specie di mammifero, compresi gli umani, sono provviste di ghiandole mammarie che servono per produrre il latte con il quale si alimenta la progenie. Ogni specie di animale produce un latte di una composizione specifica, adatta alle proprie esigenze di crescita.

L'essere umano è l'unico mammifero che utilizza il latte di altre specie nella sua alimentazione: grazie al processo di addomesticamento, l'uomo iniziò ad usare il latte come preziosa fonte di nutrimento, utilizzandolo come tale o come prodotto trasformato (formaggi e latti fermentati).

Rispetto all'origine dell'uomo, l'introduzione del latte extraspecie nell'alimentazione umana è cronologicamente piuttosto recente, perciò la capacità di digerire, da adulti, il lattosio contenuto nel latte è da riferirsi ad una mutazione genetica occorsa nell'uomo, che concerne la sintesi e la persistenza in età adulta dell'enzima lattasi, indispensabile per l'idrolisi del disaccaride nei due zuccheri semplici glucosio e galattosio, e quindi la digestione e l'assimilazione da parte del nostro organismo.

La distribuzione tra la popolazione umana di questa mutazione non è omogenea ma varia considerevolmente per individuo ed etnia: la selezione naturale ha favorito la presenza di individui persistenti nelle civiltà dedite all'allevamento e alla pastorizia, prima nel vicino e medio oriente, e successivamente in Europa e Africa, con la prevalenza al nord.

Nelle società occidentali e medio orientali, come anche nella tradizionale cultura italiana, che provengono da una strutturazione sociale agro-pastorale, il latte e i suoi derivati occupano una posizione peculiare come fonte economica e di nutrimento. In altre culture non dedite all'allevamento, invece, l'importanza del latte è marginale o assente, e le percentuali di intolleranza sono altissime, comprese tra l'80% ed il 100%.

1. COMPOSIZIONE DEL LATTE

Il latte è una fonte importante di energia alimentare, proteine e grassi, contribuendo in media con 134 kcal/pro capite al giorno, 8 g di proteine/pro capite al giorno e 7,3 g di grassi/pro capite al giorno, nel 2009 (FAOSTAT, 2012). Tuttavia, quando sono considerate diverse regioni geografiche, il contributo dei vari componenti nutrizionali provenienti dal latte varia considerevolmente: il latte fornisce solo il 3% dell'approvvigionamento energetico in Asia e in Africa, rispetto all'8-9% dell'Europa e Oceania; 6-7% dell'apporto di proteine in Asia e Africa, rispetto al 19% in Europa, Oceania e America, e il 6-8% di grassi alimentari in Asia e Africa, contro il 11-14% in Europa, Oceania e America.

Comunemente il termine “latte”, nella mente della maggior parte delle persone, è sinonimo di latte di vacca: infatti in Italia, per legge, indica il latte vaccino, mentre la specificazione diventa obbligatoria per le altre specie. Questo perché il latte vaccino, rispetto ad altri animali quali capra, pecora, bufala, costituisce l'83% del latte prodotto a livello mondiale nel 2010 (FAOSTAT, 2012). Altre specie minori quali asino, cavallo, cammello, renna, alce, lama, alpaca, bue muschiato, vengono utilizzate solamente per la piccola produzione circoscritta alla zona geografica dove sono presenti quei determinati mammiferi.

La conoscenza delle differenze di nutrienti nel latte proveniente da varie specie facilita lo sviluppo di prodotti alternativi per i consumatori che presentano esigenze specifiche, dovute ad allergie, intolleranze o carenze nutrizionali.

1.1 ELEMENTI NUTRITIVI: LE DIFFERENZE TRA LE SPECIE

Il latte è un alimento completo, in esso sono presenti tutti gli elementi nutritivi necessari al fabbisogno umano: glucidi, proteine, grassi, vitamine e sali minerali.

La composizione dei nutrienti nel latte varia da specie a specie (tabelle 1.1 e 1.2):

- L'acqua è il principale componente del latte, che varia dal 68% nel latte di renna al 91% nel latte d'asina, con una media dell'87% nel latte umano, di vacca e di capra.
- Il lattosio varia dal 4,5-5,1% nel latte vaccino, al 1,2-3,7% nel latte di renna, rispetto al 6,9% nel latte umano, il quale è simile al latte di cavalla (6,6%) e di asina (6,4%).

–Il totale delle proteine è dell'1% nel latte umano, valori vicini al 2% nel latte di cavalla e 1,6% nel latte di asina, contro il 3,2-3,4% presente nel latte vaccino e il 5,4-6,0% nel latte di pecora.

–I grassi sono presenti dal 4,4% del latte umano, all'1,6% nel latte di cavalla, al 5,3-9% del latte di bufala, ad addirittura il 10,2-21,5% nel latte di renna.

Tabella 1.1 *Composizione del latte umano, di vacca, di bufala, di capra e di pecora (per 100g di latte)*

	Uomo	Vacca		Bufala		Capra		Pecora	
	Media	Media	Range	Media	Range	Media	Range	Media	Range
Energia (kJ)	291	262	247-274	412	296-495	270	243-289	420	388-451
Energia (kcal)	70	62	59-66	99	71-118	66	58-74	100	93-108
Acqua (g)	87,5	87,8	87,3-88,1	83,2	82,3-84,0	87,7	86,4-89,0	82,1	80,7-83,0
Proteine totali (g)	1	3,3	3,2-3,4	4	2,7-4,6	3,4	2,9-3,8	5,6	5,4-6,0
Grassi totali (g)	4,4	3,3	3,1-3,3	7,5	5,3-9,0	3,9	3,3-4,5	6,4	5,8-7,0
Lattosio (g)	6,9	4,7	4,5-5,1	4,4	3,2-4,9	4,4	4,2-4,5	5,1	4,5-5,4
Ceneri	0,2	0,7	0,7-0,7	0,8	0,7-0,8	0,8	0,8-0,8	0,9	0,9-1,0

Fonte: *Milk and dairy products in human nutrition, FAO (Rome, 2013). FAO/LATINFOODS, 2009.*

Tabella 1.2 *Composizione del latte delle razze produttrici minori (per 100g di latte)*

		Yak	Cavalla	Asina	Cammello	Lama	Alpaca	Renna
Energia calcolata* (kJ)	Media	417	199	156	234	326	299	819
	Range	335-557	171-295	135-215	185-332	258-358	237-351	525-1079
Energia calcolata* (kcal)	Media	100	48	37	56	78	71	196
	Range	80-133	41-71	32-51	44-79	62-86	57-84	126-258
Acqua (g)	Media	82,6	89,8	90,8	9	84,8	83,7	67,9
	Range	75,3	87,9-91,3	89,2-91,5	88,7-89,4	83,7-86,9	83,2-84,2	61,9-76,3
Proteine totali (g)	Media	5,2	2	1,6	3,1	4,1	5,8	10,4
	Range	4,2-5,9	1,4-3,2	1,4-1,8	2,4-4,2	3,4-4,3	3,9-6,9	7,5-13,0
Grassi totali (g)	Media	6,8	1,6	0,7	3,2	4,2	3,2	16,1
	Range	5,6-9,5	0,5-4,2	0,3-1,8	2,0-6,0	2,7-4,7	2,6-3,8	10,2-21,5
Lattosio (g)	Media	4,8	6,6	6,4	4,3	6,3	5,1	2,9
	Range	3,3-6,2	5,6-7,2	5,9-6,9	3,5-4,9	5,9-6,5	4,4-5,6	1,2-3,7
Ceneri (g)	Media	0,8	0,4	0,4	0,8	0,7	1,6	1,5
	Range	0,4-1,0	0,3-0,5	0,3-0,4		0,6-0,9	1,4-1,7	1,2-2,7

Fonte: *Milk and dairy products for human nutrition, FAO (Roma, 2013)*

*Valori ottenuti da Medhammar et al., 2011.

Nelle due tabelle sovrastanti (FAO, 2013), si possono vedere in dettaglio le differenze dei componenti nutritivi e notare come ogni specie abbia le proprie specifiche esigenze nutrizionali per la crescita dei propri cuccioli.

Prendendo in considerazione le tre specie maggiormente utilizzate come produttrici di latte commerciale, si possono compiere alcuni paragoni con il latte umano.

- Il latte vaccino, come già detto, rappresenta la quota più importante del mercato globale, e contiene più proteine e sali minerali, in particolare calcio e fosforo, del latte umano. Questo perché il vitello cresce più velocemente di un bambino ed ha esigenze nutritive elevate: in media un vitello raddoppia il suo peso in sole 10 settimane, rispetto alle 20 settimane di un bambino (Walker, 1990). Le proteine del latte vaccino sono considerate di alta qualità, definite come proteine che sostengono la massima crescita, contenendo un buon equilibrio di tutti gli amminoacidi essenziali, per questo è un ottimo alimento per le persone che seguono una dieta carente di alcuni amminoacidi essenziali, soprattutto in aree del mondo sottosviluppate.

Il latte vaccino e umano si differenziano per gli importi delle varie proteine che contengono: quello umano non contiene β -lattoglobulina, una delle principali proteine associate con l'allergia al latte vaccino. Le caseine rappresentano meno del 40% della componente proteica nel latte umano, rispetto a quasi l'80% nel latte di vacca. Per tale motivo, le caseine possono formare cagliate coriacee nello stomaco ed essere difficili da digerire. Inoltre, il tipo di caseine che predominano nei due latti è diverso: il latte umano contiene β -caseina, che è più suscettibile all'idrolisi rispetto alla α S-caseina, soprattutto α S1-caseina, predominante nel latte vaccino (El-Agamy, 2007).

Il latte vaccino contiene generalmente 3-4 g di grassi su 100 g di latte, sebbene valori fino a 5,5 g/100 g siano stati riportati nel latte crudo. La maggior parte dei latti commerciali ormai contiene un tenore standard di grasso di circa il 3,5%, rappresentato da una maggiore percentuale di acidi grassi saturi rispetto al latte umano.

- Il latte di bufala è al secondo posto nella produzione mondiale, contribuendo con l'11% negli anni dal 2006 al 2009, dove l'India e Bangladesh sono i principali produttori (FAOSTAT, 2012). Questo latte contiene più di due volte la quantità media del grasso del latte vaccino (7,5 g/100 g rispetto al 3,3 g/100 g, come si può vedere nelle tabelle precedenti), e per questo motivo è particolarmente adatto alla lavorazione (per produrre 1 kg di burro sono necessari 10 kg di latte di bufala rispetto ai 14 kg di latte di vacca).

- Il latte di capra rappresenta il 2,4% della produzione di latte a livello mondiale nel 2010 (FAOSTAT, 2012), e anche in questo caso l'India è il principale produttore. La composizione centesimale del latte di capra è simile a quella del latte vaccino, ma anche se la percentuale totale di acidi grassi saturi è paragonabile, il latte di capra è ricco di acidi grassi a media e corta catena: caproico (C6:0), caprilico (C8:0) e caprico (C10:0), i quali sono una fonte di energia più rapidamente disponibile per l'organismo e importante nelle diete di persone affette

da malnutrizione, difficoltà di assorbimento dei grassi, diete neonatali o per anziani. Le dimensioni inferiori dei globuli di grasso rispetto al latte vaccino, rendono il latte di capra più facilmente digeribile: inoltre, diversi studi (Haenlein 2004; Ribeiro e Ribeiro, 2010) suggeriscono che ha allergenicità inferiore a quello di vacca. Questi studi riportano che, sebbene il latte caprino contenga le stesse proteine di quello vaccino, tra cui la β -lattoglobulina, alcune proteine del latte di capra si differenziano per polimorfismi genetici, con conseguente bassa allergenicità: la frazione maggiore delle caseine è la β -caseina, che lo rende simile al latte umano, e inoltre, nel latte di alcune razze di capra manca del tutto la α S1-caseina, che predomina nel latte vaccino, risultando quindi meno allergenico (El-Agamy, 2007).

Tuttavia, questi rapporti devono essere usati con cautela: diversi studi hanno dimostrato che il latte di capra non è appropriato per i bambini che presentano le immunoglobuline E (IgE)-mediate al latte vaccino, portando in alcuni casi a reazioni allergiche, incluso lo shock anafilattico con pericolo di vita (Bellioni-Businco *et al.*, 1999; Basnet *et al.*, 2010).

Le recenti linee guida emanate dalla World Allergy Organization (WAO) affermano che il latte di capra non dev'essere usato come un sostituto per i bambini affetti da questa allergia (Fiocchi *et al.*, 2010).

Per capire meglio le intolleranze o le allergie al latte vaccino, oggetto di studio di questo elaborato, dobbiamo porre l'attenzione ai due macronutrienti responsabili di tali patologie: il lattosio e le proteine.

1.2 GLUCIDI: IL LATTOSIO

Il lattosio è un disaccaride costituito da una molecola di *beta D-(+)-galattosio* e da una di *D-(+)-glucosio* uniti da un legame *beta(1→4)glicosidico*. Presente in soluzione solo nel latte dei mammiferi, di cui rappresenta il 98% degli zuccheri presenti, e nei suoi derivati.

Si trova in misura variabile tra le secrezioni delle diverse specie ma, rispetto agli altri nutrienti, il suo contenuto risulta limitatamente eterogeneo. Molto abbondante nel latte umano (6,9%) è presente abbondantemente anche nel latte vaccino (4,7%) e caprino (4,4%).

Il lattosio, oltre a possedere una funzione energetica, rappresenta la fonte primaria di galattosio, il quale è uno dei costituenti principali degli sfingolipidi (gangliosidi, gruppi prostatici delle glicoproteine seriche, ecc...), interviene nella sintesi degli acidi nucleinici e

nella formazione dei cerebrosidi essenziali per il funzionamento del cervello e delle glicoproteine del sangue.

Rappresenta anche un substrato tipico di molti microrganismi che lo scindono producendo acido lattico o altri acidi alifatici, mentre nell'organismo animale l'idrolisi del lattosio e l'utilizzo del galattosio dipendono dalla presenza/disponibilità enzimatica di:

1. *β-1,4 galattosidasi*, anche detta lattasi intestinale
2. *Galattosio-1-fosfato uridiltransferasi*, anche detta galattasi epatica

Il lattosio possiede anche diversi isomeri o disaccaridi analoghi; questi possono sostituire altri monosaccaridi al glucosio o possono derivare dal lattosio in seguito all'applicazione di diversi processi chimici o fisici; tra questi ricordiamo:

- Epilattosio: galattosio + mannosio → Tipico del latte fortemente riscaldato
- Lattulosio + fruttosio → Derivante dal trattamento alcalino
- Allolattosio: galattosio + glucosio → Possiede un legame β 1,6 ed è tipico della transglicosilazione ad opera della β-galattosidasi
- Lattitolo : galattosio + sorbitolo → Prodotto di riduzione del lattosio

1.2.1 Il metabolismo del lattosio: l'enzima lattasi

Affinché il nostro organismo possa utilizzare il lattosio come fonte energetica è necessaria la sua scissione nei due monosaccaridi che lo costituiscono. La scissione del lattosio avviene a livello della superficie esterna delle cellule epiteliali che formano il rivestimento dell'intestino tenue. L'enzima che consente detta scissione è la lattasi, che idrolizza il lattosio in glucosio e galattosio (figura 1.1).

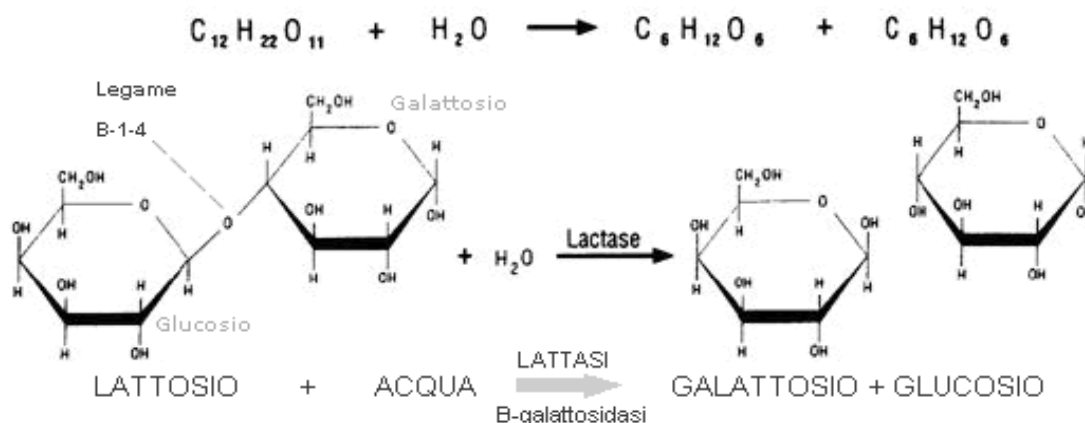


Figura 1.1 L'attività dell'enzima lattasi. Fonte: www.indiana.edu/~ensiweb/lessons/tp.milk3.html

A scissione ultimata, le unità monosaccaridiche che ne derivano vengono trasportate all'interno delle cellule che rivestono l'intestino, poi passano nel flusso ematico e raggiungono l'organo epatico, dove subiranno un processo di fosforilazione, ovvero, saranno convertite in una forma che prenderà la via glicolitica. Il glucosio fosforilato verrà inserito direttamente nella glicolisi, mentre il galattosio dovrà essere prima convertito in glucosio.

La lattasi appartiene al gruppo delle *β-galattosidasi*, una famiglia di enzimi idrolitici che in presenza di acqua catalizzano la scissione dei β-galattosidi nei monomeri che li costituiscono: si definisce β-galattoside un composto semplice con una parte zuccherina costituita dal galattosio, legata ad un'altra molecola glucidica attraverso un legame glicosidico che si trova “sotto” il piano della molecola di galattosio.

Le condizioni ottimali per l'attività lattasica si hanno a temperature di 48°C e a pH vicini alla neutralità (6,5).

La lattasi è particolarmente attiva alla nascita: l'enzima viene espresso nell'uomo già alla 23^a settimana di gestazione e raggiunge la concentrazione massima al termine della gravidanza. L'attività della lattasi resta alta sino a quando il bambino rimane legato al latte come alimento per la sopravvivenza. Oltre il sesto mese di vita l'attività dell'enzima diminuisce fisiologicamente, fino a ridursi nell'adulto ad un decimo del suo valore alla nascita.

L'enzima lattasi è codificato dal gene LCT che mappa sul cromosoma 2 (2q21). La proteina codificata da questo gene è una proteina integrale di membrana e possiede sia l'attività di florizina idrolasi (la florizina è un glucide presente nella radice e nella corteccia degli alberi da frutto) che l'attività lattasica. Quest'ultima è in grado di catalizzare l'idrolisi del lattosio, ma anche di altri glucidi come il cellobiosio, il cellotriosio e il cellotetrosio. L'attività florizina idrolasi è naturalmente espressa con i glicosil-ceramidi, che si trovano anch'essi all'interno del latte. Questa attività è stata riscontrata in tutti i vertebrati, al contrario, l'attività lattasica è espressa soltanto nei mammiferi.

1.2.2 Il lattosio negli alimenti

Il lattosio è il principale zucchero presente nel latte: di conseguenza, lo ritroviamo in concentrazioni variabili in tutti gli alimenti da esso derivati o che lo contengono come ingrediente. Le concentrazioni maggiori di lattosio si registrano nel latte, nello yogurt e nei lattici fermentati, nei gelati, nei formaggi freschi, nella panna e nella crema. Nei formaggi stagionati invece, più lunga è la stagionatura e più la quantità di lattosio cala, essendo impiegato dai batteri come substrato per la fermentazione. I formaggi a lunga stagionatura,

come il parmigiano, il cheddar, il brie, il pecorino, contengono percentuali di lattosio mediamente inferiori allo 0,5% se non nulle.

Tabella 1.3 *Valori di lattosio presenti negli alimenti in g lattosio/100 g prodotto.*

Fonte: - *USDA National Nutrient Database for Standard Reference, Release 23 - Settembre 2010*

- *Items. I temi della nutrizione. Gli alimenti, Aspetti tecnologici e nutrizionali - Istituto Danone 1997*

- *Items News. L'intolleranza al lattosio. - A. Notarbartolo - Istituto Danone - 1998*

A lato, nella tabella 1.3 sono espressi i valori di lattosio contenuto in vari alimenti, indicati su 100 g di prodotto.

Normalmente, il soggetto intollerante al lattosio sopporta il consumo di formaggi a pasta dura, perché particolarmente poveri di questo zucchero rispetto a quelli freschi ed ai latticini. Anche lo yogurt è tollerato da alcuni individui, dato che il lattosio in esso contenuto viene predigerito dai batteri.

