



Nuovi orizzonti

Bioattività dei nutrienti del latte e loro impiego
in prevenzione primaria e in nutrizione clinica

Un progetto di



La conoscenza del valore nutritivo di latte e derivati si è ampliata ed è andata oltre la classificazione di macro e micronutrienti d'origine animale.

La ricerca ha messo in evidenza la differenza tra proteine ad alto valore biologico degli alimenti come la carne e il pesce e quelle del latte, la diversità dei grassi saturi e della loro differente bioattività, sottolineato l'importanza di altri oligoelementi e della loro interazione con l'organismo umano.

Queste differenze ampliano il valore nutritivo di latte e derivati e aprono nuovi orizzonti che vanno oltre l'alimentazione per approdare nella farmaco-nutrizione grazie alle proprietà di questo straordinario alimento che la natura ci ha donato, i cui nutrienti hanno una bioattività non paragonabile a grassi e proteine di origine animale differenti dal latte bovino.

Questo lavoro vuole essere un contributo per aiutare il medico e il dietista ad approfondire la conoscenza del valore nutritivo del latte e del Grana Padano DOP che ne è un concentrato, al fine di utilizzare al meglio questi alimenti nella prevenzione primaria, nella dietetica e nella nutrizione clinica.

Nuovi orizzonti

Bioattività dei nutrienti del latte e loro impiego
in prevenzione primaria e in nutrizione clinica

Contenuti scientifici

Dott. Claudio Macca

*Medico Specialista in Medicina Interna ed Endocrinologia
Responsabile Dietetica e Nutrizione Clinica Spedali Civili di Brescia*

Coordinamento

Prof.ssa Maria Letizia Petroni

*Medico Specialista in Medicina Interna
Professore di Scienze Tecniche Dietetiche
Coordinatore Comitato Scientifico
Osservatorio Nutrizionale Grana Padano*

Introduzione

STATO DELL'ARTE. Spesso si parametrano gli alimenti secondo due categorie ben definite: l'apporto in calorie e l'apporto in micro e macronutrienti, questi ultimi classificati secondo le loro valenze caloriche e proprietà biochimiche.

Il che può forse semplificare, dal punto di vista metodologico, una materia così complessa come la dietetica e la nutrizione clinica dove gli alimenti si presentano come macroaggregati complessi di sostanze in vario modo interagenti tra loro.

Questo, se da un lato ci permette di far "quadrare i conti" nella prescrizione dietetica, ci porta però a trascurare spesso i numerosissimi fattori interattivi tra il cibo e l'uomo o meglio, tra il cibo e quell'organo estremamente intelligente che è l'intestino, vero e proprio Hub della nutrizione non solo in termini assorbitivi, ma anche comunicativi con il resto dell'organismo.

La Nutrigenomica, la Foodomics e l'Epigenetica hanno

aperto orizzonti sempre più vasti nella conoscenza degli alimenti che, nel corso di milioni di anni, si sono inseriti in una complessa dinamica tra individuo e ambiente, creando un fenomeno scientifico e culturale pari forse solo all'avvento della fisica quantistica nella fisica di tradizione ottocentesca.

Il cibo, oltre che un ruolo di materia prima calorica e strutturale di *sostanze necessarie alla quotidianità fisiologica*, svolge infatti anche un ruolo di segnale nella salute e nella malattia, tramite sostanze bioattive, peculiari di ogni cibo o alimento.

Difficile definire la bioattività di un alimento, sia esso allo stato di materia prima che di preparazione gastronomica: i substrati circolanti e provenienti dall'intestino esercitano azioni dirette e indirette nell'attivare recettori e vie di segnale, quasi si comportassero, in termini biologici, come ormoni.

La Nutrigenomica, la Foodomics e l'Epigenetica hanno aperto orizzonti sempre più vasti nella conoscenza degli alimenti, creando un fenomeno scientifico e culturale pari forse solo all'avvento della fisica quantistica.

Considerando il cibo come una “sostanza/segnale” che interviene nel processo di cura, si potrebbe influenzare la pratica medica nelle indicazioni dietetiche destinate alla promozione della salute o alla prevenzione di specifiche malattie.

È questo un campo del sapere scientifico e della ricerca di estremo interesse e in rapida evoluzione, una materia da approfondire e conoscere ma che rappresenta un importante punto di partenza per altre ricerche sulla composizione del latte e l'impatto favorevole dei suoi derivati sulla salute.

Nei capitoli che seguono abbiamo voluto sottolineare quanto già oggi sappiamo dell'impatto che la bioattività dei nutrienti del latte ha sul corpo umano mettendone in evidenza le differenze con gli altri macronutrienti, per considerare un nuovo modo d'inserire i nutrienti di origine animale nella dieta considerando il valore e la bioattività di quelli del latte bovino e relativi derivati come il formaggio Grana Padano DOP.



Proteine del latte

LE PROTEINE costituiscono circa il 3,3% del latte vaccino e si distinguono in due famiglie principali definite dalla loro composizione chimica e dalle loro proprietà fisiche: la famiglia delle **caseine** (fosfoproteine) che costituisce circa il 77% delle proteine e quelle del **siero** (*whey proteins*) il restante 18%. La classificazione che definiamo globalmente strutturale e funzionale è ovviamente molto più complessa anche solo volendo considerare il valore biologico dei **9 aminoacidi essenziali** per la specie umana. Tra questi vi sono i **ramificati** isoleucina, leucina e valina captati direttamente dai muscoli e in grado sia di produrre energia immediata, sia di riparare le strutture proteiche danneggiate che di contrastare la produzione di acido lattico e l'affaticamento. Fra essi, si è osservato che la **leucina invia segnali di sazietà** ed è quindi molto utile nella terapia dell'obesità. Sulle proteine del latte sappiamo quasi tutto quello che conta per il loro ruolo

plastico ed energetico, tuttavia questa conoscenza è limitata se non si tiene conto dei costituenti bioattivi del latte di natura proteica, degli enzimi e delle proteine che circondano i globuli di grasso.

L'**attività della ghiandola mammaria** della bovina secreta il **grasso** sotto forma di globuli, costituiti da triacilgliceroli, avvolti da una **membrana lipoproteica detta MFGM** (acronimo di *Milk Fat Globule Membrane*). La struttura della membrana dei globuli è molto complessa e in parte ancora non nota. È noto tuttavia che contiene **molte proteine bioattive, con funzioni metaboliche, di trasporto e di protezione dalle infezioni**. La MFGM, oltre alle proprietà attribuite alle singole proteine che partecipano alla struttura, rende il **grasso del latte differente** dagli altri grassi di origine animale ed è possibile che questa particolare bioingegnerizzazione (una molecola aggregata di proteine e grassi assieme) amplifichi il se-

L'elevato valore biologico delle proteine del latte e dei suoi 9 aminoacidi essenziali va oltre il ruolo plastico ed energetico che viene solitamente riconosciuto. Infatti, dalle proteine si generano costituenti bioattivi, quali enzimi, fosfolipidi, peptidi, dotati di funzioni metaboliche fondamentali per la protezione della salute.

gnale bioattivo dell'alimento oltre alla funzione specifica delle proteine.

BUTIRROFILLINA

La proteina più abbondante in MFGM è una glicoproteina con funzione recettoriale e di modulazione della risposta delle cellule T, da cui il suo possibile coinvolgimento nelle **malattie autoimmuni**.

MUCINA

Proteina transmembrana altamente glicosilata e per questo molto resistente alla degradazione nello stomaco; **protegge da diversi microrganismi**.

LACTOADERINA

Glicoproteina, analoga a proteine di fattori di crescita epidermici e della coagulazione; **inibisce l'infettività dei rotavirus**.

LATTOFERRINA

È una glicoproteina (della famiglia della transferrina) importante componente del sistema immune dei mammiferi, con attività antimicrobica contro molti microrganismi (batteri, virus, funghi e parassiti), **attività antinfiammatoria, antibiotica e antitumorale**.

ADIPOFILINA

Aderisce alla superficie delle goccioline lipidiche del citoplasma, è molto diffusa nei tessuti senza adipociti e favorisce la formazione del grasso sottocutaneo, partecipando così in modo rilevante alla **fisiologia sia dei tessuti cutanei che sottocutanei**.

ANIDRASI CARBONICA

Enzima glicosilato presente in molti liquidi biologici, specie nella saliva; fattore essenziale per **crecita e sviluppo dell'intestino del neonato**.

XANTINA OSSIDASI

Enzima citosolico della superficie interna della MFGM; è coinvolta nella secrezione del globulo lipidico e agisce come **proteina di difesa**.

Effetti farmacologici delle proteine del latte

- Risorse antiossidanti del latte sono le catalasi e il glutathione (3 aminoacidi) ridotto (GSH), antiossidante strategico nella **detossificazione** da **metalli pesanti** e da sostanze chimiche **tossiche** e **cancerogene**.
- Molto importante per i **neonati, soprattutto se prematuri**, è la presenza nel latte della Cisteina, aminoacido semi essenziale nei neonati ma non nella vita adulta, uno dei tre aminoacidi costituenti il GSH (Glutathione ridotto), che ha proprietà anti-ossidante e di **prevenzione delle neoplasie**.
- Per la presenza di complessi supersaturi di fosfato di calcio sequestrati dentro le caseine, il latte è considerato il migliore alimento per supplementare il calcio; prezioso per lo sviluppo iniziale dei mammiferi, **permette l'accumulo di grandi quantità di calcio senza che tali complessi precipitino e calcifichino nella ghiandola mammaria e nei dotti**.

La Lattoferrina: una straordinaria proteina

È una Glicoproteina del siero del latte (ma è anche presente nelle MFGM), è un importante componente del sistema immunitario dei mammiferi. Secreta in numerosi liquidi cellulari (saliva, bile, fluidi pancreatici e gastrici), è sotto controllo ormonale (tratto genitale e ghiandola mammaria) e aderisce a scopo antinfettivo a molte molecole di microorganismi come *Toxoplasma Gondii*, Adenovirus, al virus dell'epatite C, rotavirus, *Candida*, colpisce anche molti patogeni Gram + e Gram- e tanti altri agenti batterici trasmessi da alimenti animali oltre che dall'uomo. La proteina non combatte solo patogeni ma sembra promuovere la crescita di batteri benefici come *Lactobacillus* e *Bifido* batteri.

La LF limita l'infiammazione associata a varie infezioni batteriche: previene così lo shock settico, specie se somministrata per os, ma anche quella associata ad artrite reumatoide, malattie infiammatorie intestinali (IBD), malattie neurodegenerative, allergie e infiammazioni cutanee, comprese quelle indotte chimicamente, aumentando la produzione di numerose citochine antinfiammatorie, fra cui la IL-10, e inibendo la produzione di numerose citochine pro-infiammatorie (TNF- α , IL-1 β , IL-6 e IL-8).

Impedisce l'adesione di alcune endotossine alla membrana cellulare e modula le risposte immunitarie regolando i segnali di attivazione.

La chelazione del ferro ad opera della LF ne distingue la sua azione antiossidante: previene la formazione

di specie reattive dell'ossigeno (ROS), di radicali idrossilici e di perossidazione lipidica specie in pazienti con epatite cronica e, diminuendo il reclutamento degli eosinofili, riduce l'infiammazione allergica delle vie aeree.

La LF bovina per os influenza la risposta immunitaria sia mucosale che sistemica agendo sulla maturazione e differenziazione dei linfociti T, sulla maturazione, la specializzazione e l'attivazione dei fagociti, e modulando le citochine Th1/Th2, migliorando l'efficacia del vaccino BCG contro il *Mycobacterium tuberculosis*.

La LF protegge contro tumorigenesi e metastasi: proprietà, queste, possedute anche dall'isoforma di LF (Lf) e i peptidi che derivano da LF, con un meccanismo di reclutamento delle cellule NK e delle cellule immunitarie di sorveglianza anticancro, la produzione di IL-18, la soppressione dell'angiogenesi, la promozione dell'apoptosi delle cellule neoplastiche.

L'uso clinico e commerciale di LF nasce dalla sua produzione su larga scala da siero di latte e di LF ricombinante prodotta da microrganismi: è stata utilizzata nelle formule per lattanti poi aggiungendola ai cosmetici, nelle bevande, nei lattici fermentati, negli alimenti per animali domestici e come nutraceutico per il sistema immunitario; è utilizzata anche per la conservazione degli alimenti dove interviene sia ritardando l'ossidazione lipidica che limitando la crescita batterica, costituendo un film antimicrobico.

