

Milch und Milchprodukte

Evolution, Gesundheit und Bioanalytik



Author: **Dr. Martin Kussmann**^{1,2}

¹Kompetenzzentrum für Ernährung, Freising, Germany

²Kussmann Biotech GmbH, Nordkirchen, Germany

Milch hat sich gemeinsam mit Säugetieren und Menschen entwickelt, um deren Nachkommen zu ernähren. Sie ist ein wesentlicher Bestandteil der Säuglingsernährung und stellt die einzige Nahrungsquelle für Neugeborene und Säuglinge dar^[1]. Die Zusammensetzung der Muttermilch ändert sich je nach den Ernährungsbedürfnissen des Säuglings von der Geburt bis zum Kindesalter und liefert in der Zeit nach der Geburt eine optimierte Nährstoffzusammensetzung^[1].

Bis vor kurzem wurde die Untersuchung des Stillens hauptsächlich aus der Perspektive der öffentlichen Gesundheit konzipiert. Nun nähert man sich dem Thema auch von einem evolutionären Standpunkt aus^[2]. Diese Perspektive geht davon aus, dass ein Säugling so viel wie möglich gestillt werden sollte, um seine Überlebenschancen zu maximieren, während eine Mutter ihre aktuellen Stoffwechsellinvestitionen in die Milchproduktion mit ihren potenziellen Investitionen in zukünftige Nachkommen in Einklang bringen sollte^[2]. Beispielsweise legt die Evolutionstheorie nahe, dass Mütter mehr in die Ernährung ihrer Söhne investieren sollten, da ein erfolgreicher Sohn viel mehr Nachkommen hervorbringen kann als eine Tochter. Mehrere neuere Studien stützen diese Ansicht, indem sie deutliche Unter-

schiede in der von männlichen und weiblichen Babys konsumierten Muttermilch feststellen. Beim Menschen erhalten männliche im Vergleich zu weiblichen Babys beispielsweise Milch, die wesentlich mehr Fett und Eiweiß enthält^[3].

Ein zweiter Wandel in der Erforschung des Stillens beim Menschen nutzt neue analytische Techniken, um traditionelle Fragen zu beantworten – etwa den Vergleich der Auswirkungen von Stillen und Säuglingsnahrung – und sich mit evolutionären und funktionellen Fragen auseinanderzusetzen. Muttermilch ist im Vergleich zur Milch anderer Plazenta-Säugetiere verdünnt, enthält jedoch einige überraschende, und mitunter einzigartige Inhaltsstoffe^[2]. Fortschritte in der hochauflösenden Massenspektrometrie haben beispielsweise die Existenz von mehr als 200 menschlichen Milch-Oligosacchariden (HMOs) aufgedeckt^[4]. Mütter scheinen individuelle Komplemente von etwa 100 HMOs zu produzieren – aber niemand hat bislang genau geklärt, warum verschiedene Mütter unterschiedliche Sätze dieser HMOs produzieren oder ob es sich bei jedem Kind einer Mutter um das gleiche Komplement von HMOs handelt^[5]. Obwohl es sich um Kohlenhydrate handelt, scheinen HMOs Säuglinge nicht direkt zu ernähren. Stattdessen ernähren sie bestimmte Darmbakte-

rien und verschaffen ihnen so einen Wettbewerbsvorteil gegenüber anderen Arten^[6]. „Wenn ein Kind geboren wird, wird sein Darm schnell von pathogenen Bakterien bevölkert“, sagt Calito Lebrilla, Professor an der University of California, Davis. „Wenn das Kind jedoch mit Muttermilch gefüttert wird, verändert sich die Population in Richtung nützlicher Arten.“ Das *Bifidobacterium infantis*, das vor Durchfall schützt, verstoffwechselt besonders effizient die niedermolekularen HMOs, die in der frühen Stillphase reichlich vorhanden sind^[7]. Daher verschafft Muttermilch *B. infantis* gegenüber anderen Arten einen Vorteil bei der Bildung einer „gesunden“ Darmpopulation. „Die Mutter ‚wählt‘ daher durch ihre HMOs bestimmte Bakterien aus, die im Darm des Säuglings wachsen sollen“, sagt Lebrilla. Darüber hinaus können einige HMOs schädliche Bakterien und Viren direkt hemmen. Beispielsweise blockieren bestimmte HMOs die Bindung von *Campylobacter jejuni*, dem häufigsten Erreger von bakteriellem Durchfall, an die Darmschleimhaut und hemmen dadurch die Pathogenese^[8].