Alimenti	Lattosio g/100g di alimento
Latte vaccino intero	4,5
Latte vaccino scremato	4,7
Latte in polvere intero	35,1
Latte in polvere magro	50,5
Yogurt intero	3,2
Yogurt scremato	3,1
Panna	4,1
Burro	4
Cheddar	0,23
Mozzarella per pizza	1,6
Formaggio (tipo MIO)	6
Edam	0,8
Formaggio svizzero	0,06
Camembert	0,2
Brie	0,3
Ricotta fresca	2,5
Feta	1,8
Asiago stagionato	tracce
Grana Padano	tracce
Gorgonzola	tracce
Pecorino	tracce
Robiola	tracce
Scamorza	tracce
Taleggio	tracce
Caciocavallo	tracce
Parmigiano stagionato	tracce

È possibile che la deficienza dell'attività della lattasi sia compensata dall'azione della flora batterica, che si esplica attraverso il metabolismo dei batteri lattici, i quali sono in grado di metabolizzare il lattosio. I batteri lattici sono batteri gram positivi anaerobi facoltativi o microaerofili, e la loro peculiare caratteristica metabolica consiste nel convertire il lattosio, ma anche altri zuccheri, in acido lattico.

Nell'uomo essi costituiscono la flora batterica intestinale, vivendo in stretta associazione con l'ospite, formando una vera simbiosi. Se, infatti, i microrganismi che costituiscono la flora batterica traggono il loro sostentamento dall'organismo che "colonizzano", è anche vero che essi apportano all'ospite grandi benefici derivanti dalle loro attività metaboliche, tra cui appunto, la digestione del lattosio.

Alimenti diversi da quelli caseari possono "nascondere" lattosio, in quanto questo zucchero è

utilizzato come additivo in diversi prodotti alimentari, o anche come eccipiente in numerosi farmaci e integratori. È buona prassi, perciò, per le persone intolleranti al lattosio, fare attenzione agli ingredienti evidenziati nelle etichette prima di consumare i prodotti.

Nella tabella 1.4 sono indicati i prodotti alimentari contenenti un'alta percentuale di lattosio, bassa percentuale, o addirittura nulla.

Tabella 1.4 *Elenco di alimenti contenenti o privi di lattosio.*

<u>Alimenti contenenti lattosio</u>	<u>Alimenti contenenti piccole quantità di lattosio</u>	<u>Alimenti privi di lattosio</u>
<ul style="list-style-type: none"> • Latte intero, parzialmente scremato o scremato (di ogni specie animale) • Latte in polvere o condensato • Panna, creme • Ricotta, latticini, formaggi freschi spalmabili • Gelati • Bevande a base di latte (frappè, frullati) • Yogurt (in quantità variabile a seconda del ceppo batterico usato per la fermentazione lattica) 	<ul style="list-style-type: none"> • Latte addizionato con lattasi (ad alta digeribilità) • Burro • Formaggi stagionati • Sorbetti • Alimenti contenenti siero di latte • Alcuni salumi • Pane al latte e altri prodotti da forno • Caramelle, merendine e altri snacks, gelati, cioccolato, preparati per cioccolata calda • Preparati per dolci e biscotti • Cereali trasformati, come i corn flakes per la prima colazione • Patate precotte, minestre precotte e bevande per la prima colazione • Margarina 	<ul style="list-style-type: none"> • Zuppe, minestre, pasta, cereali • Pane comune • Carne e pesce • Verdura e ortaggi freschi • Frutta • Latte di soia, tofu e alimenti derivati • Dolci e creme senza latte

Fonte: www.maidirelattosio.com

1.3 LA FRAZIONE AZOTATA DEL LATTE

La componente azotata del latte è costituita da proteine di diversa natura e proprietà e da sostanze azotate non proteiche.

Convenzionalmente, quando si parla di proteine del latte si intende il risultato della moltiplicazione del contenuto di azoto del latte per il fattore di conversione 6,38, che a sua volta esprime il rapporto tra 100 e il contenuto medio in azoto delle principali proteine del latte (caseine e sieroproteine).

1.3.1 Caseine

Le caseine rappresentano indicativamente il 75-78% delle sostanze azotate del latte. Le caseine sono un gruppo di proteine con caratteristiche diverse e una struttura complessa, organizzate sotto forma di micelle. La struttura della micella di caseina è stata oggetto di molteplici studi e il modello oggi comunemente accettato descrive una struttura rappresentata come una particella sferica con diametro di 20-300 nm. Le proprietà chimiche e l'organizzazione fisica delle caseine determinano il fatto che, nel latte, esse sono in sospensione colloidale. Le micelle di caseina sono a loro volta il risultato dell'associazione di altre particelle sferiche più piccole, le submicelle, aventi diametro medio di 15-20 nm, costituite dai quattro tipi principali di caseine (α S1, α S2, β e k-caseina).

Tabella 1.5 *Composizione percentuale delle frazioni di caseina in latte di diverse specie*

		Caseine (%)				
Specie	g/L	α S1	α S2	β	γ	k
Vacca		36	9,5	33	6,8	9,4
	29,5	40,3	10,5	33,2	4,1	11,9
		39-46	8,0-11	25-35	3,0-7	8,0-15
	26	38,5	10	38,8	38,8	12,7
		35,9	12	35,9	4,3	12
Bufala	28-42	30,2	17,6	33,9	33,9	15,4
Capra		12,6	12,6	75,3	3,9	8,1
	23,3	5	25	50		20
	27,9	12,1	15,7	57		14,5
	26,8	23,1	18,4	39,1		17,4
	23,5	47,3	22,3	0		25,8
	22,6	15,5	21,2	48,2		15
	28,5	22,7	22,7	69,7		7,9
Pecora		15,5	14,7	47,1	15,4	7,3
	44,1	36,1	13,8	39,7		9,8
	40,6	33,3	11,8	43,1		11,33

Fonte: Germano Mucchetti e Erasmo Neviani (2006)

Le submicelle sono “cementate” tra loro da legami covalenti dei gruppi fosforici di serina con il calcio, che a sua volta interagisce con altro fosforo e calcio colloidale mediante legami salini. Le submicelle sono organizzate in modo tale da esporre la frazione k, l'unica glicosilata

e quindi idrofila, all'esterno della micella in modo tale da mantenere la caseina in sospensione colloidale.

Le dimensioni delle micelle sono legate al grado di fosforilazione della caseina e al tenore in k-caseina e hanno importanza per alcune proprietà “tecnologiche” del latte quali la resistenza al calore (maggiore per le micelle di piccola dimensione) e la coagulabilità al caglio. Variazioni del pH del latte o della sua temperatura in seguito a trattamenti termici di refrigerazione o riscaldamento, modificando gli equilibri minerali, modificano anche lo stato micellare della caseina. Le dimensioni tipiche delle micelle di caseina del latte dei ruminanti sono mediamente diverse; per esempio, di norma risultano minori nel caso del latte di capra. Il volume complessivo delle micelle è occupato per meno della metà dalle submicelle: la complessa organizzazione strutturale delle caseine è uno degli elementi correlati alla capacità di idratazione della caseina, che risulta mediamente variabile tra 2 e 6 g di acqua per grammo di proteina.

La differenza della composizione della varie frazioni di caseina nel latte di diverse specie animali è contenuta nella tabella 1.5, e si può notare l'alta percentuale di α S1-caseine nel latte vaccino, minore nel latte di capra e di pecora, le quali presentano percentuali alte di β -caseine.

1.3.2 Sieroproteine

Le sieroproteine costituiscono in media il 18-20% delle sostanze azotate totali e la proteina maggiormente presente nel latte delle quattro specie è la β -lattoglobulina, seguita dalla α -lattoalbumina (tabella 1.6). La β -lattoglobulina è comune nel latte dei ruminanti, poco diffusa in altre specie (asina, giumenta, scrofa) e assente nel latte umano.

Tabella 1.6 *Quantità e composizione percentuale delle differenti frazioni sieroproteiche in latte di diversa specie. Fonte: Germano Mucchetti e Erasmo Neviani (2006)*

		Ripartizione delle sieroproteine (%)				
Specie	g/L	α La	SA	β Lg	Ig	PP
Vacca	6,6	18,2	6,1	48,5	12,1	15,1
Bufala	5,6-9,4	43		57		
Capra	6,3	7,1	0,6	74	18,3	
	5,4	14,6		64		
	7	25,7	15,7	48,6		
Pecora	9,7	25,1	25,1	51,4	17,9	5,6

Legenda: α La= lattalbumina; SA= sieroalbumina; β Lg= lattoglobulina; Ig= immunoglobuline; PP= proteoso-peptoni.

Le sieroproteine si trovano in soluzione nel latte e sono molto più sensibili al calore rispetto alla caseina. La termosensibilità delle proteine del siero decresce secondo questo ordine: immunoglobuline, sieroalbumina, β -lattoglobulina, α -lattoalbumina e infine proteso-peptoni, che risultano i meno termolabili.

Le sieroproteine sono i maggiori responsabili dell'allergia alle proteine del latte che insorge alla nascita per poi regredire fino a scomparire dal terzo anno di età: questa allergia vede la causa scatenante in un malfunzionamento del sistema immunitario che identifica le proteine del latte come sostanze dannose per l'organismo, allergeni, e dunque da eliminare. Ma questo argomento lo tratteremo più dettagliatamente nel secondo capitolo.

1.3.3 Azoto non proteico

Le sostanze azotate non proteiche, rappresentate da una molteplicità di molecole la più importante delle quali sotto il profilo quantitativo è l'urea, costituiscono in media il 3-8% delle sostanze azotate totali (tabelle 1.7). Esiste una stretta correlazione tra il tenore in urea del latte e quello del sangue della vacca, e il tasso di urea nel latte è fortemente influenzato dall'apporto di azoto alimentare.

Anche per questo motivo è diventato importante poter determinare con rapidità il contenuto in urea del latte e sono stati messi a punto metodi rapidi di analisi.

Caratteristico della frazione azotata non proteica è inoltre un amminoacido, la taurina, che non è mai presente nelle proteine e che potrebbe essere importante per il neonato (Ribadeau Dumas, 1981). Significativa, e di interesse attuale nella proposizione di *infant formulae*, è la presenza di oligonucleotidi.

Tabella 1.7 *Quantità e composizione percentuale delle differenti componenti della frazione azotata e non proteica in latte di diverse specie.*

Specie	g/L*	Azoto non proteico (%)					
		Urea	Acido urico	NH ₃	Creatina, Creatinina	Amminoacidi liberi	Altro
Vacca	0,28	29,6	8,1	2,4	15,6	13,2	31,3
	0,3	48	2,6	3	12,7	25,8	8
Capra		65	0,6	0,8	3,5	17	13,8
	0,42	43,1					
Pecora	0,42	37,9					
	0,6	42					

*Espresso come N e non come proteina (N x 6,38).

Fonte: Germano Mucchetti e Erasmo Neviani (2006)

1.3.4 Altre proteine

Nel latte, oltre alle proteine “maggiori”, è presente in quantità sensibilmente minore un numero importante di altre proteine perlopiù ad attività enzimatica (tabella 1.8) o legate alla membrana del globulo di grasso (fosfolipoproteine). Il lisozima, per esempio, è presente nel latte di vacca in misura di 130 µg/L, una quantità decisamente inferiore a quella trovata nel latte materno (0,39 g/L) (Ribadeau Dumas, 1981).

Tabella 1.8 *Proteine “minori” del latte ad attività enzimatica.*

	Ruolo	pH attività	Stabilità al calore	Peso molecolare
Lisozima	Battericida, idrolisi peptidoglicano della parete dei batteri Gram+	6,2-7,9	Ottima	15000
Lattoferrina	Trasporto del ferro, batteriostatico, quando non satura di ferro		Buona	80000
Plasmina	Proteolisi	7,5	Buona, attivata da pastorizzazione HTST	81000
Lipasi	Lipolisi	9,2	Scarsa	
Lattoperossidasi	Battericida, sistema SCN-H ₂ O ₂	8	Buona	77500
Fosfatasi alcalina	Defosforilazione, Proteolisi	6,8	Marker di pastorizzazione HTST	170000
Xantino ossidasi	Ossidazione, produzione H ₂ O ₂	8,5	Buona	300000

Fonte: Germano Mucchetti e Erasmo Neviani (2006)

2 . IPERSENSIBILITA' AL LATTE VACCINO

Il latte vaccino, come descritto in precedenza, presenta alcuni componenti che possono provocare problemi alle persone che lo assumono: la cosiddetta ipersensibilità al latte. Può essere attribuita al lattosio, determinando l'intolleranza al lattosio, o alle proteine, causando l'allergia alle proteine del latte.

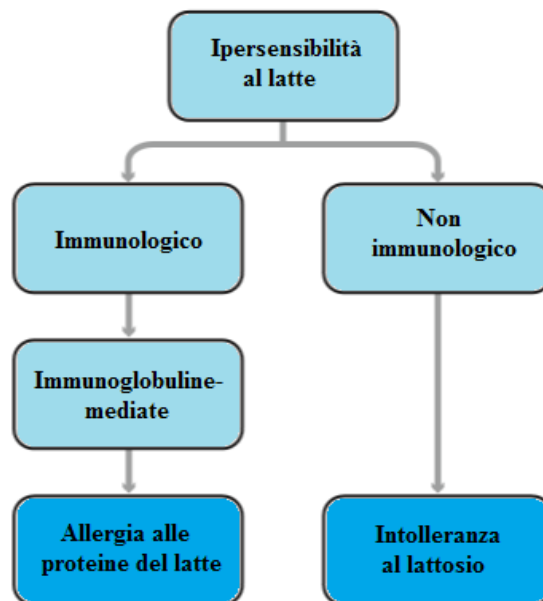


Figura 2.1 *Differenze tra allergia alle proteine e intolleranza al lattosio.*

Per poter distinguere l'intolleranza al lattosio e l'allergia alle proteine del latte, è fondamentale capire che, nonostante la sintomatologia possa essere sovrapponibile, i due disturbi possiedono eziologia e reazioni metaboliche piuttosto differenti tra di loro (figura 2.1).

Definizioni:

- *Intolleranza:* E' una reazione non immuno-mediata (cioè esula dai meccanismi del sistema immunitario). Le intolleranze comprendono: deficit enzimatici (come la mancanza di lattasi), metabolici ed intossicazioni da alimenti. Possono essere legate a proprietà farmacologiche (la caffeina del caffè), alla liberazione di istamina, alla suscettibilità individuale per particolari deficit enzimatici o a fenomeni idiosincratici. La reazione di intolleranza è sempre legata alla quantità di alimento ingerito e le complicazioni si circoscrivono nel tratto gastrointestinale.

- *Allergia*: E' una reazione avversa agli alimenti o nutrienti scatenata dal meccanismo immunologico. Le reazioni immunologiche allergiche sono di due tipi: immunoglobuline E (IgE)-mediate e IgE-non mediate, e possono essere causa di manifestazioni sia sistemiche che localizzate, limitate al tratto gastrointestinale, cutaneo o respiratorio. La complicanza più grave della reazione allergica è lo shock anafilattico.

Inoltre, il galattosio, lo zucchero semplice presente nel lattosio, può essere il soggetto della malattia del metabolismo del galattosio, definita galattosemia: una rara patologia trasmessa per via autosomica recessiva, che tratteremo alla fine del capitolo.

2.1 L'INTOLLERANZA AL LATTOSIO

2.1.1 Le cause e i sintomi

Si definisce “intolleranza al lattosio” l'insieme dei sintomi che possono presentarsi per l'incapacità di digerire il lattosio, il principale zucchero contenuto nel latte.

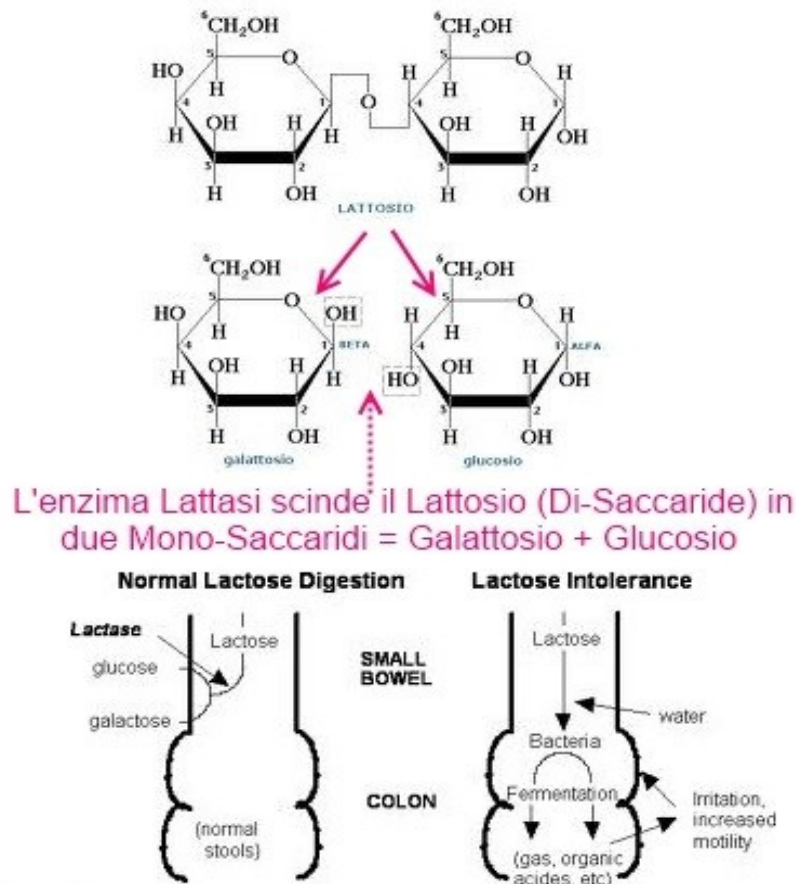


Figura 2.2 Cause e sintomi della carenza di lattasi. Fonte: enterologia.it

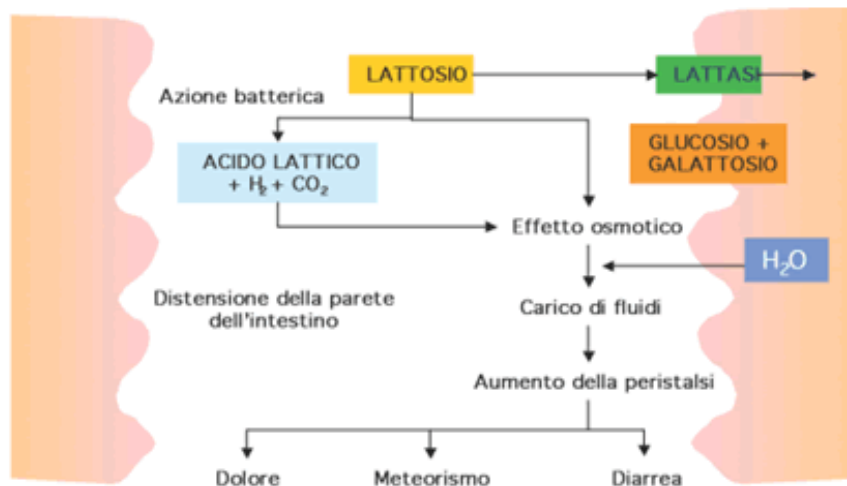


Figura 2.3 Cause e sintomi della carenza di lattasi. Fonte: enterologia.it

Il problema è provocato dalla carenza o assenza di *lattasi*, l'enzima che scinde il lattosio in glucosio e galattosio, presente sul bordo delle cellule intestinali la cui attività diminuisce passando dall'età pre-scolare a quella adulta, rendendo difficile o impossibile la digestione di latte e derivati.

I *lattasi persistenti* sono coloro che hanno subito una mutazione nel gene regolatore dell'enzima lattasi, per cui digeriscono il lattosio anche in età adulta.

I *lattasi non persistenti* sono coloro che non hanno subito una mutazione del gene, per cui dallo svezzamento in poi hanno una produzione limitata di lattasi, che si presenta nei tre tipi di deficit che verranno in seguito descritti.

Negli adulti con deficit di lattasi, il lattosio che non viene digerito nell'intestino superiore raggiunge l'intestino inferiore, dove viene fermentato dai microrganismi della flora batterica, i quali producono idrogeno, anidride carbonica e gas metano. Inoltre, il lattosio non digerito attira acqua nel lume intestinale attraverso il suo effetto osmotico, causando l'aumento della motilità con conseguente diarrea (figura 2.2 e 2.3).

I sintomi più comuni dell'intolleranza al lattosio sono gastrointestinali (tabella 2.1): dolore addominale non specifico, crampi addominali diffusi, gonfiore e tensione intestinale, aumento della peristalsi con borborigmi e con movimenti talora palpabili, meteorismo, flatulenza e diarrea con feci poltacee, acquose, acide, che insorgono da una a poche ore dopo l'ingestione di latte o latticini o comunque di alimenti contenenti lattosio. Tuttavia tali sintomi non sono specifici: altri disordini come la ipersensibilità alle proteine del latte, reazioni allergiche ad altri cibi, o intolleranze ad altri glicidi possono causare sintomi simili.

