

"Orientarsi nella scelta delle proteine del siero del latte"

Dott. Gianluca Salvadori

Responsabile della Qualità LB LYOpharm

Il siero di latte è un sotto prodotto del latte, recuperato a livello industriale dopo la cagliata del formaggio; contiene lattosio, sali minerali, una frazione lipidica e una discreta quantità di proteine, ricche peraltro di aminoacidi ramificati.

Le Proteine di siero del latte (WHEY PROTEINS), in generale, rappresentano il 20% delle proteine totali del latte, sono ricche in aminoacidi essenziali, peptidi funzionali, antiossidanti e immunoglobuline. Sono oggetto di crescente interesse da parte del mondo scientifico e tecnologico-industriale, grazie a studi e evidenze cliniche che ne documentano un ruolo importante in termini di beneficio clinico-dietetico. Nel latte si trovano, inoltre, le caseine che costituiscono il restante 80% proteico totale; disperse in soluzione sotto forma di micelle formate a loro volta da sub-micelle, sono costituite dall'associazione idrofobica dei quattro tipi di caseina del latte.

Per quanto riguarda la composizione aminoacidica, le caseine sono ricche di prolina e di aminoacidi fosforilati, come la serina, ma risultano carenti in solforati. Per questo il loro score di Valore Biologico risulta discretamente elevato (85/90), ma comunque più basso di quello di riferimento OMS dell'albumine d'uovo (100), e nettamente inferiore rispetto a quello delle siero proteine, che a seconda del loro grado di purificazione, può raggiungere uno score di 130, come nel caso di specifiche proteine liofilizzate purificate, non idrolizzate.

Le siero proteine comprendono principalmente le β -lattoglobuline e le α -lattoalbumine, e in frazione minore albumina, lattoferrina, immunoglobuline, glicomacropetide, lisozima e lattoperossidasi.

Dal punto di vista dello spettro aminoacidico, differiscono dalle caseine essendo più ricche di aminoacidi solforati come la cisteina e presentando notevoli quantità di triptofano, soprattutto le α -lattoalbumine.

Le caseine, a causa della loro struttura e della loro natura micellare, sono più difficili da digerire. Per questo motivo sono considerate proteine a lento assorbimento, mentre è stato rilevato che le siero proteine garantiscono un innalzamento del livello aminoacidico sanguigno più veloce e più intenso favorendo però una sintesi proteica del 68%, rispetto al 31% delle caseine. Le WHEY PROTEINS sono quindi più digeribili e vengono assimilate più velocemente rispetto ai caseinati, i quali sembra possano appesantire il rene.

Le proteine del siero inoltre stimolano l'innalzamento dei livelli di insulina. Questo è un fattore positivo dal lato sportivo ad esempio, in quanto tale ormone, legandosi alla superficie delle cellule muscolari, permette di facilitare l'ingresso del glucosio nei muscoli, tramite la attivazione di specifiche proteine trasportatrici, le GLUT 4. In questo modo si vanno ad integrare più velocemente le scorte di glicogeno consumate durante un allenamento intenso.

Riassumendo:

- Le **caseine** sono proteine a lento assorbimento, che permettono di ridurre il catabolismo proteico, ma presentano assimilazione lenta e graduale, un marcato retrogusto di latte e un VB inferiore a quello dell'albumine d'uovo di riferimento.
- Le **siero proteine** d'altro canto sono ad assorbimento veloce e permettono una maggiore e più rapida assimilazione e digeribilità rispetto alle caseine, presentando inoltre un VB molto elevato. Particolari tecniche di purificazione presenti attualmente a livello industriale ne garantiscono inoltre l'assenza di sapore e odore.

RUOLO DELLE SIEROPROTEINE NELLA SARCOPENIA

Il muscolo scheletrico è un organo fondamentale per la locomozione, performance fisica e nel metabolismo energetico; è importante preservare la massa muscolare, la quale viene progressivamente persa fisiologicamente con l'invecchiamento.