Bibliografia

- Masson, P. L., Heremans, J. F., & Schonke, E. (1969). Lactoferrin, an iron-binding protein in neutrophilic leukocytes. *Journal of Experimental Medicine*, 130, 643–658.
- Bezault, J., Bhimani, R., Wiprovnick, J., & Furmanski, P. (1994). Human lactoferrin inhibits growth of solid tumors and development of experimental metastases in mice. *Cancer Research*, 54, 2310–2312.
- Swart, P. J., Kuipers, M. E., Smit, C., Pauwels, R., deBethune, M. P., deClercq, E., Meijer, D. K., & Huisman, J. G. (1996). Antiviral effects of milk proteins: Acylation results in polyanionic compounds with potent activity against human immunodeficiency virus types 1 and 2 in vitro. *AIDS Research and Human Retroviruses*, 12, 769–775.
- Sekine, K., Ushida, Y., Kuhara, T., Iigo, M., Baba-Toriyama, H., Moore, M. A., Murakoshi, M., Satomi, Y., Nishino, H., Kakizoe, T., & Tsuda, H. (1997). Inhibition of initiation and early stage development of aberrant crypt foci and enhanced natural killer activity in male rats administered bovine lactoferrin concomitantly with azoxymethane. *Cancer Letters*, 121, 211–216.
- Yi, M., Kaneko, S., Yu, D. Y., & Murakami, S. (1997). Hepatitis C virus envelope proteins bind lactoferrin. *Journal of Virology*, 71, 5997–6002.
- Yoo, Y. C., Watanabe, R., Koike, Y., Mitobe, M., Shimazaki, K., Watanabe, S., & Azuma, I. (1997). Apoptosis in human leukemic cells induced by lactoferrin, a bovine milk protein-derived peptide: Involvement of reactive oxygen species. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 237, 624–628.
- Damiens, E., El Yazidi, I., Mazurier, J., Ellass-Rochard, E., Duthille, I., Spik, G., & Boilly-Marer, Y. (1998a). Role of heparan sulphate proteoglycans in the regulation of human lactoferrin binding and activity in the MDA-MB-231 breast cancer cell line. *European Journal of Cell Biology*, 77, 344–351.
- Elass-Rochard, E., Legrand, E., Salmon, V., Roseanu, A., Trif, M., Tobias, P. S., Mazurier, J., & Spik, G. (1998). Lactoferrin inhibits the endotoxin interaction with CD14 by competition with the lipopolysaccharide-binding protein. *Infection and Immunity*, 66, 486–491.
- Mather, I. H., & Keenan, T. W. (1998). Origin and secretion of milk lipids. *Journal of Mammary Gland Biology Neoplasia*, 3, 259–273.
- Fillebeen, C., Descamps, L., Dehouck, M. P., Fenart, L., Benaïssa, M., Spik, G., Cecchelli, R., & Pierce, A. (1999). Receptor-mediated transcytosis of lactoferrin through the blood-brain barrier. *Journal of Biological Chemistry*, 274, 7011–7017.
- Hamosh, M., Peterson, J. A., Henderson, T. R., Scallan, C. D., Kiwan, R., Ceriani, R. L., Armand, M., Mehta, N. R., & Hamosh, P. (1999). Protective function of human milk: The milk fat globule. *Seminars in Perinatology*, 23, 244–249.
- Quaranta, S., Giuffrida, M. G., Cavaletto, M., Giunta, C., Godovac-Zimmermann, J., Cañas, B., Fabris, C., Bertino, E., Mombrò, M., & Conti, A. (2001). Human proteome enhancement: High-recovery method and improved two-dimensional map of colostrar fat globule membrane proteins. *Electrophoresis*, 22, 1810–1818.
- Cavaletto, M., Giuffrida, M. G., Fortunato, D., Gardano, L., Dellavalle, G., Napolitano, L., Giunta, C., Bertino, E., Fabris, C., & Conti, A. (2002). A proteomic approach to evaluate the butyrophilin gene family expression in human milk fat globule membrane. *Proteomics*, 2, 850–856.
- Charlwood, J., Hanrahan, S., Tyldesley, R., Langridge, J., Dwek, M., & Camilleri, P. (2002). Use of proteomic methodology for the characterization of human milk fat globular membrane proteins. *Analytical Biochemistry*, 301, 314–324.
- Medina, I., Tombo, I., Satue-Gracia, M. T., German, J. B., & Frankel, E. N. (2002). Effects of natural phenolic compounds on the antioxidant activity of lactoferrin in liposomes and oil-in-water emulsions. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 50, 2392–2399.
- Tsuda, H., Sekine, K., Fujita, K., & Iigo, M. (2002). Cancer prevention by bovine lactoferrin and underlying mechanisms—A review of experimental and clinical studies. *Biochemistry and Cell Biology*, 80, 131–136.
- Cumberbatch, M., Bhushan, M., Dearman, R. J., Kimber, I., & Griffiths, C. E. (2003). IL-1β-induced Langerhans' cell migration and TNF-α production in human skin: Regulation by lactoferrin. *Clinical and Experimental Immunology*, 132, 352–359.
- Fortunato, D., Giuffrida, M. G., Cavaletto, M., Perono Garoffo, L., Dellavalle, G., Napolitano, L., Giunta, C., Fabris, C., Bertino, E., Coscia, A., & Conti, A. (2003). Structural proteome of human colostrar fat globule membrane proteins. *Proteomics*, 3, 897–905.
- Pietrantoni, A., Di Biase, A. M., Tinari, A., Marchetti, M., Valenti, P., Seganti, L., & Superti, F. (2003). Bovine lactoferrin inhibits adenovirus infection by interacting with viral structural polypeptides. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 47, 2688–2691.
- Breton, M., Mariller, C., Benaïssa, M., Caillaux, K., Browaeys, E., Masson, M., Vilain, J. P., Mazurier, J., & Pierce, A. (2004). Expression of delta-lactoferrin induces cell cycle arrest. *Biometals*, 17, 325–329.
- Fujita, K., Matsuda, E., Sekine, K., Iigo, M., & Tsuda, H. (2004a). Lactoferrin enhances Fas expression and apoptosis in the colon mucosa of azoxymethane-treated rats. *Carcinogenesis*, 25, 1961–1966.
- Fujita, K., Matsuda, E., Sekine, K., Iigo, M., & Tsuda, H. (2004b). Lactoferrin modifies apoptosis-related gene expression in the colon of the azoxymethane-treated rat. *Cancer Letters*, 213, 21–29.
- Oh, S. M., Pyo, C. W., Kim, Y., & Choi, S. Y. (2004). Neutrophil lactoferrin upregulates the human p53 gene through induction of NF-κB activation cascade. *Oncogene*, 23, 8282–8291.
- Sherman, M. P., Bennett, S. H., Hwang, F. F., & Yu, C. (2004). Neonatal small bowel epithelia: Enhancing anti-bacterial defense with lactoferrin and Lactobacillus GG. *Biometals*, 17, 285–289.
- Shimamura, M., Yamamoto, Y., Ashino, H., Oikawa, T., Hazato, T., Tsuda,

- H., & Iigo, M. (2004).** Bovine lactoferrin inhibits tumor-induced angiogenesis. *International Journal of Cancer*, 111, 111–116.
- Taylor, S., Brock, J., Kruger, C., Berner, T., & Murphy, M. (2004).** Safety determination for the use of bovine milk-derived lactoferrin as a component of an antimicrobial beef carcass spray. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 39, 12–24.
- Tsuda, H., Ohshima, Y., Nomoto, H., Fujita, K., Matsuda, E., Iigo, M., Takasuka, N., & Moore, M. A. (2004).** Cancer prevention by natural compounds. *Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, 19, 245–263.
- Xiao, Y., Monitto, C. L., Minhas, K. M., & Sidransky, D. (2004).** Lactoferrin down-regulates G1 cyclin-dependent kinases during growth arrest of head and neck cancer cells. *Clinical Cancer Research*, 10, 8683–8686.
- Chuang, C. K., Lin, S. P., Lee, H. C., Wang, T. J., Shih, Y. S., Huang, T. Y., & Yeung, C. Y. (2005).** Free amino acids in full-term and pre-term human milk and infant formula. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 40, 496–500.
- Hwang, S. A., Kruzel, M. L., & Actor, J. K. (2005).** Lactoferrin augments BCG vaccine efficacy to generate T helper response and subsequent protection against challenge with virulent Mycobacterium tuberculosis. *International Immunopharmacology*, 5, 591–599.
- Legrand, D., Elass, E., Carpentier, M., & Mazurier, J. (2005).** Lactoferrin: A modulator of immune and inflammatory responses. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 62, 2549–2559.
- Valenti, P., & Antonini, G. (2005).** Lactoferrin: An important host defence against microbial and viral attack. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 62, 2576–2587.
- Chandra Mohan, K. V., Kumaraguruparan, R., Prathiba, D., & Nagini, S. (2006b).** Modulation of xenobiotic-metabolizing enzymes and redox status during chemoprevention of hamster buccal carcinogenesis by bovine lactoferrin. *Nutrition*, 22, 940–946.
- Fischer, R., Debbabi, H., Dubarry, M., Boyaka, P., & Tomè, D. (2006).** Regulation of physiological and pathological Th1 and Th2 responses by lactoferrin. *Biochemistry and Cell Biology*, 84, 303–311.
- Konishi, M., Iwasa, M., Yamauchi, K., Sugimoto, R., Fujita, N., Kobayashi, Y., Watanabe, S., Teraguchi, S., Adachi, Y., & Kaito, M. (2006).** Lactoferrin inhibits lipid peroxidation in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology Research*, 36, 27–32.
- Kruzel, M. L., Bacsı, A., Choudhury, B., Sur, S., & Boldogh, I. (2006).** Lactoferrin decreases pollen antigen-induced allergic airway inflammation in a murine model of asthma. *Immunology*, 119, 159–166.
- Sztalryd, C., Bell, M., Lu, X., Mertz, P., Hickenbottom, S., Chang, B. H. J., Chan, L., Kimmel, A. R., & Londres, C. (2006).** Functional compensation for adipose differentiation-related protein (ADFP) by Tip47 in an ADFP null embryonic cell line. *Journal of Biological Chemistry*, 281, 34341–34348.
- Teng, C. T. (2006).** Factors regulating lactoferrin gene expression. *Biochemistry and Cell Biology*, 84, 263–267.
- Fong, B. Y., Norris, C. S., & MacGibbon, A. K. H. (2007).** Protein and lipid composition of bovine milk-fat-globule membrane. *International Dairy Journal*, 17, 275–288.
- Matsuda, Y., Saoo, K., Hosokawa, K., Yamakawa, K., Yokohira, M., Zeng, Y., Takeuchi, H., & Imaida, K. (2007).** Post-initiation chemopreventive effects of dietary bovine lactoferrin on 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone-induced lung tumorigenesis in female A/J mice. *Cancer Letters*, 246, 41–46.
- Schallera, J. P., Bucka, R. H., & Ruedab, R. (2007).** Ribonucleotides: Conditionally essential nutrients shown to enhance immune function and reduce diarrheal disease in infants. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, 12, 35–44.
- Silanikove, N., & Shapiro, F. (2007).** Distribution of xanthine oxidase and xanthine dehydrogenase activity in bovine milk: Physiological and technological implications. *International Dairy Journal*, 17, 1188–1194.
- Smolenski, G., Haines, S., Kwan, F. Y. S., Bond, J., Farr, V., Davis, S. R., Stelwagen, K., & Wheeler, T. T. (2007).** Characterisation of host defence proteins in milk using a proteomic approach. *Journal of Proteome Research*, 6, 207–215.



Peptidi bioattivi delle proteine del latte

SONO COMPOSTI PROTEICI generati dalla proteasi delle proteine del latte, sia caseine che sieroproteine, di dimensioni limitate a pochi aminoacidi che, oltre ad avere un valore meramente nutrizionale, esercitano anche un'**attività biologica** sull'organismo legandosi a recettori delle cellule che regolano specifici processi metabolici.

Esercitano molte funzioni:

- **facilitano la rimozione del colesterolo, intervengono sul sistema immunitario nervoso e cardiovascolare.**

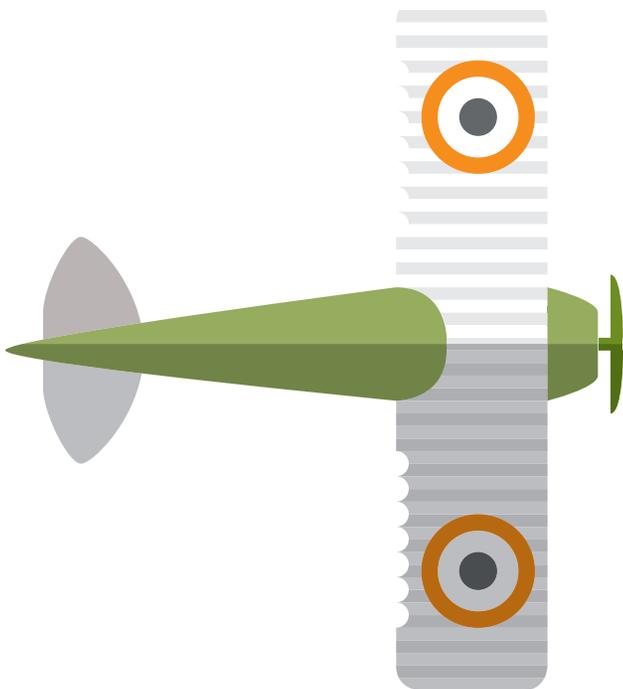
Il latte è una importante fonte di peptidi bioattivi rispetto ad altri alimenti come pesce, carne, grano e soia. Dalle proteine del latte originano vari peptidi bioattivi: oppiacei, immunostimolanti, carrier di minerali, peptidi **antimicrobici**, **ACE inibitori** e **antipertensivi**. Data l'importanza del rischio cardiovascolare nell'ipertensione

Dall'importante attività proteolitica che si sviluppa durante la stagionatura del formaggio Grana Padano si originano peptidi oppioidi ad azione agonista o antagonista che inibiscono l'ACE, l'enzima coinvolto nella regolazione della pressione arteriosa; tali peptidi si possono considerare dotati di azione antipertensiva senza effetti collaterali.

arteriosa, sono stati molti gli studi sull'attività dei peptidi bioattivi che hanno messo in evidenza le loro proprietà antipertensive. **La bioattività antipertensiva di questi peptidi**, circa 7, è principalmente basata sulle loro attività come **ACE inibitori**.