Tabella 2.1 *Sintomi riscontrati in individui con intolleranza al lattosio.*

Sintomi	Numero di persone con sintomi (% sul totale)
Dolori addominali	100
Borgorigmi	100
Flatulenza	100
Nausea	78
Vomito	78
Diarrea	70
Costipazione	30

Fonte: Harrington and Mayberry, 2008; Savaiano et al., 2006; Swagerty et al., 2002)

L'insorgenza della sintomatologia è anche dipendente dal cibo associato, in quanto è legata alla velocità di svuotamento gastrico: se il lattosio si sposta rapidamente dallo stomaco ad un intestino con bassa attività lattasica, i sintomi saranno più evidenti. Quindi se il lattosio viene ingerito insieme a carboidrati (specie i carboidrati semplici), che aumentano la velocità di svuotamento gastrico, i sintomi sono più probabili o più intensi, mentre se viene ingerito insieme a grassi, che riducono la velocità di svuotamento gastrico, essi possono essere molto ridotti o addirittura assenti (EFSA, 2010).

2.1.2 Origine genetica e distinzione tra il deficit di lattasi congenito, primario e secondario

Dal punto di vista etiologico la carenza di lattasi o *ipolattasia* può essere classificata in tre forme:

- Il *deficit congenito* è una condizione rarissima e si manifesta alla nascita e determina una totale incapacità nella digestione del lattosio e di tutti i cibi che lo contengono.
- Il *deficit primario*, il più diffuso tra la popolazione, consiste nel calo fisiologico post svezzamento dell'attività enzimatica, su base genetica ed etnica. Tutti i bambini fino a due anni di età circa producono la lattasi per poter assimilare il latte materno. Poi, con lo svezzamento, l'enzima non viene più prodotto, o viene prodotto in quantità via via sempre più limitata. I segni e i sintomi in genere divengono clinicamente apparenti fino all'età di 6-7 anni e possono restare tali fino all'età adulta a seconda della quantità di lattosio ingerito nella dieta e della velocità di diminuzione dell'attività lattasica intestinale. Molto spesso, il deficit di

lattasi è solo parziale, la quantità di lattosio tollerata varia da individuo a individuo e può modificarsi nel tempo.

- Il *deficit secondario* è un disturbo spesso transitorio, dovuto ad una condizione patologica che compromette il regolare e fisiologico assorbimento del lattosio. Alcune malattie (gastroenterite acuta, malattia celiachia, morbo di Crohn, ecc.), infatti, possono distruggere i microvilli intestinali, sede dell'attività dell'enzima lattasi. Tale intolleranza può essere transitoria (3-4 mesi) o definitiva essendo legata allo stato della malattia intestinale di base.

Dal punto di vista clinico si distinguono:

- *malassorbimento di lattosio*: quando una frazione variabile di lattosio non viene nel piccolo intestino e viene di conseguenza rilasciato nel colon. Poiché il malassorbimento è quasi sempre il risultato di bassi livelli di lattasi, vi è un rapporto quasi uno a uno tra l'ipolattasia e il malassorbimento di lattosio. Tale condizione può essere oggettivamente dimostrata tramite la misura della concentrazione di idrogeno nell'aria espirata o di glucosio nel sangue, in seguito a ingestione di un carico di lattosio.

- *L'intolleranza al lattosio*: è quella condizione di malassorbimento che produce sintomi (diarrea, dolori addominali, flatulenza e gonfiore). Questa risposta sintomatica al malassorbimento è legata non solamente alla quantità di lattosio non assorbito (e quindi al grado di ipolattasia), ma anche ad altri fattori, tra i quali spicca l'ingestione di altri alimenti. La diagnosi di intolleranza viene valutata clinicamente sia in maniera empirica con l'eliminazione del lattosio nella dieta sia, in modo più efficace, con test non invasivi tra cui il breath-test o l'analisi genetica.

Il gene LCT della lattasi è situato sul cromosoma 2, il quale presenta due alleli del gene che regolano la produzione dell'enzima. La mutazione (-13910 C → T nel gene LCT) che permette il mantenimento dell'attività lattasica in età adulta, coinvolge un singolo nucleotide situato a 14 Kb prima del punto di inizio della trascrizione della lattasi, precisamente in un introne adiacente al gene MCM6.

La mutazione è dovuta ad un polimorfismo nella posizione C/T 13910, ed è una sostituzione del nucleotide C→T in un punto del gene regolatore di LCT.

I soggetti mal-assorbenti sono omozigoti per l'allele recessivo (CC): questa condizione causa il declino fisiologico dell'attività lattasica; mentre i normo-assorbenti sono eterozigoti (CT) o omozigoti per l'allele dominante (TT), condizione che permette di prevenire il declino della lattasi. Inoltre, non si riscontrano differenze nel DNA di individui con livelli di attività di

lattasi alti o bassi; si evidenziano invece differenze nell'RNA messaggero (mRNA) indicando che la principale regolazione di questo enzima avviene durante la fase di traslazione del codice genetico dal nucleo della cellula ai ribosomi citoplasmatici.

Studi animali ed umani suggeriscono che esistono diversi meccanismi di modulazione per la variabilità di espressione della lattasi nelle differenti età. La tiroxina può promuovere la diminuzione della espressione della lattasi nell'adolescenza, mentre l'idrocortisone sembra aumentare i livelli di lattasi. Nei nati prematuri che hanno una parziale deficienza di lattasi per l'immatunità intestinale, l'espressione enzimatica può essere indotta dall'ingestione di lattosio; ciò tuttavia non è possibile nei nati a termine né negli adulti in quanto la lattasi è un enzima non-inducibile. Il miglioramento della digestione di lattosio in un bambino o in un adulto precedentemente intollerante quindi non è causato da un processo di induzione enzimatica della lattasi, ma dallo sviluppo di batteri che digeriscono il lattosio presenti nella flora intestinale (EFSA, 2010).

2.1.3 Diagnosi

La diagnostica differenziale va posta anzitutto tra le forme primarie e secondarie poiché, come anzidetto, la patogenesi e il conseguente approccio terapeutico variano: nel caso di forme secondarie, invece, curando la patologia di base si risolverà progressivamente anche l'ipolattasia.

Gli esami per diagnosticare l'intolleranza al lattosio sono i seguenti:

- *Analisi del pH delle feci*: una mancata attività dell'enzima lattasi provoca un accumulo del disaccaride a livello intestinale, il quale viene metabolizzato dai batteri ivi presenti con produzione di metano, anidride carbonica, idrogeno gassoso e acido lattico.
- *Test di riassorbimento del lattosio*: analisi della glicemia, prima e dopo l'assunzione del lattosio. Un mancato funzionamento della lattasi si può osservare con l'assenza di innalzamento del tasso glicemico.
- *Breath Test all'idrogeno*: il lattosio che non viene assorbito nell'intestino crasso dà luogo alla produzione di idrogeno da parte della flora del colon. L'idrogeno molecolare diffonde attraverso la parete dell'intestino ed è misurabile nell'espirsto.

Fino ad oggi il breath test era l'esame più utilizzato per individuare l'intolleranza, ma alcune patologie concomitanti, comportamenti non adeguati o l'assunzione di alcuni farmaci, possono portare a risultati falsi positivi o negativi.

- *Test genetico*: tramite l'analisi del DNA, a partire da un semplice prelievo di sangue, è possibile rilevare i due polimorfismi che sono correlati con il gene LCT e la cui presenza è direttamente coinvolta nell'intolleranza. Permette di distinguere tra l'intolleranza al lattosio di origine genetica, tipica dell'età adulta, e la forma indotta secondariamente in conseguenza di altre patologie per deficit di lattasi dovuto a danno della mucosa intestinale.

L'intolleranza al lattosio è un problema che risulta ingigantito nella popolazione, in quanto spesso si possono avere false diagnosi o sintomi di intolleranza legati a forme transitorie: uno studio svolto su 353 soggetti con un'auto-diagnosi di intolleranza al lattosio sottoposti al breath test, ha riscontrato che 164 di essi (il 46,3%) sono stati classificati come *malassorbitori* di lattosio e i sintomi riscontrati dopo il test erano gravi ed equiparabili a quelli riscontrati a casa, mentre gli altri 189 classificati come *assorbitori* di lattosio, al contrario, non riscontravano sintomi dopo il test gravi come quelli che ritenevano di aver provato a casa. I sintomi non sono uno strumento sufficiente per stabilire l'intolleranza ma bisogna affidarsi a test specifici. (Casellas et al., 2010) L'errore in eccesso nella diagnosi deriva dal fatto che i disturbi dell'intolleranza sono simili a quelli presentati dalla sindrome del colon irritabile ed alcuni test non attendibili forniscono risultati quasi identici per le due patologie. Perciò una persona, prima di definirsi intollerante al lattosio, deve diagnosticare l'intolleranza mediante test medici attendibili, per evitare di eliminare latte e derivati dalla dieta, necessari per l'apporto di numerosi nutrienti, vitamine e minerali (EFSA Journal, 2010).

2.1.4 Diffusione del deficit di lattasi tra la popolazione

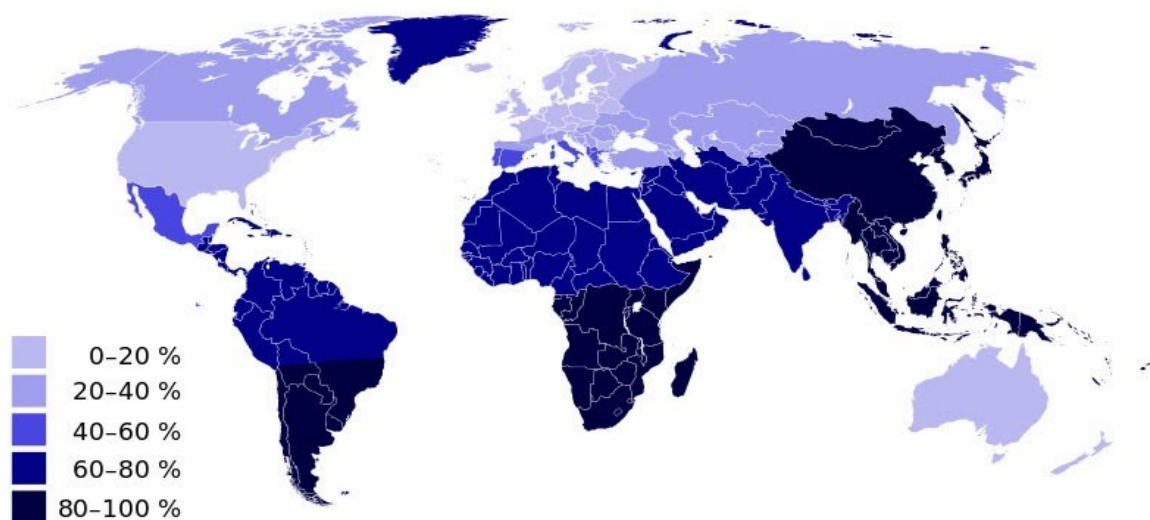


Figura 2.4 *Incidenza dell'intolleranza al lattosio. Fonte: wikipedia.com*

L'analisi genetica dei polimorfismi associati al gene LCT ha permesso di stabilire come questi presentino una diversa distribuzione nelle differenti popolazioni mondiali.

Come già detto, la persistenza dell'enzima lattasi è presente nelle popolazioni che fin dall'antichità praticavano allevamento, pastorizia e pratiche casearie.

Nel corso dei millenni, con la migrazione della popolazione, il fenotipo della “persistenza della lattasi” o “tolleranza al lattosio” si è diffuso ampiamente intorno al Nord Europa e più recentemente nel Nord America, Australia e Nuova Zelanda. I figli di alcuni gruppi etnici comunemente perdono l'enzima a 1-2 anni di età (ad esempio i bambini thailandesi), mentre in altri la lattasi persiste fino a 10-20 anni di età (ad esempio i bambini finlandesi).

Secondo alcune stime, circa il 70% della popolazione mondiale ha deficit di lattasi primario (Heyman, 2006).

Negli Stati Uniti, fino al 22% degli adulti è affetto da carenza di lattasi mentre i Nord-Europei (in Danimarca e Irlanda) hanno la prevalenza più bassa, circa il 4% (figura 2.4)

In Sud America, Africa e Asia, oltre il 50% della popolazione è segnalato come lattasi-non persistente, e in alcuni paesi asiatici, questo tasso è quasi al 100% (Lomer, Parkes e Sanderson, 2008).

Nell' Europa centrale la prevalenza è circa il 30%, in Italia è del 56%, e nell'Europa del sud sfiora il 70% (tabella 2.2).

Tabella 2.2 *Frequenza di intolleranza al lattosio nei Paesi Europei*

Paese	Frequenza di intolleranza al lattosio (%)
Austria	20
Gran Bretagna	23
Danimarca	4
Estonia	43
Finlandia	17
Francia	38
Germania	14
Grecia	46
Ungheria	40
Irlanda	4
Italia	56
Polonia	37
Spagna	34

Fonte: Ingram et al., 2009a.

Tabella 2.3 *Esempi di gruppi etnici lattasi-persistenti e lattasi-non persistenti*

<p>Esempi di gruppi tra i quali predomina il deficit di lattasi (carenza di lattasi del 60 % -100 %)</p>	<p>Esempi di gruppi tra i quali predomina la persistenza della lattasi (carenza di lattasi del 2 % -30 %)</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Vicino Oriente e del Mediterraneo: arabi, ebrei Ashkenazi, greco-ciprioti, italiani. • Sud asia : thailandesi, indonesiani, cinesi, coreani. • Africa: Sud nigeriani, hausa, bantu. • Nord e Sud America: americani neri, latinas, eschimesi, nativi canadesi e gli americani Chami. 	<ul style="list-style-type: none"> • Nord Africa: Hima, Tussi, nomadi Fulani. • India: persone provenienti da Punjab e New Delhi.

Fonte : adattato da Heyman , 2006.

2.1.5 Terapia per l'intolleranza e problematiche rilevate da una dieta povera di latte

Il cardine della terapia è la dieta a ridotto contenuto di lattosio. La quantità di lattosio tollerata dai vari soggetti è variabile, pertanto è opportuno eliminare gradualmente gli alimenti iniziando da quelli a più alto contenuto in lattosio (latte, yogurt, formaggi freschi) in modo da valutare la soglia di tolleranza del paziente.

Eliminare il lattosio dalla dieta non è in realtà così semplice come può sembrare, perché sebbene il latte e gli alimenti a base di latte sono l'unica fonte naturale di lattosio, quest'ultimo si trova spesso aggiunto ai cibi preparati commercialmente.

Le persone con bassissima tolleranza al lattosio dovrebbero stare molto attente alle fonti "nascoste" di lattosio in quanto tale sostanza si può trovare anche piccole quantità in alimenti come: pane e altri prodotti da forno; cereali per la prima colazione; purea di patate istantanea; margarina; condimenti per insalate, carni; caramelle e altri spuntini; miscele per frittelle, biscotti e torte; surgelati. Inoltre, come additivo lo si può trovare anche nel prosciutto cotto, nelle salicce e negli insaccati in genere.

Da non dimenticare i farmaci: il lattosio è utilizzato in più del 20% dei farmaci che richiedono ricetta medica e in circa il 6% dei farmaci da banco, e anche molti tipi pillole anticoncezionali contengono lattosio; tuttavia questi prodotti sono controindicati solo per le persone con grave intolleranza.

La rimozione dei prodotti lattiero-caseari dalla dieta può comportare gravi svantaggi nutrizionali, primo fra tutti è quello di non permettere un adeguato apporto di **calcio** e quindi un rischio per osteoporosi e fratture secondarie in età avanzata.

I livelli di assunzione di riferimento per il calcio nella popolazione adulta sono di 1000 mg al giorno e 1300 mg per gli adolescenti (DRI, A.C. Ross, *et al*, Editord 2011). In Italia l'apporto medio di calcio nella popolazione adulta è ben al di sotto dei livelli raccomandati: 799 e 730 mg rispettivamente per adulti maschi e femmine e 892-770 mg per adolescenti maschi e femmine (Sett, S., *et al*, 2011). Questi valori dimostrano un'insufficiente copertura dei fabbisogni di calcio, che risulta inferiore all'80% nell'adulto e addirittura al 60% negli adolescenti (Matlik, L., *et al.*, 2007).

In Italia il consumo di prodotti lattiero-caseari è responsabile di poco più della metà (57%) dell'apporto complessivo di calcio, che deriva soprattutto dai formaggi, mentre solamente il 21% da latte, yogurt e bevande a base di latte.

In età adulta il consumatori di latte sono meno dell'80% e chi lo consuma lo fa in una quantità pari a meno di due porzioni al giorno, responsabili di un apporto di calcio inferiore a 270 mg. Gli adolescenti ne consumano lievemente di più, superando a stento 300 mg quotidiani di calcio, tuttavia devono trovarne altri 1000 per arrivare alla copertura del fabbisogno. C'è calcio nell'acqua, che però arriva a coprire il 10% del fabbisogno e c'è calcio in molti alimenti vegetali, ma in genere l'assorbimento di quel calcio è molto basso per la presenza di ossalati o fitati. Con gli attuali consumi vegetali si riesce a coprire solamente l'11% del fabbisogno (Leclercq, C., *et al.*, 2009).

Come si può capire è di notevole importanza la presenza di prodotti lattiero-caseari nella dieta quotidiana di ogni individuo, per tale motivo non bisogna eliminare drasticamente questi prodotti dalla propria dieta ma si possono utilizzare alcune stratagemmi per non soffrire la sintomatologia dell'intolleranza. Tra questi ricordiamo, che la soglia di tolleranza del lattosio è varia e individuale, e dipende anche dalla matrice nel quale è contenuto e dalla velocità di transito, quindi consumare il latte con altri alimenti rallenta lo svuotamento gastrico consentendo alla lattasi residua più tempo di digestione. Inoltre, il consumo di lattosio in quantità anche importanti, ma costantemente nel tempo, ne migliora la tollerabilità.

Le persone intolleranti al lattosio, indipendentemente dalla loro soglia in grado di scatenare una crisi, possono anche continuare ad assumer alcuni tipi di formaggio e, più precisamente, quelli stagionati come, per esempio, pecorino, provolone, parmigiano reggiano e grana padano perché, grazie al processo di stagionatura cui vengono sottoposti, hanno un minor contenuto di lattosio. Al contrario, non sono tollerati i formaggi freschi quali mozzarella,

fiocchi di latte, stracchino perché ricchi in lattosio. Un alimento generalmente ben tollerato è il formaggio grana, che ha anche il vantaggio di essere un'ottima fonte di calcio (100 grammi ne forniscono 1340 milligrammi) e, quindi, consumato nelle giuste quantità può coprire i fabbisogni di calcio non soddisfatti dal mancato consumo di latte.

Dunque, per ridurre al minimo il contenuto di lattosio nell'alimentazione per paura di eventuale sintomatologia, invece di eliminare una preziosissima fonte di nutrienti, appare più salutare il ricorso a prodotti pre-digeriti dall'industria, di cui tratteremo approfonditamente nel terzo capitolo, come i latti delattosati o l'uso di integratori alimentari a base di lattasi.

2.1.6 Soglia di tolleranza del lattosio

Nel 2010, su richiesta della Commissione Europea, l'EFSA emana un'opinione scientifica sulla soglia di lattosio nei riguardi dei prodotti per intolleranti al lattosio e individui affetti da galattosemia, una rara malattia metabolica, trasmessa per via autosomica recessiva e caratterizzata dall'incapacità di metabolizzare il galattosio, componente appunto del lattosio.

L'EFSA ha preso in considerazione studi fatti su soggetti intolleranti al lattosio, ma purtroppo in letteratura se ne riscontrano pochi. Questi studi prevedevano l'ingestione di diverse quantità di lattosio, dai 6 ai 50 g di lattosio in acqua, latte o altri alimenti, in confronto a placebo.

Nello studio condotto da Savaiano et al. (2006) si è concluso che non vi erano variazioni sufficienti per distinguere una relazione dose-risposta. La dose di lattosio che ha provocato sintomi nella maggioranza degli intolleranti era vicina ai 25 g (quello contenuto in circa 500 ml di latte) e che i sintomi (incidenze e serietà) dopo dosi pari o inferiori ai 12 g (240 ml di latte) non erano stati evidenziati.

Una revisione sistematica di Wilt et al. (2010) ha osservato che la maggior parte delle persone con diagnosi di intolleranza al lattosio o di malassorbimento del lattosio possono tollerare 12 g di lattosio come singola dose, in particolare se assunti con altri cibi, con sintomi poco evidenti o assenti.

Singole dosi di 24 g di lattosio portano invece a sintomi apprezzabili, ma molti intolleranti riescono a tollerare dosi giornaliere da 20 a 24 g di lattosio nel caso siano distribuiti in tutta la giornata e consumati insieme ad altri alimenti.

Una dose di 50 g di lattosio al giorno, invece, induce sintomi nella stragrande maggioranza delle persone intolleranti, con sintomatologia grave (Shaukat et al., 2010).

Ci sono pochi studi condotti su un piccolo numero di soggetti con malassorbimento di lattosio che, con una auto-diagnosi, riferiscono sintomi addominali e diarrea già con dosi di lattosio inferiori ai 12 g, in alcuni casi con 3-5 g.

La tabella 2.4 sottostante mostra la comparsa di sintomi di diversa gravità a seguito del consumo di diverse quantità di lattosio, sia insieme ad altri alimenti, che senza.

Tabella 2.4 *Risposta sintomatica (-, ±, + or ++)* di adulti con malassorbimento di lattosio, consumato in presenza o in assenza di altri alimenti.

