

P R O G R E S S I N
NUTRITION

GIORNALE ITALIANO DEL METABOLISMO E DELLA NUTRIZIONE

MATTIOLI 1885

QUADERNO

Recensita su
Excerpta Medica
Sci Search®
Journal Citation Reports
ISI Web of Science

**LATTE E DERIVATI:
VALENZE FUNZIONALI
UNA REVIEW DELLE RECENTI
EVIDENZE SCIENTIFICHE**

ANDREA STRATA



Board

Fondatore / Founding Editor

Massimo Cocchi
Scottish Agricultural College, Edinburgh

Direttore Scientifico / Editor

Leone Arsenio
Azienda Ospedaliera Universitaria di Parma

Presidente / President

Andrea Strata
Università di Parma

Comitato Scientifico / Executive Editors

F. Arfini

Università di Parma

D. Atkinson

Scottish Agricultural College, Edinburgh

G. Ballarini

Università di Parma

S. Bernasconi

Università di Parma

G. Bertoni

Università di Piacenza

S.E. Carlson

Kansas City University

F. Di Lisa

Università di Padova

G. Fatati

Università di Terni

N.G. Frega

Università di Ancona

C. Galli

Università di Milano

C. Giacomini

Università di Parma

G.M. Halpern

Hong Kong Polytechnic University

T. Leighton

Berkeley University

M.C. Mancini

Università di Parma

R. Marchelli

Università di Parma

P. Migliaccio

Università Sapienza di Roma

A.L. Mordenti

Università di Bologna

K. Mullis

Premio Nobel per la Chimica 1993

F. Nicastro

Università di Bari

R.C. Noble

Scottish Agricultural College of Edinburgh

G. Riccardi

Università di Napoli

C.M. Rotella

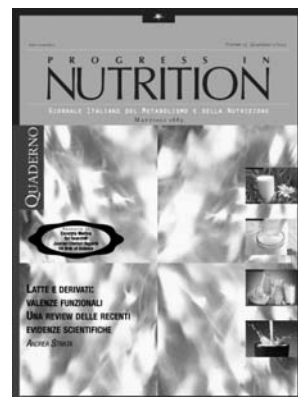
Università di Firenze

Direttore Responsabile/Journal Director

Federico Cioni

*Organo Ufficiale della Società Italiana di Scienza dell'Alimentazione (S.I.S.A.)
Con il patrocinio dell'Associazione Ricercatori di Nutrizione e Alimenti (A.R.N.A.)*

Sommario



LATTE E DERIVATI

valenze funzionali.

Una review delle recenti evidenze scientifiche

Andrea Strata

-
- 3 Introduzione
 - 3 Peso corporeo
 - 4 Diabete
 - 7 Pressione arteriosa
 - 8 Colesterolo
 - 9 Sindrome metabolica
 - 10 Cardiovasculopatie
 - 15 Memoria e funzione cognitiva
 - 21 Neoplasie
 - 25 Oligosaccaridi funzionali
 - 25 Un'ipotesi fantasiosa, "il paradosso francese": in realtà, un'altra opportunità per latte e derivati
 - 26 Conclusioni
 - 27 Bibliografia



PROF. ANDREA STRATA

- Laureato in Medicina e Chirurgia a Parma nel 1959, con il massimo dei voti e lode;
- Assistente (1960-1971) e poi Aiuto (1972-1978), presso la Clinica Medica di Parma;
- Dal 1973 Incaricato di Scienza dell'Alimentazione e della Dietetica e, dal 1980 al 2002 Professore di ruolo di Nutrizione Clinica presso la Facoltà di Medicina di Parma;
- Direttore del Servizio di Malattie del Ricambio e Diabetologia dell'Ospedale in Convenzione con l'Università (dal 1978 al 2002);
- Specialista in Medicina Generale, Geriatria, Endocrinologia e Malattie del Ricambio, ha conseguito la Libera Docenza in Patologia Speciale Medica (1965) e in Clinica Medica e Terapia Medica (1969);
- Incarichi di insegnamento nelle Scuole di Specializzazione di: Endocrinologia e Malattie del Ricambio, Medicina Interna, Igiene e Medicina Preventiva, Gastroenterologia, Idrologia Medica e Clinica Termale dell'Università di Parma (dal 1968 al 2008);
- Dal 1984, Membro della "Commissione Consultiva per i Prodotti Dietetici e Destinati ad un'Alimentazione Particolare" del Ministero della Salute, trasformata nel 2006, in "Commissione Unica per la Dietetica e la Nutrizione".
- Componente:
 - della "Consulta Nazionale per la Nutrizione, la Sicurezza degli Alimenti e l'Educazione Alimentare" (Ministero della Sanità, dal 1992 al 1995);
 - del Gruppo di Lavoro per la Revisione delle "Linee Guida per una sana Alimentazione italiana" (Istituto Nazionale della Nutrizione – Ministero delle Politiche Agricole e Forestali) (2002);
 - della "Commissione Interministeriale per la Valutazione dei Nuovi Prodotti e Nuovi Ingredienti Alimentari" (Novel Foods), come Rappresentante del Ministero della Salute (dal 2002 al 2008);
 - "Esperto" per l'alimentazione del Consiglio Superiore di Sanità (dal 2003 al 2005);
 - del Gruppo di Esperti per la valutazione di Integratori Alimentari e Alimenti Arricchiti notificati al Ministero (dal 1996 al 2006);
 - della Consulta Scientifica Nazionale per la Sicurezza Alimentare, come Rappresentante del Ministero della Salute (dal 2004 al 2008);
 - del Gruppo di Lavoro per la revisione dei "Livelli di Assunzione di Riferimento di Nutrienti ed Energia" (LARN) per la popolazione Italiana. Società Italiana di Nutrizione Clinica (2012)
- Membro di numerose Società Scientifiche Nazionali ed Internazionali;
- Autore di oltre 330 Pubblicazioni Scientifiche;
- Ha tenuto numerosissime Relazioni e Conferenze a Simposi e Congressi Scientifici Nazionali ed Internazionali.

PROGRESS IN NUTRITION

Registrazione Tribunale di Parma
N. 4 del 21/1/1999

Spedizione in abbonamento postale
Abbonamento annuale euro 57

2013 - Anno XV - Quaderno 1
Finito di stampare
nel mese di Novembre 2013

I dati sono stati trattati elettronicamente e utilizzati dall'editore Mattioli 1885 spa per la spedizione della presente pubblicazione e di altro materiale medico scientifico. Ai sensi dell'Art. 13 L. 675/96 è possibile in qualsiasi momento e gratuitamente consultare, modificare e cancellare i dati o semplicemente opporsi all'utilizzo scrivendo a: Mattioli 1885 srl - Casa Editrice, Strada della Lodesana 249/sx, Loc. Vaio, 43036 Fidenza (PR)

La rivista Progress in Nutrition è recensita da: Science Citation Index Expanded (SciSearch®); Journal Citation Reports/Science Edition; Excerpta Medica/Embase, ISI Web of Science

Impact Factor per il 2012: 0,117

MATTIOLI 1885

CASA EDITRICE

DIREZIONE GENERALE

Direttore Generale
Paolo Cioni
Vice Presidente e Direttore Scientifico
Federico Cioni

DIREZIONE EDITORIALE

Editing Manager
Anna Scotti
Editing
Valeria Ceci
Foreign Rights
Nausicaa Cerioli
Segreteria
Manuela Piccinu

MARKETING E PUBBLICITÀ

Direttore Marketing
Luca Ranzato
Project Manager
Natalie Cerioli
Responsabile Area ECM
Simone Agnello
Responsabile Distribuzione
Massimiliano Franzoni



MATTIOLI 1885

Strada di Lodesana 649/sx, Loc. Vaio
43036 Fidenza (Parma)
tel 0524/530383
fax 0524/82537
e-mail: edit@mattioli1885.com

ANDREA STRATA

Latte e derivati: valenze funzionali

Una review delle recenti evidenze scientifiche

PROGRESS IN NUTRITION
VOL. 15, QUAD. I, 3-32, 2013

Introduzione

Le valenze nutrizionali del latte sono a tutti ben note e da sempre riconosciute (1-4) (Tabb 1, 2).

Meno noti sono gli effetti espliciti da alcuni componenti del latte, recentemente riportati in letteratura, con possibili effetti salutistici. Sono risultati emersi da ricerche sperimentali e cliniche, da ritenersi tutt'altro che esaustivi, sicuramente di notevole interesse, sia per i riflessi sanitari che socio-economici.

Peso Corporeo

Le prime segnalazioni sulla riduzione del peso e della massa adiposa indotta dal calcio e dalla vitamina D come tali (5-10), o ancor più se contenuti in prodotti lattiero-caseari (latte, yogurt, formaggi) (3, 11, 12), risalgono ad alcuni anni fa e furono attribuite ad una sti-

molazione della termogenesi e della ossidazione lipidica (13-15) oltre che ad un aumento della escrezione fecale dei lipidi (7, 16-20).

Ma è soprattutto in questi ultimi anni che si sono andati moltiplicando gli studi e le ricerche sulle valenze, gli effetti e le proprietà diverse da quelli nutritive del latte e derivati (21, 22).

Si è così evidenziato che oltre al calcio e alla vitamina D in essi contenuti, evidenti effetti favorevoli sulla perdita di peso e la riduzione della massa adiposa, anche viscerale, vengono esercitati dalla componente proteica dei latticini (11, 14, 23, 24), sia in soggetti sani ma anche in sovrappeso o obesi (18, 25-30).

Oltre che la caseina, sono soprattutto le proteine del siero di latte che risultano particolarmente attive in tal senso (31, 32), attraverso vari meccanismi d'azione diretti e indiretti, anche mediante una di-

Già docente di Nutrizione Clinica -
Facoltà di Medicina
Università di Parma

Corrispondence:
Prof. A. Strata
Via Cadiane, 166
41126 - Modena
andrea.strata@unipr.it

Tabella 1 - Composizione in nutrienti del latte di vacca. Da (4).

Latte, vacca, pastorizzato x 100 g	Acqua g	Proteine g	Lipidi g	Lattosio g	Energia kcal
Intero	87,0	3,3	3,6	4,9	64
Parzialmente scremato	88,5	3,5	1,5	5,0	46
Scremato	90,5	3,6	0,2	5,1	36

Tabella 2 - Composizione in nutrienti del latte di vacca. Da (4).

Latte vaccino pastorizzato 100 g	Sodio mg	Potassio mg	Ferro mg	Calcio mg	Fosforo mg	Tiamina mg	Riboflavina mg	Niacina mg	Vit. A ret. Eq. mcg	Vit C mg	Vit. E Mg
Intero	50	150	0,1	119	93	0,04	0,18	0,10	37 *	1	0,07
Parzialmente scremato			0,1	120	94	0,04	0,17	0,09	19	1	0,04
Scremato	52	150	0,1	125	97	0,04	0,17	0,09	tr	1	tr

mostrata riduzione dell'appetito ed una stimolazione della sazietà ben descritta da Sukkar S.G. e coll. (33). Tali effetti sarebbero cioè riferibili a molteplici interventi e a diversi livelli quali l'inibizione della secrezione gastrica ad opera della colecistochinina (34), il particolare contenuto in alcuni aminoacidi come i ramificati, la quantità di leucina (35), o, ancora, la stimolazione della secrezione del Glucagon Like Peptide - 1 (GLP- 1) (36, 37) e del Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide (GIP) (38) e, per contro, la soppressa produzione di grelina (39), mentre l' α -lattoalbumina risulterebbe essere la più efficace proteina in grado di ridurre l'appetito (40).

Per limitarci comunque agli studi più recenti, pubblicati cioè in questi ultimi due-tre anni, ed alle meta-analisi ed alle casistiche più numerose di ricerche cliniche randomizzate e controllate, ci sembra non privo di interesse riportare qui di seguito quelli più significativi.

Una evidente riduzione della massa adiposa e l'aumento di quella magra, sono stati osservati in un gruppo di 90 donne in sovrappeso e obese in premenopausa, dopo 4 mesi di trattamento con dieta ipocalorica associata a latte e derivati,

con particolare diminuzione del tessuto adiposo viscerale (27).

Anche in uno studio su di un migliaio di adolescenti sani, di 15-16 anni di età, l'assunzione di latticini pari ad almeno due *serving* (un "serving" o porzione corrisponde a 200 ml di latte o 125 g di yogurt o 28 g di formaggio)(41), ha indotto un significativo calo ponderale ed una riduzione delle percentuali di massa grassa, oltre che un chiaro effetto protettivo nei confronti dello sviluppo della obesità addominale negli adolescenti maschi (42, 43).

Suggestivo risulta anche il riscontro che le proteine del siero di latte, se assunte prima di un pasto, esplicano un effetto insulinotropo e riducono le fluttuazioni glicemiche post-prandiali in giovani soggetti sani (44), ma anche in diabetici di tipo 2, dove, dopo la loro assunzione prima di una colazione e di un *lunch* a base di cibi ad elevato indice glicemico (pane bianco e purea di patate), si è dimostrata una maggior risposta insulinica dell'ordine del 30-50% ed una riduzione dei valori glicemici di circa il 20 % rispetto ai controlli (45) (Figg. 1, 2), tanto da far sostenere a Ma J. e coll. (46), che tale effetto è quasi paragonabile a quello delle sulfaniluree.

In soggetti sovrappeso di entrambi i sessi, l'assunzione a colazione di 600 ml di latte scremato, comparato con egual volume di succo di frutta isocalorico, ha indotto un persistente senso di sazietà, con, una significativa minor ingestione di cibo offerto ad libitum al pasto successivo, a distanza di circa quattro ore (47).

In una meta-analisi del gruppo di epidemiologi di Harvard (48) comparsa nell'ottobre 2012 sull'*Am. J. Clin. Nutr.*, che ha preso in esame 29 ricerche cliniche randomizzate e controllate e con 2101 casi studiati, si conferma l'effetto facilitante la riduzione ponderale di latte e derivati associati a diete ipocaloriche.

Ma la perdita di peso, ed in particolare della massa adiposa viscerale, rappresenta l'intervento prioritario per il controllo non solo del sovrappeso e dell'obesità, ma anche di una serie di patologie che ad esse si accompagnano o la complicano, come il diabete, la sindrome metabolica, le iperdislipidemie, l'ipertensione e le cardiovasculopatie.

Diabete

Una minor incidenza di diabete di tipo 2 ed una ridotta disfunzione

Figura 1 - Effetto della supplementazione di siero di latte sulla glicemia. Media (\pm SEM) variazioni incrementali (Δ) di glucosio nel sangue in risposta alla stessa quantità di carboidrati di un pasto di riferimento (\blacksquare) e un pasto di prova di siero di latte (\blacktriangle) servito come prima colazione (A) e pranzo (B) in 14 soggetti diabetici. Da (45).

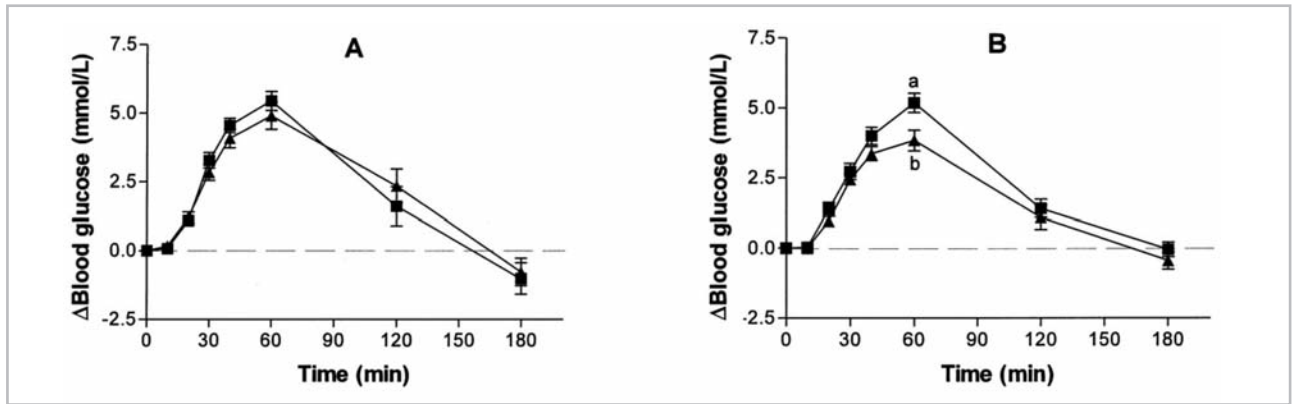


Figura 2a - Media (\pm SEM) delle variazioni incrementali (Δ) dei livelli sierici di insulina in risposta a pari quantità di carboidrati da un pasto di riferimento (\blacksquare) e un pasto di prova di siero di latte (\blacktriangle) servito come prima colazione (A) e pranzo (B) in 14 soggetti diabetici. Da (45).