Il contenuto proteico considerato nelle normali diete contribuisce proprio al mantenimento della massa muscolare, riducendo l'insorgenza della sarcopenia, definita come perdita di massa, funzione e performance muscolare correlata all'età.

A tale scopo, la qualità delle proteine assunte è molto importante: la digeribilità, il contenuto di aminoacidi essenziali (in particolare di leucina) e ramificati rendono le WHEY PROTEINS il maggiore stimolo per la sintesi proteica rispetto ad altre proteine, come ad esempio la caseina o la soia (Lancha, Zanella et al. 2017).

Anche il danno muscolare indotto dall'esercizio fisico, così come i markers infiammatori risultano migliorati con l'assunzione di WHEY PROTEINS (Morton, Kayani et al. 2009; Freidenreich and Volek 2012). L'isoleucina contenuta in esse aumenta poi l'espressione di membrana del GLUT4, principale trasportatore del glucosio nel muscolo scheletrico, migliorando quindi la sensibilità insulinica (Morato, Lollo et al. 2013). Le proprietà funzionali del muscolo come contrattilità, estensibilità, elasticità e eccitabilità sono recuperate meglio dopo un insulto se la dieta viene addizionata con WHEY PROTEIN anziché caseina (Martin, Ratel et al. 2013). Il più alto contenuto di leucina ed il più rapido assorbimento delle sieroproteine stimola infine maggiormente la formazione di massa magra in soggetti sottoposti ad esercizio di resistenza rispetto alle proteine della soia (Volek, Volk et al. 2013).

Le WHEY PROTEIN svolgono inoltre una funzione protettiva sulla sarcopenia, fattori di rischio della quale sono l'età, la malnutrizione, l'inattività fisica e patologie croniche. Gli aminoacidi essenziali, e fra questi in particolare la leucina, svolgono il ruolo di potente stimolo anabolico sulla sintesi proteica muscolare. Le WHEY PROTEIN, grazie appunto ad un rapido assorbimento e al contenuto di leucina, sono più efficaci della caseina in tal senso (Beasley, Shikany et al. 2013).

WHEY PROTEINS CONTRO STRESS OSSIDATIVO

Lo stress ossidativo è una condizione patologica causata dalla rottura dell'equilibrio fisiologico fra la produzione e l'eliminazione, da parte dei sistemi di difesa antiossidanti, di specie chimiche ossidanti.

Lo stress ossidativo è una caratteristica che accomuna patologie di svariata natura: fibrosi cistica, polmonite, diabete, cancro, aterosclerosi, cardiopatia ischemica e malattie neurodegenerative (Essick and Sam 2010).

Gli oligosaccaridi contenuti nelle WHEY PROTEINS, ricchi in cistina, cisteina e gammaglutamil-cisteina sono i principali precursori del glutatione, antiossidante cellulare che ha potere immunomodulante, antiossidante e detossificante nei confronti dei carcinogeni. Attraverso l'aumento del glutatione intracellulare si combatte l'effetto degli agenti stressanti, modulando la produzione delle citochine pro-infiammatorie (Hill, Rho et al. 2013); si può inoltre riscontrare un ruolo protettivo sui neuroni affetti da patologie neurodegenerative (Ross, Gray et al. 2012) e anche sulle cellule tumorali *in vitro* attraverso la formazione dei ROS (reactive oxygen species), che riducono lo stress ossidativo (Piccolomini, Iskandar et al. 2012).

Lo stress ossidativo viene fronteggiato dall'utilizzo delle sieroproteine non solo attraverso l'induzione del glutatione, ma anche attraverso altri meccanismi:

- l'induzione dei livelli di HSP70 e HSP90, proteine in grado di proteggere i tessuti dallo stress ossidativo (de Moura, Lollo et al. 2013)
- l'induzione di fattori di crescita vascolare (VEGF) (Moura, Lollo et al. 2014)
- la capacità ferro chelante, che migliora il danno cellulare specie se mediato dai ROS (Park, Gleib et al. 2007; Kim, Paik et al. 2013)
- l'attività di rimozione dei radicali liberi (Kerasioti, Stagos et al. 2014)

RUOLO NEL CONTROLLO DELL'OBESITÀ E DEL DIABETE

Il diabete è un problema di salute pubblica di notevole impatto, considerando le complicanze che da esso ne derivano, come retinopatia, angiopatia, ipossia, neuropatie e difficoltà nella guarigione delle ferite, con la formazione di ulcere che portano di sovente ad amputazioni.

