

## Biološki aktivne tvari u kravljem mlijeku i njihov učinak na zdravlje

Terezija Silvija Marenjak, Nina Poljičak-Milas, Ivančica Delaš

Revijalni prikaz – Review

UDK: 637.041

### **Sažetak**

*Prva i osnovna hrana mladunčadi svih sisavaca je - mlijeko. Još uvijek se istražuje kolika je važnost mlijeka i mliječnih proizvoda u ishrani odraslog čovjeka te kakav je njihov učinak na zdravlje. S obzirom da je mlijeko složenog sastava, godinama se proučavaju pozitivne, ali i negativne strane njegovih pojedinih sastojaka. Unutar sastojaka mlijeka nalaze se brojne tvari različitih bioloških učinaka koje mlijeku daju epitet funkcionalne hrane. Mlijeko sadržava tvari raznolikog kemijskog sastava koje vrlo djelotvorno sudjeluju u podržavanju određenih fizioloških funkcija organizma te, potkrijepljeno znanstvenim dokazima, imaju i ljekovit učinak. Radi dobiti ljudskog zdravlja, znanstvenici i istraživači još uvijek razmatraju moguće biološke učinke pojedinih sastojaka kravljeg mlijeka, međutim rezultati procjene su vrlo često oprečni. U ovom su radu razmotrene do danas poznate biološki aktivne tvari u kravljem mlijeku i njihovi potencijalni učinci na zdravlje te su raspravljene mogućnosti povećanja sastojaka mlijeka koji su se pokazali osobito korisnim i djelotvornim u prevenciji bolesti.*

*Ključne riječi: mlijeko, mliječni sastojci, biološka aktivnost, zdravlje*

### **Uvod**

Mlijeko sadržava većinu hranjivih tvari koje su potrebne u ishrani ljudi te se stoga godinama koristi kao osnovna sirovina za pripremu brojnih prehrambenih proizvoda, povisujući tako njihovu hranidbenu vrijednost. Mliječna mast pri tome ima glavnu ulogu i kao izvor energije i kao nosioc važnih vitamina. Stoga se kroz povijest proizvodnja mlijeka bazirala upravo na ovom sastojku, a mliječni proizvodi s većim udjelom masti smatrani su kvalitetnijim (Hadžiosmanović, 1994.). Lipidi mlijeka sadrže niz biološki aktivnih tvari, sa svojim pozitivnim, ali i negativnim učincima. S vremenom je mliječna mast postala upitan sastojak u ishrani zbog većeg udjela zasićenih masnih kiselina (SFA - *engl.* saturated fatty acid) u odnosu na nezasićene, osobito višestruko nezasićene masne kiseline (PUFA - *engl.* polyunsaturated fatty acid). Prema rezultatima znanstvenih istraživanja neke masne kiseline

povisuju koncentraciju serumskog kolesterola, osobito LDL-kolesterola (LDL - *engl.* low density lipoproteins), a smanjuju udio HDL-kolesterola (HDL - *engl.* high density lipoproteins) i time bitno utječu na razvoj ateroskleroze (Ashes i sur., 1979.; de Roos i sur., 2003.). Nadalje, istraživanja ukazuju da na pojavu ateroskleroze i koronarnih bolesti ne utječe samo veći udio zasićenih masnih kiselina, već i veći udio *trans*- masnih kiselina u obroku (Judd i sur., 1994.; Precht i Molquentin, 1995.). Omjer PUFA/SFA > 2,0 smatran kao mjera za optimalni unos masnih kiselina u obroku napušten je, a sve se više prihvaća ideja da je mjera optimalnog unosa masnih kiselina obrokom zapravo omjer eikozapentaenske, C 20:5 *n*-3 (EPA - *engl.* Eicosapentaenoic acid) i dokozaheksaenske, 22:6 *n*-3 (DHA - *engl.* docosahexaenoic acid) kiseline (Ravnskov, 1998.; Kratz i sur., 2002.).

Koliki bi trebao biti idealan omjer EPA/DHA nije još utvrđeno, ali se pretpostavlja da je oko 1,6 (Bhattacharya i sur., 2006.). Danas je malnutricija rijedak problem u razvijenim dijelovima svijeta, međutim bolesti vezane uz prekomjerno konzumiranje hrane i neusklađenost sastava obroka postale su sve češća prijetnja zdravlju i u mlađoj i u starijoj životnoj dobi.

Istraživanja fizioloških učinaka mlijeka na zdravlje ljudi pokazala su oprečne rezultate. U ovom su radu prikazane do danas poznate biološki aktivne tvari u kravljem mlijeku s osvrtom na njihove moguće učinke za zdravlje ljudi.

### ***Biološki aktivne tvari – sastojci mliječnih bjelančevina i sirutke***

Poznato je da mlijeko sadrži, osobito u početnom stadiju laktacije, visok udio imunoglobulina i druge fiziološki aktivne sastojke koji štite mladunče od infekcije. Osim antitijela, koje mladunčad većine sisavaca prima kolostrumom, postoje i druge tvari kao što su laktoferin, laktoperoksidaza te neki složeni šećeri koji imaju biološke učinke. Najbolje istražene biološki aktivne tvari u kravljem mlijeku su porijeklom od kazeina. Kazein čini 80 % ukupnih bjelančevina u mlijeku, međutim tvari biološkog učinka su peptidi koji nastaju iz kazeina (tablica 1). Prema tome, peptidi skriveni u aktivnom stanju unutar polipeptidnog lanca kazeina su tvari biološki aktivne, a ne individualne frakcije kazeina. Kao što je poznato, goveđi kazein sastoji se od četiri frakcije,  $\alpha_{s1}$ -,  $\alpha_{s2}$ -,  $\beta$ - i  $\kappa$ - kazeina (Maubois i Leonil, 1989.). Usporedbe radi, mlijeko žena primarno sadrži  $\beta$ - i  $\kappa$ - kazein. Osim kazeina, i bjelančevine sirutke sadrže tvari iz kojih *in vivo* ali i *in vitro*, djelovanjem enzimske proteolize, nastaju biološki aktivni peptidi. U bjelančevinama kravljeg mlijeka nalaze se i