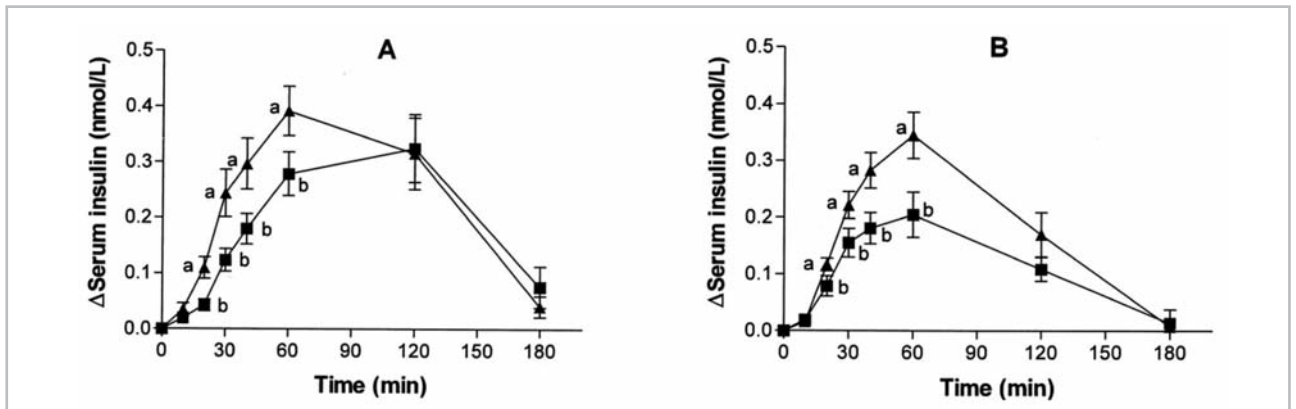
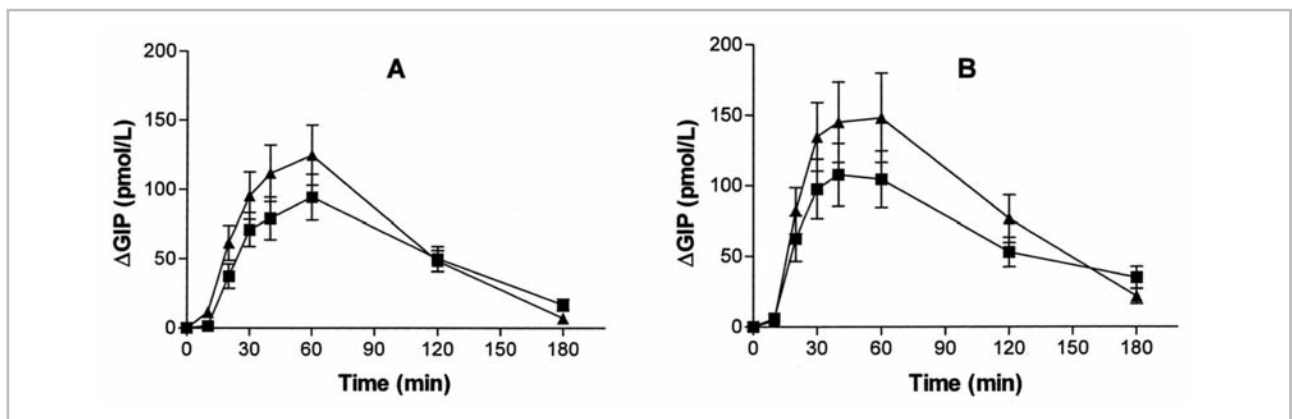


Figura 2b - Media (\pm SEM) delle variazioni incrementali (Δ) della secrezione di polipeptide glucosio-dipendente (GIP), in risposta a pari quantità di carboidrati da un pasto di riferimento (\blacksquare) e un pasto di prova di siero di latte (\blacktriangle) servito come prima colazione (A) e pranzo (B) in 14 soggetti diabetici. Da (45).



metabolica correlata al consumo di latticini è stata riportata in studi osservazionali da Choi H.K. e coll. (49), ma il potenziale meccanismo per spiegare tali effetti non è stato ben individuato. In un successivo studio prospettico su 37185 donne, della durata di circa 10 anni (the Women's Study Health: WSH) condotto sempre dal gruppo di epidemiologi di Harvard (29), ha dimostrato la presenza di una relazione inversa tra rischio di diabete e assunzione di latte e derivati, specialmente se a ridotto contenuto lipidico, ed inoltre che per ogni *serving* in più al giorno, si realizza una riduzione del 4% del rischio di sviluppare diabete.

Tali effetti, così come quelli che riportiamo in seguito, emersi sia da numerose meta- analisi che da ampie casistiche, sarebbero riconducibili ad una serie di interventi come l'aumento della risposta insulinica, la riduzione delle fluttuazioni glicemiche, l'aumentata secrezione del GIP e del GLP - 1, svolti dalle proteine di latte e derivati (45) (Figg. 1, 2), ma anche dalla componente lipidica, ed in

particolare ad opera dell'acido trans-palmitoleico (trans 16:1 n-7) come ipotizzato da Mozaffarian e coll. (50).

Lo stesso gruppo di epidemiologi (51), un anno dopo, riporta uno studio altrettanto valido per l'ampia casistica ed i risultati osservati: dalla ricerca condotta su 37.083 donne del Nurses Health Study II, con un follow-up di 7 anni, risulta infatti che, il consumo di latticini durante le scuole superiori è direttamente proporzionale alla riduzione del rischio di sviluppare un diabete di tipo 2 nell'età adulta: con due *servings* al giorno, gli A.A. hanno rilevato una riduzione del rischio del 38% ed inoltre che il continuo uso di latticini, anche nell'età adulta, ne aumentava l'effetto.

In una ricerca prospettica francese (Data from the Epidemiological Study on the Insulin Resistance Syndrome: DESIR) su 3435 parigini, controllati dopo 3 anni dal rilevamento di consumi di latte e derivati, Fumeron F. e coll (52), hanno osservato che il più alto apporto di latticini si associa ad una minor incidenza di diabete di tipo

2, ridotta tolleranza glucidica e sindrome metabolica.

Una associazione inversa tra consumo di latte e derivati, specialmente a ridotto contenuto lipidico, e comparsa di diabete di tipo 2, indicando perciò un loro effetto benefico sulla prevenzione del diabete con una riduzione del rischio del 14%, è stata rilevata anche da Tong X. e coll. (53) in una meta-analisi su 7 studi di coorte per un totale di 328.029 casi studiati (Tab. 3).

Su 82.076 donne in post menopausa, una popolazione cioè con un alto rischio di sviluppare diabete, una ricerca controllata per otto anni (Women's Health Initiative Observational Study - 2011), ha confermato che il consumo di prodotti lattiero- caseari a ridotto contenuto in grassi è significativamente ed inversamente correlato al rischio di diabete di tipo 2, soprattutto nelle donne con più alto indice di massa corporea ed ancor più nelle obese (54).

Del tutto recentemente è stato riportato un evidente miglioramento del controllo glicemico (glicemia a digiuno e concentrazioni

Tabella 3 - Sintesi del rischio relativo nel consumo di latte e/o latticini nel diabete di tipo 2. Da (53)

Item	Numeri di studi di coorte	RR ^a combinato	95% CI
Prodotti lattiero caseari	6	0.86	0.79-0.92
Prodotti lattiero caseari a basso contenuto di grassi	3	0.82	0.74-0.90
Prodotti lattiero caseari a alto contenuto di grassi	3	1.00	0.89-1-10
Latte intero	5	0.95	0.86-1.05
Yogurt	4	0.83	0.74-0.93

^a RR e CI estrapolati da questi studi hanno confrontato il quantile di consumo più alto e più basso
RR = rischio relativo; CI = intervallo di confidenza

ematiche di HbA1c) in pazienti con diabete di tipo 2, ottenuto con latticini fermentati (55) ed anche con yogurt fortificato con vitamina D con o senza aggiunta di calcio (56).

Alcuni dati derivati dal famoso studio europeo EPIC - InterAct Study (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition Study) coinvolgente 340.234 soggetti, relativi ad una ricerca sulla alimentazione di una subcoorte di 16.835 soggetti adulti sani e 12.403 diabetici di 8 nazioni europee comparsi sul fascicolo di Agosto 2012 dell'Am. J. Clin. Nutr. (57), confermano ancora la presenza di una associazione protettiva tra consumo di formaggi e latticini fermentati nei confronti del diabete; in particolare 55 g di formaggio o di yogurt al giorno ridurrebbero del 12% la comparsa negli anni successivi del diabete di tipo 2.

Infine, un recentissimo studio di Mozaffarian D. e coll. (58), su 2617 adulti del multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA), conferma una minor incidenza del 20% di diabete di tipo 2 correlata all'assunzione di latticini, indipendentemente dal sesso, dall'etnia e da altri fattori confondenti, ma, soprattutto, il ruolo prevalente svolto dall'acido trans-palmitico, sia sulla riduzione del rischio di diabete che sulla insulinemia a digiuno, la trigliceridemia e la pressione arteriosa, come già ipotizzato in una precedente ricerca condotta però su una casistica più ristretta (50). Sulla base di questi risultati, gli AA sostengono che se futuri studi confermassero che l'acido trans-palmitico riduce il ri-

schio di diabete, potrebbero essere prese in considerazione potenziali strategie, come l'arricchimento del latte e altri latticini con questo acido grasso. Da ultimo, una sistematica review ed una dose-risposta meta-analisi su l'assunzione di latte e derivati e rischio di diabete di tipo 2, aggiornata al 5 giugno 2013, condotta su 17 studi di coorte, ribadisce la presenza di una relazione inversa tra latticini e rischio di diabete di tipo 2, attribuendone i potenziali meccanismi al calcio, alla vitamina D, alle siero proteine, al magnesio ed alla loro stessa particolare composizione lipidica (acido trans-palmitoleico)(59).

Pressione arteriosa

Accanto ai particolari effetti metabolici e sull'eccesso ponderale esercitati da latte e derivati specie da parte delle proteine del siero, queste ultime risultano dotate anche di una attività del tutto peculiare nei confronti della pressione arteriosa (60).

PAL S. ed Ellis V. (61) hanno dimostrato che, in soggetti in so-

vrapreso o obesi, l'assunzione di 54 g/die di proteine del siero di latte per 12 settimane, comporta una significativa riduzione della pressione arteriosa sia sistolica che diastolica, peraltro già segnalata da Xu J.Y. e coll. (62) attraverso una meta-analisi su ricerche randomizzate e controllate, indirizzate appunto allo studio dei rapporti tra gli effetti dei tripeptidi, presenti nel siero di latte e la pressione arteriosa, e poi confermati da Dong J. Y. e coll. (63). Trattasi in pratica di peptidi bioattivi (64, 65), derivati dalla proteine native per azione microbica o di enzimi gastrointestinali durante il processo digestivo, presenti soprattutto nei prodotti fermentati del latte (66), e, di particolare interesse, perché dotati appunto di attività ACE inibitoria, in grado cioè di inibire l'enzima di conversione dell'angiotensina e quindi di grande potenziale clinico (Tab. 4).

Due tripeptidi sono stati identificati, con la seguente sequenza Ile-Pro-Pro e Val-Pro-Pro, come particolarmente attivi sulla pressione arteriosa e sono già stati proposti e incorporati in prodotti commerciali essendo, peraltro, caratteriz-

Tabella 4 - Peptidi bioattivi derivati dalle proteine del latte. Da (1).

Peptidi bioattivi	Proteina precursore	Bioattività principale
Casomorfine	α -, β - caseina	Agonisti oppioidi
Casochinine	α -, β - caseina	Anti-ipertensivi
Casoxine	k- caseina	Antagonisti oppioidi
Casopiastrine	k- caseina, transferrina	Antitrombotici
α -lattorfine	α - lattoalbumina	Agonisti oppioidi
β -lattorfine	β - lattoglobulina	Agonisti oppioidi
Lattoferroxine	Lattoferrina	Antagonisti oppioidi
Immunopeptidi	α -, β - caseina	Immunoregolatori
Fosfopeptidi	α -, β - caseina	Carriers di minerali

zati da un notevole minor rischio di effetti collaterali rispetto ai farmaci (67).

Altre sequenze peptidiche sono state individuate in prodotti a base di latte fermentato, in grado di esercitare una attività antitrombotica, attraverso diverse interferenze sulle piastrine, riducendo così l'eventuale formazione di trombi; anche questo riscontro lascia evidentemente intravedere applicazioni cliniche di indubbio interesse, per i possibili rimarchevoli riflessi pratici, al di là degli altrettanto interessanti aspetti teorico - speculativi (67).

Una dettagliata rassegna di Mc Grane M.M. e coll. (68), ha fornito ulteriori precise evidenze che il consumo di latticini può migliorare la pressione arteriosa e diminuirne il rischio di insorgenza (Pubblicazione del National Institute of Health – US Department of Agriculture – Center for Nutrition Policy and Promotion – USA (2011), e tutto ciò dopo:

- aver sintetizzato i risultati di una precedente “review” del 2010, ad opera del Dietary Guidelines Advisory Committee con l'assistenza dello staff dell'USDA (United States Department of Agriculture), NEL (Nutrition Evidence Library), che aveva esaminato 223 articoli (pubblicati tra il 2004 e il 2009) sui rapporti tra consumo di latte e derivati e pressione arteriosa, suggerendo che, in base ai dati rilevati, esisteva una significativa relazione inversa tra questi due parametri;
- aver esaminato, a sua volta e a completamento e conferma di tale ponderoso lavoro, 163 arti-

coli scientifici pubblicati tra il Luglio 2009 ed il Dicembre 2010, relativi a vitamina D, Calcio, Potassio, Fosforo e peptidi bioattivi contenuti in latticini a ridotto contenuto lipidico e regimi dietetici con latte e derivati ipolipidici.

In una sistematica meta-analisi di sette studi, coinvolgenti circa 45.000 soggetti e 11.500 casi di ipertensione, Ralston R.A. e coll. (69), hanno riscontrato ancora una volta l'esistenza di una significativa relazione inversa tra consumi di latte e derivati a ridotto contenuto lipidico e rischio di ipertensione.

Per finire, nove studi di coorte, condotti su 57.256 soggetti e 15.367 con ipertensione, seguiti per 2-15 anni, sottoposti a meta-analisi, hanno confermato la presenza di una relazione inversa e lineare, con un minor rischio di ipertensione nei soggetti che assumevano una maggior quantità di prodotti lattiero-caseari a ridotto contenuto di grassi (70).

Interessante, peraltro, anche il recente riscontro di Rangan A.M. e coll. (71) su 335 bambini australiani, di un effetto protettivo conseguente al consumo di latte a 18 mesi di età e i valori pressori successivamente rilevati a 8 anni, e, in particolare, di minori livelli di pressione arteriose nel sottogruppo di bambini che consumava almeno due *serving* di latticini al giorno, sia a 18 mesi che a 9 anni.

Infine, una conferma dei favorevoli effetti sulla pressione esercitata dai tripeptidi del latte, è riportata in una autorevole sistematica review e meta-analisi condotta da Qin L.Q. e coll. (72) comparsa nel maggio

2013 su *Nutr Metab & Cardiovasc Dis.*

Colesterolo

In una rassegna pubblicata ad opera di St-Onge e coll., nel 2000 (73) sull'*Am J Clin Nutr*, sono stati esaminati gli studi esistenti sugli effetti esercitati dal consumo di latticini fermentati e non fermentati sul metabolismo e le concentrazioni plasmatiche del colesterolo. Come prima segnalazione dell'esistenza di tale rapporto viene riportata una ricerca piuttosto datata di Mann G.V. e Sporri A. (74), condotta sulla popolazione africana dei Masai (grandi consumatori di latte), dalla quale risulta che il latte riduceva la colesterolemia in modo direttamente proporzionale alla quantità assunta, per cui esso fu addirittura proposto come un inibitore della sintesi del colesterolo.

In seguito, vari studi (75-77) confermarono, sia per il latte intero che scremato, l'effetto riducente la colesterolemia totale, come peraltro già segnalato in precedenza anche da Hepner G. e coll. (78).

St-Onge e coll. (73), esaminando poi le numerose altre voci bibliografiche, ipotizzarono che tale effetto fosse dovuto al microbiota intestinale, il quale, attraverso la fermentazione dei carboidrati indigeribili, altererebbe la sintesi ed interferirebbe sul circolo enteroepatico del colesterolo, riducendone così la concentrazione plasmatica.

Più recentemente, uno studio condotto su 18.770 soggetti (Oslo

Health Study) da Höstmark A.T. e coll. (79), ha esaminato l'associazione tra frequenza dei consumi di formaggio in vari gruppi di età, rilevando una associazione positiva e lineare con l'HDL colesterolo ed una relazione negativa con la trigliceridemia in tutti i gruppi di età. Gli A.A. hanno attribuito tali effetti alla particolare composizione in acidi grassi del formaggio in associazione con il suo contenuto in batteri lattici. I positivi risultati osservati, hanno addirittura indotto gli A.A. a porsi il problema se le attuali linee guida dietetiche non siano state eccessivamente orientate sugli effetti negativi dei grassi saturi in generale, trascurando i possibili effetti positivi di quelli presenti in particolari alimenti, come ad esempio il formaggio.

Comparando gli effetti svolti da una quantità isoenergetica (20% delle Kcalorie totali giornaliere e con stesso contenuto di lattosio e caseina) di latte (2164 ml), formaggio (305 g) e burro (93 g), assunti in tre diversi periodi per tre settimane, Tholstrup T. e coll. (80) hanno riscontrato una minor azione del formaggio sull'LDL colesterolo.

Tali risultati sono stati confermati da Biong A.S. e coll. (81) in una ricerca simile come impostazione: tali AA hanno infatti rilevato come il consumo di una uguale quantità di grasso (42 g) contenuta nel formaggio induce, rispetto al burro, un minor aumento della colesterolemia attribuendone la causa al suo diverso contenuto in calcio.

Anche Nestel P.J. e coll. (82), usando 40 g/die di grassi, conte-

nuti nel formaggio o nel burro, in un gruppo di soggetti lievemente ipercolesterolemici, hanno rilevato dopo quattro settimane, un aumento significativamente superiore del colesterolo totale e LDL, dopo il consumo di burro rispetto al formaggio. A commento di tale riscontro, gli A.A. si chiedono se non sia il caso di modificare gli attuali suggerimenti e consigli dietetici relativi ai grassi saturi, prevedendo l'inclusione di moderate quantità di formaggio anche nella dieta di soggetti con valori di colesterolemia moderatamente elevati.

Del resto rimpiazzando il 13% delle calorie totali giornaliere con 143 g di formaggio o 47 g di burro ad ugual contenuto lipidico, per 6 settimane, con una ricerca randomizzata e "cross-over" su 49 soggetti sani, Hjerpsted J. e coll. (83) hanno osservato che il formaggio non aumenta il colesterolo LDL, rispetto ai valori del periodo basale, e che, nei confronti del burro, induce un significativo minor aumento della colesterolemia totale del 5.7% e dell'LDL colesterolo del 6.9% (Fig. 3).

Le possibili interpretazioni di questi risultati sarebbero riferibili all'alto contenuto in calcio del formaggio, che, nell'intestino, formerebbe con gli acidi grassi saponi insolubili, il che è dimostrato secondo tali A.A. dall'escrezione fecale di lipidi superiore dell'11,6%, rispetto a quella osservata durante il periodo di assunzione del burro.