Molti danni causati dal diabete sono dovuti al fatto che questa patologia induce l'aumento della quantità di radicali liberi nell'organismo.

Queste sostanze sono molto dannose: rendono più rapido l'invecchiamento dei tessuti, alterando tutte le strutture cellulari.

Diverse ricerche sottolineano ancora una volta la relazione tra diabete e radicali liberi. Lo stress ossidativo, considerato come la quantità di radicali liberi presenti nell'organismo, sembra essere più alto del normale nei soggetti diabetici. Inoltre, valori più elevati si registrano nei soggetti che hanno sviluppato una complicanza; ciò suggerisce che sia proprio lo stress ossidativo una delle cause delle complicanze diabetiche.

Tuttavia, è ancora da valutare se un trattamento a base di antiossidanti sia in grado di prevenire le complicanze legate alla patologia.

Il meccanismo specifico delle proteine di siero di latte è quello di aumentare i livelli di glutatione, che rappresenta la principale difesa antiossidante dell'organismo. La caratteristica più importante è quella di essere molto ricche in cisteina, precursore del glutatione, e perciò potenzialmente in grado di aumentare le difese antiossidanti dell'organismo maggiormente rispetto ad altre fonti proteiche.

L'assunzione di proteine di siero del latte, oltre a risultare efficace nel ridurre il glucosio plasmatico nei soggetti sani, ha evidenziato un miglioramento della tolleranza al glucosio nei soggetti diabetici, oltre alla riduzione del peso corporeo con mantenimento della massa magra. Secondo altri autori, con una preservazione della massa magra ed un effetto sulla termogenesi, le WHEY PROTEINS potrebbero contribuire favorevolmente alla riduzione di complicanze legate al rischio cardiovascolare (Pal and Radavelli-Bagatini 2013).

Rispetto ad altre proteine, le proteine del siero di latte assunte prima di un pasto libero hanno una maggiore efficacia nel controllo dell'appetito e dei parametri antropometrici di soggetti obesi (Tahavorgar, Vafa et al. 2014).

Il consumo di WHEY PROTEINS prima del pasto migliora il picco glicemico post prandiale sia attraverso meccanismi insulino-mediati e non (Akhavan, Luhovyy et al. 2014): i possibili meccanismi sono un effetto sulla lipolisi e lipogenesi, sull'appetito e una riduzione dell'assorbimento dei grassi (Douglas, Reynolds et al. 2011). Questi effetti sulla lipogenesi epatica si riscontrerebbero anche per brevi periodi di assunzione (Freudenberg, Petzke et al. 2013).

Oltre allo stimolo della sintesi proteica, le WHEY PROTEIN sono insulino-sensibilizzanti attraverso un'azione diretta, mediata soprattutto dalla ricchezza in amminoacidi ramificati (Mortensen, Holmer-Jensen et al. 2012; Salehi, Gunnerud et al. 2012) ed indiretta, parzialmente mediata dalle incretine (Graf, Egert et al. 2011).

L'azione anoressizzante di contro è legata al rilascio di colecistochinina (CCK), PYY e GIP leptina e GLP-1 e alla diminuzione dell'ormone anoressizzante grelina. Inoltre i peptidi bioattivi generati dalle WHEY PROTEIN sono inibitori endogeni della dipeptidil -petidasi-4 (DPP-4) nell'intestino prossimale, prevenendo la degradazione delle incretine stesse (inibitori delle DPP4 sono stati infatti identificati nei lisati delle proteine di siero di latte) (Bjornshave and Hermansen 2014).

Un contributo sul controllo della sensibilità insulinica e sul rischio di diabete è svolto anche da oligoelementi (calcio, potassio, magnesio, acidi grassi polinsaturi, zuccheri a basso indice glicemico) (Comerford and Pasin 2016), alcuni contenuti naturalmente nel siero.