tvari koje imaju sličan učinak opioidu morfinu (Meisel i Schlimme, 1990.). Opioidni peptidi su  $\alpha$ -kazomorfin i  $\beta$ -kazomorfin, a najjači učinak ima tetrapeptid amida, morficeptin, koji nastaje iz grupe  $\beta$ -kazomorfin. Još je Paroli (1988.) utvrdio da u kravljem mlijeku postoje opioidni peptidi koji imaju sedativno i analgetično djelovanje. Danieli i sur. (1990.) utvrdili su smirujući učinak kazomorfin na glatku muskulaturu crijeva tijekom dijareje. Opioidni agonisti i antagonisti oslobađaju se u crijevu kao posljedica hidrolize bjelančevina mlijeka. Također, u plazmi gravidnih žena i dojilja zamijećena je veća koncentracija  $\beta$ -kazomorfin (Yen i sur., 1985.). Nadalje, spominje se i imunomodulirajući kao i antihipertenzivni učinak peptida kazeina kravljeg mlijeka. Fiat i sur. (1993.) su utvrdili antitrombotični učinak kazopiasrina (kazoplatelina) preko inhibirajućeg učinka vezanja fibrinogena i trombocita. Migliore-Samour i sur. (1989.) su, nadalje, utvrdili da injiciranje kazeina ili  $\alpha$ -laktalbumina u štakora ima direktni imunomodulirajući učinak na bakterije iz roda *Klebsiella pneumoniae*, pojačavajući fagocitnu aktivnost makrofaga. Potom je utvrđen antibakterijski učinak izracidina koji nastaje od  $\alpha_{s1}$ -kazeina, i to osobito na bakterije *Staphylococcus aureus* i *Candida albicans*. Tako je potvrđeno da primjena izracidina sprječava nastanak mastitisa ovaca i krava (Lahov i Regelson, 1996.). Dodavanjem kazeinofosfopeptidina (CPPs – engl. caseinophosphopeptides) u zubnu pastu postignut je antikariogeni učinak i sprječavanje demineralizacije zubne cakline (Reynolds, 1994.). Rezultati istraživanja učinaka CPPs na apsorpciju kalcija u tankom crijevu su oprečna (Sato i sur., 1986.; Yuan i Kitts, 1991.; Kitts i Yuan, 1992.) i potrebna su daljna istraživanja.

Pojedini peptidi mlijeka, kao što je kazokinin, antihipertenzivi su, jer djeluju na inhibiciju angiotenzin I enzima konverzije (ACE) koji prevodi angiotenzin I u angiotenzin II i time povisuje krvni tlak, a upravo taj mehanizam inhibicije imaju sintetski pripravci, odnosno lijekovi za snižavanje krvnog tlaka (Meisel i Schlimme, 1994.). Nakamura i sur. (1995.) su utvrdili da u štakora dolazi do pada sistoličkog krvnog tlaka 6-8 sati nakon uzimanja kiselog mlijeka u obroku. Nadalje, Davidson (1996.) i Pakkanen i Aalto (1997.) potvrđuju zaštitnu ulogu pripravaka mlijeka prema infekcijama rota-virusima, enteropatogenim i enterotoksičnim sojevima *E. coli* i *Helicobacter pylori*.

Uz fiziološke učinke peptida svježeg mlijeka po zdravlje ljudi, godinama se spominju i fiziološki učinci bjelančevina sirutke, no znatno manje znanstvenih dokaza to i potvrđuje.

Tablica 1: Biološki aktivne bjelančevine i peptidi u kravljem mlijeku  
 Table 1: Bioactive proteins and peptides in cow's milk

Naziv Term	Ishodna bjelančevina Protein precursor	Biološka uloga Bioactivity
Ukupni kazeini Total caseins		Nosač iona ( $\text{Ca}^{2+}$ , $\text{PO}_4^{3-}$ , $\text{Fe}^{2+}$ , $\text{Zn}^{2+}$ , $\text{Cu}^{2+}$ ) Ion carrier ( $\text{Ca}^{2+}$ , $\text{PO}_4^{3-}$ , $\text{Fe}^{2+}$ , $\text{Zn}^{2+}$ , $\text{Cu}^{2+}$ )
Kazomorfini Casomorphins	$\alpha$ -, $\beta$ -kazein $\alpha$ -, $\beta$ -Casein	Agonisti opioida Opioid agonists
Kazokinini Casokinins	$\alpha$ -, $\beta$ -kazein $\alpha$ -, $\beta$ -Casein	Antihipertenziv Antihypertensive
Kazoksini Casoxins	$\kappa$ -kazein $\kappa$ -Casein	Antagonist opioida Opioid antagonists
Kazoplatelini Casoplatelins	$\kappa$ -kazein, transferin $\kappa$ -Casein, transferrin	Antitrombotična Antithrombotic
Imunopeptidi Immuno peptides	$\alpha$ -, $\beta$ -kazein $\alpha$ -, $\beta$ -Casein	Imunostimulansi Immunostimulants
Kazeinofosfopeptidi Caseinophosphopeptides	$\alpha$ -, $\beta$ -kazein $\alpha$ -, $\beta$ -Casein	Nosač minerala Mineral carrier
$\alpha$ -laktorfin $\alpha$ -Lactorphin	$\alpha$ -laktalbumin $\alpha$ -Lactalbumin	Agonist opioida, inhibicija ACE*; nosač Ca, imunomodulirajući, antikan-cerogeni Opioid agonist, ACE inhibition, Ca carrier, immunomodulation, anticarcinogenic
$\beta$ -laktorfin $\beta$ -Lactorphin	$\beta$ -laktoglobulin $\beta$ -Lactoglobulin	Agonist opioida, inhibicija ACE*; veže masne kiseline, antioksidans, nosač retinola Opioid agonist, ACE inhibition, binding fatty acids, antioxidant, retinol carrier
$\beta$ -laktotensin $\beta$ -Lactotensin	$\beta$ -laktoglobulin $\beta$ -Lactoglobulin	Kontrakcija ileuma Ileum contraction
Serorfin Serorphin	Govedi serumski albumin Bovine serum albumin	Opioid Opioid
Albuntensin A Albuntensin A	Govedi serumski albumin	ACE* inhibitor, kontrakcija ileuma ACE inhibition, ileum contraction
Laktoferoksini Lactoferroxins	Laktoferin Lactoferrin	Antagonist opioida Opioid antagonists
Laktofericin Lactoferricin	Laktoferin Lactoferrin	Antimikrobna Antimicrobial

ACE – angiotensin / converting enzyme

Preuredeno po Shah (2000.) / Adapted from Shah (2000.)