Milch: Nährstoffe, Bioaktiva und Gesundheit

Milch ist eine komplexe Flüssigkeit, die zu 88 % aus Wasser und vielen Makro- und Mikronährstoffen wie Proteinen, Kohlenhydraten, Fettsäuren, Mineralien und Vitaminen besteht, die von der Brustdrüse abgesondert werden^[9]. Makro- und Mikronährstoffe der Muttermilch liefern bioaktive Faktoren, die das Immunsystem und die kognitive Entwicklung beeinflussen, die Ansiedlung von Krankheitserregern verhindern und das Darmmikrobiom positiv modulieren^[9].

In den letzten zwei Jahrzehnten wurde die Liste immunologischer Faktoren in der Muttermilch bedeutend verlängert. Lange Zeit ging man davon aus, dass Muttermilch Säuglingen nur eine passive Immunität verleiht, und zwar durch mütterliche Antikörper in Form von sekretorischem Immunglobulin A. Allerdings könnten andere, erst in jüngerer Zeit identifizierte immunregulierende Proteine die Entwicklung des eigenen Immunsystems des Säuglings anregen und modulieren. Von besonderem Interesse sind Zytokine, die das Immunsystem durch Signalübertragung zwischen seinen Zellen steuern^[2].

Die meisten schützenden und vorbeugenden Eigenschaften der Milch werden Antikörpern zugeschrieben, aber auch Proteine, wie Lactoferrin und Lactoperoxidase, sowie komplexe Kohlenhydrate wurden als bioaktive Elemente erkannt^[10]. Milchproteine sind auch die Hauptquelle bioaktiver Peptide für Babys und Kleinkinder. Diese Peptide sind ruhend und inaktiv, solange sie in der Proteinsequenz „versteckt“ sind, können aber durch proteolytische Enzyme während der Verdauung und Verarbeitung im Magen-Darm-Trakt freigesetzt werden^[11]. Wenn diese bioaktiven Peptide in das Darmlumen freigesetzt und möglicherweise vom Körper aufgenommen werden, können sie als regulatorische Elemente wirken. Die Isolierung, Konzentration und gezielte Verabreichung, möglicherweise in situ, dieser bioaktiven Peptide hat ein vielversprechendes und teilweise bereits nachgewiesenes Potenzial zur Verbesserung der Gesundheit^[12]. Milch enthält auch andere bioaktive Verbindungen wie Oligosaccharide (fucosyliert oder nicht-fucosyliert), Hormone, Wachstumsfaktoren, Mucine und Ganglioside^[10].

Muttermilch transportiert darüberhinaus auch einige Mikroben direkt in den Darm. Sie enthält mehrere Arten von Milchsäurebakterien aus dem Darm der Mutter, von denen angenommen wird, dass sie in den weißen Blutkörperchen zu ihren Brustdrüsen wandern. Die meisten dieser Arten hemmen pathogene Bakterien, indem sie Wasserstoffperoxid und Bakteriozine absondern^[2].