La lattoferrina e le immunoglobuline del siero di latte, attraverso effetti di diminuzione dell'infiammazione a basso grado, neutralizzazione dei batteri del tratto intestinale e riduzione della permeabilità della mucosa intestinale, possono fornire un contributo antiobesogenico legato alla riduzione della flogosi del grasso viscerale (Brimelow, West et al. 2017).

Unitamente a quanto precedentemente esposto, (riduzione della pressione arteriosa, flogosi sistemica e stress ossidativo), questi meccanismi complessivamente hanno effetti benefici sulla salute dell'individuo (Sousa, Lira et al. 2012; Jakubowicz and Froy 2013).

In particolare le WHEY PROTEIN ProLYOtin® sono state oggetto di uno studio relativo al loro possibile effetto favorevole sullo stress ossidativo, composizione corporea e metabolismo glucidico in soggetti diabetici in sovrappeso (Flaim, Kob, Di Pierro, Herrmann, Lucchin 2017), ottenendo risultati positivi sia per quanto concerne la palatabilità, sia per l'incremento di OS markers (GPX e acido urico) nei soggetti DM2 partecipanti.

Oltre a quanto sopra descritto, le WHEY PROTEINS sono infine utili anche nella gestione delle ferite diabetiche (Badr, Ebaid et al. 2012).

ALTRI RUOLI

- Ruolo ANTIOSSIDANTE E ANTIINFIAMMATORIO
- IMMUNOMODULANTE
- Ruolo PREBIOTICO
- Ruolo CARDIOPROTETTIVO e IPOTENSIVO
- Nella FENILCHETONURIA, il glicomacropetide, essendo un componente delle WHEY PROTEIN privo di fenilalanina, può essere usato nella dieta, migliorando l'infiammazione sistemica, le complicanze come l'osteopenia, la sazietà e la compliance del paziente (van Calcar and Ney 2012; Strisciuglio and Concolino 2014).
- RUOLO PROTETTIVO sui danni cutanei dell'esposizione solare (Kimura, Sumiyoshi et al. 2014), così come nell'osteoporosi all'attività della proliferazione osteoblastica (Xu 2009).
- MIGLIORAMENTO delle infezioni del cavo orale (Loesche and Grossman 2001).

Le WHEY PROTEINS inoltre, come supplemento ad una dieta bilanciata, hanno dimostrato numerosi effetti benefici sull'invecchiamento neurocognitivo (Camfield, Owen et al. 2011).

I glicosaminoglicani contenuti delle sieroproteine del latte infine hanno ruolo nella coagulazione, riparazione delle ferite e nell'immunomodulazione (Frey, Schroeder et al. 2013).

Sono fondamentali nella guarigione delle ferite sistemiche (Voigt and Driver 2012) e a livello del tratto gastrointestinale (Riehl, Foster et al. 2012) e, migliorando l'infiammazione sistemica, sono adiuvanti nella terapia della psoriasi (Prussick, Prussick et al. 2013).

APPLICAZIONI INDUSTRIALI

A livello industriale esistono diverse tecnologie che permettono la purificazione delle WHEY PROTEIN, addirittura fino al 95%, garantendo la rimozione di lipidi, caseinati e lattosio, senza alterare la struttura tridimensionale delle proteine stesse e preservandone così la totale biodisponibilità.

È bene tuttavia considerare che trattamenti termici ripetuti (compresi tra 68 – 80°C) sono responsabili di una forte diminuzione della digeribilità delle proteine di siero di latte, causandone la denaturazione; a tal proposito, la liofilizzazione può sicuramente essere una tecnologia utile per conservare intatte le qualità nutrizionali delle WHEY PROTEINS, consentendo inoltre di non utilizzare additivi né conservanti chimici nel prodotto finito.