Dose di lattosio insieme ad altri cibi oltre al latte (g)	3-6	7	12	15	18	22	30	34	49	50			
Sintomi	-	-	-	-	-	-	++	+	-	++			
Numero di individui intolleranti studiati	59	16	103	16	89	19	16	31	18	74			
Dose di lattosio senza altri cibi oltre al latte (g)	2-6	8	10	12	13	15	17	20	23	25	30	49	50
Sintomi	-	±	-	-	±	-	+	++	+	+	+	++	++
Numero di individui intolleranti studiati	96	40	17	35	40	19	45	33	52	17	28	9	71

Sintomi: - assenti; +/- da assenti a minori; + minori; ++ seri

Fonte: Wilt et al., 2010.

Si può notare come, ingerito insieme ad altri alimenti, il lattosio produce sintomi da dosi pari e maggiori di 30 g, mentre se introdotto da solo, dosi uguali e maggiori di 8 g producono lievi sintomi, per poi aggravarsi dai 20-25 g di lattosio in su.

In conclusione, gli studi dimostrano che non è possibile stabilire una soglia di lattosio valida per tutti i soggetti intolleranti, a causa della grande variazione dei sintomi e delle singole tolleranze.

Sintomi di intolleranza sono stati descritti dopo l'assunzione di meno di 6 g di lattosio in alcuni soggetti, ma la maggior parte di essi possono tollerare fino a 12 g di lattosio come singola dose, senza sintomi o lievi. Dosi più elevate possono essere tollerate se distribuite in tutta la giornata (EFSA, 2010).

2.2 ALLERGIA ALLE PROTEINE DEL LATTE

L'allergia alle proteine del latte vaccino (APLV), come già citato, è ben diversa dall'intolleranza al lattosio ed è la sensibilizzazione alimentare più diffusa nei primi anni di vita: insorge alla nascita, o pochi mesi dopo, ma tende a regredire spontaneamente al compimento del terzo anno di età, anche se tuttavia, in alcune eccezioni può durare anche tutta la vita.

L'incidenza di allergia alle proteine del latte vaccino è tra il 2% e il 6% in tutto il mondo (Fiocchi et al, 2010). In Europa, la frequenza dell'allergia è più alta nelle aree settentrionali, mentre più bassa in quelle meridionali. In Italia la percentuale di bambini allergici al latte, rispetto al dato internazionale, è bassa, e pari allo 0,8% (dati Europrevall).

Questa allergia si verifica nell'1-2% del lattanti nel passaggio al latte adattato, mentre, è meno frequente nei bambini allattati al seno: in questo caso si ha una sensibilizzazione del bambino attraverso il latte vaccino e i suoi derivati assunti dalla madre.

Tabella 2.6 *Fattori di allergenicità presenti nelle proteine del latte di vacca e tipo di risposta immunitaria. Fonte: Mucchetti G. e Neviani E., 2006.*

Proteina	Epitopi	Tipo di risposta
αS1-caseina	69-78, 173-194	IgE
	123-132	IgE
	69-78, 173-194	
	19-30, 93-98, 141-150	IgE, IgG
αS2-caseina	171-180	IgE
β-caseina	Forsforilazioni 1-25	IgE
k-caseina	155-164	IgE
		T cell
β-lattoglobulina	21-4,, 41-60, 107-117, 148-168	IgE
	1-24, 67-77, 82-92, 85-95, 117-127	IgG
	1-8, 9-14, 25-40, 41-60, 84-91, 92-100, 102-124, 149-162	IgE
α-lattalbumina		IgE
sieroalbumina bovina (BSA)	peptide ABBOS	IgG

I fattori di rischio per l'allergia al latte includono la familiarità per questa o per altre forme allergiche, la dermatite atopica, l'allattamento artificiale (non vi sono casi di allergia al latte materno, se non in rari casi), e l'età (l'incidenza come è stato descritto tende a regredire nella seconda infanzia, mano a mano che l'apparato digerente si sviluppa).

Il contatto con l'allergene, cioè le proteine del latte, sviluppa una reazione immunologica nell'individuo, ovvero sviluppa anticorpi contro alcune proteine: per questo motivo, dopo la prima esposizione, l'ingestione di piccolissime quantità di latte o dei suoi derivati è sufficiente per scatenare una reazione allergica potenzialmente grave.

L'antigene che più frequentemente genera la reazione avversa è la proteina *beta-lattoglobulina*, poi viene la *alfa-lattalbumina*, ed infine le *caseine* (tabella 2.5).

Anche se la reazione allergica può svilupparsi per qualsiasi proteina del latte, anche per più proteine contemporaneamente, le caseine e la β -lattoglobulina, quest'ultima non presente nel latte materno, sono quelle maggiormente implicate. Le caseine contenute nel latte vaccino sono circa il doppio rispetto a quelle del latte umano, e il tipo predominante di caseina è differente: il latte umano ha un contenuto più elevato di β -caseina, che è più sensibile all'idrolisi peptidica rispetto alla α S-caseina, particolarmente la α S1-caseina, predominante nel latte di vacca.

Il meccanismo patologico si innesca con il riconoscimento della proteina da parte dei globuli bianchi, i quali liberano alcuni anticorpi specifici, le immunoglobuline di tipo E (IgE-mediate oppure IgE-non mediate) che aderiscono all'antigene. In questo modo, e grazie all'intervento di mastociti e linfociti T, avviene la memorizzazione dell'antigene e preparazione da parte del sistema immunitario: di conseguenza, il successivo contatto tra antigene e sistema immunitario genera la reazione allergica.

Nonostante l'APLV sia spesso sottovalutata o non riconosciuta per la variabilità dei sintomi o per le manifestazioni assimilabili anche ad altre cause., le conseguenze che essa comporta possono essere importanti e pericolose. La sintomatologia compare da pochi minuti a poche ore dopo il consumo dell'alimento, ed è molto varia: va dai ricorrenti disturbi gastrointestinali con vomito, rigurgito e dolori addominali, a episodi che coinvolgono le vie aeree con tosse insistente, secrezione nasale e difficoltà respiratorie, fino a reazioni cutanee con eczema, orticaria, angioedema (edema delle labbra o delle palpebre) e, nei casi più gravi, shock anafilattico. L'anafilassi è una condizione molto pericolosa che richiede un rapido intervento medico. Essa è caratterizzata da sintomi gravi come difficoltà respiratorie, prurito intenso, rossore in viso e caduta della pressione sino al collasso. Il polimorfismo clinico riflette probabilmente differenze nella predisposizione genetica e nell'esposizione ambientale

all'alimento, che influenzando l'assorbimento gastrointestinale ma anche il tipo, l'entità e la persistenza della risposta immune, condizionano l'epoca dell'esordio e la suscettibilità d'organo.

Nella metà dei casi si tratta di un fenomeno IgE mediato (reazione di ipersensibilità di tipo I con reazione di degranulazione delle cellule basofile e delle mast-cell) con manifestazioni cliniche immediate (entro i primi 30 minuti dall' ingestione di latte) mentre nella restante metà dei casi può essere un fenomeno mediato da cellule o addirittura da immunocomplessi, non IgE-mediate, con manifestazioni cliniche più tardive (ore-giorni dopo l' ingestione di latte) soprattutto a carico del distretto cutaneo e gastrointestinale. Spesso le forme IgE-mediate si associano ad un rischio maggiore di multiple allergie alimentari e condizioni atopiche come l' asma in periodi successivi della vita. La APLV non IgE-mediata è multifattoriale e include o degli immunocomplessi con IgA o IgG contro antigeni del latte (reazione di ipersensibilità di tipo III) o una diretta stimolazione dei Th1 linfociti da parte degli stessi allergeni (reazione di ipersensibilità di tipo IV).

Implicazioni, queste, che richiedono approfondimenti clinici e di laboratorio (con test per le IgE specifiche o un prick test cutaneo con latte vaccino naturale o con formula proteica), per definire con certezza il tipo di allergia alle proteine del latte vaccino e impostare la terapia giusta.

La prevenzione alla allergia alle proteine del latte si basa sulla eliminazione di tutti i prodotti alimentari contenenti proteine del latte vaccino, e la sostituzione degli stessi con prodotti alternativi, in quanto i farmaci utilizzati, gli antistaminici, sono in grado solamente di alleggerire i sintomi ma non di eliminare o prevenire l'allergia.

I prodotti attualmente disponibili sono vari: si va dalle formule a base di proteine vegetali (latte di soia, latte di riso, latte di avena) alle formule di idrolisati proteici più o meno spinti, in cui le proteine del latte sono scisse, appunto idrolizzate, in peptidi più piccoli, tali da non essere, in teoria, in grado di determinare allergia. Tuttavia, il latte di soia è controindicato, in quanto può determinare anch'esso allergia.

Inoltre, anche il latte di alcune altre specie dev'essere evitato: latte di capra, bufala, pecora, possono presentare allergeni in quanto si riscontra analogia tra le proteine. Le recenti linee guida emanate dalla World Allergy Organization prevedono che lattini di capra, pecora, e bufala non devono essere utilizzati come un sostituto per i bambini con allergia al latte vaccino in quanto possono esporre i pazienti a gravi reazioni allergiche (Fiocchi et al., 2010). Latte di cammello, di asina e di cavalla, invece, possono essere considerati validi sostituti. Ma di questo parleremo in dettaglio nel terzo capitolo.

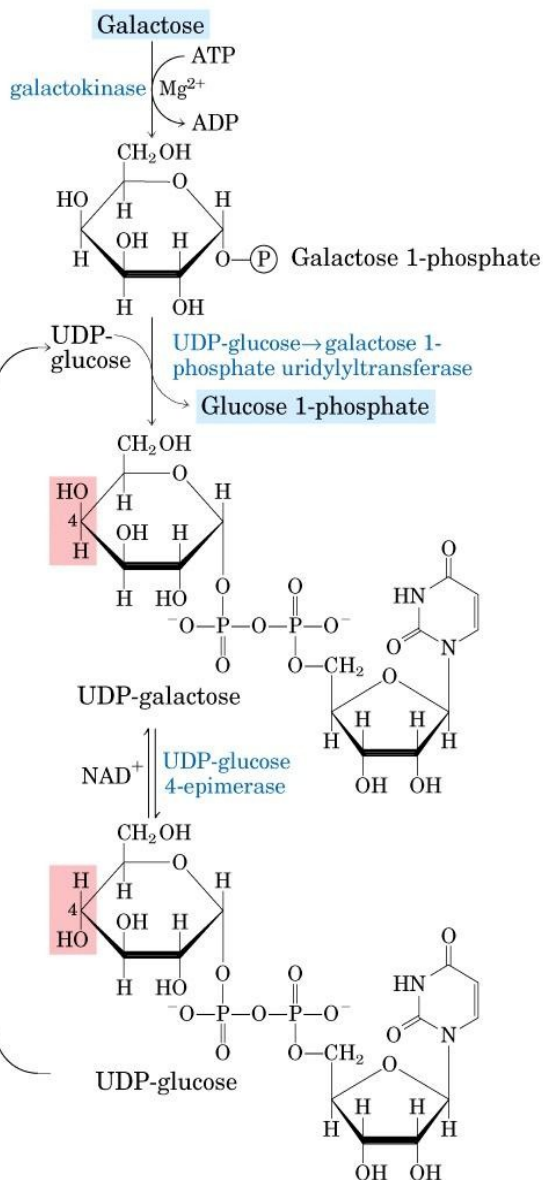
2.3 GALATTOSEMIA

La galattosemia è una rara malattia metabolica, trasmessa per via autosomica recessiva e caratterizzata da deficit degli enzimi che convertono il galattosio in glucosio; la conseguenza è il riscontro di elevati livelli di galattosio ematico.

Come già descritto, il lattosio è un disaccaride formato da glucosio e galattosio: il galattosio viene assorbito e rapidamente trasportato al fegato dove viene metabolizzato: inizialmente convertito in glucosio 1-fosfato, può essere trasformato in glucosio 6-fosfato (quindi ossidato a scopi energetici) oppure indirizzato verso la sintesi di glicogeno.

Figura 2.5 *Metabolismo del galattosio*

Fonte: www.sapientemente.blogspot.com



La conversione del galattosio in glucosio 1-fosfato avviene per merito di tre enzimi (figura 2.5 a lato), la cui specifica assenza dà origine a tre distinte forme di galattosemia:

- **Galattochinasi:** il galattosio viene fosforilato con ATP e diviene galattosio 1-fosfato.
- **Galattosio 1-fosfato uridil-transferasi (GALT):** il galattosio 1-fosfato viene scambiato con UDP-glucosio per produrre UDP-galattosio e glucosio 1-fosfato.
- **UDP-galattosio 4-epimerasi:** UDP-galattosio viene convertito in UDP-glucosio, che a sua volta può divenire substrato nella reazione precedente catalizzata dalla transferasi.

La galattosemia si distingue quindi in tre forme che sviluppano sintomi diversi:

1. *Galattosemia classica da difetto della glucosio 1-fosfato uridil-transferasi:* è la forma più comune. Si apprezza un aumento dei livelli di galattosio nel sangue e di galattosio 1-fosfato

nelle cellule. L'aumentata concentrazione intracellulare di galattosio 1-fosfato determina danni e sintomi a carico del sistema nervoso centrale, del fegato e dei reni, quali letargia, vomito, perdita di appetito, disidratazione, ritardo della crescita, anemia emolitica, ittero (pelle gialla, occhi gialli), irrequietezza, convulsioni (se non curato, il danno a livello del sistema nervoso centrale può provocare lesioni cerebrali con ritardi psicomotorio, fino al coma), sensibile aumento della dimensione del fegato, cirrosi epatica, disturbi della funzione renale, edemi, ascite, sviluppo della cataratta, insufficienza ovarica. I sintomi possono manifestarsi nei bambini sin dalle prime sedute di allattamento, o nella prima settimana. In assenza di trattamento la malattia evolve in forma letale nel giro di pochi giorni o mesi dovuto all'insufficienza renale ed epatica.

2. *Galattosemia da difetto della galattochinasi*: la frequenza è inferiore rispetto alla precedente. Si apprezza un aumento dei livelli di galattosio nel sangue e di galattitolo (tossico), che da esso deriva tramite una via metabolica alternativa. Il sintomo caratteristico è l'opacità del cristallino, mentre, dal momento che non si ha produzione ed accumulo intracellulare di galattosio 1-fosfato, sono risparmiati gli altri organi coinvolti nella galattosemia classica. Lo sviluppo psicomotorio è nella norma, ma sono possibili leggeri ritardi cognitivi e della crescita.

3. *Galattosemia da difetto di UDP-galattosio 4-epimerasi*: forma molto rara. Se il difetto è isolato, quindi la carenza enzimatica è limitata ai globuli rossi e ai leucociti, il decorso è perlopiù asintomatico o sfumato, e i disturbi neurologici sono molto rari. Se il difetto enzimatico è generalizzato, questa forma di galattosemia si manifesta con quadri clinici gravi ad esordio precoce, sovrapponibili a quelli tipici della galattosemia classica.

2.3.1 Trattamento dietetico

Il trattamento di questa malattia prevede l'eliminazione immediata di tutti gli alimenti contenenti lattosio o galattosio, compreso il latte materno, mantenendo una dieta priva di questo zucchero per tutta la vita.

I neonati sospettati di galattosemia di norma vengono trattati con alimenti per lattanti a base di proteine di soia isolate, che sono senza lattosio e galattosio libero, in base ai criteri stabiliti nella direttiva 2006/141/CE riguardante gli alimenti per lattanti e gli alimenti di proseguimento, o una formula elementare priva sia di lattosio che di galattosio.

La formula a base di soia contiene piccole quantità di galattosio legato (circa 1,4 mg/dL).

Per il deficit di UDP-galattosio 4-epimerasi il trattamento deve comprendere un minimo apporto di galattosio per garantire la produzione di UDP-galattosio, metabolita inserito in diversi processi metabolici (pari almeno a 1,5 g al giorno).

Alimentazione complementare è stata introdotta all'età appropriata negli infanti affetti da galattosemia, sotto l'attenta prevenzione di alimenti lattiero-caseari o alimenti contenenti lattosio come ingrediente. Frutta e verdura con piccole quantità di galattosio libero o galattosio legato tramite legame beta-glicosidico, possono essere assunte senza restrizioni. Anche il galattosio legato con legame alfa-glicosidico presente nei legumi non deve destare preoccupazione. L'assunzione di galattosio su una rigorosa dieta priva di lattosio è stata stimata essere di 10 a 50 mg al giorno.

Negli ultimi anni, è stato osservato che una minor restrizione di galattosio nella dieta può essere senza danno in pazienti eterozigoti a partire dall'età di circa tre anni (Bosch, 2006; Bosch et al., 2004).

Nonostante ciò, è comunque possibile la comparsa di complicanze a lungo termine, quali scarsa crescita, ridotto QI, disturbi del linguaggio, deficit mentale, disturbi neurologici.

2.3.2 Soglia di lattosio per individui affetti da galattosemia

Come precedentemente descritto per l'intolleranza al lattosio, nel documento emanato nel 2010, l'EFSA si pronuncia anche sui valori di soglia di lattosio per i soggetti affetti da galattosemia.

Contrariamente ai soggetti con intolleranza al lattosio, i pazienti con disturbi del metabolismo del galattosio devono osservare sia il lattosio che il galattosio contenuto negli alimenti.

C'è una differenza quantitativa della quantità di lattosio tollerato dai soggetti intolleranti e dai soggetti di galattosemia: la riduzione di lattosio può essere sufficiente ad evitare i sintomi dell'intolleranza, mentre la totale eliminazione del lattosio è richiesta per le persone affette da galattosemia.

I prodotti lattiero-caseari in cui il contenuto di lattosio è ridotto mediante idrolisi enzimatica, contengono quantità equivalenti di galattosio e glucosio, che sommate corrispondono all'importo originario di lattosio, e sono pertanto non adatti per i pazienti di galattosemia.

Fonti di galattosio si trovano principalmente nel latte e nei suoi derivati (il latte vaccino contiene da 4.5 a 5.5 g di lattosio/100 ml, quindi 2.3g di galattosio/100 ml). Molta frutta, verdura e cibi fermentati contengono galattosio (yogurt 900-1600 mg, formaggio cheddar

236-440 mg, mirtillo 26 ± 8,0 mg, melone 27 ± 2,0 mg, ananas 19 ± 3,0 mg/100 g di peso fresco).

L'assunzione di galattosio nelle persone sane varia tra i 3 e i 14 g al giorno (Forges et al, 2006; Gropper et al, 2000).

Non è noto precisamente a quale dose di galattosio il livello di galattosio-1-fosfato dei globuli rossi inizi a salire. In alcuni neonati 100 mg di lattosio al giorno hanno sviluppato ittero (colorazione gialla della pelle) e ritardo di crescita (Gitzelmann, 1995; Kalderon et al, 1992).

Per i pazienti con grave galattosemia sono stati suggeriti alimenti contenenti meno di 5 mg di galattosio/100 g, limitare quelli con un contenuto di galattosio da 5 a <20 mg/100 g ed eliminare tutti gli alimenti con un contenuto maggiore di 20 mg di galattosio/100 g (Gropper et al., 2000).

Gli esperti ritengono che il criterio esistente di ≤ 10 mg lattosio/100 kcal per l'etichettatura delle formule per lattanti e di proseguimento, come le formule “assenza di lattosio”, possono essere utilizzate in piena sicurezza nel trattamento dietetico di individui di tutte le tre forme di galattosemia. Contrariamente, il latte e le bevande in cui il lattosio è solamente idrolizzato enzimaticamente in glucosio e galattosio, senza la rimozione di quest'ultimo, non sono adatti ai pazienti, indipendentemente dal contenuto di lattosio residuo (EFSA, 2010).

3. PRODOTTI ALTERNATIVI E TECNOLOGIE DI PRODUZIONE: IL LATTE DELATTOSATO

Un crescente numero di prodotti alternativi sono disponibili nel mercato mondiale per soddisfare le esigenze delle persone che riscontrano problemi a digerire il latte vaccino, tra i quali, un'alternativa del latte vaccino stesso, è il latte delattosato, ovvero un latte sottoposto a un processo tecnologico che riduce la quantità di lattosio in esso presente, rendendolo adatto al consumo per gli individui intolleranti al lattosio.

La produzione dei prodotti *lactose-free* è conosciuta fin dal tardo XX secolo, e da allora sempre nuove tecnologie di produzione sono state studiate per andare incontro a questo mercato in continua crescita.

Secondo Julian Mellentin, autore di un rapporto del New-Nutrition Business del 2012, il mercato dei prodotti lattiero-caseari privi di lattosio è raddoppiato negli ultimi cinque anni, con una crescita pari al 100% rispetto ai livelli del 2007. Il mercato Europeo rappresenta la maggior parte di questa crescita, triplicando le sue dimensioni, fino a \$400 milioni (€302 milioni) nel 2011. In Europa, si prospetta che le vendite potranno raddoppiare tra il 2012 e il 2016 fino a \$700milioni, superando il mercato statunitense.