Nel formaggio stagionato è presente una forte attività proteolitica con peptidi oppioidi agonisti o antagonisti che agiscono sull'ACE (l'enzima che regola la pressione arteriosa) inibendolo e sviluppando un effetto antipertensivo. Il Grana Padano DOP è un importante prodotto lattiero-caseario che contiene numerosi **peptidi** derivati dalla fermentazione con **Lactobacillus helveticus**, o dalla proteolisi enzimatica di caseine e di sieroproteine da parte di **proteinasi K**, **tripsina** e **actinasi**, che contribuisce a dare sapore, gusto e consistenza a questo formaggio, oltre che a produrre **peptidi antipertensivi privi di effetti collaterali ed efficaci nel ridurre**

il rischio cardiovascolare. Uno studio randomizzato in aperto, che escludeva il trattamento farmacologico con ACE-I o ARB, su 45 pazienti ipertesi lievi, 29 dei quali trattati con una dose giornaliera da 30 g di Grana Padano e 16 di controllo, ed in monitoraggio pressorio prima del trattamento e dopo 2 mesi di dieta, ha rilevato una **significativa riduzione di pressione sistolica e diastolica** (rispettivamente 11/8 mmHg).



Bibliografia

- Abubakar, A., Saito, T., Kitazawa, H., Kawai, Y., & Itoh, T. (1998).** Structural analysis of new antihypertensive peptides derived from cheese whey protein by proteinase K digestion. *Journal of Dairy Science*, 81, 3131–3138.
- Meisel, H. (1998). Overview on milk protein-derived peptides. *International Dairy Journal*, 8, 363–373.
- Pihlanto-Leppä "la", A., Koskinen, P., Piilola, K., Tupasela, T., & Korhonen, H. (2000).** Angiotensin I-converting enzyme inhibitory properties of whey protein digest: Concentration and characterization of active peptides. *Journal of Dairy Research*, 67, 53–64.
- Saito, T., Nakamura, T., Kitazawa, H., Kawai, Y., & Itoh, T. (2000).** Isolation and structural analysis of antihypertensive peptides that exist naturally in gouda cheese. *Journal of Dairy Science*, 83, 1434–1440.
- Korhonen, H., & Pihlanto-Leppä "la", A. (2001).** Milk protein-derived bioactive peptides. Novel opportunities for health promotion. *Bulletin of the IDF*, 363, 17–26.
- Kitts, D. D., & Weiler, K. (2003).** Bioactive proteins and peptides from food sources. Applications of bioprocesses used in isolation and recovery. *Drugs and Pharmaceuticals, Current Pharmaceutical Design*, 9(16), 1309–1323.
- FitzGerald, R. J., Murray, B. A., & Walsh, D. J. (2004).** Hypotensive peptides from milk proteins. *Journal of Nutrition*, 134, 980S–988S.
- Crippa, G., Bosi, M., Cassi, A., Fiorentini, L., Rossi, F.** Hypertension Unit, G. da Saliceto Hospital, Piacenza, Italy, Catholic University Sacro Cuore, Piacenza, Italy. Dietary integration with Grana Padano cheese effectively reduces blood pressure in hypertensive patients. 114° Congresso Nazionale, Società Italiana Medicina Interna, Roma 26-28 ottobre 2013.

I carboidrati del latte

IL LATTOSIO è considerato l'unico carboidrato presente nel latte, ma in realtà una certa quantità di carboidrati inferiore a 1 g/L, quindi trascurabile per l'apporto energetico, la si trova nelle proteine e nei lipidi del latte a cui sono coniugati. Relativamente all'**intolleranza al lattosio** (forse sovrastimata in virtù della frequente falsa positività dei test di intolleranza al lattosio), è utile ricordare che questo zucchero **non è presente** nei formaggi stagionati come il Grana Padano grazie all'opera della microflora lattica che lo fermenta sia durante la lavorazione che successivamente nel periodo di stagionatura.

I carboidrati **minori** del latte bovino sono costituiti da oligosaccaridi, glicoproteine e glicolipidi (costituiti da 3 a 10 **unità** di monosaccaridi, oltre a disaccaridi diversi dal lattosio). Queste molecole hanno interessanti **proprietà bioattive che vanno ben oltre il significato calorico e di nutriente** ma acquisiscono valore farmaco-nutrizionale.

Le **Mucine** sono una famiglia di glicoproteine fortemente glicosilate, **molto simili a quelle del latte umano** come composizione aminoacidica, e fanno parte della membrana che avvolge i globuli di grasso del latte, i cui frammenti hanno **proprietà antimicrobiche**.

Gli oligosaccaridi e i composti glicoconiugati sono importanti **molecole bioattive** che forniscono energia, **protezione immunologica e micronutrienti**, oltre che **acido sialico** (Ac. N-Acetilneuramminico) importante nello sviluppo del **sistema nervoso dei bambini** in rapido accrescimento nei primi anni di vita.

Oltre all'acido sialico si devono citare, con effetto bioattivo, anche la Glucosammina, la Galattosammina, la N-Acetilglucosammina e la N-Acetilgalattosammina.

Bibliografia

Kobata, A. (1977). Milk glycoproteins and oligosaccharides. In *The Glycoconjugates* Vol. 1, pp. 423 [M Horowitz and W Pigman, editors]. New York: Academic Press.

Newburg, D. S., Pickering, L. K., McCluer, R. H., & Cleary, T. G. (1990). Fucosylated oligosaccharides of human milk protect suckling mice from heat stable enterotoxin of *Escherichia coli*. *The Journal of Infectious Diseases*, 162, 1075–1080.

Schroten, H., Lethen, A. & Hanisch, R. (1992). Inhibition of adhesion of S-fimbriated *Escherichia coli* to epithelial cells by muconium and faeces of breast-fed and formula-fed newborns. Mucins are the major inhibitory component. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 15, 150–155.

Chaturvedi, P., Warren, C. D., Altaye, M., Morrow, A. L., Ruiz-Palacios, G., Pickering, L. K., et al. (2001). Fucosylated human oligosaccharides vary between individuals and over the course of lactation. *Glycobiology*, 11, 365–372.

Wang, B., & Brand-Miller, J. (2003). The role and potential of sialic acid in human nutrition. *European Journal of Clinical Nutrition*, 57, 1351–1369.

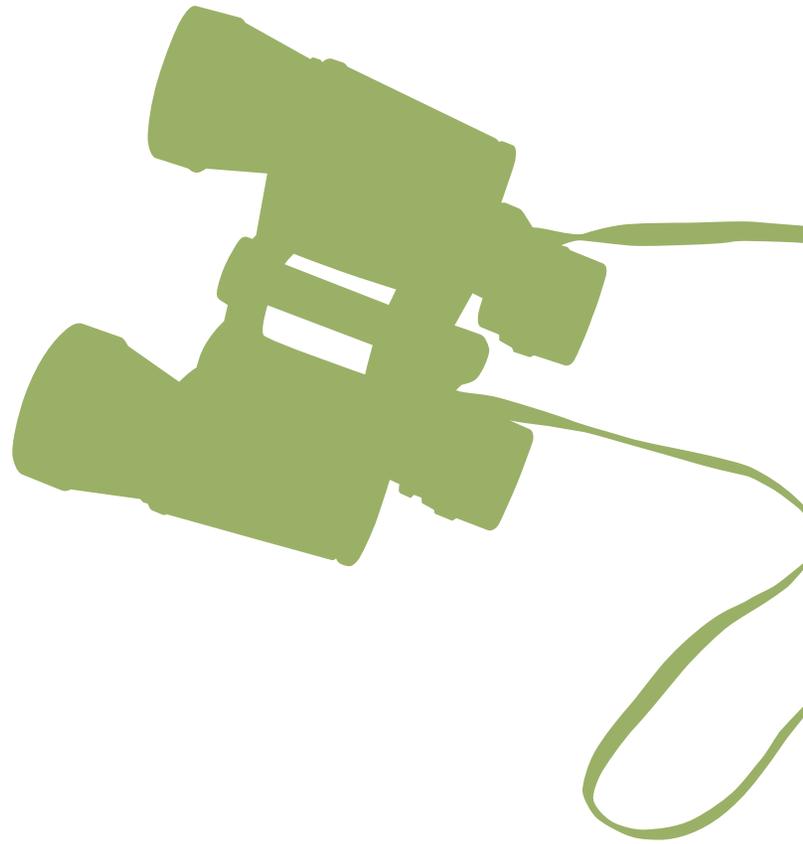
Bode, L. (2006). Recent advances on structure, metabolism, and function of human milk oligosaccharides. *Journal of Nutrition*, 136, 2127–2130.

Urashima, T., Kitaoka, K., Asakuma, S., & Messer, M. (2009). Milk oligosaccharides. In P. L.

H. McSweeney & P. F. Fox (Eds.). *Advanced dairy chemistry*, volume 3, *lactose, water, salts and minor constituents* (3rd ed., pp. 295–349). New York, NY.

Urashima, T., Asakuma, S., Kitaoka, K., & Messer, M. (2011). Indigenous oligosaccharides in milk. In J. W. Fuquay, P. F. Fox, & P. L. H. McSweeney (Eds.), *Encyclopedia of dairy sciences* (2nd ed., pp. 241–273). Oxford: Academic.

Urashima, T., Messer, M., & Oftedal, O. T. (2014). Comparative biochemistry and evolution of milk oligosaccharides of monotremes, marsupials, and eutherians. In P. Pontarotti (Ed.) *Evolutionary biology: Genome evolution, speciation, coevolution and origin of life* (pp. 3–33). Switzerland: Springer International.



Proprietà bioattive dei grassi del latte e derivati

I **LIPIDI** sono componenti importanti nell'alimentazione umana: esplicano funzioni indispensabili per la vita, forniscono energia in quantità elevata, apportano acidi grassi essenziali, veicolano alcune vitamine. Le linee guida nazionali e internazionali raccomandano la riduzione dei grassi nella dieta per evitare l'eccesso ponderale, ma nei decenni trascorsi si è soprattutto diffusa l'idea che gli alimenti di origine animale, dato il loro contenuto in grassi saturi, aumentino il rischio di alcune patologie in particolare quelle cardiovascolari.

Da queste considerazioni è nata una pratica clinica che da un lato intende prevenire le malattie cardiovascolari, dall'altro però discrimina alimenti di origine animale come latte e derivati senza considerare che **i loro lipidi sono ben differenti** da quelli presenti in carne e uova.

La differenza del grasso del latte vaccino è frutto dell'attività secretiva della ghiandola mammaria della

bovina: il grasso secreto è costituito da triacilgliceroli in forma di globuli rivestiti da una membrana lipo-proteica (da cui l'acronimo MFGM di *Milk Fat Globule Membrane*). La struttura della membrana dei globuli è molto complessa e in parte ancora non nota. Comprende vari strati che contengono lipidi **polari** e **numerose proteine bioattive** ed ha funzioni metaboliche, di trasporto e **protezione dalle infezioni**. La **differenza** dunque tra i grassi del **latte** e quelli della **carne** è che questi ultimi non appartengono ad un momento secretivo, **non sono sostanze esocrine**, secrete cioè da una ghiandola nel lume di un dotto, e non sono anatomicamente costituiti e **strutturati nel tessuto muscolare** edibile della carcassa dell'animale.

