

COMPONENTES BIOATIVOS DE SORO E A SAÚDE CARDIOVASCULAR

Por Sharon K. Gerdes
S K Gerdes Consulting, Pennsylvania

Dr. W. James Harper, Ph.D.
The Ohio State University, Editor
Colaborador

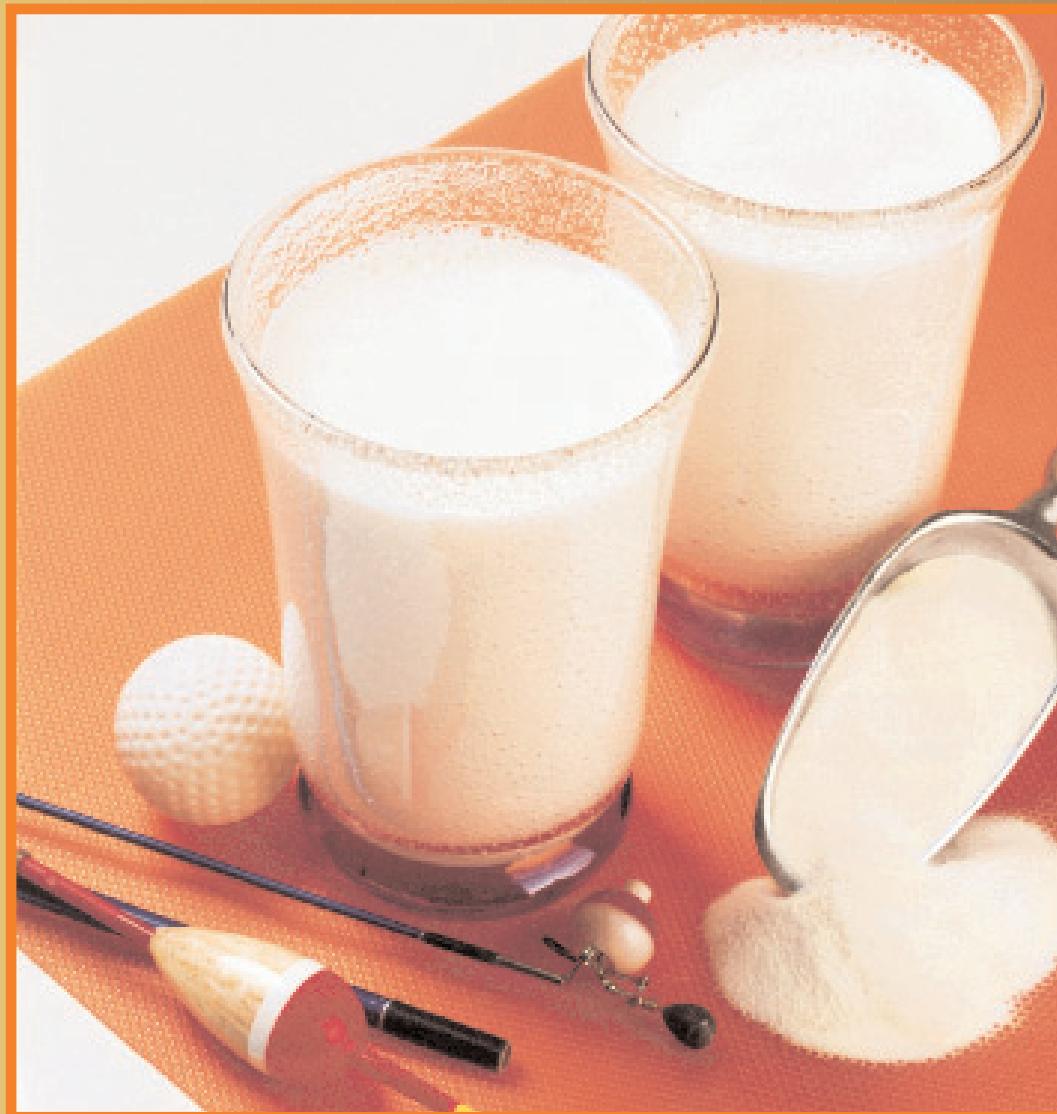
Dr. G. Miller, Ph.D.
Vice-Presidente Senior de Nutrição e Assuntos Científicos
National Dairy Council, Editor



Um conjunto cada vez maior de evidências científicas revela que o soro dos EUA contém vários componentes bioativos que podem ter efeito positivo sobre a saúde cardiovascular. Certos peptídeos bioativos podem proteger contra a hipertensão inibindo a enzima conversora da angiotensina (ECA) e suprimindo a atividade de substâncias opióides. Os peptídeos bioativos do soro possivelmente também estão envolvidos na inibição da agregação plaquetária e na diminuição dos níveis de colesterol. Outros componentes do soro, como cálcio, magnésio, zinco, vitaminas do complexo B e certas frações lipídicas também podem ajudar a reduzir o risco de doenças cardiovasculares.

Os cientistas na área de alimentos geralmente dão preferência às proteínas do soro por causa do alto valor biológico, das propriedades funcionais excelentes e do perfil de flavor neutro e limpo. Os ingredientes de soro dos EUA são usados no mundo inteiro em bebidas, barras energéticas e outros alimentos processados. Ingredientes de soro mais recentes incluem as proteínas hidrolizadas de soro que contêm elevados níveis de peptídeos bioativos, e o complexo de minerais do leite, rico em cálcio, fósforo e outros minerais.