Milchprodukte und Bioanalytik

Ein wesentliches Ziel der Milchwirtschaft besteht darin, eine ausreichende Versorgung mit Milch und milchbasierten Produkten sicherzustellen, z. B. aus Kuhmilch gewonnene Produkte, die der menschlichen Muttermilch biologisch ähnlich sind oder angeglichen werden, um die Nutzung der mit der Muttermilch verbundenen gesundheitlichen Vorteile zu maximieren. Um dies zu erreichen, ist es wichtig, den Nährwert der Milch bei der Milchverarbeitung unabhängig von der Säugetierquelle zu erhalten. Zudem hat das schnell wachsende Bewusstsein der Verbraucher für gesunde Lebensmittel den Blick für Gesundheitsvorteile von Produkten auf Milchbasis erweitert^[1].

Das molekulare Verständnis der biologischen Milchfunktion hat sich zu einem zentralen Thema der Ernährungsforschung entwickelt^[13]. Neue Analysetechnologien, an deren Spitze die Massenspektrometrie steht, erleichtern Charakterisierung und Herstellung verbesserter und innovativer Milchprodukte auf der Grundlage des wachsenden Wissens und Verständnisses über bioaktive Milchstoffe wie Proteine, Kohlenhydrate, Lipide und Mineralien^[9]. Auf Massenspektrometrie basierende Techniken ermöglichen die Charakterisierung menschlicher und tierischer Milchbestandteile nicht nur in nativer Frischmilch, sondern auch in verarbeiteter Milch. Die meisten dieser Studien sind der Charakterisierung von Proteinen und Kohlenhydraten in menschlicher und Kuhmilch gewidmet^[9].

Milch-basierte Produkte, Diäten und ihre Gesundheitseffekte

Milchprodukte von Kühen und anderen Säugetieren sind wichtige Bestandteile der traditionellen westlichen Ernährung, insbesondere in kühleren Klimazonen. In den Vereinigten Staaten beträgt die empfohlene Aufnahme von Milch oder gleichwertigen Portionen Käse, Joghurt oder anderen Milchprodukten 3 Portionen pro Tag für Erwachsene und Kinder ab 9 Jahren. Diese Menge liegt deutlich über der aktuellen durchschnittlichen Aufnahme bei Erwachsenen von 1,6 Portionen pro Tag^[14]. Auch in mehreren anderen westlichen Ländern werden für Erwachsene 3 Portionen täglich empfohlen^[15]. Die empfohlene Menge bezieht sich hauptsächlich auf den Beitrag von Milchprodukten zur Deckung des Kalziumbedarfs und zur damit zusammenhängenden Verringerung des Knochenbruchrisikos^[16]. Die Belege für die gesundheitlichen Vorteile einer hohen Aufnahme von Milchprodukten sind jedoch nach wie vor uneinheitlich, und es bestehen Bedenken hinsichtlich der Risiken für mögliche gesundheitsschädliche Auswirkungen^[14].

Mehrere zuvor veröffentlichte systematische Übersichten prospektiver Beobachtungsstudien zeigten, dass jede tägliche Erhöhung der Milchmenge weder mit Adipositas noch mit Gewichtszunahme^[17], sondern mit einem geringeren Risiko für Bluthochdruck^[18], Typ-2-Diabetes^[19] und Schlaganfall verbunden war^[20]. Bei jeder täglichen Erhöhung der Gesamtmenge an Milch, Vollmilchprodukten, fettarmen Milchprodukten, Käse und Joghurt wurde kein Zusammenhang mit dem Risiko einer koronaren Herzkrankheit beobachtet^[20]. Diese prospektiven Beobachtungsstudien liefern Einblicke in Zusammenhänge zwischen Ernährung und Krankheit und können ätiologische Forschungsfragen beantworten (etwa durch die Untersuchung einer Exposition, wie der Menge der Milchaufnahme, im Verhältnis zum Auftreten einer bestimmten Krankheit, wie z. B. Typ-2-Diabetes). Allerdings können randomisierte kontrollierte Studien (RCTs), wenn sie gut konzipiert und durchgeführt werden, fundierte-



Abb. 1: Milchbasierte Produkte und Diäten und ihre gesundheitlichen Auswirkungen, laut einer aktuellen Netzwerk-Metaanalyse ^[14].

re Antworten auf die Forschungsfragen geben und werden daher als bevorzugte Methode für kausale Schlussfolgerungen empfohlen ^[21].