Anche il maggior contenuto proteico, assieme ai fermenti lattici presenti nel formaggio, potrebbe-

ro essere implicati ed in parte responsabili dei risultati osservati. Tenuto conto che il formaggio ed i prodotti fermentati non aumentano la colesterolemia, rispetto al burro e neanche rispetto ad una dieta basale a relativamente ridotto contenuto di grassi totali saturi, gli A.A. propongono che i consigli riguardanti l'apporto di formaggio a normale contenuto lipidico in ipercolesterolemici, vadano rivisti.

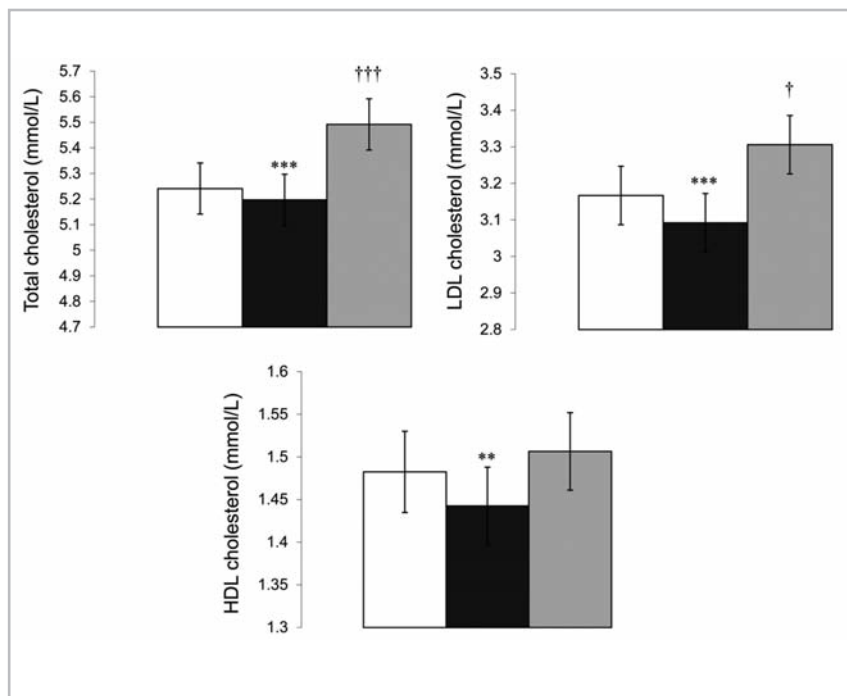
Sindrome metabolica

E' ampiamente noto che lo stress ossidativo e infiammatorio sono solitamente presenti in grado elevato nella obesità, ma ancor di più, nella sindrome metabolica (84-87), nella obesità cioè complicata e/o associata a distribuzione viscerale della massa adiposa, ad ipertensione, a ridotta tolleranza glucidica o diabete di tipo 2, ad iperdislipidemia (88-89).

Il riscontro nel Nurses Health Study di una relazione inversa tra una dieta "prudente" comprensiva di prodotti lattiero-caseari a ridotto contenuto lipidico e biomarkers dell'infiammazione (90) assieme a risultati simili, osservati successivamente nel MultiEthnic Study of Atherosclerosis (MESA) da Nettleton J.A. e coll. (91), hanno stimolato ulteriori studi in proposito.

Zemel M.B. e coll. (92, 93), con una supplementazione di latte magro, hanno rilevato in 20 obesi dopo 28 giorni di trattamento, una significativa soppressione dello stress ossidativo (riduzione del 22% della malondialdeide plasma-

Figura 3 - Media minimi quadrati (\pm SEM) delle concentrazioni sieriche del colesterolo totale, LDL e HDL nei soggetti dopo il periodo di prova (barre bianche), dopo assunzione di formaggio (barre grigio scuro) e dopo assunzione di burro (barre grigio chiaro). Le differenze statistiche si basano su un modello misto lineare con correzione di Bonferroni. **, *** Significativamente diversi da periodo di burro: ** P <0,005, *** P <0.0001. †,††† significativamente diversi da periodo di rodaggio: † P <0,05, ††† P <0.0005. Da (83).



tica e del 12% dell'8 - isoprostano- F_{2a}) e diminuzione dei markers infiammatori (calo del 15 % del fattore- α della necrosi tumorale; del 13 % della interleukina-6; del 10% della proteina-1 chemiotattica monocitaria; aumento del 20% della adiponectina).

Sempre Zemel M.B. e coll. (11), in 40 obesi con sindrome metabolica, avevano peraltro già dimostrato che, una dieta ad elevato contenuto di latticini (latte e/o yogurt: 3,5 *serving*/die) seguita per 12 settimane, paragonata ad una dieta isocalorica ma con un contenuto ridotto di latticini (0,5 *serving*/die), riduceva, già dopo sette giorni, gli indici di stress ossidati-

vo (malondialdeide ridotta del 35%) e, dopo dodici settimane, i markers dell'infiammazione (fattore- α della necrosi tumorale diminuito del 35%; interleukina-6 del 21%; aumento del 55% dell'adiponectina), mentre nessun effetto era stato riscontrato con la dieta controllo.

Il dato particolarmente interessante di questo studio, risulta soprattutto dal riscontro di un rapido e significativo miglioramento degli indici di flogosi e di stress ossidativo, evidenziato già dopo soli sette giorni di dieta, che perciò appaiono evidentemente svincolati ed indipendenti da un qualsiasi cambiamento del peso corporeo e dello

stato di obesità e direttamente collegati all'assunzione di latticini.

Infine, un minor rischio di incidenza di sindrome metabolica e di diabete tipo 2, rilevato dopo dieci anni di osservazione rispettivamente in 1807 e 1824 australiani, è risultato associato alla abituale maggior assunzione di prodotti lattiero-caseari, con una riduzione del rischio della sindrome metabolica del 59% nei soggetti che avevano i consumi più elevati. Riguardo al diabete, una associazione positiva è stata riscontrata negli obesi, con una riduzione cioè del rischio correlata al più elevato apporto di latticini a normale contenuto lipidico (94).

Da ultimo, un gruppo di ricercatori canadesi (95), analizzando i risultati di otto recenti ricerche randomizzate e controllate in soggetti sovrappeso o obesi, sull'eventuale correlazione tra assunzione di latte e derivati ed infiammazione sistemica, concludono che questi non esercitano comunque alcun effetto negativo sugli indici di flogosi; i dati disponibili non sono tuttavia sufficienti per attribuire loro un effetto positivo, cioè antiflogistico; altri studi si rendono perciò necessari per definire la situazione.

Cardiovasculopatie

Il 28- 29 maggio 2010 si è tenuto presso il Dipartimento di Nutrizione Umana all'Università di Copenhagen, un Simposio ristretto ed esclusivo ad invito, coordinato da Arne Astrup (Copenhagen) e Walter Willet (Boston) (96), sul "ruolo della ridotta introduzione

di grassi saturi nella prevenzione delle cardiovasculopatie”.

Il panel di esperti è giunto alle seguenti conclusioni:

- la sostituzione nella dieta di grassi saturi con polinsaturi riduce il rischio di coronaropatie, ma ciò non si verifica se la sostituzione viene realizzata con i carboidrati, specie se raffinati e ad alto indice glicemico;
- anche se la sostituzione di grassi saturi con monoinsaturi riduce il colesterolo LDL, questi ultimi non risultano cardioprotettivi;
- pur essendo l'LDL colesterolo il *biomarker* più ampiamente accettato per stabilire il rischio delle cardiovasculopatie, ha una maggior potenza predittiva il rapporto colesterolo totale/HDL colesterolo;
- l'effetto della dieta su un singolo biomarker può fornire una insufficiente evidenza per stabilire il rischio delle cardiovasculopatie, perché questo dipende da più biomarkers (colesterolo totale e HDL, pressione arteriosa, sovrappeso e distribuzione viscerale del grasso corporeo, tolleranza glucidica e/o diabete, markers dello stress ossidativo e della flogosi, etc.);
- gli stessi acidi grassi saturi svolgono differenti effetti biologici e hanno un diverso impatto con il colesterolo (l'acido miristico e palmitico risultano i più dannosi, lo stearico è neutrale, gli acidi grassi a catena corta e media (C4- C10) non hanno effetti e l'acido linoleico coniugato (CLA) è così scarso nella dieta, che presenta effetti metabolici trascurabili e, di riflesso, anche

sul rischio delle cardiovasculopatie);

- sulla base di vari studi epidemiologici, non esistono convincenti evidenze che un elevato apporto di prodotti lattiero caseari sia associato ad un maggior rischio di cardiovasculopatie, anzi, la componente lipidica del formaggio può esercitare effetti benefici sia per il particolare profilo lipidico (presenza di acido rumenico, acido transvaccenico, acidi grassi a catena corta) sia perché associata a calcio, sieroproteine ed altri componenti (96).

Già nel 2002 una ricerca italiana condotta a Milano da Tavani e coll. dell'Ist. "M. Negri" (97), tra il 1995 e il 1999, su 507 soggetti, che avevano avuto un primo episodio di infarto del miocardio non fatale, e 478 controlli, aveva dimostrato che il consumo di latte e formaggi non aumentava il rischio di infarto non fatale del miocardio. Ma è da una corposa meta-analisi (21 studi relativi a 347.747 soggetti con un follow-up di 5-23 anni) che il gruppo della Harvard Medical School di Boston (98), ha rilevato che non esiste una significativa evidenza che i grassi saturi della dieta siano associati ad un aumentato rischio di malattia coronarica e/o cardiovasculopatie, ivi compreso il colpo apoplettico ("stroke"), come del resto riportato anche da Legrand P. (99) (Tab. 5). In uno studio successivo, gli stessi A.A (100), con una revisione critica delle numerosissime ricerche condotte sull'argomento, hanno rilevato che la riduzione degli acidi grassi saturi dietetici, rimpiazzandoli con mono e polinsaturi, ridu-

cevano l'LDL ma anche l'HDL colesterolo, ed in particolare che la loro sostituzione con carboidrati, specie se raffinati, può esacerbare la dislipidemia aterogena che si associa alla resistenza insulinica e all'obesità. Per ridurre il rischio di cardiovasculopatie, tali A.A., suggeriscono perciò, quale intervento prioritario, di limitare il consumo di carboidrati raffinati e di ridurre l'obesità.

Le cardiovasculopatie sono spesso associate e aggravate dalla coesistenza di una "sindrome metabolica": quest'ultima assai frequentemente è di per sé causa delle stesse cardiovasculopatie. Per questa ragione, negli Stati Uniti, le due patologie sono state accorpate in un'unica entità morbosa definita "sindrome cardiometabolica" (101), della quale secondo Ervin R.B. e coll. (102), sono affetti circa il 30% degli statunitensi adulti. La prevenzione ed il controllo di tale sindrome rappresenta perciò, al di là degli aspetti e dei costi economici tutt'altro che trascurabili, un importante problema di salute pubblica. Tra l'altro, essendo questa direttamente favorita dal comportamento dietetico, un fattore cioè modificabile, la "sindrome cardiometabolica" può essere suscettibile di prevenzione e correzione (103, 104).

Ed infatti, in una *review* di studi osservazionali Tremblay e coll. (105) hanno rilevato che il consumo di latticini contribuisce alla prevenzione della sindrome cardiometabolica e delle sue conseguenze e complicanze: 3-4 *servings* al giorno di latte e derivati si sono dimostrati sufficienti a ridurre il

Tabella 5 - Acidi grassi saturi, salute e problemi. Da (99).

Acidi grassi saturi e salute		
Key (1966), Kato (1973)	Associazione con rischio di malattie coronariche cardiache	Mai confermato da studi di coorte
Funzioni degli acidi grassi saturi		
C4 butirrico	Nessun problema di rischio cardio vascolare	
C6 caproico		
C8 caprilico		
C10 caprinico		
C12 laurico	Problemi di rischio cardiovascolare: effetti deleteri in caso di eccesso	
C14 miristico	Accumulo di acido palmitico: origine endogena + esogena	
C16 palmitico		
C18 stearico	Nessun problema di rischio cardiovascolare	
C20 arachidonico		
C22 beenico		
C24 lignocerico		

rischio della sua insorgenza. Di conseguenza, basandosi su ulteriori attuali evidenze scientifiche, le recenti Linee Guide Dietetiche per gli Americani (2010), testualmente consigliano "l'assunzione di latte e derivati, essendo questa associata ad un minor rischio di cardiovasculopatie, diabete di tipo 2 e ad una ridotta pressione arteriosa negli adulti" (Report of the Dietary Guidelines Advisory Committee on the Dietary Guidelines for Americans 2010 to the Secretary of Health and Human Services and the Secretary of Agriculture. Washington, DC: USDA, U.S. Dept. Health and Human Services; 2010) (106).

Passando in rassegna le più recenti ricerche sull'argomento, Rice B.H. e coll. (107, 108) hanno provato a riassumere i possibili meccanismi attraverso i quali i latticini possono modulare i fattori di rischio della sindrome cardiometabolica.

Latte e derivati non interferiscono con i sintomi della sindrome, ma gli effetti rilevati possono esser in parte spiegati dalla composizione dei lipidi del latte: molti acidi saturi occupano la posizione sn - 2 dei trigliceridi; oltre che un elevato contenuto di acido oleico e stearico, sono poi presenti acido ruminico e trans-palmitoleico. Inoltre, parte degli effetti osservati possono essere spiegati anche dai molteplici macro e micronutrienti (calcio, vitamina D, sieroproteine, peptidi multifunzionali, etc) presenti nel latte.

Ed ancora, in 33.625 olandesi di ambo i sessi, seguiti per 13 anni, non è stata evidenziata alcuna associazione tra consumi di latticini e coronaropatia o *stroke*: una loro più elevata assunzione era associata con un minor rischio di coronaropatie, mentre i latticini fermentati erano associati ad un ridotto rischio di *stroke* (109).

In realtà, grassi saturi derivati da alimenti differenti svolgono effetti diversi sulle incidenze delle cardiovasculopatie. Su 5209 soggetti seguiti per 10 anni (2000-2010), con un apporto dietetico medio di lipidi saturi pari al 10% delle Kcalorie giornaliere totali, una più elevata assunzione di grassi saturi del latte risultò associata ad un ridotto rischio di cardiovasculopatia, mentre un maggior consumo di grassi saturi di carne bovina produsse l'effetto contrario: per ogni aumento di 5 g/die di grassi saturi derivati dal latte il rischio si ridusse del 21% , aumentò invece del 26% per ogni 5 g/die in più di grassi saturi di derivazione carnea (110). Secondo gli A.A. della ricerca, tali risultati sarebbero riferibili alla specifica composizione in acidi grassi dei lipidi dei due diversi alimenti, ma anche ai differenti costituenti e componenti degli alimenti stessi, come segnalato da diversi ri-

cercatori che si sono occupati dell'argomento e come già ripetutamente ricordato in precedenza, nel corso di questa rassegna.

Del resto Huth P.J. e Park K.M. (111), dopo aver esaminato varie ricerche sulla relazione tra grassi contenuti nei prodotti lattiero-caseari e cardiovasculopatie, concludono che la maggior parte degli studi osservazionali controllati, non è stata in grado di individuare l'esistenza di una correlazione tra assunzione di latticini ed aumento del rischio di coronaropatie, cardiovasculopatie e *stroke* e ciò indipendentemente dal maggior o minor contenuto lipidico dei prodotti consumati.

Analogamente Kratz M. e coll. (112), in una recentissima meta-analisi di undici studi, hanno confermato che un apporto di latticini ad alto contenuto lipidico è inversamente associato all'obesità e presenta inoltre una relazione inversa o nessuna con le cardiovasculopatie e le malattie metaboliche. Gli A.A. sostengono perciò che le evidenze osservazionali non supportano l'ipotesi che i lipidi del latte o i latticini ad alto contenuto lipidico contribuiscono all'obesità o al rischio cardiometabolico, ed ipotizzano che, probabilmente, una diversa alimentazione bovina (pascolo rispetto a mangimi a base di cereali), potrebbe influenzare e spiegare le differenze dei risultati osservati nelle varie ricerche, quale conseguenza della diversa composizione con proprietà bioattive differenti del grasso dei latticini, come già osservato da Jenkins T.C. e McGuire M.A. (113).

Questa ipotesi, assieme alle nume-

rose altre proposte dai vari A.A. che abbiamo via via citato nell'attuale rassegna, possono spiegare, in aggiunte alle differenti casistiche esaminate nelle varie meta-analisi, alle diverse metodologie statistiche usate nella valutazioni dei risultati, ai non univoci regimi dietetici e stili di vita seguiti negli anni dai partecipanti arruolati, come le conclusioni alle quali sono giunti tanti ricercatori, non siano sempre concordanti, se non addirittura in contrasto tra loro.

Infatti, per citare le ricerche e le metanalisi più recenti in disaccordo con la serie di osservazioni sugli effetti positivi di latte e derivati nei confronti delle cardiovasculopatie e, in ultima analisi, della mortalità, un primo riscontro è dato da uno studio prospettico di 16 anni su 1529 australiani (114), a conclusione del quale, pur avendo osservato una riduzione di decessi da cardiovasculopatie tra i maggiori consumatori di latticini a normale contenuto in grassi (339 g/die), gli A.A. concludono che una possibile associazione benefica tra consumo di latticini e mortalità cardio vascolare richiede ulteriori valutazioni e conferme.

Avalos E.E. e coll (115) seguendo per 16 anni 751 uomini e 1008 donne di San Diego (CA), hanno rilevato, con un'analisi di regressione multivariata depurata dei consueti fattori confondenti (età, BMI, diabete, ipertensione, LDL colesterolo) che le donne che consumavano formaggi e latte a ridotto contenuto lipidico sembravano presentare un più alto rischio di coronaropatia.