Oltre a ciò nei grassi del latte sono presenti anche grassi monoinsaturi e polinsaturi in quantità ovviamente minore che nei pesci come salmone o sgombro, tuttavia

I lipidi del latte si distinguono da quelli della carne in quanto rivestiti di una struttura proteica bioattiva con funzioni metaboliche di trasporto e protezione dalle infezioni. Studi d'intervento hanno dimostrato che il consumo di alimenti derivati dal latte bovino (burro, formaggio e gelato) per un apporto d'energia del 20% complessivo dell'assunzione calorica della dieta quotidiana, in uomini e donne di mezza età, ha ridotto i livelli di colesterolo totale e LDL e non ha avuto alcun effetto sul colesterolo HDL o sui trigliceridi.

in alcuni derivati del latte significativa. Infatti, in alcuni alimenti come il Grana Padano sul totale dei grassi la percentuale di **monoinsaturi è il 28%** e di **polinsaturi il 4%**. Da queste caratteristiche si deduce che la semplificazione “grassi animali” è **generica e impropria** perché non tiene conto del particolare stato fisico del grasso del latte e dell’apporto di componenti minori (MFGM) con specifiche proprietà farmaco-nutrizionali.

Viene da domandarsi quale sia il ruolo di questa particolare bioingegnerizzazione (proteine e grasso assieme) attorno ai globuli di grasso del latte. È molto verosimile che tali membrane dei globuli di grasso **esercitino una funzione di protezione del colesterolo dai fenomeni ossidativi** che si verificano durante la produzione stessa della materia prima, la sua trasformazione e conservazione, riducendo, in modo sostanziale, la presenza di ossisteroli (definiti anche COP, Prodotti di Ossidazione del Colesterolo).

Si potrebbe dedurre che **il grasso del latte**, come “molecola aggregata”, sia, dal punto di vista biologico e nutrizionale, un grasso “diverso”, **non gravato cioè da quel rischio cardiovascolare tipico dei grassi saturi degli altri alimenti**.

Deduzione derivata anche dalla considerazione che, dato l’elevato contenuto in grassi di latte intero e formaggio, il consumo di questi prodotti dovrebbe alzare i livelli serici di colesterolo LDL, mentre molti studi hanno invece evidenziato un effetto opposto, dando una spiegazione più che plausibile al cosiddetto “paradosso francese”.

Studi di intervento hanno dimostrato che il consumo di alimenti derivati dal latte bovino quali burro, formaggio e gelato per un apporto d’energia del 20% complessivo dell’assunzione calorica della dieta quotidiana, in uomini e donne di mezza età, ha **ridotto i livelli di colesterolo totale e LDL (rispettivamente del 4,3% e 5,3%) e non ha avuto alcun effetto sul colesterolo HDL o sui trigliceridi**.

BUTIRRATO

Il butirrato è noto per i suoi **effetti antitumorali**, inibisce la crescita cellulare, induce differenziazione e apoptosi in linee cellulari di vari tumori umani, e poiché è un prodotto finale della fermentazione microbica intestinale di carboidrati, sembra prevalga il ruolo di **prevenzione del cancro del colon**.

Gli effetti fisiologici del butirrato si rafforzano con altri composti bioattivi, tra cui l’acido retinoico, la vitamina D e gli inibitori della 3-idrossi-3-metilglutaril coenzima A reductasi. Anche se l’assunzione di latte e derivati non determina notevoli aumenti nelle concentrazioni plasmatiche di butirrato, **è stato sostenuto che gli effetti fisiologici del butirrato** possano essere rafforzati di molto tramite **interazioni sinergiche con altri composti antitumorali** contenuti nel grasso del latte e di altri costituenti della dieta umana.

ACIDI GRASSI A CATENA RAMIFICATA

Il grasso del latte contiene numerosi acidi grassi a catena ramificata alcuni dei quali manifestano **proprietà antitumorali “in vitro”** su una vasta gamma di linee cellulari neoplastiche umane tra cui cellule neoplastiche di colon, stomaco, fegato, polmone, prostata, mammella, pancreas e cellule leucemiche.

CLA (ACIDO LINOLEICO CONIUGATO)

Il CLA è una molecola cui sono attribuite potenzialità **anti-infiammatorie ma soprattutto anti-tumorali**. I prodotti lattiero caseari sono la principale fonte di CLA nella dieta dell’uomo e rappresentano il 70-80% dell’assunzione totale di questi acidi grassi.

La quantità di CLA del latte può variare secondo la stagione e l’alimentazione della vacca. Nel Grana Padano DOP, nonostante sia ottenuto da latte parzialmente scremato, si è osservato un contenuto medio di circa 1 g/100 g per effetto della concentrazione che avviene nella caseificazione (15 l di latte per 1 Kg di formaggio).

Un recente lavoro (Cicognini et al., 2014) ha determinato la presenza del CLA in tutti i campioni di prodotti lattiero-caseari presenti nel data-base dell'Istituto Europeo di Oncologia. Lo stesso gruppo (Cicognini et al., dati in corso di pubblicazione) ha determinato l'*intake* di CLA in una popolazione universitaria italiana, evidenziando come il contributo più importante **nell'apportare CLA sia a carico dei formaggi**.

La potenzialità del CLA del latte è stata evidenziata da diversi studi sugli animali, studi che hanno mostrato **forte inibizione della crescita delle cellule tumorali** umane sia per numero che per tasso di sviluppo nelle neoplasie chimicamente indotte, (confermata per il momento solo su animali da laboratorio e su colture cellulari, mentre per quanto riguarda l'uomo, i risultati sono molto meno evidenti e positivi), alterando il metabolismo delle lipoproteine, migliorando la funzione immunitaria e la massa magra, inducendo, con il miglioramento del profilo lipidico, anche una potenziale **riduzione dell'arteriosclerosi**.

SFINGOMILEINA

Latte e latticini contengono diverse classi di fosfolipidi, tra cui la fosfatidilcolina, fosfatidilinositolo, fosfatidilserina e fosfatidiletanolamina. Negli ultimi anni, diversi studi hanno esaminato la bioattività dei fosfolipidi, compresi gli sfingolipidi: fra questi, la **sfingomielina ha dimostrato di ridurre il numero di tumori del colon e i foci criptici aberranti nei topi e di inibire la proliferazione di linee cellulari di carcinoma del colon**.

Nei ratti, la sfingomielina ha anche dimostrato di ridurre l'assorbimento di colesterolo, inibendo il tasso di lipolisi nel lume del colon, solubilizzando le micelle e il trasferimento delle micelle lipidiche all'enterocita. Tramite l'azione dei metaboliti biologicamente attivi, ceramide e sfingosina, la **sfingomileina** è conosciuta per essere importante nel segnale **transmembrana di trasduzione e di regolazione cellulare**, determinando con ciò **l'arresto della crescita della cellula** e la induzione di differenziazione cellulare e dell'apoptosi.

Nel Grana Padano DOP vi sono molecole che vanno oltre la copertura del fabbisogno di nutrienti, fra queste il butirrato che inibisce "in vitro" la crescita cellulare di vari tumori umani. Il CLA è un acido grasso essenziale dotato di attività biologica cui si attribuiscono proprietà anti-infiammatorie, ma soprattutto anti-tumorali. Nella dieta dell'uomo oltre il 70% dell'apporto di CLA deriva dai formaggi.

Bibliografia

- Tanaka, Y., Bush, K. K., Klauck, T. M., & Higgins, P. J. (1989).** Enhancement of butyrate-induced differentiation of HT-29 human colon carcinoma cells by 1,25-dihydroxyvitamin D₃. *Biochemical Pharmacology*, 38, 3859–3865.
- Ha, J. K., & Lindsay, R. C. (1990).** Method for the quantitative analysis of volatile and free branched-chain fatty acids in cheese and milk fat. *Journal of Dairy Science*, 73, 1988–1999.
- Chen, Z.-X., & Breitman, T. R. (1994).** Tributyrin: A prodrug of butyric acid for potential clinical application in differentiation therapy. *Cancer Research*, 54, 3494–3499.
- Noakes, M., Nestel, P. J., & Clifton, P. M. (1996).** Modifying the fatty acid profile of dairy products through feedlot technology lowers plasma cholesterol of humans consuming the products. *American Journal of Clinical Nutrition*, 63, 42–46.
- Velazquez, O. C., Jabbar, A., De Matteo, R. P., & Rombeau, J. L. (1996).** Butyrate inhibits seeding and growth of colorectal metastases to the liver in mice. *Surgery*, 120, 440–448.
- Parodi PW.,** Cows' milk fat components as potential anticarcinogenic agents. *J Nutr.* 1997 un;127(6):1055-60. Review.
- Parodi PW.** Conjugated linoleic acid and other anticarcinogenic agents of bovine milk fat. *J Dairy Sci.* 1999 Jun;82(6):1339-49.
- Ascherio, A., Katan, M. B., Stampfer, M. J., & Willett, W. C. (1999a).** Trans fatty acids and coronary heart disease. *New England Journal of Medicine*, 340, 1994–1998.
- Pariza, M. W. (1999).** The biological activities of conjugated linoleic acid. In M. P. Yurawecz, M. M. Mossoba, J. K. G. Kramer, M. W. Pariza, & G. J. Nelson (Eds.), *Advances in Conjugated Linoleic Acid Research*, Vol. 1 (pp. 12–20). Champaign, IL: AOCS Press.
- Whigham, L. D., Cook, M. E., & Atkinson, R. L. (2000).** Conjugated linoleic acid: Implications for human health. *Pharmacological Research*, 42, 503–510.
- Yang, Y., Shangpei, L., Chen, X., Chen, H., Huang, M., & Zheng, J. (2000).** Induction of apoptotic cell death and in vivo growth inhibition of human cancer cells by a saturated branched-chain fatty acid, 13-methyltetradecanoic acid. *Cancer Research*, 60, 505–509.
- Roche, H. M., Noone, E., Nugent, A., & Gibney, M. J. (2001).** Conjugated linoleic acid: A novel therapeutic nutrient? *Nutrition Research Reviews*, 14, 173–187.
- Berra, B., Colombo, I., Sottocornola, E., & Giacosa, A. (2002).** Dietary sphingolipids in colorectal cancer prevention. *European Journal of Cancer*, 1, 193–197.
- Kritchevsky, D. (2003).** Conjugated linoleic acids in experimental atherosclerosis. In J.-L. Sebedio, W. W. Christie, & R. O. Adlof (Eds.), *Advances in Conjugated Linoleic Acid Research*, Vol. 2. (pp. 293–301). Champaign, IL: AOCS Press.
- Mauger, J. F., Lichtenstein, A. H., Ausman, L. M., Jalbert, S. M., Jauhainen, M., Ehnholm, C., & Lamarche, B. (2003).** Effect of different forms of dietary hydrogenated fats on LDL particle size. *American Journal of Clinical Nutrition*, 78, 370–375.
- Mensink, R. P., Zock, P. L., Kester, A. D., & Katan, M. B. (2003).** Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: A meta-analysis of 60 controlled trials. *American Journal of Clinical Nutrition*, 77, 1146–1155.
- Schmelz, E. M. (2003).** Dietary sphingolipids in the prevention and treatment of colon cancer. In B. F. Szuhaj & W. van Nieuwenhuyzen (Eds.), *Nutrition and Biochemistry of Phospholipids* (pp. 80–87). Champaign, IL: AOCS Press.
- World Health Organization (2003).** Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. Report of a Joint WHO/FAO Expert Consultation. *WHO Technical Report Series*, No. 916.
- Noh, S. K., & Koo, S. L. (2004).** Milk sphingomyelin is more effective than egg sphingomyelin in inhibiting intestinal absorption of cholesterol and fat in rats. *Journal of Nutrition*, 134, 2611–2616.
- Bauman, D. E., Lock, A. L., Corl, B. A., Ip, C., Salter, A. M., & Parodi, P. M. (2005).** Milk fatty acids and human health: Potential role of conjugated linoleic acid and trans fatty acids. In K. Serjrsen, T. Hvelplund, & M. O. Nielsen (Eds.), *Ruminant Physiology: Digestion, Metabolism and Impact of Nutrition on Gene Expression, Immunology and Stress* (pp. 529–561). Wageningen, The Netherlands: Wageningen Academic Publishers.
- Parodi P. W.,** Dairy product consumption and the risk of breast cancer. *J Am Coll Nutr.* 2005 Dec;24(6 Suppl):556S-68S. Review
- Spitsberg, V. L. (2005).** Bovine milk fat globule membrane as a potential nutraceutical. *Journal of Dairy Science*, 88, 2289–2294.
- Vlaeminck, B., Fievez, V., Cabrita, A. R. J., Fonseca, A. J. M., & Dewhurst, R. J. (2006).** Factors affecting odd- and branched-chain fatty acids in milk: A review. *Animal Feed Science and Technology*, 131, 389–417.
- Yaqoob, P., Tricon, S., Burdge, G. C., & Calder, P. C. (2006).** Conjugated linoleic acids (CLAs) and health. In C. Williams & J. Buttriss (Eds.), *Improving the Fat Content of Foods* (pp. 182–209). Cambridge: Woodhead Publishing Ltd.
- Aldo Prandini, Samantha Sigolo, Gianfranco Piva (2009).** Conjugated linoleic acid (CLA) and fatty acid composition of milk, curd and Grana Padano cheese in conventional and organic farming systems. *Journal of Dairy Research* (2009), 76, 1–5.
- Cicognini, F. M., Rossi, F., Sigolo, S., Gallo, A., Prandini, A. (2014).** Conjugated linoleic acid isomer (cis9,trans11 and trans10,cis12).