Di seguito i trattamenti utilizzati allo scopo di raggiungere risultati ottimali nella produzione delle proteine di siero del latte, e industrialmente riconosciuti come plus tecnologici:

CROMATOGRAFIA INDUSTRIALE / SEPARAZIONE

La temperatura massima raggiunta durante la purificazione non supera i 56°C, evitando così la degradazione delle molecole più sensibili. Viene inoltre garantita l'eliminazione delle lipoproteine, spesso all'origine del gusto caratteristico delle WHEY PROTEINS e del loro odore sgradevole. Questa tecnica non altera né la

struttura molecolare né la qualità nutrizionale delle proteine.

Vengono eliminate tutte le frazioni che presentano scarso interesse nutrizionale, quali lipoproteine, caseina residua e molecole ad alto peso molecolare.

FILTRAZIONE STERILIZZANTE A FREDDO

Per evitare tecnologie che richiedono riscaldamento, come ad esempio la pastorizzazione, è possibile effettuare una sterilizzazione aggiuntiva a freddo, a temperature comprese tra 8 e 10 °C, su membrane filtranti in ceramica con una porosità di 0.2 µM.

LIOFILIZZAZIONE

La liofilizzazione è un processo che consente di eliminare l'acqua da un prodotto liquido o solido, sotto vuoto, senza raggiungere temperature elevate che possano inficiarne le proprietà nutrizionali.

La tecnologia si basa su tre fasi

1. Congelamento: le differenti soluzioni vengono congelate tra -30°C e -50°C in funzione dei prodotti; l'acqua si trasforma in ghiaccio.
2. Sublimazione: la camera del liofilizzatore viene messa sotto vuoto e il prodotto congelato viene progressivamente riscaldato. Il vapore acqueo prodotto si fissa sotto forma di ghiaccio su di un condensatore a -60°C.
3. Essiccazione secondaria: permette di estrarre per desorbimento le molecole d'acqua rimanenti intrappolate nel prodotto già essiccato dalla sublimazione (T massima +50°C).

La liofilizzazione presenta numerosi aspetti interessanti:

- ✓ Alla fine del ciclo il prodotto contiene tra 1 e 5 % d'umidità, e AW di 0,03-0,12, tassi estremamente bassi in confronto alle altre tecniche di disidratazione. Ciò impedisce ai batteri ed alle muffe di svilupparsi e agli enzimi di scatenare reazioni chimiche in grado di deteriorare il prodotto.
- ✓ I prodotti liofilizzati si conservano più a lungo (fino a 5 anni), senza aggiunta di conservanti
- ✓ Nessuna alterazione organolettica né nutrizionale del prodotto originario
- ✓ Nessuna modificazione strutturale delle molecole, nessuna alterazione delle vitamine e delle molecole sensibili al calore tenuto conto del basso riscaldamento (+ 50°C max).

La purificazione mediante separazione e ultrafiltrazione consentono di ottenere un prodotto a base di WHEY PROTEINS native pure, ad alto Valore Biologico e con uno spettro amminoacidico completo, senza grassi, con un basso tenore in lattosio, e di gusto neutro, palatabile (Flaim, Kob, Di Pierro, Herrmann, Lucchin 2017). La liofilizzazione inoltre garantisce lunga shelf-life senza l'aggiunta di conservanti, mantenendo intatte le proprietà organolettiche e nutrizionali della proteina di siero di latte.

In conclusione, nell'ottica di orientarsi nella scelta delle proteine di siero del latte, si può affermare che gli isolati liofilizzati trattati con le metodologie sopraelencate possono garantire un interessante supporto in ambito clinico e dietetico.

BIBLIOGRAFIA

Akhavan, T., B. L. Luhovyy, et al. (2014). "Mechanism of action of pre-meal consumption of whey protein on glycemic control in young adults." J Nutr Biochem **25**(1): 36-43.

Badr, G., H. Ebaid, et al. (2012). "Modulation of immune cell proliferation and chemotaxis towards CC chemokine ligand (CCL)-21 and CXC chemokine ligand (CXCL)-12 in undenatured whey protein-treated mice." J Nutr Biochem **23**(12): 1640-6.