Secondo Goldbohm R.A. e coll

(116) sulla base di una ricerca condotta su 120.852 uomini e donne olandesi (Netherlands Cohort Study NLCS), con un follow up di 10 anni, il ruolo del consumo di latticini risulta neutrale nei confronti delle mortalità negli uomini, ma nelle donne, l'assunzione dei prodotti lattiero caseari grassi è addirittura associata con un lieve aumento di mortalità per tutte le cause e, in particolare per coronaropatie. Tuttavia, un piccolo effetto protettivo per tutte le cause di mortalità, viene riferito per il latte intero fermentato, sia per gli uomini che per le donne.

Gli A.A. concludono che questi loro risultati forniscono una consistente evidenza che i latticini non sono né molto pericolosi, né molto benefici, nei confronti del rischio di morte ad una relativamente giovane età.

Di segno del tutto opposto, sebbene osservati su una casistica meno numerosa, sono invece i risultati di una ricerca condotta su 3630 soggetti in Costa Rica da Aslybekyan S. e coll (117), che dimostrano una associazione protettiva, da parte dei latticini, verso l'infarto del miocardio, ma soprattutto il riscontro da parte di Patterson E. e coll, (118) del Karolinska Institutet-Stoccolma., su 36.636 donne svedesi, seguite per 11.6 anni, di una relazione inversa tra assunzione di latte e derivati e infarto miocardico, indipendentemente dal contenuto lipidico dei prodotti consumati.

Questa seconda ricerca conferma in pratica quanto già precedentemente osservato da Sonestedt E. e coll. (119) su 26.445 soggetti di Malmö (Sweden) con un follow-

up di 12 anni, e cioè che:

- complessivamente il consumo di prodotti lattiero caseari è inversamente associato con il rischio di cardiovasculopatie
- il latte fermentato dimostra una relazione inversa statisticamente significativa
- ma che, soprattutto nelle donne, il formaggio è significativamente associato con una riduzione del rischio cardiovascolare.

Risultati dubbi, apparentemente contrastanti, non facili da interpretare sono invece quelli riferiti in alcune ricerche di Soedamah-Muthu S.S. e coll. (120): infatti, da una metanalisi su 17 studi prospettici condotta in collaborazioni con alcuni epidemiologi di Harvard, è emersa una modesta riduzione del rischio di malattia cardiovascolare (consumando 200 ml di latte al giorno), ma nessuna correlazione tra assunzione di latte e derivati, indipendentemente dal loro contenuto lipidico, ed il rischio di coronaropatie (6 studi) o mortalità totale (8 studi) (Figg. 4, 5).

Queste conclusioni emergono anche da due altre ricerche, sempre dello stesso autore (121). La prima, condotta su 4526 soggetti seguiti per circa 10 anni, ha evidenziato per i prodotti fermentati, una relazione inversa con la mortalità globale, ma non con l'incidenza di diabete o coronaropatia, per concludere quindi che, l'assunzione totale di latticini e di vari tipi di prodotti lattierocaseari non mostra alcuna consistente relazione con la comparsa di diabete, coronaropatia o mortalità per tutte le cause. In base ai risultati emersi dalla seconda ricerca su 5953 danesi, di en-

Figura 4 - Relazione tra latte (per 200 ml / die) e malattie cardiovascolari: meta-analisi dose-risposta di 4 studi di coorte prospettici (n = 13.518 , numero di casi = 2283). Vengono mostrati i nomi degli autori, anno di pubblicazione, il paese di studio, e la dimensione dell'associazione per lo studio espresso in quadrato (le dimensioni del quadrato indica il peso dello studio di meta-analisi complessiva), le linee orizzontali indicano il 95 % CI (intervallo di confidenza). Da (120).

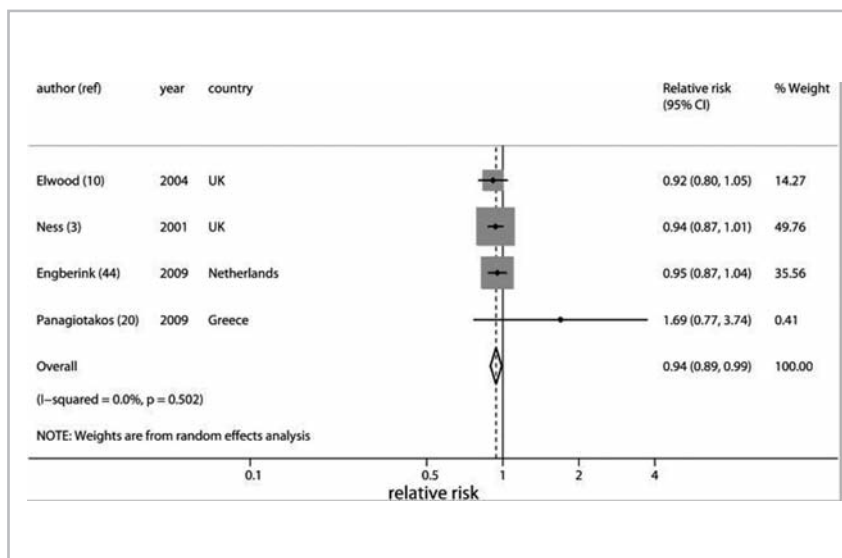
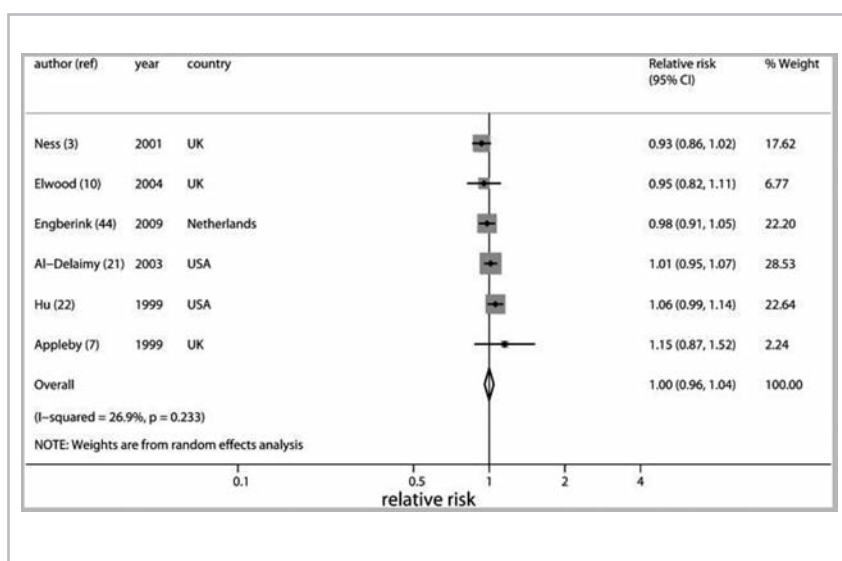


Figura 5 - Relazione tra latte (per 200 ml / die) e malattia coronarica: meta-analisi dose-risposta di 6 studi prospettici di coorte (n = 259.162 , numero di casi = 4391). Vengono mostrati i nomi degli autori, anno di pubblicazione, il paese di studio, e la dimensione dell'associazione per lo studio espresso in quadrato (le dimensioni del quadrato indica il peso dello studio di meta-analisi complessiva), le linee orizzontali indicano il 95 % EI. Da (120).



trambi i sessi e di età tra 30 e 60 anni, seguiti per 5 anni, gli A.A. (55), prendendo in esame latticini a normale o ridotto contenuto in grassi, formaggi e prodotti fermentati, riportano un modesto benefico effetto dal formaggio e dei latticini fermentati sul controllo del glucosio, ma sostengono che ciò non si traduce in una significativa associazione con l'insorgenza del diabete di tipo 2, nonostante che sia stata rilevata, dopo depurazione dei fattori confondenti (stile di vita, circonferenza addominale, fattori dietetici, etc), una associazione inversa tra formaggio e glicemia due ore dopo il pasto e tra prodotti fermentati e glicemia a digiuno ed emoglobina glicosilata (HbA1c).

Infine, da uno studio appena pubblicato da Van Aerde M.A. e coll. (122), che vede ancora Soedamah-Muthu come co-autore, condotto su 1965 olandesi di 50-75 anni e con un follow-up di 12.4 a, risulterebbe che globalmente il consumo di latticini non è associato con la mortalità cardiovascolare o con tutte le cause di mortalità e che, per contro, l'assunzione di prodotti ad altro contenuto in grassi è associato con un aumentato rischio di mortalità cardiovascolare: addirittura, per ogni aumento di una deviazione standard, della introduzione di latticini ad elevato contenuto lipidico, vi sarebbe un significativo incremento del rischio di mortalità cardiovascolare del 36%! Ma, mentre gli A.A. riferiscono di non aver riscontrata alcuna significativa relazione tra le diverse categorie di latticini e mortalità totale, gli stessi A.A. hanno osservato una

significativa relazione inversa tra latticini a ridotto contenuto di grassi e/o fermentati e formaggio, e mortalità totale nell'analisi generale, grossolana, che però dopo aggiustamento non risulta più significativa.

Trattasi, in pratica di risultati apparentemente contrastanti e tra loro conflittuali, con una presumibile discordanza, che mal si concilia, con quanto fin qua riferito sui rapporti tra consumo di latte e latticini e cardiovasculopatie ed anche, più in generale, con le cause di morte.

In realtà, in una visione globale e da un esame generale delle varie ricerche citate, l'interpretazione di questa discordanza, potrebbe riconoscersi, come del resto già ricordato, nei vari fattori interferenti sui diversi non univoci risultati osservati (casistiche diverse per etnia, dimensioni, fasce d'età, abitudini alimentari, stile di vita, eventuali patologie associate, peso corporeo ed anche metodologie di studio e di analisi statistiche utilizzate, oltre che latticini esaminati globalmente e/o separatamente e diverso contenuto lipidico, fermentati e non fermentati, etc. etc.).

Sta di fatto però che, se si esclude questo recente dato isolato di un aumento del rischio di mortalità cardiovascolare per i prodotti ad altro contenuto lipidico (122) peraltro osservato su di una casistica relativamente ridotta (1956 soggetti), esiste una tal mole di studi e di ricerche condotte in numerosi Paesi, che sostengono e confermano i benefici effetti del latte e derivati sulle cardiovasculopatie e che non possono essere ignorati né, tantomeno,

facilmente contestati o smentiti.

Le conclusioni che pertanto possono trarsi dall'esame della letteratura esistente, a parte qualche discordanza, non possono essere che decisamente positive e, dal punto di vista pratico applicativo, si tratterà caso mai di scegliere, a seconda degli obiettivi che si intendono perseguire, latticini a ridotto contenuto di grassi e/o fermentati, essendo questi ultimi quelli che hanno ottenuto i maggiori consensi e le più convincenti dimostrazioni (123) (Tab. 6).

Infine, al di là di queste considerazioni, restano comunque i numerosi indiscussi riscontri dei favorevoli effetti esercitati da latte e derivati su diversi *parametri metabolici* (tolleranze glucidica, diabete, resistenza e risposta insulinica, iperdislipidemie, markers della flogosi e della stress ossidativo, peso corporeo) ed *emodinamici* (pressione arteriosa sistolo-diastolica), universalmente riscontrati come fattori di rischio delle cardiovasculopatie; se ne deduce che, indubbiamente intatte e positive rimangono le valenze salutistiche funzionali, oltre a quelle ben note nutrizionali, presentate da latte e derivati.

Memoria e funzione cognitiva

Le modificazioni dell'alimentazione e gli interventi dietetici rappresentano uno dei più riconosciuti metodi utilizzati in epoca assai recente, per prevenire e ridurre i rischi di varie patologie correlate all'età, ivi compresi il declino e la compromissione delle funzioni cognitive.

Tabella 6 - Sintesi dei recenti studi correlati al consumo di latticini e rischio cardiovascolare. Da (123).

Riferimento	Elementi della dieta	Tipo di review	CVD	Malattia cardiaca coronarica (CHD)	Infarto	Ipertensione	Ischemia cardiaca
Alvarez-León, Román-Vinas and Serra-Majem (2006)	Prodotti lattiero-caseari: "latte crudo e trasformato o derivati del latte" inclusi burro, formaggio, gelato, margarina, latte e latticini fermentati (yogurt)	Revisione di 6 meta-analisi o revisioni sistematiche su CHD			Ridotto	Ridotto	Possibile riduzione
German <i>et al.</i> (2009)	"Lattiero-caseario" non definito, ma sembra includere latte, burro, formaggio	Revisione narrativa. Dati provenienti da 12 coorti, > 280.000 soggetti	- 7/12 coorti non hanno trovato associazioni, - 3 coorti relazioni positive - 1 coorte ha riportato un relazione positiva tra CVD e burro, ma un negativo rapporto con formaggio				
German <i>et al.</i> (2009)	Formaggio	Revisione narrativa. I dati provenienti da 12 coorti, > 280.000 soggetti	- 1 coorte ha riportato una relazione negativa - prove insufficienti indicano formaggio più probabilmente associato con riduzione del rischio cardiovascolare				

continua

Tabella 6 - Sintesi dei recenti studi correlati al consumo di latticini e rischio cardiovascolare. Da (123).

Riferimento	Elementi della dieta	Tipo di review	CVD	Malattia cardiaca coronarica (CHD)	Infarto	Iipertensione	Ischemia cardiaca
Gibson <i>et al.</i> (2009)	Due coorti hanno utilizzato alimenti lattiero-caseari come gruppo; 2 l'assunzione di latte; 3 calcio misurato in prodotti lattiero-caseari; 6 ha riportato varie combinazioni di prodotti lattiero-caseari: burro, latte e formaggio; latte e formaggi, latte e burro, burro e formaggio, o latte intero, latte scremato, latticini a basso e alto contenuto di grassi	Revisione narrativa. Dati provenienti da 12 coorti, > 280.000 soggetti	- 4 non hanno rilevato alcuna associazione - 8 risultati misti - Nessuna prova evidente che il consumo di cibi lattiero-caseari sia associato ad un più alto rischio di malattia coronarica				
Elwood <i>et al.</i> (2008)	Latte (latte, latte intero, latte a basso contenuto di grassi, ad alto contenuto di grassi), prodotti lattiero-caseari; calcio da latte	Meta-analisi di 15 studi (11 per malattie cardiache, 7 per l'ictus)			Riduzione (RR=0.79; 95% (CI: 0.75-0.82)		Riduzione (RR = 0.83; 95% CI: 0.74-0.91) Per latte; (RR = 0.84; 95% CI: 0.76-0.93) per derivati del latte

continua)

Tabella 6 - Sintesi dei recenti studi correlati al consumo di latticini e rischio cardiovascolare. Da (123).

Riferimento	Elementi della dieta	Tipo di review	CVD	Malattia cardiaca coronarica (CHD)	Infarto	Ipertensione	Ischemia cardiaca
Elwood <i>et al.</i> (2010)	Latte	Revisione sistematica. Meta-analisi di 38 studi di coorte. Cinque studi retrospettivi caso-controllo anche descritto ma non inclusi nella metanalisi. undici coorti per il latte.	3 studi di coorte suggeriscono un possibile riduzione di rischio di malattia cardiovascolare (RR = 0.93; 95% CI: 0.84-1.02), mentre 2 studi in sezione trasversale suggeriscono un aumento di arteriopatia periferica		Riduzione (RR = 0.79; 95% CI: 0.68-0.91)		Riduzione (RR = 0.92; 95% CI: 0.80-0.99)
Elwood <i>et al.</i> (2010)	Burro	Revisione sistematica. Burro: 5 studi di coorte (3 inclusi per metanalisi) e diversi studi caso-controllo	Utilizzando un modello di effetti e valutando gli studi in modo appropriato: stima generale				
Elwood <i>et al.</i> (2010)	Formaggio	Revisione sistematica. Formaggi: 6 studi di coorte (2 inclusi per metanalisi)					

continua)

Tabella 6 - Sintesi dei recenti studi correlati al consumo di latticini e rischio cardiovascolare. Da (123).

Riferimento	Elementi della dieta	Tipo di review	CVD	Malattia cardiaca coronarica (CHD)	Infarto	Iipertensione	Ischemia cardiaca
		della diminuzione del rischio per malattie vascolari (RR = 0.90; 95% CI: 0.79-1,03)					
Ralston <i>et al.</i> (2011)	Prodotti lattiero-caseari a basso contenuto di grassi	Revisione sistematica e meta-analisi di 5 coorti			Riduzione (RR = 0.84; 95% CI: 0.74-0.95)		
Ralston <i>et al.</i> (2011)	Latticini liquidi	Revisione sistematica e meta-analisi di 5 coorti			Riduzione (RR = 0.92; 95% CI: 0.87-0.98)		
Ralston <i>et al.</i> (2011)	Formaggio	Revisione sistematica e meta-analisi			Nessuna associazione		
Soedamah-Muthu <i>et al.</i> (2011)	Latte	Meta-analisi. 6 studi di coorte prospettici	Ridotto (modesta associazione inversa) in 4 studi (RR = 0.94; IC 95%: 0,89-0,99)	Nessuna associazione in 6 studi. (RR = 1.0; 95% CI: 0,96-1,04)	Associazione inverse, ma non statisticamente significative in 6 studi (RR = 0.87, 95% CI: 0,72-1,05)		
Soedamah-Muthu <i>et al.</i> (2011)	Tutti i prodotti lattiero-caseari	Meta-analisi. 4 coorti prospettiche	Nessuna associazione significativa (RR = 1.02; 95% CI: 0.93-1.11)				

continua

Tabella 6 - Sintesi dei recenti studi correlati al consumo di latticini e rischio cardiovascolare. Da (123).