Es sind auch mehrere systematische Übersichten und paarweise Metaanalysen von RCTs zur Untersuchung der Milchaufnahme verfügbar, die keine Auswirkungen auf Blutfette ^[22], anthropometrische Marker ^[23] und den systolischen Blutdruck ^[24], sowie inkonsistente Ergebnisse zur Blutzuckerkontrolle ^[25] zeigen. Im Vergleich zu den oben beschriebenen paarweisen Metaanalysen ermöglicht eine Netzwerk-Metaanalyse (NMA) eine gleichzeitige Untersuchung aller potenziellen Interventionsoptionen in einem einzigen Ansatz. Dies bietet die Möglichkeit, quantitative Vergleiche von Interventionen anzustellen, die in RCTs nicht direkt verglichen wurden ^[14].

Bisher wurden keine NMA durchgeführt, die gleichzeitig die isokalorischen Auswirkungen verschiedener Arten von Milchprodukten und verschiedener Fettmengen auf anthropometrische Marker, Blutfette, Blutzucker oder systolischen Blutdruck verglichen. Daher zielte eine kürzlich durchgeführte systematische NMA darauf ab, die vergleichenden Auswirkungen der Milchaufnahme (z. B. Kontrolle/wenig Milchprodukte; viel Milchprodukte; fettarm, viel Milchprodukte; und Vollfett, viel Milchprodukte) und spezifischer Milchprodukte (z. B. Milch, Joghurt, Kefir und Käse) auf Marker der kardiometabolischen Gesundheit in der allgemeinen gesunden erwachsenen Bevölkerung zu untersuchen ^[14].

Zusammenfassend (siehe Abb. 1) zeigte eine höhere Milchaufnahme (unabhängig vom Fettgehalt) keine nachteiligen Auswirkungen auf anthropometrische Marker, Blutfette und Blutdruck. Dagegen verbesserten sowohl fettarme als auch vollfette Milchprodukte den systolischen Blutdruck, sie können jedoch gleichzeitig die Blutzuckerkontrolle beeinträchtigen. Im Vergleich zu Milch reduzierte Joghurt den Taillenumfang und verbesserte die Triglycerid- und HDL-Cholesterin-Konzentrationen im Blut. Insgesamt scheint es, dass die aktuellen Empfehlungen zur Milchaufnahme keinen negativen Einfluss auf die Marker der kardiometabolischen Gesundheit haben ^[14]. Da sich die verfügbaren RCTs jedoch hauptsächlich auf die Gesamtmilchaufnahme konzentrierten, sollten zukünftige Studien mehr die Auswirkungen bestimmter Milchprodukte vergleichen, um belastbarere Beweise zu generieren.

Biologische Mechanismen hinter Milch(produkt)-basierten Gesundheitseffekten ^[14]

HDL-Cholesterin

Die HDL-Cholesterin-steigernde Wirkung von Vollfettmilchprodukten kann auf den hohen Gehalt an gesättigten Fettsäuren zurückzuführen sein, wobei die dominanten Fettsäuren wie Myristinsäure (C14:0) und Palmitinsäure (C16:0) nachweislich den HDL-Cholesterinspiegel anheben, wenn sie Kohlenhydrate ersetzen. Es wurde zudem berichtet, dass die HDL-erhöhende Wirkung gesättigter Fettsäuren von der Kettenlänge abhängt und grösserer Länge abnimmt ^[26].