Beasley, J. M., J. M. Shikany, et al. (2013). "The role of dietary protein intake in the prevention of sarcopenia of aging." Nutr Clin Pract **28**(6): 684-90.

Bjornshave, A. and K. Hermansen (2014). "Effects of dairy protein and fat on the metabolic syndrome and type 2 diabetes." Rev Diabet Stud **11**(2): 153-66.

Brimelow, R. E., N. P. West, et al. (2017). "A role for whey-derived lactoferrin and immunoglobulins in the attenuation of obesity-related inflammation and disease." Crit Rev Food Sci Nutr **57**(8): 1593-1602.

Camfield, D. A., L. Owen, et al. (2011). "Dairy constituents and neurocognitive health in ageing." Br J Nutr **106**(2): 159-74.

de Moura, C. S., P. C. Lollo, et al. (2013). "Whey protein hydrolysate enhances the exercise-induced heat shock protein (HSP70) response in rats." Food Chem **136**(3-4): 1350-7.

Douglas, A., C. K. Reynolds, et al. (2011). "Associations between dairy consumption and body weight: a review of the evidence and underlying mechanisms." Nutr Res Rev **24**(1): 72-95.

Essick, E. E. and F. Sam (2010). "Oxidative stress and autophagy in cardiac disease, neurological disorders, aging and cancer." Oxid Med Cell Longev **3**(3): 168-77.

Freidenreich, D. J. and J. S. Volek (2012). "Immune responses to resistance exercise." Exerc Immunol Rev **18**: 8-41.

Freudenberg, A., K. J. Petzke, et al. (2013). "Dietary L-leucine and L-alanine supplementation have similar acute effects in the prevention of high-fat diet-induced obesity." Amino Acids **44**(2): 519-28.

Frey, H., N. Schroeder, et al. (2013). "Biological interplay between proteoglycans and their innate immune receptors in inflammation." FEBS J **280**(10): 2165-79.

Graf, S., S. Egert, et al. (2011). "Effects of whey protein supplements on metabolism: evidence from human intervention studies." Curr Opin Clin Nutr Metab Care **14**(6): 569-80.

Hill, Rho et Al. (2013). "Human milk hyaluronan enhances innate defense of the intestinal epithelium." J Biol Chem **288** (40) :29090-104.

Jakubowicz, D. and O. Froy (2013). "Biochemical and metabolic mechanisms by which dietary whey protein may combat obesity and Type 2 diabetes." J Nutr Biochem **24**(1): 1-5.

Kerasioti, E., D. Stagos, et al. (2014). "Antioxidant effects of whey protein on muscle C2C12 cells." Food Chem **155**: 271-8.

Kim, J., H. D. Paik, et al. (2013). "Whey protein inhibits iron overload-induced oxidative stress in rats." J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo) **59**(3): 198-205.

Kimura, Y., M. Sumiyoshi, et al. (2014). "Whey peptides prevent chronic ultraviolet B radiation-induced skin aging in melanin-possessing male hairless mice." J Nutr **144**(1): 27-32.

Kirn, D. R., A. Koochek, et al. (2015). "The Vitality, Independence, and Vigor in the Elderly 2 Study (VIVE2): Design and methods." Contemp Clin Trials **43**: 164-71.

Lancha, A. H., Jr., R. Zanella, Jr., et al. (2017). "Dietary protein supplementation in the elderly for limiting muscle mass loss." Amino Acids **49**(1): 33-47.

Loesche, W. J. and N. S. Grossman (2001). "Periodontal disease as a specific, albeit chronic, infection: diagnosis and treatment." Clin Microbiol Rev **14**(4): 727-52, table of contents.

Martin, V., S. Ratel, et al. (2013). "Whey proteins are more efficient than casein in the recovery of muscle functional properties following a casting induced muscle atrophy." PLoS One **8**(9): e75408.

Morato, P. N., P. C. Lollo, et al. (2013). "A dipeptide and an amino acid present in whey protein hydrolysate increase translocation of GLUT-4 to the plasma membrane in Wistar rats." Food Chem **139**(1-4): 853-9.