Riferimento	Elementi della dieta	Tipo di review	CVD	Malattia cardiaca coronarica (CHD)	Infarto	Iipertensione	Ischemia cardiaca
Soedamah-Murthu <i>et al.</i> (2011)	Tutti i prodotti lattiero-caseari ad alto contenuto di grassi	Meta-analisi. 4 coorti prospettiche	Nessuna associazione significativa (RR = 1.04; IC 95%: 0,89-1,21).				
Soedamah-Murthu <i>et al.</i> (2011)	Tutti i prodotti lattiero-caseari a basso contenuto di grassi	Meta-analisi. 3 coorti prospettiche	Nessuna associazione significativa (RR = 0.93; 95% CI: 0,74-1,17)				
Tholstrup (2006)	Prodotti lattiero-caseari	Ressegna		Nessuna forte evidenza che i prodotti del latte possano aumentare il rischio di CHD			
Tholstrup (2006)	Formaggi duri	Rassegna		Probabili effetti benefici			
Tholstrup (2006)	Latte fermentato	Rassegna				Potrebbe essere salutare	

Relativamente poca attenzione, hanno tuttavia ricevuto in tal senso i prodotti lattiero-caseari, nonostante il recente accumulo di evidenze che si è andato dimostrando sui loro effetti benefici sulla salute in generale, e su varie situazioni metaboliche e cardiovascolari in particolare.

Un miglioramento delle funzioni cognitive e del loro decadimento legato alla compromissione vascolare, associato ad una maggior assunzione di latte e derivati, è stato riportato come osservazione isolata su piccole casistiche, dove il dato rappresentava un fenomeno collaterale di studi con altri obiettivi prioritari (124-128).

Una recente sistematica rassegna della letteratura (129) ha identificato otto studi osservazionali, che hanno riportato una evidente associazione positiva tra consumo di latticini e funzioni cognitive.

In uno studio condotto su circa 1000 adulti australiani, ancora da Chricton G.E. e coll. (130), l'assunzione di yogurt magro è risultata positivamente associata con il richiamo mnemonico e la socializzazione negli uomini, mentre il formaggio a ridotto contenuto lipidico si è dimostrato positivamente associato alle socializzazioni, ma negativamente correlato allo stress, nelle donne. I latticini a normale contenuto in grassi sono invece risultati associati ad un aumento della depressione, ansia, stress, compromissione cognitiva e deterioramento della memoria. Questi risultati sono stati però ottenuti attraverso questionari auto-compilati, sia sulle funzioni cognitive che sulle sensazioni psicologi-

che, ma non con test neuropsicologici precisi.

Perciò, successivamente, sempre Chricton G.E. e coll. (131) hanno esaminato un sottogruppo di 972 soggetti del Maine-Syracuse Longitudinal Study ed hanno riscontrato, con una batteria di test neuropsicologici, che il latte ha effetto protettivo sul cervello, favorendo l'elasticità e la prestanza della mente, migliorando la memoria e contrastando il decadimento neuropsicologico legato all'età. Il miglioramento delle prestazioni cognitive risulterebbe inoltre correlato, in modo lineare, con la quantità di latte consumato e rimane significativo, anche dopo avere depurato i risultati dei possibili fattori confondenti (età, patologie associate, gradi di studio, etc.). Secondo gli A.A. sarebbe sufficiente almeno un bicchiere (200 ml) di latte al giorno, per proteggere, nel tempo, dal decadimento neuropsichico, verosimilmente attraverso la riduzione dei noti fattori di rischio cardiovascolari, correlati, appunto, allo stato cognitivo.

Favorevoli effetti sia sulle funzioni mentali ed il rendimento scolastico, che sulla prestanza fisica, conseguenti alla assunzione giornaliera di 250 ml di latte per tre mesi, sono state osservate anche su 469 studenti di ambo i sessi con una ricerca controllata e valutata mediante test psicologici da Rahman K. e coll. (132).

Interessante risulta anche uno studio di Birnie K. e coll. (133) che dimostra, per la prima volta, la positiva associazione tra consumo di latte durante l'infanzia e la prestazione fisica dell'anziano. La ricer-

ca iniziata nel 1930 comprendeva inizialmente 5000 bambini inglesi, ed è stata condotta su 405 soggetti di 63-86 anni: dopo 65 anni di osservazione, è stata valutata la velocità di deambulazione e la capacità di mantenere l'equilibrio, dimostrando l'esistenza di una maggior rapidità di movimento (superiore del 5%) e una riduzione del rischio di scarso equilibrio (del 25%), nei soggetti che, durante l'infanzia e l'età adulta, avevano assunto almeno un bicchiere di latte al giorno.

Neoplasie

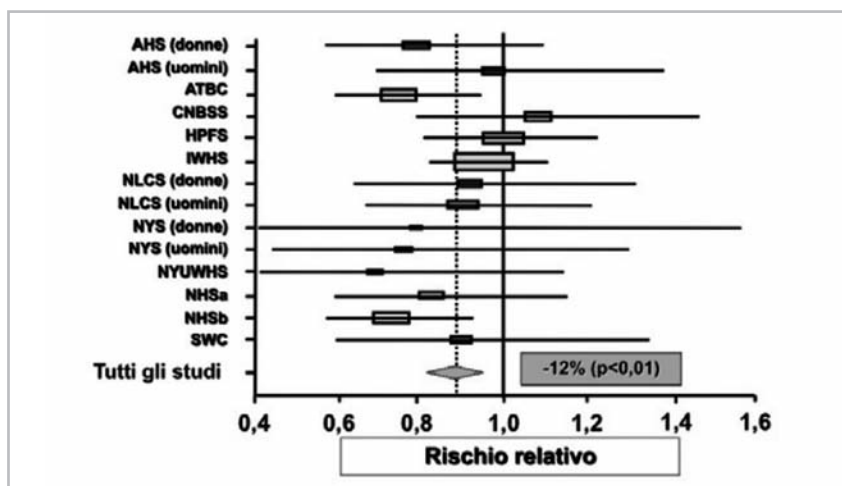
Il latte e prodotti lattiero caseari contengono come si è ripetutamente segnalato, micronutrienti e parecchi costituenti bioattivi, che potrebbero influenzare anche il rischio e la progressione dei tumori. Già nel 1994, Kampman E. e coll. (134, 135) del Dipartimento di Epidemiologia di Harvard - Boston, avevano osservato su 331 uomini e 350 donne, con un periodo di osservazione rispettivamente di quattro (1986-1990) e otto anni (1980-1988) e dopo aver depurato i risultati dei comuni fattori confondenti, che non esisteva alcuna associazione tra consumo di latte e latticini fermentati e rischio di adenomi colon-rettali.

In successive osservazioni epidemiologiche, mentre alcune non hanno confermato tali risultati e addirittura hanno riscontrato una associazione positiva con il cancro della prostata (136-139), altre hanno dimostrato una consistente relazione inversa con il cancro colon-rettale, (140), del polmone

(141) e della mammella (142).

Nel 2009 viene pubblicato uno dei più ampi studi prospettici di coorte ad opera di Park Y. e coll. (143) del National Cancer Institute di Bethesda, sui rapporti tra assunzione di latte e derivati e rischio di sviluppare alcuni tumori. La ricerca realizzata attraverso l'auto-compilazione di un questionario inviato ai membri dell'American Association of Retired Persons ha coinvolto circa 500.000 soggetti, 293.907 uomini e 198.903 donne, di 50-71 anni di età, con un follow-up di 7 anni (1995-2003), residenti in 6 stati (California, Florida, Louisiana, New Jersey, North Carolina e Pennsylvania) e due metropoli Detroit (Michigan) e Atlanta (Georgia). Del totale dei soggetti selezionati per l'indagine, in 36.965 uomini e 16.605 donne si è sviluppato un tumore. Analizzando i dati raccolti, gli A.A. hanno rilevato che l'assunzione di latticini e di calcio erano inversamente associati, in ambo i sessi, con i tumori del tubo digerente ed in particolare di quelli colon-rettali. All'analisi multivariata, l'apporto totale di calcio è risultato associato ad una riduzione del rischio di cancro del sistema digestivo del 16% negli uomini e del 23% nelle donne; una simile associazione inversa è stata osservata in entrambi i sessi anche per i latticini. Inoltre, anche specifici tipi di tumore del capo, del collo, esofago, stomaco, colon-retto e vescica, sono risultati inversamente associati con il consumo di prodotti lattiero caseari negli uomini, mentre nelle donne l'associazione inversa si è dimostrata statisticamente significativa con i tumori

Figura 6 - Effetti protettivi del latte (500 gr/dl) < rischio di cancro del colon del 12%. Da (140).



del colon retto e più debolmente con quelli dello stomaco (143).

Questo è il primo studio prospettico di coorte condotto su una imponente casistica, che ha esaminato il rapporto tra introduzione di calcio e latticini e cancro, dimostrando, in accordo con precedenti ricerche condotte su casistiche numericamente assai inferiori (Fig 6) (140, 144), l'esistenza di una relazione inversa, presente in uomini e donne particolarmente nei confronti dei tumori dell'apparato digerente, e specialmente con quelli colon-rettali. La possibile interpretazione dei risultati osservati, secondo Norat T. e Riboli E. (144), sarebbe ascrivibile al contenuto nei latticini di nutrienti anticarcinogenetici (calcio, Vit D, acido linolenico coniugato etc). In particolare, il calcio ridurrebbe la proliferazione cellulare, stimolerebbe la differenziazione e l'apoptosi delle cellule della mucosa gastrointestinale e della mammella, si legherebbe infine agli acidi biliari ed agli acidi grassi prodotti dalla fermentazione

batterica del grosso intestino, riducendone gli effetti dannosi sulla mucosa.

Sfortunatamente però, il calcio, interferendo con la vitamina D, e, in associazione con l'aumento del "fattore di crescita similinsulinico-1", un mutagene presente nei latticini, aumenterebbe il rischio di cancro della prostata (145, 146). Ed in effetti, accanto al favorevole ruolo esercitato sul rischio di alcuni tipi di tumori emerso dallo studio di Park Y. e coll. (143), il consumo di latticini e calcio si è rivelato responsabile, anche in tale studio, di un aumentato rischio di tumore prostatico.

Una conferma dei positivi risultati, relativamente ai rapporti tra latticini e tumori colon-rettali, osservati da Park e coll. (143) sugli statunitensi, si è anche evidenziata in due studi europei: il primo, relativo alla coorte italiana dello studio EPIC-European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition - (147); ed il secondo riportato in una meta-analisi di stu-

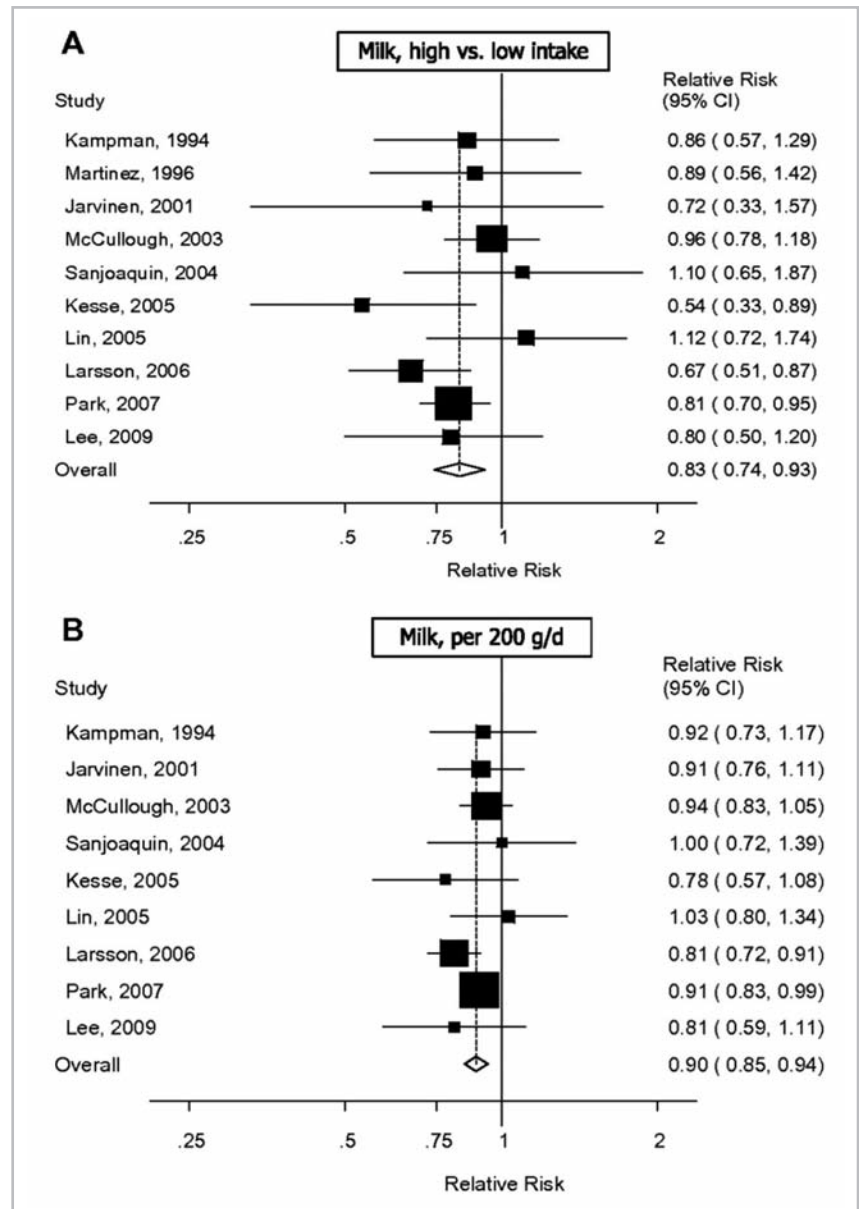
di di coorte, ad opera di epidemiologi londinesi (148).

La prima ricerca condotta sulla coorte italiana dello studio EPIC da Pala V. e coll. (147), ha controllato per 12 anni 45.241 soggetti (14.178 uomini e 31.063 donne), provenienti da 5 città (Varese, Torino, Firenze, Napoli e Ragusa): correlando l'assunzione giornaliera di yogurt (da zero g/die ad una media di 85 g per gli uomini e 98 g/die per le donne) ha dimostrato l'esistenza di una relazione inversa significativa, tra consumo di yogurt e rischio di cancro colon-rettale. L'effetto protettivo è risultato evidente per l'intera coorte anche se con una maggiore significatività per gli uomini.

Nel secondo studio, una rassegna sistematica inglese ad opera di Aune D. e coll., (148) sono stati considerati 19 studi di coorte (circa 650.000 e 1.200.000 partecipanti, con 5000 e 11.500 casi analizzati, rispettivamente per il latte e i latticini totali) ed è stata ancora osservata, limitatamente al cancro colon-rettale, una significativa inversa associazione, sia negli uomini che nelle donne, particolarmente per il consumo più elevato di latte (200 ml/die), e latticini totali (400 g/die), ma non per il formaggio (50 g/die) (Figg. 7, 8).

Dopo una prima segnalazione del 1996 di Knekt P. e coll. (149), di un effetto protettivo esercitato dal consumo del latte sul cancro della mammella (relazione inversa significativa), osservato su 4697 donne finlandesi durante un follow-up di 25 anni, una ricerca realizzata dagli epidemiologi di Harvard (150), condotta su una assai

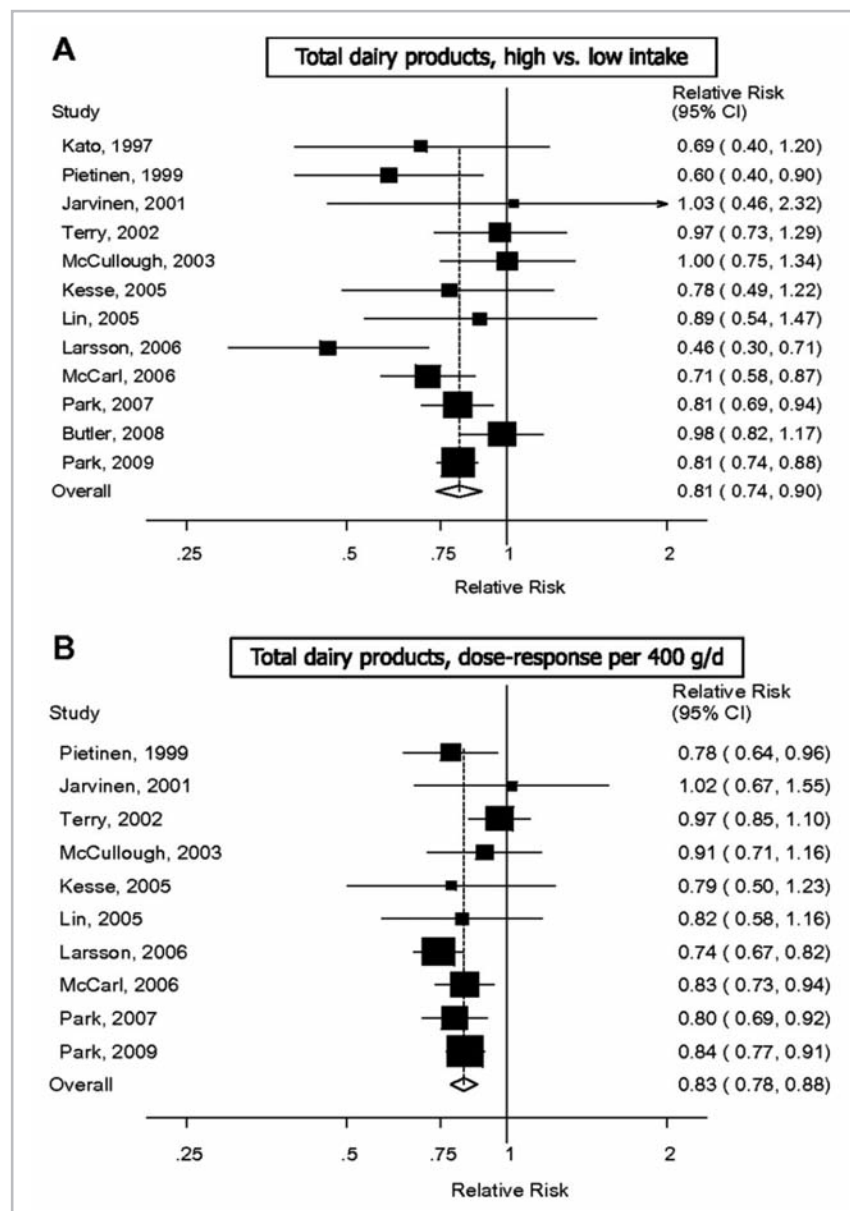
Figura 7 - Latte e cancro colon-rettale. CI= intervallo di confidenza. Da (148).



ampia casistica (886.891 donne della coorte del Nurses' Health Study), iniziata nel 1980 e con successivi controlli sulle abitudini dietetiche nel 1984, 1986, 1990, 1994 e 1996, non riscontrava alcuna relazione tra consumi di latticini, calcio o vitamina D e cancro della mammella nelle donne in post menopausa, mentre, una si-

gnificativa riduzione del rischio di cancro, dopo elevati consumi di latticini a basso contenuto lipidico (specie latte scremato!), ma anche di calcio e vit. D, veniva confermata nelle donne in premenopausa. Tuttavia, in una meta-analisi sempre ad opera di ricercatori del Dipartimento di Epidemiologia di Harvard (151) (tra i quali risulta

Figura 8 - Prodotti lattiero-caseari e cancro colon-rettale. CI= intervallo di confidenza. Da (148).



presente anche un co-autore, W.C. Willet), del precedente studio), esaminando più di venti ricerche con 351.041 donne partecipanti e 15 anni di follow-up, non è stata rilevata alcuna significativa relazione tra consumi di latticini liquidi e solidi, e rischio di cancro della mammella.