Mellentin, sostiene che la crescita del mercato lattiero-caseario senza lattosio è in aumento grazie a due fattori: l'aumento dei casi di auto-diagnosi di intolleranza al lattosio e il miglioramento dei processi tecnologici. La tecnologia per la produzione del latte delattosato esisteva già, ma i prodotti erano costosi e il sapore non era buono come il latte tradizionale, per questo rimaneva un mercato di nicchia. Con la ricerca, si sono sviluppate delle nuove tecniche di processo grazie alle quali è possibile produrre un latte privo di lattosio che mantiene il vero sapore del latte normale.

Vediamo ora più in dettaglio la tecnologia di produzione del latte delattosato, il quale poi può venire utilizzato per la produzione di formaggi, yogurt, burro, creme e altri prodotti privi di lattosio.

3.1 Processo tradizionale: l'idrolisi del lattosio con β -galattosidasi solubile

Source	Microorganism (s)
Bacteria	<i>Alicyclobacillus acidocaldarius</i> subsp. <i>rittmannii</i>
	<i>Arthrobacter</i> sp.
	<i>Bacillus acidocaldarius</i> , <i>B. circulans</i> , <i>B. coagulans</i> , <i>B. subtilis</i> , <i>B. megaterum</i> , <i>B. stearothermophilus</i>
	<i>Bacterioides polypragmatus</i>
	<i>Bifidobacterium bifidum</i> , <i>B. infantis</i>
	<i>Clostridium acetobutylicum</i> , <i>C. thermosulfurogens</i>
	<i>Corynebacterium murisepticum</i>
	<i>Enterobacter agglomerans</i> , <i>E. cloaceae</i>
	<i>Escherichia coli</i>
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
	<i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>L. bulgaricus</i> , <i>L. helveticus</i> , <i>L. kefiranoformis</i> , <i>L. lactis</i> , <i>L. sporogenes</i> , <i>L. thermophilus</i> , <i>L. delbrueckii</i>
	<i>Leuconostoc citrovorum</i>
	<i>Pediococcus acidilacti</i> , <i>P. pento</i>
	<i>Propionibacterium shermanii</i>
	<i>Pseudomonas fluorescens</i>
	<i>Pseudoalteromonas haloplanktis</i>
	<i>Streptococcus cremoris</i> , <i>S. lactis</i> , <i>S. thermophilus</i>
	<i>Sulfolobus solfatarius</i>
	<i>Thermoanaerobacter</i> sp.
	<i>Thermus rubus</i> , <i>T. aquaticus</i>
<i>Trichoderma reesei</i>	
<i>Vibrio cholera</i>	
<i>Xanthomonas campestris</i>	
Fungi	<i>Alternaria alternate</i> , <i>A. palmi</i>
	<i>Aspergillus foetidus</i> , <i>A. fonsecaeus</i> , <i>A. fonsecaeus</i> , <i>A. carbonarius</i> , <i>A. oryzae</i>
	<i>Aureobasidium pullulans</i>
	<i>Curvularia inaequalis</i>
	<i>Fusarium moniliforme</i> , <i>F. oxysporum</i>
	<i>Mucor meihei</i> , <i>M. pusillus</i>
	<i>Neurospora crassa</i>
	<i>Penicillium canescens</i> , <i>P. chrysogenum</i> , <i>P. expansum</i>
	<i>Saccharopolyspora rectivirgula</i>
	<i>Scopulariopsis</i> sp.
<i>Streptomyces violaceus</i>	
Yeast	<i>Bullera singularis</i>
	<i>Candida pseudotropicalis</i>
	<i>Saccharomyces anamensis</i> , <i>S. lactis</i> , <i>S. fragilis</i>
	<i>Kluyveromyces bulgaricus</i> , <i>K. fragilis</i> , <i>K. lactis</i> , <i>K. marxianus</i>

La tradizionale tecnologia di produzione prevede l'aggiunta nel latte dell'enzima β -galattosidasi per idrolizzare il lattosio in glucosio e galattosio.

L'enzima lattasi può essere isolato da piante, animali, lieviti, batteri e funghi, ma gli enzimi di piante e animali hanno poco valore commerciale. Diverse sono, invece, le fonti microbiche delle β -galattosidasi, che possono essere enzimi batterici, enzimi fungini, oppure derivati dai lieviti, come si può vedere nella figura 3.1.

- Enzimi batterici: la lattasi può essere ottenuta da un gran numero di batteri. L'enzima derivato da *Escherichia coli* è stato utilizzato come modello per la comprensione del meccanismo dell'azione catalitica della β -galattosidasi, ma non è considerato adatto per l'uso negli alimenti a causa dei problemi di tossicità associati con i coliformi, quindi non utilizzato a scopo alimentare.

Figura 3.1 *Microrganismi fonte di β -galattosidasi*
Fonte: Parmjit S. Panesar et al., 2010

- La β -galattosidasi può essere isolata da batteri termofili, come *Thermoanaerobacter*, oppure da *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus*, *Streptococcus thermophilus*, *Bacillus stearothermophilus* e molti altri.
 - Enzimi fungini: sono molto utilizzati per l'ampio intervallo di pH (2,5-5,4) nel quale possono lavorare, che li rende adatti per la lavorazione del siero. Le temperature ottimali per questi enzimi sono elevate e possono essere utilizzati fino a 50 °C. Diverse tecniche di purificazione vengono utilizzate per estrarre la β -galattosidasi dai funghi, tra i quali i più utilizzati sono *Aspergillus oryzae*, *Aspergillus niger*, *Fusarium oxysporum*, *Aspergillus japonicus*, *Talaromyces thermophilus*.
 - Enzimi di lieviti: il lievito è considerato una fonte importante di β -galattosidasi dal punto di vista industriale, perchè l'enzima lavora a pH neutro, adatto quindi al latte.
- In commercio (figura 3.2) le β -galattosidasi più diffuse sono Lactozym e Maxilact, le quali derivano rispettivamente da *Kluyveromyces lactis* e *Kluyveromyces fragilis*, sono le lattasi commerciali più utilizzate nell'industria alimentare (Saavedra e Perman, 1989).

Figura 3.2 β -galattosidasi commerciali.

Fonte	Nome commerciale	Venditore	pH optimum	Temp. optimum (°C)	Stabilità a 55°C
<i>K. lactis</i>	Lactozyme	Novozymes	6,5-7,0	37-45	molto poca
	Maxilact	DSM	6,0-7,0	37-45	/
<i>K. fragilis</i>	GODO YNL	GODO-Shusel	6,5-7,0	37-45	molto poca
<i>A. oryzae</i>	Acidolact	Enzyme Solution	4,5-5,0	50-55	buona
<i>A. niger</i>	/	/	3,0-4,0	55-60	molto buona
<i>E. coli</i>	/	/	7,2	40	poca
<i>B. circulans</i>	/	/	6,0-7,0	60	favorevole
<i>B. subtilis</i>	/	/	6,5-7,0	50-55	favorevole
<i>B. stearothermophilus</i>	/	/	5,8-6,4	65	eccellente
<i>L. acidophilus</i>	/	/	6,2-6,6	55-60	eccellente
<i>S. thermophilus</i>	/	/	7,1	55-60	favorevole
<i>Bifidobacterium spp.</i>	/	DSM	7,5	39	/

Fonte: Novozymes North America Inc., 2011.

Le β -galattosidasi solubili sono monouso, vengono introdotte nel latte prima o dopo il trattamento termico, e per il loro utilizzo devono essere presi in considerazione diversi fattori, come il pH, la temperatura massima, il tempo di contatto, l'attività enzimatica e i costi. Una

riduzione dei costi può essere ottenuta ad esempio aggiungendo la lattasi al latte sterile UHT a temperatura ambiente: l'enzima in questo modo funziona lentamente durante le prime fasi della shelf-life del prodotto, e in questo modo la lattasi necessaria per l'idrolisi del latte sterile è solo l'1% di quella necessaria per idrolizzare il latte non sterile.

Un aspetto positivo dell'aggiunta della lattasi dopo il trattamento termico, è che evita il verificarsi della reazione di Maillard, che si sviluppa durante l'idrolisi coinvolgendo il glucosio e il galattosio, determinando un colore giallognolo e un sapore di cotto.

Un altro aspetto, in riferimento al gusto, è che idrolizzando il lattosio, il glucosio prodotto ha un maggior potere dolcificante rispetto al lattosio, quindi aumenta la dolcezza del prodotto: per questo

è consigliato limitare l'idrolisi al 80-90% al fine di evitare un eccesso di dolcezza del prodotto (Harju, Kallioinen e Tossavainen, 2012).

Un ultimo aspetto da tenere in considerazione è che quando il lattosio viene idrolizzato, viene scisso in glucosio e galattosio in parti uguali, la cui somma è la concentrazione del lattosio iniziale, quindi non è adatto agli individui affetti da galattosemia in quando la quantità di galattosio presente è alta.

Per questi motivi nel corso degli anni, nuove tecniche alternative e miglioramenti tecnologici sono stati sviluppati per ottenere un latte idrolizzato con le stesse caratteristiche organolettiche del latte tradizionale.

A lato è rappresentato il flow-sheet del processo di produzione tradizionale del latte delattosato, che coinvolge il trattamento del latte con l'enzima lattasi, seguito dalla refrigerazione e il mantenimento della refrigerazione per un determinato periodo di tempo, prima di essere trattato termicamente.



Figura 3.3 *Processo tradizionale del latte delattosato. Fonte: Novozymes North America Inc., 2011.*

Il processo UHT rappresentato qui a lato, prevede l'utilizzo di β -galattosidasi non sterile, la quale viene filtrata per renderla sterile e poi aggiunta al latte già trattato termicamente, in modo asettico e a temperatura ambiente.

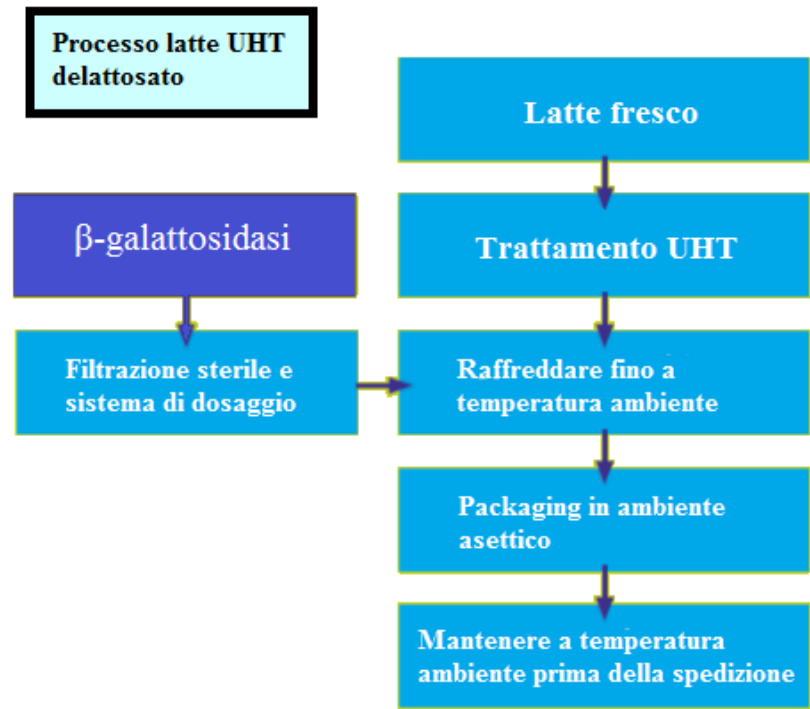


Figura 3.4 Schema di processo del latte delattosato UHT con una lattasi non-sterile.
Fonte: Novozymes North America Inc., 2011.

3.2 Processi alternativi per la produzione di latte delattosato

3.2.1 L'idrolisi acida

L'idrolisi acida è un processo che può essere utilizzato per rimuovere il lattosio da latte o dal siero privo di proteine. Il pH può essere regolato mediante l'aggiunta diretta di acido (pH 1,2) e successivo riscaldamento ad una temperatura di 150 °C. Il prodotto idrolizzato è marrone e richiede una successiva neutralizzazione, demineralizzazione e decolorazione prima dell'uso. Questo processo non è adatto ad essere usato per fini commerciali, e ha alti costi di fase e di smaltimento (Harju, Kallioinen e Tossavainen, 2012).

3.2.2 Idrolisi con β -galattosidasi immobilizzato

Sebbene la maggior parte delle industrie utilizzano ancora l'enzima libero (solubile), l'immobilizzazione della lattasi è di grande importanza dal punto di vista economico in quanto rende riutilizzabile l'enzima, e inoltre può funzionare in un sistema continuo, permettendo l'idrolisi del latte in larga scala. Le β -galattosidasi utilizzate sono le stesse prima descritte, le quali subiscono un processo di immobilizzazione con vari metodi, come l'adsorbimento fisico, i legami covalenti, l'intrappolamento e la microincapsulazione. Alcuni materiali, sia naturali

(ad esempio alginato o chitosano) che artificiali (polistirolo), possono essere utilizzati nei sistemi immobilizzati (Qayyum, 2010).

Le β -galattosidasi immobilizzate possono essere utilizzate in diversi modi per idrolizzare il lattosio nel latte, nel siero di latte e nel siero permeato. La scelta della tecnologia di processo dipende dalla natura del substrato, dalle caratteristiche dell'enzima e dai costi di produzione.

La caratteristica primaria che determina la scelta e l'applicazione di un dato enzima è l'intervallo di pH in cui opera: gli enzimi fungini operano a pH acido (pH 3,5-5,5) e sono adatti alla lavorazione del siero di latte acido e siero permeato, mentre enzimi di lieviti e batteri operano a pH neutri e sono adatti per latte e siero di latte dolce.

Immobilizzando la lattasi, questa può essere riutilizzata: la sua vita utile è di diverse migliaia di ore, e ciò permette di ridurre notevolmente i costi rispetto a quelli dei sistemi solubili.

Tuttavia, utilizzando questi enzimi ci sono diverse difficoltà da superare:

- il pH neutro del latte favorisce la crescita microbica (tranne a basse o alte temperature), vengono perciò utilizzati sistemi di ricircolo che utilizzano raggi UV per prevenire la crescita microbica;
- le proteine del latte tendono ad assorbire sulla superficie l'enzima immobilizzato e sporcano il reattore;
- le lattasi con un pH ottimale neutro, non sono molto stabili quando vengono immobilizzate usando adsorbimento o legame covalente (Harju, Kallioinen e Tossavainen, 2012).

L'immobilizzazione dell'enzima riduce la sua attività ma ne aumenta la stabilità termica. Il Lactozym, l'enzima disponibile in commercio ottenuto da *K. fragilis*, è stato immobilizzato in perline di cellulosa e utilizzato per l'idrolisi del lattosio nel siero ottenendo un 90% di conversione, e nel latte, con un 60% di conversione, in 5 ore. L'enzima poi potrebbe essere riutilizzato tre volte senza alcun cambiamento nelle prestazioni (I. Roy and M. N. Gupta, 2003).

Forme immobilizzate di lattasi ottenute da *Thermus* sp. provocano idrolisi con resa superiore al 99%: queste forme possono essere usate anche nell'idrolisi totale di lattosio nel latte o nel siero anche a 70 °C (B. C. CH. Pessela, C. Mateo, M. Fuentes et al., 2003).

L'intrappolamento della lattasi in liposomi ha mostrato una stabilità termica superiore a vari livelli di temperatura. Inoltre, anche la stabilità proteolitica della lattasi è migliorata dalla sua incapsulazione nei liposomi (J. M. Rodriguez-Nogales and A. Delgadill, 2005).

La prima società per l'idrolisi commerciale di lattosio ad utilizzare la lattasi immobilizzata era la Centrale del Latte di Milano, utilizzando la tecnologia SNAM Progetti: il processo

utilizzava una lattasi immobilizzata da un *Saccharomyces* (*Kluyveromyces lactis*), intrappolata nelle fibre di cellulosa triacetata.

3.2.3 Estratti cellulari di lattobacilli

Il batterio lattico *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus*, ceppo ATCC 11842, selezionato come produttore particolarmente efficace di lattasi, è stato utilizzato per la produzione di un preparato di β -galattosidasi grezzo, coltivando il ceppo in coltura, proprio come nel caso di una coltura starter tradizionale per la produzione di formaggio.

L'estratto cellulare grezzo è stato utilizzato per idrolizzare parzialmente il latte (60%) e il risultato è stato economicamente fattibile. Un altro studio però, ha riscontrato che l'utilizzo di estratti cellulari grezzi ha aumentato l'intensità di off-flavour del 2% nel latte e quindi il loro utilizzo dev'essere circoscritto ai prodotti nei quali questo sapore non è dannoso, come nello yogurt o in prodotti fermentati simili.

Gli estratti cellulari grezzi possono anche agire aumentando la fermentazione, dovuto alla presenza di attività proteolitica contaminante (Harju, Kallioinen, & Tossavainen, 2012).

3.2.4 Metodi di separazione cromatografici

La separazione cromatografica permette di separare in modo specifico il lattosio dal latte con la possibilità di conservare le proteine e i minerali del latte. In questo processo la resina carica viene utilizzata per separare il lattosio dalle proteine e dagli altri ioni carichi nel latte (Shakeel-Ur-Rehman, 2009).

La cromatografia era già utilizzata nell'industria saccarifera per migliorare la resa in zucchero prodotto, e nel 1980 la Valio, azienda leader del settore lattiero-casearia finlandese, tra le prime a sviluppare e brevettare processi di idrolisi del latte, ha dimostrato come il processo di cromatografia era adatto anche alla separazione del lattosio dal latte scremato. Questa via di separazione del lattosio dal latte scremato era nuova nella tecnologia di separazione. Questo processo, protetto da brevetto, permise di produrre latte scremato senza lattosio con lo stesso sapore del latte ordinario. Nella versione finale di questo processo, il latte subisce due processi: durante il flusso principale il lattosio viene rimosso con la cromatografia, mentre il tradizionale processo di idrolisi enzimatica viene effettuato nel flusso successivo. Combinando il risultato dei due flussi si crea un prodotto finale con la naturale dolcezza del latte comune.

Tuttavia, il processo cromatografico impiega molto tempo e prevede l'utilizzo di attrezzature costose.

3.2.5 Filtrazione a membrana

La filtrazione a membrana è un processo che separa un liquido in due flussi, tramite una membrana semi-permeabile. I due flussi vengono denominati retentato e permeato. Utilizzando membrane con dimensioni dei pori differenti, è possibile separare specifici componenti del latte e del siero. In base all'applicazione in questione, gli specifici componenti vengono concentrati oppure rimossi/ ridotti.

Nel processo di produzione del latte delattosato vengono utilizzate tecniche di ultrafiltrazione (UF), nanofiltrazione (NF) e osmosi inversa (OI) per ridurre il lattosio nel latte senza modificare le sue caratteristiche fisiche e chimiche (figura 3.5).

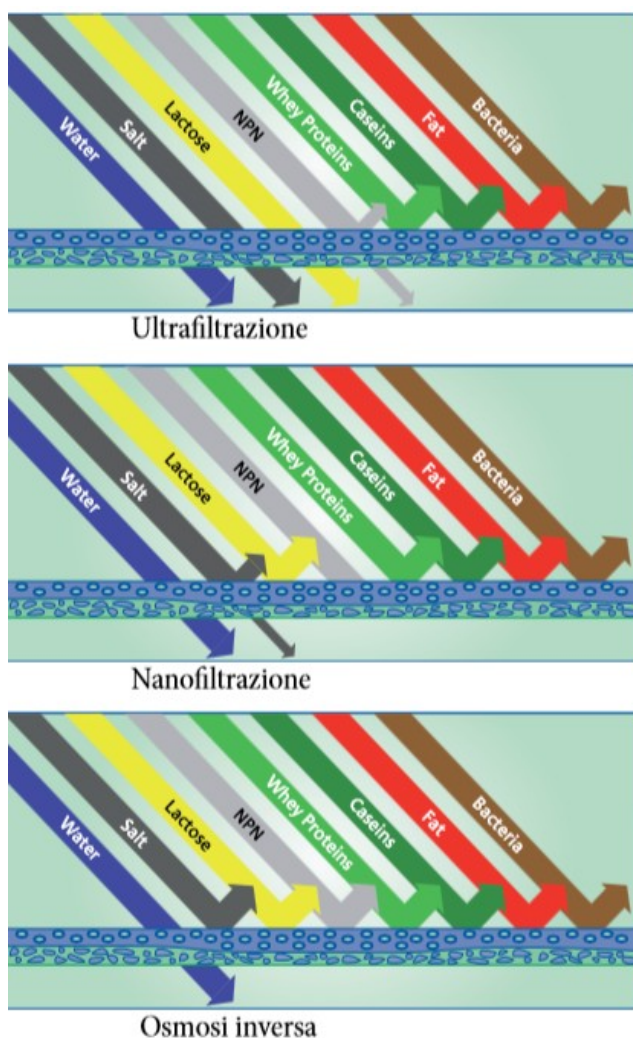


Figura 3.5 Le tre tecnologie di filtrazione a membrana utilizzate per la rimozione del lattosio.