Estes dois ingredientes são muito promissores para serem usados como componentes de alimentos funcionais desenvolvidos especialmente para melhorar a saúde cardiovascular. Ingredientes de soro também poderiam ser usados como componentes de outros alimentos, tais como bebidas lácteas fermentadas ou hiperimunes, ou produtos com níveis aumentados de ácido linoléico conjugado (ALC), dando origem a uma nova geração de produtos lácteos desenvolvidos para promover a saúde cardiovascular.





PEPTÍDEOS DERIVADOS DE SORO DE LEITE E A PRESSÃO ARTERIAL

As doenças coronárias são a maior causa da morbidade e mortalidade na sociedade ocidental. Doenças cardíacas são comuns em todos os países "ocidentalizados" e, à medida que mais países adotam as dietas e estilos de vida ocidentais, cresce também de forma alarmante a incidência de doenças do coração no mundo inteiro. Fatores de risco importantes para doenças cardíacas incluem fumar, hipertensão, níveis elevados de colesterol e de triglicerídeos no sangue, diabetes e predisposição genética. Durante muitos anos, alimentos lácteos com baixo teor de gordura têm sido recomendados com parte de uma dieta total para reduzir o risco de doenças cardiovasculares. Pesquisas recentes indicam que certos componentes específicos de soro também podem ter um impacto positivo sobre a saúde cardiovascular.

Enquanto a maioria das pesquisas até o momento envolve experimentos com animais, realizados em laboratório, é necessário a realização de estudos mais aprofundados, com seres humanos, para validar a eficácia dos peptídeos do soro e de outros ingredientes de soro. Os ingredientes de soro dos EUA são altamente valorizados devido a suas propriedades funcionais e nutricionais, e espera-se que a evidência de seu benefício cardiovascular venha a aumentar ainda mais sua popularidade como componentes de alimentos regulares e funcionais.

PEPTÍDEOS BIOATIVOS

O termo *bioatividade* se refere a componentes alimentares que podem afetar processos ou substratos biológicos e, por este motivo, podem ter um impacto sobre as funções corporais ou condições do organismo e, finalmente, sobre a saúde em geral.

Os dois principais fatores de risco associados à incidência - a nível mundial - de doenças cardiovasculares são a hipertensão e a dislipidemia. Peptídeos derivados de soro de leite demonstraram possuir atividade que pode reduzir esses dois fatores de risco. Pesquisas recentes mostram que os peptídeos bioativos do soro podem estar envolvidos nas seguintes funções:

- atividade inibidora de ECA
- atividade similar às de substâncias opióides
- atividade antitrombótica
- atividade que leva à redução do nível de colesterol

Os peptídeos do soro ainda podem ter outras funções, incluindo atividade antioxidante, a qual melhora a saúde cardiovascular de modo geral.

As proteínas do soro podem ser degradadas por proteólise enzimática e dar origem a vários peptídeos bioativos. Este processo pode ocorrer durante a digestão no sistema gastrointestinal, por fermentação do leite, ou por meio de reações controladas no laboratório ou na planta de processamento de soro. Independentemente do método de hidrólise empregado, para que possam exercer atividade antihipertensiva, os peptídeos devem ser absorvidos do intestino em uma forma ou configuração química ativa.

Níveis relativamente elevados de peptídeos bioativos poderiam potencialmente ser produzidos a partir de quantidades pequenas de soro. Estes peptídeos do soro poderiam entrar intactos no sangue periférico e potencialmente exercer efeitos sistêmicos. A tabela abaixo mostra o rendimento potencial de peptídeos bioativos resultante da ingestão de 1 grama de soro.

Rendimento de a-lactoforina	35,2mg
Rendimento de b-lactoforina	30,2mg
Rendimento de seroforina	10,5mg

Foi demonstrado que várias bactérias de ácido láctico, incluindo *Lactobacillus GG* e *Lactococcus lactis*, hidrolizam proteínas do leite formando peptídeos bioativos.

Estudos com os peptídeos antihipertensivos produzidos a partir de leite ácido mostraram que estes peptídeos podem ser absorvidos no sistema digestivo. Pesquisas conduzidas com crianças pequenas confirmam que di- e tripeptídeos podem ser absorvidos facilmente no intestino. Estudos mais recentes indicam que peptídeos de cadeia relativamente longa podem atravessar a barreira intestinal em adultos e atingir o órgão-alvo.

Quando desenvolvidos como ingredientes alimentares, o processamento destes peptídeos é de importância vital para sua atividade. Como tratamentos térmicos severos têm um efeito muito negativo sobre a biodisponibilidade dos peptídeos do soro, os processadores devem monitorar cuidadosamente os parâmetros de produção. A seleção cuidadosa de enzimas responsáveis pela proteólise resultará em atividade biológica máxima e, ao mesmo tempo, limitará o desenvolvimento de flavors levemente amargos. Os fabricantes de soro dos EUA demonstraram estar na liderança mundial da fabricação e da realização de testes com peptídeos do soro.