Una conferma a tale riscontro deriva anche da una specifica rassegna ad opera di Moorman P.G. e Terry P.D. (142) sullo stesso argomento: infatti, dopo una revisione delle correnti ricerche epidemiologiche disponibili in letteratura, gli A.A. concludono che non esistono sufficienti dati per sostenere che i

consumi di latticini inducano una variazione del rischio di cancro della mammella.

Una riduzione del rischio di neoplasie mammarie viene invece riportato in una meta-analisi cinese da Dong J.Y. e coll. (152) che hanno preso in considerazione 18 studi prospettici di coorte, coinvolgenti 1.063.471 partecipanti e 24.187 casi di tumore, rilevando una riduzione del rischio di cancro correlato al consumo di latticini, ma non di latte e, in particolare, di prodotti a ridotto contenuto lipidico e in donne in premenopausa.

In conclusione, le evidenze epidemiologiche disponibili non supportano le ipotesi che il latticini possano favorire l'insorgenza di neoplasie mammarie per il loro contenuto lipidico, come inizialmente sostenuto (153-154); ma poco convincenti sembrano anche i risultati emersi da studi, che sostengono una riduzione del rischio di tumore mammario.

In sostanza, il dato importante di cui dobbiamo praticamente tener conto, è che il consumo di latte e derivati non aumenta il rischio di tumore della mammella e che, al contrario, l'assunzione di prodotti ipolipidici e in donne in premenopausa, potrebbe ridurlo.

Risultati non univoci, riguardanti la relazione tra consumo di latticini e cancro alla vescica, sono riportati in una meta-analisi di studi epidemiologici realizzate da urologi cinesi Mao Q.Q. e coll (155), dalla quale è emerso che, da 19 coorti di studi casi controllo con un totale di 7867 soggetti con tumore della vescica esaminati, un elevato consumo di

latte risultava associato ad una riduzione del 16% del rischio di tumore vescicale; tale relazione inversa era però assai più evidente negli asiatici, piuttosto che nei Nord americani ed assente negli Europei e la significatività variava a seconda dei latticini utilizzati.

Un'altra meta-analisi condotta da un altro gruppo di urologi cinesi (156), che ha esaminato 14 studi sul latte (coinvolgenti 4879 casi di tumore vescicale) e 6 studi sui prodotti lattiero caseari (3087 casi con tumore estrapolati da una popolazione totale di 324.241 individui), non ha rilevato alcuna correlazione tra assunzione di latte o latticini e maggiore o minor rischio di neoplasie vescicale (ipotesi nulla!).

Conclusioni perciò discordanti e confondenti sembrerebbero emergere da queste ricerche, che necessitano di ulteriori indagini e approfondimenti, così come alcune segnalazioni isolate su consumi di latte e derivati e riduzione dei tumori del polmone (141), dell'esofago e dello stomaco (157-159) e dell'oro faringe (160-161).

Conferme, purtroppo sono invece emerse dai vari studi dedicati ai rapporti tra consumi di latticini, soprattutto calcio, e tumore prostatico, come già precedentemente ricordato, compresi i supposti meccanismi di azione chiamati in causa dai diversi ricercatori (136, 137, 146, 162-164).

Oligosaccaridi funzionali

Recentemente sono stati individuati nel latte umano da Zivkovic

A.M. e Barile D. (165), una nuova classe di potenti molecole bioattive e cioè alcuni oligosaccaridi, composti costituiti da un "core" di lattosio "elongato" attraverso legami β 1-3 o β 1-6 con unità lattosamine e, in posizioni terminali, con fucosio o acido sialico (166, 167).

Presumibilmente molti dei benefici effetti sui neonati ed i lattanti svolti dagli oligosaccaridi del latte umano, potrebbero essere estesi a tutte le età, se gli stessi composti e le stesse funzioni potessero essere fornite con l'alimentazione.

Gli oligosaccaridi neutri infatti sono i più importanti fattori, soprattutto il monomero N-acetilglucosamina e fucosio, per lo sviluppo del tipico microbiota intestinale dei bambini allattati al seno (166) e per gli effetti diretti sul sistema immunitario (168), mentre gli oligosaccaridi acidi (dove il monomero è l'acido sialico) svolgono un importante ruolo prevenendo l'adesione dei batteri patogeni alla mucosa intestinale (169).

La presenza di oligosaccaridi analoghi e quelli contenuti nel latte umano, è stata, del tutto recentemente, dimostrata anche nel latte bovino e con simile ruolo protettivo, specialmente nel colostro dove sono contenuti in maggior quantità (170, 171).

Gli oligosaccaridi sono stati definiti "prebiotici" in rapporto alla loro prerogativa di stimolare la crescita di bifidobatteri e lattobacilli "probiotici", permettendo così, a questi ultimi, di competere e dominare la flora batterica intestinale potenzialmente dannosa (clostridi, enterococchi, eubatteri, enterobatteri etc.), creando cioè un ambiente aci-

do nel lume intestinale non favorevole ai germi patogeni (172, 173).

Sostanze dotate di attività prebiotica sono state individuate anche in alcune piante o sintetizzate dall'industria (inulina, frutto-oligosaccaridi (FOS), gluco-oligosaccaridi (GOS), lattulosio, oligosaccaridi acidi derivati dalla pectina), ma sono strutturalmente molto differenti dagli oligosaccaridi presenti nel latte umano o bovino: infatti, mentre i primi sono a struttura lineare, questi ultimi presentano una struttura molto più complessa, ramificata, e contengono fucosio, acido sialico, N-acetilglucosamina, assenti nei primi. La diversa configurazione strutturale interferirebbe sugli effetti benefici svolti dagli oligosaccaridi, essendo molto più attivi quelli presenti nel latte umano e bovino, rispetto a quelli di origine vegetale o sintetici. Sfortunatamente nel latte bovino, dopo la prima fase dell'allattamento, il contenuto di oligosaccaridi diminuisce progressivamente nel tempo. Sono già però allo studio sofisticate tecnologie industriali per isolare, concentrare e rendere disponibili in quantità sufficiente, questi ingredienti funzionali derivati appunto dal latte bovino, in grado di agire come prebiotici selettivi, mimando le complesse strutture e conseguentemente gli effetti salutistici degli oligosaccaridi del latte umano (165).

Un'ipotesi fantasiosa, "il paradosso francese": in realtà, un'altra opportunità per latte e derivati

Il riscontro che, nonostante un ap-

porto calorico pari a circa il 40% delle calorie totali rappresentato da grassi prevalentemente saturi (99, 174), la mortalità per cardiopatie e ictus sia, in Francia, di 50 casi ogni 100.000 abitanti e negli stati Uniti di 129 casi (Organizzazione Mondiale della Sanità: database sulla mortalità 2009), pur confermando precedenti isolate segnalazioni, ha recentemente rappresentato motivo ben documentato di sorpresa e di interesse.

Già nel 1819 era stata rilevata da Black S. (175) una notevole differenza di incidenza di coronaropatie tra Francia (Tolosa) e Irlanda (Belfast), ma è nel 1993, che, per la prima volta, compare il termine “paradosso Francese” ad opera di Serge Renaud, sempre sulla base della ridotta mortalità cardiovascolare a fronte dell’ elevata assunzione di grassi saturi da parte dei francesi, stimolando così ricerche epidemiologiche nel tentativo di spiegare tale “illogico” rilievo che fu, inizialmente, attribuito al resveratrolo, contenuto nel vino rosso diffusamente consumato in Francia (176).

Tuttavia , anche se il resveratrolo è un antiossidante dotato di favorevoli effetti sul rischio delle cardiovasculopatie (177), è riduttivo ed assai semplicistico considerare un solo fattore responsabile della ridotta mortalità francese rispetto ad altre popolazioni. Infatti, altri fattori sono stati via via chiamati in causa, per spiegare tale rilievo, come il diverso stile di vita, la maggiore attività fisica, la regolarità e le porzioni più ridotte dei pasti, lo scarso uso di snack durante la giornata, l’abbondante as-

sunzione di ortaggi e frutta ricchi in flavanoidi, polifenoli e fibra (178). Ma assai recentemente (dicembre 2012) due ricercatori di Cambridge (UK), Petyaev I.M. e Bashmakov Y.K. (179), hanno formulato una nuova suggestiva ipotesi, sostenendo che il consumo di latte e derivati potrebbe contribuire a spiegare il “paradosso francese”.

Il modello di alimentazione francese include, infatti, una notevole quantità di prodotti lattiero-caseari (latte, yogurt, formaggio-26.1 Kg/anno per abitante, uno dei più elevati al mondo!-), come due altre nazioni europee, Svizzera e Grecia, dove la prevalenza di cardiovasculopatie e mortalità è anche ridotta, rispetto ad altre popolazioni europee (180).

Per decenni l’uso di latte intero e derivati e, in particolare di formaggi, è stato correlato alle cardiovasculopatie (181) ma allo stato attuale, come abbiamo già estesamente riportato nei precedenti paragrafi della rassegna, ciò deve essere completamente rivalutato (111) in rapporto ai favorevoli effetti metabolici e cardiovascolari dimostrati, specialmente per i formaggi “blu”, più fermentati e stagionati.

Realtivamente a questi ultimi, i processi proteolitici innescati dai batteri probiotici e dai miceti, danno infatti luogo alla formazione di peptidi e macromolecole, che rivestirebbero un ruolo importante sulle cardiovasculopatie (riduzione dell’ ipertensione, dell’ aggregazione e adesività piastrinica, dei marker della flogosi e dello stress ossidativo) ed in particolare, nei cosi-

detti “formaggi blu” (Roquefort, gorgonzola, Camembert) caratterizzati, fra l’ altro, da una più intensa proteolisi, si formerebbero andrastine A-D, potenti inibitori della farnesiltransferasi, il principale enzima coinvolto nella biosintesi del colesterolo (182).

In sostanza, esistono ragionevoli evidenze per ritenere che il “paradosso francese” sia un fenomeno multifattoriale, dovuto non soltanto al consumo di vino rosso , ma anche ad altri vari fattori, ed esiste una crescente serie di riscontri sperimentali, epidemiologici e clinici, che suggerisce come il regolare uso di latte e derivati possa ridurre il rischio di eventi cardiovascolari (179).

Conclusioni

In questa rassegna, sia pure incompleta e non esaustiva, si è tentato di descrivere le più importanti valenze funzionali del latte e derivati, comparse del tutto recentemente nella letteratura scientifica internazionale e, per la maggior parte, non del tutto note fino a solo poco tempo fa.

Seconda finalità del presente lavoro, è stata quella di mettere assieme le serie di studi pubblicati in riviste diverse, con indirizzi specialistici ed obiettivi orientati a singole patologie, anche lontane tra loro, accorpando, per quanto possibile, ciò che di più attuale le nuove e recentissime acquisizioni scientifiche sono andate fornendo su aspetti poco noti e “collaterali” (valenze funzionali) dei prodotti lattiero caseari, ad di là di quelli

nutrizionali ben noti ed ampiamente riconosciuti (123).

Nelle esposizione dei vari paragrafi, non sempre sono emerse univocità e linearità tra i risultati osservati nelle varie ricerche riportate: a tal proposito si è discusso e riferito sulle possibili e più accettabili ipotesi interpretative, e tra queste, non è escluso che vi sia anche quella riferibile ad osservazioni troppo recenti di scienza cioè "condenda", in attesa perciò di ulteriori riscontri e conferme.

Quel che comunque è emerso, di indubbio e sicuro interesse, è il riscontro della presenza nei latticini di valenze salutistiche, legate a particolari specifici componenti, che ne allargano oltremodo le possibilità di utilizzo e di impiego nella nostra razione alimentare.

Latte e derivati assumono, in sostanza, significati e destinazioni d'uso completamente nuovi, con ruoli e impieghi orientati a ridurre il rischio di determinate patologie e perciò con possibile tutela della nostra salute, intesa in senso lato secondo l'OMS, non come semplice assenza di malattia, ma come "stato di benessere fisico e psichico". I benefici effetti sullo stato di salute, rilevati con il consumo di tali prodotti fin dall'infanzia, con successive ripercussioni nell'età adulta ed anche fino alla terza e quarta età, i riscontri di una altrettanto positiva attività salutistica esplicita direttamente in soggetti adulti ed anziani, ne consigliano un uso a tutte le età. In particolare, nella cosiddetta età di mezzo, quando più insidiosi e pericolosi risultano i rischi di varie patologie, latte e derivati dovrebbero essere assunti in maggior quantità e

non abbandonati, come purtroppo è usuale ed errato costume, attorno all'età adolescenziale.

Infine, tenuto conto della revisione critica che sta attualmente subendo il ruolo dei grassi saturi nella nostra alimentazione, suggerendone da più parti una attenta rivalutazione, in considerazione delle differenze nella composizione in acidi grassi del contenuto lipidico dei vari alimenti, specialmente di quello dei latticini, sembrano venirci meno anche le remore che, fino ad oggi, sconsigliavano l'uso di latte, yogurt e formaggi, per il loro contenuto in grassi.

Anche il contenuto in calcio, prescindendo dagli effetti negativi favorevoli l'insorgenza del tumore della prostata, peraltro non recentemente confermati (143), non risulterebbe responsabile della calcificazione delle coronarie, secondo uno studio comparso nel dicembre 2012 (183), e quindi verrebbe ridimensionata anche questa possibile associazione negativa, tra assunzione di calcio con la dieta o da supplementazione ed avversi eventi cardiovascolari.

In conclusione, sulla base di quanto fin qui riferito, ne deriva, quale corollario pratico, che esistono buone e valide ragioni per suggerire e sostenere una sempre più ampia collocazione e assunzione dei prodotti lattiero-caseari nella nostra alimentazione quotidiana, non solo per l'elevato valore nutrizionale, ma anche per le loro valenze funzionali salutistiche, che rappresentano un considerevole valore aggiunto, non molto noto fino a poco tempo fa, e che, con questa rassegna, si è cercato di far conoscere.

Bibliografia

1. Libro Bianco sul latte e I prodotti lattiero-caseari, Accademia Nazionale di Medicina, Ed. ASSOLATTE, Milano 2007.
2. ATTI del Convegno "Il latte oggi: salute tra ricerca e innovazione", Sapienza Università di Roma, 10 febbraio 2011, Ed. Parmalat, Parma 2011.
3. Milk and dairy products in human nutrition, Food and Agriculture Organization of the United Nations, Rome 2011
4. Cannella C., Il latte, un alimento polifunzionale, da ATTI del Convegno "Il latte oggi: salute tra ricerca e innovazione", Sapienza Università di Roma, 10 febbraio 2011, Ed. Parmalat, Parma 2011
5. Davies KM, Heaney RP, Recker RR, Lappe JM, Barger-Lux MJ, Rafferty K et al., Calcium intake and body weight. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:4635-4638.
6. Parikh SJ, Yanovski JA. Calcium intake and adiposity. *Am J Clin Nutr.* 2003;77:281-287.
7. Major GC, Alarie F, Dore J, Phouttama S, Tremblay A. Supplementation with calcium + vitaminD enhances the beneficial effect of weight loss on plasma lipid and lipoprotein concentrations. *Am J Clin Nutr.* 2007;85:54-59.
8. Pereira MA, Jacobs DR, Jr., Van Horn L, Slattery ML, Kartashov AI, Ludwig DS. Dairy consumption, obesity, and the insulin resistance syndrome in young adults: the CARDIA Study *JAMA.* 2002;287:2081-2089.
9. Zemel MB, Shi H, Greer B, Dirienzo D, Zemel PC. Regulation of adiposity by dietary calcium *FASEB J.* 2000;14:1132-1138.
10. Shahar DR, Schwarzfuchs D, Fraser D, Vardi H, Thiery J, Fiedler GM, et al. Dairy calcium intake, serum vitamin D, and successful weight loss. *Am J Clin Nutr.* 2010;92:1017-1022.
11. Zemel MB, Thomson W, Milstead A, Morris K, Campbell P. Calcium and dairy acceleration of weight and fat loss during energy restriction in obese adults. *Obes. Res.* 2004; 12: 582.
12. Zemel MB, Richards J, Mathis S, Milstead A, Gebhardt L, Silva E, Dairy augmentation of total and central fat loss in obese subjects. *Int J Obes (Lond).* 2005;29:391-397.
13. Melanson EL, Sharp TA, Schneider J, Donahoo WT, Grunwald GK, Hill JO. Relation between calcium intake and fat oxidation in adult humans. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2003;27:196-203.
14. Teegarden D. The influence of dairy product consumption on body composition. *J Nutr.* 2005;135:2749-2752.