Blutdruck

In Metaanalysen prospektiver Beobachtungsstudien zu Auswirkungen fettarmer und vollfetter Milchprodukte auf den systolischen Blutdruck wurde ein umgekehrter Zusammenhang zwischen jedem Anstieg um 200 g pro Tag (sowohl für fettarme als auch vollfette Milchprodukte) und dem Risiko für Hypertonie festgestellt ^[18]. Kalzium, Kalium ^[27] oder Laktotripeptide als Bestandteile von Milch-

produkten können zur beschriebenen blutdrucksenkenden Wirkung beitragen^[28]. Kalzium und Kalium sind unter anderem für das Ionengleichgewicht der Gefäßmembranen verantwortlich und regulieren die Gefäßerweiterung^[27]. Für LaKtotripeptide wird eine Hemmung der vasokonstriktorischen Wirkung durch das Angiotensin I-konvertierende Enzym als möglicher Wirkmechanismus vorgeschlagen^[29].

Glykämische Kontrolle

Ein möglicher Wirkmechanismus für negative Auswirkungen auf den Nüchternblutglukose- und den glykierten Hämoglobinspiegel könnte eine physiologische Reaktion auf milchreiche Mahlzeiten sein. Die insulinotrope Wirkung von Milchprodukten ist höher als aufgrund ihres bescheidenen glykämischen Indexes erwartet^[30] und kann durch verzweigt-kettige Aminosäuren in Milchprodukten ausgelöst werden. Es wird angenommen, dass diese Aminosäuren direkt auf die β -Zellen der Bauchspeicheldrüse wirken und zusätzlich die Freisetzung des Inkretin-Glukagon-ähnlichen Peptids-1 aus intestinalen L-Zellen fördern, wie in vitro gezeigt wurde^[31].

Gesundheitsfördernde Wirkung von Joghurt

Es wurden einige positive gesundheitliche Auswirkungen (Reduzierung des Taillenumfangs und Verbesserung der Blutfette) des Joghurtkonsums im Vergleich zu denen der Milchaufnahme beobachtet. Dies kann auf Veränderungen der ernährungsphysiologischen und bioaktiven Eigenschaften von Milchprodukten während der Fermentation zurückgeführt werden: Bioaktive Verbindungen wie Peptide mit blutdrucksenkender, antimikrobieller, antioxidativer und immunmodulatorischer Wirkung können synthetisiert oder freigesetzt werden^[32]. Milchsäurebakterien können Bakteriozine, biogene Amine und Exopolysaccharide produzieren^[33]. Darüberhinaus können fermentationsassoziierte Bakterien mehrere B-Vitamine (z. B. Folsäure, Riboflavin und Vitamin B12) synthetisieren und dadurch den Nährstoffgehalt von Milchprodukten erhöhen^[34]. Schließlich kann der Gehalt an konjugierter Linolsäure als Bestandteil von Milchfett mit bekannten entzündungshemmenden, antiatherogenen und antioxidativen Eigenschaften während der Fermentation ansteigen^[35]. Ernährungsempfehlungen für Milchprodukte beziehen sich in mehreren Ländern wie Australien, China, Frankreich, der Schweiz und den Vereinigten Staaten hauptsächlich auf 3 Portionen Milch, Joghurt oder Käse pro Tag^[15]. Im Hinblick auf die kardiometabolische Gesundheit besteht kein eindeutiger Zusammenhang zwischen dem gesamten Milchkonsum und den Effekten auf Gewichtskontrolle, Diabetes oder Herz-Kreislauf-Erkrankungen^[16], was die jüngste NMA stützt^[14]. Ähnelt. Darüber hinaus konnte in dieser und anderen Studien kein klarer Vorteil des Verzehrs fettarmer Milchprodukte gegenüber vollfetten Milchprodukten festgestellt werden^[16] und die optimale Milchaufnahme für eine Person kann zudem von der Gesamtqualität der Ernährung abhängen^[16].