Tablica 2: Makroelementi iz cjelovitog kravljeg mlijeka i biološki učinak  
 Table 2: Macroelements in whole cow's milk and biological effect

MINERAL MINERAL	SMJEŠTAJ LOCATION	SADRŽAJ CONTENT mg/100mL	BIOLOŠKI UČINAK BIOACTIVITY
Kalcij Calcium (Ca)	Kazeinski kompleks Casein complex	123	Pospješuje rast i razvoj kostura i zubi Suzbija osteoporozu, hipertenziju i pojedine neoplazije Regulira stanične funkcije, provodljivost živaca, mišićnu kontrakciju i zgrušavanje krvi Anticipates growth and development of bones and teeth Prevents osteoporosis, hypertension and some neoplasia Regulates cell functions, nerve conduction, muscle contraction and blood clotting
Fosfor Phosphorus (P)	Kazeinski kompleks Casein complex	95	Izgrađuje koštane dijelove tijela Štiti od osteoporoze Podržava energetske metabolizam Neophodan za odvijanje većine biokemijskih procesa te zajedno s lipidima održava integritet stanične membrane Constructs the bony parts of the body Prevents osteoporosis Maintains the energetic metabolism Indispensable for major biochemical processes, and together with lipids maintains the integrity of cell membranes
Magnezij Magnesium (Mg)		12	Kofaktor enzima Održavanje optimalne neuromuskulturne aktivnosti Održavanje integriteta koštanog sustava i zubi Enzyme cofactor Prevention of tumors Slowing down the aging processes Dissolving kidney stones Decreasing systolic blood pressure

Preuredeno iz Tratnik (1998.) i <http://classes.aces.uiuc.edu/AnSci308/index.html>

Adapted from Tratnik (1998.) and <http://classes.aces.uiuc.edu/AnSci308/index.html>

Većinom se radi o učinku bjelančevina sirutke na imunost i probavu (Wong i Watson, 1995.; McIntosh i sur., 1995.; Viljoen, 1995.). Bjelančevine sirutke su otporne na kiseli medij sirutke te stoga ostaju nepromijenjene u mliječnim proizvodima. U mlijeku žena dominantan je  $\alpha$ -laktalbumin, dok u kravljem mlijeku više od polovice bjelančevina sirutke čini  $\beta$ -laktoglobulin koji nije prisutan u mlijeku žena. U kolostrumu krava i u mlijeku žena nalazi se enzim lizozim koji ima antimikrobni učinak, jer uzrokuje razgradnju bakterijske stanične stijenke. Nadalje, i laktoperoksidaza je jak antimikrobni činitelj u kolostrumu. Laktoferoksin, laktotenzin, serofin i albuntenzin pokazuju slabiji opioidni učinak, dok se općenito za bjelančevine sirutke pretpostavlja da imaju i antikancerogeni učinak (McIntosh i sur., 1995.; Regester i sur., 1996.).

Laktoferin ima bakteriostatski i baktericidni učinak i vrlo često djeluje sinergistički s lizozimom (Suzuki i sur., 1989.; Payne i sur., 1990.; Saito i sur., 1991.) i to uglavnom na mikroorganizme kojima je za odvijanje metaboličkih procesa željezo neophodno. Nadalje, vežući željezo djeluje kao snažan antioksidans jer inhibira o željezu ovisne slobodne radikale. Na isti način djeluje i laktoperoksidaza, uz već spomenuti antiviralni i antibakterijski učinak. Na taj način navedene bjelančevinske frakcije sirutke sprječavaju nastanak anemije i podižu imunost (Reiter, 1985.). Pretpostavlja se da je antioksidativni i antikancerogeni učinak sirutke rezultat veće koncentracije cisteina u bjelančevinama sirutke koji je neophodan za sintezu glutaciona. Istraživanja su dokazala da bjelančevine sirutke potiču i stanično i humoralno posredovanu imunost (Wong i Watson, 1995.). Nadalje, glikomakropeptidi izrazito stimuliraju sintezu hormona kolecistokinina (CCK- *engl.* Cholecistokinin) koji ima brojne uloge u organizmu, a među kojima je i regulacija unosa hrane. Jača stimulacija ovog hormona znači umanjen apetit. Nadalje, bjelančevine sirutke sadrže visoku koncentraciju aminokiselina razgranatog lanca (leucin, izoleucin, valin) koje su neophodne pri napornom mišićnom radu (Tipton i sur., 2004.). Sirutka sadrži i visoku koncentraciju aminokiselina arginina i lizina za koje se pretpostavlja da stimuliraju izlučivanje hormona rasta, te također sadrži glutamin koji ima veliku ulogu u prevenciji umora.

Sirutka je nosioc i izvor mineralnih tvari u prehrani ljudi, osobito kalcija, magnezija i fosfora. Kalcij se u sirutki nalazi u obliku koji se vrlo lako resorbira, te ne samo da služi za razvoj i rast kostiju, već ima i znatnu zaštitnu ulogu pri nastanku osteoporoze. Pored toga, mliječni šećer, laktoza, dodatno

Tablica 3: Makroelementi iz cjelovitog kravljeg mlijeka i biološki učinak  
 Table 3: Macroelements in whole cow's milk and biological effect

MINERAL MINERAL	SADRŽAJ CONTENT mg/100mL	BIOLOŠKI UČINAK BIOACTIVITY
Natrij Sodium (Na)	58	Održavanje membranskog potencijala stanica Održavanje acidobazne ravnoteže Pomaže u izlučivanju toksičnih tvari Maintains the cell membrane potential Maintains the acid-base balance Helps to excrete toxic substances
Kalij Potassium (K)	141	Održavanje normalne srčane funkcije Održavanje acidobazne ravnoteže Zaštitna uloga protiv kardiovaskularnih bolesti i raka Snižavanje sistoličkog krvnog tlaka Maintains normal heart functions Maintains the acid-base balance Protective role against the cardiovascular diseases and cancer Decreases systolic blood pressure
Klor Chlorine (Cl)	119	Održavanje acidobazne ravnoteže Pomaže u izlučivanju toksičnih tvari Maintains the acid-base balance Helps to excrete toxic substances
Sumpor Sulphur (S)	30	Neophodan u sintezi bjelančevina Sudjeluje u brojnim enzimskim reakcijama i procesima staničnog disanja Održava integritet kostiju, hrskavica i vezivnog tkiva Podržava normalnu funkciju zglobova Prevenција artroza i artritisa Podizanje imunosti Ubrzava zacjeljenje sportskih ozljeda Indispensable for protein synthesis Participates in numerous enzymatic reactions and cell breathing processes Maintains bone, cartilage and connective tissue integrity Maintains the normal joints function Prevention of arthroses and arthritis Enhances immunity Speed up healing of sport injuries

Preuređeno iz Tratnik (1998.) i <http://classes.aces.uiuc.edu/AnSci308/index.html>

Adapted from Tratnik (1998.) and <http://classes.aces.uiuc.edu/AnSci308/index.html>

pospješuje apsorpciju kalcija, potiče peristaltiku crijeva te umanjuje mogućnost nastanka gastrointestinalnih infekcija uspostavljajući blago kiseli pH crijeva (Tratnik, 1998.). Van der Meer i Lapre (1991.) pa se pretpostavlja da kalcij iz sirutke snižava krvni tlak djelujući kao antihipertenziv, te sprječava nastanak tumora kolona i mliječne žlijezde. Važnost ostalih makro- i mikroelemenata sirovog kravljeg mlijeka prikazana je u tablici 2, 3, 4 i 5. Koncentracija pojedinih mineralnih tvari u mlijeku ovisna je o koncentraciji mineralnih tvari u obroku krava te se i na taj način može utjecati na njihov sadržaj u mlijeku. To osobito vrijedi za jod, kobalt, mangan, molibden, selen, cink, brom i bor.