15. Teegarden D, White KM, Lyle RM, Zemel MB, Van Loan MD, Matkovic V, et al. Calcium and dairy product modulation of lipid utilization and energy expenditure. *Obesity (Silver Spring)* 2008;16:1566-1572.
16. Van der Meer R, Welberg JW, Kuipers F, Kleibeuker JH, Mulder NH, Termont DS, et al. Effects of supplemental dietary calcium on the intestinal association of calcium, phosphate, and bile acids *Gastroenterology*. 1990;99:1653-1659.
17. Denke MA, Fox MM, Schulte MC. Short-term dietary calcium fortification increases fecal saturated fat content and reduces serum lipids in men. *J Nutr*. 1993;123:1047-1053.
18. Zemel MB. Role of dietary calcium and dairy products in modulating adiposity. *Lipids*. 2003;38:139-146.
19. Astrup A, Chaput JP, Gilbert JA, Lorenzen JK. Dairy beverages and energy balance. *Physiol Behav*. 2010;100:67-75.
20. Christensen R, Lorenzen JK, Svith CR, Bartels EM, Melanson EL, Saris WH, et al. Effect of calcium from dairy and dietary supplements on faecal fat excretion: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Obes Rev*. 2009;10:475-486.
21. Van Loan M. The role of dairy foods and dietary calcium in weight management. *J Am Coll Nutr*. 2009;28 Suppl 1:120S-129S.
22. Sanders TA. Role of dairy foods in weight management. *Am J Clin Nutr*. 2012; 96: 687-688.
23. Vergnaud AC, Peneau S, Chat-Yung S, Kesse E, Czernichow S, Galan P, et al. Dairy consumption and 6-y changes in body weight and waist circumference in middle-aged French adults. *Am J Clin Nutr*. 2008;88:1248-1255.
24. Mirmiran P, Esmailzadeh A, Azizi F. Dairy consumption and body mass index: an inverse relationship. *Int J Obes (Lond)*. 2005;29:115-121.
25. Faghih S, Abadi AR, Hedayati M, Kimiagar SM. Comparison of the effects of cow's milk, fortified soy milk, and calcium supplement on weight and fat loss in premenopausal overweight and obese women. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2011;21:499-503.
26. Rosell M, Hakansson NN, Wolk A. Association between dairy food consumption and weight change over 9 y in 19,352 perimenopausal women. *Am J Clin Nutr*. 2006;84:1481-1488.
27. Josse AR, Atkinson SA, Tarnopolsky MA, Phillips SM. Increased consumption of dairy foods and protein during diet- and exercise-induced weight loss promotes fat mass loss and lean mass gain in overweight and obese premenopausal women. *J Nutr*. 2011;141:1626-1634.
28. Abargouei AS, Janghorbani M, Salehi-Marzjarani M, Esmailzadeh A. Effect of dairy consumption on weight and body composition in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Int J Obes (Lond)*. 2012;36:1485-1493.
29. Liu S, Choi HK, Ford E, Song Y, Klevak A, Buring JE, et al. A prospective study of dairy intake and the risk of type 2 diabetes in women. *Diabetes Care*. 2006;29:1579-1584.
30. Shahar DR, Abel R, Elhayany A, Vardi H, Fraser D. Does dairy calcium intake enhance weight loss among overweight diabetic patients? *Diabetes Care*. 2007; 30: 485-489.
31. Pal S, Ellis V, Dhaliwal S. Effects of whey protein isolate on body composition, lipids, insulin and glucose in overweight and obese individuals. *Br J Nutr*. 2010;104:716-723.
32. Sousa GT, Lira FS, Rosa JC, de Oliveira EP, Oyama LM, Santos RV, et al. Dietary whey protein lessens several risk factors for metabolic diseases: a review. *Lipids Health Dis*. 2012;11:67.
33. Sukkar SG, Vaccaro A, Sacchi Nemours A, Gradasci R, et al., La modulazione dell'appetito mediante modulatori fisiologici: le proteine di siero di latte in "Obesità e complicanze" – Atti Congresso Nazionale ADI Treviso 24-26 Marzo 2011; pag.29.
34. Strader AD, Woods SC. Gastrointestinal hormones and food intake. *Gastroenterology* 2005;128:175-191.
35. Layman DK, Walker DA. Potential importance of leucine in treatment of obesity and the metabolic syndrome. *J Nutr*. 2006;136:319S-323S.
36. Brubaker PL, Anini Y. Direct and indirect mechanisms regulating secretion of glucagon-like peptide-1 and glucagon-like peptide-2. *Can J Physiol Pharmacol*. 2003;81:1005-1012.
37. Hall WL, Millward DJ, Long SJ, Morgan LM. Casein and whey exert different effects on plasma amino acid profiles, gastrointestinal hormone secretion and appetite. *Br J Nutr*. 2003;89:239-248.
38. Samra RA, Wolever TM, Anderson GH. Enhanced food intake regulatory responses after a glucose drink in hyperinsulinemic men. *Int J Obes (Lond)*. 2007;31:1222-1231.
39. Bowen J, Noakes M, Trenerry C, Clifton PM. Energy intake, ghrelin, and cholecystokinin after different carbohydrate and protein preloads in overweight men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:1477-1483.
40. Nieuwenhuizen AG, Hochstenbach-Waelen A, Veldhorst MA, Westerterp KR, Engelen MP, Brummer RJ, et al. Acute effects of breakfasts containing alpha-lactalbumin, or gelatin with or without added tryptophan, on hunger, "satiety", hormones and aminoacid profiles. *Br J Nutr*. 2009; 101: 1859-1866.
41. Scientific substantiation of a health claim related to dairy foods and healthy body weight pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006. *The EFSA Journal*. 2008;786:1-9.
42. Abreu S, Santos R, Moreira C, Vale S, Santos PC, Soares-Miranda L, et al. Association between dairy product intake and abdominal obesity in Azorean adolescents. *Eur J Clin Nutr*. 2012;66:830-835.
43. Abreu S, Santos R, Moreira C, Santos PC, Vale S, Soares-Miranda L, et al. Milk intake is inversely related to body mass index and body fat in girls. *Eur J Pediatr*. 2012; 171:1467-1474.
44. Akhavan T, Luhovyy BL, Brown PH, Cho CE, Anderson GH. Effect of premeal consumption of whey protein and its hydrolysate on food intake and postmeal glycemia and insulin responses in young adults. *Am J Clin Nutr*. 2010;91:966-975.
45. Frid AH, Nilsson M, Holst JJ, Bjorck IM. Effect of whey on blood glucose and insulin responses to composite breakfast and lunch meals in type 2 diabetic subjects. *Am J Clin Nutr*. 2005;82:69-75.
46. Ma J, Stevens JE, Cukier K, Maddox AF, Wishart JM, Jones KL, 648 et al. Effects of a protein preload on gastric emptying, glycemia, and gut hormones after a carbohydrate meal in diet-controlled type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32:1600-1602.
47. Dove ER, Hodgson JM, Puddey IB, Beilin LJ, Lee YP, Mori TA. Skim milk compared with a fruit drink acutely reduces appetite and energy intake in overweight men and women. *Am J Clin Nutr*. 2009;90:70-75.
48. Chen M, Pan A, Malik VS, Hu FB. Effects of dairy intake on body weight and fat: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr*. 2012;96:735-747.
49. Choi HK, Willett WC, Stampfer MJ, Rimm E, Hu FB. Dairy consumption and risk of type 2 diabetes mellitus in men: a prospective study. *Arch Intern Med*. 2005;165:997-1003.
50. Mozaffarian D, Cao H, King IB, Lemaitre RN, Song X, Siscovick DS, et al. Trans-palmitoleic acid, metabolic risk factors, and new-onset diabetes in U.S. adults: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2010;153:790-799.
51. Malik VS, Sun Q, van Dam RM, Rimm EB, Willett WC, Rosner B, et al. Adolescent dairy product consumption and risk of type 2 diabetes in middle-aged women. *Am J Clin Nutr*. 2011;94:854-861.
52. Fumeron F, Lamri A, Abi Khalil C, Jaziri

- R, Porchay-Balderelli I, Lantieri O, et al. Dairy consumption and the incidence of hyperglycemia and the metabolic syndrome: results from a french prospective study, Data from the Epidemiological Study on the Insulin Resistance Syndrome (DE-SIR). *Diabetes Care*. 2011;34:813-817.
53. Tong X, Dong JY, Wu ZW, Li W, Qin LQ. Dairy consumption and risk of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of cohort studies. *Eur J Clin Nutr*. 2011;65:1027-1031.
54. Margolis KL, Wei F, de Boer IH, Howard BV, Liu S, Manson JE, et al. A diet high in low-fat dairy products lowers diabetes risk in postmenopausal women. *J Nutr*. 2011;141:1969-1974.
55. Struijk EA, Heraclides A, Witte DR, Soedamah-Muthu SS, Geleijnse JM, Toft U, et al. Dairy product intake in relation to glucose regulation indices and risk of type 2 diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2013;23:389-393.
56. Nikooyeh B, Neyestani TR, Farvid M, Alavi-Majd H, Houshiarrad A, Kalayi A, et al. Daily consumption of vitamin D- or vitamin D + calcium-fortified yogurt drink improved glycemic control in patients with type 2 diabetes: a randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr*. 2011;93:764-771.
57. Sluijs I, Forouhi NG, Beulens JW, van der Schouw YT, Agnoli C, Arriola L, et al. The amount and type of dairy product intake and incident type 2 diabetes: results from the EPIC-InterAct Study. *Am J Clin Nutr*. 2012;96:382-390.
58. Mozaffarian D, de Oliveira Otto MC, Lemaitre RN, Fretts AM, Hotamisligil G, Tsai MY, et al. Trans-Palmitoleic acid, other dairy fat biomarkers, and incident diabetes: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am J Clin Nutr*. 2013;97:854-861.
59. Aune D., Norat T., Romundstad P, Vatten L. J. Dairy products and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and dose-response meta-analyses of cohort studies. *Am. J Clin Nutr* 2013; 98:1066-1083.
60. Meisel H. Biochemical properties of peptides encrypted in bovine milk proteins. *Curr Med Chem*. 2005;12:1905-1919.
61. Pal S, Ellis V. The chronic effects of whey proteins on blood pressure, vascular function, and inflammatory markers in overweight individuals. *Obesity (Silver Spring)*. 2010;18:1354-1359.
62. Xu JY, Qin LQ, Wang PY, Li W, Chang C. Effect of milk tripeptides on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrition*. 2008;24:933-940. 692 [60] Boelsma E, Kloek J. Lactotripeptides and antihypertensive effects: a critical review. *Br J Nutr*. 2009;101:776-786.
63. Dong J Y, Szeto I.M., Makinen K, Gao Q, Wang J, Qin L Q, Zhao Y. Effect of probiotic fermented milk on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Nutr*. 2013; 110: 1188-1194.
64. Boelsma E, Kloek J. Lactotripeptides and antihypertensive effects: a critical review. *Br J Nutr*. 2009; 101: 776-786.
65. Geleijnse JM, Engberink MF. Lactopeptides and human blood pressure. *Curr Opin Lipidol*. 2010;21:58-63.
66. Choi J, Sabikhi L, Hassan A, Anand S. Bioactive peptides in dairy products. *Inter J Dairy Technol*. 2012;65:1-12.
67. Phelan M, Kerins D. The potential role of milk-derived peptides in cardiovascular disease. *Food Funct*. 2011;2:153-167.
68. McGrane MM, Essery E, Obbagy J, Lyon J, Macneil P, Spahn J, et al. Dairy Consumption, Blood Pressure, and Risk of Hypertension: An Evidence-Based Review of Recent Literature. *Curr Cardiovasc Risk Rep*. 2011;5:287-298.
69. Ralston RA, Lee JH, Truby H, Palermo CE, Walker KZ. A systematic review and meta-analysis of elevated blood pressure and consumption of dairy foods. *J Hum Hypertens*. 2012;26:3-13.
70. Soedamah-Muthu SS, Verberne LD, Ding EL, Engberink MF, Geleijnse JM. Dairy consumption and incidence of hypertension: a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Hypertension*. 2012;60:1131-1137.
71. Rangan AM, Flood VL, Denyer G, Ayer JB, Webb KL, Mark GB, Celermajer DS, Gill TP. The effect of dairy consumption on blood pressure in mild-childhood: CAPS Cohort Study. *Eur J Clin Nutr*. 2012; 66:652-657.
72. Qin LQ, Xu JY, Dong JY, Zhao Y, Van Bladeren B and Zhang W, Lacto-tripeptides intake and blood pressure management: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials, *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2013; 23: 395-402.
73. St-Onge MP, Farnworth ER, Jones PJ. Consumption of fermented and nonfermented dairy products: effects on cholesterol concentrations and metabolism. *Am J Clin Nutr*. 2000;71:674-681.
74. Mann GV, Spoerri A. Studies of a surfactant and cholesterolemia in the Maasai. *Am J Clin Nutr*. 1974;27:464-469.
75. Buonopane GJ, Kilara A, Smith JS, McCarthy RD. Effect of skim milk supplementation on blood cholesterol concentration, blood pressure, and triglycerides in a free-living human population. *J Am Coll Nutr*. 1992;11:56-67.
76. Steinmetz KA, Childs MT, Stimson C, Kushi LH, McGovern PG, Potter JD, et al. Effect of consumption of whole milk and skim milk on blood lipid profiles in healthy men. *Am J Clin Nutr*. 1994; 59: 612-618.
77. Sharpe SJ, Gamble GD, Sharpe DN. Cholesterol-lowering and blood pressure effects of immune milk. *Am J Clin Nutr*. 1994; 59:929-934.
78. Hepner G, Fried R, St Jeor S, Fusetti L, Morin R. Hypocholesterolemic effect of yogurt and milk. *Am J Clin Nutr*. 1979; 32:19-24.
79. Høstmark AT, Haug A, Tomten SE, Thelle DS, Mosdøl A. Serum HDL cholesterol was positively associated with cheese intake in the Oslo Health study. *J Food Lipids*. 2009;16:89-102.
80. Tholstrup T, Hoy CE, Andersen LN, Christensen RD, Sandstrom B. Does fat in milk, butter and cheese affect blood lipids and cholesterol differently? *J Am Coll Nutr*. 2004;23:169-176.
81. Biong AS, Muller H, Seljeflot I, Veierod MB, Pedersen JI. A comparison of the effects of cheese and butter on serum lipids, haemostatic variables and homocysteine. *Br J Nutr*. 2004;92:791-797.
82. Nestel PJ, Chronopoulos A, Cehun M. Dairy fat in cheese raises LDL cholesterol less than that in butter in mildly hypercholesterolaemic subjects. *Eur J Clin Nutr*. 2005;59:1059-1063.
83. Hjerpested J, Leedo E, Tholstrup T. Cheese intake in large amounts lowers LDL-cholesterol concentrations compared with butter intake of equal fat content. *Am J Clin Nutr*. 2011;94:1479-736 1484.
84. Festa A, D'Agostino R, Jr., Williams K, Karter AJ, Mayer-Davis EJ, Tracy RP, et al. The relation of body fat mass and distribution to markers of chronic inflammation. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2001;25:1407-1415.
85. Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, Iwaki M, Yamada Y, Nakajima Y, et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest*. 2004;114:1752-1761.
86. Van Guilder GP, Hoetzer GL, Greiner JJ, Stauffer BL, Desouza CA. Influence of metabolic syndrome on biomarkers of oxidative stress and inflammation in obese adults. *Obesity (Silver Spring)*. 2006; 14:2127-2131.
87. Stancliffe RA, Thorpe T, Zemel MB. Dairy attenuates oxidative and inflammatory stress in metabolic syndrome. *Am J Clin Nutr*. 2011;94:422-430.
88. Grundy S, Brewer B, Cleeman JL, Smith SC, Lenfant SC. Definition of metabolic syndrome. *Circulation* 2004;109:433-438.
89. Visioli F. Nutritional support in the pharmacological treatment of metabolic syndrome. *Eur J Pharmacol*. 2011; 668 suppl1:543-49.
90. Lopez-Garcia E, Schulze MB, Fung TT, Meigs JB, Rifai N, Manson JE, et al. Ma-

