

ISPA CNR

Latte A2

Sintesi degli studi condotti dopo la pubblicazione del parere
EFSA (2009)

Laura Cavallarin
23/05/2018

LATTE A2

Cos'è

Il latte vaccino contiene circa 34 g di proteine per litro, di cui circa l'80% sono costituite da caseine e 20% da sieroproteine. La beta-caseina è la seconda caseina più abbondante nel latte vaccino e rappresenta circa il 30% delle caseine totali (quindi, sono presenti circa 8 g di beta-caseina per litro di latte).

Ci sono diverse famiglie di beta-caseine, tra cui le maggiormente rappresentate sono le beta-caseine A1 e A2. La variante A1 della beta-caseina compare in capi europei da una mutazione della variante A2 circa 5 – 10.000 anni fa.

Le due proteine si differenziano per un unico punto nella sequenza. Entrambe le proteine sono composte da 209 aminoacidi: nella posizione 67 la variante A1 ha l'aminoacido Istidina, mentre la variante A2 ha l'aminoacido Prolina.

A causa di questa minima differenza, le due varianti vengono digerite a livello gastrico in modo diverso: la variante A1 rilascia un peptide, cioè una piccola porzione di proteina, chiamata **BCM-7 (Beta Caso-Morfina 7)**, una molecola con attività oppioide, che invece non viene prodotta durante la digestione della variante A2 (se presente in omozigosi A2/A2) (**Figura 1**).

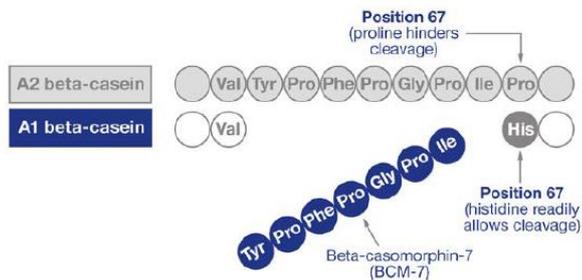


Figura 1. Meccanismo di rilascio del peptide BCM-7 durante la digestione. Nella beta-caseina A1, gli enzimi digestivi tagliano la proteina a livello dell'aminoacido in posizione 67 (Istidina), mentre il taglio non avviene nella stessa posizione della beta-caseina A2, perché l'aminoacido Prolina non lo permette.

Effetti sulla salute del consumo di latte vaccino contenente beta-caseina A1 e beta-caseina A2

Sono stati condotti vari studi per valutare gli effetti sulla salute di un consumo di “latte A1” rispetto ad un consumo di “latte A2”.

La maggior parte di questi sono stati sponsorizzati dall'azienda neozelandese “A2 Milk Company”, che per prima commercializzò il prodotto, depositando marchio e brevetto relativi.

Nel 2009, l'EFSA (European Food Safety Agency) ha rilasciato un parere, sulla base degli studi condotti sino a quella data, in cui concludeva che *“non può essere stabilito un rapporto di causa-effetto tra l'assunzione orale di BCM7, o di peptidi correlati, e l'eziologia, o il decorso, di qualsiasi altra malattia non trasmissibile suggerita”* (malattie dell'apparato cardiocircolatorio, diabete, tumori) (1).

EFSA afferma, comunque, che i peptidi derivati dagli alimenti, tra cui le casomorfine, possono avere effetti diversi nel lume e nella mucosa intestinale, tra cui effetti regolatori sulla motilità gastrointestinale e sulle secrezioni gastriche e pancreatiche.

In studi successivi al parere EFSA, condotti sia su animali modello sia sull'uomo, sono emerse nuove indicazioni. In particolare, alcune recenti revisioni della letteratura su questo argomento, hanno riassunto i risultati di tutti gli studi sinora condotti (2*; 3*).

Si riassumono di seguito i principali risultati ottenuti da studi condotti dopo la pubblicazione del parere EFSA nel 2009, che si sono concentrati sulla valutazione degli **effetti del consumo di latte contenente beta caseine A1 o A2** (o beta caseine A1 o A2 purificate) **a livello gastrointestinale**.