### ***Biološki aktivne tvari u mliječnoj masti***

Mliječna mast je kompleksna mješavina različitih lipidnih tvari s jedinstvenim fizikalnim, kemijskim i biološkim svojstvima. Izrazito je raznovrsna s obzirom na udio i sastav masnih kiselina. Neke od njih, ponajprije jednostruko i višestruko nezasićene masne kiseline, posjeduju biološki aktivne učinke (tablica 6 i 7). Tu ubrajamo oleinsku kiselinu (C 18:1 *n*-9) i njezine izomere, različite izomere linolne kiseline (C 18:2 *n*-6),  $\alpha$ -linolensku (C 18:3 *n*-3), eikozapentaensku (C 20:5 *n*-3) i dokozaheksaensku (22:6 *n*-3) kiselinu. Međutim, dokazano je da i neke niže masne kiseline, kao što je maslačna kiselina, pokazuju pozitivne biološke učinke. Maslačna kiselina (C 4:0) pokazala se kao antineoplastična tvar. U eksperimentima na miševima i štakorima dokazan je njezin inhibirajući učinak na rast neoplastičnih stanica, odnosno razvoj tumora (Molkentin, 2000., Parodi, 2003.), te modulaciju ekspresije onkogeni i supresiju gena. Najistaknutiji utjecaj maslačne kiseline je u prevenciji karcinoma kolona i rektuma, dok su pokusi provedeni na ljudskim staničnim linijama raka prostate i dojke ukazali da maslačna kiselina usporava stanični ciklus neoplastične stanice i potiče terminalnu diferencijaciju, izazivajući apoptozu (Rabizadeh i sur., 1993.).

Potom, 13-metiltetradekanska kiselina (13-MTDA, *engl.* Methyltetradecanoic acid) jedna je od masnih kiselina koju sintetiziraju mikroorganizmi buraga i koja izaziva staničnu smrt u većine staničnih linija tumora (prostate, kolona, pluća, jetre i želuca, dojke, adenokarcinoma gušterače i leukemija) putem ubrzane apoptoze (Yang i sur., 2000.).



Tablica 4: Mikroelementi iz cjelovitog kravljeg mlijeka i biološki učinak  
 Table 4: Trace minerals in whole cow's milk and biological effect

MINERAL MINERAL	SMJEŠTAJ LOCATION	SADRŽAJ CONTENT µg/L	BIOLOŠKI UČINAK BIOACTIVITY
Željezo Iron (Fe)	Laktoferin, kazein i ksantin oksidaza Lactoferrin, casein and xanthine oxidase	450	Nosioč kisika i sastavni dio brojnih enzima Prevenција deficitarne anemije Neophodno za metabolizam vit. B kompleksa Oxygen carrier and enzyme constituent Prevention of iron deficiency anaemia Indispensable for metabolism of vitamin B complex
Cink Zinc (Zn)	Kazein i laktoferin Casein and lactoferrin	3900	Omogućava optimalnu apsorpciju vitamina i sintezu nukleinskih kiselina i bjelančevina Kofaktor antioksidativnih enzima Povećava otpornost organizma Zaštitna uloga od PAF-a* Usporava rast tumora Provide an optimal vitamin resorption and nucleic acids and protein synthesis Cofactor of antioxidant enzymes Increases organism resistance Protective role from PAF Slow down tumor proliferation
Bakar Copper (Cu)	Kazein, β- laktoglobulin, laktoferin i membranski proteini masne globule Casein, β- lactoglobulin, lactoferrin and milk fat membrane proteins	130	Sastavni dio enzima-veže slobodne radikale Pojačava imunološki odgovor (ceruloplazmin) Omogućava normalan transport iona željeza Prevenција deficitarne anemije Održava integritet kostiju, hrskavica i vezivnog tkiva Prevenција osteoporoze Omogućava normalnu funkciju živčanog tkiva Enzyme constituent- binds free radicals Boost the immune response (ceruloplasmin) Enables normal iron ions transport Prevention of deficiency anaemia Maintains bone, cartilage and connective tissue integrity Prevention of osteoporosis Enables normal function of nervous tissue
Molibden Molybdenum (Mo)	Ksantin oksidaza i membranski proteini masne globule Xanthine oxidase and milk fat membrane proteins	73	Sastavni dio enzima- razgradnja purina i aminokiselina Jača zubnu caklinu (prevencija karijesa) Antikancerogeni učinak Enzyme constituent-degradation of purine and amino acids Strengthen teeth enamel (caries prevention) Anticarcinogenic effect

\*PAF- čimbenik aktivacije trombocita / platelet activating factor

Preuredeno iz [http://classes.aces.uiuc.edu/AnSci308/Milkcompsynth/milkcomp\\_minerals.html](http://classes.aces.uiuc.edu/AnSci308/Milkcompsynth/milkcomp_minerals.html)

Adapted from [http://classes.aces.uiuc.edu/AnSci308/Milkcompsynth/milkcomp\\_minerals.html](http://classes.aces.uiuc.edu/AnSci308/Milkcompsynth/milkcomp_minerals.html)

Tablica 5: Mikroelementi iz cjelovitog kravljeg mlijeka i biološki učinak  
 Table 5: Trace minerals in whole cow's milk and biological effect

MINERAL MINERAL	SMJEŠTAJ LOCATION	SADRŽAJ CONTENT µg/L	BIOLOŠKI UČINAK BIOACTIVITY
Mangan Manganese (Mn)	Membranski proteini masne globule Milk fat membrane proteins	22	Aktivator enzima za sintezu masnih kiselina i kolesterola Antioksidans Održavanje integriteta skeletomuskularnog sustava Terapija tumora Podržava normalnu reproduktivnu sposobnost Activator of enzyme for fatty acids and cholesterol synthesis Antioxidant Maintains skeletal muscular system integrity Tumor treatment Supports normal reproductive function
Kobalt Cobalt (Co)		0,6	Sastavni dio vit. B <sub>12</sub> Prevenција perniciozne anemije Podržava normalnu mišićnu funkciju Potiche stvaranje eritropoetina Vitamin B <sub>12</sub> constituent Prevention of pernicious anaemia Supports normal muscle function Stimulates production of erythropoietin
Jod Iodine (I)		43	Sastavni dio hormona štitnjače (tiroidni hormon) Odgovoran za normalan rast i razvoj Podržavanje metaboličkih procesa Hormone constituent (thyroid hormones) Responsible for normal growth and development Supports the metabolic processes
Selen Selenium (Se)		40-1270	Podržava imunološku funkciju organizma Održava normalnu funkciju štitnjače Antioksidans Spriječavanje neoplastičnih promjena Prevenција degenerativnih bolesti (mišićna distrofija) Usporavanje imunoloških bolesti (AIDS) Prevenција multiple skleroze, dijabetesa, artritisa Supports the immunology function of organism Maintains normal function of thyroid gland Antioxidant Prevents neoplastic changes Prevention of degenerative diseases (muscle dystrophy) Slow down the immune related diseases (AIDS) Prevention of multiple sclerosis, diabetes, arthritis