ATIVIDADE INIBIDORA DE ECA

Os peptídeos de soro demonstraram possuir atividade inibidora da enzima conversora de angiotensina (ECA), tanto in vitro quanto em experimentos com animais. O efeito global de uma substância inibidora de ECA consiste no controle da pressão arterial alta por meio da dilatação dos vasos sanguíneos e seu efeito sobre volume de sangue.

Enquanto a angiotensina I é um hormônio inativo, a angiotensina II é uma molécula que causa diretamente a constrição do músculo liso vascular, aumentando desta forma a pressão arterial. Esta molécula também tem outros numerosos efeitos sobre o sistema cardiovascular, tais como a diminuição do desempenho renal e aumento da retenção de água. A enzima conversora de angiotensina, ECA, converte a angiotensina I inativa em angiotensina II. Um inibidor da ECA bloqueia esta reação, por inibição competitiva, prevenindo desta forma os efeitos da angiotensina II. A ECA também contribui para a inativação da bradiquinina, um potente vasodilatador também envolvido no controle da pressão arterial.

Vários peptídeos derivados do leite também demonstraram possuir atividade inibidora da ECA. Peptídeos inibidores de ECA derivados de caseína são chamados de casoquininas, ao passo que aqueles derivados de soro são denominados lactoquininas.

A ECA está presente em um grande número de tecidos, incluindo o plasma, os rins, os pulmões e o cérebro. Para que possa exercer um efeito antihipertensivo in vivo, os peptídeos inibidores da ECA devem ser absorvidos no intestino e levados ao órgão-alvo. Enquanto em pesquisas anteriores realizadas com leite ácido foi isolada uma série de frações da caseína com propriedades inibidoras da ECA e características antihipertensivas, estudos mais recentes mostraram que numerosas frações do soro também possuem atividade inibidora da ECA.

Tabela 1. Atividade Inibidora da ECA de Peptídeos de Soro

Peptídeo	Fragmento	Origem	Índice de Inibição (IC50)
YGLF	50-53	α -lactalbumina digerida por pepsina & tripsina	733mM
YP		Soro de um produto semelhante ao iogurte (<i>L. helveticus</i>)	720mM
VGINYWLAHKYGL	99-108	α -lactalbumina hidrolizada por tripsina	327mM
YGL	50-52	α -lactalbumina hidrolizada por tripsina	409mM
WLAHK	104-108	α -lactalbumina hidrolizada por tripsina	77mM
VFK	81-83	β -lactoglobulina hidrolizada por tripsina	1029mM
LAMA	22-25	β -lactoglobulina hidrolizada por tripsina	1062mM
LDAGSAPLR	32-40	β -lactoglobulina hidrolizada por tripsina	635mM
CMENSA	106-111	β -lactoglobulina hidrolizada por pepsina, depois tripsina e quimotripsina	788mM
ALPMH	142-146	β -lactoglobulina hidrolizada por pepsina, depois tripsina e quimotripsina	521mM
VLDTDYK	94-100	β -lactoglobulina hidrolizada por pepsina, depois tripsina e quimotripsina	946mM
Captopril		Medicamento comercial	0.006mM

Adaptado de Pihlanto *et al.*, 2000, e Mullally *et al.*, 1997.

Numa pesquisa recente, foram obtidos fragmentos tanto da α -lactalbumina quanto da β -lactoglobulina, ambos com atividade inibidora da ECA, com o uso de várias enzimas. Foi demonstrado que a ECA prefere substratos contendo resíduos hidrofóbicos amino (aromáticos ou de cadeia ramificada) na região C-terminal. Frações de soro hidrolizadas somente com tripsina ou com uma combinação de tripsina, pepsina e quimotripsina mostrou atividade inibidora de ECA conforme ilustrado na tabela acima (Tabela 1). A inibição da ECA é medida pela concentração de substância necessária para inibir 50% da atividade normal da ECA, (IC50). Um valor abaixo de IC50 indica eficácia maior. Dados publicados referentes a pesquisas sobre a atividade

inibidora de ECA de vários peptídeos do soro mostram valores na faixa de 77 a 1029mM. Vários isolados de proteína de soro hidrolizados dos EUA disponíveis em escala comercial apresentam atividade inibidora de ECA na faixa de 0,30 a 0,50 mg/ml. Captopril, um inibidor químico da ECA, foi incluído na tabela acima para fins de comparação. Os peptídeos derivados de alimentos são considerados mais suaves e mais seguros e acredita-se que apresentem menos efeitos colaterais do que os medicamentos usados atualmente para combater a hipertensão. Portanto, os peptídeos de soro dos EUA são altamente promissores como inibidores da ECA e espera-se que experimentos clínicos já iniciados ou anunciados venham a validar ainda mais sua eficácia.

ATIVIDADE SEMELHANTE À DE OPIÓIDES DE PEPTÍDEOS LÁCTEOS

Os peptídeos opioides são aqueles que possuem características farmacológicas semelhantes às do ópio (morfina). O mecanismo pelo qual o sistema opioide age sobre a regulação cardiovascular é complexo, no entanto, peptídeos opioides endógenos são tidos como tendo um grande potencial para serem usados como moduladores da pressão arterial. Vários peptídeos derivados de soro também exibem atividade semelhante à de substâncias opioides. Estes incluem os

peptídeos derivados da α -lactalbumina e da β -lactoglobulina.