Vitamine del latte

NEL LATTE sono presenti vitamine idrosolubili, in particolare quelle del gruppo B, e liposolubili. Per l'alimentazione umana le vitamine significative di latte e derivati sono la **B12**, la **A** e la **B2**, ma anche la B1 e B6. Le vitamine del gruppo B sono presenti nella fase acquosa del latte e relativamente costanti in misura del trattamento termico dei latticini. Infatti essendo queste vitamine idrosolubili e fotosensibili, durante le lavorazioni industriali, e nell'uso quotidiano, si rischia di perderle o di distruggerle con la cottura. Nei formaggi stagionati come il Grana Padano DOP le **quantità edibili** sono relativamente abbondanti e stabili perché il latte crudo, per la lavorazione a formaggio, non subisce trattamenti che possano distruggere queste vitamine. La presenza di B2 e B12 in 25 g di Grana Padano soddisfa circa il **30% del fabbisogno quotidiano** di un adulto (LARN 2014).

VITAMINA B2 (RIBOFLAVINA)

La B2 è conosciuta per aiutare il corpo a **liberare energia da proteine, grassi e carboidrati** durante i processi metabolici per la produzione di energia (è il costituente dei cofattori enzimatici che partecipano a reazioni di ossido-riduzione che riguardano carboidrati, lipidi e aminoacidi), ma svolge anche un ruolo importante nelle **difese antiossidanti** dell'organismo. La **principale fonte di B2 deriva da latte e derivati, il 30%**, il 19% dai cereali, il 16% da carne e derivati e il 18% da verdura e ortaggi. Indipendentemente dai livelli plasmatici la carenza di riboflavina è endemica nei Paesi la cui dieta è carente di latte e derivati e carne.

VITAMINA B12 (COBOLAMINA)

La B12 contribuisce allo **sviluppo delle cellule** (e con l'acido folico degli **eritrociti**), alla **funzionalità del sistema nervoso** e al metabolismo di proteine e grassi (agisce da coenzima nel metabolismo aminoacidico e lipidico); partecipa al **metabolismo dell'omocisteina** dove interviene (con i folati) alla rimetilazione di questo metabolita nelle cellule del sangue con conseguente effetto **protettivo cardiovascolare**. Le principali fonti derivano da: carne e derivati 34%, Pescato 32%, latte e derivati 25%. La **biodisponibilità** della vitamina è però **maggiore in latte e derivati, 60%**, nel pesce è del 30-40% e nelle uova, che ne contengono grandi quantità, si può ridurre del 6-9%; per l'assorbimento della vitamina occorre tenere conto che mediamente il 30% della cobolamina **si perde durante la cottura**. Considerate biodisponibilità e cottura, l'assorbimento da Grana Padano è maggiormente garantito in quanto prodotto con latte intero crudo e consumato generalmente a scaglie o grattugiato. Nei bambini e ragazzi da **6 a 17 anni 25 g di Grana Padano** soddisfano il **fabbisogno quotidiano nei maschi** più piccoli per circa **l'83%, fino al 17% per i ragazzi e 83-37% per le femmine**, negli **adulti 18-59 anni** circa il **37%**.

VITAMINA A (RETINOLO, RETINOIDI)

La componente grassa del latte è un efficace strumento di biodisponibilità per le vitamine liposolubili e i fitosteroli. Il latte contiene oltre che vitamina **A**, sia il **retinolo** che i carotenoidi, i precursori della vitamina A, specie **β -carotene**. La vitamina A è nota per la sua proprietà di mantenere l'efficacia della **funzione visiva**, nella **crescita dei tessuti**, per la salute della pelle e per l'**effetto antiossidante**. Il suo ruolo bioattivo va oltre gli aspetti antiossidanti: infatti la vitamina A ha un ruolo importante nel **combattere le infezioni** svolgendo un ruolo epitelio-protettivo. La vitamina A, il retinolo e l'acido retinoico (RA) sono ampiamente riconosciuti come fattori importanti per il mantenimento della **salute di cellule e tessuti**, specie

l'acido retinoico che svolge un ruolo fondamentale nel regolare la **crescita cellulare**, inducendo cellule immature a differenziarsi verso un fenotipo più maturo.

Il **retinolo** è un **forte inibitore** di tutte le molecole estranee all'organismo, compresi gli inquinanti ambientali, la sua azione ne **evita l'accumulo e ne favorisce l'eliminazione**. La sua capacità di controllo della differenziazione cellulare la rende importante nel ridurre l'involuzione del timo (importante per le **difese immunologiche** dell'organismo) e nel processo di riparazione delle cellule in corso di **malattia neoplastica**. È inoltre un potente regolatore dell'espressione genica cellulare. Il metabolismo dei retinoidi è inoltre strettamente regolato da una varietà di meccanismi omeostatici, tra cui proteine di trasporto, proteine chaperone intracellulari, recettori nucleari ed enzimi.

I **Carotenoidi** sono rappresentati soprattutto da trans- β -carotene (75-90% dei carotenoidi totali), con la β -criptoxantina, zeaxantina e luteina come costituenti minori; sono antiossidanti, ma anche **bioattivi nella comunicazione cellulare**, nella funzione **immunitaria e nella fertilità**; nel latte agiscono in sinergia con la vitamina E, **con azione antiossidante e protettiva dai radicali liberi e da condizioni infiammatorie e degenerative**. La vitamina **A del latte**, in maggioranza retinolo, ha una maggiore biodisponibilità, intorno al 70%, mentre i carotenoidi vengono assorbiti dall'organismo **dal 2 al 50%**, a seconda della matrice alimentare, e della cottura. Nel **Grana Padano la vitamina A non subisce alterazioni** e per questo il formaggio ne contiene buone quantità altamente biodisponibili, inoltre in molte funzioni è associata a zinco e selenio due minerali antiossidanti anch'essi presenti nel latte e concentrati nel formaggio. 25 g di Grana Padano coprono il fabbisogno di Vitamina A degli **adulti per circa il 12% e dei bambini da 2 a 9 anni con quantità dal 16 al 28% a seconda dell'età e del sesso**.

Bibliografia

- Brewington, C. R., Caress, E. A., & Schwartz, D. (1970).** Isolation and identification of new constituents in milk fat. *Journal of Lipid Research*, 11, 355–361.
- Walstra, P., & Jenness, R. (1984).** Dairy Chemistry and Physics. New York: John Wiley & Sons.
- Smith, K. L., Harrison, J. H., Hancock, D. D., Todhunter, D. A., & Conrad, H. R. (1984).** Effect of vitamin E and selenium supplementation on incidence of clinical mastitis and duration of clinical symptoms. *Journal of Dairy Science*, 67, 1293–1300.
- McDowell, L. R. (1989).** *Vitamins in Animal Nutrition: Comparative Aspects to Human Nutrition*, 1st ed. San Diego: Academic Press.
- Michel, J. J., Chew, B. P., Wong, T. S., Heirman, L. R., & Standaert, F. E. (1994).** Modulatory effects of dietary β -carotene on blood and mammary leukocyte function in peripartum dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 77, 1408–1422.
- Jensen, R. J. (1995).** Fat-soluble vitamins in bovine milk. In R. G. Jensen (Ed.), *Handbook of Milk Composition* (pp. 718–726). San Diego: Academic Press.
- Boyle, J. O., Langenfeld, J., Lonardo, F. et al. (1996).** Cyclin D1 proteolysis: A retinoid chemoprevention signal in normal, immortalized, and transformed human bronchial epithelial cells. *J. Natl. Cancer Inst.* 91, 373–79.
- Jensen, S. K., & Nielsen, K. N. (1996).** Tocopherols, retinol, β -carotene and fatty acids in fat globule membrane and fat globule core in cows' milk. *Journal of Dairy Research*, 63, 565–574.
- Hayes, K. C., Pronczuk, A., & Perlman, D. (2001).** Vitamin E in fortified cow milk uniquely enriches human plasma lipoproteins. *American Journal of Clinical Nutrition*, 74, 211–218.
- Kaushik, S., Wander, R., Leonard, S., German, B., & Traber, M. G. (2001).** Removal of fat from cow's milk decreases the vitamin E contents of the resulting dairy products. *Lipids*, 36, 73–78.
- Moreau, R. A., Whitaker, B. D., & Hicks, K. B. (2002).** Phytosterols, phytostanols, and their conjugates in foods: Structural diversity, quantitative analysis, and health-promoting uses. *Progress in Lipid Research*, 41, 457–500.
- Borel, P. (2003).** Factors affecting absorption of highly lipophilic food microconstituents (fat-soluble vitamins, carotenoids and phytosterols). *Clinical Chemistry Laboratory Medicine*, 41, 979–994.
- Cheli, F., Politis, I., Rossi, L., Fusi, E., & Baldi, A. (2003).** Effects of retinoids on proliferation and plasminogen activator expression in a bovine mammary epithelial cell line. *Journal of Dairy Research*, 70, 367–372.
- Havemose, M. S., Weisbjerg, M. R., Bredie, W. L. P., & Nielsen, J. H. (2004).** Influence of feeding different types of roughage on the oxidative stability of milk. *International Dairy Journal*, 14, 563–570.
- Chew, B. P., & Park, J. S. (2004).** Carotenoid action on immune system. *Journal of Nutrition*, 134, 257–261.
- Soprano, D. R., Qin, P., and Soprano, K.J. (2004).** Retinoic acid receptors and cancers. *Annual Rev. Nutr.* 24, 201–21.
- Wei, L. N. (2004).** Retinoids and receptor interacting protein 140 (RIP140) in gene regulation. *Curr. Med. Chem.* 11, 1241–53.
- Stahl, W., & Sies, H. (2005).** Bioactivity and protective effects of natural carotenoids. *Biochimica et Biophysica Acta, Molecular Basis of Disease*, 1740, 101–107.
- Baldi, A., Pinotti, L., & Fusi, E. (2006).** Influence of antioxidants on ruminant health. *Feed Compounder*, 26, 19–25.
- Blomhoff, R., & Blomhoff, H. K. (2006).** Overview of retinoid metabolism and function. *Journal of Neurobiology*, 66, 606–630.
- Hulshof, P. J. M., van Roekel-Jansen, T., van de Bovenkamp, P., & West, C. E. (2006).** Variation in retinol and carotenoid content of milk and milk products in The Netherlands. *Journal of Food Composition and Analysis*, 19, 67–75.
- Kaneki, M., Hosoi, T., Ouchi, Y., & Orimo, H. (2006).** Pleiotropic actions of vitamin K: Protector of bone health and beyond? *Nutrition*, 22, 845–852.
- Weiss, W. P., & Spears, J. W. (2006).** Vitamin and trace mineral effects on immune function of ruminants. In K. Sejrsen, T. Hvelplund, & M. O. Nielsen (Eds.) (2007). *Ruminant Physiology. Digestion, Metabolism and Impact of Nutrition on Gene Expression, Immunology and Stress* (pp. 473–496). Wageningen, The Netherlands: Wageningen Academic Publishers.
- Mongan, N. P., and Gudas, L. (2007).** Diverse actions of retinoid receptors in cancer prevention and treatment. *Differentiation* 75, 853–70. *Digestion, Metabolism and Impact of Nutrition on Gene Expression, Immunology and Stress* (pp. 473–496). Wageningen, The Netherlands: Wageningen Academic Publishers.

I minerali del latte

LE RACCOMANDAZIONI delle linee guida sull'equilibrata alimentazione prevedono 2 porzioni di latte o latticini al giorno soprattutto per coprire il fabbisogno di calcio utile per tante funzioni, oltre che **fondamentale per l'ossificazione**, dall'infanzia al periodo dell'adolescenza in cui si costituisce la maggior parte della massa ossea e dopo i 40 anni per ridurre il rischio **di osteoporosi e osteopenia senile**; la migliore prevenzione comunque è l'assunzione di una corretta quantità di calcio durante il periodo di formazione così da raggiungere un normale sviluppo fisiologico della massa ossea.

La ragione di queste raccomandazioni è la migliore **biodisponibilità del calcio del latte**, rispetto ad altri alimenti, in quanto presente in forma organica (legato alla frazione di caseine) ed anche inorganica sotto forma di fosfato o citrato. Oltre a ciò sono molto importanti, al fine dell'assorbimento intestinale, la distribuzione di cal-

cio, magnesio, fosfato e citrato, le loro interazioni con le proteine e la presenza di lattosio che funge da carrier.

Oltre alla grande biodisponibilità il **calcio e il fosforo del latte** hanno un rapporto ottimale perché simile a quello che si trova nelle ossa. L'importanza del latte è quindi soprattutto fondata sull'apporto proteico e di calcio, di cui il 65% del minerale nella dieta complessiva deriva dal latte, senza sottovalutare minerali con funzioni importanti come selenio e zinco.