Preuredeno iz [http://classes.aces.uiuc.edu/AnSci308/Milkcompsynth/milkcomp\\_minerals.html](http://classes.aces.uiuc.edu/AnSci308/Milkcompsynth/milkcomp_minerals.html)

Adapted from [http://classes.aces.uiuc.edu/AnSci308/Milkcompsynth/milkcomp\\_minerals.html](http://classes.aces.uiuc.edu/AnSci308/Milkcompsynth/milkcomp_minerals.html)

Mliječna mast također, u manjoj količini, sadrži fitansku (3,7,11,15-tetrametilheksadekanska) i pristansku (2,6,10,14-tetrametilpentadekanska) kiselinu koje nastaju iz klorofila. Obje ove masne kiseline su agonisti aktiviranog receptora alfa, proliferatora peroksisoma (PPAR $\alpha$ , *engl.* peroxisome proliferator-activated receptor alfa) koji inhibira rast kemijski inducirano tumorske mliječne žlijezde štakora (Pighetti i sur., 2001.). Oleinska kiselina je dominantna jednostruko nezasićena masna kiselina u mlijeku i u prosjeku je zastupljena s 12,8 – 27,6 %, ovisno o hranidbi krava. Za oleinsku kiselinu se pretpostavlja da ima antiaterogena svojstva, snizujući koncentraciju LDL-kolesterola u krvi (Bonanome, 1999.; Cooper i sur., 2001.). Nadalje, višestruko nezasićene masne kiseline, linolna (C 18:2, *n*-6) i  $\alpha$ -linolenska (C 18:3, *n*-3) ubrajaju se u najzastupljenije esencijalne masne kiseline od svih nezasićenih masnih kiselina u mlijeku. Udio im varira od 1,5-2,0 % odnosno 0,5-0,7 %. Imaju brojne uloge u organizmu te njihov nedostatak dovodi do različitih promjena. Prema nekim istraživanjima linolna i linolenska kiselina umanjuju koncentraciju LDL-kolesterola u krvi (Sanders i sur., 1997.; Krajovicova-Kudlackova i sur., 2001.). Tvrdi se da  $\alpha$ -linolenska kiselina ima antikancerogenu ulogu. Navedene masne kiseline ishodišne su za sintezu eikozanoida, odnosno leukotriena, spojeva koji sudjeluju u procesu zgrušavanja krvi, regulaciji krvnog tlaka i srčanog rada, imunološkog odgovora organizma te su neophodni za normalno odvijanje brojnih drugih bioloških procesa. Već je duže poznato da dugolančane višestruko nezasićene masne kiseline, EPA i DHA imaju zaštitnu ulogu u organizmu smanjujući rizik nastanka koronarnih bolesti i moždanog udara te su utvrđeni pozitivni terapijski učinci pri poremećajima kao što je ateroskleroza, astma i disleksija (Nettleton, 1995.). Njihov udio u kravljem mlijeku je malen, ali ipak značajan.

Posljednjih desetak godina velika važnost se pripisuje geometrijskom izomeru i izomeru po položaju linolne kiseline, konjugiranoj linolnoj kiselini (CLA - *engl.* conjugated linoleic acid). Ona potječe od linolne ili  $\alpha$ - i  $\gamma$ -linolenske kiseline. Nastaje u buragu preživača u procesu izomerizacije djelovanjem pojedinih bakterijskih grupa. Također može nastati endogenom sintezom u mliječnoj žlijezdi iz *trans*-vaccenske masne kiseline (TVA - *engl.* *trans*-vaccenic acid) (Kolver i sur., 2002.). U konceptu funkcionalne hrane, uloga CLA se višestruko ispituje i tumači da je »konjugirana linolna kiselina jedina masna kiselina koja inhibira kancerogenezu u eksperimentalnim modelima provedenim na životinjama» (NRC, 1996.).

Tablica 6: Najzastupljenije biološki aktivne masne kiseline u mlijeku krava  
 Table 6: Most abundant bioactive fatty acids in cow's milk

NAZIV TERM	SISTEMSKO IME SYSTEMIC NAME	BROJ UGLJIKOVIH ATOMA; POLOŽAJ DVOSTRUKIH VEZA ILI GRANA NUMBER OF CARBON ATOMS; POSITION OF DOUBLE BONDS AND BRANCHES	BIOLOŠKI UČINAK BIOACTIVITY
Maslačna k. Butyric acid	Butanska Butanoic	4; 0	Inhibira rast neoplastičnih stanica Modulira ekspresiju onkogen Prevenira karcinom kolona i rektuma Inhibits neoplastic cell growth Modulates oncogene expression Prevents colon and rectum carcinoma
13-MTDA 13 .MTDA	13-metiltetradekanska 13-methyltetradecanoic	15:0; <i>iso</i>	Ubrzava apoptozu stanične linije tumora Accelerates apoptosis cell tumor lineage
Oleinska Oleic acid	Oktadekaenska; <i>n</i> -9 Octadecanoic; <i>n</i> -9	18:1; 9	Snizuje koncentraciju LDL-kolesterola u krvi Decreases LDL-cholesterol concentration in blood
Linolna Linoleic acid	Oktadekadienska; <i>n</i> -6 Octadecadienoic; <i>n</i> -6	18:2; 9,12	Snizuje koncentraciju LDL-kolesterola u krvi; ishodišna tvar za sintezu eikozanoida Decreases LDL-cholesterol concentration in blood Precursor for the eicosanoid synthesis
Konjugirana linolna (CLA) Conjugated linoleic (CLA)	<i>cis,trans</i> -oktadekadienska; <i>n</i> -7 <i>cis,trans</i> -oktadecadienoic; <i>n</i> -7	18:2; 9, 11	Inhibira kancerogenezu, antioksidativni učinak, sprječava aterosklerozu, potiče imunološke funkcije, potiče mineralizaciju kostiju, potiče redukciju tjelesne mase, sudjeluje u prevenciji razvoja dijabetesa i pozitivno utječe u terapiji dijabetesa tipa II Cancerogenesis inhibition, antioxidant effect, prevents atherosclerosis, enhances immune function and bone mineralisation, reduce body weight, prevents diabetes development and helps in therapeutic efficacy of Diabetes Type II
$\alpha$ -linolenska k. $\alpha$ -linolenic acid	Oktadekatrienska; <i>n</i> -9 Octadecatrienoic; <i>n</i> -9	18:3; 9,12,15	Umanjuje koncentraciju LDL-kolesterola u krvi, antikancerogena uloga, ishodišna tvar za sintezu eikozanoida Reduce concentration of LDL-cholesterol in blood, anticarcinogenic role, precursor for the eicosanoid synthesis