Evidenze su modelli animali

Diversi studi condotti in vivo su roditori hanno mostrato che una dieta a base di caseine rallenta lo svuotamento gastrico e aumenta il tempo di transito intestinale, in confronto ad una dieta contenente sieroproteine.

In particolare, uno studio recente ha confrontato l'effetto a livello gastrointestinale di diete che integravano latte vaccino del tipo A1 o A2 in ratti, nutriti per 36 o 84 ore (4)*.

I risultati hanno indicato che **i topi alimentati con latte A2 mostravano minor tempo di transito intestinale, e minor livello di infiammazione intestinale, misurata come presenza e concentrazione di varie molecole indicatori di infiammazione** [mieloperossidasi (MPO) nel colon (**Figura 2**) e dipeptidil-peptidasi (DPP-4) nel digiuno (**Figura 3**)] e in termini di danno al tessuto intestinale [histological injury score (HIS), punteggio di danno intestinale].

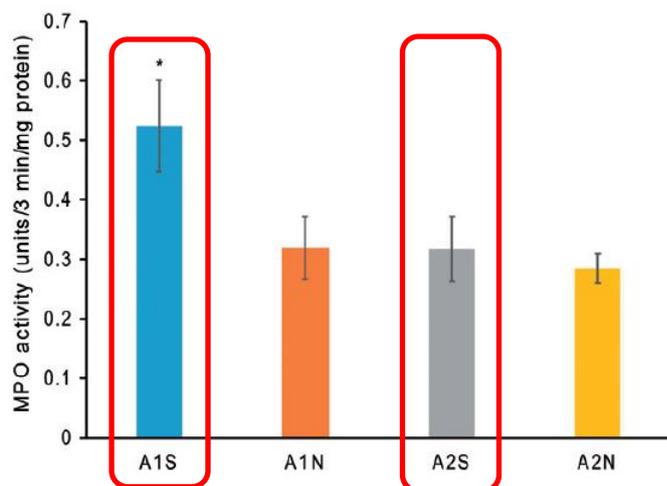


Figura 2. Effetto del consumo di beta-caseina A1 (A1S) o A2 (A2S) sulla concentrazione del **marker di infiammazione mieloperossidasi (MPO)** nel colon di topi alimentati con latte contenente l'una o l'altra variante di beta caseina (da Barnett et al., 2014). L'asterisco sulla prima colonna indica la che la differenza è statisticamente significativa.

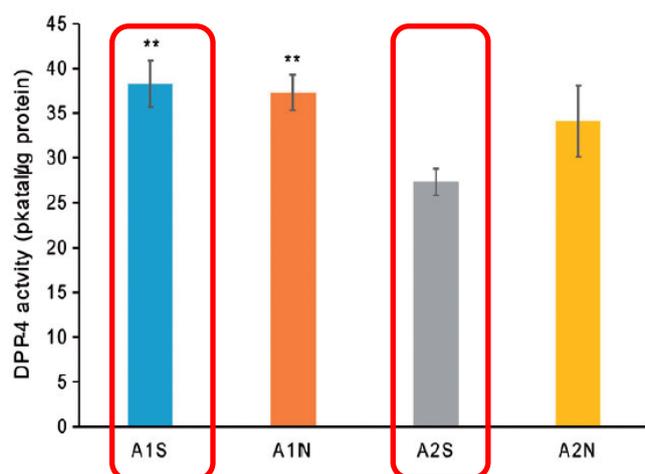


Figura 3. Effetto del consumo di beta-caseina A1 (A1S) o A2 (A2S) sulla concentrazione del **marker di infiammazione DPP-4** nell'intestino di topi alimentati con latte contenente l'una o l'altra variante di beta caseina (da Barnett et al., 2014). L'asterisco sulla prima colonna indica la che la differenza è statisticamente significativa.

In un altro studio (5), i topi sono stati alimentati con diete cui é stata aggiunta beta-caseina purificata da latte A1A1, A1A2, o A2A2. Il latte A1A1 contiene solo la variante A1 (da animali che hanno omozigosi per beta-caseina A1), il latte A1A2 entrambe le varianti (eterozigosi), il latte A2A2 solo la variante A2 (omozigosi per beta-caseina A2).