Foi demonstrado que o peptídeo α -lactoforina exerce atividade opioide leve nos músculos lisos. Quando injetado na corrente sanguínea, estes peptídeos induzem um efeito analgésico e sedativo no sistema nervoso. Quando a α -lactoforina foi administrada por via subcutânea a ratos espontaneamente hipertensos (SHR) e ratos normotensos, a pressão arterial dos ratos RHS diminuiu. Esta resposta foi bloqueada pelo receptor opioide antagonista naloxone, o que sugere que os receptores opioides atuam como mediadores do efeito da α -lactoforina.



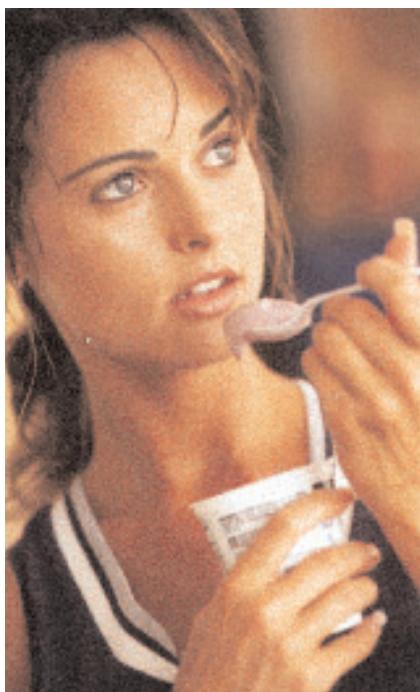
INGREDIENTES DE SORO COM ATIVIDADE ANTITROMBÓTICA E EFEITOS DE REDUÇÃO DE COLESTEROL

A trombose, definida como a formação ou a presença de um coágulo de sangue em um vaso sanguíneo, é outro fator de risco de grande importância nas doenças cardiovasculares. O fibrinogênio, uma proteína do plasma produzida no fígado, é convertida em fibrina durante a formação de cágulos de sangue. Para que a agregação plaquetária possa ocorrer é necessária a fixação do fibrinogênio às plaquetas do sangue. Acredita-se que os peptídeos do leite inibem essa fixação às plaquetas. Foi investigada a atividade antitrombótica de alguns peptídeos de soro. Estudos demonstraram que um peptídeo derivado do glicomacropéptídeo (GMP) pode estar envolvido na adesão plaquetária. Outro estudo também forneceu evidência limitada de que peptídeos derivados da lactoferrina podem estar envolvidos na adesão plaquetária. Pesquisas futuras sobre o papel de peptídeos derivados de soro podem ampliar a potencialidade destas substâncias no tratamento da trombose.

Glicomacropéptídeo

O glicomacropéptídeo é formado durante o processo de fabricação de queijo. Coalho ou quimosina hidroliza a ligação peptídica entre os resíduos 105 e 106 da k-caseína, produzindo a molécula GMP, a qual é dissolvida na fração de soro. A região C-terminal da molécula contém resíduos 105-106 de k-caseína. O GMP constitui entre 10 e 15% da proteína de soro processado por microfiltração/ultrafiltração. A grande molécula do GMP não pode ser absorvida, e deve ser decomposta em peptídeos menores para exercer um efeito sobre os componentes do sangue.

Casoplatelinas consistem de fragmentos 106-116 da molécula GMP. Foi demonstrado que estes compostos inibem tanto a agregação quanto a ligação de I-fibrinogênio às plaquetas ADP-ativadas. Vários outros fragmentos mostraram possuir atividade antitrombótica, incluindo os fragmentos 108-110, 106-112 e 113-116. Um peptídeo derivado de GMP que provou possuir atividade antihipertensiva foi o fragmento 108-110.



PROTEÍNAS DE SORO E NÍVEIS DE COLESTEROL

Estudos com animais também mostraram que as proteínas de soro reduzem os níveis de colesterol no sangue. Altos níveis de colesterol LDL e de triacilglicerol são associados a um maior risco de artériesclerose. No entanto, há uma relação inversa entre o colesterol HDL e a artériesclerose. Numerosos experimentos clínicos demonstraram que, para cada 1% de redução nos níveis de colesterol total no plasma, há uma redução de 2% nas ocorrências coronárias nos anos subsequentes.

Em um estudo com ratos albinos, o uso de soro condensado ou soro condensado com lactose hidrolizada em iogurte demonstrou exercer efeito benéfico sobre os níveis de colesterol.

Neste estudo, leite integral e iogurte tradicional não surtiram nenhum efeito hipocolesterolêmico, mas iogurte tradicional contendo soro condensado com lactose hidrolizada e iogurtes fermentados com bifidobactérias reduziu o colesterol no

soro sanguíneo. Em geral, iogurtes pouco alteraram o colesterol HDL, mas tendiam a aumentar o nível dos triacilgliceróis. Observou-se uma diminuição marcante no colesterol LDL em ratos que receberam um dos dois tipos de iogurte administrados fortificado com proteína de soro.