Tablica 7: Najzastupljenije biološki aktivne masne kiseline u mlijeku krava  
Table 7: Most abundant bioactive fatty acids in cow's milk

NAZIV TERM	SISTEMSKO IME SYSTEMIC NAME	BROJ UGLJIKOVIH ATOMA; POLOŽAJ DVOSTRUKIH VEZA ILI GRANA  NUMBER OF CARBON ATOMS; POSITION OF DOUBLE BONDS AND BRANCHES	BIOLOŠKI UČINAK BIOACTIVITY
Pristanska k. Pristanic acid	Tetrametilpentadekanska Tetramethylpentadecanoic	19; 2,6,10,14	Agonist PPAR $\alpha$ *; inhibira rast kemijski induciranog tumora mliječne žlijezde PPAR $\alpha$ agonist, inhibition of chemically induced mammary gland tumor
Fitanska k. Phytanic acid	Tetrametilheksadekanska Tetramethylhexadecanoic	20; 3,7,11,15	Agonist PPAR $\alpha$ *; inhibira rast kemijski induciranog tumora mliječne žlijezde PPAR $\alpha$ agonist, inhibition of chemically induced mammary gland tumor
Timnodonska k. (EPA) Timnodonic acid (EPA)	Eikozapentaenska; <i>n</i> -3 Eicosapentaenoic; <i>n</i> -3	20:5; 5,8,11,14,17	Smanjuje rizik nastanka koronarnih bolesti i moždanog udara Pomaže u suzbijanju ateroskleroze, astme i disleksije Reduces risk of coronary diseases and stroke Helps to combat atherosclerosis, asthma and dyslexia
Cervonska k. (DHA) Cervonic acid (DHA)	Dokozaheksaenska; <i>n</i> -3 Docosahexaenoic; <i>n</i> -3	22:6; 4,7,10,13, 16,19	Smanjuje rizik nastanka koronarnih bolesti i moždanog udara Pomaže u suzbijanju ateroskleroze, astme i disleksije Reduces risk of coronary diseases and stroke Helps to combat atherosclerosis, asthma and dyslexia

\* PPAR $\alpha$ - aktivirani receptor alfa-proliferator peroksisoma /peroxisome proliferator-activated receptor alfa

Utvrđeni su i brojni drugi pozitivni učinci CLA na ljudsko zdravlje: antioksidativni učinak, sprječavanje ateroskleroze, poticanje imunološke funkcije, poticanje mineralizacije kostiju, redukcija tjelesne mase, prevencija razvoja dijabetesa i pozitivni učinci u terapiji dijabetesa (MacDonald, 2000.). CLA je prisutna u mnogim namirnicama, a glavni izvori u prehrani ljudi su meso i mlijeko preživača (Chin i sur., 1992.; Fritsche i Steinhart, 1998.; McGuire i McGuire, 2000.).

Mliječna mast sadrži i vitamine topljive u mastima, retinol, tokoferol te  $\beta$ -karoten koji ne samo da štite mlijeko od oksidativne razgradnje, već su i biološki aktivne tvari. Poznato je da se  $\beta$ -karoten pod utjecajem enzima unutar crijevne mukoze prevodi u *trans*-retinal koji se zatim skladišti u jetri i drugim

organima u obliku dugolančanih estera (Oste i sur., 1997.). Pretpostavlja se da karotenoidi štite od malignih bolesti (Van Poppel, 1993.). Tokoferol ima zaštitnu ulogu, sprječava razvoj kardiovaskularnih bolesti (Meydani, 2000.), mutagene promjene i rak (Negri i sur., 1996.; Claycombe i Maydani, 2001.), a s obzirom da umanjuje oksidaciju kolesterola, umanjuje i citotoksičnost i aterosklerozu (Kumar i Singhal, 1991.).

### **Zaključak**

Da bi biološki aktivne tvari mogle djelovati u tijelu čovjeka ili životinja, moraju biti apsorbirane iz crijeva u aktivnom obliku, stoga su neophodna istraživanja koja dokazuju mogućnost njihove apsorpcije iz probavnog trakta, kao preduvjeta za očitovanje fiziološke aktivnosti. Suradnjom stručnjaka iz različitih područja biomedicinskih i biotehnoloških znanosti provode se istraživanja i *in vitro* i *in vivo* na animalnim modelima i ljudskoj populaciji, kako bi se utvrdilo da li je kravlje mlijeko prekursor biološki aktivnih tvari te je li potrebno za formiranje kvalitetnog obroka ili ga se bez posljedica može ukloniti iz prehrane. Bitno je također naglasiti da se kvaliteta sirovog mlijeka može poboljšati određenom strategijom hranidbe mliječnih krava i time povećati udio biološki aktivnih sastojaka u sirovom mlijeku, pa u tehnološkom smislu takvo mlijeko može biti izvrsna sirovina za preradu i plasman mliječnih proizvoda visoke kvalitete. Stoga mlijeko treba razmotriti kao cjelovitu i kompleksnu sirovinu koja sadrži aktivne tvari potencijalno djelotvorne u promociji dobrog zdravlja.

## **HEALTH BENEFIT OF BIOACTIVE SUBSTANCES IN COW'S MILK**

### **Summary**

*The very first and an essential food provided to offspring of all mammals is milk. The importance of milk and dairy products in human diet, as promoters of good health, is still investigated. Since milk's composition is rather complex, its constituents have been for many years on the priority list of research, with their positive and negative effects on human health. Milk is composed of various substances with bioactive properties and therefore milk was given an epithet of functional food. The high diversity in chemical structure enables milk constituents to support particular physiological functions of organism, and express curing effects which is scientifically proven. The scientists and researchers are still discussing possible influences*

*of particular bioactive components from cow's milk on human well being, and their assessments are very often controversial. In this paper the presently known bioactive substances in cow's milk and their potential implications on human health are reported, pointing the directions for further research, particularly related to increase of the most useful and the most effective milk components for the prevention of pathological processes and disease development.*