- for dietary patterns are related to plasma concentrations of markers of inflammation and endothelial dysfunction. *Am J Clin Nutr.* 2004;80:1029-1035.
91. Nettleton JA, Steffen LM, Mayer-Davis EJ, Jenny NS, Jiang R, Herrington DM, et al. Dietary patterns are associated with biochemical markers of inflammation and endothelial activation in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am J Clin Nutr.* 2006;83:1369-1379.
 92. Zemel MB. Proposed role of calcium and dairy food components in weight management and metabolic health. *Phys Sportsmed.* 2009;37:29-39.
 93. Zemel MB, Sun X, Sobhani T, Wilson B. Effects of dairy compared with soy on oxidative and inflammatory stress in overweight and obese subjects. *Am J Clin Nutr.* 2010;91:16-22.
 94. Louie JC, Flood VM, Rangan AM, Burlutsky G, Gill TP, Gopinath B, Mitchell P. Higher regular fat dairy consumption is associated with lower incidence of metabolic syndrome but not type 2 diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2012; 12: 193-7.
 95. Labonte ME, Couture P, Richard C, Desroches S, Lamarche B. Impact of dairy products on biomarkers of inflammation: a systematic review of randomized controlled nutritional intervention studies in overweight and obese adults. *Am J Clin Nutr.* 2013;97:706-717.
 96. Astrup A, Dyerberg J, Elwood P, Hermansen K, Hu FB, Jakobsen MU, et al. The role of reducing intakes of saturated fat in the prevention of cardiovascular disease: where does the evidence stand in 2010? *Am J Clin Nutr.* 2011;93:684-688.
 97. Tavani A, Gallus S, Negri E, La Vecchia C. Milk, dairy products, and coronary heart disease. *J Epidemiol Community Health.* 2002;56:471-472.
 98. Siri-Tarino PW, Sun Q, Hu FB, Krauss RM. Meta-analysis of prospective cohort studies evaluating the association of saturated fat with cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr.* 2010;91:535-546.
 99. Legrand P. Nutritional interest of dairy fat. A lot of new data concerning saturated fat. In *SUMMILK: International Dairy Federation World DAIRY Summit 2011.* Parma 12-19 ottobre 2011.
 100. Siri-Tarino PW, Sun Q, Hu FB, Krauss RM. Saturated fatty acids and risk of coronary heart disease: modulation by replacement nutrients. *Curr Atheroscler Rep.* 2010;12:384-390.
 101. Castro JP, El-Atat FA, McFarlane SI, Aneja A, Sowers JR. Cardiometabolic syndrome: pathophysiology and treatment. *Curr Hypertens. Rep.* 2003; 5:393-401.
 102. Ervin RB. Prevalence of metabolic syndrome among adults 20 years of age and over, by sex, age, race and ethnicity, and body mass index: United States, 2003-2006. *Natl Health Stat Report* 2009:1-7.
 103. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, et al. Management of the metabolic syndrome, National Heart, Lung, and Blood Institute, American Heart Association, Scientific Statement, *Circulation.* 2004;109:433-438.
 104. Simmons RK, Alberti KG, Gale EA, Colagiuri S, Tuomilehto J, Qiao Q, et al. The metabolic syndrome: useful concept or clinical tool? Report of a WHO Expert Consultation. *Diabetologia.* 2010;53:600-605.
 105. Tremblay A, Gilbert JA. Milk products, insulin resistance syndrome and type 2 diabetes. *J Am Coll Nutr.* 2009;28 Suppl 1:91S-102S.
 106. Report of the Dietary Guidelines Advisory Committee on the Dietary Guidelines for Americans 2010 to the Secretary of Health and Human Services and the Secretary of Agriculture. 2010. Washington, DC: USDA, US Dept. Health and Human Services, 2010.
 107. Rice BH, Cifelli CJ, Pikosky MA, Miller DG. Dairy components and Risk factors for cardiometabolic syndrome: recent evidences and opportunities for future research. *Adv Nutr;* 2011; 2: 396-407.
 108. Rice BH, Quann EE, Miller GD. Meeting and exceeding 790 dairy recommendations: effects of dairy consumption on nutrient intakes and risk of chronic disease. *Nutr Rev.* 2013;71:209-223.
 109. Dalmeijer GW, Struijk EA, van der Schouw YT, Soedamah-Muthu SS, Verschuren WM, Boer JM et al. Dairy intake and coronary heart disease or stroke. A population-based cohort study. *Int J Cardiol.* 2012.
 110. de Oliveira Otto MC, Mozaffarian D, Kromhout D, Bertoni AG, Sibley CT, Jacobs DR, Jr., et al. Dietary intake of saturated fat by food source and incident cardiovascular disease: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Am J Clin Nutr.* 2012;96:397-404.
 111. Huth PJ, Park KM. Influence of dairy product and milk fat consumption on cardiovascular disease risk: a review of the evidence. *Adv Nutr.* 2012;3:266-285.
 112. Kratz M, Baars T, Guyenet S. The relationship between high-fat dairy consumption and obesity, cardiovascular, and metabolic disease. *Eur J Nutr.* 2013;52:1-24.
 113. Jenkins TC, McGuire MA. Major advances in nutrition: impact on milk composition. *J Dairy Sci.* 2006;89:1302-1310.
 114. Bonthuis M, Hughes MC, Ibiebele TI, Green AC, van der Pols JC. Dairy consumption and patterns of mortality of Australian adults. *Eur J Clin Nutr.* 2010;64:569-577.
 115. Avalos EE, Barrett-Connor E, Krititz-Silverstein D, Wingard DL, Bergstrom JN, Al-Delaimy WK. Is dairy product consumption associated with the incidence of CHD? *Public Health Nutr.* 2012;1:9.
 116. Goldbohm RA, Chorus AM, Galindo Garre F, Schouten LJ, van den Brandt PA. Dairy consumption and 10-y total and cardiovascular mortality: a prospective cohort study in the Netherlands. *Am J Clin Nutr.* 2011;93:615-627.
 117. Aslibekyan S, Campos H, Baylin A. Biomarkers of dairy intake and the risk of heart disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2012;22:1039-1045.
 118. Patterson E, Larsson SC, Wolk A, Akeson A. Association between dairy food consumption and risk of myocardial infarction in women differs by type of dairy food. *J Nutr.* 2013;143:74-79.
 119. Sonestedt E, Wirfalt E, Wallstrom P, Gullberg B, Orho-Melander M, Hedblad B. Dairy products and its association with incidence of cardiovascular disease: the Malmo diet and cancer cohort. *Eur J Epidemiol.* 2011;26:609-618.
 120. Soedamah-Muthu SS, Ding EL, Al-Delaimy WK, Hu FB, Engberink MF, Willett WC, et al. Milk and dairy consumption and incidence of cardiovascular diseases and all-cause mortality: dose response meta-analysis of prospective cohort studies. *Am J Clin Nutr.* 2011;93:158-171.
 121. Soedamah-Muthu SS, Masset G, Verberne L, Geleijnse JM, Brunner EJ. Consumption of dairy products and associations with incident diabetes, CHD and mortality in the Whitehall study. *Br J Nutr.* 2012; 7: 1-9.
 122. van Aerde MA, Soedamah-Muthu SS, Geleijnse JM, Snijder MB, Nijpels G, Stehouwer CD, et al. Dairy intake in relation to cardiovascular disease mortality and all-cause mortality: the Hoorn Study. *Eur J Nutr.* 2013;52:609-616.
 123. Weaver C, Wijesinha-Bettoni R, McNahon D. Milk and dairy products as part of diet. In *Milk and Dairy products in human nutrition.* Ed. Food and Agriculture Organization of the United Nations. Rome 2013, pag.103.
 124. Lee L, Kang SA, Lee HO, Lee BH, Park JS, Kim JH, et al. Relationships between dietary intake and cognitive function level in Korean elderly people. *Public Health.* 2001;115:133-138.

125. Yamada M, Kasagi F, Sasaki H, Masunari N, Mimori Y, Suzuki G. Association between dementia and midlife risk factors: the Radiation Effects Research Foundation Adult Health Study. *J Am Geriatr Soc.* 2003;51:410-414.
126. Rahman A, Sawyer Baker P, Allman RM, Zamrini E. Dietary factors and cognitive impairment in community-dwelling elderly. *J Nutr Health Aging.* 2007;11:49-54.
127. Alles B, Samieri C, Fear C, Jutand MA, Laurin D, Barberger-Gateau P. Dietary patterns: a novel approach to examine the link between nutrition and cognitive function in older individuals. *Nutr Res Rev.* 2012;25:207-222.
128. Schaffer S, Asseburg H, Kuntz S, Muller WE, Eckert GP. Effects of polyphenols on brain ageing and Alzheimer's disease: focus on mitochondria. *Mol Neurobiol.* 2012;46:161-178.
129. Crichton GE, Bryan J, Murphy KJ, Buckley J. Review of dairy consumption and cognitive performance in adults: findings and methodological issues. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2010;30:352-361.
130. Crichton GE, Murphy KJ, Bryan J. Dairy intake and cognitive health in middle-aged South Australians. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2010;19:161-171.
131. Crichton GE, Elias MF, Dore GA, Robbins MA. Relations between dairy food intake and cognitive function: The Maine-Syracuse Longitudinal study. *Internat Dairy J.* 2012;22:15-23.
132. Rahmani K, Djazayeri A, Habibi MI, Heidari H, Dorosti-Motlagh AR, Poursahriari M, et al. Effects of daily milk supplementation on improving the physical and mental function as well as school performance among children: results from a school feeding program. *J Res Med Sci.* 2011;16:469-476.
133. Birnie K, Ben-Shlomo Y, Gunnell D, Ebrahim S, Bayer A, Gallacher J, et al. Childhood milk consumption is associated with better physical performance in old age. *Age Ageing.* 2012;41:776-784.
134. Kampman E, Giovannucci E, van 't Veer P, Rimm E, Stampfer MJ, Colditz GA, et al. Calcium, vitamin D, dairy foods, and the occurrence of colorectal adenomas among men and women in two prospective studies. *Am J Epidemiol.* 1994;139:16-29.
135. Kampman E, Goldbohm RA, van den Brandt PA, van 't Veer P. Fermented dairy products, calcium, and colorectal cancer in The Netherlands Cohort Study. *Cancer Res.* 1994;54:3186-3190.
136. Giovannucci E, Liu Y, Stampfer MJ, Willett WC. A prospective study of calcium intake an incident and fatal prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006;15:203-210.
137. Koh KA, Sesso HD, Paffenbarger RS, Jr., Lee IM. Dairy products, calcium and prostate cancer risk. *Br J Cancer.* 2006;95:1582-1585.
138. Mitrou PN, Albanes D, Weinstein SJ, Pietinen P, Taylor PR, Virtamo J, et al. A prospective study of dietary calcium, dairy products and prostate cancer risk (Finland). *Int J Cancer.* 2007;120:2466-2473.
139. Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Milk, milk products and lactose intake and ovarian cancer risk: a meta-analysis of epidemiological studies. *Int J Cancer.* 2006;118:431-441.
140. Cho E, Smith-Warner SA, Spiegelman D, Beeson WL, van den Brandt PA, Colditz GA, et al. Dairy foods, calcium, and colorectal cancer: a pooled analysis of 10 cohort studies. *J Natl Cancer Inst.* 2004;96:1015-1022.
141. Breslow RA, Graubard BI, Sinha R, Subar AF. Diet and lung cancer mortality: a 1987 National Health Interview Survey cohort study. *Cancer Causes Control.* 2000;11:419-431.
142. Moorman PG, Terry PD. Consumption of dairy products and the risk of breast cancer: a review of the literature. *Am J Clin Nutr.* 2004;80:5-14.
143. Park Y, Leitzmann MF, Subar AF, Hollenbeck A, Schatzkin A. Dairy food, calcium, and risk of cancer in the NIH-AARP Diet and Health Study. *Arch Intern Med.* 2009;169:391-401.
144. Norat T, Riboli E. Dairy products and colorectal cancer. A review of possible mechanisms and epidemiological evidence. *Eur J Clin Nutr.* 2003;57:1-17.
145. Giovannucci E. Dietary influences of 1,25(OH)₂ vitamin D in relation to prostate cancer: a hypothesis. *Cancer Causes Control.* 1998;9:567-582.
146. Rodriguez C, McCullough ML, Mondul AM, Jacobs EJ, Fakhraabadi-Shokoohi D, Giovannucci EL, et al. Calcium, dairy products, and risk of prostate cancer in a prospective cohort of United States men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2003;12:597-603.
147. Pala V, Sieri S, Berrino F, Vineis P, Sacerdote C, Palli D, et al. Yogurt consumption and risk of colorectal cancer in the Italian European prospective investigation into cancer and nutrition cohort. *Int J Cancer.* 2011;129:2712-2719.
148. Aune D, Lau R, Chan DS, Vieira R, Greenwood DC, Kampman E, et al. Dairy products and colorectal cancer risk: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Ann Oncol.* 2012;23:37-45.
149. Knekt P, Jarvinen R, Seppanen R, Pukkala E, Aromaa A. Intake of dairy products and the risk of breast cancer. *Br J Cancer.* 1996;73:687-691.
150. Shin MH, Holmes MD, Hankinson SE, Wu K, Colditz GA, Willett WC. Intake of dairy products, calcium, and vitamin D and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2002;94:1301-1311.
151. Missmer SA, Smith-Warner SA, Spiegelman D, Yaun SS, Adami HO, Beeson WL, et al. Meat and dairy food consumption and breast cancer: a pooled analysis of cohort studies. *Int J Epidemiol.* 2002;31:78-85.
152. Dong JY, Zhang L, He K, Qin LQ. Dairy consumption and risk of breast cancer: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Breast Cancer Res Treat.* 2011;127:23-31.
153. Lee MM, Lin SS. Dietary fat and breast cancer. *Annu Rev Nutr.* 2000;20:221-248.
154. Terry P, Suzuki R, Hu FB, Wolk A. A prospective study of major dietary patterns and the risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2001;10:1281-1285.
155. Mao QQ, Dai Y, Lin YW, Qin J, Xie LP, Zheng XY. Milk consumption and bladder cancer risk: a meta-analysis of published epidemiological studies. *Nutr Cancer.* 2011;63:1263-1271.
156. Li F, An SL, Zhou Y, Liang ZK, Jiao ZJ, Jing YM, et al. Milk and dairy consumption and risk of bladder cancer: a meta-analysis. *Urology.* 2011;78:1298-1305.
157. Zhang ZF, Kurtz RC, Yu GP, Sun M, Gargon N, Karpeh M, Jr., et al. Adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia: the role of diet. *Nutr Cancer.* 1997;27:298-309.
158. Wolfgarten E, Rosendahl U, Nowroth T, Leers J, Metzger R, Holscher AH, et al. Coincidence of nutritional habits and esophageal cancer in Germany. *Onkologie.* 2001;24:546-551.
159. Chen H, Ward MH, Graubard BI, Heinenman EF, Markin RM, Potoshman NA, et al. Dietary patterns and adenocarcinoma of the esophagus and distal stomach. *Am J Clin Nutr.* 2002;75:137-144.
160. Levi F, Pasche C, La Vecchia C, Lucchini F, Franceschi S, Monnier P. Food groups and risk of oral and pharyngeal cancer. *Int J Cancer.* 1998;77:705-709.
161. Sanchez MJ, Martinez C, Nieto A, Castellsague X, Quintana MJ, Bosch FX, et al. Oral and oropharyngeal cancer in Spain: influence of dietary patterns. *Eur J Cancer Prev.* 2003;12:49-56.
162. Tseng M, Breslow RA, Grambard BI, Ziegler RG. Dairy calcium and vitamin D intakes and prostate cancer risk in the National Health and Nutrition Examination Epidemiologic Follow-up Study Cohort. *Am J Clin Nutr.* 2005; 81: 1147-1154.

163. Rohrmann S, Platz EA, Kavanaugh CJ, Thuita L, Hoffman SC, Helzlsouer KJ. Meat and dairy consumption and subsequent risk of prostate cancer in a US cohort study. *Cancer Causes Control*. 2007;18:41-50.
164. Song V, Chavarro JE, Cao Y, Qin W, Mucci L, Sesso HD, Stampfer MJ, Giovannucci E, Pollak M, Liu S, Ma J. Whole milk intake is associated with prostate cancer-specific mortality among U.S. male physicians. *J Nutr*. 2013; 143: 189-196.
165. Zivkovic AM, Barile D. Bovine milk as a source of functional oligosaccharides for improving human health. *Adv Nutr*. 2011;2:284-289.
166. Kunz C, Rudloff S, Baier W, Klein N, Strobel S. Oligosaccharides in human milk: structural, functional and metabolic aspects. *Ann. Rev Nutr*. 2000; 20:699-722.
167. German JB, Freeman SL, Lebrilla CB, Mills DA. Human milk oligosaccharides: evolution, structures and bioselectivity as substrates for intestinal bacteria. *Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program*. 2008;62:205-218; discussion 218-222.
168. Eiwegger T, Stahl B, Schmitt J, Boehm G, Gerstmayr M, Pichler J, et al. Human milk—derived oligosaccharides and plant-derived oligosaccharides stimulate cytokine production of cord blood T-cells in vitro. *Pediatr Res*. 2004;56:536-540.
169. Guggenblichler JP, De Bettignies-Dutz A, Meissner S, Jurenitsch J. Acid oligosaccharides from natural sources block adherence of *Escherichia coli* on uroepithelial cells. *Pharm Pharmacol Lett*. 1997;7:35-38.
170. Gopal PK, Gill HS. Oligosaccharides and glycoconjugates in bovine milk and colostrum. *Br J Nutr*. 2000;84 Suppl 1:S69-74.
171. Tao N, De Peters EJ, German JB, Grimm R, Lebrilla CB. Variations in bovine milk oligosaccharides during early and middle lactation stages analyzed by high-performance liquid chromatography-chip/mass spectrometry. *J Dairy Sci*. 2009;92:2991-3001.
172. Bezkorovainy A. Probiotics: determinants of survival and growth in the gut. *Am J Clin Nutr*. 2001;73:399S-405S.
173. Morrow AL, Ruiz-Palacios GM, Jiang X, Newburg DS. Human-milk glycans that inhibit pathogen binding protect breast-feeding infants against infectious diarrhea. *J Nutr*. 2005;135:1304-1307.
174. Razanamahefa L, Lafay L, Oseredczuk M, Thiebaut A, Laloux L, Gerber M, et al. [Dietary fat consumption of the French population and quality of the data on the composition of the major food groups]. *Bull Cancer*. 2005;92:647-657.
175. Black S. *Clinical and pathological reports*. Newry, UK: Alex Wilkinson; 1819; 1-47.
176. Lippi G, Franchini M, Favaloro EJ, Targher G. Moderate red wine consumption and cardiovascular disease risk: beyond the “French paradox”. *Semin Thromb Hemost*. 2010;36:59-70.
177. Wu JM, Hsieh TC. Resveratrol: a cardioprotective substance. *Ann N Y Acad Sci*. 2011;1215:16-21.
178. Drewnowski A, Henderson SA, Shore AB, Fischler C, Preziosi P, Hercberg S. Diet quality and dietary diversity in France: implications for the French paradox. *J Am Diet Assoc*. 1996;96:663-669.
179. Petyaev IM, Bashmakov YK. Could cheese be the missing piece in the French paradox puzzle? *Med Hypotheses*. 2012;79:746-749.
180. Muller-Nordhorn J, Binting S, Roll S, Willich SN. An update on regional variation in cardiovascular mortality within Europe. *Eur Heart J*. 2008;29:1316-1326.
181. Kliem KE, Givens DI. Dairy products in the food chain: their impact on health. *Annu Rev Food Sci Technol*. 2011;2:21-36.
182. El-Sheikh MM, El-Senaity MH, Youssef YB, Shahein NM, Abd Rabou NS. Effect of ripening conditions on the properties of blue cheese produced from cow's and goat's milk. *J Am Sci*. 2011;7:485-490.
183. Samelson EJ, Booth SL, Fox CS, Tucker KL, Wang TJ, Hoffmann U, et al. Calcium intake is not associated with increased coronary artery calcification: the Framingham Study. *Am J Clin Nutr*. 2012;96:1274-1280.

STAMPA E DIFFUSIONE
REALIZZATA CON IL SOSTEGNO DI