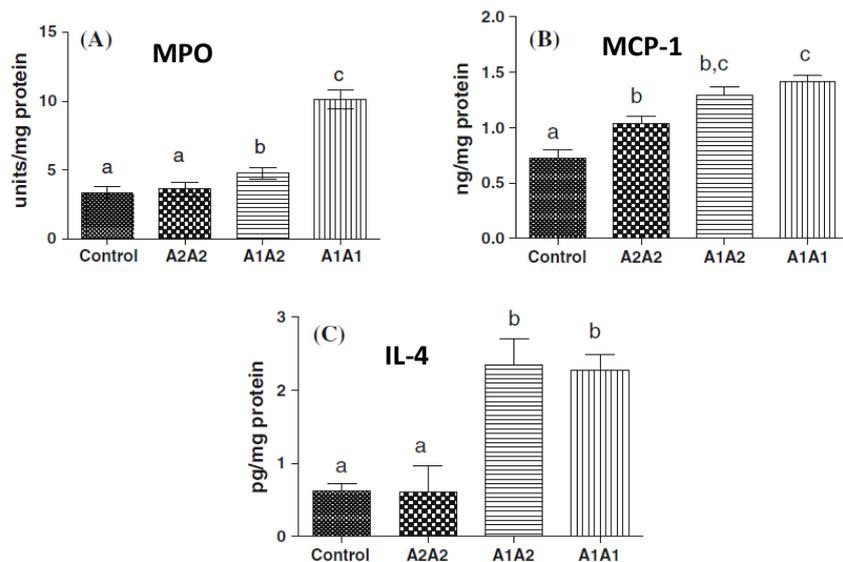


Figura 4. Effetto del consumo di beta-caseina A1A1, A1A2 e A2A2 sulla concentrazione dei marker di infiammazione: **mieloperossidasi (MPO)** (A), **proteina chemotattica monocitica 1 (MCP-1)** (B), **interleuchina 4 (IL-4)** (C) in topi alimentati con beta caseina purificata con diverse proporzioni di variante A1 e A2. Il controllo rappresenta la dieta non contenente latte. Le lettere diverse sulle colonne indicano che le differenze sono statisticamente significative.

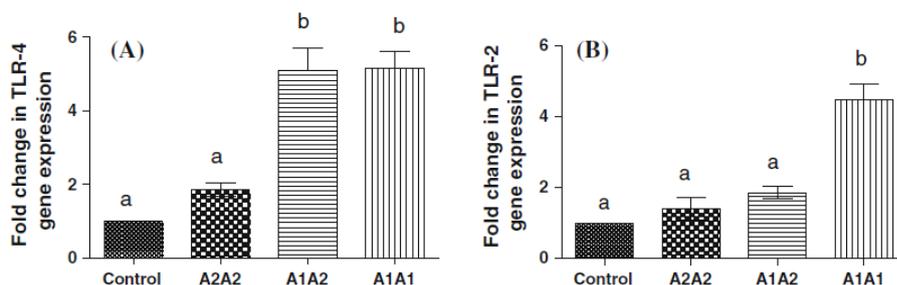


Figura 5. Effetto del consumo di beta-caseina A1A1, A1A2 e A2A2 sulla concentrazione dei **marker di infiammazione Toll-Like Receptor 2 e 4 (TRL-2, TRL-4)**. Le lettere diverse sulle colonne indicano che le differenze sono statisticamente significative. Il controllo rappresenta la dieta non contenente latte.

Sono stati valutate anche in questo caso, le concentrazioni di molecole indicatrici di infiammazione intestinale: mieloperossidasi (MPO), proteina chemotattica monocitica 1 (MCP-1), interleuchina 4 (IL-4) (**Figura 4**) e Toll-Like Receptor 2 e 4 (TRL-2, TRL-4) (**Figura 5**).