Em um segundo estudo, a proteína de soro reduziu os níveis de colesterol no fígado nos animais alimentados com baixas quantidades (10g/kg ração), e diminuiu significativamente os níveis de colesterol tanto no soro sanguíneo quanto no fígado em animais alimentados com proporções elevadas (150g/kg ração). Em um outro estudo com ratos, comparando a proteína

de soro versus caseína, a proteína de soro reduziu de forma significativa a concentração de colesterol no soro sanguíneo em aproximadamente 35%. A diminuição do colesterol no plasma, induzida pela quantidade extra de proteína de soro incorporada à dieta, foi resultado de reduções das frações VLDL.

Em geral, pode-se concluir que os peptídeos de soro exibem um leque muito amplo de propriedades bioativas, e portanto possuem um grande potencial e futuro promissor como componentes de alimentos funcionais. A tabela na próxima página destaca alguns peptídeos específicos e suas respectivas funções.

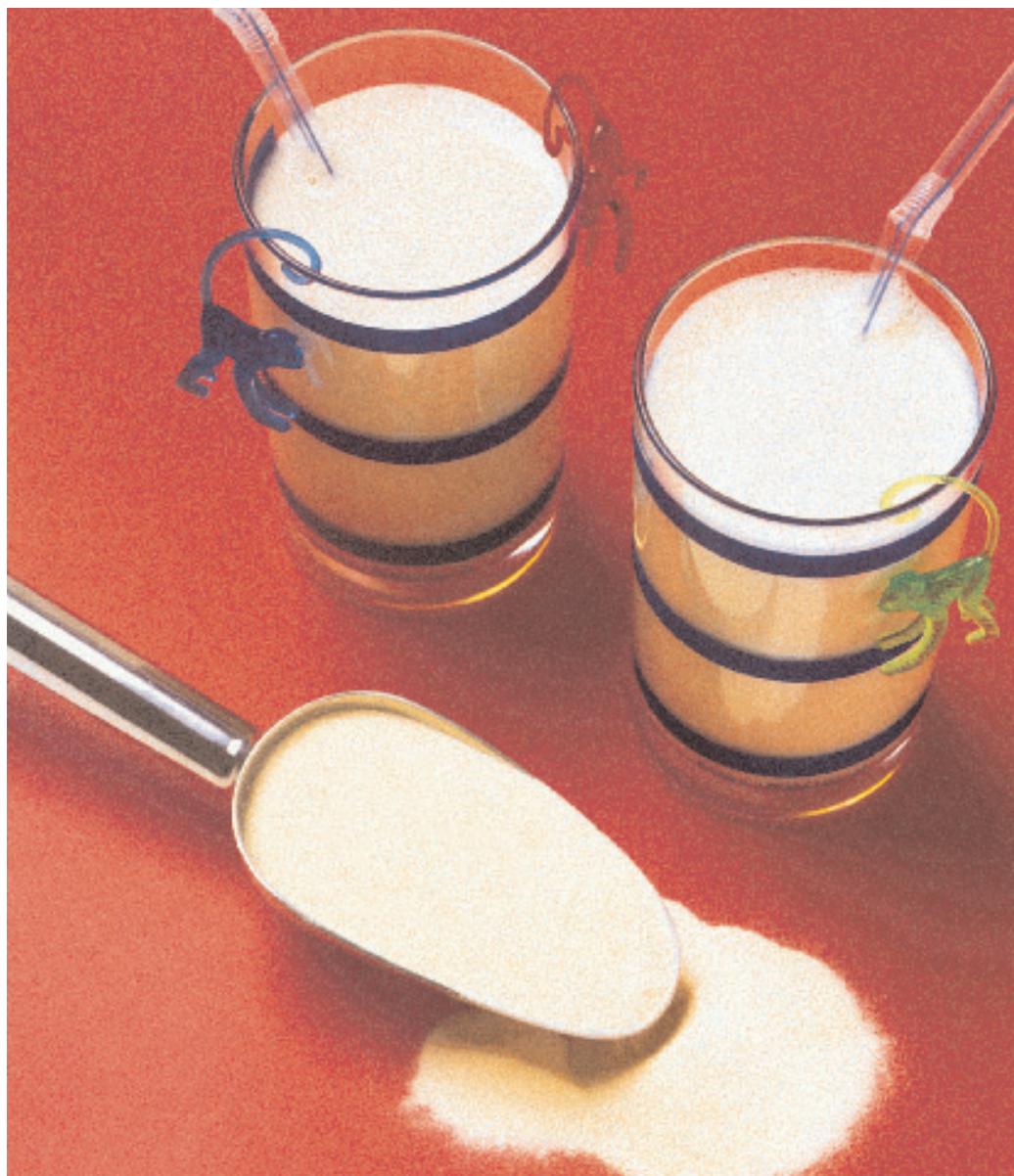


Tabela 2. Outros Peptídeos Bioativos Derivados de Proteína de soro

Proteína precursora	Fragmento	Sequência peptídica	Nome	Função
α -lactalbumina	50-53	YGLF	α -lactoforina	Agonista opióide inibição ECA
β -lactoglobulina	102-105	YLLF	β -lactoforina	Efeito estimulatório não opióide sobre o íleo
β -lactoglobulina	146-149	HIRL	β -lactotensina	Contração do íleo
GMP	106-116	MAIPPKKNQDK 108-110 106-112 113-116	Casoplatelinas	Atividade antitrombótica
GMP	108-110	IPP		Atividade antihipertensiva
Albumina sérica bovina	399-404	YGFQDA	Seroforina	Atividade opióide
Albumina sérica bovina	208-216	ALKAWSVAR	Albutensina A	Contração íleo inibição ECA