Zusammenfassung

Milch ist ein komplexes, evolutionär optimiertes Nahrungsmittel für Säugetiere und Menschen, mit essenziellen Funktionen für die gesunde Entwicklung von Babys und Kleinkindern und zahlreichen Gesundheitsnutzen für Erwachsene. Die Milch- und Gesundheitsforschung spannt den Bogen von Lebensmitteltech-

nologie über die Ernährungswissenschaft bis hin zur Mikrobiomforschung, wobei letztere symbiotische Verhältnisse zwischen Mensch, Milch und Darmbakterien aufgedeckt hat. Hochauflösende und Hochdurchsatzmethoden in der Bioanalytik, allen voran die Massenspektrometrie, haben massgeblich zur Aufklärung der komplexen Beziehungen zwischen Milch, der darin enthaltenen Makro- und Mikronährstoffe, sowie weiterer Bioaktiva und der menschlichen Gesundheit beigetragen. Der Forschungskontext ‚Milch und Gesundheit‘ ist ein beeindruckendes Beispiel für Notwendigkeit und Erfolg einer systemorientierten und integrativen Gesundheitswissenschaft.

Literatur

- [1] B. Casado, M. Affolter, and M. Kussmann, "OMICS-rooted studies of milk proteins, oligosaccharides and lipids," *Journal of Proteomics*, vol. 73, no. 2, pp. 196–208, Dec. 01, 2009, doi: 10.1016/j.jprot.2009.09.018.
- [2] A. Petherick, "Development: Mother's milk: A rich opportunity," *Nature*, vol. 468, no. 7327, pp. S5–7, Dec. 2010, doi: 10.1038/468S5a.
- [3] C. E. Powe, C. D. Knott, and N. Conklin-Brittain, "Infant sex predicts breast milk energy content," *Am J Hum Biol*, vol. 22, no. 1, pp. 50–4, 2010, doi: 10.1002/ajhb.20941.
- [4] G. Xu, J. C. Davis, E. Goonatilleke, J. T. Smilowitz, J. B. German, and C. B. Lebrilla, "Absolute Quantitation of Human Milk Oligosaccharides Reveals Phenotypic Variations during Lactation," *J Nutr*, vol. 147, no. 1, pp. 117–124, 2017, doi: 10.3945/jn.116.238279.
- [5] S. M. Totten et al., "Comprehensive profiles of human milk oligosaccharides yield highly sensitive and specific markers for determining secretor status in lactating mothers," *J Proteome Res*, vol. 11, no. 12, pp. 6124–33, Dec. 2012, doi: 10.1021/pr300769g.
- [6] M. L. A. De Leoz et al., "Human milk glycomics and gut microbial genomics in infant feces show a correlation between human milk oligosaccharides and gut microbiota: a proof-of-concept study," *J Proteome Res*, vol. 14, no. 1, pp. 491–502, Jan. 2015, doi: 10.1021/pr500759e.
- [7] R. E. Ward, M. Niñonuevo, D. A. Mills, C. B. Lebrilla, and J. B. German, "In vitro fermentation of breast milk oligosaccharides by *Bifidobacterium infantis* and *Lactobacillus gasseri*," *Appl Environ Microbiol*, vol. 72, no. 6, pp. 4497–9, Jun. 2006, doi: 10.1128/AEM.02515-05.
- [8] G. M. Ruiz-Palacios, L. E. Cervantes, P. Ramos, B. Chavez-Munguia, and D. S. Newburg, "Campylobacter jejuni binds intestinal H(O) antigen (Fuc alpha 1, 2Gal beta 1, 4GlcNAc), and fucosyloligosaccharides of human milk inhibit its binding and infection," *J Biol Chem*, vol. 278, no. 16, pp. 14112–20, Apr. 2003, doi: 10.1074/jbc.M207744200.
- [9] B. Casado, M. Affolter, and M. Kussmann, "OMICS-rooted studies of milk proteins, oligosaccharides and lipids," *J Proteomics*, vol. 73, no. 2, 2009, doi: 10.1016/j.jprot.2009.09.018.
- [10] S. Séverin and X. Wenshui, "Milk biologically active components as nutraceuticals: review," *Crit Rev Food Sci Nutr*, vol. 45, no. 7–8, pp. 645–56, 2005, doi: 10.1080/10408690490911756.
- [11] M. Gobetti, L. Stepaniak, M. De Angelis, A. Corsetti, and R. Di Cagno, "Latent Bioactive Peptides in Milk Proteins:

- Proteolytic Activation and Significance in Dairy Processing," *Crit Rev Food Sci Nutr*, vol. 42, no. 3, pp. 223–239, May 2002, doi: 10.1080/10408690290825538.
- [12] S. D. Nielsen, R. L. Beverly, Y. Qu, and D. C. Dallas, "Milk bioactive peptide database: A comprehensive database of milk protein-derived bioactive peptides and novel visualization," *Food Chem*, vol. 232, pp. 673–682, Oct. 2017, doi: 10.1016/j.foodchem.2017.04.056.
- [13] R. E. Ward and J. B. German, "Understanding milk's bioactive components: a goal for the genomics toolbox," *J Nutr*, vol. 134, no. 4, pp. 962S–7S, Apr. 2004, doi: 10.1093/jn/134.4.962S.
- [14] E. Kiesswetter et al., "Effects of Dairy Intake on Markers of Cardiometabolic Health in Adults: A Systematic Review with Network Meta-Analysis," *Advances in Nutrition*, vol. 14, no. 3, pp. 438–450, May 2023, doi: 10.1016/j.advnut.2023.03.004.
- [15] C. M. Weaver, "How sound is the science behind the dietary recommendations for dairy?," *Am J Clin Nutr*, vol. 99, no. 5 Suppl, pp. 1217S–22S, May 2014, doi: 10.3945/ajcn.113.073007.
- [16] W. C. Willett and D. S. Ludwig, "Milk and Health," *N Engl J Med*, vol. 382, no. 7, pp. 644–654, Feb. 2020, doi: 10.1056/NEJMra1903547.
- [17] S. Schlesinger et al., "Food Groups and Risk of Overweight, Obesity, and Weight Gain: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Studies," *Advances in Nutrition*, vol. 10, no. 2, pp. 205–218, Mar. 2019, doi: 10.1093/advances/nmy092.
- [18] L. Schwingshackl et al., "Food Groups and Risk of Hypertension: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Studies," *Advances in Nutrition*, vol. 8, no. 6, pp. 793–803, Nov. 2017, doi: 10.3945/an.117.017178.
- [19] Y. Feng et al., "Consumption of Dairy Products and the Risk of Overweight or Obesity, Hypertension, and Type 2 Diabetes Mellitus: A Dose-Response Meta-Analysis and Systematic Review of Cohort Studies," *Advances in Nutrition*, vol. 13, no. 6, pp. 2165–2179, Nov. 2022, doi: 10.1093/advances/nmac096.
- [20] A. Bechthold et al., "Food groups and risk of coronary heart disease, stroke and heart failure: A systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies," *Crit Rev Food Sci Nutr*, vol. 59, no. 7, pp. 1071–1090, 2019, doi: 10.1080/10408398.2017.1392288.
- [21] L. Schwingshackl, H. J. Schünemann, and J. J. Meerpohl, "Improving the trustworthiness of findings from nutrition evidence syntheses: assessing risk of bias and rating the certainty of evidence," *Eur J Nutr*, vol. 60, no. 6, pp. 2893–2903, Sep. 2021, doi: 10.1007/s00394-020-02464-1.
- [22] S.-M. Derakhshandeh-Rishehri, S. Ghobadi, M. Akhlaghi, and S. Faghiih, "No adverse effects of dairy products on lipid profile: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials," *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, vol. 15, no. 6, p. 102279, Nov. 2021, doi: 10.1016/j.dsx.2021.102279.
- [23] A. M. López-Sobaler, A. Aparicio, M. L. López Díaz-Ufano, R. M. Ortega, and C. Álvarez-Bueno, "Effect of dairy intake with or without energy restriction on body composition of adults: overview of systematic reviews and meta-analyses of randomized controlled trials," *Nutr Rev*, vol. 78, no. 11, pp. 901–913, Nov. 2020, doi: 10.1093/nutrit/nuaa003.