*Key words: milk, milk components, biological activity, health*

### **Literatura**

- ASHES, J. R., GELATIN, S. K., COOK, S. K., SCOTT, T. W. (1979): Assessing the biological effectiveness of protected lipid supplements for ruminants. *J. Am. Oil Chem. Soc.* 56, 552-557.
- BHATTACHARYA, A., SUN, D., RAHMAN, M., FERNANDES, G. (2006): Different ratios of eicosapentaenoic and docosahexaenoic omega-3 fatty acids in commercial fish oils differentially alter pro-inflammatory cytokines in peritoneal macrophages from C57BL/6 female mice. *J. Nutr. Biochem.* In press.
- BONANOME, A. (1999): Factors affecting LDL cholesterol reduction: unsaturated fatty acids. *Eur. Heart J. (Suppl.1)*, S24-S28.
- CHIN, S. F., LIU, W., STORKSON, J. M., HA, Y. L., PARIZA, M. W. (1992): Dietary sources of conjugated dienoic isomers of linoleic acid, a newly recognised class of anticarcinogens. *J. Food Compos. Anal.* 5, 185-197.
- CLAYCOMBE, K. J., MEYDANI, S. N. (2001): Vitamin E and genome stability. *Mutation Res.* 475, 37-44.
- COOPER, G. J. S., KEOGH, G. F., MULVEY, T. B., MCARDLE, B. H., MACGIBBON, A. K. H., POPPITT, S. D. (2001): A natural butterfat that elicits clinically significant lowering of total- and LDL-cholesterol when added to the diet of normal men: a novel route to decreasing cardiovascular risk in human populations? *Aust. J. Dairy Technol.* 56, 97-103.
- DANIEL, H., VOHWINKEL, M., REHNER, G. (1990): Effect of casein and  $\beta$ -casomorphin on gastrointestinal motility in rats. *J. Nutr.* 120, 252-257.
- DAVIDSON, G. P. (1996): Passive protection against diarrheal disease. *J. Ped. Gastroenter. Nutr.* 23, 207-212.
- FIAT, A. M., MIGLIORE-SAMOUR, D., JOLLES, P., DROUET, I., BAL DIT SOITIER, C., CAEN, J. (1993): Biologically active peptides from milk proteins with emphasis on two examples concerning antithrombotic and immunomodulating activities. *J. Dairy Sci.* 76, 301-310.
- FRITSCHKE, J., STEINHART, H. (1998): Amounts of conjugated linoleic acid (CLA) in German foods and evaluation of daily intake. *Z. Lebensm.-Unters.-Forsch.* 206, 77-82.

- HADŽIOSMANOVIĆ, M. (1994.): Idustrijski mliječni proizvodi: uvjeti kakvoće. *Hrvatski veterinarski vjesnik*. 22, 9-13.
- HURLEY, W. L. (2006): Lactation biology website.  
[http://classes.aces.uiuc.edu/AnSci308/Milkcompsynth/milkcomp\\_minerals.html](http://classes.aces.uiuc.edu/AnSci308/Milkcompsynth/milkcomp_minerals.html)
- JUDD, J. T., CLEVIDENCE, B. A., MUESING, R. A., WITTES, J., SUNKIN, M. E., PODCZASY, J. J. (1994): Dietary trans-fatty-acids-effects on plasma-lipids and lipoproteins of healthy-men and women. *Am. J. Clin. Nutr.* 59, 861-868.
- KITTS, D. D., YUAN, Y. V. (1992): Caseinophosphopeptides and calcium bioavailability. *Trends Food Sci. Tech.* 3, 31-35.
- KOLVER, E. S., DE VETH, M. J., ROCHE, J. R., CHAND, A. (2002): Enhancing ruminal concentrations of conjugated linoleic acid and trans vaccenic acid. *J. Dairy Sci.* 85, (Suppl. 1),183.
- KRAJOVICOVA-KUDLACKOVA, M., GINTER, E., NAGYOVA, A., KLVANOVA, J., PAUKOVA, V. (2001): Composition of consumed fat and blood lipids. *Biologia*. 56, 303-308.
- KRATZ, M., CULLEN, P., WAHRBURG, U. (2002): The impact of dietary mono- and poly-unsaturated fatty acids on risk factors for atherosclerosis in humans. *Eur. J. Lipid Sci. Technol.* 104, 300-311.
- KUMAR, N., SINGHAL, O. P. (1991): Cholesterol oxides and atherosclerosis: a review. *J. Sci. Food Agricult.* 55, 497-510.
- LAHOV, E., REGELSON, W. (1996): Antibacterial and immunostimulating casein-derived substances from milk: casecidin, isracidin peptides. *Food Chem. Toxicol.* 34, 131-45.
- MAUBOIS, J. L., LEONIL, J. (1989): Peptides du lait a activite biologique. *Lait* 69, 245-269.
- MacDONALD, H. B. (2000): Conjugated linoleic acid and disease prevention: a review of current knowledge: *J. Am. Coll. Nut.* 19, 1115-1185.
- McGUIRE, M. A., McGUIRE, M. K. (2000): Conjugated linoleic acid (CLA): A ruminant fatty acid with beneficial effects on human health. *Proc. Am. Soc. Anim. Sci.* 1999. <http://www.asas.org/jas/symposia/proceedings/0938.pdf>.
- McINTOSH, G. H., REGESTER, G. O., LE LEU, R. K., ROYLE, P. J., SMITHERS, G. W. (1995): Dairy proteins protect against dimethylhydrazine-induced intestinal cancers in rats. *J. Nutr.* 125, 809-816.
- MEISEL, H., SCHLIMME, E. (1990): Milk proteins: precursors of bioactive peptides. *Trends Food Sci. Tech.* 1, 42-43.
- MEISEL, H., SCHLIMME, E. (1994): Inhibitors of angiotensin I-converting enzyme derived from bovine casein (casokinins). In:  $\beta$ -Casomorphins and Related Peptides: Recent Development (V. Branil i H. Teschemacher, ed.) Weinheim, VCH, Germany.
- MEYDANI, M. (2000): Vitamin E and prevention of heart disease in high-risk patients. *Nutr. Rev.* 8, 278-281.
- MIGYLIORE-SAMOUR, D., FLOCH, F., JOLLES, P. (1989): Biologically active casein peptides implicated in immunomodulation. *J. Dairy Res.* 56, 357-362.