Adaptado de Shah, 2000, e Korhonen *et al.*, 1998

MINERAIS E LIPÍDIOS DO SORO

Cálcio do Leite/ Complexo de Minerais do Soro de Leite

O soro é uma fonte rica de cálcio, fósforo, magnésio e zinco. Nos últimos anos, a indústria de soro reuniu estes minerais em um novo ingrediente alimentar conhecido como cálcio do leite ou complexo de minerais do soro. Este ingrediente serve como fonte para suplementação de cálcio com alto grau de pureza e biodisponibilidade. Este produto contém não somente cálcio, como também outros minerais conhecidos por seu envolvimento na regulação da pressão arterial. O complexo de minerais de soro apresenta enorme potencial para ser utilizado como ingrediente para fortificar produtos lácteos e outros alimentos e exercer um impacto positivo sobre a saúde cardiovascular.

Resultados dos estudos NHANES e DASH A restrição de sódio tem sido indicada há muitos anos como forma de reduzir o risco de pressão arterial alta. No entanto, os resultados de mais de 30 estudos epidemiológicos que avaliaram a relação entre cálcio e pressão arterial concluíram que a ingestão inadequada de cálcio constitui um fator de risco para hipertensão maior do que a ingestão excessiva de sódio.

A evidência inicial de uma associação entre a ingestão de maiores quantidades de cálcio via dieta e níveis mais baixos de pressão arterial foi relatada nos Estados Unidos em 1984 durante uma análise do primeiro Levantamento Nacional de Nutrição e Saúde (NHANES I, pelas iniciais em inglês). Desde a publicação daqueles primeiros dados indicativos, foram conduzidos quase 70 experimentos com cálcio administrado em seres humanos, utilizando vários parâmetros diferentes de desenvolvimento e enfocando diversos segmentos populacionais. Para avaliar melhor esses estudos, foram realizadas meta-analises para determinar estatisticamente o efeito da ingestão de maiores quantidades de cálcio sobre a pressão arterial. Uma dessas análises comparou os resultados de 42 estudos e mostrou que a ingestão de níveis mais elevados de cálcio resultou em uma redução significativa da pressão arterial. Os resultados também revelaram um efeito ainda maior e mais consistente nos experimentos em que foi aumentada a ingestão de cálcio mediante o uso de fontes alimentares que continham também outros minerais, incluindo portanto na pesquisa a influência da ingestão conjugada de cálcio e de outros minerais, em comparação ao efeito obtido com suplementação apenas com cálcio. Uma das vantagens do uso de um complexo de minerais de soro consiste no fato deste

produto conter uma combinação equilibrada de minerais incluindo cálcio, fósforo, magnésio e zinco.

A dieta "DASH" (Dietary Approaches to Stop Hypertension) é outro estudo abrangente que foi desenvolvido especificamente para avaliar os efeitos de diferentes padrões de dieta e o reflexo destes sobre a pressão arterial. A dieta DASH comparou a dieta norte-americana típica a uma dieta com muitas frutas e vegetais que incluía também 2 a 3 porções diárias de produtos derivados de leite com teor integral e com baixo teor de gordura. Os resultados da dieta DASH mostraram que as maiores reduções da pressão arterial foram obtidas com participantes hipertensos que apresentavam uma diminuição de 11,4 mm HG na pressão sistólica e de 5,5 mm HG na pressão diastólica.

A ingestão diária de 1.000 a 1.500mg de cálcio por meio de uma combinação de alimentos lácteos com baixo teor de gordura e outros alimentos suplementados com cálcio de origem láctea é recomendada para diminuir o risco de hipertensão na população de todos os países do mundo. O complexo mineral do soro está em vias de se tornar o ingrediente mais indicado e preferido, especialmente no Extremo Oriente, como fonte de minerais saudáveis para o coração.

Ácido Linoléico Conjugado

O ácido linoléico conjugado (ALC) é um termo coletivo usado para descrever um ou mais isômeros geométricos e de posição do ácido graxo essencial ácido linoléico. O ALC pode ser encontrado no leite e na carne de animais ruminantes e também podem ser produzido sinteticamente a partir de óleos. Produtos lácteos são as principais fontes de ALC na dieta. Estudos mostram que o ALC está relacionado com a redução do risco de doenças cardíacas através dos seguintes mecanismos:

- Reduz a formação de plaquetas
- Causa a regressão das plaquetas
- Diminui os níveis de colesterol
- Possivelmente age como antioxidante

Estudos com coelhos mostram que mesmo estando presente na dieta em um nível muito baixo como 0,1%, o ALC inibirá a arteriogênese. E, em um nível de 1%, o ALC leva à regressão de placas ateroscleróticas.

Além disso, estudos em hamsters alimentados com uma dieta contendo 0,25% a 0,50% de ALC mostraram uma redução significativa em estrias gordurosas ou precursoras de lesões ateroscleróticas.