Mortensen, L. S., J. Holmer-Jensen, et al. (2012). "Effects of different fractions of whey protein on postprandial lipid and hormone responses in type 2 diabetes." Eur J Clin Nutr **66**(7): 799-805.

Morton, J. P., A. C. Kayani, et al. (2009). "The exercise-induced stress response of skeletal muscle, with specific emphasis on humans." Sports Med **39**(8): 643-62.

Moura, C. S., P. C. Lollo, et al. (2014). "Whey protein hydrolysate enhances HSP90 but does not alter HSP60 and HSP25 in skeletal muscle of rats." PLoS One **9**(1): e83437.

Pal, S. and S. Radavelli-Bagatini (2013). "The effects of whey protein on cardiometabolic risk factors." Obes Rev **14**(4): 324-43.

Park, E., M. Gleib, et al. (2007). "Blood mononucleocytes are sensitive to the DNA damaging effects of iron overload--in vitro and ex vivo results with human and rat cells." Mutat Res **619**(1-2): 59-67.

Pasin, G. and K. B. Comerford (2015). "Dairy foods and dairy proteins in the management of type 2 diabetes: a systematic review of the clinical evidence." Adv Nutr **6**(3): 245-59.

Piccolomini, A. F., M. M. Iskandar, et al. (2012). "High hydrostatic pressure pre-treatment of whey proteins enhances whey protein hydrolysate inhibition of oxidative stress and IL-8 secretion in intestinal epithelial cells." Food Nutr Res **56**.

Prussick, R., L. Prussick, et al. (2013). "Psoriasis Improvement in Patients Using Glutathione-enhancing, Nondenatured Whey Protein Isolate: A Pilot Study." J Clin Aesthet Dermatol **6**(10): 23-6.

Riehl, T. E., L. Foster, et al. (2012). "Hyaluronic acid is radioprotective in the intestine through a TLR4 and COX-2-mediated mechanism." Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol **302**(3): G309-16.

Rondanelli, M., C. Klersy, et al. (2016). "Whey protein, amino acids, and vitamin D supplementation with physical activity increases fat-free mass and strength, functionality, and quality of life and decreases inflammation in sarcopenic elderly." Am J Clin Nutr **103**(3): 830-40.

Ross, E. K., J. J. Gray, et al. (2012). "Immunocal(R) and preservation of glutathione as a novel neuroprotective strategy for degenerative disorders of the nervous system." Recent Pat CNS Drug Discov **7**(3): 230-5.

Salehi, A., U. Gunnerud, et al. (2012). "The insulinogenic effect of whey protein is partially mediated by a direct effect of amino acids and GIP on beta-cells." Nutr Metab (Lond) **9**(1): 48.

Sousa, G. T., F. S. Lira, et al. (2012). "Dietary whey protein lessens several risk factors for metabolic diseases: a review." Lipids Health Dis **11**: 67.

Strisciuglio, P. and D. Concolino (2014). "New Strategies for the Treatment of Phenylketonuria (PKU)." Metabolites **4**(4): 1007-17.

Tahavorgar, A., M. Vafa, et al. (2014). "Whey protein preloads are more beneficial than soy protein preloads in regulating appetite, calorie intake, anthropometry, and body composition of overweight and obese men." Nutr Res **34**(10): 856-61.

van Calcar, S. C. and D. M. Ney (2012). "Food products made with glycomacropeptide, a low-phenylalanine whey protein, provide a new alternative to amino Acid-based medical foods for nutrition management of phenylketonuria." J Acad Nutr Diet **112**(8): 1201-10.

Voigt, J. and V. R. Driver (2012). "Hyaluronic acid derivatives and their healing effect on burns, epithelial surgical wounds, and chronic wounds: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials." Wound Repair Regen **20**(3): 317-31.

Volek, J. S., B. M. Volk, et al. (2013). "Whey protein supplementation during resistance training augments lean body mass." J Am Coll Nutr **32**(2): 122-35.

Xu, R. (2009). "Effect of whey protein on the proliferation and differentiation of osteoblasts." J Dairy Sci **92**(7): 3014-8.