Fonte: GEA Process Engineering.

Le membrane UF trattengono tutto il grasso, quasi tutte le proteine, i grassi solubili, le vitamine legate alle proteine, il 20-40% dei composti azotati non proteici e fino al 10% di

lattosio e altri ioni minerali attaccati alle proteine (calcio, magnesio, fosfato e citrato). Gli amminoacidi e l'urea, invece, sono persi attraverso la membrana (Shakeel-Ur-Rehman, 2009). La tecnologia di produzione brevettata che utilizza la filtrazione a membrana permette di ottenere un prodotto finale con concentrazione di lattosio $\leq 0,01\%$, prevede una filtrazione a membrana in 3 step seguito da una miscelazione:

- 1) il primo step prevede l'ultrafiltrazione (UF) del latte con l'ottenimento di un primo permeato e un primo ritentato;
- 2) il secondo step consiste nella nanofiltrazione (NF) del permeato UF per ottenere un secondo permeato e un secondo ritentato;
- 3) nel terzo step si ha la miscelazione del primo ritentato con il secondo permeato;
- 4) ed infine nell'ultimo step si aggiunge alla miscela ottenuta la β -galattosidasi che idrolizza il lattosio rimasto in glucosio e galattosio (figura 3.6).

In questo modo, si ottiene un latte senza lattosio, senza aggiunta di acqua, che mantiene le caratteristiche organolettiche del latte originale (Hans Henrik Holst, Karsten Lauritzen, 2009).

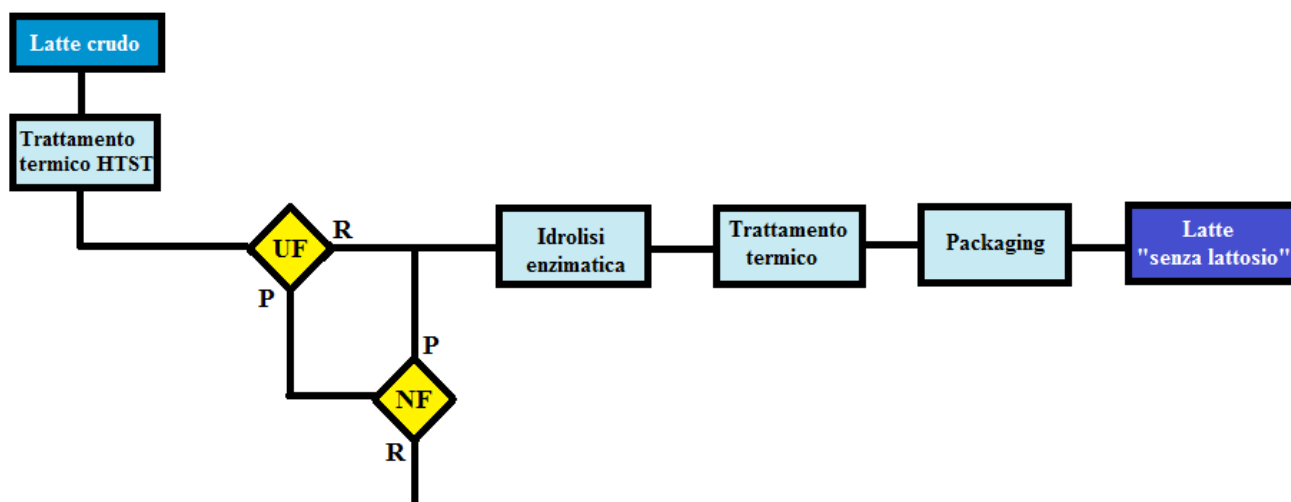


Figura 3.6 *Processo di produzione del latte "senza lattosio" mediante filtrazione a membrana.*

3.3 I benefici tecnologici e nutrizionali dei prodotti idrolizzati

Il latte idrolizzato è utilizzato per creare una vasta gamma di prodotti lattiero-caseari con un contenuto basso o assente di lattosio: formaggi freschi, burro, yogurt, latti fermentati, creme, budini, gelati, prodotti aromatizzanti, ecc. L'utilizzo dell'idrolisi enzimatica del latte non permette solo lo sviluppo di prodotti per individui intolleranti, ma determina anche alcuni benefici ai prodotti dal punto di vista tecnologico: l'idrolisi del lattosio impedisce la cristallizzazione dello stesso nei prodotti congelati e condensati; l'uso del latte idrolizzato nei formaggi e negli yogurt accelera il processo di acidificazione, perchè di solito l'idrolisi del lattosio è normalmente il fattore limitante del processo, ma in questo modo si riduce il tempo in quanto è già idrolizzato, accelerando lo sviluppo della struttura e del sapore nei formaggi. Anche la qualità del latte congelato e del ghiaccio migliora significativamente grazie all'idrolisi enzimatica che previene la cristallizzazione e riduce la sabbiosità. Tali caratteristiche sono riportate nella tabella 3.1 sottostante.

Tabella 3.1 *Benefici tecnologici dei prodotti ottenuti da latte idrolizzato.*

Prodotto	Base del beneficio
Latte congelato	<ul style="list-style-type: none"> ★ l'idrolisi del lattosio e il corrispondente aumento in solubilità consente lo stoccaggio del latte concentrato congelato. Ciò è dovuto alla prevenzione della cristallizzazione del lattosio e della conseguente coagulazione delle caseine.
Latte condensato zuccherato / dulce de leche	<ul style="list-style-type: none"> ★ Aumento della solubilità dei prodotti idrolizzati impedisce la cristallizzazione del lattosio mantenendo così la scorrevolezza in bocca e un migliore aspetto.
Formaggio	<ul style="list-style-type: none"> ★ le colture starter crescono più velocemente, riducendo il tempo; ★ la maturazione di alcuni tipi di formaggio è accelerata; ★ si può produrre lattosio-idrolizzato di siero di latte.
Gelato	<ul style="list-style-type: none"> ★ Aumento della solubilità dei prodotti di idrolisi previene la cristallizzazione del lattosio e la sensazione sabbiosa in bocca;

Yogurt	<ul style="list-style-type: none"> ★ l'aumento della dolcezza consente la riduzione di zuccheri aggiunti nella formulazione del gelato.
Prodotti caseari aromatizzanti	<ul style="list-style-type: none"> ★ Gli zuccheri più facilmente fermentabili riducono il tempo necessario per la fermentazione lattica; ★ la maggior dolcezza consente di abbassare la quantità di zucchero aggiunto. ★ Aumento della dolcezza permette la riduzione del saccarosio; ★ il 90 % di idrolisi equivale al 0,9 % di saccarosio; ★ si ha la riduzione del 20-40 % di saccarosio, senza cambiamento di sapore, con il 70-90% di idrolisi.

Fonte: Novozymes North America Inc., 2011

Dal punto di vista nutrizionale, diversi studi hanno dimostrato come non vi sia differenza tra latticini convenzionali e prodotti lattiero-caseari ottenuti dal latte idrolizzato, se non per il contenuto di lattosio. Anzi, i prodotti ottenuti dall'idrolisi enzimatica del lattosio, presentano dei composti che hanno un ruolo benefico sulla crescita della flora microbica intestinale: i **galatto-oligosaccaridi (GOS)**.

I galatto-oligosaccaridi sono dei prebiotici che, non essendo metabolizzati dall'organismo, giungono fino all'intestino crasso dove promuovono la crescita di Bifidobatteri e Lattobacilli migliorando la salute dell'individuo attraverso il miglioramento dell'assorbimento dei minerali, l'inibizione degli agenti patogeni e la modulazione del sistema immunitario (Rodriguez-Colinas et al., 2013).

Oltre all'idrolisi del lattosio, le β -galattosidasi commerciali ottenute da *Bacillus circulans*, *Kluyveromyces lactis* e *Aspergillus oryzae*, sono in grado di catalizzare una reazione di transglicosilazione durante il trattamento termico a 4 e 40°C. La massima concentrazione di GOS si ottiene con l'idrolisi del lattosio di circa il 40-50% con le β -galattosidasi di *B. circulans* e *A. oryzae*, e del 95% con la lattasi di *K. lactis*.

Con l'utilizzo di un dosaggio enzimatico di 0,1% (v/v), la massima concentrazione di GOS con lattasi di *K. lactis* è stata raggiunta in 1 e 5 ore rispettivamente a 40°C e 4°C. Con questo enzima è stato possibile ottenere un latte con 7,0g/L di GOS (gli oligosaccaridi del latte materno, gli HMO, hanno una concentrazione compresa tra 5-15g/L) e con basso contenuto di

lattosio residuo, pari a 2,1g/L rispetto ai 44-46g/L nel campione di latte iniziale (Rodriguez-Colinas et al., 2013).

I maggiori galatto-oligosaccaridi prodotti sono:

– *6-galattobiosio* [Gal- β (1→6)-Gal]

– *Allolattosio* [Gal- β (1→6)-Glc]

– *6'-O- β -galattosil-lattosio* [Gal- β (1→6)-Gal- β (1→4)-Glc].

Uno studio condotto da Ruiz-Matute et al. (2012) ha evidenziato che la formazione dei GOS raggiunge il massimo 10.000mg/L (20% dei carboidrati totali) quando il 75-90% del lattosio è idrolizzato, mentre diminuisce gradualmente a valori inferiori a 5.000mg/L quando oltre il 99% del lattosio è idrolizzato. Secondo i loro dati, il latte con un contenuto di GOS pari a 7.800mg/L può essere ottenuto quando il contenuto del lattosio residuo è pari al 2% dei carboidrati totali. Questo contenuto di galatto-oligosaccaridi può essere sufficiente per esercitare l'effetto benefico prima descritto, ma, oltre che come prebiotici, possono anche essere utilizzati come addensante alimentare, agenti di rivestimento, regolatori del punto di congelamento, sostanza umidificante (Isaac N., A. Ashie, 2011).

4. LATTI ALTERNATIVI PER INDIVIDUI ALLERGICI

Per risolvere il problema dell'allergia alle proteine del latte vaccino (APLV), il mercato offre una vasta gamma di prodotti alternativi per sostituire il latte vaccino dalla dieta dei neonati che presentano questa allergia. Questi prodotti sono vari: si va dalle formule a base di proteine vegetali (soia, riso, avena, mandorla, ecc), alle formule di idrolisati proteici più o meno spinti, all'utilizzo del latte di altre specie di animali.

Le possibili soluzioni, quindi, possono essere riassunte in:

- 1) Idrolisi parziale delle proteine del latte vaccino
- 2) Latti vegetali
- 3) Latte elementare o semielementare
- 4) Latte di specie diverse.

4.1 Idrolisi parziale delle proteine del latte vaccino

Per capire il trattamento che sta alla base di questo prodotto, si deve riprendere il concetto di antigene alimentare: tutte le proteine con alto peso molecolare di 5.000-10.000 Dalton sono potenziali antigeni alimentari. Tutte le altre proteine con un peso molecolare inferiore a 5.000 Dalton, non possono essere considerate allergeni, perché la loro catena peptidica è troppo corta. Quindi, l'obiettivo delle formule a base di proteine idrolizzate del latte è quello di “rompere” le proteine in piccoli frammenti a basso peso molecolare, in modo da rendere più digeribile il latte.

Per idrolizzare le proteine, si possono utilizzare:

- Enzimi proteolitici;
- Ultrafiltrazione: che trattiene i frammenti ad alto peso molecolare);
- Idrolisi enzimatica spinta: la soluzione migliore poiché riduce le proteine a frammenti di 1500 Dalton (unità di massa atomica).

I prodotti ottenuti dall'idrolisi delle proteine si distinguono in **latte ipoallergenico** (latte H.A) e **idrolisati** o **latte ad idrolisi spinta (EHFs)**.

Nel latte ipoallergenico i protidi vaccini vengono frammentati in polipeptidi più piccoli, per diminuire la possibilità di una reazione allergica alle proteine del latte. Le molecole proteiche

mantengono tuttavia dimensioni tali da poter scatenare allergia in un bambino che ha già manifestato questo genere di disturbo. Il latte ipoallergenico viene quindi utilizzato a scopo preventivo, ad esempio se uno od entrambi i genitori sono allergici al latte. I neonati che hanno già manifestato segni di allergia vengono invece alimentati con gli idrolisati, che si differenziano dal latte ipoallergenico poiché le proteine sono state scisse in frammenti molto più piccoli, di 1500 Dalton, cioè in frammenti proteici incapaci di dare reazioni in vitro ed in vivo. Sono adeguati dal punto di vista nutrizionale, hanno una buona efficacia (circa nel 90% dei casi) ma purtroppo una scarsa palatabilità ed un elevato costo. Esistono tuttavia bambini allergici anche a queste formulazioni.

4.2 Latti vegetali

Il latte vegetale è un termine generico utilizzato per le bevande simili al latte che provengono dalle piante. Il mercato di queste bevande trova sempre più riscontro in quando utilizzati come sostituti al latte vaccino da soggetti intolleranti o allergici, ma anche da persone che seguono una dieta vegetariana o vegana.

I latti vegetali possono derivare da cereali (avena, grano, orzo, riso), da legumi (lupini, piselli, arachidi, soia), da noci (mandorla, cocco, nocciola) e da semi (canapa, quinoa), ma il più diffuso è il latte di soia, legalmente denominata come “bevanda a base di soia”, in quando presenta un alto contenuto di proteine ad altissimo valore nutrizionale, che approfondiremo nel paragrafo 4.2.1.

Altri latti vegetali diffusi nel mercato occidentale sono il latte di riso, di avena e di mandorle.

–*latte di soia*: tra i diversi latti vegetali, questo tipo di latte è il meno calorico e il più ricco in proteine. Il contenuto in grassi è inferiore a quello del latte intero, ma leggermente superiore a quello del latte vaccino parzialmente scremato. Questi grassi sono principalmente rappresentati dai grassi polinsaturi, tra i quali gli omega-3; mentre i grassi saturi sono decisamente inferiori. È un tipo di latte ricco in ferro e fosforo, ma scarso è il contenuto in Vitamina B12 e Calcio, proprio in commercio lo si trova addizionato di questi minerali e vitamine. Fibre e vitamine (E) sono anch’essi presenti.

–*latte di riso*: è il latte vegetale più ricco in zucchero semplici, e possiede un minor contenuto proteico e lipidico, prevalentemente rappresentato da grassi polinsaturi; ma contiene anch’esso vitamine (A, B, D), fibre e minerali. Per la sua alta digeribilità, è adatto per coloro che soffrono di infiammazioni che interessano l’apparato digerente (colite, morbo di Crohn).

–latte di avena: utile soprattutto per chi ha problemi di colesterolo, il latte di avena è caratterizzato da un basso valore calorico, proteico e lipidico (prevalentemente polinsaturi); ma è ricco in zuccheri semplici e buono è il contenuto in fibre, vitamina E e acido folico.

–latte di mandorle: è il latte vegetale più delizioso grazie al suo gusto dolce. Fornisce un più alto apporto calorico rispetto agli altri tipi di latte elencati. Possiede un contenuto in grassi un po' più alto rispetto al latte vaccino parzialmente scremato; ma comunque anche per questo latte, sono principalmente presenti grassi polinsaturi. È ricco in minerali, in particolare magnesio, fibre e vitamine (B1,B2, E).

Le differenze appena elencate, le possiamo valutare meglio nella tabella 4.1, dove la composizione dei quattro latti vegetali viene confrontata con quella del latte vaccino intero e del latte vaccino parzialmente scremato.

Tabella 4.1 *Differenze di composizione nei nutrienti tra il latte vaccino e i latti vegetali.*

	Vaccino Intero UHT	Vaccino ps UHT	Soia	Soia ^a (Prova mel)	Riso ^b (Valsoia) con Ca e Vit D2	Avena ^c (Vital nature)	Mandorle ^d (Ecomil)	Unità di mis.
Energia kcal	63	46	32	36	70	47	51	kcal
Energia kJ	265	194	133	148	297	196	213	kJ
Proteine	3,3	3,2	2,9	3,7	0,3	1,35	1	g
Carboidrati	4,7	5,1	0,8	0,4	15	6,6	6,6	g
di cui Zuccheri	4,7	5,1	0,8	0,2	7	5,2	2,9	g
Amido	0	0	tr	0,2	8	1,4	3,7	g
Lattosio	dm	dm	0	0	0	0	0	
Grassi	3,6	1,6	1,9	2,2	1	1,6	2,3	g
di cui Saturi	2,11	dm	dm	0,4	0,1	0,28	0,6	g
Monoinsaturi	1,10	dm	dm	0,5	0,3	dm	1,3	g
Poliinsaturi	0,12	dm	dm	1,3	0,6	dm	0,4	g
Colesterolo	11	7	0	0	0	dm	0	mg
Fibra	0	0	tr	0,3	0,3	0,8	0,3	g
Sodio	dm	dm	0,032	dm	0,05	0,013	0,05	g
Ferro	0,2	0,1	0,4	dm		dm	dm	mg
Calcio	120	120	13	dm	120	dm	dm	mg
Vitamina D2	dm	dm	dm	dm	1,5	dm	dm	mcg

Fonte: Dott.ssa Luciana Baroni, scienzavegetariana.it

Legenda tabella 4.1:

dm: dato mancante.

tr: tracce

Per la composizione si fa riferimento alle tabelle di composizione degli alimenti dell'INRAN, revisione 2000.

Per i lattici vegetali a,b,c,d, non essendo la loro composizione analizzata dalle tabelle nutrizionali italiane e americane, si fa riferimento a quello indicato dai principali produttori (Provamel, Valsoia, Vital Nature, Ecomil).

4.2.1 Il latte di soia

La soia è conosciuta nell'Estremo Oriente fin dall'antichità, dove la sua coltivazione in Cina nord-occidentale risale al XI secolo a.C.

Nel corso degli anni, soprattutto in Cina e Giappone, sono stati prodotti numerosi alimenti a base di soia: latte di soia, farina di soia, olio di soia, *tofu* (o “formaggio di soia”), *tempeh*, *natto*, *miso*, salsa di soia (o *soyu*), *tamari*, *edamame*. Questi prodotti della cultura Orientale rimangono all'interno di un mercato di nicchia nei nostri Paesi: si trovano in negozi e ristoranti tipici asiatici o biologici.

Nel mercato occidentale dell'industria alimentare, la soia è utilizzata perché considerata un'ottima fonte proteica: latte di soia e prodotti da essa derivati; farina di soia, concentrati di soia e proteine di soia modificate, che possono sostituire la carne; e inoltre, è presente in molti prodotti come lecitina di soia, un additivo alimentare (E322) con ruolo di emulsionante.

Il latte di soia viene prodotto utilizzando le proteine isolate della soia con aggiunta di grassi (oli vegetali come soia, cocco, mais, girasole, palma), carboidrati (saccarosio, amido di mais, tapioca), vitamine ed oligoelementi.

Attraverso l'utilizzo di questa bevanda si possono ottenere prodotti 100% vegetali analoghi a quelli lattiero-caseari: Valsoia è l'azienda italiana leader nella produzione di alimenti derivati dalla soia, con un grande catalogo di prodotti tra yogurt, formaggi freschi spalmabili, gelati, creme, budini, dessert. È interessante considerare la vasta gamma di articoli che produce e, utilizzando la lista di ingredienti presenti nelle schede dei prodotti, capire le differenze con i prodotti lattiero-caseari.

Facciamo alcuni esempi. Tra le bevande a base di soia, troviamo dalla ricetta “classica” del latte di soia (*Soyadrink*, ingredienti: acqua, semi di soia (7,5%), zucchero di canna grezzo, sale marino, emulsionanti: mono- e digliceridi degli acidi grassi, aromi), alle soluzioni light, addizionate con calcio, malto d'orzo, o cacao (*Soyadrink Choco*, ingredienti: acqua, semi di soia (7,5%), zucchero, cacao (1,5%), addensante: carragenina, aroma, sale marino).

Si trovano yogurt vegetali, naturali, aromatizzati ai frutti o addizionati di fibre e *Bifidobacterium lactis (BB-12)*® (*Yosoi naturale*, ingredienti: acqua, semi di soia (8,4%), fermenti vivi; *Yosoi bianco cremoso*, ingredienti: acqua, semi di soia (8,7%), zucchero, sciroppo di glucosio-fruttosio, destrosio, fosfato di calcio, sale marino, amido modificato, addensante: carragenina, aromi, estratto di bacche di vaniglia, vitamine: B2, B12 e D2, fermenti vivi).

Possiamo trovare anche tantissimi gelati, derivati da estratto di soia (acqua, semi di soia (8,2%), sale marino), e addirittura un formaggio di soia spalmabile (*Lo Spalmabile*, ingredienti: estratto di soia fermentato 75% (acqua, semi di soia (8,4%), fermenti vivi), olio vegetale, fibra alimentare, addensanti: carragenina-alginato di sodio, stabilizzante: pectina, fosfato di calcio, sale marino, vitamina D2).