Esfingolipídios

Os esfingolipídios também se mostram promissores por desempenhar um papel importante tanto na proteção contra doenças coronárias quanto contra câncer. Concentrados de proteínas de soro contêm até 7% de material lipídico, do qual quase a metade (50%) são fosfolipídios. Os esfingolipídios representam quase 30% dos fosfolipídios do soro. A administração a longo prazo (duas gerações) de esfingolipídios (1%) a ratos de laboratório causou uma redução significativa de 30% nos níveis de colesterol total no sangue. Os efeitos potencialmente protetores do ALC e dos esfingolipídios na saúde cardiovascular ainda precisam ser estudados mais profundamente em pesquisas futuras.

SORO DE LEITE COMO COMPONENTE DE ALIMENTOS FUNCIONAIS

O soro e os concentrados de proteína de soro são freqüentemente usados para fortificar vários outros produtos lácteos, incluindo produtos lácteos fermentados. Numerosos estudos com produtos lácteos fermentados e leite imune (colostrum hiperimune) produziram benefícios cardiovasculares positivos.

A fórmula ao lado ilustra o uso de isolados de proteína de soro e isolado de proteína de soro hidrolizado em um tipo popular de barra substituta de uma refeição.

Barra Energética de Soro de Leite &

Pasta de Amendoim para a Saúde

Cardiovascular *

(40% carboidratos / 30% proteína / 30% gordura)

Ingredientes	Dosagem(%)
Mel	18,29%
Xarope de Milho com alto teor de frutose	16,17%
Cobertura de chocolate	14,89%
Isolado de Proteína de Soro	11,12%
Isolado de Proteína de Soro Hidrolizado	9,79%
Pasta de amendoim	8,33%
Farinha de amendoim	7,33%
Amendoim picado	7,24%
Maltodextrina	3,52%
Mistura de vitaminas/Minerais	1,68%
Essência de baunilha	1,03%
Fibra de soja	0,61%
Total	100,00

* Fórmula cortesia da DAVISCO FOODS INTERNATIONAL, Inc.

Procedimento para preparo em bancada

1. Colocar o mel, o xarope com alto teor de frutose, a pasta de amendoim, e a essência de baunilha em uma batedeira equipada com pás. Misturar por 1 minuto na velocidade média.
2. Misturar os demais ingredientes secos, com exceção da cobertura de chocolate. Acrescentar essa mistura seca à batedeira e misturar em velocidade baixa até obter uma mistura uniforme e com todos os ingredientes devidamente incorporados à massa.
3. Extrusar ou moldar como desejado. Revestir com cobertura de chocolate.