In tutti i casi, **il consumo di beta-caseina A2A2 ha indotto livelli di infiammazione pari a quelli della dieta senza latte (controllo)** (ad eccezione del parametro MCP-1) e **inferiori significativamente ai livelli di infiammazione intestinale indotti sia dalla beta-caseina A1A2 sia dalla beta-caseina A1A1.**

Evidenze in studi sull'uomo

Uno studio del 2013 ha verificato se il consumo di latte contenente beta-caseina A1 o A2 avesse un diverso effetto sulla stitichezza cronica funzionale su 39 bambini di età compresa tra 2 e 12 anni. Lo studio conclude che la **risoluzione della stitichezza è stata maggiore** nella fase in cui i bambini erano alimentati con **latte contenente beta-caseina A2** (79% dei casi), anche se la differenza con la fase in i bambini erano alimentati con latte contenente beta-caseina A1 (59% di risoluzione dei casi) non è risultata statisticamente significativa (6).

Uno studio pubblicato nel 2014 ha verificato se il consumo di latte contenente beta-caseina A1 o A2 avesse un effetto su sintomi gastrointestinali, in termini di consistenza delle feci, misurata con il sistema validato Bristol Stool Scale (BSS), in termini di fastidio/dolore addominale, autovalutati dai pazienti e di infiammazione intestinale, in termini di concentrazione di calprotectina fecale, su 41 pazienti adulti. Lo studio conclude che il consumo di **latte contenente beta-caseina A1 ha portato a valori di consistenza delle feci BSS significativamente più elevati** in una popolazione normale di consumatori di latte. Non sono invece state osservate differenze in termini di infiammazione intestinale in seguito al consumo dei due tipi di latte (7*).

Uno studio del 2016 (8*) ha valutato se il consumo di latte contenente beta-caseina A1/A2 possa portare a un infiammazione intestinale sistemica e disordini gastrointestinali simili a quelli indotti dall'intolleranza al lattosio in un gruppo di soggetti con intolleranza al lattosio percepita o confermata. Lo studio è stato condotto su una popolazione cinese con intolleranza al lattosio percepita o confermata in più del 90% dei soggetti, confrontando latte A1/A2 con latte A2/A2 in un trial su 46 persone. I risultati hanno mostrato che **il consumo di latte A1/A2 è associato con maggiori sintomi di fastidio associato alla digestione di prodotti lattiero-caseari** (PD3 = post-dairy digestive discomfort), **con tempi di transito gastrointestinale più lunghi (Figura 6), più elevata concentrazione di marker di infiammazione nel sangue (Figura 7) e livelli più bassi di acidi grassi a catena corta** (prodotti di fermentazione della microflora intestinale), in confronto al consumo di latte contenente unicamente beta caseina A2. Inoltre, **nei soggetti intolleranti al lattosio i sintomi sono acuiti dal consumo di latte A1/A2, mentre questo non avviene a seguito del consumo di latte A2/A2.**

Variable	Sequence 1 (n = 22) ^a		Sequence 2 (n = 18) ^b		Estimate ^c	SD	P-value ^d
	Phase 1	Phase 2	Phase 1	Phase 2			
SBTT (h)	3.62 ± 1.46	4.02 ± 1.45	3.90 ± 1.85	3.79 ± 1.89	-0.1997	0.3704	0.593
CTT (h)	35.41 ± 8.68	28.23 ± 5.50	29.62 ± 7.41	35.51 ± 6.92	6.6173	1.2916	<0.0001
WGTT (h)	39.95 ± 8.45	33.41 ± 5.68	34.36 ± 6.90	40.14 ± 6.81	6.2673	1.3568	<0.0001

Figura 6. Tempo di transito gastrointestinale (SBTT small bowel transit time – dell'intestino tenue, CTT colonic transit time – del colon, WGTT whole gastrointestinal transit time – complessivo gastrointestinale), nelle fasi del trial : Phase 1 = da A1/A2 a A2/A2, Phase 2 = da A2/A2 a A1/A2, ripetute per due gruppi. Negli stessi soggetti, il tempo di transito si riduce passando da un alimentazione A1/A2 a A2/A2 e viceversa, per i tempi di transito complessivi e del colon (valori di significatività P in neretto).