Il latte di soia trova quindi utilizzo in notevoli applicazioni, grazie alle sue caratteristiche positive (privo di colesterolo, fonte di lecitina, vitamina E, grassi poli e mono-insaturi utili per l'apparato cardiovascolare, fonte di isoflavoni, ritenuti capaci di diminuire i livelli di colesterolo ematico). Vanno tuttavia menzionati anche alcuni fattori antinutrizionali presenti nel latte di soia:

- Presenza di un alto contenuto di acido fitico, un antinutriente capace di chelare i minerali impedendone l'assorbimento.
- Presenza di fitoestrogeni, che potrebbe recare (per forte consumo di prodotti a base di soia) calo della fertilità e cancro del seno. Alimenti ad alto contenuto di fitoestrogeni sono comunque sconsigliati a donne incinte o in fase di allattamento al seno.
- La soia è considerata uno dei più comuni allergeni di origine alimentare.

Riguardo l'ultimo punto, la soia può essere fonte a sua volta di reazioni allergiche: è classificata come un allergene emergente con una prevalenza dello 0,3-0,4% nella popolazione generale (L'Hocine L, Boye J., 2007), diffusa soprattutto tra i bambini, nei quali si manifesta intorno al terzo mese d'età. Molti neonati però ne manifestano i sintomi già a 2 mesi.

Per questo motivo, nonostante le formule a base di soia siano molto diffuse nell'uso, le società allergologiche controindicano totalmente il loro uso sotto i 6 mesi di età.

4.3 Latte elementare

Il latte elementare, semi-elementare, o miscele di amminoacidi (**AAFs**, Amino Acid Formula) è costituito da miscele di sieroproteine idrolizzate ed amminoacidi, uniti a sali minerali, vitamine e glucidi di vario tipo. Viene definito latte solo perché dotato di un aspetto e di una consistenza ad esso simile, ma di fatto si tratta di un vero e proprio formulato chimico.

Il ricorso al latte elementare rappresenta “l'ultima spiaggia”, e viene fatto solo in presenza di forti allergie o di altre condizioni che causano malassorbimento intestinale. Infatti, essendo costituito da tutti i nutrienti in forma elementare, non stimola il corretto sviluppo dell'apparato digestivo del bambino, hanno scarsa palatabilità e hanno un elevatissimo costo (circa 70 € per barattolo di 400 g).

4.4 Latte di altre specie animali: latte di asina e di cavalla

Un altro modo per sostituire il latte vaccino è quello di utilizzare il latte prodotto da altre specie animali. Come già visto nel primo capitolo, il latte di capra, pecora e bufala, non può essere assunto da chi soffre di allergia al latte vaccino, a causa di un fenomeno chiamato cross-reattività: questi latti contengono proteine con sequenze amminoacidiche simili a quelle del latte vaccino, e quindi possono causare anch'essi allergia.

Questo fenomeno non si manifesta, invece, con il latte di asina e di cavalla, il quale, come già visto, ha una composizione nutritiva molto simile al latte umano (tabella 4.2).

Tabella 4.2 *Composizione latte di specie diverse.*

Composizione del latte di asina, di giumenta, umano e di vacca (g/100 g)				
	asina	giumenta	umano	vacca
pH	7,0 – 7,2	7,18	7,0 – 7,5	6,6 – 6,8
proteine	1,5 – 1,8	1,5 – 2,8	0,9 – 1,7	3,1 – 3,8
lipidi	0,3 – 1,8	0,5 – 2,0	3,5 – 4,0	3,5 – 3,9
lattosio	5,8 – 7,4	5,8 – 7,0	6,3 – 7,0	4,4 – 4,9
residuo	0,3 – 0,5	0,3 – 0,5	0,2 – 0,3	0,7 – 0,8

Fonte: Guo et al., Journal of Dairy Science, 2006.

Per questo in questi ultimi anni, numerosi studi sono stati effettuati sul latte di queste due specie, ma l'utilizzo, per esempio del latte di asina, è ostacolato da diversi fattori, quali:

difficoltà a reperire l'alimento, garantirne la continuità d'erogazione, riluttanza all'uso da parte dei genitori, eventuale rifiuto da parte dei bambini per scarsa palatabilità, rischio medico legale legato alla somministrazione di dieto-terapia non convenzionale, potenziale rischio infettivo legato alla dubbia igiene dell'alimento proveniente da animali non controllati per l'alimentazione umana.

Superati questi ostacoli, però, i primi tentativi sono stati coronati da successo ed hanno dimostrato che il latte d'asina è un alimento sicuro nel trattamento delle allergie alle proteine del latte vaccino, e garantisce curve di crescita sovrapponibili a quelle che si possono raggiungere con altre formule presenti in commercio (G. Iacono, 1992).

Il successo dei primi esperimenti ha imposto di andare oltre valutando le caratteristiche cliniche dei pazienti con intolleranza agli idrolisati proteici e gli sviluppi clinici del trattamento con latte d'asina (Carroccio A., et al.,2000): 21 bambini con intolleranza agli idrolisati proteici sono stati trattati con dieta a base di latte d'asina (LA) e 70 bambini con allergia alle proteine del latte vaccino sono stati trattati con dieta a base di idrolisati di caseina di latte vaccino (HL). Durante il periodo di studio, la comparsa di poli-intolleranza alimentare è stata dimostrata nel 100% dei soggetti con intolleranza agli idrolisati proteici (in trattamento dietetico LA) e nel 28.5% dei bambini con allergia alle proteine del latte vaccino ma tolleranti gli idrolisati. E' interessante notare che alcuni soggetti intolleranti al latte di capra e pecora non mostravano cross-reazioni al latte di asina, dimostrando così la non costante comparsa di cross-reattività tra latti animali di varia origine.

Durante il periodo di studio, 3/21 soggetti a dieta con LA sviluppavano una intolleranza all'alimento (1 caso esibiva vomito, 2 diarrea) ed una più bassa percentuale (52%) di questi soggetti mostrava di avere raggiunto la tolleranza alle proteine del latte vaccino rispetto ai soggetti con allergia alle proteine del latte vaccino (78%); inoltre, l'età media dei soggetti del primo gruppo era maggiore rispetto a quella dei soggetti appartenenti al secondo gruppo. Nessuna differenza fu riscontrata nei due diversi gruppi per quanto riguarda i parametri di crescita sia alla diagnosi che durante il periodo di studio. Pertanto, si dimostrava che i soggetti intolleranti agli idrolisati proteici mostravano una più alta persistenza di allergia alle proteine del latte vaccino e presenza di poli-allergie alimentari rispetto ai soggetti con allergia alle proteine che tollerano gli idrolisati. Ed infine, e che il latte di asina può essere un sicuro e valido trattamento dei più complicati casi di intolleranza alimentare, rappresentando un'ottima alternativa nel trattamento delle poli-allergie alimentari della prima infanzia (Carroccio A., Cavataio F., Montalto G., et al.,2000).

Nonostante le ottime caratteristiche del latte di asina, questo trova difficoltà a diffondersi nell'uso quotidiano, in quanto è un prodotto che non si trova facilmente nei negozi, bisogna ordinarlo online e presenta costi elevati: un litro di latte d'asina biologico fresco costa 14,00 € (lattediasina.org). Questo perché un'asina produce circa 1.5 litri di latte al giorno; la mungitura, però, manuale o meccanica va effettuata sempre in presenza del puledro che assume circa il 50% della produzione dell'asina (G. Monti, 2011). Di solito si hanno 30 litri di latte al giorno con circa 100 capi di asine, avendo mediamente un 70% di asine in piena attività produttiva, e gli allevamenti di asine non sono molto diffusi. La produzione è limitata per le difficoltà e le quantità prodotte dall'asina per migliorare la commerciabilità è stato istituito il Consorzio "Latte d'asina". Si tratta di un consorzio nazionale tra aziende, che permettendo complessivamente di raggiungere livelli di produzione accettabili economicamente garantendo la qualità del prodotto necessaria per il consumo umano. La lavorazione del prodotto si fa in strutture territoriali, per essere poi distribuito alle farmacie ed ospedali della zona. La qualità è così garantita dal consorzio e si dà la possibilità ai piccoli produttori di partecipare con la propria quota di latte.

La normativa che regola la produzione e vendita del latte di asina è regolata da una norma: Regio Decreto 9 Maggio 1929, n°994, che parla di latte di asina negli art. 15 e 43:

- *Art.: 15: "Per latte alimentare deve intendersi il prodotto ottenuto dalla mungitura regolare, ininterrotta e completa della mammella di animali in buono stato di salute e di nutrizione. Con la sola parola "latte" deve intendersi il latte proveniente dalla vacca. Il latte di altri animali deve portare la denominazione della specie cui appartiene l'animale che lo fornisce, così per esempio "latte di capra", "latte d'asina", ecc."*
- *Art.: 43: "I comuni nei quali viene esercitata la vendita diretta del latte d'asina o di pecora, devono stabilire apposite norme nei regolamenti locali d'igiene per disciplinare la produzione e il commercio di detto latte"*.

Il latte d'asina, come quello vaccino, può essere venduto direttamente dal produttore al consumatore e venduto dal produttore all'industria. Per quanto riguarda la vendita in azienda, occorre un'autorizzazione dell'Azienda Sanitaria Locale ai sensi della legge 30 Aprile 1962, n. 283, salvo ulteriori norme previste dall'art. 43 del R.D. 994/29.

Per verificare i requisiti igienico-sanitari e merceologici dell'alimento, si dovrà applicare il sistema di autocontrollo, ai sensi del D.L. del 26 Maggio 1997, n.155. Se il latte d'asina viene emesso sotto la qualifica di "alimento per lattanti", "alimento di proseguimento" o "alimento

ai fini medici speciali", si dovranno seguire le indicazioni del D.L. 27 Gennaio 1992, n. 111. Se verrà applicata la proposta di modifica del regolamento del Parlamento Europeo e del Consiglio n. 2000/0179 (COD) del 27 Gennaio 2003, si avrebbe una normativa aggiornata e specifica per la produzione di latte ottenuto da specie diverse.

Curiosità: nel 2012 al Salone Internazionale del Gusto di Torino, è stato presentato il primo yogurt fatto dal latte di asina, nominato "Y-Oh", creato da due aziende agricole italiane, una abruzzese e una piemontese, su progetto del prof. Nicandro Gambuto di Vasto.

5. NORMATIVA ED ETICHETTATURA

Il latte delattosato è un alimento cui è stato sottratto un componente (il lattosio) in modo da ridurre possibili effetti dannosi per la salute. Questa definizione fa rientrare il latte delattosato nella categoria degli alimenti definiti *funzionali*.

Dato che non esiste attualmente una regolamentazione giuridica specifica per tali alimenti, né in Italia né in Europa, il latte delattosato rientra nella categoria giuridica dei “*prodotti destinati ad un'alimentazione particolare*” (acronimo ADAP, in inglese PARNUTS foods “Foods for Particular Nutritional Use”).

L'immissione in commercio di un prodotto dietetico - prodotto a fini medici speciali, prodotto dietetico senza glutine, dietetico per sportivi o altro prodotto dietetico, latte di crescita o prodotto dietetico delattosato - è subordinata alla procedura di notifica al Ministero, che ne valuta la conformità alla normativa vigente al fine di garantire la sicurezza dei prodotti e la corretta informazione ai consumatori.

La normativa che regola la produzione e il commercio dei prodotti lattiero-caseari delattosati è la seguente:

- *Regolamento CE n. 609 del 2013*
(ex Direttiva 2009/39/CE, ex Regolamento (CE) n. 953/2009)
- *Decreto legislativo n°111 del 27 gennaio 1992*
- *Regolamento CE n. 1169 del 2011*

Vediamo più in dettaglio i riferimenti al latte e ai prodotti caseari delattosati contenuti in queste norme.

A livello europeo è recentemente entrato in vigore il REGOLAMENTO (CE) N. 609/2013 del Parlamento Europeo e del Consiglio, emanato il 12 giugno 2013 e relativo agli alimenti destinati ai lattanti e ai bambini nella prima infanzia, agli alimenti a fini medici speciali e ai sostituti dell'intera razione alimentare giornaliera per il controllo del peso.

Tale regolamento abroga la direttiva 92/52/CEE del Consiglio, le direttive 96/8/CE, 1999/21/CE, 2006/125/CE e 2006/141/CE della Commissione, la direttiva 2009/39/CE del Parlamento europeo e del Consiglio e i regolamenti (CE) n. 41/2009 e (CE) n. 953/2009 della Commissione.

In Italia questi regolamenti sono, attualmente, ancora normati dal DECRETO LEGISLATIVO N.111 del 27 gennaio 1992: i prodotti contemplati dalla presente norma sono prodotti alimentari la cui composizione ed elaborazione devono essere specialmente studiate per rispondere alle esigenze nutrizionali particolari delle persone alle quali sono essenzialmente destinati.

- I prodotti alimentari destinati a un'alimentazione particolare sono prodotti alimentari che, per la loro particolare composizione o per il particolare processo di fabbricazione, si distinguono nettamente dai prodotti alimentari di consumo corrente, sono adatti all'obiettivo nutrizionale indicato e sono commercializzati in modo da indicare che sono conformi a tale obiettivo.
- Un utilizzo nutrizionale particolare risponde alle esigenze nutrizionali particolari:
 - a) di alcune categorie di persone il cui processo di assimilazione o il cui metabolismo sono perturbati (cioè i prodotti destinati ad una alimentazione particolare);
 - b) di alcune categorie di persone che si trovano in condizioni fisiologiche particolari per cui possono trarre benefici particolari dall'ingestione controllata di talune sostanze negli alimenti (prodotti dietetici);
 - c) dei lattanti o bambini nella prima infanzia in buona salute (alimenti per la prima infanzia).

Il regolamento (CE) n.609/2013 oltre ad applicarsi ai prodotti per l'infanzia, comprese le formule di proseguimento, si applica anche agli alimenti ai fini medici speciali e ai sostituti dell'interazione giornaliera utilizzati nelle diete per il controllo del peso. Tale regolamento definisce i criteri di composizione dei prodotti da esso disciplinati, nonché i criteri di etichettatura, ma rimangono **esclusi** dal campo del regolamento **i prodotti senza lattosio e a ridotto tenore di lattosio** (oltre a quelli senza/a ridotto tenore di glutine), che diventeranno di fatto dei *prodotti di uso corrente*.

Il considerando 42 del Reg. CE 609/2013 recita:

“Le norme in materia di etichettatura e di composizione che indicano l’assenza o la presenza ridotta di lattosio nei prodotti alimentari non sono attualmente armonizzate a livello di Unione.

Tali indicazioni sono tuttavia importanti per le persone intolleranti al lattosio.

Il regolamento (UE) n. 1169/2011 stabilisce norme sulle informazioni da fornire sulle sostanze con effetti allergenici o di intolleranza scientificamente dimostrati, in modo da consentire ai consumatori, quali le persone intolleranti al lattosio, di effettuare scelte

consapevoli per la loro sicurezza. Per motivi di chiarezza e coerenza, anche l'introduzione di norme sull'uso delle diciture che indicano l'assenza o la presenza ridotta di lattosio nei prodotti alimentari dovrebbe essere disciplinata a norma del regolamento (UE) n. 1169/2011, tenendo conto del parere scientifico dell'Autorità del 10 settembre 2010 sulle soglie relative al lattosio nell'intolleranza al lattosio e nella galattosemia".

Il REGOLAMENTO (UE) N. 1169/2011 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 25 ottobre 2011 relativo alla fornitura di informazioni sugli alimenti ai consumatori, che modifica i regolamenti (CE) n. 1924/2006 e (CE) n. 1925/2006 del Parlamento europeo e del Consiglio, nell'*Allegato II* cita il latte e prodotti a base di latte (incluso il lattosio) come "sostanze o prodotti che provocano allergie o intolleranze".

Latte e prodotti delattosati, in Italia, devono essere notificati al Ministero secondo la procedura prevista dall'articolo 7 del D. Lgs. n.111/1992 che definisce la commercializzazione dei prodotti.

Il regolamento 609 emanato il 12 giugno 2013 ed entrato in vigore a fine luglio, sarà applicabile a partire dal 20 luglio 2016. I prodotti etichettati prima di tale data in conformità alla normativa previgente, potranno essere commercializzati fino ad esaurimento scorte.

Nel parere scientifico dell'Autorità (EFSA) del 2010 relativo alla soglia di lattosio negli alimenti, viene citato anche il considerando 22 del REGOLAMENTO (CE) n. 1924/2006 del Parlamento Europeo e del Consiglio, del 20 dicembre 2006 relativo alle indicazioni nutrizionali e sulla salute fornite sui prodotti alimentari. Tale considerando afferma che le condizioni relative a indicazioni quali "senza lattosio" o "senza glutine" rivolte a un gruppo di consumatori con disturbi specifici dovrebbero essere trattati nell'ambito della Direttiva 2009/39/CE (ora normata dal Reg. CE 609/2013).

Attualmente ci sono sul mercato prodotti lattiero-caseari appositamente realizzati per ridurre il loro contenuto di lattosio e sono denominati come "*a basso contenuto di lattosio*" o "*senza lattosio*".

Poiché non esistono norme a livello Europeo per l'uso di termini come "senza lattosio", gli Stati membri possono mantenere o adottare misure nazionali pertinenti, che però possono causare confusione per persone intolleranti al lattosio, e non garantiscono lo stesso livello di protezione dei consumatori all'interno dell'Unione Europea.

In particolare, non vi è una soglia di lattosio specifica con cui indicare se un alimento è “a basso contenuto di lattosio”, o “senza lattosio”.

L'EFSA, su mandato della Commissione Europea, emana quindi un parere scientifico dove determina la soglia di sicurezza per il lattosio che può essere tollerata da persone intolleranti al lattosio e individui affetti da galattosemia:

–per quanto riguarda gli intolleranti, una soglia specifica di lattosio per tutti i soggetti intolleranti non può essere determinata a causa della grande variazione delle singole tolleranze. Sintomi di intolleranza sono stati descritti dopo l'assunzione di alimento 6 g di lattosio in alcuni soggetti. La maggioranza dei soggetti, però, può tollerare dosi di un massimo di 12 g di lattosio (~240 ml di latte) come singola dose, senza o con sintomi minori. Dosi più elevate (di 20-24 g di lattosio) possono essere tollerate se distribuite in tutta la giornata.

–Per i soggetti affetti da galattosemia, una soglia precisa di galattosio/lattosio, sotto della quale non si verificano effetti avversi, non può essere data. Latte il cui lattosio è parzialmente idrolizzato in glucosio e galattosio e in cui quest'ultimo non viene rimosso, non sono adatti ai pazienti con galattosemia, indipendentemente dal contenuto di lattosio residuo. Nei bambini oltre i primi mesi e negli adulti, la dose giornaliera non dovrebbe superare i 25 mg di lattosio/100 g; per i neonati il massimo è di 10 mg di lattosio/100g.

Il criterio attuale di 0,10 mg lattosio/100 kcal (<0,01% di lattosio) per l'etichettatura lattanti e alimenti di proseguimento, come “senza galattosio (*galactose-free*)” permette che queste formule possono essere utilizzate con sicurezza nel trattamento dietetico dei pazienti affetti da galattosemia.

Per l'etichettatura dei prodotti delattosati, ogni Stato Europeo ha delle proprie leggi di riferimento (tabella 5.1): alcuni Paesi hanno fissato il limite a 1g/100g di prodotto finito il termine “a basso contenuto di lattosio” (*low-lactose*), e il limite per indicare “senza lattosio” (*lactose-free*) pari a a 100 mg/100g, oppure 10mg/100g di prodotto finito per i Paesi più restrittivi.

In Italia non c'è una soglia specifica di contenuto di lattosio residuo per indicare la dicitura “senza lattosio”, ma in commercio si trovano sia prodotti con <0,1% di lattosio, sia <0,01% di lattosio. Ad esempio i prodotti della Granarolo *Accadì senza lattosio* (latte scremato, parzialmente scremato, mozzarella, panna) e il nuovo formaggio *Philadelphia senza lattosio* della Kraft hanno un contenuto di lattosio <0,01%; mentre altri prodotti come latte e yogurt *Mila senza lattosio*, o le nuove *sottilette Kraft senza lattosio*, hanno un contenuto di lattosio residuo inferiore a 0,1%.

Tabella 5.1 *Livelli di soglia di lattosio in alcune Stati dell'Unione Europea per l'uso dei termini “senza lattosio” e “a basso contenuto di lattosio” in alimenti diversi da quelli usati per un'alimentazione particolare.*

Paese	“Senza lattosio”	“A basso contenuto di lattosio”
Danimarca	10 mg/100g*	1 g/100g*
Estonia	10 mg/100g*	1 g/100g*
Finlandia	10 mg/100g*	1 g/100g*
Norvegia	10 mg/100g*	1 g/100g*
Svezia	10 mg/100g*	1 g/100g*
Germania	100 mg/100g*	Non definito
Slovenia	100 mg/100g*	Non definito
Ungheria	100 mg/100g*	Non definito
Irlanda	Assenza di lattosio Assenza di galattosio	1 g/100g*

*prodotto finito

Fonte: EFSA, 2010

Bisogna notare, inoltre, che anche alimenti di uso corrente, e non destinati ad un'alimentazione particolare, possono riportare l'indicazione “senza lattosio”. Questa dicitura mette in evidenza l'**assenza di latte** e derivati ai sensi della direttiva **allergeni**, o comunque evidenziano che il lattosio è sotto un certo livello.