- Abubakar, A., Saito T, Kitazawa, H., et al. 1998. "Structural analysis of new antihypertensive peptides derived from cheese whey protein by proteinase K digestion" *J. Dairy Sci.* 81: 3131-3138.
- Antila PI Paakkari I., Iärvinen A., et al. 1991. Opioid peptides derived from in-vitro proteolysis of bovine whey proteins. *International Dairy Journal* 1: 215-229.
- Beena, A., Prasad, V 1997. "Effect of yogurt and bifidus yogurt fortified with skim milk powder, condensed whey and lactose-hydrolyzed condensed whey on serum cholesterol and triacylglycerols levels in rats." *J. Dairy Res.* 64: 453-457
- Chabance, B., Marteau, P, et al. 1998. "Casein peptide release and passage to the blood in humans during digestion of milk or yogurt" *Biochimie* 80: 155-65.
- Fiat, A. M., Levy-Tolendano. S., et al. 1989. "Biological active peptides from casein and lactotransferrin implicated in platelet function" *J Dairy Res.* 56: 351-355.
- Fiat A M, Migliore-Samour D, Jolles P, et al. 1993. Biologically active peptides from milk proteins with emphasis on two examples concerning antithrombotic and immunomodulating activities. *Journal of Dairy Science* 76: 301-310.
- FitzGerald, K.J., Meisel, H. 1999 "Lactokinins: Whey protein-derived ACE inhibitory peptides" *Nahrung* 3S: 165-167
- FitzGerald, R. J., Meisel, H. 2000. "Milk protein-derived peptide inhibitors of angiotensin-1-converting enzyme." *British J. Nutr* 84: S33-37
- Fosset, S., Tome, D. 2000. "Dietary protein-derived peptides with antithrombotic activity." *Bulletin of the International Dairy Federation* 353: 65-68.
- Groziak, S. M., Miller G. D, 2000. "Natural bioactive substances in milk and colostrum: effects on the arterial blood pressure system." *British J. Nutr* 84: S119-125.
- Harper, J. W 2000. "Biological Properties of Whey Components A Review" *American Dairy Products Institute*.
- Jolles, P, Levy-Toledeano, S., Fiat, A. M., et al. 1986. "Analogy between fibrinogen and casein clotting. Effect of an undecapeptide isolated from k-casein on platelet formation" *J Biochem.* 158: 370-382.
- Kajikawa, M., Ohta. T, Takase, M., et al. 1994. *Biochimica et Biophysica Acta*. 1213: 82-90.
- Karaki H., Doi K., Sugano S., et al. 1990. "Antihypertensive effect of tryptic hydrolysate of milk casein in spontaneously hypertensive rats" *Comp Biochem Physiol*. 96C(2): 367-371.
- Korhonen H., Pihlanto-Leppala A., et al. 1998. "The functional and biological properties of whey proteins: prospects for the development of functional foods." *Agriculture and Food Science in Finland*. 7: 283-296.
- Komura, N., Bio, N., Ariyoshi, Y 1990. "Inhibition of angiotensin-converting enzyme by synthetic peptide fragment of human k-casein", *Ag. Biol. Chem.* 54: 835-836.
- Kritchovsky, D. 2000. "Conjugated Linoleic Acid Effects on Experimental Atherosclerosis". *Bulletin of the International Dairy Federation* 353: 332-36.
- Lee K. N., Kritchewsky D., & Pariza M. W 1994. Conjugated linoleic acid and atherosclerosis in rabbits. *Atherosclerosis* 108:19-225.
- Leonil, J., Molle, D. 1990. "Liberation of tryptic fragments from caseinomacropeptide of bovine k-casein involved in platelet function" *Biochem. J.* 271: 247-252.
- Maneva, A. I., Taleva, B. et al. 1993. Effect of bovine milk antigens on the binding of 59FE-lactoferrin to platelet plasma membranes. *Int. J. Biochem.* 25: 1785-1790.
- McCarron, D. A. 1998. "Diet and high blood pressure -the paradigm shift." *Science*. 281: 933.
- McCarron, D. A. 2000. "Dietary Calcium and Blood Pressure Control: Lessons Learned from Controlled Clinical Trials" *Bulletin of the International Dairy Federation* 353: 6-9.
- Meisel, H., Bockelmann, W 1999. "Bioactive peptides encrypted in milk proteins: proteolytic activation and thrombofunctional properties." *Antonie van Leeuwenhoek* 75: 207-215.
- Meisel, H., FitzGerald, R. J. 2000. "Opioid peptides encrypted in intact milk protein sequences" *British J. Nutr* 84: S27-31.
- Miller, G. D., et al. 2000. "Benefits of dairy product consumption on blood pressure in humans: a summary of the biomedical literature." *J. Am. Coll. Nut.* Apr. 19 (2 Suppl): 147S-164S.
- Miller, G. D., Jarvis I. K. and McBean, L. D. 2000. *Handbook of Dairy Foods & Nutrition*. CRC Press.
- Mullally M., Meisel H., & Fitzgerald R. 1997 Angiotensin-1-converting enzyme inhibitory activities of gastric and pancreatic proteinase digests of whey proteins. *Int. Dairy J.* 7: 299-303.
- Nurminen, M.L. 2000. "Milk-Derived Peptides and Blood Pressure" *Bulletin of the International Dairy Federation* 353:11-13.
- Pantano, T. O., Passos, M., et al. 1994. "Effects of dairy proteins on calcium and phosphorus absorption measured in temporal variation of their content in rat aorta and portal vein" *Int. Dairy J.* 4(1): 37-58.
- Pfeuffer, M., Schrezenmeir J. 2000. "Bioactive substances in milk with properties decreasing risk of cardiovascular diseases" *British J. Nutr.* 84: S153-159.
- Pihlanto-Leppala, A., Koskinen P, et al. 2000. "Angiotensin I-converting enzyme inhibitory properties of whey protein digests: concentration and characterization of active peptides" *J Dairy Res* 96: (1): 53-64.
- Quian, S. Y, Jolles, P, et al. 1995. Isolation and characterization of sheep lactoferrin, in an inhibitor of platelet aggregation and comparison with human lactoferrin. *Biochim. Biophys. Acta*. 1243: 25-32.
- Rutherford, K. J., Gill, H. S. 2000. "Peptides affecting coagulation." *British J. Nutr* 84: S99-102.
- Sharpe, S. J., Gamble, G. D., Sharpe, D. N. 1994. "Cholesterol-lowering and blood pressure effect of immune milk" *Am. J. Clinical Nutr.* 59:929-934.
- Shah, H. 2000. "Effects of milk-derived bioactives: an overview." *British J. Nutr* 84: 3-10.
- St-Onge, M. P, Farnworth, E. R., et al. 2000. "Consumption of fermented and nonfermented dairy products: effects on cholesterol concentrations and metabolism" *Am. J. Clin. Nutr* 71: 674-681.
- Takano T. 2000. "Fermented Milk and Antihypertension", *Bulletin of the International Dairy Federation* 353: 17-19.
- Tome D., Piaia, M. 2001, Danone World Newsletter, N 17 "Functional Peptides"
- U.S. Department of Agriculture, Agricultural Research Service. 1999. USDA Nutrient Database for Standard Reference, Release 13. Nutrient Data Laboratory Home Page, www.nal.usda.gov/fnic/foodcomp
- Zhang, X., Beynen, A. C. 1993. "Lowering effects of dietary milk-whey protein versus casein on plasma and liver cholesterol concentrations in rats." *British J. Nutr* 70:139-146.



Av. Lins de Vasconcelos, 3282 - cj 31/32 - 3º andar
CEP 04112-010 São Paulo - SP
Fone: (55 11) 5084 0820
Fax: (55 11) 5571 5053
E-mail: usdec@visualbyte.com.br
www.usdec.org