Variable	Sequence 1 ^a				Sequence 2 ^b				Mixed-effects ANOVA		
	Period 1		Period 2		Period 1		Period 2		Estimate ^c	SD	P-value ^d
	BL	PI	BL	PI	BL	PI	BL	PI			
Serum											
hs-CRP (mg/L)	1.00 ± 0.70	1.17 ± 0.64	0.97 ± 0.58	1.10 ± 0.58	1.03 ± 1.03	1.02 ± 1.11	1.01 ± 0.98	1.18 ± 1.04	0.0722 ^e	0.03746	0.0608
Hb (g/L)	141.7 ± 17.5	145.1 ± 17.0	136.7 ± 23.2	143.9 ± 16.4	142.8 ± 20.1	145.5 ± 17.7	137.5 ± 25.2	142.0 ± 18.1	-0.8654	1.6781	0.6088
IL-4 (ng/L)	11.8 ± 4.2	14.1 ± 5.2	11.1 ± 3.4	11.0 ± 3.2	11.9 ± 4.3	12.0 ± 3.7	11.8 ± 3.4	14.1 ± 4.6	2.5258	0.5338	<0.0001
IgG (g/L)	10.3 ± 2.1	11.6 ± 2.3	10.2 ± 1.7	10.6 ± 1.4	10.6 ± 2.1	11.1 ± 1.9	10.8 ± 1.8	12.2 ± 1.7	0.1426 ^e	0.03915	0.0007
IgE (IU/mL)	61.3 ± 29.0	69.8 ± 38.0	63.3 ± 30.1	66.2 ± 28.9	58.6 ± 31.2	60.7 ± 33.3	56.7 ± 31.3	64.4 ± 34.2	5.9688	2.5741	0.0253
IgG1 (µg/mL)	29.4 ± 31.3	37.4 ± 39.1	31.0 ± 33.1	30.3 ± 32.9	33.0 ± 28.3	28.5 ± 28.5	32.9 ± 27.2	37.4 ± 31.4	0.2424 ^f	0.07873	0.0037

Figura 7. Valori di infiammazione, misurati sul sangue dei pazienti nel Periodo 1 di alimentazione da latte A2/A2 a latte A1/A2, al momento di inizio (BL) e fine (PI) della prova e viceversa nel Periodo 2, ripetuto per due gruppi di pazienti (Sequence 1 e 2). I valori che cambiano in modo significativo sono i valori di P in grassetto: IL-4, IgG, IgE, IgG1.

Un ultimo studio pubblicato nel 2017 (9*) ha misurato, su 45 soggetti cinesi, di cui 23 intolleranti al lattosio, la concentrazione sanguigna di **glutazione (GSH)**, un forte antiossidante prodotto dall'organismo, la cui carenza può provocare vari stati patologici, tra cui malattie neurodegenerative. I risultati mostrano che il livello di GSH nel sangue aumenta introducendo latte di entrambi i tipi nella dieta, e che **il consumo di latte contenente unicamente beta-caseina A2 é associato ad un aumento maggiore di GSH (9) (Figura 8)**.

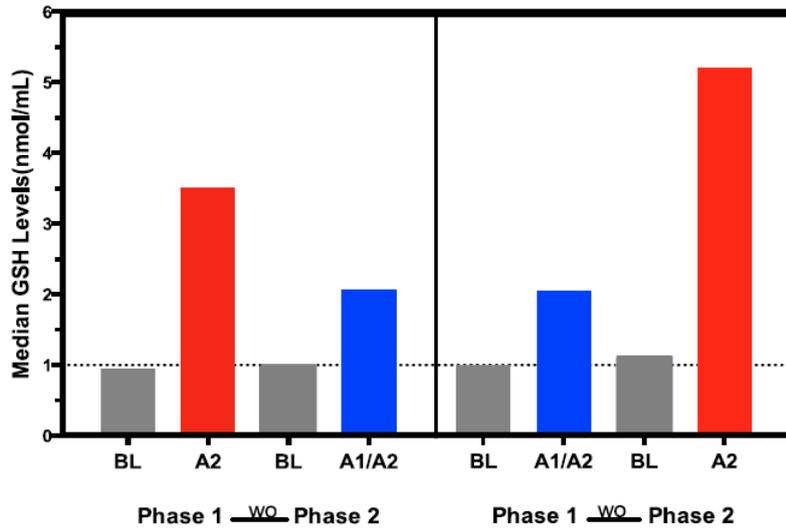


Figura 8. Concentrazione medie di GSH prima (BL) e dopo (A1 e A1/A2) il consumo di latte. La differenza tra le fasi (da A2 a A1/A2 e viceversa) é statisticamente significativa.