Il latte e i prodotti a base di latte, incluso il lattosio, è considerato un allergene (tranne il siero di latte utilizzato per la fabbricazione di distillati alcolici, e il lattitolo) e, come prima citato, è riportato nella lista degli allergeni dell'allegato II del Regolamento (CE) n.1169/2011, insieme ad altri allergeni quali cereali (glutine), crostacei, uova, arachidi, soia, arachidi, e molti altri.

Il considerando 24 di tale regolamento esplica: *“Determinati ingredienti o altre sostanze o prodotti (quali i coadiuvanti tecnologici), quando sono utilizzati nella produzione di alimenti e vi permangono, possono provocare allergie o intolleranze in alcune persone e alcune di queste allergie o intolleranze costituiscono un pericolo per la salute delle persone colpite. È importante fornire informazioni sulla presenza di additivi alimentari, coadiuvanti tecnologici e altre sostanze con effetti allergenici o di intolleranza scientificamente dimostrati o prodotti, in modo da consentire ai consumatori, in particolare quelli che soffrono di allergie o*

intolleranze alimentari, di effettuare scelte consapevoli per la loro sicurezza.”

Ricordiamo infatti, che il latte (e quindi il lattosio) è utilizzato in molti prodotti alimentari non lattiero-caseari, come insaccati, prodotti dolciari e prodotti da forno, caramelle, minestre e patate precotte, ecc. Perciò sul retro della confezione, sotto la lista degli ingredienti, in molti alimenti in cui potrebbe potenzialmente essere utilizzato il latte, viene evidenziata la sua assenza con la dicitura “senza lattosio”.

CONCLUSIONI

Intolleranza al lattosio

L'intolleranza al lattosio può essere causata dalla non persistenza genetica della lattasi (LPN), l'enzima che scinde il lattosio in glucosio e galattosio.

Negli individui con LNP, il lattosio nella dieta non è, o non è completamente, scisso dalla lattasi intestinale, e il lattosio residuo è fermentato dalla microflora del colon, causando sintomi gastrointestinali quali dolori addominali, flatulenza, gonfiore, diarrea. La tolleranza al lattosio varia ampiamente tra gli individui con carenza di lattasi, per questo motivo un solo valore di soglia di lattosio per tutti i soggetti intolleranti non può essere determinata, a causa della grande variazione delle tolleranze dei singoli soggetti.

Di fronte a questa problematica l'EFSA emana un parere scientifico in cui indica che i sintomi di intolleranza al lattosio sono stati descritti dopo l'assunzione di meno di 6 g di lattosio in alcuni soggetti. La maggioranza dei soggetti con cattiva digestione di lattosio può tollerare dosi acute di un massimo di 12 g di lattosio prese come singola dose, senza o con sintomi minori. Dosi più elevate possono essere tollerate se distribuite in tutta la giornata.

Latte e prodotti lattiero-caseari delattosati sono stati creati per soddisfare le esigenze di questi soggetti: il processo tecnologico per la rimozione di lattosio può essere svolto aggiungendo al latte l'enzima β -galattosidasi microbica (le lattasi più comunemente usate derivano da *Kluyveromyces lactis*, *Kluyveromyces fragilis* e *Aspergillus oryzae*) causando sull'idrolisi del lattosio con ottenimento di un prodotto più dolce e di colore più giallo rispetto al latte comune; oppure attraverso l'utilizzo di nuove tecniche di rimozione di parte del lattosio con mezzi fisici (ultrafiltrazione, cromatografia) e conseguente idrolisi del lattosio residuo, ottenendo un prodotto con caratteristiche sensoriali e organolettiche uguali al latte normale.

Normati dal Regolamento CE n. 609 del 2013 e in Italia dal Decreto legislativo n°111 del 27 gennaio 1992, questi prodotti non devono rispettare dei parametri ben stabiliti dall'Unione Europea per la loro etichettatura, ma leggi nazionali. Di norma comunque, i prodotti delattosati devono evidenziare sulla confezione il termine “a basso contenuto di lattosio” se il lattosio residuo è ≤ 1 g/100 g di prodotto ($\leq 1\%$ del lattosio totale), mentre per il termine “senza lattosio” per alcuni Stati il lattosio residuo dev'essere ≤ 100 mg/100 g di prodotto ($\leq 0,1\%$ del lattosio totale) per altri Paesi più restrittivi, ≤ 10 mg/100 g di prodotto ($\leq 0,01\%$ del lattosio totale).

Galattosemia

Causata da tre diversi difetti enzimatici genetici riguardanti il metabolismo del galattosio, la galattosemia grave, se non trattata, è accompagnata da una riduzione di valore della funzione epatica e renale, potenzialmente fatale. L'unico trattamento di prevenzione è l'eliminazione a vita del galattosio dalla dieta del neonato o del bambino, ma nonostante la gestione dietetica vi è lo sviluppo ritardato e deficit di crescita nella maggior parte dei pazienti, e insufficienza ovarica nella maggior parte dei pazienti di sesso femminile. La cura consiste nell'eliminazione di tutte le fonti di galattosio, compreso il latte materno, da sostituire con latti formulati privi di lattosio per i neonati e poi con meno di 100 mg di lattosio ogni 100 calorie. Nei bambini e negli adulti, i cibi contenenti latte o prodotti derivati o lattosio devono essere evitati così che l'assunzione di lattosio sia intorno ai 25 mg per 100 calorie. Il criterio attuale che prevede la scritta " ≤ 10 mg di lattosio /100 kcal" per l'etichettatura per i lattanti e "senza lattosio" per gli alimenti ne permette l'utilizzo da parte dei pazienti affetti da galattosemia. Anche in questo caso, una soglia precisa per l'assunzione di galattosio senza effetti negativi non può essere stabilita a priori.

Allergia alle proteine del latte

L'allergia alle proteine del latte vaccino (APLV) si tratta di una vera e propria allergia alle proteine, in particolare alle beta-lattoglobuline e caseine, totalmente assenti nel latte umano e dunque estranee alla nostra fisiologia. Si verifica nell'1-2 % dei lattanti nel passaggio al latte adattato.

Nei piccoli la sintomatologia è prevalente cutanea o addominale e, come avviene nelle allergie, può comparire anche per piccole quantità. Le reazioni possono essere immediate, cioè subito dopo l'introduzione dell'alimento (le più pericolose), oppure ritardate. Tra le prime ricordiamo lo shock anafilattico e l'angioedema, fortunatamente rari. Altre manifestazioni hanno invece un andamento più subdolo e cronico e sono più difficili da riconoscere: interessano prevalentemente la cute e l'apparato gastroenterico, più raramente l'apparato respiratorio. Frequente è l'orticaria e la dermatite atopica, segue il vomito persistente, le coliche intestinali e la diarrea a volte sanguinolenta o anche la stitichezza ostinata, infine il broncospasmo e la tosse.

Quando il bambino è alimentato ancora esclusivamente con il latte, il trattamento consiste semplicemente nel sostituire il latte vaccino con un prodotto alternativo. I prodotti attualmente disponibili per la terapia dell'intolleranza al latte vaccino sono vari: si va dalle formule a base di proteine vegetali (dalla soia o dal riso) alle formule di idrolisati proteici più o meno spinti

(in cui le proteine del latte vaccino sono state idrolizzate in peptidi più piccoli, tali da non essere, almeno in teoria, in grado di determinare allergia). Negli idrolisati spinti i peptidi sono piccolissimi (< 1500 Dalton). Meno usati sono i latti detti ipoallergenici (HA) in cui le proteine vengono frammentate in porzioni più grossolane.

L'uso di latte di capra o pecora è controindicato in quanto di composizione simile al latte vaccino, e nella maggior parte dei casi il soggetto è allergico alle parti proteiche "comuni" quelle condivise da varie specie di mammiferi, le quali determinano anch'esse reazioni allergiche. Per il latte di asina e di cavalla, invece, gli studi in corso sembrano promettenti, dato il basso contenuto proteico di questo latte e la modesta quota di beta-lattoglobuline che lo rendono simile al latte umano; si tratta però di un prodotto di difficile reperibilità in quanto gli allevamenti sono pochi e il costo è elevato.

Le formule a base di soia sono molto diffuse nell'uso, soprattutto perché meglio accettate rispetto agli idrolisati ed ancor più rispetto alle formule elementari; va però ricordato che le società allergologiche controindicano totalmente il loro uso sotto i 6 mesi, data l'elevata probabilità di sviluppo di allergia alle proteine della soia.

Quando il bambino ha già un'alimentazione più varia, è necessario rivedere la dieta in modo da eliminare il latte e i suoi derivati, ma anche tutti gli alimenti che lo contengono anche in bassissima quantità perché utilizzato nel processo produttivo (biscotti e prodotti da forno dolciari, pane al latte, dadi, caramelle e altri prodotti specifici per l'infanzia).

BIBLIOGRAFIA

- Andrea Ghiselli. Intolleranze, verità e bugie. L'Attendibile n. 44, marzo 2013. Giornale di nutrizione e informazione di Assolatte.
- Barbara Rodriguez-Colinas, Lucia Fernandez-Arrojo, Antonio O. Ballesteros, Francisco J. Plou, (2013). Galactooligosaccharides formation during enzymatic hydrolysis of lactose: towards a prebiotic-enriched milk. Food Chemistry 145 (2014) 338-394.
- Basnet, S., Schneider, M., Gazit, A., Mander, G. & Doctor, A. 2010. Fresh goat's milk for infants: Myths and realities a review. Pediatrics, 125(4): e973–e977
- Bellioni-Businco, B., Paganelli, R., Lucenti, P., Giampietro, P.G., Perborn, H. & Businco, L. 1999. Allergenicity of goat's milk in children with cow's milk allergy. J. Allergy Clin. Immunol., 103(6): 1191–1194.
- Bosch AM, 2006. Classical galactosaemia revisited. Journal of Inherited Metabolic Disease, 29, 516- 525
- Bosch AM, Grootenhuis MA, Bakker HD, Heijmans HS, Wijburg FA and Last BF, 2004. Living with classical galactosemia: health-related quality of life consequences. Pediatrics, 113, e423-428.
- Carroccio A, Montalto G, Custro N, Notarbartolo A, et al. Evidence of very delayed clinical reactions to cow's milk in cow's milk-intolerant patients. Allergy 2000; 55: 574-9.
- Carroccio A, Cavataio F, Montalto G, et al. Intolerance to hydrolysed cow's milk proteins in infants: clinical characteristic and dietary treatment. Clin. Exp. Allergy 2000; 30: 1597.
- Casellas F, Aparici A, Casaus M, Rodriguez P and Malagelada JR, 2010. Subjective perception of lactose intolerance does not always indicate lactose malabsorption. Clinical Gastroenterology and Hepatology, 8, 581-586.
- DRI, Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D, in National Research Council, A.C. Ross, et al., Editors 2011, The National Academies Press: Washington D.C.
- EFSA, (2010). Scientific Opinion on lactose thresholds in lactose intolerance and galactosaemia.
- El-Agamy, E.I. 2007. The challenge of cow milk protein allergy. Small Ruminant Res., 68(1–2): 64–72.
- Ellen Muehlhoff, Anthony Bennett, Deirdre McMahon (Rome, 2013). Milk and dairy products in human nutrition. E-ISBN 978-92-5-107864-8 (PDF) © FAO 2013.
- FAOSTAT. 2012. FAO statistical database. Available at: <http://faostat.fao.org/>. Accessed 21

September 2012.

- Fiocchi, A., Brozek, J., Schünemann, H., Bahna, S.L., Berg, A.V., Beyer, K., Bozzola, M., Bradsher, J.B., Compalati, E., Ebisawa, M., Guzmán, M.A., Li, H., Heine, R.G., Keith, P., Lack, G., Landi, M., Martelli, A., Rancé, F., Sampson, H., Stein, A., Terracciano, L. & Vieths, S. 2010. World Allergy Organization (WAO) diagnosis and rationale for action against cow's milk allergy (DRACMA) guidelines. *Pediatr. Allergy Immu.*, 21(suppl. 21): 1–125.
- Forges T, Monnier-Barbarino P, Leheup B and Jouvet P, 2006. Pathophysiology of impaired ovarian function in galactosaemia. *Human Reproduction Update*, 12, 573-584.
- Germano Mucchetti, Erasmo Neviani, (2006). *Microbiologia e tecnologia lattiero-casearia. Qualità e sicurezza.* Editore: Tecniche nuove.
- Gertrud E. Morlock, Lauritz P. Morlock, Carot Lemo. (2013). Streamlined analysis of lactose-free dairy products. *Journal of Chromatography A*, 1324 (2014) 215-223.
- Gitzelmann R, 1995. Galactose-1-phosphate in the pathophysiology of galactosemia. *European Journal of Pediatrics*, 154, S45-49.
- Gropper SS, Weese JO, West PA and Gross KC, 2000. Free galactose content of fresh fruits and strained fruit and vegetable baby foods: more foods to consider for the galactose-restricted diet. *Journal of the American Dietetic Association*, 100, 573-575.
- Guo et al.. (2006) Composition, Physicochemical Properties, Nitrogen Fraction Distribution, and Amino Acid Profile of Donkey Milk. *J. Dairy Sci.* 90:1635-1643.
- Haenlein, G.F.W. 2004. Goat milk in human nutrition. *Small Ruminant Res.*, 51(2): 155–163.
- Harju, M., Kallioinen, H., and Tossavainen, O. (2012) Lactose hydrolysis and other conversions in dairy products: Technological aspects. *International Dairy Journal*. 22 (2), 104-109.
- Harrington LK and Mayberry JF, 2008. A re-appraisal of lactose intolerance. *International Journal of Clinical Practice*, 62, 1541-1546
- Heyman MB, 2006. Lactose intolerance in infants, children, and adolescents. *Pediatrics*, 118, 1279- 1286
- Iacono G, Carroccio A, Cavataio F, Montalto, G et al. Use of Ass' milk in multiple food allergy. *J Ped. Gastroenterol. Nutr.* 1992; 14: 177.
- Ingram CJ, Mulcare CA, Itan Y, Thomas MG and Swallow DM, 2009a. Lactose digestion and the evolutionary genetics of lactase persistence. *Human Genetics*, 124, 579-591
- Isaac N. A. Ashie, Ph. D Novozymes North America Inc. (2011) *Enzymes and low lactose technologies for dairy foods and ingredients.*

- Kalderon B, Dixon RM, Rajagopalan B, Angus PW, Oberhaensli RD, Collins JE, Leonard JV and Radda GK, 1992. A study of galactose intolerance in human and rat liver in vivo by ³¹P magnetic resonance spectroscopy. *Pediatric Research*, 32, 39-44
- Leclercq. C., et al., The Italian National Food Consumption Survey INRAN-SCAI 2005-06: main results in terms of food consumption. *Public Health Nutr*, 2009. 12(12): p. 2504-32.
- Matlik, I., et al., Perceived milk intolerance is related to bone mineral content in 10- to 13-years-old female adolescents. *Pediatrics*, 2007. 120(3): p. e669-77.
- Paolo Usai-Satta, Mariella Scarpa, Francesco Oppia, Francesco Cabras. Lactose malabsorption and intolerance: What should be the best clinical management? *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2012 June 6; 3(3): 29-33. Published online 2012 June 6.
- Parmjit S. Panesar, Shweta Kumari, Reeba Panesar, (2010). Review Article: Potential Applications of Immobilized β -Galactosidase in Food Processing Industries. *Enzyme Research Volume 2010*, Article ID 473137, 16 pages
- Paul Jelen and Olli Tossavainen. 2003. Low lactose and lactose-free milk and dairy products – prospects, technologies and applications. *Australian Journal of Dairy Technology*, volume 58, number 2, pages 161-165.
- Ponzo F. (2006) Monografia: Il latte di asina e cavalla come risorsa alimentare alternativa. Istituto Zooprofilattico Sperimentale dell'Umbria e delle Marche, Webzine Sanità Pubblica Veterinaria: Numero 34, gennaio-febbraio 2006.
- Qayyum, H. Beta-Galactosidases and their potential applications: a review. *Critical Reviews in Biotechnology* 30[1], 41-62. 1-1-2010. Department of Biochemistry, Faculty of Life Sciences, Aligarh Muslim University, Aligarh-202002, India. E-mail qayyumhusain@yahoo.co.in. Ref Type: Generic
- Rejane Mattar, Daniel Ferraz de Campos Mazo, Flair José Carrilho. Lactose intolerance: diagnosis, genetic, and clinical factors. *Clin Exp Gastroenterol*. 2012; 5: 113–121. Published online Jul 5, 2012.
- Ribeiro, A.C. & Ribeiro, S.D.A. 2010. Specialty products made from goat milk. *Small Ruminant Res.*, 89(2–3): 225–233.
- Rodriguez-Colinas, B., Kolida, S., Baran, M., Ballesteros, A. O., Rastall, R. A., & Plou, F. J. (2013). Analysis of fermentation selectivity of purified galactooligosaccharides by in vitro human faecal fermentation. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 97, 5743-5752.
- Ruiz-Matute, A.I., Corzo-Martinez, M., Montilla, A., Olano, A.n., Copovi, P., and Corzo, N. (2012) Presence of mono-, di- and galactooligosaccharides in commercial lactose-free UHT dairy products. *Journal of Food Composition and Analysis*. 28 (2), 164-169.
- Savaiano DA, Boushey CJ and McCabe GP, 2006. Lactose intolerance symptoms assessed

by meta- analysis: a grain of truth that leads to exaggeration. *Journal of Nutrition*, 136, 1107-1113

- Sette, S., et al., The third Italian National Food Consumption Survey, INRAN-SCAI 2005-06-part 1: nutrient intakes in Italy. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases: NMCD*, 2011. 21(12): p. 922-32.

- Shakeel-Ur-Rehman (2009) Reduced lactose and lactose-free dairy products. In: McSweeney, L.H. and Fox, F. (eds.) *Advanced dairy chemistry volume 3*. 3rd Edition. Springer, pp.98-104.

- Shaukat A, Levitt MD, Taylor BC, MacDonald R, Shamliyan TA, Kane RL and Wilt TJ, 2010. Systematic review: effective management strategies for lactose intolerance. *Annals of Internal Medicine*, 152, 797-803.

- Swagerty DL, Jr., Walling AD and Klein RM, 2002. Lactose intolerance. *American Family Physician*, 65, 1845-1850.

- Walker, A.F., ed. 1990. *Applied human nutrition for food scientists and home economists*. Chichester, West Sussex, UK, Ellis Horwood.

- Wilt TJ, Shaukat A, Shamliyan T, Taylor BC, MacDonald R, Tacklind J, Rutks. I, Schwarzenberg SJ, Kane RL and Levitt M, 2010. Lactose Intolerance and Health. Evidence Report/Technology Assessment No. 192 (Prepared by the Minnesota Evidence-based Practice Center under Contract No. HHS 290-2007-10064-I) AHRQ Publication No.10-E004. Rockville, MD. Agency for Healthcare Research and Quality, 410 pp.

Siti Internet consultati

- www.spvet.it/arretrati/numero-34/latte-ascav.html
- www.lattedimammaasina.it/latte_asina.php?page=nutrizionista
- www.innovatewithdairy.com/Symposium/Documents/2011%20Dairy%20Ingredients%20Symposium/SIII_T2_Ashie.pdf
- www.lattediasina.org
- www.foodhealthinnovation.com/media/8819/industry-position-paper-lactose-free.pdf
- www.my-personaltrainer.it/nutrizione/allergia-latte.html
- www.lastampa.it/2013/10/31/societa/mamme/bambini/0-1-anno/dallallergia-al-latte-si-pu-guarire-nRuAYpSAMVGA1gy2eMgSSN/pagina.html
- www.alimentazionebambini.e-coop.it/alimentazione-corretta/alimentazione-corretta-0-3-anni/allergia-alle-proteine-del-latte-vaccino/
- www.geneticapediatrica.it/compendio/ALLERGOLOGIA.pdf
- www.medmedicine.it/articoli/73-endocrinologia-e-metabolismo/45-galattosemia

- www.my-personaltrainer.it/salute/galattosemia.html
- www.torrimedica.it/studio/intolleranzalattosio
- www.medicitalia.it/minforma/Gastroenterologia-e-endoscopia-digestiva/1025/Intolleranza-al-lattosio
- www.nutrigenetic.blogspot.it/2010/03/lintolleranza-al-lattosio.html
- www.my-personaltrainer.it/nutrizione/intolleranza-lattosio.html
- www.geafiltration.com/filtration_library/filtrazione_membrana_lattiero_casearia.pdf
- www.valsoia.it/
- www.scienzavegetariana.it/nutrizione/latti_vegetali.html
- www.it.wikipedia.org/wiki/Latte_di_soia
- www.it.wikipedia.org/wiki/Utente:OppidumNissenae/Sandbox15
- www.merieuxnutrisciences.it/uploads/sfSympalBossMediaPlugin/document/b3c51b507c2831e4ccd39530e86e07c417c73038.pdf. Informafood edizione ottobre 2013, Chelab Siliker.