ZINCO

Lo zinco si trova in ogni cellula vegetale e animale, ma non esistono specifiche riserve nell'organismo, pertanto è necessario un apporto regolare con l'alimentazione. Lo zinco **è necessario per la sintesi del DNA** (materiale genetico) e per la costruzione di nuovi tessuti (ossa, muscoli), ciò lo rende fondamentale per una cor-

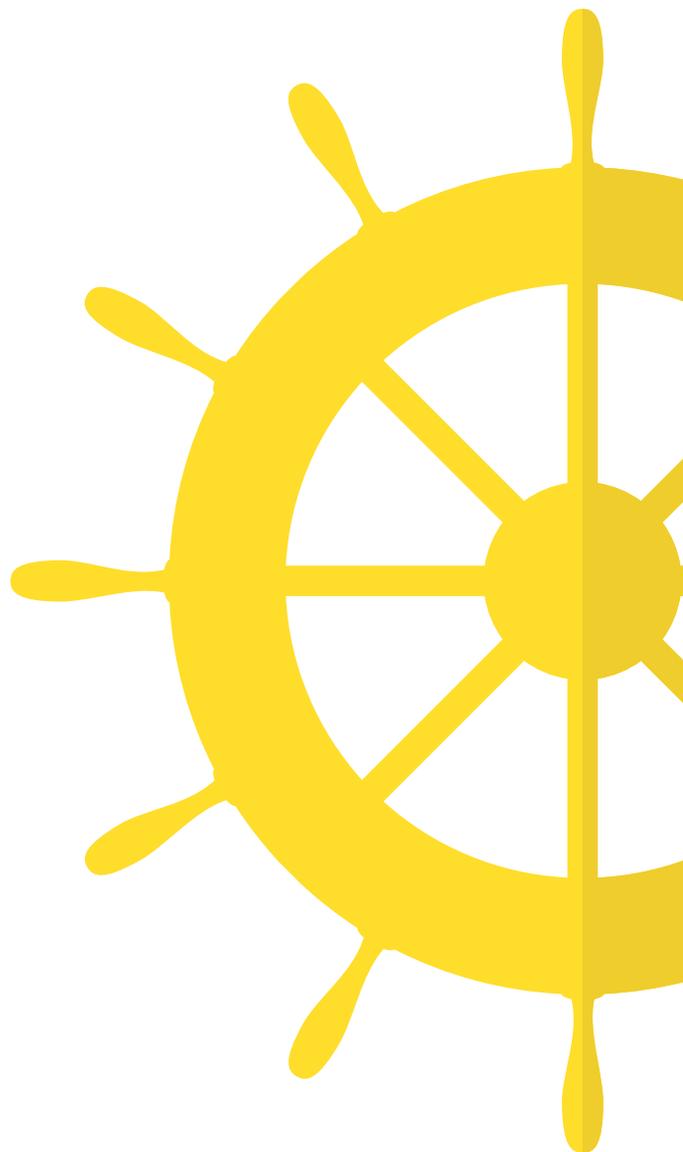
Non solo calcio, ma anche molecole protettive e antiossidanti. I micronutrienti di latte e derivati hanno funzioni protettive importanti, come la vitamina A che contrasta l'insorgere delle infezioni e contribuisce alla ricostruzione delle cellule aggredite dal cancro, e la funzione antiossidante di selenio e zinco, quest'ultimo importante anche per la corretta crescita dei neonati oltre che per il contrasto alle infezioni.

retta crescita e per lo sviluppo dei neonati (la carenza può determinare ritardi nella crescita fino al nanismo) per questa ragione in **gravidanza e allattamento** il fabbisogno giornaliero aumenta di 2 mg. Lo zinco è un costituente essenziale di oltre 100 enzimi coinvolti nella digestione e nell'utilizzo dei grassi, delle proteine e dei carboidrati, ed è intimamente legato alla produzione di energia. Lo zinco ha un'attività **antiossidante** prevenendo la perossidazione lipidica, supporta il sistema immunitario in quanto necessario per lo sviluppo dei linfociti T ed è importante per la maturazione delle cellule immunitarie che derivano dal timo. Per le sue funzioni viene generalmente riconosciuto come elemento protettivo, questo è il motivo per cui viene considerato con attenzione come possibile aiuto nella lotta alle infezioni e nella guarigione delle ferite.

In 25 g di Grana Padano (corrispondenti a 2 cucchiaini di grattugiato) troviamo 2,75 mg di zinco, cioè **circa il 30% del fabbisogno quotidiano di una gestante o nutrice**.

SELENIO

Nell'organismo, il selenio si ritrova in numerose proteine vitali denominate selenioproteine. Ad oggi sono state identificate 25 selenioproteine tra cui le perossidasi, che possiedono importanti **proprietà antinfiammatorie** e proteggono le membrane cellulari dai danni causati dai **radicali liberi**; le deiodinasi, coinvolte nella produzione dell'ormone tiroideo attivo ed altre proteine coinvolte nella riproduzione e nella riparazione del DNA. L'alimentazione equilibrata in macro e micronutrienti non sempre garantisce il fabbisogno di questo importante oligoelemento il cui fabbisogno aumenta di circa il 25/30% in gravidanza e allattamento, e durante eventi acuti critici, **infettivi, neoplastici e infiammatori sistemici**.





G
GRANA
PADANO
P

ALE

**CONSIGLI DIETETICI
CON GRANA PADANO**

*Nella dieta di grandi e piccini,
dallo svezzamento all'età
avanzata, il Grana Padano aiuta
a coprire il fabbisogno
di nutrienti essenziali.*

*Naturalmente ricco di molecole
protettive può essere inserito
nelle diete per obesità,
dislipidemia, ipertensione,
malnutrizione e in regimi
alimentari quali gravidanza,
allattamento e svezzamento.*

Il Grana Padano nella dieta: come il latte, più del latte

È UN CONCENTRATO DI LATTE, del quale occorrono 1,5 litri per farne 100 g nei quali si concentrano ben 33 g di proteine, un'elevata quantità di vitamine e minerali tra i quali ben 1.164 mg di calcio, ma meno grassi del latte fresco intero con cui è prodotto.

- **La ridotta quantità di grassi permette di diminuire l'apporto calorico a parità di proteine, aminoacidi e micronutrienti.**
- **L'assenza di lattosio rende fruibile il formaggio anche a chi ne è intollerante.**

Oltre a queste caratteristiche che permettono al Grana Padano di essere utilizzato nella quasi totalità delle diete, questo formaggio presenta **caratteristiche bioattive**, in parte ereditate dal latte e in parte dalla stagionatura, come **peptidi ed enzimi**, che si aggiungono ai

nutrienti della materia prima, migliorando l'alimento dal punto di vista nutrizionale. Medici, nutrizionisti e dietisti lo utilizzano soprattutto per garantire l'apporto di proteine e di calcio, ma analizzando più da vicino il formaggio si scoprono caratteristiche bioattive molto utili sia per l'alimentazione come prevenzione primaria sia in nutrizione clinica.

Grassi: più buoni di quanto si creda

I grassi saturi del latte sono differenti da quelli della carne e tra i formaggi il rapporto grassi proteine è molto variabile, così come l'apporto di micronutrienti e la quantità di grassi saturi e insaturi. Dividere i formaggi tra freschi e stagionati limita la comprensione del valore nutritivo complessivo di ciascuno. Il latte con cui è fatto il Grana Padano, appena arriva in caseificio, viene versato

nelle bacinelle di affioramento dove perde una rilevante quota del grasso (**fino al 50%**) che si separa naturalmente dal resto del latte.

- Nel formaggio sono mediamente presenti il **28% di grassi** di cui il **68% saturi**, il **28% monoinsaturi** e il **4% polinsaturi**.

I grassi saturi del latte e del Grana Padano però sono diversi dai grassi saturi degli altri alimenti di origine animale. Infatti, una caratteristica del latte è la presenza di acidi grassi a corta catena (SFA) come l'**acido butirrico**, acetico e propionico, lipidi benefici che nascono dalla fermentazione della fibra alimentare grazie al microbiota del colon. Il butirrato è noto per i suoi **effetti antitumorali**, inibisce la crescita cellulare, induce differenziazione e apoptosi in linee cellulari di vari tumori umani.

- Le **goccioline di grasso** di cui sono costituiti gli SFA a corta catena, sono circondate da **tre strati di proteine**, che avvolgono l'insieme di molecole di grassi e il colesterolo dall'ossidazione. Questa straordinaria caratteristica potrebbe avere altre funzioni, soprattutto differenti a quanto ascrivito agli SFA in generale, rendendo queste **"molecole aggregate"** diverse dal punto di vista nutrizionale e non gravate da quel rischio cardiovascolare tipico dei grassi saturi.

Colesterolo: alimenti e quantità

Latte e derivati sono stati spesso discriminati e oggetto di molte restrizioni nelle diete in generale a causa del loro contenuto in colesterolo. Nel caso del Grana Padano, considerato il valore nutritivo e le caratteristiche complessive, la proibizione o riduzione oltre quanto previsto dalle linee guida, in relazione al colesterolo è ingiustificata.

- Una porzione di Grana Padano (LARN 50 g) apporta **54,5 mg di colesterolo** che rappresenta circa il 22% dell'assunzione media consigliata per una dieta da 2.000 Kcal, mentre una porzione di **petto di pollo** (LARN 100 g) apporta 60 mg di colesterolo pari al 26% dell'assunzione giornaliera.

Dato l'apporto di colesterolo per porzione, la quantità dei saturi presenti (62%) e la prevalenza tra essi di acidi grassi ad aterogenicità nulla o addirittura protettivi come SFA bioattivi e il 32% di acido stearico (che viene prontamente metabolizzato in acido oleico) il Grana Padano può essere consumato anche in caso di **ipercolesterolemia**, seguendo una dieta equilibrata nel rispetto delle frequenze settimanali di alimenti.

Lattosio: intolleranza

La mancanza di lattosio nel Grana Padano non è dovuta ad una rimozione "forzata" dei carboidrati del latte, ma dal processo di caseificazione naturale del formaggio in cui il siero, separandosi dalla cagliata, porta con sé la maggior parte del lattosio. Dopo l'estrazione della cagliata il formaggio viene fatto riposare per circa 48 ore: in questo periodo il rimanente siero viene eliminato e avviene la **fermentazione lattica** ad opera dei batteri lattici che utilizzano quasi tutto il **lattosio presente**. Dopo 9 mesi di stagionatura (tempo minimo previsto dal disciplinare DOP) il lattosio nel formaggio è praticamente assente (meno di 1 mg/100 come in altri formaggi analoghi, es. il Parmigiano Reggiano). La mancanza di lattosio consente quindi di inserire il Grana Padano anche nelle diete di chi è completamente privo dell'**enzima lattasi**, potendo così godere degli straordinari nutrienti del latte vaccino e delle sue proprietà bioattive.

Proteine: svezzamento e obesità macrosomica

La tesi che un'eccessiva quantità di proteine durante lo svezzamento possa indurre obesità nel bambino ha fatto nascere dei dubbi sull'opportunità di condire le pappe con Grana Padano grattugiato, dato il suo alto contenuto proteico.

Tuttavia, nell'ipotesi di voler prevenire una obesità macrosomica da dieta iperproteica, per non rinunciare alle proteine del latte e alle loro straordinarie proprietà bioattive, tali proteine andrebbero inserite pur mantenendo una dieta normoproteica e bilanciata con gli altri macronutrienti.

Vi è poi il problema dei lattanti che rifiutano le pappe a base di verdura per la loro spiccata sensibilità al gusto amaro; mentre per un verso si evidenzia l'assenza di qualche studio clinico che dimostri un aumento del rischio obesità nel bambino per piccole quantità di formaggio grattugiato nella pappa, è invece, per un altro verso, molto forte l'associazione tra obesità infantile e basso consumo di verdura.

- **5 g** (un cucchiaino) di **Grana Padano grattugiato sulla pappa** a base di verdura contrastano il gusto amaro e forniscono proteine essenziali, minerali, tra cui il calcio, e importanti vitamine, in particolare la vitamina A e quelle del gruppo B, specie la B12.

Allergia alle proteine dell'uovo

La presenza di lisozima nel Grana Padano, enzima antibatterico naturale inserito nell'elenco dei conservanti della Ue, ha suscitato alcune perplessità riguardo al consumo del formaggio da soggetti sensibili alle proteine dell'uovo da cui l'antibatterico è ricavato. Il lisozima è un enzima con azione antibatterica per questo è naturalmente presente nelle lacrime, nella saliva e nel muco ol-

tre che nel latte materno. Riguardo alle possibili allergie emerse a causa del lisozima nel Grana Padano, già nel 2005 EFSA dichiarava:

"Non risultano segnalazioni di allergie legate alla presenza di lisozima nel Grana Padano DOP".