SINTESI DEI RISULTATI DEGLI STUDI CONDOTTI DOPO IL 2009

- Gli studi sono incentrati sulla valutazione degli effetti del consumo di latte contenente beta caseine A1 o A2 (o beta caseine A1 o A2 purificate) **a livello gastrointestinale;**
- la maggior parte degli studi sono finanziati dalla società A2 Milk Company. Tutti gli studi sono comunque stati pubblicati su riviste internazionalmente riconosciute dagli esperti del settore;
- gli studi condotti su topi/ratti indicano che il consumo di latte A2 induce, **minor livello di infiammazione intestinale e minor tempo di transito intestinale rispetto al consumo di latte A1/A2 o A1/A1;**
- gli studi condotti su popolazioni umane indicano che latte contenente beta-caseina A2 **migliora i sintomi gastrointestinali e il livello di infiammazione dopo la digestione** in confronto al latte A1 o A1/A2. In particolare, diminuisce: il tempo di transito gastrointestinale, la consistenza delle feci, alcuni indicatori di infiammazione (non a livello intestinale, ma misurata nel sangue, in 1 studio), i sintomi di fastidio associato alla digestione di prodotti lattiero-caseari e la stitichezza. Il consumo di latte A2 è inoltre, associato a concentrazioni più elevate della molecola antiossidante glutatione (GSH).
- L'ipotesi è che il latte A1 o A1/A2, che rilascia il peptide oppioidi BCM7 in seguito alla digestione gastrica, abbia un effetto diretto sulla muscolatura dell'intestino, rallentando il transito e che questo primo fenomeno (una maggior permanenza delle feci nell'intestino) induca i fenomeni di infiammazione osservati. Il peptide BCM7, inoltre, diminuisce la biodisponibilità di cisteina, un aminoacido necessario per la sintesi della molecola antiossidante glutatione da parte dell'organismo.

BIBLIOGRAFIA

1. EFSA (European Food Safety Authority) 2009. Review of the potential health impact of beta-casomorphins and related peptides. EFSA Sci. Rep. 231, 1–107.
2. Brooke-Taylor et al. 2017. Systematic Review of the Gastrointestinal Effects of A1 Compared with A2 b-Casein, *Adv Nutr* 2017;8:739–48.
3. Pal et al. 2015. Milk Intolerance, Beta-Casein and Lactose. *Nutrients* 2015, 7, 7285-7297.
4. Barnett et al. 2014. Dietary A1 β -casein affects gastrointestinal transit time, dipeptidyl peptidase-4 activity, and inflammatory status relative to A2 β -casein in Wistar rats. *Int J Food Sci Nutr*, 65: 720–727.
5. Ul-Haq et al., 2014. Comparative evaluation of cow b-casein variants (A1/A2) consumption on Th2-mediated inflammatory response in mouse gut. *Eur J Nutr* 53:1039–1049.
6. Crowley et al., 2013. Does Milk Cause Constipation? A Crossover Dietary Trial. *Nutrients* 2013, 5, 253-266.
7. Pal et al, 2014. Milk Intolerance, Beta-Casein and Lactose. *Nutrients* 2015, 7, 7285-7297.
8. Jianqin et al., 2016. Effects of milk containing only A2 beta casein versus milk containing both A1 and A2 beta casein proteins on gastrointestinal physiology, symptoms of discomfort, and cognitive behavior of people with self-reported intolerance to traditional cows' milk. *Nutrition Journal* (2016) 15:35.
9. Deth et al., 2017. Clinical evaluation of glutathione concentrations after consumption of milk containing different subtypes of β -casein: results from a randomized, cross-over clinical trial. *Nutrition Journal* (2016) 15:82.