- [24] J. Fontecha, M. V. Calvo, M. Juarez, A. Gil, and V. Martínez-Vizcaino, "Milk and Dairy Product Consumption and Cardiovascular Diseases: An Overview of Systematic Reviews and Meta-Analyses," *Advances in Nutrition*, vol. 10, pp. S164–S189, May 2019, doi: 10.1093/advances/nmy099.
- [25] A. Giosuè, I. Calabrese, M. Vitale, G. Riccardi, and O. Vaccaro, "Consumption of Dairy Foods and Cardiovascular Disease: A Systematic Review," *Nutrients*, vol. 14, no. 4, p. 831, Feb. 2022, doi: 10.3390/nu14040831.
- [26] R. Micha and D. Mozaffarian, "Saturated Fat and Cardio-metabolic Risk Factors, Coronary Heart Disease, Stroke, and Diabetes: a Fresh Look at the Evidence," *Lipids*, vol. 45, no. 10, pp. 893–905, Oct. 2010, doi: 10.1007/s11745-010-3393-4.
- [27] M. C. Houston and K. J. Harper, "Potassium, Magnesium, and Calcium: Their Role in Both the Cause and Treatment of Hypertension," *The Journal of Clinical Hypertension*, vol. 10, no. 7, pp. 3–11, Jul. 2008, doi: 10.1111/j.1751-7176.2008.08575.x.
- [28] Á. Fekete, D. Givens, and J. Lovegrove, "Casein-Derived Lactotripeptides Reduce Systolic and Diastolic Blood Pressure in a Meta-Analysis of Randomised Clinical Trials," *Nutrients*, vol. 7, no. 1, pp. 659–681, Jan. 2015, doi: 10.3390/nu7010659.
- [29] E. Boelsma and J. Kloek, "Lactotripeptides and antihypertensive effects: a critical review," *British Journal of Nutrition*, vol. 101, no. 6, pp. 776–786, Dec. 2008, doi: 10.1017/S0007114508137722.
- [30] E. M. Östman, H. G. Liljeberg Elmståhl, and I. M. Björck, "Inconsistency between glycemic and insulinemic responses to regular and fermented milk products," *Am J Clin Nutr*, vol. 74, no. 1, pp. 96–100, Jul. 2001, doi: 10.1093/ajcn/74.1.96.
- [31] Q. Chen and R. A. Reimer, "Dairy protein and leucine alter GLP-1 release and mRNA of genes involved in intestinal lipid metabolism in vitro," *Nutrition*, vol. 25, no. 3, pp. 340–349, Mar. 2009, doi: 10.1016/j.nut.2008.08.012.
- [32] S. Parvez, K. A. Malik, S. Ah Kang, and H.-Y. Kim, "Probiotics and their fermented food products are beneficial for health," *J Appl Microbiol*, vol. 100, no. 6, pp. 1171–1185, Jun. 2006, doi: 10.1111/j.1365-2672.2006.02963.x.
- [33] C. Iraporda et al., "Lactate and short chain fatty acids produced by microbial fermentation downregulate proinflammatory responses in intestinal epithelial cells and myeloid cells," *Immunobiology*, vol. 220, no. 10, pp. 1161–1169, Oct. 2015, doi: 10.1016/j.imbio.2015.06.004.
- [34] F. Saubade, Y. M. Hemery, J.-P. Guyot, and C. Humblot, "Lactic acid fermentation as a tool for increasing the folate content of foods," *Crit Rev Food Sci Nutr*, vol. 57, no. 18, pp. 3894–3910, Dec. 2017, doi: 10.1080/10408398.2016.1192986.
- [35] Z. Gholami and K. Khosravi-Darani, "An Overview of Conjugated Linoleic Acid: Microbial Production and Application," *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, vol. 14, no. 9, pp. 734–746, Aug. 2014, doi: 10.2174/1389557514666140820113428.