Il "Dipartimento per la Sanità Pubblica Veterinaria, la Nutrizione e la Sicurezza degli Alimenti" dell'Istituto Superiore di Sanità ha esaminato gli studi e le casistiche sulle allergie da lisozima presente nei formaggi ed espresso il parere: N° 1 del 17/07/2008 che testualmente conclude:

Caratterizzazione del rischio: *"Allo stato attuale delle conoscenze e dei dati disponibili, se, in ogni caso, non si può escludere che soggetti sensibili possano manifestare reazioni allergiche secondarie all'assunzione di formaggi contenenti lisozima, il rilievo che non sia riportato in letteratura nemmeno un caso di allergia legato alla presenza di lisozima nel Grana Padano DOP fa ritenere molto basso tale rischio."*

E a tutela del Consumatore e per rendere consapevole a chi è allergico alle uova la presenza di lisozima, raccomanda:

*"A tal fine sembrerebbe più corretto e più facilmente rilevabile da parte del consumatore la seguente dicitura in etichetta: **Ingredienti: latte, sale, caglio, lisozima-proteina dell'uovo**".*

Suggerimento prontamente accolto dal Consorzio. L'inserimento del Grana Padano nella dieta può essere raccomandato anche a persone allergiche alle uova, ma per prudenza è bene chiedere il parere al medico allergologo che le ha in cura, in particolare per i bambini molto piccoli.

Il Grana Padano è un alimento che può essere definito a pieno titolo "funzionale" in quanto naturalmente ricco di molecole con proprietà benefiche e protettive che, se inserito in un regime alimentare equilibrato, svolge un'azione preventiva sulla salute.

Terapia dell'obesità

Analizzando le proprietà nutritive del Grana Padano e il suo apporto in Kcal, possiamo affermare che il valore nutritivo compensa ampiamente quello energetico, permettendone l'inserimento tra gli alimenti di una dieta ipocalorica restrittiva.

Tra le molteplici proprietà salutistiche del Grana Padano alcune sono particolarmente utili a facilitare la riduzione del peso corporeo ed il suo mantenimento a lungo termine, prevenendo al contempo il rischio di carenze nutrizionali legato alle diete ipocaloriche.

- Il Grana Padano DOP è infatti ricco dei 9 aminoacidi essenziali, in particolare la **leucina**, che contrastano la perdita di massa magra metabolicamente attiva durante il calo di peso ed aumentano il senso di sazietà, fattore oltremodo importante nella dietoterapia ipocalorica.
- L'elevato **tenore in calcio** del Grana Padano permette di garantire adeguati apporti di questo importantissimo minerale, spesso carente nella maggioranza delle abituali diete ipocaloriche. Da numerosi studi si rileva che **elevati apporti di calcio** possono favorire l'utilizzo di grassi a scopo energetico (**lipolisi**) e che l'aumento del calcio nella dieta inibirebbe l'assorbimento degli acidi grassi a livello intestinale, **favorendo il dimagrimento**.

Terapia dell'ipertensione

Per prevenire e combattere l'ipertensione arteriosa si consiglia abitualmente di moderare l'assunzione di formaggi stagionati, per il loro contenuto di sodio, ma nel caso del Grana Padano l'apporto di sodio (già ridotto rispetto a quello di altri formaggi stagionati) **risulta scarsamente influente sui soggetti ipertesi** grazie alle proprietà **nutritive, bioattive** e all'azione dei **peptidi** che si formano



durante la stagionatura. Occorre anche considerare che la sapidità del Grana Padano, dovuta alla presenza di **glutamato** in esso naturalmente contenuto, permette di ridurre l'aggiunta di sale (quindi di sodio) sugli alimenti.

- Una porzione di Grana Padano (LARN 50 g) contiene mediamente 284 mg di sodio. Considerando l'assunzione sodica media di riferimento per la popolazione di età compresa tra 11 e oltre 74 anni di 1500 mg die (LARN 2014), una porzione di formaggio copre **solo il 18%** del fabbisogno giornaliero, un cucchiaino di grattugiato (10 g) **meno del 4%**.
- Grazie alla **proteolisi della caseina**, nel periodo di **stagionatura** sono particolarmente presenti nel Grana Padano vari **peptidi** che molti studi confermano avere proprietà ACE inibenti.
- Uno studio specifico di Giuseppe Crippa della Cattolica di Piacenza ha rilevato che assumendo 30 g al giorno di Grana Padano per 2 mesi (quantità superiore alla frequenza settimanale raccomandata INRAN) si è osservata una significativa riduzione di pressione sistolica e diastolica, senza variazioni di BMI, di colesterolo totale e HDL, trigliceridi, glucosio, sodio e potassio nel sangue, e senza aumento della sodiuria.

Considerando la particolare tipologia di acidi grassi e l'apporto di colesterolo, il Grana Padano **può essere consumato da chi è affetto da ipertensione arteriosa** e beneficiare delle proprietà ACE inibenti dei peptidi.

Dietoterapia e malnutrizione

Nella malnutrizione per difetto dei soggetti anziani o nelle varie tipologie di **ipopressia e anoressia** (nervosa, neoplastica, dei defedati, ecc.) il Grana Padano è da considerare un'ottima opzione poiché è un alimento ad **alta densità calorica e nutrizionale in poco volume**, infatti:

- È un concentrato di nutrienti del latte e in particolare di proteine ad alto valore biologico, **più di 8 g in 25 g di formaggio**, il volume di qualche scaglia.
- 2 cucchiaini di grattugiato, 20/25 g, hanno un volume molto piccolo che può essere servito sui primi e nei passati di verdura.
- Anche solo 25 g forniscono una buona quantità di macro e micronutrienti per coprire i fabbisogni della giornata di un adulto, **per esempio circa il 40% di calcio, il 40% di zinco, il 30% di B12, l' 8% di vitamina A**.
- Nelle preparazioni assume una consistenza cremosa che lo rende adatto a pazienti con disfagia.

Va inoltre considerato che il Grana Padano, oltre all'elevato valore nutrizionale, aggiunge sapore e sapidità, quindi può essere usato al posto del sale su tutte le preparazioni fluide a base di verdure rendendole molto gradevoli senza eccedere in sodio, di conseguenza è adatto anche nelle diete iposodiche.

Qualità e quantità costanti

Agli alimenti a Denominazione di Origine Protetta si attribuisce un alto livello di sicurezza alimentare per via dei costanti controlli su tutta la filiera dettati dal disciplinare DOP. Nel Grana Padano oltre alla sicurezza, l'invariata metodica di produzione **garantisce la costante quantità e qualità dei macro e micronutrienti** in quanto:

- Il latte è il prodotto del metabolismo dei vegetali con cui

si alimentano le vacche (foraggio, cereali, ecc.) provenienti da aziende agricole nel territorio DOP.

- Gli alimenti ammessi dal disciplinare garantiscono un apporto nutritivo all'animale che consente di fare un latte con **caratteristiche nutritive costanti**.
- Il latte fresco di giornata viene munto, raccolto in serbatoi d'acciaio e trasportato al caseificio senza venire in contatto con l'esterno, dove caseificazione e stagionatura avvengono in ambiente controllato.
- Solo il formaggio che ha superato i controlli di qualità viene marcato Grana Padano con il sigillo a fuoco e può uscire dal territorio di produzione ed essere commercializzato.

Il modello produttivo certificato dalla DOP assicura che in ogni forma vi sia una quantità media stabile di macro e micronutrienti, garantendo al medico e al dietista un valore nutrizionale costante.

Medici e dietisti possono raccomandare e prescrivere con tranquillità il Grana Padano in quanto, all'interno di una dieta bilanciata, aiuta a raggiungere più agevolmente la quantità del fabbisogno giornaliero di riferimento di nutrienti, oltre ad agevolare la composizione della dieta in alcuni stati clinici complessi.

Bibliografia

Coppa, G. V. (2007). *Caratterizzazione biochimica dei carboidrati contenuti nel formaggio Parmigiano Reggiano a diversi tempi di stagionatura*, monografia.

Rossi, F., Iaconelli, A., Fiorentini, L., Zito, F., Benedett Donati, M., De Cristofaro, M. L., Piva, G., Mingrone, G. (2012). Immunological Response in Egg-Sensitive Adults Challenged with Cheese Containing or Not Containing Lysozyme, *Journal of the American College of Nutrition*, Vol. 31, No. 6, 385–391.

Marseglia, A., Castellazzi, A. M., Valsecchi, C., Licari, A., Piva, G., Rossi, F., Fiorentini, L., Marseglia, G. L. (2012). Outcome of Oral Provocation Test in Egg-Sensitive Children Receiving Semi-Fat Hard Cheese Grana Padano PDO (Protected Designation of Origin) Containing, or Not, Lysozyme, *Eur. J. Nutr.*, DOI 10.1007/s00394-012-0394 - online 13 Jun 2012.



uochi de latte



neche si fa

Luocho freschi doue fra lauoreri de latte

latte

STORIA DEL GRANA PADANO

*Dai monaci benedettini
dell'anno mille alla tutela
della Denominazione
di Origine Protetta.*

Una storia affascinante

LA STORIA DEL GRANA PADANO risale all'anno mille, quando nella Pianura Padana le numerose bonifiche compiute ad opera dei monaci benedettini favorirono il diffondersi dell'allevamento del bestiame, che generò ben presto una disponibilità di latte superiore al fabbisogno della popolazione. La grande abbondanza di latte si registrava soprattutto nelle terre dei monaci dell'Ordine dei Cistercensi (fondato nel 1098 in Francia per ritornare alla stretta osservanza della regola di San Benedetto: *ora et labora*). L'Ordine stabiliva la massima indipendenza di ogni monastero e abbazia e nonostante promulgasse la massima povertà non proibiva il possesso di terre, che spesso venivano donate da fedeli abbienti, né di acquistare pascoli, corsi d'acqua e boschi.

Poiché gli adempimenti religiosi impegnavano notevolmente i monaci e non consentivano loro di dedicarsi ai lavori agricoli, nel 1119 accolsero l'Istituto dei Conver-

si. I Conversi erano di fatto dei religiosi laici che provenivano da famiglie molto povere, prendevano i voti, ma erano destinati unicamente al lavoro manuale, non potendo ascendere allo status di monaco. Per l'abbazia si trattava di fratelli in spirito e manodopera gratuita che, unita al possesso di terreni, vigne, pascoli e bestiame, permise ai monaci Cistercensi di avere grandi produzioni di latte che, per non andar perduto, avrebbero dovuto trasformare in formaggio.

Tra il Basso e il Pieno Medioevo la cultura dell'Impero Romano era unicamente conosciuta nei monasteri e in particolare nelle abbazie che conoscevano le tecniche legate all'agricoltura, tra le quali la produzione di formaggio: furono infatti i romani per primi a produrre formaggio dal latte bovino, prima di loro si trasformava solo il latte degli ovini. Per non perdere tanto latte occorreva trasformarlo in formaggio, che a sua volta non

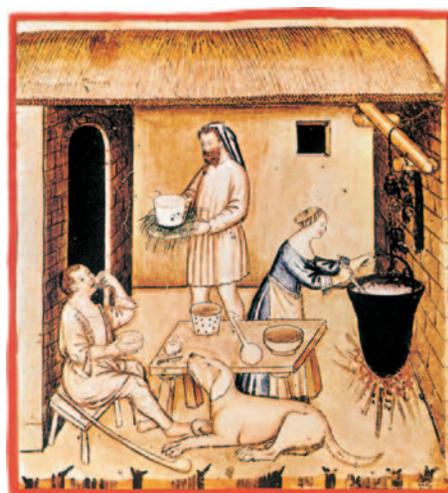




1.



2.



3.

richiedesse di essere conservato nei nevi (i frigoriferi dell'epoca); questa necessità spinse i monaci dell'abbazia di Chiaravalle (pochi chilometri a sud di Milano) a studiare come si potesse trasformare il latte in un formaggio che non si dovesse consumare in pochi giorni, ma conservare molto più a lungo.

Nel 1134 il loro genio partorì una lavorazione del latte mai tentata prima, che diede vita a un formaggio con caratteristiche uniche come sapore, capacità nutritive e di conservazione: inventarono il Grana Padano. Il *caseus vetus* (formaggio vecchio), fu chiamato così data la stagionatura di molti mesi, divenne subito famoso e apprezzato dalla popolazione più povera che lo chiamò "grana", nome probabilmente derivato dalla sua pasta compatta e granulosa. Un secolo dopo troviamo il formaggio vecchio sulle tavole dei nobili di mezza Europa, la rapida diffusione (per quei tempi) avvenne non solo

per lo straordinario sapore che lo fece diventare ingrediente di piatti nobili, ma anche perché poteva essere servito nei giorni di magro al posto del pesce, tanto da essere consumato come pietanza da papi e durante i matrimoni di famiglie come i Medici e gli Este.