- MOLKENTIN, J. (2000): Occurrence and biochemical characteristics of natural bioactive substances in bovine milk lipids. *Br. J. Nutr.* 84, Suppl. S47-S53.
- NAKAMURA, Y., YAMAMOTO, N., KUMI, S., TAKANO, T. (1995): Antihypertensive effect of sour milk and peptides isolated from it that are inhibitors to angiotensin-I converting enzyme. *J. Dairy Sci.* 78, 1253-1257.
- NEGRI, E., LA VECCHIA, C., FRANCESCHI, S., D'AAVANZO, B., TALAMINI, R., PARPINEL, M., FERRARONI, M., FILIBERTI, R., FALCINI, F., CONTI, E., DECARLI, A. (1996): Intake of selected micronutrients and the risk of breast cancer. *Int. J. Canc.* 65, 140-144.
- NETTLETON, J. A. (1995): *Omega-3 Fatty Acids and Health*. Chapman and Hall. London.
- NRC (1996): *Carcinogens and Anticarcinogens in the Human Diet*. National Academy Press., Washington, DC.
- OSTE, R., JAGERSTADT, M., ANDERSON, I. (1997): Vitamins in milk and milk products. In: *Advanced dairy chemistry, Vol. 3: Lactose, Water, Salts and Vitamins* (P.F. Fox, ed.). Chapman and Hall, London. Pp. 347-402.
- PAKKANEN, R., AALTO, J. (1997): Growth factors and antimicrobial factors of bovine colostrum. *Inter. Dairy J.* 7, 285-297.
- PARODI, P. W. (2003): Anti-cancer agents in milk fat. *Aus. J. Dairy Technol.* 58, 114-11.
- PAROLI, E. (1988): Opioid peptides from food (the exorphins). *W. Rev. Nutr. Dietet.* 55, 58-97.
- PAYNE, K. D., DAVIDSON, P. M., OLIVER, S. P. (1990): Influence of bovine lactoferrin on the growth of *Listeria monocytogenes*. *J. Food Protec.* 53, 468-472.
- PIGHETTI, G. M., NOVOSAD, W., NICHOLSON, C., HITT, D. C., HANSENS, C., HOLLINGWORTH, A. B., LERNER, M. L., BRACKETT, D., LIGHTFOOT, S. A., GIMBLE, J. M. (2001): Therapeutic treatment of DMBA-induced mammary tumors with PPAR ligands: *Anticancer Res.* 21, 825-830.
- PRECHT D., MOLKENTIN, J. (1995): Trans fatty acids: Implications for health, analytical methods, incidence in edible fats and intake. *Nahrung.* 39, 343-374.
- RABIZADEH E., SHAKLAI, M., NUDELMAN, A., EISENBACH, L., REPHAELI, A. (1993): Rapid alteration of c-myc and c-jun expression in leukemic cells induced to differentiate by butyric acid prodrug. *FEBS Letters* 328, 225-229.
- RAVNSKOV, U. (1998): The questionable role of saturated and polyunsaturated fatty acids in cardiovascular disease. *J. Clin. Epid.* 51, 443-460.
- REGESTER, G. O., MCINTOSH, G. H., LEE, V. W. K., SMITHERS, G. W. (1996): Whey proteins as nutritional and functional food ingredients. *Food Australia*, 48, 123-126.
- REITER, B. (1985): The biological significance and exploitation of non-immunoglobulin protective proteins in milk: Lysozyme, Lactoferrin, Lactoperoxidase and Xanthineoxidase. *Bull. Inter. Dairy. Federation.* 190, 1-35.

- REYNOLDS, E. C. (1994): Anticarcinogenic casein-phosphopeptide. 24<sup>th</sup> International Dairy Congress, Melbourne, Australia, 18-22 September, 1994.
- DE ROOS, N. M., SCHOUTEN, E. G., KATAN, M. B. (2003): Trans fatty acids, HDL-cholesterol, and cardiovascular disease. Effects of dietary changes on vascular reactivity. *Eur. J. Med. Res.* 8, 355-357.
- SANDERS, T. A. B., OAKLEY, F. R., MILLER, G. J., MITROPOULOS, K. A., CROOK, D., OLIVER, M. F. (1997): Influence of n-6 versus n-3 polyunsaturated fatty acids in diets low in saturated fatty acids on plasma lipoproteins and haemostatic factors. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 17, 3449-3460.
- SAITO, H., MIYAKAWA, H., SHIMAMURA, S., TOMITA, M. (1991): Potent bactericidal activity of bovine lactoferrin hydrolysate produced by heat treatment at acidic pH. *J. Dairy Sci.* 74, 3724-3730.
- SATO, R., NOGUCHI, T., NAITO, H. (1986): Casein phosphopeptide enhances calcium absorption from the ligated segment of rat small intestine. *J. Nutr. Sci. Vit.* 32, 67-76.
- SHAH, N. P. (2000): Effect of milk-derived bioactives: an overview. *Br. J. Nutrition* 84, S3-S10.
- SUZUKI, T., YAMAUCHI, K., TOMITA, M., KIYASAWA, I., OKONGI, S. (1989): Collaborative bacteriostatic activity of bovine lactoferrin with lysozyme against *E. coli* 0111. *Agr. Biolog. Chem.* 53, 1705-1706.
- TIPTON, K. D., TABATH, E. A., CREE, M. G., WOLF, S. E., SANFORD, A. P., WOLFE, R. R. (2004): Ingestion of Casein and Whey Proteins Result in Muscle Anabolism after Resistance Exercise. *Med. Sci. Sports Exerc.* 36, 2073-2081.
- TRATNIK, LJ. (1998.): Mlijeko – tehnologija, biokemija i mikrobiologija. Hrvatska mljekarska udruga. Zagreb.
- VAN DER MEER, R., LAPRE, J. L. (1991): Calcium and colon cancer. *Bull. Inter. Dairy Federation.* 255, 55-59.
- VAN POPPEL, G. (1993): Carotenoids and cancer: an update with emphasis on human intervention studies. *Eur. J. Canc.* 29, 1335-1344.
- VILJOEN, M. (1995): Lactoferrin: a general review: *Haematologica.* 80, 252-267.
- WONG, C. W., WATSON, D. L. (1995): Immunomodulatory effects of dietary whey proteins in mice. *J. Dairy Res.* 62, 359-368.
- YANG, Z., LIU, S., 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. Res.* 60, 505-509.
- YEN, S. S., QUIGLEY, M. E., REID, R. L., ROPERT, J. F., CATEL, N. S. (1985): Neuroendocrinology of opioid peptides and their role in the control of gonadotrophin and prolactin secretion. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 152, 485-493.

YUAN, Y. V., KITTS, D. D. (1991): Confirmation of calcium absorption and femoral utilization in spontaneously hypertensive rats fed casein phosphopeptide diets. *Nutrition Res.* 11, 1257-1272.

**Adresa autora - Author address:**

Mr. sc. Terezija Silvija Marenjak, dr. vet. med.  
Doc. dr. sc. Nina Poljičak-Milas, dr. vet. med.  
Zavod za patološku fiziologiju  
Veterinarski fakultet Sveučilišta u Zagrebu  
Heinzelova 55, pp 466, Zagreb

Doc. dr. sc. Ivančica Delaš  
Zavod za kemiju i biokemiju  
Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu  
Šalata 3, Zagreb

**Pristiglo – Received:** 03. 04. 2006.

**Prihvaćeno – Accepted:** 26. 05. 2006.