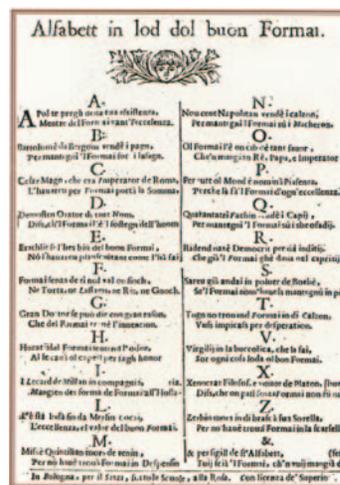
Nel 1477 compare nel trattato *Summa lacticiniorum*, del medico Verellese Pantaleone Confienza, che ne descrive per la prima volta le caratteristiche "nutritive" esponendo quanto allora si sapeva su salute e alimentazione.

La fama del Grana Padano si consolida nel tempo e ben presto diviene formaggio pregiato, protagonista dei banchetti rinascimentali di principi e duchi, ma anche principale alimento di sostentamento delle genti di campagna durante le terribili carestie. Con il passare del tempo la pratica della trasformazione del latte in "Grana" si diffonde, tanto da diventare uno dei pilastri dell'economia agricola della pianura Padana con nomi



4.

derivati dalla zona di produzione: il grana lodesano o lodigiano, considerato da molti il più antico, il milanese, il parmigiano, il piacentino e il mantovano. Da quasi mille anni la tradizione produttiva si è tramandata tra le genti delle stesse terre mantenendo nei secoli metodologie invariate che assicurano ancora oggi al Grana Padano le caratteristiche organolettiche e l'aspetto che lo hanno reso celebre in tutto il mondo.



5.

1. 2. 3. Le miniature riprodotte hanno radici lombarde e sono datate tra il 300 e il 1400. Fanno parte del *Theatrum Sanitatis*, codice 4182. Roma, Biblioteca Casanatense.
4. *Allegrezza nel taglio ognun godrà*, Pierangelo Morozzi, 1540. Roma, Biblioteca Nazionale.
5. *Alfabet in lod dol buon Formai*, Giulio Cesare Croce, 1550-1609.

Nascita dell'identità

Il momento di svolta nella produzione dei formaggi nel continente europeo è datato 1951. A Stresa, nel giugno di quell'anno, tecnici e operatori caseari europei siglarono una "Convenzione", nella quale fissarono norme precise in tema di denominazione dei formaggi e indicazioni sulle loro caratteristiche. In quella occasione vennero distinti il formaggio "di Grana Lodigiano", che poi è divenuto il "Grana Padano", e il "Parmigiano-Reggiano". Si dovette però attendere il 10 aprile 1954 perché l'Italia stabilisse alcune norme sulla "Tutela delle Denominazioni di origine e tipiche dei formaggi". Il 18 giugno 1954, su iniziativa di Federlatte (Federazione Latterie Cooperative) e di Assolatte (Associazione Industrie Lattiero-Casearie) nasce il Consorzio per la Tutela del Formaggio Grana Padano, che riunisce tutti i produttori, gli stagionatori, i confezionatori e i commercianti di questo formaggio. Il 30 ottobre 1955 fu emanato il Decreto del Presidente della Repubblica n.1269 sul "Riconoscimento delle denominazioni circa i metodi di lavorazione, caratteristiche merceologiche e zone di produzione dei formaggi". La svolta di Stresa fu prodromo di un lungo percorso che portò al riconoscimento dei prodotti tipici dei vari Paesi europei per garantire il consumatore sulla provenienza e la tipicità dei formaggi.

Il riconoscimento della DOP

Con il consolidamento dei trattati europei nasce l'esigenza nel consumatore degli stati della Comunità, di avere maggiori garanzie sulla provenienza, l'igiene e la sicurezza degli alimenti e sulla tipicità dei prodotti. La risposta degli organi comunitari avviene con i regolamenti della Ue sulla Denominazione di Origine Protetta (D.O.P.) che può essere riconosciuta ai prodotti che abbiano determinate caratteristiche di qualità e tipicità, legate sia all'origine, sia al territorio di produzione, e garantite da

un insieme di regole e di controlli stabiliti da rigidi disciplinari di produzione.

Nel 1996 il GRANA PADANO ha ottenuto il riconoscimento D.O.P da parte dell'Unione Europea, stabilendo il disciplinare che garantisce le peculiarità del formaggio. Tutta la filiera, dalla stalla al punto vendita, è sottoposta a verifiche e controlli da parte del Consorzio in collaborazione con il Ministero delle Politiche Agricole e l'Istituto di Certificazione CSQA. Alla conclusione dell'iter produttivo previsto dal disciplinare (il formaggio deve essere stagionato un minimo di 9 mesi) **le forme di Grana Padano sono esaminate** con i tradizionali strumenti di controllo: **il martelletto, l'ago e la sonda**. Se superano tutte le prove, ricevono il **marchio a fuoco**, che garantisce la qualità "sana, leale e mercantile" del Grana Padano DOP. La marcatura (certificazione) non è importante solo per stabilire l'originalità, la genuinità e salubrità del formaggio, ma garantisce che l'alimento è fatto sempre allo stesso modo, con la stessa qualità di latte, il che garantisce costantemente le stesse caratteristiche nutritive.

Una grande realtà

Si stima che tra operatori diretti e indotto la produzione del Grana Padano coinvolga circa 40.000 persone nell'area DOP della Pianura Padana a nord del Po nei territori di 13 province dove 4.800 aziende zootecniche conferiscono ogni anno circa 2,6 milioni di tonnellate di latte (il 23% circa del latte prodotto in Italia). Il latte fresco di giornata giunge nei 131 caseifici che producono più di 4,5 milioni di forme (valore 2.015) per oltre 185.000 tonnellate di formaggio marcato GP-DOP di cui il 37% è esportato. Il Grana Padano è il formaggio DOP più consumato al mondo.

Tre gusti con tanti nutrienti

I mesi di stagionatura del Grana Padano conferiscono

al formaggio tre gusti differenti, dal più “dolce” al più “saporito”. Mediamente nel formaggio è presente il 32% di acqua ma tra quello di 9 mesi (stagionatura minima per essere GP) e quello di oltre 20 mesi i nutrienti presenti nella materia secca sono simili e le minime differenze ininfluenti sulla quantità di nutrienti.

Grana Padano stagionato da 9 a 16 mesi

È il formaggio da pasto per eccellenza con un gusto nel complesso dolce, delicato, che ricorda il latte e con una pasta compatta di color paglierino chiaro che non presenta ancora la tipica struttura “a grana”. Oltre al consumo come secondo piatto è l’ideale per merende e spuntini, per guarnire un’insalata e per le preparazioni che richiedono formaggio filante e delicato.



Grana Padano stagionato oltre 16 mesi

Dal color paglierino leggermente più intenso presenta già la tipica struttura granulosa della pasta, l’inizio della formazione dei “cristalli di calcio lattato” e la frattura a scaglia. Ha un gusto saporito e una consistenza che lo rende particolarmente adatto alla grattugia ma anche a un consumo da pasto o per preparazioni calde quali flan, soufflé, tortini di verdure e per mantecare risotti o aggiungere sapore e nutrienti a pasta, minestre e passati di verdura al posto del sale.



Grana Padano “Riserva” oltre 20 mesi

Stagionato per almeno 20 mesi, il Riserva presenta una pasta a “grana” particolarmente evidente e un colore paglierino intenso e omogeneo. Grazie alla lunga stagionatura, ha un sapore ricco e gustoso, senza tuttavia risultare mai aggressivo. Protagonista assoluto della tavola, sia grattugiato che come formaggio da pasto, è perfetto anche servito con noci, frutta e mostarde.



Informazioni nutrizionali su alcuni nutrienti e antiossidanti contenuti in 25 grammi di Grana Padano DOP

	CALORIE KCAL 98		PROTEINE g 8,25	CALCIO mg 291	ZINCO mg 2,75	SELENIO µg 3	VIT. A µg 56	VIT. B2 µg 90	VIT. B12 µg 0,75
Apporto di nutrienti e antiossidanti contenuti in 25 g di Grana Padano DOP % sui livelli di assunzione di riferimento di nutrienti ed energia della popolazione italiana - IV Revisione LARN 2014									
	ETÀ	PESO Kg	%	%	%	%	%	%	%
Maschi	2-3	14-16,3	59	58	69	46	28	22	107
	4-5	18,5-20,8	43	42	55	42	22	18	83
	6-7	23,3-26,2	43-27	42-32	55-39	42-24	22-16	18-13	83-58
	8-9	29,5-33,2	27	32	39	24	16	13	58
	10-11	37,2-41,7	27-17	32-26	39-27	24-16	16-14	13-8	58-42
	12-13	46,9-52,7	17	26	27	16	14	8	42
	14-15	58,7-63,5	17-13	26	27	16	14-11	8-7	42-37
	16-17	66,6-68,2	13	26	27	16	11	7	37
Femmine	2-3	13,4-15,7	59	58	69	46	28	22	107
	4-5	18-20,5	43	42	55	42	22	18	83
	6-7	23,3-26,4	43-27	42-32	55-39	42-24	22-16	18-13	83-58
	8-9	29,6-33,2	27	32	39	24	16	13	58
	10-11	37,5-42,7	27-17	32-26	39-34	24-16	16-14	13-9	58-42
	12-13	48,4-52,5	17	26	34	16	14	9	42
	14-15	54,6-55,4	17-16	26-29	34	16	14	9-8	42-37
	16-17	55,7-55,8	16	29	34	16	14	8	37

Informazioni nutrizionali su alcuni nutrienti e antiossidanti contenuti in 25 grammi di Grana Padano DOP

	CALORIE KCAL 98		PROTEINE g 8,25	CALCIO mg 291	ZINCO mg 2,75	SELENIO µg 3	FOSFORO mg 173	VIT. A µg 56	VIT. B2 µg 90	VIT. B6 µg 29	VIT. B12 µg 0,75
Apporto di nutrienti e antiossidanti contenuti in 25 g di Grana Padano DOP % sui livelli di assunzione di riferimento di nutrienti ed energia della popolazione italiana - IV Revisione LARN 2014											
	ETÀ	PESO Kg	%	%	%	%	%	%	%	%	%
Maschi	18-59	70	13	36	27	7	30	11	7	3	37
Femmine	18-59	60	15	36	34	7	30	14	8	3	37
Gestanti	-	-	-	29	31	6	30	11	6	2	34
Nutrici	-	-	-	26	27	5	30	7	6	2	31
Maschi	60-74	70	11	29	27	7	30	11	7	2	37
Femmine	60-74+	60	12	29	34	7	30	14	8	2	37

Sostanze nutritive contenute in 100 grammi di formaggio Grana Padano DOP

COMPOSTO	UNITÀ	MEDIA
Acqua	g	32,0
Proteine totali	g	33,0
Aminoacidi totali	g	6,0
Grassi totali	g	28,4
Acidi grassi saturi	g	17,7
Acidi grassi monoinsaturi	g	7,2
Acidi grassi polinsaturi	g	1,1
Zuccheri (carboidrati)	-	assente
Colesterolo	mg	109,0
Lizosima, proteina dell'uovo	mg	16,0
Fibre	-	assente
Ceneri	g	4,6
Calcio	mg	1165,0
Fosforo	mg	692,0
Rapporto Calcio/Fosforo	-	1,7
Cloruro di sodio	g	1,6
Sodio	mg	600,0
Potassio	mg	120,0
Magnesio	mg	63,0

COMPOSTO	UNITÀ	MEDIA
Zinco	mg	11,0
Rame	µg	500,0
Ferro	µg	140,0
Iodio	µg	35,5
Selenio	µg	12,0
Vitamina A	µg	224,0
Vitamina B1	µg	17,0
Vitamina B2	µg	360,0
Vitamina B6	µg	117,0
Vitamina B12	µg	3,0
Vitamina D3	µg	0,5
Vitamina PP	µg	3,0
Vitamina E	µg	206,0
Acido pantotenico	µg	246,0
Colina	mg	20,0
Biotina	µg	6,0
Energia	Kcal	392
Energia	Kjoule	1612

Progetto di Educazione Nutrizionale Grana Padano
educazionenutrizionale.granapadano.it

A cura di Consorzio Tutela Grana Padano
© Consorzio Tutela Grana Padano, 2016

Realizzazione OSC healthcare communication specialist
Progetto grafico SPA! visual design
Foto Consorzio Tutela Grana Padano
Stampa ARgrafica

“Nuovi orizzonti - Bioattività dei nutrienti del latte e loro impiego in prevenzione primaria e in nutrizione clinica” è un progetto del programma **Educazione Nutrizionale Grana Padano** per aiutare medico e dietista ad approfondire la conoscenza del valore nutritivo del latte e del Grana Padano DOP che ne è un concentrato, al fine di utilizzare al meglio questi alimenti nella prevenzione primaria, nella dietetica e nella nutrizione clinica.

A cura di



GRANAPADANO.IT